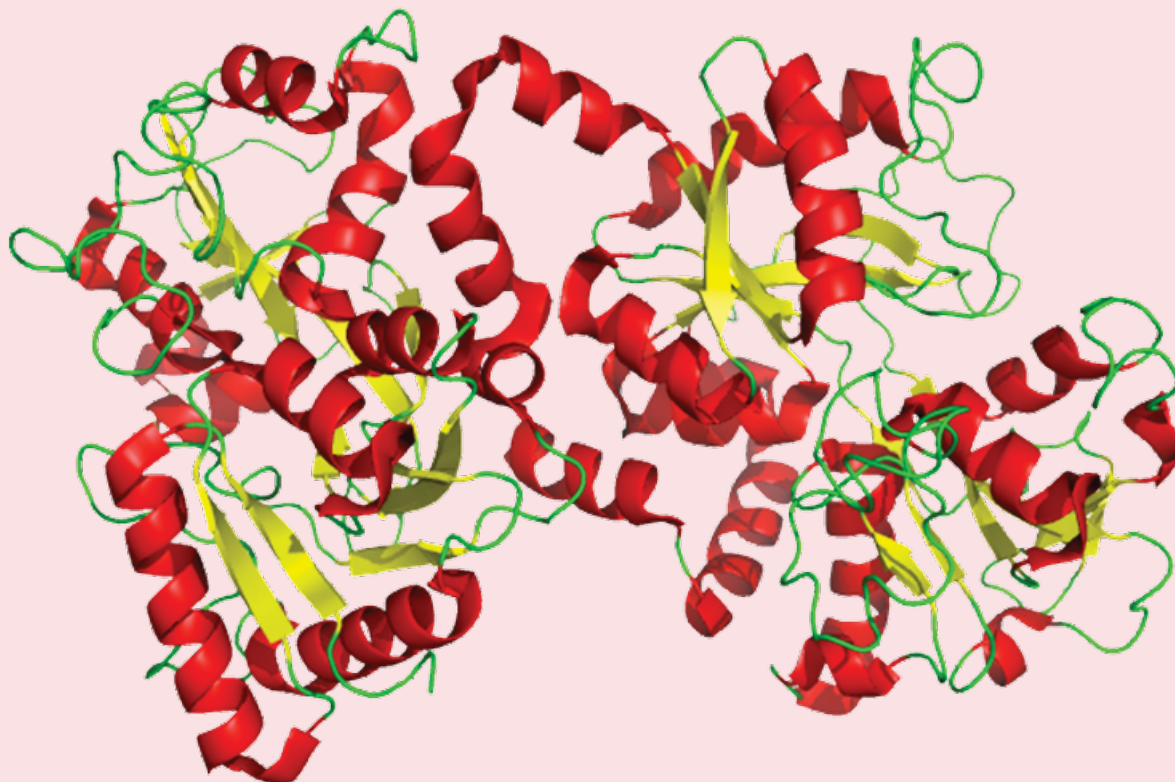




FOCUS ON

Lattoferrina e cavo orale

Piera Valenti



1.

MAR

LATTOFERRINA E CAVO ORALE: PREMESSA

Cavità orale: microbiota, saliva, lattoferrina, infiammazioni ed infezioni

2.

APR

LATTOFERRINA E ALITOSI

Patologie del cavo orale: terapie classiche ed innovative nella cura dell'alitosi

3.

MAG

LATTOFERRINA E GENGIVITI

Patologie del cavo orale: terapie classiche ed innovative nella cura delle gengiviti

4.

GIU

LATTOFERRINA E PARODONTOPATIE

Patologie del cavo orale: terapie classiche ed innovative nella cura delle parodontopatie

5.

SET

LATTOFERRINA E BLACK STAINS

Patologie del cavo orale: terapie classiche ed innovative nella cura delle Black Stains

6.

OTT

LATTOFERRINA E ATLETI

Patologie del cavo orale negli atleti.


CONCLUSIONI

SOMMARIO



FOCUS ON

Lattoferrina e parodontopatie

 piera.valenti@uniroma1.it



Piera Valenti*

Luigi Rosa*

Francesca Berlutti*

Alessandra Frioni*

Maria Stefania Lepanto*

Alessandra Alhadef**

Francesco Calvani***

“La Sapienza”

Università di Roma

* Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive

** Dipartimento di Medicina interna e Specialità mediche

*** Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo Facciali

Patologie del cavo orale: terapie classiche ed innovative nella cura delle parodontopatie

La malattia parodontale colpisce i tessuti parodontali e affligge circa metà della popolazione mondiale. Le sue forme più gravi colpiscono l'11% degli adulti, rendendo la parodontite la sesta malattia più diffusa nel genere umano (1). Si definiscono parodontiti le patologie che insorgono quando l'infiammazione gengivale si estende all'osso alveolare, al tessuto connettivo con conseguente perdita dell'attacco del dente. Oltre ai fattori ereditari o acquisiti, anche i processi infiammatori, i fattori traumatici, le alterazioni del tessuto connettivo, i cambi morfologici dell'epitelio, lo stress ossidativo e i processi neoplastici contribuiscono alla severità e alla progressione della malattia parodontale (2, 3, 4). Tuttavia, il principale agente eziologico è rappresentato dai batteri in biofilm presenti nel fluido salivare o adesi ai tessuti abiotici e cellulari del cavo orale. Gli antigeni batterici stimolano la risposta immune dell'ospite provocando gengiviti indotte dalla placca e parodontiti croniche.

XXX

Patologie del cavo orale: terapie classiche ed innovative nella cura delle parodontopatie

XXX

Diagnosi di parodontite

XXX

Terapia classica nella prevenzione e cura delle parodontopatie: limiti e inefficacia

XXX

La somministrazione di *Lactobacillus reuteri* nella cura delle parodontopatie: innovazione e dati contraddittori sull'efficacia

XXX

La somministrazione della lattoferrina nella prevenzione e cura delle parodontopatie: innovazione ed efficacia

Mentre la gengivite è una lesione infiammatoria reversibile e facile da trattare, la parodontite è caratterizzata da un'attivazione cronica del sistema immune difficile da contrastare (5, 6).

Ne consegue che, sebbene alcuni batteri patogeni della placca sottogengivale producano fattori di virulenza che causano un danno diretto ai tessuti parodontali, anche la risposta infiammatoria patologica dell'ospite ha un ruolo fondamentale nell'eziopatogenesi di questa malattia.

Infatti, l'elevata concentrazione delle citochine pro-infiammatorie, sintetizzate dagli epitelii infettati da batteri anaerobi patogeni intracellulari facoltativi associati alle parodontopatie come *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Prevotella nigrescens*, contribuisce alla severità della patologia parodontale. Anche l'induzione dello stress ossidativo e la produzione di proteasi batteriche attive contro le proteine di difesa dell'ospite contribuiscono all'instaurarsi delle parodontiti (8).

La parodontite contribuisce negativamente alla salute umana, alla qualità di vita dei soggetti affetti, alla loro autostima e al loro benessere generale (9, 10). Inoltre, molti studi hanno associato la malattia parodontale a varie patologie sistemiche come diabete, AIDS, aterosclerosi vascolare, artrite reumatoide, gravidezze patologiche, parti pretermine, obesità e sindromi metaboliche (11, 12, 13, 14).

Riportiamo di seguito la classificazione delle parodontiti.

- La parodontite precoce si manifesta con sanguinamento della gengiva e formazione di tasche gengivali profonde da 3 a 4 mm; la parodontite moderata con sanguinamento della gengiva, mobilità del dente e tasche da 4 a 6 mm; la parodontite avanzata con sanguinamento della gengiva, significativa mobilità del dente e tasche profonde più di 6 mm.
- La parodontite apicale ha, invece, un'origine endodontica e l'infezione giunge al tessuto parodontale attraverso le strutture canalari interne del dente.
- La parodontite è definita localizzata se riguarda meno del 30% dei denti, mentre è considerata generalizzata se riguarda più del 30%. La localizzata risulta insorgere a seguito di un'infezione da *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, mentre quella generalizzata è associata prevalentemente a *Porphyromonas gingivalis* e *Bacteroides forsythus*. Sia la forma localizzata che la generalizzata possono essere associate anche ad una predisposizione genetica.

La classificazione delle malattie parodontali ha suscitato numerosi dibattiti nei decenni scorsi, quando le informazioni sulla eziopatogenesi erano decisamente più scarse. La tendenza più recente di classificarle in base all'età si è rivelata piuttosto imprecisa e inutile. Ne consegue che, ancor oggi, si utilizza la classificazione dell'American Academy of Periodontology, per distinguere la parodontite cronica, più frequente negli adulti, e la parodontite aggressiva, più frequente nella pubertà. Un gruppo a parte è rappresentato dalle rare forme di parodontite ulcero-necrotica.

- La parodontite cronica è caratterizzata dall'infiammazione

gengivale, sanguinamento spontaneo o al sondaggio, perdita di attacco con formazione di tasca gengivale e riduzione dell'osso alveolare. Si manifesta come gengivite già nell'adolescenza, lentamente progressiva, con aggravamento acuto e perdita dell'attacco dentale in concomitanza ai periodi di riduzione delle difese immunitarie. Nel corso della vita, fino ad arrivare all'età adulta, gli effetti distruttivi della malattia si continuano a manifestare. L'entità del danno è funzione dei livelli di placca, dei processi infiammatori, dell'efficienza del sistema immunitario, della sintesi ormonale ed è anche associata a patologie come il diabete e allo stile di vita incluso lo stress. Il rischio di contrarre la parodontite cronica è significativo nei tabagisti. La risposta terapeutica in tali individui ha una prognosi più sfavorevole.

- La parodontite aggressiva comprende rare forme di parodontiti caratterizzate da una progressione rapida che viene diagnosticata in base alla perdita di attacco e al danno osseo soprattutto dei primi molari e degli incisivi. In età puberale, si presenta generalmente come una parodontite localizzata, che evolve in generalizzata, ancor più grave, principalmente in giovani adulti e anche in pazienti più anziani. L'età non è comunque la sola discriminante per differenziare la parodontite cronica da quella aggressiva. Condizioni igieniche particolarmente inadeguate possono causare la forma cronica anche nei bambini. Nel 2005, Jordan e collaboratori (15) associarono la parodontite aggressiva alla più elevata frequenza di un polimorfismo della lattoferrina in popolazioni afroamericane rispetto a quelle caucasiche, mentre altri autori avevano precedentemente osservato che pazienti con parodontopatie possedevano concentrazioni di lattoferrina e mucina salivare inferiori ai soggetti sani (16). Recentemente, la parodontite aggressiva è stata associata anche ad un disordine nella chemiotassi dei neutrofili (17).
- La parodontite ulcero-necrotica è una patologia distruttiva del parodonto caratterizzata da papille e margini gengivali ulcerati e necrotici, ricoperti da un materiale pseudomembranoso giallognolo. È prevalente nei giovani (20-25 anni) soprattutto nei Paesi in via di sviluppo. Le lesioni necrotizzanti si sviluppano rapidamente e dolorosamente con sanguinamento, talvolta spontaneo. La necrosi gengivale, a carico delle papille interdentali, sprofonda nell'osso alveolare danneggiandolo. Associati a questa patologia possono manifestarsi tumefazione linfonodale, febbre e malessere generale. L'igiene orale è tipicamente molto scarsa, anche perché lo spazzolamento dentale risulta molto doloroso. Il decorso è generalmente acuto ma, anche qualora si attenui la sintomatologia, possono presentarsi episodi ricorrenti di riacutizzazione. Non è stato individuato uno specifico genere batterico in grado di provocare di per sé questa patologia che appare non trasmissibile al contatto. Piuttosto si propende ad attribuire all'effetto dei prodotti metabolici dei batteri della placca una esacerbazione in concomitanza con malattie sistemiche (AIDS, leucemia, morbillo, varicella,

Lattoferrina e parodontopatie

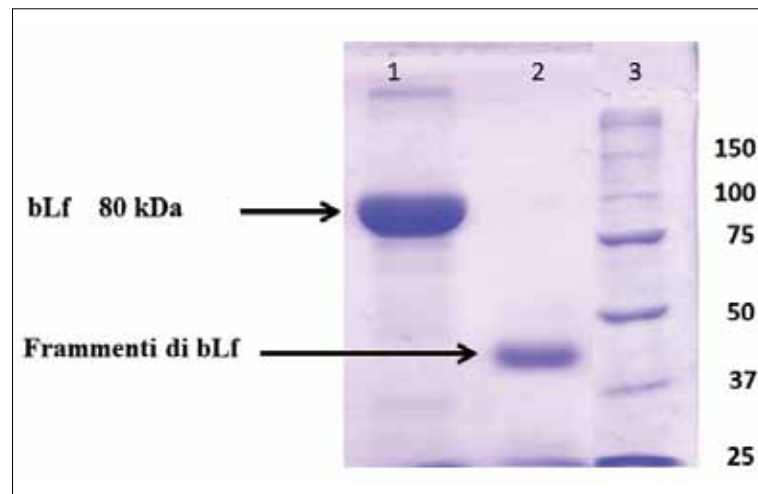


Fig. 1 Elettroforesi in gel di poliacrilamide.

1: lattoferrina bovina (bLf) integra 15 µg.
 2: lattoferrina bovina (bLf) 15 µg più proteasi batteriche (1:1) per 18 h a 37 °C.
 3: pesi molecolari standard (kDa).

tubercolosi), malnutrizione, fumo, stress, depressione e scarsa igiene orale.

In sintesi, quindi, la parodontite è associata al sanguinamento, all'infezione da batteri anaerobi intracellulari facoltativi, all'infiammazione, alla migrazione dell'epitelio lungo la superficie radicolare, ad ascessi e suppurazioni, al danneggiamento del legamento parodontale, al riassorbimento dell'osso alveolare ed infine alla perdita dell'attacco connettivale al dente.

Le parodontiti risultano reversibili solo se vengono diagnosticate nella fase precoce e curate immediatamente. Con il progredire della malattia, testimoniata principalmente dalla progressione della perdita di attacco del dente, la possibilità di recupero diventa più difficile, generalmente parziale e richiede trattamenti più complessi come la terapia rigenerativa dell'osso.

Considerando i dati riportati fin qui, la malattia parodontale indica un severo disordine dell'omeostasi dell'infiammazione come risultato delle complesse interazioni tra i batteri parodontopatici e la risposta immune dell'ospite che, se non trattata, può portare non solo alla perdita dei denti, ma anche evolvere fino a indurre malattie sistemiche più severe (13, 14).

Il fluido crevicolare riflette non solo le condizioni della gengiva, infiammata o meno a seconda della presenza di citochine pro-infiammatorie up-esprese, ma anche lo stato immune dell'ospite indicato dai neutrofili richiamati nei siti infiammati (18). Nelle parodontiti, i neutrofili, tuttavia, sembrano aver perduto, come già riportato, una corretta chemiotassi (17) che spiegherebbe la loro inefficacia nonostante siano ancora in grado di sintetizzare la lattoferrina (19).

Occorre, tuttavia, sottolineare che Wati e collaboratori (19), nell'analizzare la concentrazione della lattoferrina, non prendono in considerazione né il grado di saturazione in ferro né le bande di degradazione della lattoferrina, due parametri fondamentali per definire il grado di funzionalità della proteina. Infatti, se la lattoferrina fosse satura in ferro al 100% a causa dei disordini dell'omeostasi del ferro e dell'infiammazione (20) o fosse degrada-

ta dalle proteasi batteriche, come da tempo ipotizzato (8), si comprenderebbe l'inefficacia dei neutrofili e l'assenza delle sue più importanti funzioni e cioè antibatterica, antibiofilm e antinfiammatoria nelle parodontopatie (21-26).

Per ciò che riguarda la moltiplicazione batterica e la formazione di biofilm è noto che entrambe sono influenzate dalla presenza di ferro libero disponibile (21). Infatti se la lattoferrina è presente nella saliva ad una concentrazione pari a 0,2-0,5 µM, una concentrazione di ferro libero salivare pari a 1 µM è sufficiente a saturarla in ferro al 100%, annullando così la sua attività antibatterica e antibiofilm.

La degradazione della lattoferrina ad opera delle proteasi batteriche, come già supposto da Alugupalli e Kalfas nel 1996 (8), è chiaramente dimostrata dai dati riportati nella figura 1. Come mostrato, la lattoferrina integra ha un PM di 80 kDa (linea 1), mentre l'aggiunta di proteasi batteriche per 18 h a 37 °C induce la completa digestione della proteina (linea 2). La lattoferrina digerita perde tutte le sue funzioni inclusa anche l'importante azione antinfiammatoria (8, 21).

Occorre ricordare che la ripartizione fisiologica del ferro nei tessuti/secrezioni e nel circolo, nota come omeostasi del ferro, può essere negativamente influenzata dall'infiammazione patologica dovuta ad un elevato livello dell'IL-6, citochina pro-infiammatoria. Come già riportato in "Lattoferrina e cavo orale" (20), l'IL-6 inibisce la sintesi della ferroportina, unica proteina in grado di esportare il ferro dalle cellule al circolo, così che il ferro si accumula all'interno delle cellule ed è carente in circolo. L'accumulo del ferro intracellulare aumenta la suscettibilità dell'ospite alle infezioni e induce fenomeni infiammatori patologici (25).

Crescenti evidenze suggeriscono che la difficoltà di risolvere l'infiammazione cronica nella malattia parodontale è proprio associata a disordini dell'omeostasi del ferro che comporta il suo sovraccarico nei tessuti e secrezioni e la sua carenza in circolo dovuta ad elevati livelli di IL-6 (27, 28, 29).

In aggiunta, è ormai accertato che l'IL-6 non solo è coinvolta nei



Fig. 2

dannosi disordini dell'omeostasi del ferro, ma è anche coinvolta nei disordini dell'osteoclastogenesi (30). Lo schema riportato nelle figure 2 e 3 riassume le più importanti funzioni dell'IL-6 (fig. 2) e della lattoferrina (fig. 3) espletate a livello degli epitelii delle mucose orali e dell'osso alveolare.

Da tutto quanto riportato, la lattoferrina sembra essere un candidato eccellente nella prevenzione e cura delle parodontopatie in quanto, ad oggi, non si conosce alcuna sostanza che, senza effetti indesiderati, svolga contemporaneamente un'attività antibatterica, antibiofilm, antidelocalizzazione del ferro (eccesso intracellulare e carenza nel circolo) ed antinfiammatoria nei confronti degli epitelii e dell'osso alveolare dove stimola lo shift degli osteoclasti ad osteoblasti (30).

DIAGNOSI DI PARODONTITE

La diagnosi di parodontite è stabilita attraverso i tradizionali indici come quello gengivale e di placca, il sanguinamento e la profondità delle tasche che indicano la perdita dell'attaccamento del tessuto parodontale al dente. Addizionalmente, le radiografie visualizzano il tessuto parodontale determinando la quantità di tessuto osseo perduto intorno al dente/i.

Tuttavia, questi parametri sono utili solo quando la perdita di attacco è di una qualche rilevanza, mentre sarebbero più utili saggi che possano dare un allarme precoce che permetta, se non di prevenire, almeno di ridurre i danni delle parodontopatie. Da quanto riportato fin qui, l'analisi nel fluido crevicolare delle citochine pro-infiammatorie, inclusa l'IL-6, la presenza della lattoferrina salivare in forma integra o digerita e la determinazione del numero dei globuli rossi, della concentrazione dell'emoglobina, del ferro serico totale e della ferritina serica fornirebbero nuovi parametri per indirizzare terapie più efficaci nella prevenzione e cura delle parodontiti.

L'obiettivo classico del trattamento della parodontite è quello di prevenire la progressione del danno dei tessuti del parodonto



Fig. 3

e di eliminare i batteri anaerobi intracellulari della placca sottogengivale e delle tasche, trascurando le determinazioni di parametri più congrui a valutare l'infiammazione e l'anemia da infiammazione.

Tartaro e batteri vengono rimossi dalla placca sopra e sottogengivale attraverso il processo di "curettage" che comporta la levigatura degli strati di placca accumulata, che può essere eseguita fino alla radice. Tuttavia, i tessuti gengivali nella parodontite avanzata possono non rispondere al trattamento chirurgico e possono richiedere la chirurgia del lembo, l'innesto osseo e di tessuto molle e la rigenerazione tissutale.

Sono state descritte varie strategie di controllo delle malattie parodontali, come ad esempio l'utilizzo di un approccio di Sanità Pubblica per cambiare lo stile di vita (per esempio, il fumo, l'igiene orale, la cura di sé).

All'interno della professione odontoiatrica a livello globale, per anni, il trattamento, il controllo e la prevenzione della malattia parodontale sono stati sotto il dominio delle procedure chirurgiche che però hanno diversi limiti dovuti ai costi elevati e quindi all'accesso limitato per soggetti svantaggiati, disabili, malati cronici e anziani che, invece, avrebbero necessità di essere trattati.

In ogni caso, strategie per il controllo della malattia parodontale devono essere primariamente basate sulla responsabilizzazione dei pazienti al fine di attuare un cambio di stile di vita, riferito principalmente al fumo, al consumo di alcool e ad una corretta igiene orale. Riuscire ad insegnare una corretta igiene orale ai disabili, per quanto impegnativo, può dare importanti risultati.

Attualmente, in base a quanto riportato, si ritiene fondamentale per una corretta diagnosi e terapia delle parodontiti dosare le citochine pro-infiammatorie nel fluido crevicolare o almeno l'IL-6 e determinare i parametri ematologici del paziente. Infatti, determinare il numero di globuli rossi, la concentrazione dell'emoglobina, del ferro serico totale e della siero-ferritina è estremamente utile per valutare nel paziente i disordini dell'omeostasi del ferro come il suo sovraccarico nei tessuti e nelle secrezioni e la sua ca-

renza in circolo, che fornirebbero un indice della delocalizzazione dello stesso e quindi diagnosticherebbero un'anemia da infiammazione e non una da carenza di ferro.

Di seguito viene riportata una sintesi delle procedure generalmente adottate nella prevenzione e cura delle parodontopatie analizzandone i limiti e l'eventuale inefficacia.

TERAPIA CLASSICA NELLA PREVENZIONE E CURA DELLE PARODONTOPATIE: LIMITI E INEFFICACIA

Il trattamento classicamente eseguito è quello di ripristinare una corretta igiene orale grazie all'aiuto della figura dell'igienista dentale o del dentista. Ciò include anche più sedute di igiene orale professionale, ablazione meccanica del tartaro, curettage, levigatura delle radici unitamente ad una forte motivazione all'igiene orale e all'esecuzione di metodiche corrette di prevenzione.

La parodontite cronica, nei casi più gravi, può richiedere un intervento chirurgico volto a pulire i tessuti coinvolti più profondi ed eventualmente a rigenerare l'osso riassorbito.

Nella parodontite aggressiva le terapie parodontali, chirurgiche e non, richiedono il supporto di una terapia farmacologica con antibiotici come amoxicillina e metronidazolo.

Nella parodontite ulcero-necrotizzante, come già riportato, non si può eseguire una buona igiene dentale con lo spazzolamento, in quanto arreca dolore. L'uso di sciacqui con soluzioni di clorexidina ad elevata concentrazione (0,2%) permettono di inibire, seppur parzialmente, la formazione di nuova placca batterica. Anche in questo caso si prescrive un supporto farmacologico, con antibiotici come metronidazolo, penicillina o tetracicline.

Tuttavia, l'uso di antibiotici o collutori modificano il microbiota autoctono, eliminando i commensali e selezionando un microbiota resistente ai comuni antibiotici e collutori che, invece, rappresenta un'importante protezione dall'ingiuria di batteri, miceti e virus. Quindi, per la prevenzione e cura delle parodontiti, una terapia basata sulla somministrazione di antibiotici non risulta adeguata ed efficace a causa dei ben più complessi meccanismi associati a questa patologia, come precedentemente descritto. È ovvio che se non vengono risolti i disordini dell'omeostasi del ferro e dell'infiammazione, alla base di questa patologia, i batteri anaerobi intracellulari facoltativi, provocheranno recidive, continueranno a proliferare e a provocare danni tissutali anche in presenza di antibiotici.

LA SOMMINISTRAZIONE DI *LACTOBACILLUS REUTERI* NELLA CURA DELLE PARODONTOPATIE: INNOVAZIONE E DATI CONTRADDITTORI SULL' EFFICACIA

Di seguito vengono elencate le caratteristiche di *Lactobacillus reuteri* che rendono, al momento, poco chiari i benefici e l'efficacia di una sua somministrazione per os.

Criticismi

Lactobacillus reuteri è un batterio anaerobio facoltativo, acidofilo e acidogenico che, replicandosi, produce acido lattico che, pericolosamente, abbassa il pH della saliva favorendo la carie e l'erosione dello smalto.

Dati di letteratura sull'uso di *Lactobacillus reuteri* nella cura delle patologie orali sono contraddittori in quanto, se da una parte viene consigliato per correggere la disbiosi del microbiota orale, dall'altro se ne sconsiglia l'uso a causa della sua influenza nell'acidificazione della saliva e della conseguente erosione dello smalto e formazione delle carie.

Occorre sottolineare che *Lactobacillus spp* in forma liofilizzata, nel tempo tende ad aggregarsi, perdendo così la sua efficacia nel ripristino del normale microbiota orale. Infatti, gli aggregati microbici vengono ingoiati prima che possano aderire sia alla superficie del dente che alle mucose. Questo meccanismo disattende l'efficacia di adesione alle superfici dentali e alle mucose, importante caratteristica per il ripristino del normale microbiota orale.

Lactobacillus reuteri, inoltre, produce una sostanza, la reuterina, in grado di svolgere un'attività antimicrobica verso *Streptococcus mutans*, *Streptococcus gordonii*, *Actinomyces naeslundii* e *Tannerella forsythia*. Tuttavia, la reuterina viene sintetizzata utilizzando come substrato glicerolo e glucosio, che aumentano il rischio di acidificazione della saliva con conseguente erosione dello smalto e formazione delle carie. Essendo

Lattoferrina e parodontopatie

il cavo orale colonizzato da più di 600 specie commensali, non è chiaro il motivo della scelta di somministrare *Lactobacillus reuteri* per ripristinare il microbiota orale che, invece, dovrebbe essere evitato o sostituito, eventualmente, con altri batteri commensali.

Va inoltre sottolineato che la concentrazione di *Lactobacillus reuteri* nel microbiota orale è significativa solo nel primo anno di vita a causa della lattazione, mentre successivamente tende a diminuire e certamente non è il batterio commensale più significativo. Ne consegue che la somministrazione giornaliera di più di 200 milioni di questi batteri può portare ad una disbiosi del microbiota stesso e non ad un suo ripristino, considerando che la colonizzazione orale di *Lactobacillus reuteri* non è permanente e questo spiega la necessità di una sua somministrazione giornaliera per prolungati periodi di tempo.

Inoltre, *Lactobacillus reuteri*, anche se non sintetizza elevate concentrazioni di esopolisaccaridi, vivendo però anch'esso in biofilm, invece di svolgere un'azione antinfiammatoria, può indurre un processo infiammatorio.

È universalmente noto che una delle più importanti cause della severità delle parodontiti è l'infiammazione cronica contro la quale *Lactobacillus reuteri* non ha alcun effetto.

Inoltre, non è stato mai dimostrato che la sua somministrazione inibisca l'infezione da batteri patogeni anaerobi intracellulari facoltativi-associati alle parodontopatie.

Poche e conflittuali pubblicazioni riportano i risultati ottenuti in vivo sull'efficacia della somministrazione di *Lactobacillus reuteri* nella cura delle patologie del cavo orale, incluse le parodontopatie.

Citochine	Fibroblasti non infetti		Fibroblasti infetti	
	Lf assente	Lf presente	Lf assente	Lf presente
IL-1 β (ng/ml)	1.050 \pm 150	1.000 \pm 97	4.800 \pm 421	900 \pm 180
IL-6 (ng/ml)	90 \pm 21	90 \pm 23	930 \pm 105	83 \pm 38
IL-8 (pg/ml)	2.100 \pm 241	2.150 \pm 210	9.450 \pm 750	5.800 \pm 550
TNF- α (pg/ml)	22 \pm 14	22 \pm 12	120 \pm 65	18 \pm 8

Tab. 1 Sintesi delle citochine pro-infiammatorie da parte dei fibroblasti non infettati e infettati con *Prevotella intermedia* in assenza ed in presenza della lattoferrina (100 ug/ml).

Parametri (valori medi)	Prima del trattamento con lattoferrina	Dopo un mese di trattamento con lattoferrina
Profondità delle tasche (mm)	2,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,8
Indice gengivale	0,8 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1
Indice di placca	0,8 \pm 0,1	0,4 \pm 0,2
Sanguinamento	32%	0%
Movimento (mm)	1,50 \pm 0,7	0,50 \pm 0,2
IL-1 β (ng/ml)	138 \pm 87	95 \pm 74
IL-6 (ng/ml)	1,35 \pm 0,8	0,64 \pm 0,32
IL-8 (pg/ml)	94 \pm 65	35 \pm 12
TNF- α (pg/ml)	31 \pm 21	3 \pm 2

Tab. 2 Efficacia del trattamento con lattoferrina in volontari affetti da parodontite.

In sintesi, il maggior criticismo è rappresentato dalla durata fino ad un anno della somministrazione di *Lactobacillus reuteri* per far diminuire il sanguinamento, la profondità delle tasche, l'indice gengivale e l'indice di placca unitamente alla mancata dimostrazione dell'arricchimento della flora commensale come pure della sua attività antinfiammatoria e antibatterica nei confronti di batteri anaerobi intracellulari.

LA SOMMINISTRAZIONE DELLA LATTOFERRINA NELLA PREVENZIONE E CURA DELLE PARODONTITI: INNOVAZIONE ED EFFICACIA

In vitro

Come già descritto (7, 18), differentemente dai batteri commensali, i patogeni intracellulari inducono un'over espressione delle citochine pro-infiammatorie, di cui riveste una particolare importanza l'IL-6. Nella tabella 1 vengono riportati i risultati della sintesi di citochine pro-infiammatorie da parte di fibroblasti infettati con *Prevotella intermedia* in assenza ed in presenza della lattoferrina.

Dai dati riportati, appare chiaro che l'aggiunta di lattoferrina a monostrati cellulari non infettati non induce alcun cambiamento nella sintesi delle citochine. Al contrario, la lattoferrina aggiunta a monostrati infetti da *Prevotella intermedia*, anaerobio intracellulare associato alla parodontite, induce una diminuzione dell'espressione dell'IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α .

Sebbene il processo infiammatorio rappresenti un'essenziale difesa dell'ospite, l'eccessiva sintesi di citochine pro-infiammatorie porta ad un'infiammazione patologica con distruzione del lega-

mento e dell'osso alveolare.

L'efficacia del trattamento con la lattoferrina nella prevenzione e cura delle parodontiti include anche una sua attività stimolante gli osteoblasti ed inibente gli osteoclasti.

In vivo

Dopo accurata igiene orale, assumere una compressa orosolubile contenente 50 mg di lattoferrina e lasciarla dissolvere nella saliva senza masticare. La saliva deve essere ingoiata come accade normalmente. Non sciacquare la bocca per almeno 15' dopo l'assunzione di lattoferrina. La terapia può essere effettuata acquisendo 1 compressa orosolubile da 2 a 4 volte al giorno, a seconda della severità della parodontite, sempre dopo un'accurata igiene orale.

Dopo una settimana di somministrazione della lattoferrina, il paziente riferisce la scomparsa della dolenzia e del sanguinamento ed il dentista verifica che le gengive non siano più infiammate e che il movimento del dente inizi ad essere significativamente ridotto.

La durata del trattamento con la lattoferrina dipende dalla severità della parodontite e dalla distanza dai primi sintomi. Infatti, se trattata precocemente può richiedere circa 1 mese di terapia, se trattata tardivamente può richiedere fino a 3 mesi di terapia. In ogni caso, quando il paziente osserva per 3 giorni consecutivi la scomparsa della dolenzia nella masticazione, del sanguinamento e del movimento del dente, la terapia può essere interrotta.

Resta da sottolineare che, essendo la parodontite un'infezione/infiammazione ricorrente, qualora recidivi anche dopo lo specifico intervento chirurgico, il trattamento con la lattoferrina va di nuovo eseguito immediatamente, e cioè alla prima comparsa dei sin-

tomi. La lattoferrina è una sostanza naturale, presente nella saliva, priva di effetti indesiderati e la sua assunzione può essere ripetuta più volte in un anno o anche per periodi molto lunghi. Nella tabella 2 vengono riportati i risultati dei parametri clinici e dei livelli di citochine pro-infiammatorie in volontari prima e dopo il trattamento con la lattoferrina. Appare chiaro che la lattoferrina sembra essere un candidato eccellente nella pre-

venzione e cura delle parodontopatie in quanto, ad oggi, non si conosce alcuna sostanza che, senza effetti indesiderati, svolga contemporaneamente un'attività antibatterica, antibiofilm, anti-delocalizzazione del ferro (eccesso intracellulare e carenza nel circolo) ed antinfiammatoria nei confronti degli epitelii e dell'osso alveolare dove stimola anche lo shift degli osteoclasti ad osteoblasti.

BIBLIOGRAFIA

1. Thomson WM, Sheiham A, Spencer AJ. Sociobehavioral aspects of periodontal disease. *Periodontol* 2000 2012 Oct;60(1):54-63.
2. Madianos PN, Bobetsis YA, Kinane DF. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria setup inflammatory responses in the gingiva. *J Clin Periodontol* 2005 32(Suppl.6):57-71.
3. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000 2007;43:160-232.
4. Bartold PM, Cantley MD, Haynes DR. Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis. *Periodontol* 2000 2010;53:55-69.
5. Berglundh T, Donati M. Aspects of adaptive host response in periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005;32:87-107.
6. Ford PJ, Gamonal J, Seymour GJ. Immunological differences and similarities between chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2010;53:11-123.
7. Valenti P. Lattoferrina e gengiviti. *Doctor Os* 2016 Mag; 27(5): 395-402.
8. Alugupalli KR, Kalfas S. Degradation of lactoferrin by periodontitis-associated bacteria. *FEMS Microbiol Lett* 1996;145:209-14.
9. Al-Harhi LS, Cullinan MP, Leichter JW, Thomson WM. The impact of periodontitis on oral health-related quality of life: a review of the evidence from observational studies. *Aust Dent J* 2013;58:274-7.
10. Gil-Montoya JA, de Mello AL, Barrios R, Gonzalez-Moles MA, Bravo M. Oral health in the elderly patient and its impact on general well-being: a nonsystematic review. *Clin Interv Aging* 2015 Feb;10:461-7.
11. Mealey BL, Oates TW; American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol* 2006 Aug;77:1289-303.
12. Ryder MI, Nittayananta W, Coogan M, Greenspan D, Greenspan JS. Periodontal disease in HIV/AIDS. *Periodontol* 2000 2012;60:78-97.
13. Borgnakke WS. Does treatment of periodontal disease influence systemic disease? *Dent Clin North Am* 2015;59:885-917.
14. Papapanou PN. Systemic effects of periodontitis: lessons learned from research on atherosclerotic vascular disease and adverse pregnancy outcomes. *Int Dent J* 2015;65:283-91.
15. Jordan WJ, Eskdale J, Lennon GP, Pestoff R, Wu L, Fine DH and Gallagher G. A nonconservative, coding single-nucleotide polymorphism in the N-terminal region of lactoferrin is associated with aggressive periodontitis in an African-American, but not a Caucasian population. *Genes and Immunity* 2005;6:632-5.
16. Groenink J, Walgreen-Weterings E, Nazmi K, Bolscher JGM, Veerman ECI, van Winkerhoff AJ, Amerongen NAV. Salivary lactoferrin and low-Mr mucin MG2 in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 1999;26:269-75.
17. Mizuno N, Niitani M, Shiba H, Iwata T, Hayashi I, Kawaguchi H, Kurihara H. Proteome analysis of proteins related to aggressive periodontitis combined with neutrophil chemotaxis dysfunction. *J Clin Periodontol* 2011;38:310-7.
18. Berlutti F, Pilloni A, Pietropaoli M, Polimeni A, Valenti P. Lactoferrin and oral diseases: current status and perspective in periodontitis. *Ann Stomatol (Roma)* 2011 Mar;2(3-4):10-8.
19. Wati SM, Istiati, Pratiwi Soesilawati. Characterization of lactoferrin in gingival crevicular fluid of chronic periodontitis patient. *Dental Journal* 2014; 47(3):141-5.
20. Valenti P. Lattoferrina e cavo orale. *Doctor Os* 2016 Mar; 27(3): 197-209.
21. Valenti P, Antonini G. Lactoferrin: an important host defence against microbial and viral attack. *Cell Mol Life Sci* 2005 Nov;62(22):2576-87.
22. Wakabayashi H, Yamauchi K, Kobayashi T, Yae-shima T, Iwatsuki K, Yoshie H. Inhibitory effects of lactoferrin on growth and biofilm formation of *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3308-16.
23. Paesano R, Pietropaoli M, Gessani S, Valenti P. The influence of lactoferrin, orally administered, on systemic iron homeostasis in pregnant women suffering of iron deficiency and iron deficiency anaemia. *Biochimie* 2009 Jan;91(1):44-51.
24. Paesano R, Berlutti F, Pietropaoli M, Goolsbee W, Pacifici E, Valenti P. Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron disorders in pregnant and non-pregnant women. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010 Apr-Jun;23(2):577-87.
25. Paesano R, Pietropaoli M, Berlutti F, Valenti P. Bovine lactoferrin in preventing preterm delivery associated with sterile inflammation. *Biochem Cell Biol* 2012 Jun;90(3):468-75.
26. Paesano R, Pacifici E, Benedetti S, Berlutti F, Frioni A, Polimeni A, Valenti P. Safety and efficacy of lactoferrin versus ferrous sulphate in curing iron deficiency and iron deficiency anaemia in hereditary thrombophilia pregnant women: an interventional study. *Biomaterials* 2014 Oct;27(5):999-1006.
27. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood* 2006 Nov;108(9):3204-9.
28. Verga Falzacappa MV, Vujic Spasic M, Kessler R, Stolte J, Hentze MW and Muckenthaler MU. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation. *Blood* 2007 Jan;109(1):353-8.
29. Valenti P. La Lattoferrina e il cavo orale. 23° Congresso Nazionale collegio dei Docenti Universitari di discipline Odontostomatologiche. Roma 14-16 Aprile 2016.
30. Yamano E, Miyauchi M, Furusyo H, Kawazoe A, Ishikado A, Makino T, Tanne K, Tanaka E, Takata T. Inhibitory effects of orally administered liposomal bovine lactoferrin on the LPS-induced osteoclastogenesis. *Lab Invest* 2010 Aug;90(8):1236-46.