



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Igiene Dentale

**Parodontiti e Artrite Reumatoide:
correlazione e ruolo dell'*Aggregatibacter
actinomycetemcomitans***

Relatore: Chiar.ma
Prof.ssa Rippo Maria Rita

Tesi di Laurea di:
Ndini Diona

A.A. 2019/2020

*Alla mia famiglia e a Soni,
grazie per avermi sostenuto e accompagnato
in questo percorso universitario.*

Indice

1. Introduzione.....	4
2. La Parodontite	6
2.1 Definizione ed epidemiologia.....	6
2.2 Eziopatogenesi della parodontite.....	7
2.2.1 Microbiologia	7
2.2.2 Interazione tra ospite e microrganismi patogeni.....	9
2.2.2.1 Fattori di virulenza microbici	9
2.2.2.2 Processi di difesa dell'ospite	10
2.3 Fattori di rischio della parodontite	13
2.4 Parodontite e correlazione con malattie sistemiche.....	16
2.5 Nuova classificazione della parodontite	19
2.6 La Terapia	21
3. Artrite reumatoide	25
3.1 Definizione ed epidemiologia.....	25
3.2 Patogenesi dell'artrite reumatoide.....	26
3.3 Fattori di rischio	29
3.3.1 Predisposizione genetica	29
3.3.2 Età e genere	30
3.3.3 Fumo.....	31
3.3.4 Fattori socioeconomici	31
3.3.5 Agenti infettivi	32
3.3.6 Fattori dietetici	32
3.4 Quadro clinico	33
3.5 Diagnosi	35
3.6 Prevenzione e terapia.....	37
4. Correlazione tra la parodontite e l'artrite reumatoide	41
4.1 Ruolo del microbioma orale nello sviluppo dell'AR.....	43
4.1.1 Il processo di citrullinazione	44
4.1.1.1 Ruolo dell'Aggregatibacter actinomycetemcomitans nell'AR.....	46
4.2 Modello a "due colpi" che associa la parodontite e l'artrite reumatoide.....	52
4.3 Suscettibilità genetica.....	53
4.4 Associazione terapeutica in AR e PD.....	54
4.4.1 Effetti del trattamento dell'AR su PD	54

4.4.2	Effetti del trattamento della PD sull'AR	55
5	Conclusioni.....	58
	Bibliografia.....	62

1. Introduzione

Da diversi anni gli studi scientifici si sono concentrati sulla relazione tra parodontite e diverse malattie sistemiche tra cui l'artrite reumatoide (AR). Le ricerche svolte fino ad ora hanno ben definito il ruolo del *Porphyromonas gingivalis*, un batterio Gram - appartenente al gruppo rosso di Socransky (batterio parodontopatogeno), come uno dei fattori eziologici nell'AR. Esso infatti è capace di penetrare la barriera gengivale, immettersi nella circolazione sanguigna e raggiungere anche organi distanti. Gli studi hanno rilevato la presenza di *P. gingivalis* nel siero e nel liquido sinoviale di pazienti con artrite reumatoide e dimostrato un ruolo nell'aggressione dei condrociti umani nel ginocchio [1]. La mia ricerca di tesi si concentra però, sul ruolo emergente di un altro batterio parodontopatogeno, l'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, appartenente al gruppo viola di Socransky, che può agire attraverso un suo fattore di virulenza: la leucotossina A [2].

La conoscenza delle relazioni esistenti tra parodontiti e altre malattie è fondamentale per noi igienisti; il continuo studio e approfondimento ci rende professionisti capaci e utili nella prevenzione. In questi anni di studio, mi sono state trasmesse varie nozioni che hanno stimolato la mia curiosità e il mio interesse ad approfondire, documentarmi ed informarmi sulle varie patologie orali, in particolare la parodontite, e la sua relazione con le patologie sistemiche. Il mio lavoro di tesi è organizzato in cinque capitoli. Il primo introduce l'argomento; il secondo e il terzo trattano della parodontite e dell'artrite reumatoide illustrandone l'eziologia, i fattori di rischio, la diagnosi, la prevenzione e la cura. Il quarto capitolo mette in luce, attraverso studi scientifici, la relazione tra la parodontite e l'artrite reumatoide; partendo dal ruolo del microbioma orale nello sviluppo dell'AR, ci addentriamo nei meccanismi di *A. actinomycetemcomitans* nell'AR. Il quinto ed ultimo capitolo, la conclusione, oltre a riportare

gli studi più evidenti che sostengono la relazione tra le due patologie, affronta il ruolo dell'igienista dentale nei confronti dei pazienti con artrite reumatoide.

2. La Parodontite

2.1 Definizione ed epidemiologia

La parodontite è una malattia infiammatoria cronica multifattoriale associata a biofilm di placca disbiotica e caratterizzata dalla progressiva distruzione dell'apparato di supporto del dente. Le sue caratteristiche principali includono la perdita del supporto del tessuto parodontale, che si manifesta attraverso la perdita di attacco clinico (CAL), la perdita di osso alveolare valutata radiograficamente, la presenza di tasche parodontali e il sanguinamento gengivale [3].

Lo studio di Eke e collaboratori utilizzando i dati NHANES del 2009-2012, conferma che la parodontite colpisce il 46% della popolazione adulta con età ≥ 30 anni negli Stati Uniti (rappresenta circa 64,7 milioni di persone) di cui l'8,9% manifesta una forma aggressiva della malattia. Inoltre questo studio indica che complessivamente, nella casistica studiata; 7066 partecipanti sono stati sottoposti ad un esame parodontale completo di cui il 3,8% di tutti i siti parodontali (10,6% di tutti i denti) aveva PDD ≥ 4 mm e il 19,3% dei siti (37,4% denti) aveva CAL ≥ 3 mm.

Inoltre lo studio prevalenza suggerisce che la parodontite è positivamente associata all'aumento dell'età ed è più alta tra i maschi; negli ispanici (63,5%) e nei neri non ispanici (59,1%), seguiti dagli americani asiatici non ispanici (50,0%) e più bassa nei bianchi non ispanici (40,8%). La prevalenza variava inoltre di due volte tra il livello più basso e quello più alto di status socioeconomico, definito dalla povertà o dall'istruzione [4].

La malattia parodontale colpisce in Italia circa il 60% della popolazione. Circa il 10% manifesta forme avanzate. Particolarmente colpite sono la fascia di età compresa tra i 35 ed i 44 anni [5].

Il risultato finale della parodontite è la perdita/estrazione di denti che non sono più in grado di supportare le richieste funzionali, causando un impatto significativo sulla qualità della vita correlata alla salute orale.

2.2 Eziopatogenesi della parodontite

2.2.1 Microbiologia

L'agente eziologico della parodontite è il deposito di specifici batteri definito placca batterica. Grazie a Listgarten, [6] e le sue prime immagini al microscopio elettronico di infiltrazione di spirochete nei tessuti gengivali da pazienti con gengivite ulcerosa necrotizzante, l'invasività dei batteri orali è emersa come un meccanismo potenzialmente importante nelle fasi iniziali e nella progressione della malattia parodontale. L'invasione tissutale consente il rilascio diretto di prodotti batterici distruttivi [7] ed i contenuti lisosomiali da parte di neutrofili nei tessuti parodontali [8]. La risposta infiammatoria indotta dai batteri infatti se da un lato svolge un'azione protettiva nei confronti del nostro organismo, ostacolando l'invasione dei batteri all'interno dei tessuti, dall'altro, se persistente e disregolata, causa distruzione irreversibile del parodonto [9]. La situazione è aggravata dai meccanismi di resistenza che i batteri hanno sviluppato per eludere le difese dell'ospite: quelli invasivi penetrano e rimangono all'interno delle cellule epiteliali ricche di nutrienti, dove possono replicarsi e diffondersi alle cellule vicine [10]. Inoltre, studi *in vitro* hanno dimostrato che *Porphyromonas gingivalis* impedisce la migrazione transepiteliale dei neutrofili e impedisce alle cellule epiteliali di secernere IL-8 in risposta alla stimolazione batterica [11]. Diversi studi hanno anche suggerito che i batteri parodontali sopprimono attivamente l'immunità cellulo-mediata e questo, presumibilmente, contribuisce allo sviluppo della lesione parodontale [12]. In questa situazione il trattamento parodontale standard è compromesso in quanto i batteri intracellulari hanno meno probabilità di essere rimossi fisicamente mediante scaling e root planing [13] e sono più resistenti agli antibiotici [14].

La placca dentale viene definita come un deposito microbico naturale costituente un biofilm che contiene batteri immersi in una matrice intermicrobica, adesa alla superficie del dente e composta da polimeri batterici extracellulari e prodotti di essudazione salivari e gengivali [15]. Il biofilm fornisce un ambiente protettivo per i batteri e favorisce il loro metabolismo come non sarebbe possibile se essi si trovassero allo stato libero [16].

Inizialmente la placca dentale veniva considerata come una biomassa che, producendo una varietà di fattori irritanti, come acidi ed endotossine, distruggeva i tessuti di sostegno dei denti, senza considerare biologicamente rilevanti differenze della sua composizione (ipotesi della placca non specifica) [17]. In seguito è stata focalizzata l'attenzione sugli specifici batteri che determinano la risposta infiammatoria ed è stato scoperto che la suscettibilità delle zone infiammate a subire una distruzione permanente di tessuto è di natura specifica in quanto non tutte le lesioni causate da gengivite progrediscono in parodontite. Alcuni studi hanno indicato un più alto rischio di distruzione parodontale in siti colonizzati da determinati patogeni piuttosto che altri (ipotesi della placca specifica) [18].

Sono circa 600 le specie batteriche riscontrate nel cavo orale e 415 quelle identificate a livello sottogengivale in associazione a placca dentale. I patogeni identificati più frequentemente includono tre specie aerobiche: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus* e *Eikenella corrodens* e sette specie anaerobiche: *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eubacterium* e spirochete [19].

L'associazione di questi batteri all'interno del biofilm non è casuale: sono stati fino ad ora riconosciuti gruppi di specie batteriche strettamente associate e definiti come complessi di vario colore in base agli aspetti clinici derivanti dalla loro colonizzazione [20]. I primi colonizzatori delle superfici dentali sono le specie batteriche appartenenti ai gruppi: 1) giallo, costituito da sei

specie del genere *Streptococcus* (*Streptococcus sanguis*, *S. oralis*, *S. mitis*, *S. gordonii*, *S. anginosus* e *S. intermedius*); 2) verde, formato da *Eikenella corrodens*, *Captocytophagia spp.*; 3) porpora, formato da *A. actinomycetemcomitans*, *P. micros*, *P. melaninogenica*, *E. saburreum*; 4) arancione, formato da *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*; 5) rosso, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*.

I complessi arancione e rosso, prevalentemente Gram – costituiscono i principali agenti eziologici delle parodontiti e colonizzano, invece, le superfici dentali per ultimi.

L'ultimo gruppo è correlato alla profondità delle tasche parodontali e al sanguinamento al sondaggio quindi alla progressione della malattia.

2.2.2 Interazione tra ospite e microrganismi patogeni

La distruzione dei tessuti parodontali, come detto, non è causata esclusivamente dai batteri parodontopatogeni bensì dalla reciproca influenza instaurata tra parassita e ospite, che permette di innescare dei meccanismi di autodistruzione; la patogenicità dei microrganismi è infatti correlata tanto alla virulenza dei batteri stessi quanto ai sistemi di difesa innati e adattativi dell'ospite.

2.2.2.1 Fattori di virulenza microbici

Alla base del meccanismo tramite cui i batteri parodontopatogeni riescono a causare e sostenere la malattia parodontale vi sono delle sostanze, definite fattori di virulenza, prodotte o espresse dai batteri stessi, che direttamente o indirettamente sono dannose per l'ospite. Alcune di queste sostanze possono danneggiare direttamente le cellule e i tessuti parodontali, altre possono determinare l'eccessiva attivazione dei sistemi di difesa dell'ospite che danneggiano secondariamente il parodonto (Fig.1) [21]. Il principale effetto nocivo è rappresentato dalla risposta immunitaria dell'ospite contro gli antigeni presentati dai microbi [22].

Questi fattori sono capaci di stimolare sia la risposta infiammatoria che immunitaria; essi attivano i mediatori chimici dell'infiammazione che favoriscono la permeabilità vascolare, la chemiotassi di cellule infiammatorie all'interno dei tessuti, la produzione di citochine da parte dei macrofagi, quali il TNF (fattore di necrosi tumorale) e IL-1 (interleuchina 1) e di altre molecole pro infiammatorie e l'attivazione del complemento per la via alternativa con la produzione delle anafilotossine C3a e C5a [23].

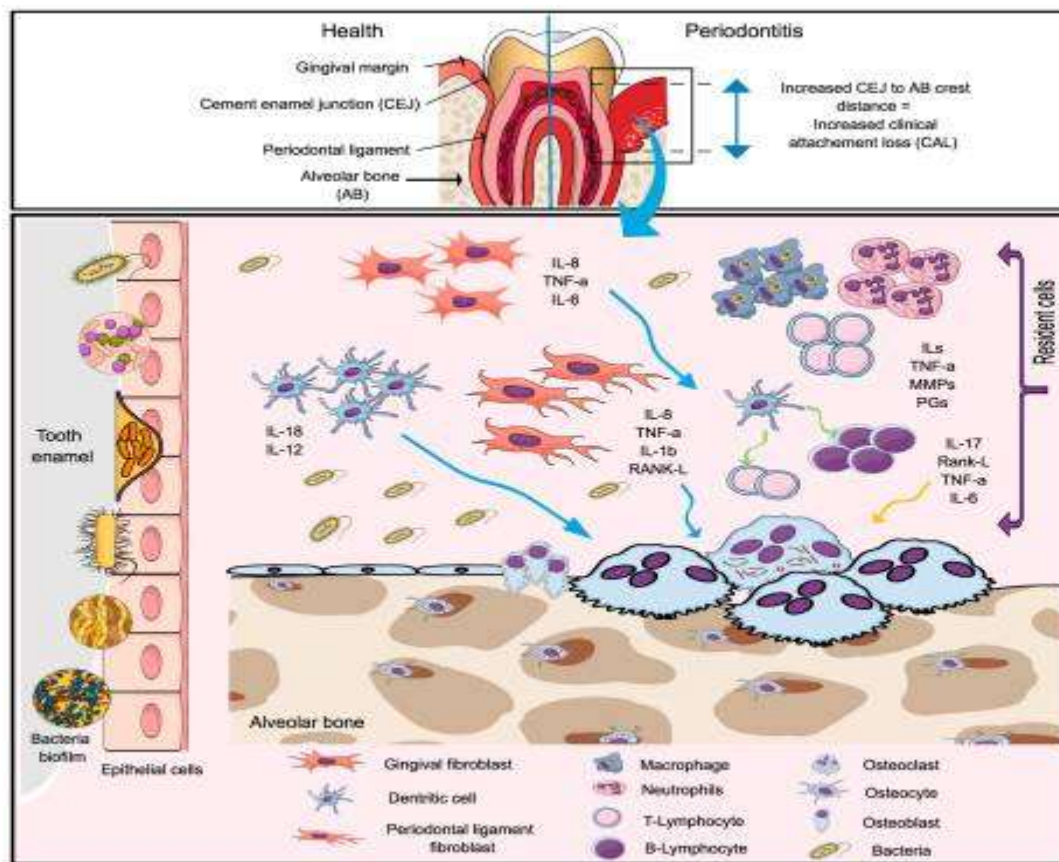


Figura 1. Patogenesi della parodontite [21].

2.2.2.2 Processi di difesa dell'ospite

I meccanismi di difesa dell'ospite possono essere suddivisi in due grandi famiglie: le risposte innate, anche dette non specifiche e quelle adattative (o specifiche).

Risposte innate. Nell'ambito dei meccanismi di difesa innata vanno annoverati oltre alle cellule e alle molecole infiammatorie, le barriere meccaniche delle superfici epiteliali. Le cellule dell'epitelio giunzionale svolgono diverse funzioni protettive: in condizioni normali fisiologiche sono strettamente adese alla superficie dentale e costituiscono la prima barriera che si oppone all'ingresso dei patogeni; in secondo luogo il continuo processo di esfoliazione a cui sono sottoposte rende difficoltosa la colonizzazione batterica; inoltre le cellule epiteliali sono in grado di liberare citochine (IL-1, IL-8, TNF) e altre molecole con azione difensiva, e potenziante la reazione infiammatoria. Anche la saliva e il fluido crevicolare svolgono una funzione protettiva sia per la loro azione meccanica sia per il contenuto di sostanze ad azione battericida come la lattoferrina, gli anticorpi, le proteasi, gli agenti antibatterici salivari e le proteine del complemento. Le *proteasi* sono gli enzimi protagonisti nei processi distruttivi della parodontite. Tra queste, le endopeptidasi scindono i legami presenti nelle catene polipeptidiche dei loro substrati e le esopeptidasi che invece agiscono nella porzione terminale della catena polipeptidica; le *metallo proteinasi* (MMP) sono responsabili del rimodellamento e della degradazione dei componenti della matrice in particolar modo del collagene [24]. Tra i componenti di natura chimica importanti nelle risposte innate vanno sicuramente menzionate le citochine, proteine solubili che, oltre ad innescare e sostenere la risposta infiammatoria, regolano la crescita e la differenziazione cellulare ed hanno un ruolo chiave nella distruzione tissutale: alcune di esse (IL-1, IL-6 e TNF) infatti stimolano il riassorbimento osseo, ma non sono le uniche, recentemente infatti è stato attribuito un ruolo anche all' IL-17 che sembrerebbe essere coinvolta nella patogenesi della parodontite [25]. Si tratta di una citochina pro-infiammatoria, prodotta dai PMN, che stimola la produzione di altri mediatori, come IL-6 e MMP e induce la degradazione dei tessuti parodontali.

Le *prostaglandine E2* derivano dall'acido arachidonico e sono invece mediatori dell'inflammazione di natura lipidica che, nel cavo orale, agiscono sui fibroblasti e sugli osteoclasti stimolando la produzione di MMP ed il riassorbimento osseo e inducono la produzione di citochine proinflammatorie da parte di varie cellule. Tra queste cellule, nel solco gengivale, sia in condizioni normali che patologiche, si trovano i *leucociti polimorfonucleati* (PMN), reclutati in risposta a fattori chemiotattici ivi presenti o prodotti da batteri presenti nel biofilm. I PMN rappresentano la prima linea di difesa presente nel solco gengivale e ciò è dimostrato dal fatto che pazienti con disfunzioni a carico dei neutrofilii presentano lesioni parodontali più gravi. Alcuni di essi, nei granuli primari e secondari contengono enzimi lisosomiali quali l'elastasi e la lattoferrina in grado di distruggere i tessuti parodontali una volta liberati nell'ambiente extracellulare [26].

Risposte adattative. Queste sono rappresentate dall'immunità adattativa, la più efficace in quanto caratterizzata da un'elevata specificità antigenica.

In particolare, la *risposta immunitaria cellulo mediata* inizia quando l'antigene della placca microbica penetrato all'interno del tessuto connettivo, viene processato dalle cellule presentanti l'antigene (cellule di Langerhans, macrofagi e cellule dendritiche) e poi presentato tramite il complesso maggiore di istocompatibilità (HLA nell'uomo) alle cellule T helper che a loro volta, producendo citochine, coordineranno e guideranno la risposta più adatta all'eliminazione di quello stesso antigene [27].

È stato dimostrato che gli stadi iniziali delle lesioni parodontali sono caratterizzati da un aumento dei livelli di cellule T helper e macrofagi, mentre gli stadi avanzati da un aumento dei livelli di cellule B e plasmacellule [28].

La *Risposta cellulare umorale* è rappresentata dai linfociti B e dalle plasmacellule, che producono anticorpi specifici, rilasciati poi nel fluido crevicolare e nel plasma che da un lato opsonizzano i batteri e dall'altro si legano strettamente alle fimbrie, prevenendo la colonizzazione batterica. Le cellule Th2 producono l'IL-4, IL-5 e IL-6 che attivano e stimolano la differenziazione delle cellule B in plasmacellule. Queste ultime producono gli anticorpi specifici o immunoglobuline all'interno dei fluidi quali, e in queste sedi riconoscono e legano l'antigene. Tramite questo legame l'anticorpo attiva differenti sistemi effettori, ad esempio il complemento, che, a sua volta media la migrazione e la fagocitosi da parte dei polimorfonucleati e dei macrofagi che eliminano in questo modo gli antigeni. Inoltre, gli anticorpi agiscono aggregando e agglutinando i microrganismi ed evitando l'adesione dei batteri all'epitelio. Mentre nella gengivite la quota preponderante dell'infiltrato infiammatorio è rappresentata dai macrofagi e PMN, nella parodontite avanzata essa è rappresentata dalle cellule B e dalle plasmacellule; è ragionevole pensare, quindi, che le funzioni delle cellule Th2 siano maggiori rispetto a quelle dipendenti dalle cellule Th1 nella parodontite [29].

2.3 Fattori di rischio della parodontite

Oltre ai già citati fattori di rischio batterici, l'insorgenza e la progressione della parodontite, dipendono anche da fattori legati all'ospite che vengono suddivisi in modificabili e non.

Tra i fattori non modificabili vi è sicuramente il **genotipo**: diversi studi in ambito genetico hanno indicato che il rischio di parodontite presenta una forte componente ereditaria [30].

Dagli studi sui nuclei familiari e sui gemelli monozigoti e dalle analisi del DNA è emerso infatti che la suscettibilità alle forme di malattia ad esordio precoce, in particolare la parodontite prepuberale e giovanile, è, almeno in parte, influenzata dal genotipo dell'ospite [31].

Sebbene i risultati degli studi sulla famiglia suggeriscano che i fattori ambientali sembrano

essere i principali determinanti della varianza nella parodontite adulta, i dati indicati dagli studi sui gemelli sottolineano l'importanza sia della componente genetica che di quella ambientale [30].

Un altro fattore di rischio non modificabile è l'**età**, sebbene ci sia una differenza sostanziale tra quella anagrafica e quella biologica: è stato stimato che le parodontiti severe affliggono 11% della popolazione mondiale con una prevalenza che aumenta con l'età, sebbene l'incidenza a livello globale è stata stimata intorno ai 38 anni di età [32].

L'ultimo importante, tra i fattori non modificabili è il **Sesso**: negli stati uniti e nella maggior parte delle popolazioni più sviluppate economicamente, gli individui di genere maschile presentano maggior perdita di attacco clinico, profondità di sondaggio e sanguinamento al sondaggio indipendentemente dall'età [33].

Se prendiamo in esame i fattori modificabili, il **livello socio economico** ha un ruolo incisivo: la parodontite infatti, pur colpendo ogni strato della popolazione, è più frequente nei segmenti disagiati della società ed in particolare nei soggetti che hanno difficoltà ad aver accesso ai servizi preventivi e alle cure odontoiatriche. L'occupazione e il livello di istruzione sembrano incidere sempre in relazione alla capacità di gestire l'igiene orale [34]

Negli ultimi 15 anni sono state condotte numerose indagini sulla relazione tra **fumo** e parodontite e ora esiste una notevole quantità di letteratura, comprendente studi sia trasversali che longitudinali ed epidemiologici che conferisce al fumo un ruolo di fattore di rischio per la parodontite [35]: i fumatori hanno una probabilità 3 volte maggiore di distruzione parodontale rispetto ai non fumatori. Tutti i maggiori studi dimostrano che nei fumatori si ottiene una minore riduzione di profondità di sondaggio, un minore guadagno di attacco clinico, minore rigenerazione parodontale sia nella terapia non chirurgica che in quella chirurgica, rispetto ai non fumatori [36]. Il fumo è ritenuto fattore predittivo principale nella risposta alla terapia.

Pazienti fumatori in mantenimento per 5 anni hanno il doppio della probabilità di perdita dei denti rispetto ai non fumatori [37].

Esiste una relazione diretta tra quantità di sigarette fumate/die e gravità della malattia, come anche numero di anni in cui si è fumato e severità della parodontite. La severità della perdita di attacco aumenta dello 0,5% nelle persone che fumano 1 sigaretta/die, mentre fumare da 10 a 20 sigarette/die aumenta la severità di perdita di attacco del 5%; oltre 20 sigarette/die del 10% rispettivamente (AAP report -1999 J.Periodontal). I meccanismi di azione del fumo di sigaretta e dei suoi prodotti derivati dalla combustione della nicotina sono stati descritti da Palmer e coll. (2005) [38]. In una revisione della letteratura in occasione del 5° Workshop della Federazione Europea di Parodontologia. Da tale revisione si evidenzia come il fumo abbia un effetto diretto sui meccanismi infiammatori e di risposta immunitaria. Studi istologici hanno riportato alterazioni vascolari nell'ambito dei tessuti parodontali di soggetti fumatori. In particolare, il fumo è in grado di indurre una neutrofilia sistemica, sebbene la tras migrazione attraverso la parete vascolare (diapedesi) risulta impedita. A questo evento si accompagnano fenomeni di alterazione della chemiotassi e della fagocitosi e un rilascio anormale di proteasi dalle stesse cellule neutrofile che così partecipano in modo determinante ai meccanismi di riassorbimento osseo. Tuttavia, è stato osservato, attraverso uno studio di coorte svolto in Nuova Zelanda su 810 giovani pazienti, che i soggetti fumatori che smettono di fumare mostrano un significativo e rapido miglioramento delle proprie condizioni cliniche [39].

Anche lo **stress** ha un ruolo patogenetico: fattori psicologici come lo stress, l'ansia e la depressione, possano avere un ruolo determinando un'alterazione della reazione infiammatoria indotta dall'accumulo di placca, a sua volta controllata dal rapporto fra sistema immunitario e attività neuroendocrina [40]. Lo stress cronico provoca una deregolazione della risposta immunitaria. Numerosi studi clinici hanno indagato la correlazione con la parodontite, in

particolare in relazione alla risposta cellulare. L'ipotalamo, in risposta agli stimoli stressori, rilascia corticotropina e arginina vasopressina che stimolano il rilascio dell'ormone adrenocorticotropico da parte della ghiandola pituitaria. A sua volta questo ormone agisce sulla corteccia stimolando il rilascio di ormoni glucocorticoidi soppressori della risposta immunitaria (tramite la riduzione di macrofagi e linfociti in circolo) ed inibitori della chemiotassi (macrofagi e neutrofilo PMN) [41].

2.4 Parodontite e correlazione con malattie sistemiche

Nell'ultimo decennio numerosi studi clinici ed epidemiologici hanno riportato un'associazione fra la parodontite e diverse malattie sistemiche fra cui l'aterosclerosi e le sue complicanze, il diabete e le nascite di neonati sottopeso [42]. Alcuni supportano l'ipotesi che batteri parodontopatogeni e le loro tossine possano raggiungere il torrente ematico effetti infettivi a distanza, [43]. Accanto all'ipotesi infettiva ha riscosso notevole interesse l'ipotesi infiammatoria sistemica, supportata dall'osservazione che nei pazienti affetti da grave parodontite sia presente una notevole risposta sistemica caratterizzata dall'aumento di citochine pro-infiammatorie [44] e proteine di fase acuta come la proteina C-reattiva [45]. Tale stato può promuovere l'insorgenza di altre malattie infiammatorie come l'aterosclerosi. A supporto di questa ipotesi vi è il dato del miglioramento dell'infiammazione sistemica stessa a seguito di terapia parodontale [46].

Tra le altre patologie correlate alla parodontite va annoverato il diabete: studi sia di tipo cross over che longitudinali hanno evidenziato nel diabete un importante fattore di rischio per la parodontite e nella parodontite un'importante complicanza del diabete, tanto da esserne stata definita come la "sesta complicanza" [47]. Il rischio per un soggetto diabetico di ammalarsi di

parodontite viene stimato essere da due a tre volte maggiore rispetto a quello di un soggetto non diabetico [48]. Il fatto che pazienti con inadeguato controllo glicemico possono avere un peggioramento delle condizioni parodontali e rispondere meno efficacemente alle terapie rispetto ad individui non diabetici è ben documentato da molto tempo. Un ampio studio epidemiologico condotto su più di 4300 soggetti della popolazione adulta americana ha indicato che nel diabetico poco controllato il rischio di ammalarsi di parodontite è di 2.9 volte superiore rispetto al soggetto sano, mentre nel diabetico ben compensato non sembrerebbe evidente un aumento di rischio [49]. Questa correlazione, globalmente accettata [50] è stata recentemente confermata in uno studio di coorte che ha concluso, all'interno di un'analisi multivariata, che il livello di controllo glicemico è il fattore di rischio più significativo associato all'insorgenza ed alla severità della parodontite nei soggetti diabetici [51]. Esiste una significativa evidenza che alla base di questa associazione potrebbero anche esserci altri meccanismi oltre a quelli associati alle più note complicanze del diabete mellito (retinopatia, neuropatia, ritardata data guarigione delle ferite) [52]. Tra questi la ridotta funzionalità dei granulociti neutrofili frequentemente presente nel diabete [53] e che sembrerebbe particolarmente espressa nei soggetti con diabete poco controllato [54], una risposta infiammatoria alterata alla cui base starebbe un'elevata produzione di citochine nel soggetto diabetico, una modificata omeostasi del collagene associata agli stati iperglicemici, e modificate modalità di guarigione delle ferite legata alle alterazioni micro vascolari che caratterizzano le principali problematiche fisiopatologiche del diabetico.

I risultati degli ultimi studi clinici hanno dimostrato come la parodontite influenzi sia il controllo che la progressione del diabete di tipo 2 e possa anche concorrere al suo sviluppo. Ci sono nuove forti evidenze che la parodontite cronica grave sia collegata all'innalzamento dei livelli glicemici misurati attraverso la valutazione della emoglobina glicata (HbA1c) [55].

La disseminazione sistemica di microrganismi Gram - come *P. gingivalis*, *T. forsythensis* e *Prevotella intermedia* aumenta notevolmente, nei diabetici, i mediatori dell'inflammazione come IL-6, proteina C reattiva e fibrinogeno, inducendo uno stato di infiammazione cronica sistemica. I diabetici con PD presentano elevati livelli sierici di citochine che possono peggiorare l'insulino resistenza e il controllo glicemico [56].

Un elevato numero di situazioni infiammatorie derivate da infezioni comuni, tra cui la parodontite, sono state considerate probabili promotori di aterogenesi e quindi fattori di rischio cardiovascolare e cerebrovascolare [57]. Un effetto diretto della parodontite sull'aterogenesi o sulla progressione della aterosclerosi potrebbe essere mediata dalla traslocazione di patogeni parodontali dal cavo orale al sistema circolatorio. Batteriemia è stata rilevata non solo dopo episodi di terapia parodontale attiva [58], ma anche dopo manipolazioni tissutali minori quali il sondaggio [59].

Il legame fra la parodontite ed il parto pre-termine di bambini sotto peso è stato riportato per la prima volta in uno studio clinico che risale al 1996 [60]. Da allora a oggi sono stati pubblicati numerosi studi clinici controllati che hanno confermato, l'esistenza di una correlazione fra la presenza di parodontite della madre e parto prematuro di bambini sotto-peso; il miglioramento delle condizioni di igiene orale e dello stato di salute parodontale delle donne durante la gravidanza infatti può ridurre il rischio di parto prematuro [61].

L'associazione tra obesità, sindrome metabolica e parodontite è stata ipotizzata come risultato dell'inflammazione cronica sistemica associata a tale condizione che ne aumenta la suscettibilità [62].

In merito alla relazione tra la parodontite (PD) e l'artrite reumatoide (RA), oggetto della mia tesi, si può intanto anticipare che sono entrambe malattie infiammatorie in cui l'infiltrazione leucocitaria ed i mediatori infiammatori inducono rispettivamente perdita di osso alveolare,

sinovite e distruzione articolare. L'attività dell'artrite è significativamente maggiore nei pazienti che soffrono di parodontite e diminuisce con il trattamento parodontale non chirurgico. Esiste inoltre una relazione significativa tra la gravità dell'attività di PD e AR [63].

2.5 Nuova classificazione della parodontite

La nuova classificazione delle malattie parodontali e peri-implantari del recente World Workshop di Chicago, avrà un impatto profondo e duraturo sulla pratica clinica in parodontologia e implantologia. Ci sono stati grandi cambiamenti rispetto alla precedente classificazione del 1999, dovuti all'evoluzione della comprensione scientifica delle condizioni parodontali e peri-implantari. Tra le differenze significative della nuova classificazione vi sono: l'inclusione per la prima volta di malattie e condizioni peri-implantari e la sostituzione della distinzione tra parodontite "cronica" e "aggressiva" con un modello che presenta stadi e gradi. Esistono evidenze sufficienti per considerare le parodontiti necrotizzanti una entità separata rispetto alle altre parodontiti. Inoltre, esistono evidenze sufficienti per considerare le parodontiti osservate nel contesto di malattie sistemiche che compromettono la risposta dell'ospite, come manifestazioni parodontali di quelle patologie.

La diagnosi deve essere fatta in base all'ICD (International statistical Classification Disease). Questa classificazione è stata proposta sulla base degli studi clinici e dell'evidenza scientifica, che impongono di considerare anche un parodonto trattato per malattia parodontale: la patologia potrebbe essere completamente risolta o solo rallentata. Nel classificare le parodontiti si è apparentemente semplificato individuando tre grandi gruppi di malattie parodontali che sono soggetti ad un ulteriore sistema di classificazione multidimensionale basato su stadi e gradi.

Gli stadi: dipendono grandemente dalla severità della malattia e dalla complessità della necessità di trattamento; sono determinati dopo aver considerato variabili come perdita di

attacco clinico, la perdita di osso, denti persi per parodontite, la profondità di sondaggio, la compromissione delle forcazioni, la mobilità dentale, il numero restante di denti, le disfunzioni masticatorie ed i difetti della cresta.

Il grado: fornisce informazioni ulteriori in relazione alla progressione della malattia, allo stato di salute generale, agli stili di vita e alle abitudini (fenotipo, fumo, iperglicemia)

(Tab.1) [64].

Forme di Parodontiti	
1. Malattie Parodontali Necrotizzanti	
a) Gengiviti Necrotizzanti	
b) Parodontiti Necrotizzanti	
c) Stomatiti Necrotizzanti	
2. Parodontiti come Manifestazione di Malattie Sistemiche	
3. Parodontiti	
a) Stadi: basati sulla Severità e Complessità del Trattamento	
I: Parodontite Iniziale	
II: Parodontite Moderata	
III: Parodontite Severa con potenziale ulteriore perdita di denti	
IV: Parodontite Severa con perdita potenziale della dentatura	
b) Estensione e Distribuzione: localizzata, generalizzata, distribuita su incisivi o molari	
c) Gradi: Evidenza o Rischio di rapida progressione, risposta al trattamento anticipata	
Grado A: Progressione Lieve	
Grado B: Progressione Moderata	
Grado C: Progressione Rapida	

Tabella 1. Forme di parodontiti [64].

2.6 La Terapia

Gli obiettivi principali della terapia sono: 1) eliminare la placca batterica sopra e sottogengivale e i fattori di rischio correlati alla malattia; 2) arrestare la progressione della malattia; 3) ottenere uno stato di salute, comfort, funzione ed estetica dell'apparato masticatorio; 4) prevenire la riacutizzazione della malattia (American Academy of Periodontology 2000).

L'esito della terapia parodontale dipende in larga misura dalla capacità dell'operatore di rimuovere la placca sottogengivale e dalla motivazione e capacità del paziente di praticare un'adeguata igiene domiciliare. Lindhe e Nyman dimostrarono che, anche a distanza di 5 anni dal trattamento chirurgico, il mantenimento di indici di placca molto bassi favorisce l'assenza di perdita di attacco clinica e radiografica [65]. L'iter terapeutico consigliato dall'American Academy of Periodontology (2000) prevede diverse fasi di intervento: una prima fase chiamata *Terapia Causale*, atta a rimuovere l'agente microbico, seguita da vari *trattamenti chirurgici* al fine di ripristinare una corretta architettura dei tessuti parodontali.

La **terapia causale** comprende informazione, istruzione e motivazione del paziente ad una corretta igiene orale quotidiana domiciliare [66].

- L'informazione del paziente dovrebbe comprendere una serie di indicazioni adeguate sulla storia clinica della malattia parodontale, partendo dall'osservazione della bocca e spiegando i metodi diagnostici ed i protocolli terapeutici utilizzati dall'odontoiatra [67].
- Il clinico deve cercare di fornire a ciascun paziente un modello comportamentale riguardante l'igiene orale personale adeguato alle sue necessità. Le istruzioni di igiene orale devono riguardare le metodiche appropriate di rimozione meccanica della placca batterica del cavo orale utilizzo di spazzolino e strumenti per la pulizia delle superfici approssimali [68]. Il controllo meccanico della placca sopragengivale può essere

affiancato da un controllo chimico, tenendo però in considerazione il fatto che, a lungo termine, gli agenti chimici antiplacca mostrano una riduzione dei benefici e la comparsa di effetti indesiderati [69]. La clorexidina è l'agente antiplacca più efficace e trova indicazione quando il paziente non è in grado di eseguire correttamente le manovre di igiene orale meccaniche.

- Controllo dei fattori che influenzano la progressione della malattia, quali il fumo ed il diabete [70]. L'informazione del paziente dovrebbe interessare alcuni aspetti comportamentali, in modo da influire su fattori di rischio potenzialmente modificabili, quali il fumo [71], [34] e patologie sistemiche (diabete mellito) [72].

Oltre a questo aspetto importante, ovviamente la terapia include:

- Rimozione della placca batterica e del tartaro sopragengivale e sottogengivale con metodiche di detartrasi. La rimozione del tartaro può essere eseguita con uguale efficacia con strumenti sonici, ultrasonici e manuali [73].
- Eliminazione di *fattori ritentivi* di placca sopragengivali e sottogengivali, quali otturazioni e margini protesici debordanti [74], carie, tartaro, cemento radicolare contaminato [75] per favorire le manovre di igiene orale e per ristabilire un'anatomia dento-gengivale favorevole al controllo di placca.
- Lucidatura e rifinitura delle superfici dentali [76].

La **terapia meccanica non chirurgica** (levigatura radicolare) deve costituire il trattamento di base delle parodontiti. Essa prevede la strumentazione meccanica, sopra e sottogengivale, delle superfici radicolari, allo scopo di renderle biologicamente compatibili con i tessuti parodontali mediante l'eliminazione dei depositi duri e molli [77].

Il trattamento meccanico può essere effettuato con l'utilizzazione di strumenti manuali, ad ultrasuoni e sonici. L'efficacia dei suddetti tipi di strumenti per quanto riguarda la rimozione dei depositi duri e molli si è dimostrata sovrapponibile [78].

La **terapia antimicrobica** può essere sistemica o topica.

Terapia sistemica: l'obiettivo è concorrere alla massima riduzione dei microrganismi patogeni parodontali in situazioni cliniche quali: ascessi parodontali, parodontiti ad insorgenza precoce, parodontiti refrattarie al trattamento meccanico, gengivite necrotizzante, parodontite necrotizzante [79]. Con l'eccezione delle infezioni acute, gli antibiotici non devono essere somministrati senza una precedente terapia meccanica e in assenza di un controllo ottimale della placca da parte del paziente [80].

Terapia antimicrobica topica: la terapia antimicrobica topica ha lo scopo di ridurre la microflora patogena in siti localizzati che non rispondono alla terapia meccanica [81]. Si esegue mediante l'uso di sostanze antimicrobiche applicate localmente quali: fibre di tetraciclina HCl, gel di metronidazolo, polimero di doxiciclina HCl, minociclina HCl (pomata), chips di clorexidina.

Il **trattamento chirurgico** deve essere considerato come un mezzo aggiuntivo alla terapia causale e alla terapia meccanica non chirurgica [77]. Le diverse tecniche chirurgiche devono essere valutate primariamente in base alla loro capacità di ridurre tasche profonde e correggere altre situazioni che favoriscono l'accumulo di placca batterica, quali alterazioni dell'architettura gengivale ed ossea o coinvolgimento delle forcazioni [82].

3. Artrite reumatoide

3.1 Definizione ed epidemiologia

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia autoimmune cronica, rappresentata da infiammazione sinoviale e iperplasia che portano a danni irreversibili della cartilagine e dell'osso nelle articolazioni, perdita di funzionalità, dolore cronico e disabilità progressiva (rigidità, gonfiore e deformazione delle articolazioni) [83]. Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità, la prevalenza dell'artrite reumatoide nel mondo è tra lo 0,3 e l'1%, ed è tre volte più diffusa nelle donne e nei paesi industrializzati. Anche se nella maggior parte dei casi le artriti colpiscono la popolazione anziana, la malattia ha un'alta prevalenza anche nella popolazione giovane, con conseguenze enormi sia sul piano sociale che economico. Taluni studi documentano come, in altre nazioni quali Regno Unito e USA, sia dimostrabile una progressiva diminuzione negli ultimi decenni della incidenza dell'artrite reumatoide, dando corpo al possibile ruolo di fattori ambientali nella eziologia, per altro non ancora definita, della patologia [84]. Limitatamente all'area europea, l'artrite reumatoide sembra essere più frequente nelle popolazioni del Nord Europa; nelle popolazioni del bacino del Mediterraneo, sembra essere meno severa [85]. In Italia, il rapporto Istat "Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari", pubblicato nel 2001 e relativo all'anno 1999, rileva che le persone che dichiarano di soffrire di una malattia cronica sono circa il 47% (50,9% delle donne e 43% degli uomini). Tra queste, le artriti sono le malattie più frequentemente dichiarate (oltre il 18 %, con un 22,8% tra le donne e 13,6% tra gli uomini). Secondo i dati proposti dall'Associazione nazionale malati reumatici, in Italia ci sono oltre 5 milioni di persone affette da questa condizione, circa il 10% della popolazione.

3.2 Patogenesi dell'artrite reumatoide

L'eziopatogenesi della malattia non è completamente conosciuta. L'ipotesi che attualmente gode di maggiori consensi prevede che la malattia si sviluppi quando in un individuo geneticamente predisposto agisce un antigene scatenante (ancora sconosciuto). Tale incontro determinerebbe un'attivazione del sistema immunitario che, attraverso una complessa serie di eventi coinvolgenti sia l'immunità umorale che quella cellulare, porterebbe allo sviluppo di un processo infiammatorio acuto e successivamente al suo auto mantenimento e alla cronicizzazione [86]. All'inizio, infatti, è probabilmente uno stimolo (trigger) ambientale a scatenare la malattia nell'individuo geneticamente suscettibile. In modo particolare nei soggetti portatori dello "shared epitope" HLA-DRB1 è stato calcolato che il rischio di contrarre la malattia è 4-5 volte superiore a quello DR4-negativi. Sembra anche che tale antigene, oltre ad essere responsabile della suscettibilità all'AR sia anche correlato alla gravità della malattia. La natura dell'antigene in grado di scatenare la malattia è ancora sconosciuta, nonostante siano stati presi in considerazione numerosi antigeni esogeni ed endogeni. La deregolazione del sistema immunitario è inoltre dimostrata dalla presenza di autoanticorpi, sia nel siero che nella sinovia, la cui comparsa può precedere le manifestazioni cliniche di diversi anni [87]. Il primo autoanticorpo riscontrato è stato descritto da Waaler nel 1940 come Fattore Reumatoide (FR), diretto contro la regione Fc delle IgG; in seguito ne sono stati scoperti molti altri, diretti contro un ampio spettro di componenti cartilaginee, proteine, enzimi, proteine nucleari e contro il peptide ciclico citrullinato. Il livello di anticorpi anti-proteina citrullinata (ACPA) è un marker altamente specifico della malattia (specificità del 95-98%) [88] e ha dimostrato di essere presente nel siero del 70% dei pazienti con AR fino a un decennio prima della diagnosi efficace iniziale [89]. L'ACPA può essere rilevato mediante un test diagnostico basato sulla reattività contro il peptide citrullinato ciclico sintetico (anti-CCP) [90]. Tali anticorpi riconoscono

proteine che abbiano subito il processo di citrullinazione, termine con cui si indica una modificazione post-traduzionale in seguito alla quale i residui di arginina vengono convertiti in un aminoacido atipico, la citrullina appunto, in presenza di un enzima chiamato PAD (peptidyl arginine deiminase) [91]. La citrullinazione è un fenomeno fisiologico che sembra essere importante per la degradazione delle proteine intracellulari in corso di apoptosi, ma evidentemente tali modificazioni possono evocare, in alcuni soggetti, una risposta autoreattiva. Tale quadro composito dimostra che l'AR non ha come target un unico autoantigene e avvalorando così l'ipotesi della presenza di un'accumulata autoreattività, sia nei linfociti B che in quelli T [92]. I fattori di rischio genetici noti sono numerosi: il più importante è probabilmente la presenza dell'allele HLA-DRB1 SE, che codifica per la catena beta di una molecola MHC di classe II, espressa dai linfociti T CD4+. Al legame tra APC (cellule che presentano l'antigene) e linfocita T fa seguito l'attivazione del linfocita T, con successiva proliferazione, maturazione e differenziazione verso le linee TH1, produttrice di TNF- α e IFN- γ , e TH17, produttrice di IL-6, IL-17 e GM-CSF [93]. La presenza di specifici alleli che regolano l'attività delle cellule T, come i geni PTNP22 e il gene codificante per CTLA4, favoriscono la proliferazione di questi cloni autoreattivi. I linfociti B stimolati dai linfociti T attivati proliferano all'interno del cavo articolare e maturano in plasmacellule produttrici di autoanticorpi, tra cui Fattore Reumatoide e anticorpi anti peptidi citrullinati: questi anticorpi formano immunocomplessi che legano il complemento con conseguente rilascio di chemochine proinfiammatorie e sostanze chemiotattiche. Macrofagi e fibroblasti sinoviali sono anch'essi coinvolti nel processo patogenetico attraverso la liberazione di citochine proinfiammatorie quali TNF- α , IL-1 e IL-6; il TNF- α è tra le principali citochine coinvolte nella genesi dei processi infiammatori: aumenta l'espressione di molecole di adesione sulle cellule endoteliali quali ICAM e VCAM, favorendo l'adesione dei neutrofili e la loro successiva migrazione dal circolo all'interno del cavo

articolare, stimola l'angiogenesi, sensibilizza i recettori dolorifici e stimola la distruzione del tessuto osseo attivando gli osteoclasti. Le metalloproteasi della matrice (MMP) liberate dai fibroblasti sono inoltre causa della degradazione della cartilagine articolare. L'artrite erosiva si sviluppa quando al processo infiammatorio si associa l'attivazione degli osteoclasti. I precursori degli osteoclasti stimolati da GM-CSF esprimono RANK che lega il RANKL espresso dai sinoviociti e dai linfociti T stimolati da TNF- α , IL-1 e IL-6 e IL-17: il legame RANK-RANKL induce la differenziazione dei precursori ad osteoclasti maturi che rilasciano catepsina K che lisa il collagene del tessuto osseo; la contemporanea inibizione dell'attività osteoblastica operata da vie di segnale legate al TNF- α favorisce la progressiva perdita di tessuto osseo [94]. I principali eventi cellulari e molecolari nella patogenesi dell'AR sono rappresentati nella figura 2 (Fig.2) [21].

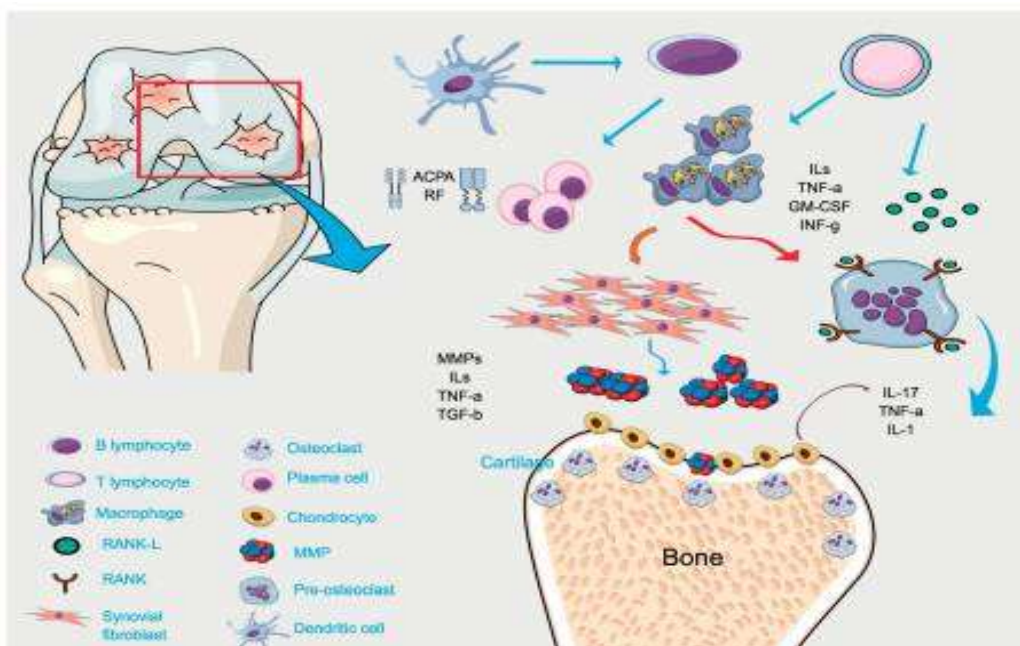


Figura 2. La patogenesi della artrite reumatoide [21].

3.3 Fattori di rischio

L'artrite reumatoide è ad eziologia multifattoriale, come molte altre malattie autoimmuni: i fattori predisponenti sono sia non modificabili (genetici, età, genere) che modificabili (ambiente, dieta, abitudini e stili di vita).

3.3.1 Predisposizione genetica

L'artrite reumatoide è caratterizzata da un importante grado di familiarità: il parente di primo grado di un paziente malato di artrite reumatoide ha un rischio 2-4 volte superiore di sviluppare la malattia rispetto alla popolazione generale [95]. I geni noti per conferire maggior rischio di artrite reumatoide sono numerosi, tra questi si ricordano: alcune varianti alleliche del gene HLA-DRB1, raggruppate nel cosiddetto gruppo HLA-DRB1 SE.

È interessante notare che sembrano esserci differenze nella forza dell'associazione tra i diversi alleli. Ad esempio, HLA DRB1 * 0404 è un fattore di suscettibilità molto più forte di HLA DRB1 * 0101 [96]. Sebbene sia stato suggerito che gli alleli di suscettibilità condividano tutti un singolo epitopo [97], è difficile spiegare il rischio variabile con questo modello. Inoltre, il rischio di malattia è correlato non solo alla presenza di un singolo allele, ma anche all'intero genotipo HLA DRB1 [98]. Gli individui portatori del cosiddetto genotipo "eterozigote composto" HLA DRB * 0401 / * 0404 hanno quindi un rischio sostanzialmente maggiore rispetto, ad esempio, agli individui portatori di alleli HLA DRB * 0101 singoli.

Nei pazienti con AR e negatività per ACPA (circa il 30%) il principale fattore di rischio genetico è rappresentato dall'espressione della molecola HLA-DR3, parte integrante di un alotipo in cui sono comprese regioni che codificano per citochine proinfiammatorie come il TNF. Pertanto, è lecito ipotizzare che la presenza di questo marcatore possa influire sulla suscettibilità alla risposta infiammatoria, oppure possa favorire la produzione di un altro sistema autoanticorpale, non ancora identificato [99].

I progressi degli ultimi anni nelle metodiche di tipizzazione genetica hanno permesso di associare all'AR molte altre varianti genetiche oltre allo SE e agli alleli HLA di classe II. Un singolo polimorfismo nucleotidico (SNP) in posizione 1858 (C→T) nella tirosin fosfatasi PTPN22, enzima implicato nell'inibizione del segnale recettoriale delle cellule T e B, è stato dimostrato come fattore di rischio indipendente nei pazienti con AR e ACPA. Si ritiene che tale mutazione riduca la soglia di attivazione dei linfociti T e B facilitando lo sviluppo di cloni autoreattivi. Recenti studi condotti utilizzando genome-wide test su numerosi SNPs hanno dimostrato l'associazione tra AR con positività per ACPA e diversi altri polimorfismi quali quelli nelle regioni che codificano per STAT4 (signal transducer and activator of transcription 4, fattore trascrizionale coinvolto nella differenziazione di Th-1 e Th-17), TNFAIP3 (tumor necrosis factor- α induced protein 3) e TRAF-1 (tumor necrosis factor receptor associated factor-1) [100].

3.3.2 Età e genere

L'artrite reumatoide esordisce tipicamente tra i 40 e i 70 anni, con un picco di incidenza nel corso della quinta decade di vita; quando l'esordio si verifica oltre i 60 anni, si definisce "artrite reumatoide senile" o "artrite reumatoide dell'anziano" ed entra in diagnosi differenziale con la polimialgia reumatica.

L'incidenza dell'artrite reumatoide è superiore nel sesso femminile rispetto al sesso maschile; il rapporto varia da 2:1 a 3:1 a seconda degli studi. La maggiore incidenza di AR nei soggetti di sesso femminile sembra suggerire un ruolo degli ormoni sessuali femminili nella patogenesi della malattia; è inoltre noto che gli estrogeni hanno effetto stimolante sul sistema immunitario [101]. Sono stati condotti studi epidemiologici sulla gravidanza, sull'uso dei contraccettivi orali e della terapia ormonale sostitutiva in menopausa. La gravidanza sembra essere associata ad

una riduzione del rischio di sviluppare AR e alla remissione della malattia in soggetti malati, associata però a frequente recidiva di malattia dopo il parto [101] (102); l'uso della terapia anticoncezionale orale non avrebbe invece effetto sul rischio di sviluppare la malattia, ma si associa allo sviluppo di patologia meno aggressiva, forse per gli effetti modulatori sul sistema immunitario [101].

3.3.3 Fumo

La formazione degli ACPA non è influenzata soltanto dalla presenza dello SE, ma anche dall'abitudine al fumo di sigaretta da parte dei pazienti. Il fumo si configura infatti come un importante fattore di rischio ambientale per l'insorgenza dell'AR solo nei pazienti positivi per ACPA. È inoltre interessante rimarcare come nei soggetti che presentano lo SE tale rischio sia aumentato fino a 21 volte rispetto ai soggetti non fumatori che non lo esprimono [103]. Oggi si ritiene che il fumo di sigaretta possa favorire la citrullinazione delle proteine e questa ipotesi ha trovato sostegno nella scoperta che i soggetti fumatori, a differenza dei non fumatori, presentano proteine citrullinate nel fluido di broncolavaggio alveolare [104]. Questa interessante osservazione ha indotto a ipotizzare che il fumo possa provocare l'apoptosi delle cellule alveolari e la loro citrullinazione e successivamente, con meccanismi ancora sconosciuti, anche l'induzione di una risposta immunitaria specifica caratterizzata dalla presenza degli ACPA.

3.3.4 Fattori socioeconomici

I fattori socioeconomici sembrano influenzare sia il rischio di sviluppare l'artrite reumatoide che il decorso della malattia. È stato studiato il ruolo del tipo di occupazione, del livello di educazione e della condizione sociale sul rischio di sviluppare la malattia o sulla gravità della malattia stessa. I risultati dei vari studi condotti sono conflittuali, ma alcuni dati sembrano

dimostrare una associazione tra un peggiore stato socioeconomico e l'aumento della mortalità [101].

3.3.5 Agenti infettivi

Numerosi studi hanno ipotizzato una correlazione tra la genesi della malattia e una pregressa infezione, virale o batterica; è possibile che alcuni agenti infettivi possano, in individui geneticamente predisposti, essere causa dello sviluppo di autoimmunità, attraverso alterazioni della regolazione del sistema immunitario, attraverso lo sviluppo di cross-reattività o attraverso alterazioni di proteine normali con lo sviluppo di neoantigeni contro cui si genera la risposta autoimmune. Tra i possibili responsabili della genesi dell'autoimmunità si ricordano il Parvovirus B19, il virus della rosolia, il virus di Epstein Barr; in alcuni soggetti con artrite reumatoide sono stati riscontrati elevati titoli di anticorpi diretti contro alcuni di questi agenti infettivi, ma nessuna indagine epidemiologica ha dimostrato la presenza di cluster spaziali o temporali nell'incidenza dell'artrite reumatoide, elemento essenziale per dimostrare una diretta associazione tra AR e infezioni [101].

3.3.6 Fattori dietetici

Numerosi studi epidemiologici hanno indagato gli eventuali effetti della dieta sulla patogenesi dell'artrite reumatoide: è stato dimostrato un effetto protettivo nel lungo termine di pesce, olio di oliva e verdure. Il pesce avrebbe effetto protettivo grazie alla presenza in esso di omega3, con effetto antinfiammatorio [105]. Anche la dieta mediterranea sembra avere effetto protettivo verso l'artrite reumatoide, riducendo il rischio di sviluppare la forma più aggressiva di malattia [106].

3.4 Quadro clinico

L'esordio della malattia è variabile, ma nella maggior parte dei casi è insidioso e graduale. Le manifestazioni articolari rappresentano la modalità d'esordio più frequente, tipicamente con un pattern poliarticolare simmetrico a carattere aggiuntivo e centripeto. Talvolta, soprattutto quando l'esordio è acuto, la poliartrite si associa a sintomi che riflettono l'interessamento sistemico della patologia, quali febbre, astenia, perdita di peso, mialgie e rash cutaneo [107]. Più raramente la malattia è introdotta dalle manifestazioni peculiari del reumatismo palindromico, caratterizzato da episodi afebrili e ricorrenti di artrite e periartrite che si risolvono spontaneamente dopo poche ore o alcuni giorni [108] mentre nei pazienti più anziani si può osservare un quadro simil-polimialgico [109]. Indipendentemente dalle modalità d'insorgenza, il decorso dell'AR appare eterogeneo, delineando uno spettro ai cui estremi si riconoscono forme lievi e poco evolutive oppure forme estremamente aggressive e disabilitanti [110]. Le articolazioni maggiormente coinvolte sono le metacarpofalangee (MCF) e interfalangee prossimali (IFP) delle mani, quelle del carpo e le metatarsofalangee (MTF) dei piedi. L'interessamento di queste articolazioni può realizzare, nella malattia evoluta, alcune deformità irriducibili molto caratteristiche secondarie al cedimento strutturale di capsule, tendini e legamenti persistentemente infiammati. Le manifestazioni più evocative sono rappresentate dalla cosiddetta deviazione della mano "a colpo di vento" (per sublussazione palmare e ulnare delle MCF), dalle dita "a collo di cigno" o "ad asola" (per interessamento delle IFP e interfalangee distali), dal "caput ulnae" (per sublussazione dorsale dell'ulna), dal "piede triangolare reumatoide" (per valgismo dell'alluce e dislocazione delle altre dita del piede). Comunque, tutte le articolazioni diartrodiali possono essere interessate, e infatti la sinovite può coinvolgere anche i gomiti, le spalle, le articolazioni costo-claveari e acromion-claveari, le caviglie, le ginocchia, le anche, le articolazioni temporomandibolari. Una delle localizzazioni

più temibili, in genere tardiva, è rappresentata dall'interessamento dell'articolazione atlanto-odontoidea [111] a tale livello, la sinovite può usurare il dente dell'epistrofeo e sfiancare l'azione contenitiva del legamento trasverso, con conseguente sublussazione posteriore del dente medesimo divenuto instabile. Ancor più severa è la migrazione craniale del dente attraverso il forame occipitale con pericoloso avvicinamento al tronco encefalico, condizione che richiede il trattamento chirurgico d'urgenza [112]. Il quadro clinico è caratterizzato da dolore occipitale con spiccata rigidità, e segni e sintomi derivati dalla eventuale compressione del midollo [113]. Sebbene il quadro clinico dell'AR sia dominato dalle manifestazioni articolari, studi epidemiologici hanno dimostrato l'elevata prevalenza di interessamento degli organi interni: in tal caso la prognosi è più severa, soprattutto in presenza di vasculite (che colpisce in genere i vasi di piccolo calibro), amiloidosi (che si manifesta dopo molti anni spesso con proteinuria legata all'interessamento del glomerulo renale), fibrosi polmonare (indistinguibile dalle forme idiopatiche), episclerite e sclerite [114]. È ormai acclarato, inoltre, che l'AR rappresenta un fattore di rischio indipendente per patologie cardiovascolari, condizione secondaria al danno aterosclerotico che interessa precocemente le pareti dei vasi arteriosi come conseguenza dell'infiammazione sistemica [115]. Al di là delle manifestazioni più severe, la lesione extra-articolare più frequente dell'AR, legata alla positività ad alto titolo del FR, è rappresentata dai noduli reumatoidi, considerati espressione di una complicanza vasculitica, che più spesso compaiono in corrispondenza delle prominenze ossee o nelle regioni juxta-articolari. Tali noduli possono essere asintomatici oppure, nel caso in cui si siano sviluppati lungo il decorso dei tendini, ne possono favorire la rottura [116]. Raramente si localizzano a livello del parenchima polmonare, delle corde vocali, delle sclere, dell'endocardio e della membrana sinoviale, ponendo ardui problemi di diagnosi differenziale [117]. Nelle forme conclamate ed evolute di AR la diagnosi è generalmente agevole, ma negli stadi precoci

di malattia, se il quadro clinico non è dirimente, è necessario escludere le altre patologie che causano sinovite (spondiloartriti sieronegative, polimialgia reumatica, artriti post-infettive, connettiviti), ma anche disordini metabolici (artriti microcristalline, emocromatosi) e infezioni (endocardite batterica, infezione da virus dell'epatite B, AIDS, ecc.).

3.5 Diagnosi

L'approccio diagnostico alla malattia prevede, oltre ad un'accurata anamnesi e a un completo esame obiettivo, l'effettuazione di esami di laboratorio e di indagini radiologiche volte a rilevare i segni della malattia [118]. Dal punto di vista laboratoristico, il Fattore Reumatoide riveste ancora valenza clinica. Esso si riscontra nel 70% dei pazienti affetti da AR, ma è riscontrabile anche in altre condizioni oltre che in soggetti sani. L'identificazione di altri marcatori, in particolare gli anticorpi anti-peptidi citrullinati, risultano maggiormente specifici sul piano diagnostico ed anche nella valutazione prognostica dei pazienti con AR. Frequenti sono, inoltre, le alterazioni degli indici di flogosi, come VES, la proteina C reattiva (PCR), il fibrinogeno, l'aptoglobina, l'alfa-1 glicoproteina acida, l'alfa-1 antitripsina, la proteina amiloide. Comune è anche il riscontro di anemia normocitica ipocromica, leucocitosi, elevazione delle gamma globuline e delle alfa-2 globuline. Tra questi parametri la PCR è quello che correla maggiormente con la valutazione clinica e radiologica [119], [120]. L'imaging si avvale della radiografia convenzionale, utile a individuare le erosioni e le deformità tipiche della fase tardiva di malattia, e dell'ecografia e della risonanza magnetica nelle fasi iniziali della stessa. Gli esami radiologici peraltro sono gli strumenti attraverso cui effettuare il follow up dei pazienti affetti. La diagnosi di AR è essenzialmente clinica e si avvale di esami laboratoristici e radiografici per la conferma e la diagnosi differenziale [121]. Ciò è confermato dai criteri classificativi, i primi dei quali vennero creati al fine di distinguere l'AR da altri tipi di patologie che colpiscono le articolazioni e per aiutare i ricercatori nella selezione omogenea di gruppi di

pazienti da arruolare nei trial clinici [122]. I criteri attualmente in uso sono i nuovi criteri classificativi elaborati nel 2010 (Tab.2) [123] dall'American College of Rheumatology (ACR) in collaborazione con la European League Against Rheumatism (EULAR) che semplificano ma allo stesso tempo approfondiscono i precedenti criteri del 1987 dell'ACR, rendendoli più specifici per l'AR. I criteri del 1987 erano, infatti, caratterizzati da bassa sensibilità e specificità, soprattutto nei confronti di pazienti con AR in fase "early" e ancora di più verso quelli in fase pre-diagnostica che avrebbero poi sviluppato l'AR. Una terapia efficace in fase "early" ritarda o addirittura evita le manifestazioni citate nei criteri del 1987 e due criteri (il danno articolare erosivo e il coinvolgimento extra-articolare) sono cambiamenti tardivi prevenibili con i farmaci al momento disponibili. Per queste ragioni i nuovi criteri del 2010 superano queste difficoltà, introducendo, tra i fattori considerati per la diagnosi il coinvolgimento articolare, lo status autoanticorpale, la risposta di fase acuta e la durata dei sintomi [123]. Negli ultimi anni, inoltre, sono stati elaborati degli indici compositi per la valutazione dell'attività di malattia e della remissione che rappresenta uno dei compiti ineludibili che il reumatologo deve assolvere, sia nella gestione routinaria [124] del paziente, che per fini di ricerca, allo scopo di assicurare una modulazione della strategia terapeutica adattata all'andamento del processo infiammatorio.

Nuovi criteri di classificazione ACR-EULAR per l'AR	
Popolazione target;	
1.	Pazienti che hanno almeno un'articolazione con sinovite clinicamente definita (gonfiore)
2.	Pazienti che hanno sinovite non giustificata da altra malattia
Criteri di classificazione per AR;	
A. Interessamento articolare:	
	1 (grande articolazione)
	2 (grandi articolazioni)
	1-3 (piccole articolazioni)
	4-10 (piccole articolazioni)
	>10 (articolazioni)
B. Sierologia (richiesto il risultato di almeno un test):	
	FR negativo e ACPA negativi
	FR bassa positività o ACPA bassa positività
	FR molto positivo o ACPA molto positivo
C. Marker acuti (almeno uno richiesto)	
	VES normale e PCR normale
	VES anormale o PCR anormale
D. Durata dei sintomi	
	<6 settimane
	≥6 settimane

Tabella 2. Nuovi criteri di classificazione [123].

3.6 Prevenzione e terapia

Data la complessità dei fattori che determinano la comparsa della malattia e il fatto che per quasi tutte le forme, eccetto quelle infettive, non esiste ancora una terapia risolutiva, una particolare attenzione deve essere posta sulle azioni di prevenzione. Un attento monitoraggio della storia medica e familiare di un individuo contribuisce a effettuare una diagnosi precoce e a mettere in atto comportamenti che possono ritardare la comparsa e ridurre la gravità della malattia. Tra questi, particolare rilievo hanno una dieta e un regime di attività fisica adeguati che possono efficacemente ridurre lo sviluppo e l'impatto della malattia. Per rendere efficace un'azione preventiva è però necessario informare in modo approfondito la popolazione sui fattori di rischio e sui comportamenti che possono favorire o ritardare la comparsa della malattia

La terapia dell'artrite reumatoide è migliorata enormemente negli ultimi 25 anni offrendo ai pazienti un soddisfacente controllo dei sintomi e la possibilità di conservare i normali ritmi della routine quotidiana (attività lavorativa, faccende domestiche, hobbies, ecc.). Tra le forme di trattamento più efficaci si includono periodi di riposo e rilassamento e una attività fisica adeguata [125]. Quest'ultimo punto è particolarmente critico perché la persona affetta da artrite può avere la tendenza a una certa sedentarietà, contribuendo così ad aggravare il proprio quadro clinico su altri fronti, ad esempio tendendo a aumentare di peso fino a raggiungere situazioni di sovrappeso o obesità, che finiscono con l'acuire ulteriormente anche lo sviluppo dell'artrite. Il trattamento si basa poi su una dieta appropriata, per esempio a basso tasso di purine nel caso della gotta, e sull'uso di farmaci specifici [126].

Dal momento che non esiste una cura definitiva, obiettivo dei trattamenti è quello di ridurre i sintomi del paziente e migliorare la disabilità attraverso una terapia medica appropriata e iniziata il più rapidamente possibile, prima che le articolazioni interessate dall'infiammazione vengano danneggiate in modo permanente. Non esiste un singolo farmaco efficace per tutti i pazienti e spesso molti di essi devono rincorrere a diverse modifiche terapeutiche nel corso della loro malattia. Il trattamento ideale richiede una diagnosi precoce, quando la malattia è in fase iniziale (<6 mesi), ed un trattamento aggressivo. Per ridurre rapidamente l'infiammazione articolare e l'intensità dei sintomi la terapia di prima linea si avvale di farmaci antinfiammatori non steroidei (cosiddetti FANS). Inoltre, i corticosteroidei come il prednisone possono essere somministrati per bocca o per via intrarticolare. Tuttavia, i pazienti con tumefazione articolare persistente non rispondono alla sola terapia con FANS e corticosteroidi, per cui solitamente iniziano il trattamento con i farmaci anti-reumatici modificanti il decorso della malattia (i cosiddetti DMARDs). Questi farmaci migliorano notevolmente i sintomi, la funzionalità articolare e la qualità di vita nella maggior parte dei pazienti con artrite reumatoide. I DMARDs

utilizzati sono il metotrexate (Methotrexate, Reumaflex), la leflunomide (Arava), gli antimalarici (Plaquenil, Cloroquina), ciclosporina (Sandimmun), la sulfasalazina (Salazopyrin En). Gli agenti biologici, come gli inibitori del fattore di necrosi tumorale, sono generalmente considerati agenti di seconda linea o possono essere aggiunti per la duplice terapia. La sostituzione dell'articolazione è indicata per i pazienti con grave danno articolare i cui sintomi sono scarsamente controllati dalla gestione medica [127].

4. Correlazione tra la parodontite e l'artrite reumatoide

La parodontite (PD) e l'artrite reumatoide (AR) sono malattie immuno-infiammatorie in cui infiltrazione leucocitaria e mediatori infiammatori inducono rispettivamente perdita di osso alveolare, sinovite e distruzione articolare. La possibile associazione tra artrite reumatoide (AR) e la parodontite (PD) è stata inizialmente ipotizzata in virtù delle numerose somiglianze nelle caratteristiche patologiche e immunologiche, tra cui:

- 1) aumento dell'infiltrazione di cellule infiammatorie e immunitarie inclusi neutrofilo, monociti e linfociti T e B;
- 2) aumento del rilascio di mediatori pro-infiammatori come il fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α), interleuchina-1 β (IL-1 β), interleuchina-6 (IL-6) ed enzimi di degradazione della matrice (MMP, Catepsina);
- 3) aumento dell'attivazione di RANK da parte del suo ligando (RANK-L), del fattore nucleare kappa B (NF- κ B) indotta da mediatori solubili rilasciati dalle cellule immunitarie [128], con successiva differenziazione e maturazione degli osteoclasti.

Inoltre, sia nell'AR che nel PD [129], [130] sono riportati livelli ridotti di mediatori antinfiammatori, come l'IL-10 e il fattore di crescita trasformante- β (TGF- β). PD e AR causano anche una infiammazione sistemica, indicata da un aumento dei livelli della proteina C-reattiva (PCR) nel plasma [131]. Anche i fattori ambientali (fumo) e il background genetico (polimorfismi genetici) sono considerati fattori di rischio per entrambe le condizioni (Fig. 3) [21].

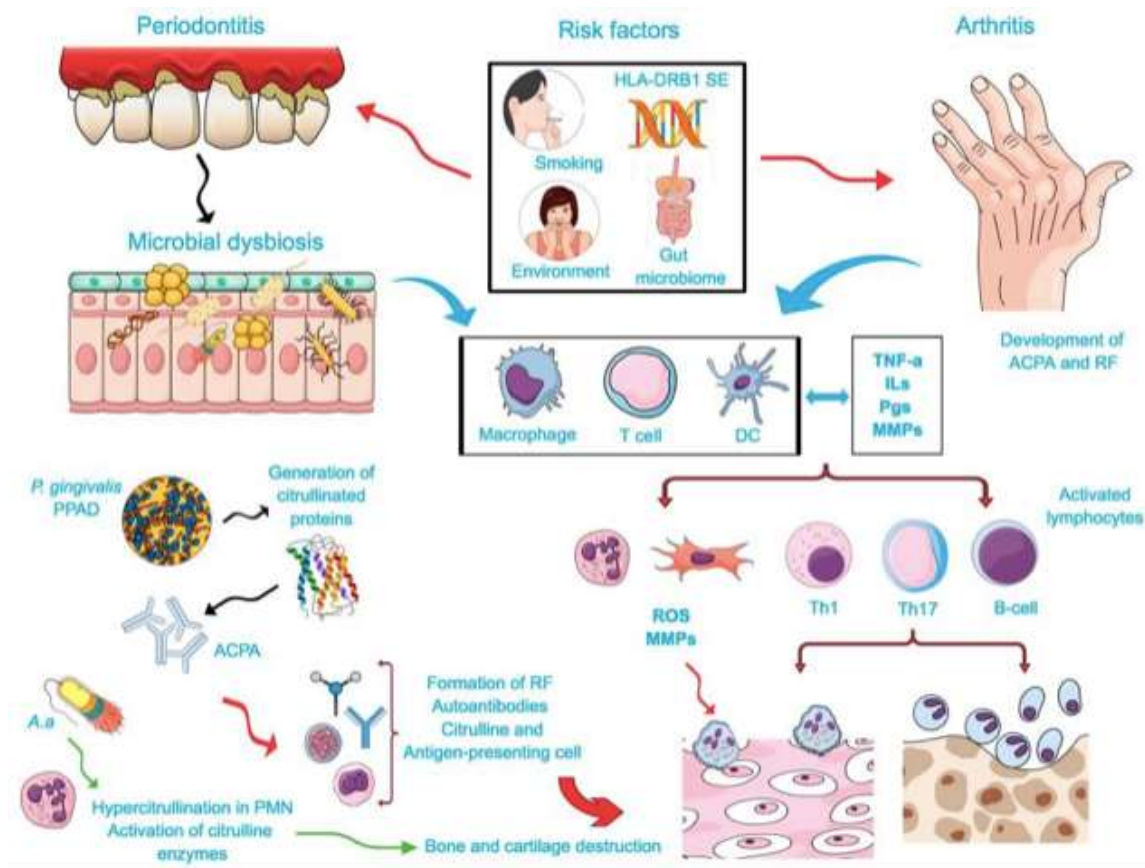


Figura 3. Processi biologici simili tra AR e PD [21]

Nonostante le cause eziologiche di AR (autoimmune) e PD (biofilm microbico disbiotico) appaiano differenti, in entrambe sono coinvolti processi biologici simili, come la citrullinazione e la risposta agli autoanticorpi [132] e il ruolo fondamentale della disbiosi batterica, che può rappresentare collegamenti tra queste due condizioni [128], [133]. Nei pazienti inviati per il trattamento parodontale, la prevalenza di artrite reumatoide auto-segnalata è stata del 3,95%, che è significativamente superiore a quella osservata nei pazienti non inviati per il trattamento parodontale (0,66%) e anche a quella riportata nella popolazione generale (1%). Di quei pazienti inviati con artrite reumatoide, il 62,5% aveva forme avanzate di parodontite [134]. Dall'altra parte, a causa della disregolazione immunitaria nell'AR, manifestata come aumento delle citochine pro-infiammatorie come IL-1, TNF- α e IL-6, come risultato di monociti iper-

attivi (un tratto correlato al complesso HLA), i pazienti con artrite reumatoide in presenza di patogeni parodontali e ambiente locale adeguato possono essere suscettibili allo sviluppo di parodontite aggressiva. I dati sembrano favorevoli a indicare che esiste una relazione tra l'entità e la gravità della parodontite e l'AR. Anche se è improbabile che questa relazione sia casuale, è chiaro che gli individui affetti da AR avanzato hanno maggiori probabilità di soffrire di problemi parodontali più significativi rispetto alle controparti non AR [135].

Precedenti studi caso-controllo [136] hanno dimostrato che il fumo a lungo termine aumenta il rischio di sviluppo di AR. Inoltre, l'associazione epidemiologica tra il fumo e l'AR è diventata il centro di innumerevoli ricerche quando il fumo è stato riconosciuto come un fattore scatenante della citrullinazione dei peptidi tramite la stimolazione dell'enzima PAD [137]. In linea con questo, il fumo di sigaretta è stato associato ad un aumentato rischio di malattie sieropositive (ACPA e RF) [138]. (138). Di conseguenza, una forma più aggressiva di PD, caratterizzata da una maggiore perdita di attacco clinico e riassorbimento osseo alveolare, è osservata nei fumatori rispetto ai pazienti - controllo non fumatori [139].

In questo contesto, sono necessari ulteriori studi clinici randomizzati per indagare la possibile influenza del consumo di sigarette in base alla frequenza, al tipo e alla durata del fumo nei pazienti colpiti da entrambe le condizioni.

4.1 Ruolo del microbioma orale nello sviluppo dell'AR

Ultimamente, è stato dimostrato che i pazienti con AR hanno una carica batterica più elevata, una maggiore abbondanza di specie patogene e un microbioma orale più diversificato associato a PD rispetto ai controlli (con AR e senza PD), il che ha portato a condizioni parodontali peggiori (perdita di attacco clinico) in quei pazienti. Inoltre, i cambiamenti nel microbioma orale con un aumento delle specie patogene come *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter*

actinomycetemcomitans e *Parvimonas micra*) sono associati a condizioni peggiori di AR (numero di articolazioni dolenti e gonfie) in pazienti con AR-PD [140].

Nella patogenesi della malattia reumatica, i microrganismi localizzati nell'intestino e nei tessuti parodontali (extra-articolari) che costituiscono il microbioma svolgono un ruolo importante come potenziali iniziatori di condizioni infiammatorie immuno-mediate a distanza. (Figura). Alcune ipotesi propongono un coinvolgimento del microbiota nella progressione della malattia, come: alterata permeabilità epiteliale e mucosa, perdita di tolleranza immunitaria ai componenti del microbioma indigeno e traffico di cellule immunitarie alle articolazioni [141]. In questo contesto, i patogeni parodontali possono raggiungere la circolazione sanguigna come conseguenza della batteriemia frequente e di bassa intensità, indotta dalla masticazione, dallo spazzolamento dei denti o durante la strumentazione professionale; e dipendenti in gran parte dalle condizioni parodontali del soggetto stesso [142]. Una volta che i microrganismi hanno accesso al sangue periferico, possono colonizzare siti distanti nel corpo e alla fine avviare i processi patologici. I DNA di *P. gingivalis*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Tannerella forsythia* e *Fusobacterium nucleatum* sono stati rilevati nel liquido sinoviale di pazienti con AR. Inoltre, sono stati rilevati alti titoli di anticorpi contro *T. forsythia*, *P. intermedia* e *P. gingivalis* nel siero e nel liquido sinoviale di pazienti con AR [143].

4.1.1 Il processo di citrullinazione

La citrullinazione è il processo di modifica post-traduzionale dell'amminoacido arginina in citrullina, mediata dalla PAD (peptidilarginina deaminasi), un enzima delle cellule immunitarie come i linfociti T e B, i neutrofili, i monociti e i macrofagi, che porta alla produzione di anticorpi anti-CPP. L'isoforma PADI4 è la più importante per l'autoimmunità e non è attiva durante

l'omeostasi. Quando le proteine citrullinate si formano in eccesso possono agire come autoantigeni, portando alla produzione di autoanticorpi che favoriscono la patogenesi delle malattie reumatiche [21].

La citrullinazione delle proteine è implicata in diversi processi fisiologici e biochimici tra cui l'idratazione della pelle, la formazione del follicolo pilifero e la regolazione genica [144]. La citrullinazione è anche un importante modulatore delle funzioni dell'sistema immunitario, inclusa la regolazione delle chemochine [145] e la formazione di trappole extracellulari dei neutrofili (NET) [146].

Recentemente, è stato riportato che il patogeno parodontale, *Porphyromonas gingivalis*, ha la capacità di esprimere l'enzima PAD (noto come PPAD per distinguere questo enzima batterico dall'enzima umana PAD) [147]. La citrullinazione associata alla PAD derivata dall'ospite può essere aumentata da PAD di derivazione batterica e aumentare la produzione di ACPA, che possono precedere lo sviluppo dell'AR e quindi avere un ruolo eziologico nella sua patogenesi [148]. Oltre alla sua capacità di esprimere l'enzima PPAD, il *P. gingivalis* induce la produzione di citochine pro-infiammatorie (come IL-6 e IL-1 β) da parte delle cellule T helper [149]. L'infezione orale cronica da *P. gingivalis* prima dell'induzione dell'artrite aumenta l'attivazione del sistema immunitario favorendo la risposta delle cellule Th17 e, in definitiva, accelerando lo sviluppo dell'artrite. Questi risultati suggeriscono che l'infezione orale cronica può influenzare lo sviluppo dell'AR principalmente attraverso l'attivazione delle vie correlate a Th17 [150]. Inoltre questo batterio ha la capacità di aderire ed invadere i condrociti umani primari aumentando così l'apoptosi di queste cellule [1]. Tutte queste caratteristiche di *P. gingivalis* suggeriscono che la parodontite, associata all'aumentata prevalenza di questo microrganismo, può influenzare lo sviluppo dell'AR.

4.1.1.1 Ruolo dell'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* nell'AR

- **Caratteristiche dell'*A.actinomycetemcomitans***

Aggregatibacter actinomycetemcomitans (*Aa*) è un coccobacillo gram-negativo anaerobio facoltativo che fa parte della flora microbica normale di molti individui sani. Fu descritto per la prima volta nel 1912 come co-isolato da lesioni da actinomicosi ("*Bacterio actinomycetemcomitans*"). *Aa* è stato riconosciuto come patogeno nella parodontite e, come parte del gruppo *HACEK*, ovvero microrganismi Gram-negativi a scarsa virulenza, che causano principalmente endocardite infettiva (IE) [151]. Attualmente sette sierotipi di questo batterio (a-g) sono riconosciuti sulla base dell'antigene immunodominante, che è un O-polisaccaride del lipopolisaccaride (LPS) [152]. Questo batterio ha un ciclo vitale complesso, acquisito attraverso la trasmissione dalla saliva di individui infetti, e può inizialmente colonizzare la mucosa orale possibilmente come patogeno intracellulare facoltativo. Il batterio si sposta dal sito di colonizzazione orale iniziale al solco gengivale e compete con altri batteri nella nicchia. Il successo della colonizzazione persistente nel solco gengivale da parte di *A. actinomycetemcomitans* può portare alla distruzione parodontale e allo sviluppo di parodontite in individui predisposti [153].

Fine e collaboratori hanno riferito che le diverse adesine e fimbrie espresse da questo batterio sono fattori importanti che promuovono la colonizzazione nelle varie nicchie ecologiche del cavo orale umano; in particolare il legame ai tessuti molli è mediato dalle adesine ApiA e Aae che si legano specificatamente all'epitelio orale [154]. Una volta invasivo l'epitelio gengivale rilascia fattori di virulenza come endotossine ed esotossine che inducono risposte immunitarie locali ed eventualmente sistemiche. Tuttavia, la diversità genetica tra i diversi isolati di *A. actinomycetemcomitans* interferisce con la capacità del batterio di esprimere e rilasciare fattori di virulenza [155]. L'endotossina è espressa da tutte le specie batteriche Gram-negative e causa

una risposta pro-infiammatoria generale dell'ospite, mentre le 2 esotossine, la citoletale distendente (Cdt) e la leucotossina A (LtxA), sono specifiche di *A. actinomycetemcomitans*. Le Cdt sono espresse da una serie di batteri Gram-negativi e causano la morte delle cellule ospiti bloccandone la proliferazione e migliorando l'espressione dell'attivatore del recettore del ligando del fattore nucleare kappa-B (RANKL), un fattore chiave nell'osteoclastogenesi [156]. La leucotossina A (LtxA) è una tossina proteica acilata secreta da *Aa* e un importante fattore di virulenza nella parodontite [157]. Formando pori, LtxA induce la membranolisi e la morte cellulare nelle cellule immunitarie dell'ospite, consentendo così la fuga dalla sorveglianza immunitaria. LtxA inoltre induce una massiccia risposta pro-infiammatoria nei monociti/macrofagi umani [158].

- **Ipercitrullinazione indotta da *A.actinomycetemcomitans***

Come già discusso nel capitolo dell'AR, le proteine citrullinate possono agire come autoantigeni e agire come fattori nella patogenesi delle malattie reumatiche. Nel tentativo di ricercare un meccanismo molecolare nella correlazione tra PD e AR e riconducibile alla citrullinazione, Koing e collaboratori nel 2016 hanno analizzato campioni di siero e di liquido crevicolare gengivale (GCF) ottenuti da 196 pazienti affetti da AR [2] e correlando le alterazioni proteiche con la gravità della malattia; quest'ultima è stata valutata all'inizio dello studio e in due momenti aggiuntivi, con la visita finale avvenuta in media 39 mesi dopo. Nello studio sono stati anche inclusi 109 pazienti con parodontite cronica e 100 controlli sani senza parodontite. Analizzando le alterazioni proteiche nei campioni GCF del microbioma subgengivale si è notata la presenza di proteine ipercitrullinate in campioni contenenti specie batteriche del "complesso rosso", del "complesso arancione" e di *Aa*, responsabili della parodontite. Si è ipotizzato che uno o più specie batteriche responsabili della parodontite potesse avere la capacità di attivare l'enzima PAD nell'ospite endogeno. Per analizzare le specie batteriche responsabili sono stati

studiati gli effetti dei patogeni parodontali e dei commensali sui neutrofilo umani primari, cellule immunitarie predominanti nella tasca parodontale e principali fonti di antigeni citrullinati nell'AR. In questo modo si è osservato che, tra le specie microbiche individuate nei campioni ipercitrullinati, solo Aa era in grado di indurre l'ipercitrullinazione nei neutrofilo dell'ospite, le cellule infiammatorie più abbondanti che si trovano nelle articolazioni e nelle gengive dei pazienti con AR e parodontite (Figura 4). L'induzione della citrullinazione indotta da Aa è stato attribuito alla leucotossina A, una proteina appartenente alla famiglia di tossine RTX. Il legame di LtxA con il recettore CD18 presente sulla membrana plasmatica dei neutrofilo, ne induce la permeabilizzazione e quindi l'afflusso sregolato nelle cellule di calcio che, a sua volta, provoca l'attivazione dell'enzima PAD nei neutrofilo. Poiché l'utilizzo di anticorpi anti-leucotossina A bloccano l'ipercitrullinazione, quest'ultima dipende dall'attività della leucotossina A e ciò può avvenire nel cavo orale perché la concentrazione di calcio nella saliva è simile a quella nel siero (1,25-1,5 mM) (Fig.4) [2].

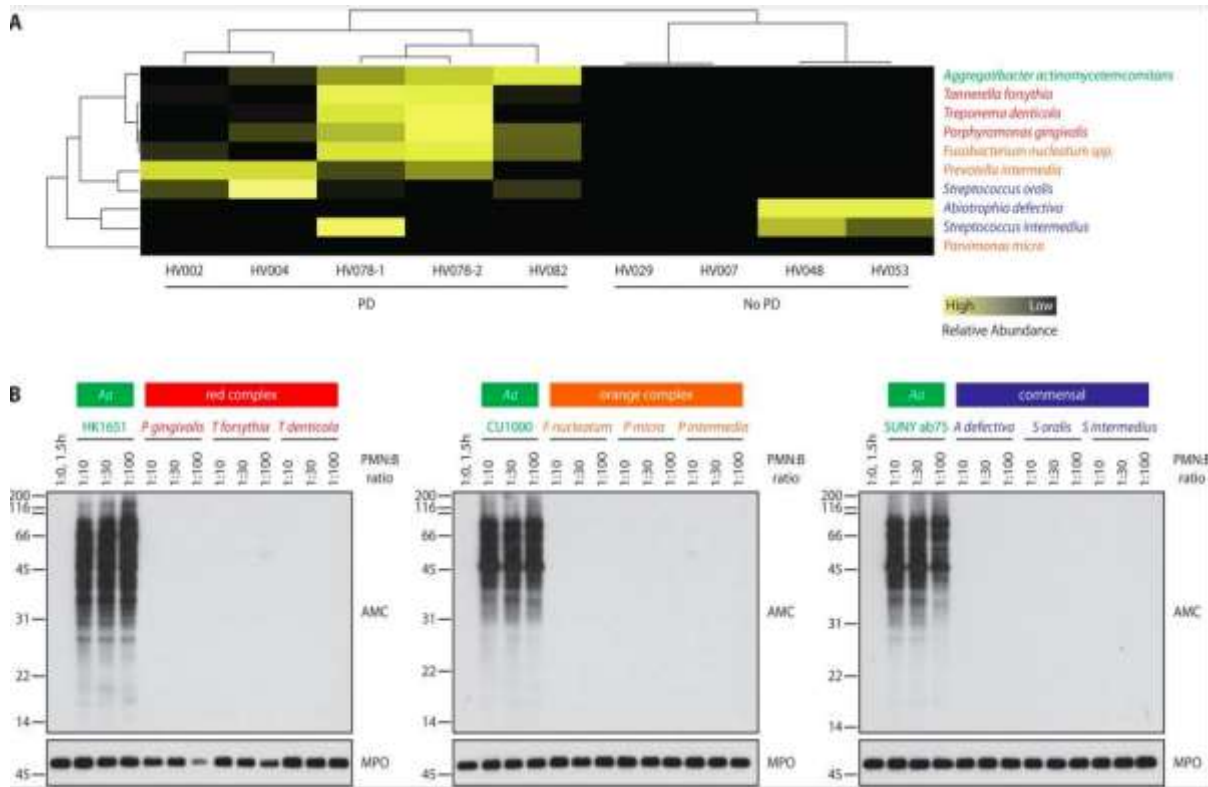


Figura 3. Solo Aa induce ipercitrullinazione cellulare nei neutrofili [2].

Si è notato inoltre che il citrullinoma indotto da LtxA presenta estrema somiglianza con quello identificato inizialmente nel liquido sinoviale dei pazienti affetti da AR. I peptidi citrullinati ad eccezione dell'actina sono stati rilevati esclusivamente nei neutrofili trattati con LtxA e, cosa ancora più interessante, la Ltx A induce la generazione di autoantigeni AR citrullinati suggerendo che il danno indotto da Aa a livello parodontale sia sufficiente a generare determinanti antigeniche riconosciute da autoanticorpi specifici nell'AR.

Inoltre nei pazienti con parodontite progressiva o corrente sono presenti anticorpi sierici anti-Aa e LtxA la cui concentrazione può rimanere elevata per 30 anni; tuttavia nei soggetti con parodontite affetti da AR (21% dei pazienti) la concentrazione di quelli del sierotipo b di Aa è significativamente maggiore rispetto ai soggetti senza parodontite (3%). Questo dato indica una

risposta immunitaria sistemica a questo sottogruppo di Aa che potrebbe spiegarne il ruolo patogenetico nell'AR.

L'importanza di Aa nella parodontite cronica è emersa solo recentemente; essa infatti veniva attribuita alla parodontite localizzata aggressiva in adolescenti: a seguito all'esposizione ad Aa, LtxA si ritrova nel 62% di individui con parodontite cronica. Inoltre, Nei pazienti con parodontite la quantità di anticorpi è correlata alla gravità della malattia parodontale.

Le analisi dimostrano inoltre, la significativa associazione tra la positività anti LtxA e la presenza di ACPA nel paziente con AR. Questa associazione è stata osservata in modo simile per la positività del fattore reumatoide.

Sono stati inoltre condotti studi sulla relazione degli alleli SE (il più forte fattore di rischio genetico per l'AR che trasmette la suscettibilità alla produzione di ACPA e FR nei pazienti con artrite reumatoide) e l'esposizione a LtxA. Ciò ha evidenziato che l'effetto degli alleli di suscettibilità SE sugli ACPA e la positività a FR nell'AR può essere condizionato dall'esposizione al patogeno parodontale Aa, in quanto la relazione tra SE, presenza di ACPA e positività FR non è mantenuta nei pazienti negativi agli anticorpi anti-LtxA (Tab.3) [2].

The association of shared epitope alleles with ACPAs and RF based on exposure to LtxA in patients with RA.

	Anti-LtxA negative RA (n=112)		Anti-LtxA positive RA (n=82)		OR	P	OR	P	P- interaction	
	SE negative (n=33)	SE positive (n=79)	SE negative (n=25)	SE positive (n=57)						
Anti-CCP positivity, %										
Crude prevalence (95% CI)	61 (43, 76)	78 (68, 86)	2.37	0.051	56 (37, 74)	95 (85, 98)	14.14	<0.001	0.035	
Adjusted* prevalence (95% CI)	66 (46, 81)	83 (73, 90)	2.52	0.064	53 (31, 73)	96 (87, 99)	21.43	<0.001	0.022	
ACPA positivity, %[†]										
Crude prevalence (95% CI)	64 (46, 78)	68 (57, 78)	1.23	0.63	64 (44, 80)	93 (82, 97)	7.31	0.002	0.025	
Adjusted* prevalence (95% CI)	66 (47, 80)	70 (58, 79)	1.22	0.67	63 (41, 80)	93 (83, 98)	8.22	0.003	0.022	
RF positivity, %										
Crude prevalence (95% CI)	67 (49, 80)	72 (61, 81)	1.30	0.56	68 (48, 83)	96 (87, 99)	12.94	<0.001	0.015	
Adjusted* prevalence (95% CI)	72 (53, 85)	76 (65, 85)	1.26	0.64	68 (45, 84)	97 (89, 99)	16.52	0.002	0.012	

Tabella 3. Associazione di alleli epitopi condivisi con ACPAs e FR basata sull'esposizione di LtxA in paziente con AR [2].

Data questa associazione si sono studiati anche i meccanismi di membranolisi e ipercitrullinazione cellulare sia nei neutrofili dei pazienti affetti da AR sia di quelli con positività anti LtxA; si è così dimostrata la similitudine tra le due vie e la relazione di queste: l'infezione da batteri leucotossici può infatti fornire il contesto infiammatorio stimolante che guida gli eventi immunitari che innescano la produzione di ACPA. Sebbene l'ipercitrullinazione batterica possa essere principalmente rilevante per l'inizio della malattia sulle superfici mucose, le vie di formazione dei pori immuno-mediate possono alla fine creare circuiti di feedback positivi che sostengono l'infiammazione e l'autoimmunità nell'artrite consolidata.

Nonostante si sia identificato l'Aa come un potente induttore dell'ipercitrullinazione cellulare e degli autoantigeni dell'AR citrullinato, gli studi hanno alcune limitazioni. In primo luogo, è ancora necessaria la dimostrazione diretta che Aa può indurre una risposta ACPA in vivo. In secondo luogo, le vie a valle attivate da LtxA nei neutrofilii richiedono ulteriori indagini. Terzo, sarebbe di grande interesse esaminare l'associazione longitudinale tra infezioni da Aa, produzioni di ACPA e insorgenza dell'artrite reumatoide sintomatica.

4.2 Modello a “due colpi” che associa la parodontite e l'artrite reumatoide

Un possibile legame di associazione tra AR e PD si basa sulla teoria del modello "a due colpi", descritto per la prima volta da Golub et al. [159]. In questa teoria, il primo “colpo” riguarda la presenza di microrganismi anaerobici e dei loro antigeni nel microambiente parodontale. Questo colpo iniziale innesca eventi distruttivi di parodontite, come l'aumento della produzione di citochine di riassorbimento osseo (IL-6, IL-1, TNF- α) e proteinasi distruttive dei tessuti (MMP). Il secondo "colpo" riguarda una malattia sistemica, come l'AR, che causa un aumento dei biomarcatori sierologici dell'infiammazione sistemica (ad es. CRP, IL-6, IL-1 β , PGE₂, MMP e TNF- α). L'aumento dei livelli sierici di mediatori dell'infiammazione può stimolare ulteriormente le cellule immunitarie nel parodonto e aumentare la produzione di MMP e RANKL, aggravando la distruzione dei tessuti connettivi non mineralizzati e mineralizzati nel parodonto [159], in un processo che ricorda da vicino l'attivazione degli osteoclasti guidata dalle citochine e la distruzione ossea durante la patogenesi dell'AR [160].

Allo stesso modo, Wegner et al. [161] hanno suggerito un modello "a due colpi" per l'influenza della PD sull'AR: il primo colpo è iniziato da una maggiore prevalenza del batterio *P. gingivalis* produttore di PAD nel microambiente della malattia parodontale, che porta ad un aumento della citrullinazione locale e della generazione di bande di peptidi di ACPA. Il secondo colpo è

rappresentato dalla reattività degli ACPA, generati dal parodonto, agli antigeni presenti nel microambiente articolare, aggravando ulteriormente l'infiammazione associata all'AR. Questa amplificazione della reazione autoimmune finirebbe nell'infiammazione cronica e dannosa che caratterizza l'artrite.

4.3 Suscettibilità genetica

È stato riscontrato un possibile collegamento genetico tra AR e PD: l'allele HLA-DRB1, codificante l'epitopo condiviso SE [162]. Secondo van der Woude et al. [163] il 50% del rischio di sviluppare l'AR è attribuito a fattori genetici e l'associazione genetica più rilevante nell'AR è con il gene HLA-DRB1 codificante SE che conferisce più dell'80% di suscettibilità alla distruzione articolare [164]. Gli alleli HLA-DRB1 che codificano per la catena beta dell'MHC di classe II possono legare i peptidi citrullinati aumentando l'immunogenicità dei peptidi citrullinati autoantigenici per l'artrite [165]. È stato dimostrato che l'interazione tra i livelli elevati di IgG anti-RgpB e HLA-DRB1 SE è stata rilevata solo nei pazienti con AR ACPA-positivi [166] supportando un ruolo di questa variazione genetica nella risposta agli antigeni citrullinati.

Gli alleli DRB1 codificanti SE sono stati associati a erosioni ossee nell'AR e alla distruzione dell'osso alveolare durante la progressione del PD [167]. Dati recenti [162] mostrano che i topi transgenici portatori di un allele HLA-DRB1 codificante SE umano presentano riassorbimento osseo alveolare spontaneo e alterazioni scheletriche osteopeniche, caratterizzate da tibie più snelle e ridotta area ossea totale nel midollo e ossa tibiali corticali. Inoltre, la sovraespressione delle citochine pro-infiammatorie IL-17 e TNF- α è stata trovata anche nei topi SE-positivi. SE agisce come un ligando di trasduzione del segnale che facilita la differenziazione di Th17 e degli osteoclasti, aumentando la gravità dell'AR [168]. Questi studi hanno fornito nuove

intuizioni sull'associazione di SE con erosioni ossee nelle malattie infiammatorie supportando un'intersezione genetica tra AR e PD.

4.4 Associazione terapeutica in AR e PD

4.4.1 Effetti del trattamento dell'AR su PD

L'uso a lungo termine di glucocorticoidi e FANS da parte dei pazienti con AR è associato alla soppressione immunitaria, che porta a cambiamenti orali come xerostomia e candidosi [169]. Sebbene ci siano prove da studi preclinici e clinici che la soppressione transitoria della risposta immunitaria indotta da farmaci può attenuare la PD, l'immunosoppressione prolungata è anche associata a un peggioramento dello stato di PD [21]. Tale effetto può essere accentuato nei pazienti con AR sebbene i dati scientifici siano discordanti: alcuni studi riportano uno stato parodontale peggiore [63] mentre altri studi dimostrano effetti benefici del trattamento dell'AR (DMARD) sullo stato di PD. La maggior parte degli studi sull'influenza del trattamento dell'AR sulla gravità del PD si è concentrata su agenti che hanno come bersaglio molecolare componenti della cascata infiammatoria, come i DMARD biologici. I farmaci biologici anti-TNF- α , utilizzati per il trattamento dei pazienti con artrite reumatoide, determinano una significativa riduzione dei marcatori biochimici di PD, inclusi IL-1 β e IL-8, nel liquido crevicolare gengivale dei pazienti con parodontite accertata [170]. Allo stesso modo, il trattamento anti-TNF- α riduce gli indici parodontali e i livelli di TNF- α nel GCF dei pazienti con malattia autoimmune e parodontite [171]. Questi studi hanno suggerito che la soppressione del TNF- α per trattare l'AR potrebbe anche essere utile nel migliorare la PD. Una revisione sistematica della letteratura, con la meta-analisi [172] ha recentemente mostrato che lo stato parodontale dei pazienti con AR che ricevevano farmaci antireumatici è migliore di quello dei pazienti con AR non trattati. Questi risultati confermano precedenti rapporti [173] che mostravano un effetto benefico della terapia con adalimumab (un anticorpo monoclonale completamente umanizzato),

tocilizumab (un anticorpo monoclonale umanizzato anti-recettore dell'IL-6 umano) e rituximab (anti-linfociti B) sulle condizioni cliniche parodontali, come evidenziato dalla diminuzione di GI (indice gengivale), BOP (indice di sanguinamento) e CAL (perdita di attacco clinico). Il trattamento dei pazienti con AR con DMARD e anti-TNF ha ridotto l'entità della CAL rispetto ai pazienti senza trattamento [174].

4.4.2 Effetti del trattamento della PD sull'AR

Il trattamento della PD di solito non richiede un trattamento farmacologico e il debridement meccanico (scaling e root planing) del biofilm microbico è, nella maggior parte dei casi, il trattamento di scelta. Ci sono prove a sostegno di un effetto clinico benefico piuttosto limitato con l'uso aggiuntivo di antibiotici [175]. Indipendentemente da ciò, il trattamento parodontale mira a ridurre il carico microbico, ridurre l'infiammazione e ristabilire l'omeostasi microbica nell'ospite.

Sono stati eseguiti diversi studi per valutare l'influenza del trattamento parodontale non chirurgico (TPNC - istruzioni sull'igiene orale e distruzione meccanica dei microbi dalle superfici dei denti sopra e sotto il margine gengivale) sul decorso dell'artrite. Qui di seguito viene presentato un riepilogo dei metodi di studio e dei risultati ottenuti da ciascuno studio

Una recente revisione sistematica [176] è stata condotta per valutare se la TPNC in pazienti con AR e PD offriva benefici in termini di attività clinica e marcatori infiammatori di AR. Un totale di otto studi sono stati inclusi in questa revisione e i marker clinici (DAS28) e sierologici (ESR, CRP, IL-6 e TNF- α) sono stati valutati prima e dopo il trattamento. Il risultato di questi studi ha riportato una riduzione dei punteggi DAS28 e ESR dal trattamento parodontale, mentre altri parametri non sono cambiati dopo il trattamento.

Anche altri studi clinici osservazionali [177] e la revisione sistematica con meta-analisi [178] hanno valutato l'effetto della terapia parodontale non chirurgica sui biomarcatori di AR (e PD). I

risultati di questi studi hanno dimostrato che il trattamento riduce significativamente i livelli di MMP-8, PGE2, IL-6 e t-PA nel GCF dei pazienti con AR; tuttavia, i biomarcatori sistemici di RA (ESR, CRP e RF) non presentano miglioramento. Questa scoperta potrebbe essere attribuita all'uso di farmaci immunomodulanti da parte dei pazienti con AR (p. Es., Prednisolone e MTX), che spiegherebbe i bassi punteggi DAS28 al basale. Tuttavia, in alcuni studi è stata riportata una riduzione dei punteggi DAS28 e ESR nei pazienti con AR dopo TPNC [179].

I profili delle citochine nel siero di pazienti con PD e AR sono stati studiati e poi confrontati con controlli sani [180]. I livelli sierici di TNF- α erano elevati nei pazienti sia da AR che PD ed erano positivamente correlati con l'attività AR e BOP gengivale in pazienti con attività di malattia da moderata ad alta. Inoltre, i pazienti AR con livelli aumentati di TNF- α hanno mostrato un aumento della BOP e perdita di attacco clinico rispetto a quelli con livelli normali di TNF- α [181]. È quindi probabile che i livelli elevati di TNF- α contribuiscano all'infiammazione parodontale nei pazienti con AR.

Complessivamente, le terapie DMARD biologiche potrebbero essere suggerite come approccio aggiuntivo per la prevenzione o il trattamento del PD in pazienti con artrite a causa degli effetti antinfiammatori di questa classe di farmaci nel tessuto parodontale. D'altra parte, TPNC ha effetti / benefici limitati per ridurre i punteggi clinici dell'AR. Tuttavia, l'interpretazione di questa evidenza è limitata nella maggior parte degli studi a causa di limitazioni importanti, quali: piccolo numero di studi, popolazione campione, criteri per la definizione di PD e RA, disegno osservazionale degli studi, storia di altri farmaci usati per trattare l'AR che potrebbe aver mascherato l'impatto dell'AR sullo sviluppo di PD, breve periodo di follow-up e fattori di rischio ambientale associati.

5 Conclusioni

Studi pre-clinici su modelli animali ed epidemiologici ha indubbiamente indicato che esiste una forte relazione tra AR e PD. La convincente correlazione biologica tra le due malattie è rappresentata da meccanismi patologici simili quali l'infiammazione cronica e la distruzione ossea, l'aumentata produzione di citochine, prostaglandine ed enzimi che degradano la matrice, oltre che fattori di rischio simili condivisi, tra cui il fumo e la suscettibilità genetica (allele HLA codificante l'epitopo condiviso SE) [21].

Nella patogenesi dell'artrite reumatoide, i microrganismi localizzati nell'intestino e nei tessuti parodontali (extra-articolari) che costituiscono il microbioma, svolgono un ruolo importante come potenziali iniziatori di condizioni infiammatorie immuno-mediate a distanza. Una volta che i patogeni parodontali hanno accesso al sangue periferico, possono colonizzare siti distanti nel corpo e avviare i processi patologici.

P. gingivalis e *A. actinomycetemcomitans* sono attualmente i due microrganismi più importanti coinvolti nella patogenesi di PD e AR.

Il *P.gingivalis* è l'unico microrganismo noto con la capacità di esprimere l'enzima PAD che genera proteine citrullinate e innesca la sintesi di anticorpi anti-proteine citrullinate (ACPA), suggerendo un'intersezione biologica diretta tra PD e AR.

Koing e altri collaboratori [2] hanno utilizzato tecniche di spettrometria di massa per definire la composizione microbica ed il repertorio antigenico del fluido crevicolare gengivale in pazienti con parodontite rispetto ai controlli sani. In questo modo hanno osservato che tra le specie microbiche individuate nei campioni ipercitrullinati, solo *A.actinomycetemcomitans* era in grado di indurre l'ipercitrullinazione nei neutrofili dell'ospite, grazie alla leucotossina A (LtxA), il principale fattore di virulenza di Aa. Il legame di LtxA con il recettore CD18 presente sulla membrana plasmatica dei neutrofili, ne induce la permeabilizzazione e quindi l'afflusso

sregolato nelle cellule di calcio che, a sua volta, provoca l'attivazione dell'enzima PAD nei neutrofili. La Ltx A induce la generazione di autoantigeni AR citrullinati suggerendo che il danno indotto da Aa a livello parodontale sia sufficiente a generare determinanti antigeniche riconosciute da autoanticorpi specifici nell'AR. Si è ipotizzato che gli autoanticorpi prodotti durante questo processo potrebbero contribuire al processo infiammatorio attivando direttamente gli osteoclasti e provocando danni alle ossa e alla cartilagine. Pertanto, la citrullinazione può rappresentare un meccanismo biologico che collega le influenze reciproche tra AR e PD.

Nonostante ciò, non tutti gli studi hanno sottolineato quali sono i meccanismi biologici che delineano come il PD aggrava l'AR e viceversa. Perciò i ricercatori dovrebbero definire meglio questi meccanismi e stabilire relazioni di causa ed effetto durante la progressione di entrambe le condizioni. Ciò può essere ottenuto attraverso esperimenti pre-clinici ben progettati per determinare alterazioni sistemiche e tessuto-specifiche durante AR e PD.

Inoltre, sono necessari studi clinici su larga scala, randomizzati e ben controllati per valutare l'impatto del trattamento del PD sul decorso clinico dell'artrite. Ciò dovrebbe essere fatto mediante una meticolosa valutazione clinica dei tessuti parodontali negli individui con AR-PD, così da poter giungere a una comprensione completa delle condizioni orali di questi pazienti. Una maggiore conoscenza del dialogo incrociato tra le due malattie potrebbe migliorare il trattamento clinico delle malattie infiammatorie.

Infine, il riconoscimento dell'associazione tra AR e PD ed i possibili meccanismi biologici coinvolti durante la patogenesi di queste condizioni giocano un ruolo importante nella gestione dei pazienti che necessitano di trattamento parodontale e artritico; ovvero nei pazienti con artrite reumatoide, i professionisti della salute hanno il compito di eseguire dei controlli più mirati. Nel caso dell'igienista dentale, è fondamentale procedere con un esame parodontale per

verificare lo stato di salute orale e dei tessuti che sostengono il dente. Se attraverso l'esame viene diagnosticata la parodontite, è importante intervenire immediatamente per risolvere l'infiammazione attraverso il trattamento parodontale non chirurgico (TPNC) e, di seguito, programmare delle visite più ravvicinate per tenere sotto controllo l'evoluzione della parodontite e lo stato di salute orale. D'altra parte, i pazienti con parodontite a cui viene diagnosticata l'AR, dovrebbero presentare un miglioramento del loro stato di salute orale grazie anche ai farmaci che vengono assunti per trattare l'artrite, come i DMARD biologici o i farmaci antinfiammatori non steroidei che attraverso i loro effetti immunomodulatori sono benefici per entrambe le malattie [21].

Bibliografia

1. **Pischon, N., et al.** Effects of *Porphyromonas gingivalis* on cell cycle progression and apoptosis of primary human chondrocytes. *pubmed*. [Online] dicembre 2009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19054824/>.
2. **Konig, M. F, et al.** *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] dicembre 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27974664/>.
3. **S.Jepsen, et al.** La Parodontite. *pubmed*. [Online] giugno 21, 2018. <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/JPER.17-0733#>.
4. **Eke, P.I, et al.** Epidemiologia della parodontite. *Pubmed*. [Online] maggio 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25688694/>.
5. **Ministero della Salute.** La Parodontite. *Ministero della Salute*. [Online] 2013. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=725&area=Sorriso%20salute&menu=patologie.
6. **M.Lisgarten.** Electron Microscopic Observations on the Bacterial Flora of Acute Necrotizing Ulcerative Gingivitis. *pubmed*. [Online] luglio-agosto 1965. <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1902/jop.1965.36.4.328>.
7. **R.Lamont and H.Jenkinson.** Life below the gum line: pathogenic mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*. *pubmed*. [Online] dicembre 1998. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9841671/>.
8. **Y, Ding, et al.** Release and activation of human neutrophil matrix metallo- and serine proteinases during phagocytosis of *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola*. *pubmed*. [Online] aprile 1997. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9144046/>.
9. **P.Madianos, Y.Bobetsis and D.Kinane.** Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *pubmed*. [Online] 2005. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16128830/>.
10. **G.Tribble and Lamont, R.** Bacterial invasion of epithelial cells and spreading in periodontal tissue. *pubmed*. [Online] febbraio 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3647226/>.
11. **Darveu, R., et al.** Local Chemokine Paralysis, a Novel Pathogenic Mechanism for *Porphyromonas gingivalis*. *pubmed*. [Online] aprile 1998. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC108102/>.
12. **E.Gemmell, K.Yamazaki and G.Seymour.** The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity. *pubmed*. [Online] gennaio 4, 2007. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0757.2006.00173.x>.
13. **Johnson, J., et al.** Persistence of extracrevicular bacterial reservoirs after treatment of aggressive periodontitis. *pubmed*. [Online] dicembre 2008. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19053921/>.
14. **S.Eick and W.Pfister.** Efficacy of antibiotics against periodontopathogenic bacteria within epithelial cells: an in vitro study. *pubmed*. [Online] ottobre 2004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15562909/>.

15. **M.Lisgarten.** The structure of dental plaque. *pubmed*. [Online] gennaio 1994. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0757.1994.tb00018.x>.
16. **C.Schaudin, et al.** Periodontitis: an archetypical biofilm disease. *pubmed*. [Online] agosto 2009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19654249/#affiliation-1>.
17. **Theelaide, E.** The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. *pubmed*. [Online] novembre 1986. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3540019/>.
18. **Loesche, W.** Clinical and microbiological aspects of chemotherapeutic agents used according to the specific plaque hypothesis. *pubmed*. [Online] dicembre 1979. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41862/>.
19. **S., Socransky and A.Haffajee.** Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *pubmed*. [Online] giugno 1994. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0757.1994.tb00020.x?sid.nlm%3Apubmed>.
20. **Haffajee, A. D., et al.** Microbial complexes in supragingival plaque. *pubmed*. [Online] aprile 2008. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-302X.2007.00411.x>.
21. **Molon, R.de, et al.** Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions. *pubmed*. [Online] settembre 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769683/>.
22. **M.Taubman, et al.** Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *pubmed*. [Online] novembre 2005. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16277573/>.
23. **J.Lindhe and L.Hellden.** Neutrophil chemotactic activity elaborated by human dental plaque. *pubmed*. [Online] agosto 1972. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0765.1972.tb01718.x?sid.nlm%3Apubmed>.
24. **J.Reynolds and M.Meikle.** Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *pubmed*. [Online] giugno 1997. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00195.x?sid.nlm%3Apubmed>.
25. **Garley, M. and Jablonska, E.** Chosen IL-17 family proteins in neutrophils of patients with oral inflammation. *pubmed*. [Online] 2008. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19095584/>.
26. **Moughal, N.** Endothelial cell leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in gingival tissue during health and experimentally-induced gingivitis. *pubmed*. [Online] novembre 1992. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1281230/>.
27. **Mosmann, T., et al.** Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *pubmed*. [Online] aprile 1, 1986. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2419430/>.
28. **RC, Pagina and Schroeder, HE.** Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *pubmed*. [Online] marzo 1976. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/765622/>.
29. **Tokoro, Y., et al.** Relevance of local Th2-type cytokine mRNA expression in immunocompetent infiltrates in inflamed gingival tissue to periodontal diseases. *pubmed*. [Online] gennaio 1997. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9010272/>.

30. **B.Michalowicz.** Genetic and heritable risk factors in periodontal disease. *pubmed*. [Online] maggio 1994. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8046564/>.
31. **G.Aboodi and M.Goldberg, M. Glogauer.** Refractory periodontitis population characterized by a hyperactive oral neutrophil phenotype. *pubmed*. [Online] maggio 2011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21080789/>.
32. **Eke, P., et al.** Periodontitis prevalence in adults \geq 65 years of age, in the USA. *pubmed*. [Online] ottobre 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27501492/>.
33. **J.Albandar, J.Brunelle and Kingman, A.** Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *pubmed*. [Online] gennaio 1999. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10052767/>.
34. **Grossi, S., et al.** Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *pubmed*. [Online] marzo 1994. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8164120/>.
35. **Kinane, D. and I.Chestnutt.** Smoking and periodontal disease. *Smoking and periodontal disease*. [Online] 2000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11021635/>.
36. **Johnson, G. and Hill, M.** Cigarette smoking and the periodontal patient. *pubmed*. [Online] febbraio 2004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15068107/>.
37. **Schenkein, H., et al.** Smoking and its effects on early-onset periodontitis. *pubmed*. [Online] agosto 1995. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7560567/>.
38. **R.Palmer, et al.** Mechanisms of action of environmental factors--tobacco smoking. *pubmed*. [Online] 2005. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16128837/>.
39. **W.Thomson, et al.** Cigarette smoking and periodontal disease among 32-year-olds: a prospective study of a representative birth cohort. *pubmed*. [Online] ottobre 2007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17850601/>.
40. **Breivik, T., et al.** Suscettibilità differenziale alla parodontite in linee di ratti Wistar geneticamente selezionate che differiscono nella loro risposta comportamentale ed endocrinologica ai fattori di stress. *pubmed*. [Online] marzo 2000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10979602/>.
41. **Knight, E., et al.** Risk factors that may modify the innate and adaptive immune responses in periodontal diseases. *PUBMED*. [Online] Giugno 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27045429/>.
42. **Mustapha, I., et al.** Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *pubmed*. [Online] dicembre 2007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18052701/>.
43. **Haraszthy, V., et al.** Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *pubmed*. [Online] ottobre 2000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11063387/>.
44. **B.Loos, et al.** Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *pubmed*. [Online] ottobre 2000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11063384/>.
45. **Ebersole, J., et al.** Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *pubmed*. [Online] febbraio 1997. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9030874/>.

46. **D'Aiuto, F., et al.** Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *pubmed*. [Online] maggio 2006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16644317/>.
47. **Löe, H.** Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *pubmed*. [Online] gennaio 1993. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8422804/>.
48. **L.Emrich, M.Shlossman and R.Genco.** Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *pubmed*. [Online] febbraio 1991. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2027060/>.
49. **Tsai, C., C.Hayes and G.Taylor.** Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *pubmed*. [Online] giugno 2002. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12000341/>.
50. **Mealey, B. and Moritz, A.** Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *pubmed*. [Online] 2003. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.0906-6713.2002.03206.x?sid.nlm%3Apubmed>.
51. **Lim, L., et al.** Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus. *pubmed*. [Online] febbraio 2007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17309586/>.
52. **Mealey, B., Oates, T. and Periodontology, American Academy of.** Diabetes mellitus and periodontal diseases. *pubmed*. [Online] agosto 2006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16881798/>.
53. **Manouchehr-Pour, M., et al.** Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. *pubmed*. [Online] agosto 1981. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7021793/>.
54. **J.Bagdade, K.Nielson and R.Bulger.** Reversible abnormalities in phagocytic function in poorly controlled diabetic patients. *pubmed*. [Online] giugno 1972. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4403194/>.
55. **Liccardo, D., et al.** Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *pubmed*. [Online] marzo 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6470716/>.
56. **Geerts, S.O, et al.** Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. *pubmed*. [Online] gennaio 2002. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11846202/>.
57. **Elkind, M. and Cole, J.** Do common infections cause stroke? *pubmed*. [Online] febbraio 2006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16479447/>.
58. **A.Baltch, et al.** Bacteremia following dental cleaning in patients with and without penicillin prophylaxis. *pubmed*. [Online] dicembre 1982. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7148652/>.
59. **Daly, C., et al.** Bacteraemia caused by periodontal probing. *pubmed*. [Online] aprile 1997. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9153833/>.
60. **S.Offenbacher, et al.** Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *pubmed*. [Online] ottobre 1996. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8910829/>.

61. **A. Goepfert, M. Jeffcoat, W. Andrews, O. Faye-Petersen, S. Cliver, R. Goldenberg, J.Hauth.** Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *pubmed*. [Online] ottobre 2004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15458901/>.
62. **Genco, R. and Borgnakke, W.** Risk factors for periodontal disease. *pubmed*. [Online] giugno 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23574464/>.
63. **Araújo, Melo and Lima.** Relationship between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Review of the Literature. *pubmed*. [Online] 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26347200/>.
64. **Papapanou, P.N, et al.** Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *pubmed*. [Online] giugno 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926951/>.
65. **J.Lindhe and Nyman, S.** The effect of plaque control and surgical pocket elimination on the establishment and maintenance of periodontal health. A longitudinal study of periodontal therapy in cases of advanced disease. *pubmed*. [Online] aprile 1975. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1055729/>.
66. **P.Axelsson, J.Lindhe and B.Nyström.** On the prevention of caries and periodontal disease. Results of a 15-year longitudinal study in adults. *pubmed*. [Online] marzo 1991. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2061418/>.
67. **Axelsson, P. and Lindhe, J.** Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. Results after 6 years. *pubmed*. [Online] giugno 1981. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6947990/>.
68. **A.Bergenholtz and J.Brithon.** Plaque removal by dental floss or toothpicks. An intra-individual comparative study. *pubmed*. [Online] dicembre 1980. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6938530/>.
69. **J.Caton, et al.** Comparison between mechanical cleaning and an antimicrobial rinse for the treatment and prevention of interdental gingivitis. *pubmed*. [Online] marzo 1993. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8450082/>.
70. **P.Papapanou.** Periodontal Diseases: Epidemiology. *pubmed*. [Online] novembre 1996. <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1902/annals.1996.1.1.1>.
71. **J.Stoltenberg, et al.** Association Between Cigarette Smoking, Bacterial Pathogens, and Periodontal Status. *pubmed*. [Online] dicembre 1993. <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1902/jop.1993.64.12.1225>.
72. **M.Pinson, et al.** Periodontal disease and type I diabetes mellitus in children and adolescents. *pubmed*. [Online] febbraio 1995. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7775667/>.
73. **Loos, B., Kiger, R. and J.Egelberg.** An evaluation of basic periodontal therapy using sonic and ultrasonic scalers. *pubmed*. [Online] gennaio 1987. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3543066/>.
74. **Lang, N., R.Kiel and .Anderhalden, K.** Clinical and microbiological effects of subgingival restorations with overhanging or clinically perfect margins. *pubmed*. [Online] novembre 1983. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6581173/>.

75. **Adriaens, P, et al.** Ultrastructural observations on bacterial invasion in cementum and radicular dentin of periodontally diseased human teeth. *pubmed*. [Online] agosto 1988. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3171862/>.
76. **Quirynen, M., et al.** The influence of surface free energy and surface roughness on early plaque formation. An in vivo study in man. *pubmed*. [Online] marzo 1990. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2319000/>.
77. **Lindhe, J., et al.** Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *pubmed*. [Online] agosto 1984. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6378986/>.
78. **Leon, L. and R.Vogel.** A comparison of the effectiveness of hand scaling and ultrasonic debridement in furcations as evaluated by differential dark-field microscopy. *pubmed*. [Online] febbraio 1987. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3546672/>.
79. **A.Kapoor, et al.** Systemic antibiotic therapy in periodontics. *pubmed*. [Online] 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3612184/>.
80. **Kornman, K., et al.** The influence of supragingival plaque control on clinical and microbial outcomes following the use of antibiotics for the treatment of periodontitis. *pubmed*. [Online] settembre 1994. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7990021/>.
81. **Goodson, J. M.** Principles of pharmacologic intervention. *pubmed*. [Online] marzo 1996. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-051X.1996.tb02087.x>.
82. **W.Kaldahl, et al.** Long-term evaluation of periodontal therapy: I. Response to 4 therapeutic modalities. *pubmed*. [Online] febbraio 1996. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8667142/>.
83. **Scott, D., F.Wolfe and T.Huizinga.** Rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] settembre 25, 2010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20870100/>.
84. **Doran, et al.** Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *pubmed*. [Online] marzo 2002. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11920397/>.
85. **Drosos, et al.** Rheumatoid arthritis in Greek and British patients. A comparative clinical, radiologic, and serologic study. *pubmed*. [Online] luglio 1992. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1622412/>.
86. **Weyand, C.M and Goronzy, J.J.** Pathomechanisms in rheumatoid arthritis--time for a string theory? *pubmed*. [Online] aprile 2006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16585957/>.
87. **Song, Y.W. and Kang, E.H.** Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *pubmed*. [Online] marzo 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2825384/>.
88. **C.Bingham and Moni.** Periodontal disease and rheumatoid arthritis: the evidence accumulates for complex pathobiologic interactions. *pubmed*. [Online] maggio 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23455329/>.

89. **Nielen, et al.** Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *pubmed*. [Online] febbraio 2004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14872479/>.
90. **Stadt, Van de, et al.** Development of the anti-citrullinated protein antibody repertoire prior to the onset of rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] novembre 2011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21792832/>.
91. **Schellekens, et al.** Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *pubmed*. [Online] gennaio 1998. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC508564/>.
92. **Bläss, Engel and Burmester.** The immunologic homunculus in rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] dicembre 1999. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10615994/>.
93. **Roeleveld, D. M and Koenders, M.I.** Il ruolo delle citochine Th17 IL-17 e IL-22 nella patogenesi dell'artrite reumatoide e sviluppi nell'immunoterapia con citochine. *pubmed*. [Online] luglio 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25466295/>.
94. **McInnes and Schett.** The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] dicembre 2011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22150039/>.
95. **T.Frisell, S.Saevarsdottir and J.Askling.** Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments. *pubmed*. [Online] giugno 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27098907/>.
96. **Thomson, W., et al.** Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis: results from a large, population-based study. *pubmed*. [Online] aprile 1999. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10211891/>.
97. **Gregersen.** The North American Rheumatoid Arthritis Consortium: portare l'analisi genetica sulla suscettibilità, la gravità e l'esito della malattia. *pubmed*. [Online] febbraio 1998. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9534487/>.
98. **J.Meyer, et al.** HLA-DRB1 genotype influences risk for and severity of rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] maggio 1999. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10332964/>.
99. **Mil, H. M. van der Helm-van, Huizinga, W. J. and R. P. de Vries.** Emerging Patterns of Risk Factor Make-Up Enable. *pubmed*. [Online] 2007. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/art.22716>.
100. **Deane, et al.** Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] febbraio 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5726551/#R12>.
101. **Y.Alamanos and A.Drosos.** Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] marzo 2005. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997204001946>.
102. **A.Silman and J.Pearson.** Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] 2002. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3240153/#B32>.

103. **Linn-Rasker, et al.** Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *pubmed*. [Online] marzo 2006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16014670/>.
104. **Klareskog, et al.** A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *pubmed*. [Online] gennaio 2006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16385494/>.
105. **L.Cleland, M.James and S.Proudman.** The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] 2003. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12678571/>.
106. **L.Sköldstam, L.Hagfors and G.Johansson.** An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] marzo 2003. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12594104/>.
107. **Grassi, De Angelis, Lamanna, Cervini.** The clinical features of rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] maggio 1998. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9652497/>.
108. **Guerne and Weisman.** Palindromic rheumatism: part of or apart from the spectrum of rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] ottobre 1992. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1341421/>.
109. **Salvarani, Cantini, Macchioni, Olivieri, Niccoli, Padula,.** Distal musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica: a prospective followup study. *pubmed*. [Online] luglio 1998. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9663479/>.
110. **Pincus, Callahan.** What is the natural history of rheumatoid arthritis? *pubmed*. [Online] febbraio 1993. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8356248/>.
111. **Conlon, Isdale, Rose.** Rheumatoid arthritis of the cervical spine. An analysis of 333 cases. *pubmed*. [Online] marzo 1966. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2453383/>.
112. **Miehle, Schattenkirchner, Lattermann.** Changes in the cervical spine in chronic polyarthritis. *pubmed*. [Online] febbraio 1985. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2983388/>.
113. **Neva, Häkkinen, Mäkinen, Hannonen, Kauppi, Sokka.** High prevalence of asymptomatic cervical spine subluxation in patients with rheumatoid arthritis waiting for orthopaedic surgery. *pubmed*. [Online] luglio 2006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1798218/>.
114. **Turesson, O'Fallon, Crowson, Gabriel, Matteson.** Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] gennaio 2002. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11824973/>.
115. **Peters, van Halm, Voskuyl, Smulders, Boers, Lems, Visser, Stehouwer, Dekker, Nijpels, Heine, Dijkmans, Nurmohamed.** Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *pubmed*. [Online] novembre 2009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19877093/>.
116. **Segal, Caspi, Tishler, Fishel, Yaron.** Accelerated nodulosis and vasculitis during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] settembre 1988. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3422015/>.

117. **Young and Koduri.** Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] ottobre 2007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17870035/>.
118. **R.Aggarwal, et al.** Distinctions Between Diagnostic and Classification Criteria? *pubmed*. [Online] 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4482786/>.
119. **Persson, G. R.** Rheumatoid arthritis and periodontitis – inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *pubmed*. [Online] febbraio 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3280043/>.
120. **C.Gaujoux-Viala, et al.** Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *pubmed*. [Online] marzo 2012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21680221/>.
121. **J.Rindfleisch and D.Muller.** Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] settembre 2005. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16190501/>.
122. **D.Scott, F.Wolfe and Huizinga, T.** Rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] settembre 2010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20870100/>.
123. **D.Aletaha, et al.** 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *pubmed*. [Online] settembre 2010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20872595/>.
124. **Breedveld, F. and J.Kalden.** Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] giugno 2004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1755045/>.
125. **N.Brodin, et al.** Coaching patients with early rheumatoid arthritis to healthy physical activity: a multicenter, randomized, controlled study. *pubmed*. [Online] marzo 2008. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18311770/>.
126. **IstitutoSuperiore di Sanità.** Artriti. *EpiCentro-Istituto superiore di Sanità*. [Online] <https://www.epicentro.iss.it/artriti/>.
127. **Wasserman, A.** Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] dicembre 2011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22150658/>.
128. **Pablo, P. de, et al.** Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *pubmed*. [Online] aprile 2009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19337286/>.
129. **Farquharson, D., Butcher, J.P and Culshaw, S.** Periodontitis, Porphyromonas, and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] marzo 2012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22274780/>.
130. **Feldmann, M., Brennan, F.M and Maini, R.N.** Rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] maggio 1996. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8616886/>.
131. **B.Rhodes, Fürnrohr, B. G and Vyse, T.J.** C-reactive protein in rheumatology: biology and genetics. *pubmed*. [Online] maggio 2011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21468143/>.
132. **Engström, M., et al.** Increased citrullination and expression of peptidylarginine deiminases independently of *P. gingivalis* and *A. actinomycetemcomitans* in gingival tissue of patients with

- periodontitis. *pubmed*. [Online] luglio 2018.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6069803/>.
133. **G.Horta-Baas, et al.** Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *pubmed*. [Online] agosto 2017.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5602494/>.
134. **Mercado, F., et al.** Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *pubmed*. [Online] aprile 2000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10783841/>.
135. **Mercado, F. B, Marshall, R. I and Bartold, P. M.** Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *pubmed*. [Online] settembre 2003.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12956651/>.
136. **Stolt, P., et al.** Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *pubmed*. [Online] settembre 2003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1754669/>.
137. **Leech, M. T and Bartold, P M.** The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *pubmed*. [Online] aprile 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26362738/>.
138. **Catrina, A. I, et al.** Lungs, joints and immunity against citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] novembre 2014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25072264/>.
139. **Albandar, J M, et al.** Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *pubmed*. [Online] dicembre 2000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11156044/>.
140. **Corrêa, J. Dias, et al.** Oral microbial dysbiosis linked to worsened periodontal condition in rheumatoid arthritis patients. *pubmed*. [Online] gennaio 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31182740/>.
141. **Yeoh, N., et al.** The role of the microbiome in rheumatic diseases. *pubmed*. [Online] marzo 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23378145/>.
142. **Forner, L., et al.** Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *pubmed*. [Online] 2006.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16677328/>.
143. **Martinez-Martinez, R.E, et al.** Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *pubmed*. [Online] dicembre 2009.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19929953/>.
144. **Vossenaar, E. R, et al.** PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. *pubmed*. [Online] novembre 2003.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14579251/>.
145. **Mortier, A., et al.** Effect of posttranslational processing on the in vitro and in vivo activity of chemokines. *pubmed*. [Online] marzo 2011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21146523/>.
146. **Li, P., et al.** PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps. *pubmed*. [Online] agosto 2010.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2931169/>.

147. **McGraw, W. T, et al.** Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase. *pubmed*. [Online] luglio 1999. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10377098/>.
148. **Darrah, E. and Andrade, F.** Rheumatoid arthritis and citrullination. *pubmed*. [Online] gennaio 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28937414/>.
149. **Gonzales, J. R., et al.** T helper cells from aggressive periodontitis patients produce higher levels of interleukin-1 beta and interleukin-6 in interaction with *Porphyromonas gingivalis*. *pubmed*. [Online] settembre 2014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24352581/>.
150. **Marchesan, J. T., et al.** *Porphyromonas gingivalis* oral infection exacerbates the development and severity of collagen-induced arthritis. *pubmed*. [Online] 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3979094/>.
151. **Geraci, J. E and Wilson, W.R.** Symposium on infective endocarditis. III. Endocarditis due to gram-negative bacteria. Report of 56 cases. *pubmed*. [Online] marzo 1982. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7062778/>.
152. **Takada, K., et al.** Characterization of a new serotype g isolate of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *pubmed*. [Online] 2010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20536747/>.
153. **Åberg, C.Höglund, P.Kelk and Johansson, A.** *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: Virulence of its leukotoxin and association with aggressive periodontitis. *pubmed*. [Online] aprile 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4601274/#cit0019>.
154. **Fine, D. H., et al.** *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* as an Early Colonizer of Oral Tissues: Epithelium as a Reservoir? *pubmed*. [Online] dicembre 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3008435/>.
155. **Kittichotirat, W., et al.** Identificazione del pangenoma e dei suoi componenti in 14 ceppi distinti di *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* mediante analisi genomica comparativa. *pubmed*. [Online] 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3139650/>.
156. **Henderson, B., Ward, J.M and D.Ready.** *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*: a triple A* periodontopathogen? *pubmed*. [Online] ottobre 2010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20712635/>.
157. **Belibasakis, G. N., et al.** The Cytolethal Distending Toxin Induces Receptor Activator of NF-κB Ligand Expression in Human Gingival Fibroblasts and Periodontal Ligament Cells. *pubmed*. [Online] gennaio 2005. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC538937/>.
158. **Johansson, A.** *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Leukotoxin: A Powerful Tool with Capacity to Cause Imbalance in the Host Inflammatory Response. *pubmed*. [Online] marzo 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202821/>.
159. **Golub, L.M., et al.** Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical "two-hit" model. *pubmed*. [Online] febbraio 2006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16434727/>.
160. **Leech, M. T and Bartold, P. M.** The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *pubmed*. [Online] aprile 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26362738/>.

161. **Wegner, N., et al.** Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2941529/>.
162. **Gehlot, P., et al.** Spontaneous destructive periodontitis and skeletal bone damage in transgenic mice carrying a human shared epitope-coding HLA-DRB1 allele. *pubmed*. [Online] dicembre 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27933212/>.
163. **Woude, D. van der, et al.** Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] aprile 2009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19333951/>.
164. **Edwards, C.J and C.Cooper.** Early environmental factors and rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] gennaio 2006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1809562/>.
165. **James, E. A, et al.** HLA-DR1001 presents "altered-self" peptides derived from joint-associated proteins by accepting citrulline in three of its binding pockets. *pubmed*. [Online] ottobre 2010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20533291/>.
166. **Kharlamova, N., et al.** Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* Indicate Interaction Between Oral Infection, Smoking, and Risk Genes in Rheumatoid Arthritis Etiology. *pubmed*. [Online] marzo 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26554752/>.
167. **Marotte, H., et al.** The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *pubmed*. [Online] luglio 2006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16284099/>.
168. **Fu, J., et al.** A small shared epitope-mimetic compound potently accelerates osteoclast-mediated bone damage in autoimmune arthritis. *pubmed*. [Online] settembre 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23885107/>.
169. **Gualtierotti, R., et al.** Main Oral Manifestations in Immune-Mediated and Inflammatory Rheumatic Diseases. *pubmed*. [Online] dicembre 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30585183/>.
170. **Üstün, K., et al.** Host modulation in rheumatoid arthritis patients with TNF blockers significantly decreases biochemical parameters in periodontitis. *pubmed*. [Online] ottobre 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649513/>.
171. **Mayer, Y., et al.** Periodontal condition of patients with autoimmune diseases and the effect of anti-tumor necrosis factor- α therapy. *pubmed*. [Online] febbraio 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22524332/>.
172. **Han, J. Young and Reynolds, M. A.** Effect of anti-rheumatic agents on periodontal parameters and biomarkers of inflammation: a systematic review and meta-analysis. *pubmed*. [Online] febbraio 2012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22413068/>.
173. **Kobayashi, T., et al.** Periodontal and serum protein profiles in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitor adalimumab. *pubmed*. [Online] novembre 2014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857321/>.

174. **Romero-Sanchez, C., et al.** Is the Treatment with Biological or Non-biological DMARDs a Modifier of Periodontal Condition in Patients with Rheumatoid Arthritis? *pubmed*. [Online] 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403797/>.
175. **McGowan, K., McGowan, T. and Ivanovski, S.** Optimal dose and duration of amoxicillin-plus-metronidazole as an adjunct to non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *pubmed*. [Online] gennaio 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29027242/>.
176. **Silvestre, F-J, et al.** Effect of nonsurgical periodontal treatment in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A systematic review. *pubmed*. [Online] maggio 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26946202/>.
177. **Kurgan, Ş, et al.** Gingival crevicular fluid tissue/blood vessel-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-2 levels in patients with rheumatoid arthritis: effects of nonsurgical periodontal therapy. *pubmed*. [Online] 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27781272/>.
178. **Kobayashi, T., et al.** Serum cytokine and periodontal profiles in relation to disease activity of rheumatoid arthritis in Japanese adults. *pubmed*. [Online] maggio 2010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20429644/>.
179. **Okada, M., et al.** Periodontal treatment decreases levels of antibodies to Porphyromonas gingivalis and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *pubmed*. [Online] dicembre 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23701010/>.
180. **Havemose-Poulsen, A., et al.** Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] dicembre 2005. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16332240/>.
181. **Nilsson, M. and Kopp, S.** Gingivitis and periodontitis are related to repeated high levels of circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis. *pubmed*. [Online] settembre 2008. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18771370/>.

