



UNIVERSITÀ  
DI SIENA  
1240

**DIPARTIMENTO DI BIOTECNOLOGIE MEDICHE**

CORSO DI LAUREA IN  
IGIENE DENTALE

**ADERENZA ALLA DIETA MEDITERRANEA, LIVELLO DI  
ATTIVITA' FISICA E SEVERITA' DI PARODONTITE. UNO  
STUDIO TRASVERSALE.**

Relatore  
Chiar.mo Prof. Simone Grandini

Tesi di laurea di  
Jacopo Traversi

Anno Accademico 2020 - 2021



## **INDICE:**

<b>1. Introduzione</b>	<b>pag. 4</b>
-1.1 Malattia parodontale: epidemiologia e cenni	pag. 4
-1.2 Fattori di rischio principali	pag. 5
-1.3 Il fumo	pag. 5
-1.4 Alcool	pag. 6
-1.5 Stress	pag. 7
-1.6 Obesità e Sindrome metabolica	pag. 7
-1.7 Diabete mellito	pag. 8
-1.8 Attività fisica	pag. 9
-1.9 Dieta Mediterranea	pag. 9
<b>2. Giustificazione, obiettivo ed ipotesi dello studio</b>	<b>pag. 10</b>
<b>3. Materiale e metodi</b>	<b>pag. 11</b>
-3.1 Il disegno di studio	pag.11
-3.2 Partecipanti ed impostazione	pag. 11
<b>4. Variabili</b>	<b>pag. 11</b>
-4.1 Caratteristiche sociodemografiche	pag. 11
-4.2 Calcolo dell'aderenza alla Dieta Mediterranea	pag. 12
-4.3 Valutazione dell'attività fisica	pag. 13
-4.4 Esame parodontale	pag. 13
<b>5. Analisi statistica</b>	<b>pag. 14</b>
-5.1 Calcolo della numerosità campionaria	pag. 14
-5.2 Statistica Descrittiva e inferenziale	pag. 14
-5.3 Precisione diagnostica	pag. 15
-5.4 Modello di regressione logistica	pag. 15

<b>6. Risultati</b>	<b>pag. 16</b>
-6.1 Caratteristiche dei partecipanti	pag. 16
<b>7. Risultati finali</b>	<b>pag. 17</b>
-7.1 Aderenza alla Dieta Mediterranea e parodontite	pag. 17
-7.2 Attività fisica e parodontite	pag. 17
-7.3 Aderenza alla Dieta Mediterranea e attività fisica	pag. 18
-7.4 Accuratezza diagnostica	pag. 19
-7.5 Modello predittivo di regressione logistica multivariata	pag. 19
<b>8. Discussione</b>	<b>pag. 19</b>
-8.1 Resoconto dei risultati	pag. 19
-8.2 Valutazione della dieta e attività fisica	pag. 20
-8.3 Accuratezza diagnostica	pag. 22
-8.4 Modello di regressione predittivo	pag. 23
-8.5 Limitazioni e punti di forza	pag. 24
<b>9. Conclusioni</b>	<b>pag. 25</b>
<b>10. Tabelle</b>	<b>pag. 26</b>
-10.1 Tabella 1	pag. 26
-10.2 Tabella 2	pag. 27
-10.3 Tabella 3	pag. 29
-10.4 Tabella 4	pag. 31
-10.5 Tabella 5	pag. 32
-10.6 Tabella 6	pag. 33
<b>11. Bibliografia</b>	<b>pag. 35</b>

## Introduzione

### *Malattia parodontale: epidemiologia e cenni*

La malattia parodontale è una malattia dei tessuti parodontali che ha come conseguenza finale la perdita di attacco osseo, distruzione dell'osso alveolare e in generale dei tessuti che formano il supporto dell'organo dentale.

La parodontite può manifestarsi principalmente in due forme, cronica o acuta. (3)

In un parodonto in salute la gengiva ha una texture pallinata, simile alla buccia d'arancia e di un colore rosa molto simile al corallo, inoltre il tessuto gengivale copre interamente la radice del dente.

Clinicamente in un individuo sano il margine gengivale è localizzato a livello della giunzione amelo-cementizia (margine fra il cemento radicolare e lo smalto coronale), il margine fra la gengiva e il dente risulta essere compreso tra uno e tre millimetri. Un parodonto sano sottoposto a sondaggio corretto (0,25N) rimarrà in assenza di sanguinamento, sarà invece presente una piccola quantità di fluido, detto fluido crevicolare. (1,2)

Secondo le stime recenti, le malattie del parodonto possono colpire circa il 90% della popolazione mondiale. È necessario precisare che con malattie del parodonto vengono definiti tutti gli squilibri a danno dei tessuti che circondano il dente.

All'interno della comunità scientifica vengono individuate come malattie parodontali principalmente la gengivite e la parodontite.

La gengivite è la forma più leggera fra le malattie parodontali, causata dal biofilm batterico, detto placca dentale, il quale si accumula fisiologicamente sulla superficie dei denti. La gengivite non causa danni permanenti ai tessuti di supporto parodontale e se intercettata e curata correttamente risulta essere reversibile.

L'infiammazione gengivale che si estende negli strati più profondi dei tessuti connettivali fino ad arrivare all'osso alveolare è la parodontite vera e propria, il quale segno più comune è la formazione di tasche di tessuto epiteliale o semplicemente in margini gengivali che vanno a diventare più profondi. (4)

La malattia parodontale in Italia ed in Europa risulta essere stata studiata, dal punto di vista epidemiologico, in maniera inconsistente dovuto al fatto di una scarsa uniformità nella raccolta dati.

Tuttavia, nel 2009-2010 nell'università di Torino è stato redatto uno studio epidemiologico dal quale risulta che la prevalenza della parodontite è del 75,72%.

Una volta processati i dati risulta chiaro che la parodontite ha una relazione chiara con l'età, infatti la prevalenza maggiore è stata registrata nella fascia che va dai 50 ai 59 anni. (5)

L'età non è direttamente correlata allo sviluppo della malattia, ovvero non è una causa scatenante della malattia ma un fattore accessorio, ovvero l'individuo con il passare degli anni risulta essere esposto per più tempo ai fattori di rischio intrinseci ed estrinseci. (6)

#### *Fattori di rischio principali*

Un fattore di rischio è comunemente definito come una caratteristica dell'individuo (genetica, un'abitudine, una patologia) che aumenta la probabilità, il rischio, che l'individuo sviluppi una determinata patologia. (7)

È importante definire le tipologie di fattori di rischio, principalmente suddivisi in due macro-gruppi, fattori di rischio modificabili (comportamentali) e fattori di rischio non modificabili.

I fattori di rischio comportamentali della parodontite sono principalmente il fumo di tabacco, il consumo ed abuso di alcool, lo stress psicologico, obesità, diabete mellito, sindrome metabolica, attività fisica e la dieta.

#### *Il fumo*

Il fumo di tabacco, in particolare di sigaretta è da lungo associato con la malattia parodontale e la perdita di denti, oltre ad associarsi a molte malattie cronicoinfiammatorie.

Il fumo è correlato alla perdita di osso crestale con un chiaro effetto dose risposta. Come tutti i fattori di rischio, il fumo scatena dei meccanismi patogenetici che rendono l'ospite maggiormente favorevole allo sviluppo della malattia.

In particolare, il fumo ha la capacità di selezionare determinate specie batteriche specifiche della parodontite. Un altro effetto è la vasocostrizione, oltre ad avere anche un'influenza negativa sulle cellule della risposta infiammatoria: neutrofili, macrofagi e anche una maggior espressione del TNF alfa.

Il tumor necrosis factor alpha, in concentrazioni maggiori rispetto alle fisiologiche, aumenta il livello di distruzione del tessuto connettivale ed osseo dell'apparato parodontale.

È necessario dire che il fumo di tabacco è il più importante dei fattori rischio ma è anche risolvibile se approcciato nella maniera corretta. Un fumatore, una volta cessata la dipendenza, può tornare alla condizione di rischio di un non fumatore, dopo alcuni anni. (9,10)

### *Alcool*

Il consumo di alcool come il fumo di tabacco è stato studiato a lungo come fattore di rischio per le malattie cronico infiammatorie. Il principale marker studiato a livello sistemico per evidenziare il livello di infiammazione è la proteina c reattiva, la quale risulta legata all'assunzione di alcool.

A livello parodontale l'alcool ha diversi effetti: l'alcool è associato con una minor efficacia della difesa dell'ospite, da parte del sistema del complemento, una funzione dei neutrofili minore ed infine una maggiore suscettibilità alle infezioni.

L'alcool ha un effetto tossico a livello del fegato, responsabile della produzione della protrombina e della vitamina K. Questo effetto può portare ad uno scorretto funzionamento della cascata della coagulazione e di conseguenza ad un'esagerata infiammazione gengivale e sanguinamento in seguito a stimoli non dannosi.

Negli alcolisti è stata osservata anche una difficoltà di guarigione a causa della combinazione di scarse concentrazioni di vitamina-B e proteine.

Alcuni studi in vitro hanno anche trovato relazioni fra etanolo e il blocco della stimolazione del tessuto osseo. In fine l'alcol potrebbe avere anche degli effetti tossici direttamente sui tessuti parodontali. (11,12,13)

### *Stress*

Lo stress psicologico ed i livelli di infiammazione sistemica risultano essere strettamente legati. Gli ultimi dati disponibili sollevano l'ipotesi che lo stress psicologico possa aumentare il rischio di sviluppare malattie tramite lo sviluppo di alterazioni infiammatorie. È plausibile che lo stress acuto induca l'innalzamento di marker infiammatori circolanti e anche a livello locale dove stimolati. I marker che hanno prodotto dei riscontri maggiori sono: interleuchina- 6 e il TNF alfa.

In particolare, l'ipotesi più accreditata riguardo il legame tra parodontite e stress riguarda l'influenza di quest'ultimo con la risposta immunitaria dell'ospite. (14,15,16)

### *Obesità e Sindrome metabolica*

L'obesità è una malattia sistemica identificata prevalentemente tramite il BMI (body mass index), il quale si calcola tramite una formula che mette in relazione il peso e l'altezza del paziente.

Come da definizione, l'obeso è un individuo con BMI maggiore o uguale a 30 kg/m<sup>2</sup>. La prevalenza dell'obesità ha subito un'impennata negli ultimi decenni.

La letteratura suggerisce l'associazione fra obesità e malattie orali, nello specifico con la parodontite.

La relazione causale più plausibile fra le due malattie riguarda la secrezione di citochine e ormoni del tessuto adiposo, coinvolti nel processo infiammatorio.

L'obesità ha anche una relazione molto forte con le malattie cardiovascolari e il diabete di tipo due, entrambi fattori di rischio per la parodontite, il che ci porta a porre particolare attenzione verso questi pazienti. (17,18)



La sindrome metabolica è uno spettro di squilibri che racchiude disglycemia, obesità, elevati livelli di trigliceridi, ipertensione e bassi livelli di HDL (lipoproteine ad alta densità).

Questa sindrome fa sì che il paziente affetto abbia un maggior rischio per malattie cardiovascolari, diabete di tipo due e anche per la malattia parodontale.

Il meccanismo biologico secondo il quale la sindrome metabolica aumenta il rischio per le malattie infiammatorie e in particolare la parodontite, include il TNF alfa e l'interleuchina -6. Questi due protagonisti della risposta infiammatoria oltre a ad essere prodotti direttamente dal tessuto adiposo giocano un ruolo fondamentale nella risposta dell'ospite verso i patogeni della malattia parodontale.

La risposta infiammatoria del paziente risulta essere aumentata, questo causa uno stress ossidativo sistemico e di conseguenza una concentrazione dei marker infiammatori. (19,20)

### *Diabete mellito*

Il diabete mellito è una malattia caratterizzata da iperglicemia cronica, il decorso di questa malattia porta a diverse altre problematiche a carico di organi come, cuore, occhi, reni, sistema nervoso.

La differenza principale tra diabete di tipo uno e due risiede nell'eziologia, il diabete di tipo uno è caratterizzato dalla distruzione cronica delle cellule beta pancreatiche, responsabili della produzione di insulina, situate nelle isole di Langherans.

La distruzione di queste cellule è causata da un processo autoimmune, la cui manifestazione può avvenire in qualsiasi età, prevalentemente durante l'infanzia e adolescenza.

Il diabete di tipo due ha un'eziologia multifattoriale, influenzata molto dallo stile di vita dell'individuo, esiste infatti una stretta relazione tra diabete, obesità, dieta e attività fisica. I fattori eziopatogenetici del diabete di tipo due sono l'insulino-resistenza cronica del paziente, e una progressiva riduzione della produzione di insulina da parte delle cellule beta-pancreatiche.

La maggiore suscettibilità alla parodontite nei diabetici è dovuta alla risposta alterata del paziente in seguito ad un insulto batterico da parte dei batteri parodontali associata ad una disbiosi del biofilm sottogengivale.

La risposta alterata è dovuta principalmente a iperglicemia, immunità alterata ed a citochine e adipochine. Un ruolo fondamentale è giocato anche da alcune interleuchine e TNF alfa.

La parodontite svolge un ruolo avverso anche sul diabete, infatti vi sono evidenze che i soggetti parodontali abbiano un controllo glicemico peggiore rispetto a soggetti sani.

### *Attività fisica*

L'attività fisica regolare riduce le concentrazioni sistemiche di molti marker infiammatori, proteina c reattiva, interleuchina 6 e 8 e il TNF alfa.

Alte concentrazioni di questi marker sono già state collegate a molte malattie croniche infiammatorie.

Uno stile di vita attivo, dal punto di vista motorio, risulta essere un potenziale strumento per diminuire la prevalenza della malattia parodontale.

L'attività fisica è un fattore protettivo per la parodontite ancora più forte se associata ad una dieta sana.

(23,24)

### *Dieta mediterranea*

La dieta mediterranea (MD) è stata riconosciuta nel 2010 come Patrimonio Culturale immateriale dell'Umanità, essendo un modello di stile di vita legato al territorio e tramandato nel tempo.

La MD rappresenta un ottimo strumento di prevenzione per molte malattie croniche come diabete, ipertensione, malattie cardiovascolari ed anche parodontite.

Le caratteristiche principali, della dieta mediterranea, dal punto di vista alimentare sono: costante presenza di cereali (pasta e pane), abbondanza di frutta e verdura, assunzione di acidi grassi monoinsaturi tramite impiego di olio di oliva, presenza di pesce e carne, anche di proteine di origine vegetale dai legumi. (25)

Come già detto, è però necessario parlare soprattutto di stile di vita, sono infatti aspetti fondamentali della dieta mediterranea anche l'attività fisica, sociale, convivialità e un corretto riposo. Tutti questi fattori sono stati analizzati e si sono rivelati essere protettivi per la maggior parte delle malattie non comunicabili come la parodontite. (26,27)

### **Giustificazione, obiettivo dello studio e ipotesi**

Essendo stata da poco delineata la struttura della dieta mediterranea come stile di vita e non solo come abitudine alimentare, esistono pochi studi che associano la salute orale alla MD.

Sebbene la dieta mediterranea sia uno strumento antinfiammatorio efficace, come anche l'attività fisica, non abbiamo al momento evidenza che studi i due parametri sinergicamente come fattori protettivi o di rischio.

L'obiettivo primario del lavoro è quindi studiare l'associazione tra aderenza alla dieta mediterranea, attività fisica e la presenza di forme severe di parodontite.

L'obiettivo secondario è stato invece valutare l'aderenza alla MD sinergicamente al livello di attività fisica e capire se siano associate o meno a forme severe di parodontite.

L'ipotesi alla base di questo studio trasversale è quindi che una bassa aderenza alla MD, combinata ad uno stile di vita sedentario, incrementi il livello di infiammazione sistemica, concentrazione di lipidi, stress ossidativo, riducendo la sensibilità all'insulina, contribuendo così al manifestarsi di fenotipi parodontali più severi.

## **Materiali e metodi**

### *Il disegno di studio*

Lo studio è stato strutturato seguendo le linee guida per gli studi trasversali stilate dal Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) (28).

Il protocollo di ricerca è stato approvato dal comitato etico locale (numero protocollo:18993/2021) ed è stato registrato su Clinicaltrials.gov (NCT04771949).

### *Partecipanti ed impostazione*

I pazienti sono stati reclutati nel periodo compreso tra Gennaio 2021 ed Aprile 2021, all'interno del reparto di Parodontologia dell'Università di Siena.

I criteri di inclusione sono stati:

- Età compresa tra i 18 ed i 70 anni;
- La capacità e comprensione a dare il consenso informato.

I criteri di esclusione sono stati invece:

- Gravidanza o allattamento al seno;
- Incapacità di comunicare in italiano.

Tutti i partecipanti sono stati inclusi solamente in seguito alla lettura e firma al consenso informato scritto, in accordo con le Dichiarazioni di Helsinki.

## **Variabili**

### *Caratteristiche sociodemografiche*

I dati riguardanti la familiarità o comorbidità con patologie associate alla suscettibilità parodontale sono state registrate.

Sono state raccolte anche le variabili per quanto riguarda: fumo, abitudini di igiene orali, livello di studio, occupazione, età e sesso.

Il BMI è stato calcolato come peso in chili diviso per l'altezza in metri al quadrato.

### *Calcolo dell'aderenza alla Dieta Mediterranea*

Per misurare l'aderenza dei pazienti alla MD è stato usato un questionario validato composto da 15 domande (29), sottoposto ai soggetti da due operatori (C.M; J.T.).

La struttura del questionario comprende sia domande riguardanti i cibi maggiormente associati alla MD (pasta integrale, pane o sostituti, verdure cotte o crude, qualsiasi tipo di frutta fresca, prodotti caseari, vino sia rosso che bianco, olio di oliva, carne rossa, pesce, frutta secca e legumi), sia altri tipi di cibo frequentemente consumato (carne bianca, bevande carbonate o bevande analcoliche, burro, margarina o panna da cucina, dolci confezionati).

I partecipanti hanno potuto scegliere fra cinque differenti frequenze di consumo, adattata per i diversi cibi, ad ogni componente del questionario, è stata associata una porzione standard per la popolazione italiana (SINU,2019).

I risultati del questionario sulla dieta sono stati raccolti tramite i valori estratti dai punteggi del QueMD, dai quali sono stati estrapolati i valori della variabile alternata (aMed).

aMed è stata calcolata assegnando un punto ai partecipanti che riportavano un consumo superiore ai livelli Nazionali Italiani (National Research Institute for Food and Nutrition, 2003), rispettivamente per i seguenti cibi rispetto al consumo (25):

- Prodotti integrali ( $\geq 1$ /die)
- Verdure ( $\geq 2$ /die)
- Frutta fresca ( $\geq 2$ /die)
- Olio d'oliva ( $\geq 3$ /die)
- Vino (1-2 bicchieri/die per i maschi o 1 bicchiere/die per le femmine)
- Carne rossa ( $\leq 1-3$ /settimana)
- Pesce ( $\geq 2$ /settimana)

- Frutta secca ( $\geq 2$ /settimana)
- Legumi ( $\geq 2$ /die)

La somma dei risultati, compresa tra 0 e 9, in cui 0 corrisponde alla minima aderenza e 9 alla massima, è stata poi resa dicotomica definendo bassa aderenza alla MD ( $aMed < 5$ ) ed alta aderenza alla MD ( $aMed > 4$ ).

#### *Valutazione dell'attività fisica*

L'attività fisica (PA) è stata valutata sfruttando il International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (30), validato, nella versione accorciata.

Il questionario è composto da 7 parti che riguardano la frequenza e la quantità del tempo speso facendo rispettivamente attività fisica intensa, moderata o il tempo speso camminando o sedentariamente (tabella 1).

Il punteggio generale della PA è stato classificato come basso, moderato o alto tramite il report automatico IPAQ (<https://sites.google.com/site/theipaq/home>).

#### *Esame parodontale*

Tutti i partecipanti sono stati sottoposti ad una valutazione parodontale completa, esclusivamente da due esaminatori calibrati fra loro (C.M., J.T.) (kappa score).

Sono state registrate per ogni paziente le seguenti variabili:

- Profondità di sondaggio (probing depth PD)
- Recessione gengivale (gingival recession REC)
- Placca (plaque) (O'Leary et al., 1972) (31)
- Sanguinamento al sondaggio (Bleeding on Probing BOP) (Ainamo & Bay, 1975) (32)

Tutti i valori sono stati registrati tramite una sonda parodontale standardizzata (sonda UNC 15, HuFriedyGroup), esaminando sei siti per dente, per un totale di 192 siti. La mobilità dentale è stata valutata seguendo la classificazione di Miller (Miller,

1950) (33), mentre il coinvolgimento delle forcazioni nei denti pluriradicolti è stata registrata seguendo la classificazione di Hamp (Hamp et al., 1975) (34).

I pazienti sono stati definiti malati se presentavano una perdita di attacco clinico (AL) in due o più elementi non adiacenti, o se la perdita di AL registrata fosse  $\geq 3$  mm con presenza di profondità di tasca ( $PD \geq 3$ mm) in almeno due denti (Tonetti et al., 2018) (35). La complessità, la progressione e la severità di ogni caso sono state vagliate tramite il metodo di Stadiazione e Gradiatione della parodontite (Papapanou et al., 2018) (36).

### **Analisi statistica**

#### *Calcolo della numerosità campionaria*

La numerosità del campione è stata calcolata ponendo come riferimento la prevalenza della parodontite stimata al 37.3% (Jiao et al., 2020) (37) e poi aumentata del dieci per cento nella popolazione di studio. Il risultato della numerosità è stato 185, considerando  $\alpha=0.05$  e  $\beta=0.80$ . Supponendo che il 20% dei pazienti non aderisse allo studio il numero minimo di partecipanti da includere è stato attestato a 235.

#### *Statistica Descrittiva e inferenziale*

L'analisi statistica è stata eseguita tramite un software (STATA BE, versione 17) con il livello di significatività settato come  $\alpha=0.05$ . Le variabili continue sono state inserite come Mean con un intervallo di confidenza del 95%; i dati binomiali e categorici sono stati espressi come numeri in base alle osservazioni (proporzionali)?.

Successivamente alla verifica della distribuzione dei fatti, sono stati usati i test di Fischer e Kruskal-wallis in modo tale da comparare le caratteristiche

dei pazienti in riferimento allo stato di salute orale, aderenza alla MD, livello di PA, e altre possibili combinazioni (bassa aMed e bassa/moderata PA, bassa aMed e alta PA, alta aMed e bassa/moderata PA e alta aMed e alta PA).

### *Precisione diagnostica*

L'accuratezza diagnostica è stata verificata per ricercare l'abilità diagnostica della combinazione tra aderenza alla MD e il livello di PA per i casi di parodontite severa/avanzata (stadio III/IV). In entrambi i test (QueMD e IPAQ) il punto di cut-off ottimale è stato determinato basandosi sulla curva 'Receiver operating characteristics' (ROC). La variabile binaria MD-PA è stata creata unendo i dati riguardanti MD e PA. MD-PA ha assunto il valore 1 se i rispettivi di MD e PA siano inferiori ai loro punti di cut-off, ha preso il valore 0 se almeno una delle due variabili sia al di sopra del limite.

La capacità di MD-PA di cogliere parodontiti severe/avanzate è stata misurata calcolando l'area al di sotto della curva ROC (AUC), insieme alla sensibilità (Se), specificità (Sp) e il rapporto di probabilità positiva (LR+).

### *Modello di regressione logistica*

Per calcolare l'associazione tra parodontite severa/avanzata e livello di PA, aMed e tutti i componenti dei risultati di aMed (esprese sia come odds ratio crudi che aggiustati) (ORs), sono state analizzate le regressioni univariate e multivariate.

Il livello di predittività, per casi di parodontite severa/avanzata, della combinazione di aderenza alla MD e livelli PA è stato ideato un modello di regressione multivariata logistica?



La scelta del modello migliore è stata poi eseguita seguendo come criteri:

- Valore più elevato di AUC
- Valore più basso dei criteri di informazione di Akaike (AIC) e Bayesian (BIC)

Sono stati inclusi nei predittori del modello finale:

- I) età
- II) BMI
- III) Fumo
- IV) familiarità con la parodontite
- V) presenza di comorbidità

## **Risultati**

### *Caratteristiche dei partecipanti*

Il numero totale di pazienti inclusi nello studio ammonta a 235.

L'interesse dei soggetti esaminati ha scelto di partecipare e di conseguenza sono stati inclusi nell'analisi finale.

L'età media dei partecipanti si è attestata a 53,90 [52.01, 55.79] anni, rispettivamente il 57.8% di sesso femminile e il 25.96% fumatori.

Il valore medio del BMI è risultato essere 25.49 [24.88, 26.11].

La metà dei partecipanti era affetta da parodontite severa/avanzata e circa il 20% ha riportato almeno una comorbidità.

Non sono state evidenziate differenze in base alle abitudini di igiene orale domiciliare.

Differenze significative sono state trovate, in base a età, occupazione, educazione e familiarità per la parodontite, nei diversi sottogruppi di severità della malattia parodontale. (tabella 2)

## **Risultati finali**

### *Aderenza alla Dieta Mediterranea e parodontite*

Comparando i soggetti altamente aderenti alla MD a coloro con bassa aderenza, la prevalenza di parodontite severa/avanzata nel primo gruppo è stata del 29.66% mentre nel secondo gruppo si è attestata a 70.34% (tabella 3).

Anche altre variabili parodontali (%PD>4mm, %PD 5-6mm, coinvolgimento di forcazioni, mobilità, numero di tasche sanguinanti, denti persi per malattia parodontale) hanno dei valori peggiori nei soggetti con una bassa aderenza alla MD. (tabella 3)

Anche dopo aver aggiustato secondo età, BMI, sesso, fumo e frequenza di spazzolamento, elevati punteggi di aMed e la frequente assunzione di determinati cibi specifici della MD sono emersi come elementi protettivi per parodontite severa/avanzata. (tabella 3)

### *Attività fisica e parodontite*

Un alto livello di PA è stato associato a una minore prevalenza di casi di parodontite severa/avanzata (22,03%), rispetto al gruppo riguardante un livello basso di PA (77,97%).

I 2/3 dei pazienti hanno avuto un punteggio tale da risultare nella categoria basso/moderato livello di PA, mentre la restante parte era nel livello alto di PA (tabella 3).

I livelli di probabilità di avere una parodontite severa/avanzata sono aumentati in parallelo a un livello basso/moderato di PA. I risultati non si sono confermati successivamente agli aggiustamenti (OR=1.65[0.84,3.28],  $p=0.42$ ) (tabella 4).

#### *Aderenza alla dieta mediterranea e attività fisica*

Circa il 40% dei pazienti è rientrata nel sottogruppo 'bassa aderenza aMed, basso/moderato PA', gli altri sottogruppi hanno invece raccolto meno partecipanti (tabella 5).

I valori di prevalenza di parodontite severa/avanzata nei diversi sottogruppi:

- 'bassa aMed, basso moderato PA' =73.68%
- 'bassa aMed, alto PA'=59.09%
- 'alta aMed, basso/moderato PA'=30.14%
- 'alta aMed, alto PA'=28.89%

Le variabili raccolte negli status parodontali hanno rivelato una situazione nettamente peggiore, dal punto di vista clinico, nei primi due gruppi rispetto agli ultimi due ( $p=0.04$ ).

La proporzione di pazienti che hanno perso denti per parodontite è raddoppiata passando dai sottogruppi 'alta aMed, alto PA' (24.44%) a 'bassa aMed, basso/moderato PA', gli odds ratio aggiustati sono risultati significativamente positivi (tabella 4).

### *Accuratezza diagnostica*

I punti ottimali di cut-off, basati sulla curva ROC per aMed (figura 1A) e IPAQ (figura 1B), sono rispettivamente 5 e 2.

L'area al di sotto della curva ROC per MD-PA per la parodontite severa/avanzata è 0.6873[0.6292, 0.7452], co un Se di 0.7368[0.6403, 0.8149] e un Sp di 0.6525[0.5708,0.7261] (Figura 1C). Il LR+ è 2.120[2.002, 2.739].

### *Modello predittivo di regressione logistica multivariata*

I risultati del modello finale sono mostrati nella Tabella 6. La presenza di bassa aderenza alla MD, indipendentemente dal livello di PA, ha alzato le probabilità di parodontite severa/avanzate sì circa 9 volte in entrambi i casi( $p=.00$ ).

Età (OR=1.07[1.04,1.10],  $p=.00$ ), BMI (OR=1.12[1.03,1.22], $p=.01$ ), presenza dell'abitudine al fumo (OR=2.23[1.01, 5.24],  $p=0.4$ ) e la familiarità per la parodontite (OR=2.19[1.09,4.40], $p=.03$ ) , in base a questa analisi sono tutti predittori significativi. Il modello è risultato statisticamente significativo ( $p=.00$ ) con uno pseudo  $R^2$  intorno al 33%.

## **Discussione**

### *Resoconto dei risultati*

Lo studio trasversale ha evidenziato l'associazione tra le specifiche variabili ambientali, ovvero aderenza alla MD e livello di PA, rispetto allo stato parodontale di una coorte di pazienti afferenti ad un'azienda ospedaliera universitaria.

Età, BMI, fumo e familiarità con la parodontite hanno mostrato un effetto di mediazione significativo.

Le probabilità per parodontite severa/avanzata sono il doppio nei soggetti con basso/moderato livello di PA, se comparati ai pazienti con livello alto di PA. Sono circa 6 volte più alti in soggetti con bassa aderenza alla MD, comparati a quelli con alta aderenza.

La combinazione di basso livello di PA e di aderenza alla MD, mostrata dal modello di regressione predittiva finale, ha evidenziato una probabilità di 9 volte più alta per parodontite severa/avanzata.

#### *Valutazione della dieta e attività fisica*

L'ipotesi di un'associazione significativa fra il livello di attività fisica, aderenza alla dieta mediterranea e severità della parodontite, è stata posta per la prima volta in questo studio.

In generale, nella coorte dei pazienti in studio, sono stati registrati bassi livelli di attività fisica (71%), probabilmente dovuto alla presenza di comorbidità in circa il 20% del campione. Una elevata attività fisica è stata associata a minore prevalenza di forme severe di parodontite, coerentemente ad una recente metanalisi che ha mostrato che i pazienti fisicamente attivi hanno il 22% di probabilità in meno di sviluppare parodontiti se comparati a persone fisicamente inattive (Ferreira et al., 2019) (38).

Circa il 70% dei soggetti poco aderenti alla MD si sono rivelate affette da parodontite severa/avanzata, inoltre è stata mostrata una relazione lineare fra valori decrescenti di aderenza alla MD e un peggioramento degli indici parodontali.

I risultati di questo studio sono parzialmente discordanti rispetto alla letteratura antecedente (Iwasaki et al., 2021)(39), nel quale non sono state mostrate differenze significative, nei parametri biometrici, tra i pazienti con alta aderenza alla MD e bassa aderenza. Questo risultato può essere dovuto alla diversa popolazione presa in studio, nello studio di Iwasaki la coorte era formata da studenti universitari (età media 20 anni), mentre la popolazione di questo studio è un campione selezionato all'interno di una struttura Ospedaliera Universitaria pubblica (età media 53 anni). I valori di prevalenza della parodontite sono infatti risultati molto differenti (6.6% contro 82%).

I soggetti con bassa aderenza alla MD e basso o moderato livello di PA presentavano parametri biometrici e infiammatori peggiori, oltre a una maggiore frequenza di mobilità dentale e perdita di elementi in seguito a parodontite, tutto ciò non relazionato alle abitudini di igiene orale domiciliare ed al controllo di placca. È quindi possibile ipotizzare una relazione tra i fattori ambientali prima descritti (MD e PA) e lo status parodontale. Innanzitutto, è necessario dire che una parodontite severa, caratterizzata da:

mobilità dentale e perdita di elementi dentali, perdita o ostacolata funzione masticatoria che può portare ad un cambio nella dieta, come una minore assunzione di fibre, frutta e verdure (40).

Il consumo di una dieta occidentale, ricca di farina bianca e carne processata induce una maggiore infiammazione sistemica, se comparata alla MD, contribuendo ad una maggiore probabilità nello sviluppo di NCDs (malattie non comunicabili), compresa la parodontite (41).

È stato dimostrato che l'assunzione di cibi specifici, compresi nella piramide della MD, fungono da fattore protettivo rispetto a forme severe di parodontite, il meccanismo ipotizzato è dovuto all'azione antiinfiammatoria

dei componenti della MD, in questo studio gli alimenti integrali hanno mostrato l'effetto maggiormente protettivo.

È infatti dimostrato che una dieta ricca di prodotti integrali è associata a marker infiammatori sistemici, come la proteina C reattiva, ed anche a minore insulino-resistenza (42)(43). Quindi una bassa aderenza alla MD, in particolare un basso consumo di prodotti integrali, ha evidenziato una probabilità di circa 8 volte maggiore di sviluppare parodontiti severe, probabilmente a causa della minore sensibilità all'insulina e alla maggiore infiammazione sistemica di base (44).

Nei soggetti con una maggiore aderenza alla MD, la maggiore sensibilità all'insulina, può influenzare positivamente la salute parodontale abbassando la produzione dei prodotti finali della glicazione, di conseguenza riducendo lo stress ossidativo, in parallelo ad un minor rilascio di citochine.

Per quanto riguarda l'attività fisica, l'ipotesi di questo studio è di un effetto sinergico positivo, sullo stato parodontale, di PA con un'elevata aderenza alla MD. Sebbene l'effetto della MD sia maggiore, se comparato indipendentemente a quello del livello di PA, è stato dimostrato che un'attività fisica regolare riesca a diminuire i marker pro-infiammatori sistemici, coinvolti nella manifestazione clinica della parodontite (45).

### *Accuratezza diagnostica*

L'aderenza alla MD e il livello di PA sono stati in grado di individuare circa il 70% dei casi di parodontite severa/avanzata, risultando quindi in una buona accuratezza diagnostica.

L'abilità di individuare casi di parodontite severa può avere ripercussioni importanti per quanto riguarda lo screening e la prevenzione di malattie come la sindrome metabolica e il diabete, specialmente quello di tipo due, entrambi associati a forme severe/avanzate di parodontite (46)(47).

Questa ipotesi è rafforzata anche dalla similarità del picco di prevalenza del diabete di tipo 2 (55 anni), molto simile all'età media del gruppo di studio analizzato (53 anni), dunque il livello di aderenza alla MD e il livello di PA potrebbero, oltre ad individuare casi di parodontite severa, aumentare la probabilità di evidenziare casi di diabete di tipo 2 al suo insorgere (48).

Potrebbe quindi essere una buona misura preventiva sottoporre gli individui positivi al test (QueMD e IPAQ) agli esami di monitoraggio per i livelli di glucosio circolante, in modo tale da poter fare diagnosi precoci per disordini metabolici come prediabete/diabete e sindrome metabolica, così da ridurre il peso delle complicazioni di queste malattie sulla salute pubblica.

### *Modello di regressione predittivo*

Il modello di regressione finale ha confermato l'effetto in parallelo di una bassa aderenza alla MD e un basso livello di PA nell'aumento delle probabilità, di circa 9 volte, dello sviluppare parodontite. Detto ciò, è da evidenziare il fatto che ogni qual volta l'aderenza alla MD è al di sotto del cut-off selezionato, gli OR aumentino indipendentemente dal livello di PA.

I livelli di MD e PA sembrano avere una forza predittiva maggiore rispetto al fumo per quanto riguarda la parodontite. È possibile che i risultati siano però influenzati dall'effetto modificante esercitato dal BMI, difatti una bassa aderenza alla MD ed un basso livello di PA si sono associati ad un maggiore BMI (49), che aumenta la probabilità di sviluppare una parodontite



severa/avanzata (50). Questi risultati possono avere un risvolto molto importante, sia per quanto riguarda la diagnosi sia da un punto di vista terapeutico, potrebbe essere implementato nel primo step della terapia parodontale un approccio olistico che includa anche i fattori di rischio comuni alla salute orale ma anche per altre malattie non comunicabili (51)(52).

Possiamo quindi dire che l'approccio ad un paziente debba coinvolgere la modificazione di rischio, comprendendo la cessazione dell'abitudine al fumo, le istruzioni di igiene orale ma anche la promozione di uno stile di vita sano, in particolare un'aderenza maggiore alla dieta mediterranea ed anche un elevato livello di attività fisica. Questo tipo di approccio olistico, basato sulla modificazione dei fattori di rischio, in particolare quelli comuni a più patologie relazionate agli stili di vita (parodontite, diabete ecc.), può migliorare significativamente il trattamento di queste ultime ma anche ridurre il costo della sanità.

#### *Limitazioni e punti di forza:*

Questo è il primo studio a testare l'accuratezza diagnostica e l'abilità predittiva dell'aderenza alla dieta mediterranea e il livello di attività fisica per parodontite severa/avanzata.

La valutazione della dieta e del PA sono stati esaminati tramite strumenti affidabili e validati per il campione selezionato. Il questionario usato per la valutazione dell'aderenza alla MD (QueMD) è stato il primo ad essere validato per la specifica popolazione italiana, in particolare è stato validato sulla base del Food Frequency Questionnaire (29). I livelli di PA sono stati invece stilati in seguito ai risultati raccolti tramite la versione accorciata dell'IPAQ, la cui validità e riproducibilità è stata già verificata (30).

Tutti questi fattori hanno di certo contribuito alla validità interna di questo studio.

È necessario sottolineare anche le limitazioni presenti in questo studio, a partire dal disegno di studio; infatti, le analisi trasversali impediscono una valutazione longitudinale, escludendo di fatto l'analisi della causa effetto fra i risultati e i fattori di esposizione presi in esame; questo ci permette di costruire solamente un'ipotesi. Un altro fattore limitante riguarda la mancanza della raccolta di dati e parametri molecolari a supporto della plausibilità biologica delle associazioni fatte. Infine, tutti i partecipanti allo studio vivono nell'area urbana o periferica di Siena, dove la maggioranza degli adulti è caucasica, di conseguenza la possibile variabilità dei risultati in base all'etnia non è stata registrata. In generale questi sono i fattori che potrebbero ridurre la riproducibilità dello studio.

## **Conclusioni**

Questo studio dimostra una buona accuratezza diagnostica per la parodontite da parte dell'aderenza alla MD e i livelli di PA, con un risultato del 70% di corretta discriminazione di casi di parodontite severa/avanzata.

Inoltre, i soggetti con uno stile di vita che comprende un basso livello di aderenza alla MD ed uno scarso livello di attività fisica hanno mostrato una probabilità 9 volte maggiore di avere forme severe di parodontite. In futuro sono auspicabili ricerche che comprendano anche l'implementazione di una consulenza per la dieta e l'attività fisica nel primo step della terapia parodontale, in modo tale da chiarire anche questi punti.

## Tabelle

Tabella 1

<b>Adherence to Mediterranean diet (QueMD)</b>						
<i>How often do you normally consume a portion of the following foods?</i>						
Food Items	Reference portions	Daily frequency of consumption				
		Never or seldom	<1 per day	1 per day	2 per day	≥3 per day
1. Wholegrain pasta or rice	80 g	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Vegetables, all type (raw and cooked)	200 g 80 g (salad)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Fruits, all types fresh and fresh juices	150 g	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Milk and yoghurt	125 g	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Never or seldom &lt;1 per day 1-2 per day 3-4 per day ≥5 per day</b>						
5. Wholegrain bread and substitutes	50 g (1-2 slices)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Olive oil to cook and to dress	10 ml (1 spoon)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Butter, margarine or cooking cream	10 g (1 spoon)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Wine (white and red)	125 ml (1 glass)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Weekly frequency of consumption</b>						
		Never or seldom	<1 per week	1-3 per week	4-6 per week	≥7 per week
9. Red meat (beef, veal, pork), meat products	100 g (raw meat) 50 g (meat products)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. White meat (chicken, turkey, rabbit)	100 g	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Carbonated and/or sugar-sweetened beverages	200 ml (1 glass)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Manufactured sweets, pastries, biscuits, creams...	100 g	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Never or seldom	<1 per week	1 per week	2-3 per week	≥4 per week
13. Fish (fresh or frozen) or sea foods	150 g (fish) 50 g (fish products)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Dried fruits (nuts, almonds, hazelnuts)	30 g (1 fist)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Pulses (chickpeas, lentils, peas, beans)	50 g (dried) 150 g (canned/raw)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)

Think about all the **vigorous activities** that you did in the last 7 days. Vigorous physical activities refer to activities that take hard physical effort and make you breathe much harder than normal. Think only about those physical activities that you did for at least 10 minutes at a time.

1) During the last 7 days, on how many days did you do vigorous physical activities like heavy lifting, digging, aerobics, or fast bicycling?	<input type="checkbox"/> Yes ... days/week	<input type="checkbox"/> No Skip to question 3
2) How much time did you usually spend doing vigorous physical activities on one of those days?	<input type="checkbox"/> Yes ...minutes/day	<input type="checkbox"/> Not sure/Don't know

Think about all the ***moderate activities*** that you did in the last 7 days. Moderate activities refer to activities that take moderate physical effort and make you breathe somewhat harder than normal. Think only about those physical activities that you did for at least 10 minutes at a time.

- 3) During the last 7 days, on how many days did you do moderate physical activities like carrying light loads, bicycling at a regular pace, or doubles tennis? Do not include walking.  Yes  No  
...days/week Skip to question 5

- 4) How much time did you usually spend doing moderate physical activities on one of those days?  Yes  Not sure/Don't know  
...minutes/day

Think about the time you spent ***walking*** in the last 7 days. This includes at work and at home, walking to travel from place to place, and any other walking that you have done solely for recreation, sport, exercise, or leisure.

- 5) During the last 7 days, on how many days did you walk for at least 10 minutes at a time?  Yes  No  
...days/week Skip to question 7

- 6) How much time did you usually spend walking on one of those days?  Yes  Not sure/Don't know  
...minutes/day

The last question is about the time you spent sitting on weekdays during the last 7 days. Include time spent at work, at home, while doing course work and during leisure time. This may include time spent sitting at a desk, visiting friends, reading, or sitting or lying down to watch television.

- 7) During the last 7 days, how much time did you spend sitting on a week day?  Yes  Not sure/Don't know  
...minutes/day

**Tabella 1:** Questionario per l'aderenza alla Dieta Mediterranea (QueMD) e livello di attività fisica (International Physical Activity Questionnaire).

**Tabella 2**

Variable	TOTAL n=235	Healthy n=40	Initial periodontitis n=26	Moderate periodontitis n=51	Severe/advanced periodontitis n=118	p- value*
<i>Socio-demographic characteristics</i>						
Age	53.90 [52.01, 55.79]	41.16 <sup>a</sup> [35.36, 46.96]	49.35 <sup>a,c</sup> [43.74, 54.95]	53.14 <sup>b,c</sup> [49.02, 57.26]	59.55 <sup>d</sup> [57.76, 61.34]	<b>.00</b>
BMI	25.49 [24.88, 26.11]	23.32 <sup>a</sup> [22.09, 24.56]	24.59 <sup>a</sup> [22.96, 26.23]	24.22 <sup>a</sup> [23.13, 25.31]	26.98 <sup>b</sup> [26.04, 27.91]	<b>.00</b>
Gender, females	136 (57.87%)	25 (62.50%)	17 (65.38%)	33 (64.71%)	61 (51.69%)	.29
Occupation						
Unemployed	42 (17.95%)	10 <sup>a</sup> (25.64%)	6 <sup>ab</sup> (23.08%)	3 <sup>b</sup> (5.88%)	23 <sup>a</sup> (19.49%)	<b>.03</b>
Employed	133 (56.84%)	23 <sup>a</sup> (58.97%)	16 <sup>ab</sup> (61.54%)	36 <sup>b</sup> (70.59%)	58 <sup>a</sup> (49.15%)	
Retired	59 (25.21%)	6 <sup>a</sup> (15.38%)	4 <sup>ab</sup> (15.38%)	12 <sup>b</sup> (23.53%)	37 <sup>a</sup> (31.36%)	
Education						
Elementary/middle school	69 (29.49%)	8 <sup>a</sup> (20%)	1 <sup>a</sup> (3.85%)	10 <sup>a</sup> (20%)	50 <sup>b</sup> (42.37%)	<b>.00</b>
High school	107 (45.73%)	21 <sup>a</sup> (52.50%)	14 <sup>a</sup> (53.85%)	26 <sup>a</sup> (52%)	46 <sup>b</sup> (38.98%)	
College or more	58 (24.79%)	11 <sup>a</sup> (27.50%)	11 <sup>a</sup> (42.31%)	14 <sup>a</sup> (28%)	22 <sup>b</sup> (18.64%)	
Smoking						.13

Never	107 (45.53%)	24 (60%)	14 (53.85%)	25 (49.02%)	44 (37.29%)	
Former Smoker	67 (28.51%)	8 (20%)	4 (15.38%)	16 (31.37%)	39 (33.05%)	
Familiarity for periodontitis, yes	61 (25.96%)	8 (20%)	8 (30.77%)	10 (19.61%)	35 (29.66%)	
Diabetes	87 (37.02%)	9 (22.50%)	8 (30.77%)	18 (35.29%)	52 (44.07%)	.08
No	180 (76.60%)	30 (75%)	20 (76.92%)	38 (74.51%)	91 (77.12%)	.85
Familiarity	44 (18.72%)	8 (20%)	4 (15.38%)	12 (23.53%)	20 (16.95%)	
Yes	11 (4.68%)	2 (5%)	2 (7.69%)	1 (1.96%)	7 (5.93%)	
Rheumatoid arthritis						.83
No	198 (84.26%)	33 (82.50%)	23 (88.46%)	44 (86.27%)	98 (83.05%)	
Familiarity	18 (7.66%)	4 (10%)	1 (3.85%)	5 (9.80%)	8 (6.78%)	
Yes	19 (8.09%)	3 (7.50%)	2 (7.69%)	2 (3.92%)	12 (10.17%)	
Inflammatory Bowel Diseases						.87
No	224 (95.32%)	37 (92.50%)	25 (96.15%)	49 (96.08%)	113 (95.76%)	
Familiarity	6 (2.55%)	2 (5%)	0 (0%)	1 (1.96%)	3 (2.54%)	
Yes	5 (2.13%)	1 (2.50%)	1 (3.85%)	1 (1.96%)	2 (1.69%)	
Osteoporosis						.25
No	192 (81.70%)	35 (87.50%)	23 (88.46%)	41 (80.39%)	93 (78.81%)	
Familiarity	29 (12.34%)	4 (10%)	3 (11.54%)	9 (17.65%)	13 (11.02%)	
Yes	14 (5.96%)	1 (2.50%)	0 (0%)	1 (1.96%)	12 (10.17%)	
aMed score <sup>†</sup>	4.31 [4.05, 4.56]	4.37 <sup>a</sup> [3.74, 5.01]	6.11 <sup>b,d</sup> [5.58, 6.64]	5.19 <sup>a,d</sup> [4.75, 5.64]	3.5 <sup>c</sup> [3.16, 3.84]	.00
High aMed	118 (50.42%)	25 <sup>a</sup> (62.5%)	25 <sup>a</sup> (96.15%)	38 <sup>b</sup> (74.51%)	35 <sup>c</sup> (29.66%)	.00
Low aMed	117 (49.58%)	15 <sup>a</sup> (37.5%)	1 <sup>a</sup> (3.85%)	13 <sup>b</sup> (25.49%)	83 <sup>c</sup> (70.34%)	
PA level						.04
High PA	67 (28.81%)	10 <sup>a</sup> (25%)	12 <sup>a</sup> (46.15%)	19 <sup>a</sup> (37.25%)	26 <sup>b</sup> (22.03%)	
Low/Moderate PA	168 (71.19%)	30 <sup>a</sup> (75%)	14 <sup>a</sup> (53.85%)	32 <sup>a</sup> (62.75%)	92 <sup>b</sup> (77.97%)	
Oral health status						
Number of teeth	24.17 [23.47, 24.86]	26.63 <sup>a</sup> [25.37, 27.88]	25.27 <sup>a</sup> [23.37, 27.16]	24.52 <sup>a</sup> [22.97, 26.09]	22.94 <sup>b</sup> [21.91, 23.97]	.00
CAL	2.83 [2.72, 2.94]	2 <sup>a</sup> [1.87, 2.13]	2.22 <sup>a</sup> [2.15, 2.30]	2.73 <sup>b</sup> [2.56, 2.91]	3.28 <sup>c</sup> [3.13, 3.44]	.00
PD	2.53 [2.45, 2.62]	1.89 <sup>a</sup> [1.80, 1.98]	2.15 <sup>a</sup> [2.05, 2.25]	2.47 <sup>b</sup> [2.35, 2.59]	2.86 <sup>c</sup> [2.73, 2.99]	.00
% PD>4mm	9.30 [7.81, 10.79]	0.10 <sup>a</sup> [0.02, 0.22]	2.30 <sup>b,c</sup> [1.57, 3.03]	5.29 <sup>c</sup> [3.98, 7.07]	15.59 <sup>d</sup> [13.22, 17.95]	.00
% PD 5-6mm	7.71 [6.51, 8.90]	0.10 <sup>a</sup> [0.02, 0.22]	2.27 <sup>b,c</sup> [1.54, 2.99]	4.61 <sup>c</sup> [3.39, 5.82]	12.83 <sup>d</sup> [10.93, 14.72]	.00
% PD>6mm	4.03 [0.19, 8.24]	0 <sup>a</sup> [0, 0]	0.03 <sup>a,b</sup> [0.029, 0.11]	10.63 <sup>b</sup> [9.03, 30.29]	3.41 <sup>c</sup> [2.28, 4.55]	.00
Furcation involvement, yes <sup>‡</sup>	76 (32.34%)	1 <sup>a</sup> (2.50%)	0 <sup>a</sup> (0%)	8 <sup>a</sup> (15.69%)	67 <sup>b</sup> (56.78%)	.00
Mobility, yes	91 (38.72%)	6 <sup>a</sup> (15%)	0 <sup>a</sup> (0%)	12 <sup>a</sup> (23.53%)	73 <sup>b</sup> (61.86%)	.00
Number of bleeding pockets <sup>§</sup>	7.32 [5.98, 8.65]	0.03 <sup>a</sup> [0.025, 0.08]	1.5 <sup>b,c</sup> [1.01, 1.98]	4.57 <sup>c</sup> [2.85, 6.29]	12.26 <sup>d</sup> [10.06, 14.46]	.00
FMPS	50.56 [47.45, 53.68]	33.95 <sup>a</sup> [28.42, 39.48]	54.57 <sup>b,c</sup> [45.42, 63.73]	52.27 <sup>c</sup> [45.73, 58.82]	54.57 <sup>d,e</sup> [50.03, 59.11]	.02
FMBS	28.45 [26.17, 30.74]	16.83 <sup>a</sup> [12.02, 21.64]	21.92 <sup>a,b</sup> [16.12, 27.73]	28.51 <sup>b,c</sup> [23.67, 33.34]	33.81 <sup>c</sup> [30.65, 36.97]	.00
Teeth lost for periodontitis, yes	76 (32.34%)	1 <sup>a</sup> (2.50%)	1 <sup>a</sup> (3.85%)	3 <sup>a</sup> (5.88%)	71 <sup>b</sup> (60.17%)	.00
Grade <sup>¶</sup>						
none	40 (17.02%)	40 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	.00
A	21 (8.94%)	0 <sup>a</sup> (0%)	12 <sup>b</sup> (46.15%)	5 <sup>c</sup> (9.80%)	4 <sup>d</sup> (3.39%)	
B	106 (45.11%)	0 <sup>a</sup> (0%)	11 <sup>b</sup> (42.31%)	38 <sup>c</sup> (74.51%)	57 <sup>d</sup> (48.31%)	
C	68 (28.94%)	0 <sup>a</sup> (0%)	3 <sup>b</sup> (11.54%)	8 <sup>c</sup> (15.69%)	57 <sup>d</sup> (48.31%)	
Domiciliary plaque control						
Brushing frequency						
Not performed	4 (1.70%)	1 (2.50%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2.54%)	.06
Occasionally	46 (19.57%)	4 (10%)	3 (11.54%)	6 (11.76%)	33 (27.97%)	
Every day	185 (78.72%)	35 (87.50%)	23 (88.46%)	45 (88.24%)	82 (69.49%)	

Toothbrush type, powered	122 (51.91%)	23 (57.50%)	13 (50%)	29 (56.86%)	63 (53.39%)	.57
Interdental cleaning (IC)						.32
Not performed	75 (31.91%)	17 (42.50%)	8 (30.77%)	16 (31.37%)	34 (28.81%)	
Interdental floss	51 (21.70%)	11 (27.50%)	7 (26.92%)	10 (19.61%)	23 (19.49%)	
Interproximal brushes	109 (45.99%)	12 (30%)	11 (42.31%)	25 (49.02%)	61 (51.69%)	
Frequency of IC						.73
Not performed	75 (31.91%)	16 (40%)	8 (30.77%)	16 (31.37%)	35 (29.66%)	
Occasionally	48 (20.43%)	7 (17.50%)	4 (15.38%)	8 (15.69%)	29 (24.58%)	
Every day	112 (47.66%)	17 (42.50%)	14 (53.85%)	27 (52.94%)	54 (45.76%)	

Note: I risultati delle variabili continue sono riportate come [95% intervallo di confidenza]; I risultati delle variabili binarie e categoriche sono espresso come risultati delle osservazioni (proporzionali).

Abbreviazioni: BMI, body mass index; aMed, punteggio dieta Mediterranea alternata; PA, attività fisica; CAL, livello di attacco clinic; PD, profondità di sondaggio; FMPS, accumulo di placca cavità orale completa; FMBS, valore di sanguinamento per la cavità orale completa; IC, pulizia interdentale.

\*p-value of the Kruskal Wallis or Fisher's exact test for patients' characteristics across the four subgroups.

† High aMed if aMed>4; Low aMed if aMed<5.

‡ Class II/III furcation involvement according to the classification of Hamp *et al.* (1975).

§ Defined as the number of sites with probing depth≥5mm and positive to bleeding on probing.

¶ According to the 2018 EFP/AAP classification.

**Tabella 2:** statistica descrittiva generale e per lo status orale. I valori con i diversi indici differiscono per il 5%.

### Tabella 3

Variable	aMed		P-value*	PA level		P-value*
	Low (0-4) n=117	High (5-9) n=118		Low/moderate n=168	High n= 67	
Age	53.63 [50.88, 56.37]	54.17 [51.54, 56.80]	.93	54.52 [52.36, 56.68]	52.39 [48.45, 56.23]	.35
BMI	25.90 [25.02, 26.78]	25.09 [24.22, 25.96]	.11	25.96 [25.19, 26.72]	24.32 [23.33, 25.31]	.01
Gender, females	56 (47.86%)	80 (67.80%)	.00	105 (62.50%)	31 (46.27%)	.03
Occupation						
Unemployed	26 (22.41%)	16 (13.56%)		31 (18.56%)	11 (16.42%)	
Employed	65 (56.03%)	68 (57.63%)	.15	94 (56.29%)	39 (58.21%)	.93
Retired	25 (21.55%)	34 (28.81%)		42 (25.15%)	17 (25.37%)	
Education						
Elementary/middle school	43 (37.07%)	26 (22.03%)		52 (30.95%)	17 (25.76%)	
High school	53 (45.69%)	54 (45.76%)	.01	76 (45.24%)	31 (46.97%)	.71
College or more	20 (17.24%)	38 (32.20%)		40 (23.81%)	18 (27.27%)	
Smoking						
Never	47 (40.17%)	60 (50.85%)		70 (41.67%)	37 (55.22%)	
Former	36 (30.77%)	31 (26.27%)	.25	51 (30.36%)	16 (23.88%)	.18
Smoker	34 (29.06%)	27 (22.88%)		47 (27.98%)	14 (20.90%)	
Familiarity for periodontitis, yes	42 (35.90%)	45 (38.14%)	0.79	65 (38.69%)	22 (32.84%)	.46

Oral health status

Number of teeth	23.85 [22.81, 24.89]	24.48 [23.55, 25.41]	.48	24.05 [23.24, 24.88]	24.52 [23.09, 25.79]	.48
CAL	2.96 [2.79, 3.14]	2.70 [2.57, 2.83]	.06	2.88 [2.75, 3.02]	2.69 [2.52, 2.86]	.16
PD	2.62 [2.49, 2.75]	2.44 [2.34, 2.55]	.06	2.56 [2.46, 2.67]	2.45 [2.32, 2.59]	.32
% PD>4mm	11 [8.74, 13.21]	7.61 [5.69, 9.54]	<b>.02</b>	10.21 [8.32, 12.10]	7.01 [4.87, 9.15]	.12
% PD 5-6mm	9.12 [7.30, 10.95]	6.31 [4.76, 7.84]	<b>.02</b>	8.58 [7.04, 10.13]	5.51 [3.94, 7.06]	.09
% PD>6mm	5.57 [2.81, 13.96]	2.46 [1.37, 3.55]	.18	5 [0.01, 10.90]	1.56 [0.5, 2.64]	.39
Furcation involvement, yes <sup>†</sup>	51 (43.59%)	25 (21.19%)	<b>.00</b>	60 (35.71%)	16 (23.88%)	.09
Mobility, yes	55 (47.01%)	36 (30.51%)	<b>.01</b>	77 (45.83%)	14 (20.90%)	<b>.00</b>
Number of bleeding pockets <sup>‡</sup>	9.18 [6.95, 11.41]	5.46 [4.03, 6.89]	<b>.03</b>	7.91 [6.25, 9.58]	5.83 [3.69, 7.97]	.16
FMPS	51.92 [47.45, 56.39]	49.22 [44.82, 53.61]	.48	51.19 [47.27, 55.11]	48.98 [44.08, 53.88]	.61
FMBS	29.78 [26.57, 33.01]	27.14 [23.86, 30.41]	.18	28.69 [25.88, 31.51]	27.85 [23.93, 31.76]	.96
Teeth lost for periodontitis, yes	47 (40.17%)	29 (24.58%)	<b>.01</b>	59 (35.12%)	17 (25.37%)	.16
<i>Domiciliary plaque control</i>						
Brushing frequency						
Not performed	3 (2.56%)	1 (0.85%)		4 (2.38%)	0 (0%)	
Occasionally	29 (24.79%)	17 (14.41%)	.06	35 (20.83%)	11 (16.42%)	.39
Every day	85 (72.65%)	100 (84.75%)		129 (76.79%)	56 (83.58%)	
Toothbrush type, powered	62 (52.99%)	60 (50.85%)	.79	90 (53.57%)	32 (47.76%)	.47
Interdental cleaning (IC)						
Not performed	43 (36.75%)	32 (27.12%)		58 (34.52%)	17 (25.37%)	
Interdental floss	29 (24.79%)	22 (18.64%)	.06	36 (21.43%)	15 (22.39%)	.51
Interproximal brushes	45 (38.46%)	64 (54.24%)		74 (44.05%)	35 (42.24%)	
Frequency of IC						
Not performed	44 (37.61%)	31 (26.27%)		58 (34.52%)	17 (25.37%)	
Occasionally	28 (23.93%)	20 (16.95%)	.06	32 (19.05%)	16 (23.88%)	.37
Every day	45 (38.46%)	67 (56.78%)		78 (46.43%)	34 (50.75%)	

Note: results of continuous variables are reported as mean [95% Confidence Interval]; results of binary and categorical variables are expressed as number (proportion).

Abbreviations: BMI, body mass index; aMed, alternate Mediterranean diet score; PA, physical activity; CAL, clinical attachment level; PD, probing depth; FMPS, full-mouth plaque score; FMBS, full-mouth bleeding score; IC, interdental cleaning.

\*  $p$ -value of the Mann Whitney or Fisher's exact test for patients' characteristics across the subgroups of diet and physical activity;  $p < 0.05$

<sup>†</sup> Class II/III furcation involvement according to the classification of Hamp *et al.* (1975).

<sup>‡</sup> Defined as the number of sites with probing depth  $\geq 5$ mm and positive to bleeding on probing.

**Tabella 3:** caratteristiche dei pazienti per aderenza alla dieta mediterranea (aMed) e livello di attività fisica (PA).

Tabella 4

Variable	ORs for severe/advanced periodontitis							
	Crude ORs	95% CI		p-value*	Adjusted† ORs	95% CI		p-value*
		Lower	Upper			Lower	Upper	
Low/Moderate PA level	1.83	1.04	3.26	.04	1.65	.84	3.28	.42
Low aMed‡	8.47	4.20	17.09	.00	5.63	3.21	9.84	.00
<i>aMed and PA level</i>								
Low aMed, low/moderate PA	7.69	3.03	19.47	.01	6.40	2.94	13.91	.01
Low aMed, high PA	7.66	1.98	29.95	.00	3.30	1.15	9.50	.03
High aMed‡, low/moderate PA	.96	.44	2.20	.97	.85	.32	2.23	.74
High aMed, high PA	REF.							
<i>aMed components</i>								
Wholegrain products	.33	.19	.56	.00	.25	.13	.47	.00
Vegetables	.47	.28	.80	.00	.43	.23	.80	.01
Fruits	.56	.33	.94	.03	.37	.19	.79	.00
Olive oil	.40	.19	.82	.01	.30	.15	.82	.00
Wine	.67	.39	1.16	.15	.62	.32	1.19	.15
Red meat and meat products	.67	.37	1.15	.07	.69	.37	1.27	.24
Fish	.36	.21	.63	.00	.38	.20	.71	.00
Dried fruits	.33	.19	.58	.00	.35	.15	.59	.02
Pulses	.54	.31	.96	.04	.39	.22	.73	.00

Abbreviations: ORs, odds ratios; CI, confidence interval; PA, physical activity; aMed, alternate Mediterranean diet score; REF., reference category.

\*  $p < 0.05$

† Adjusted for age, body mass index, gender, smoking and brushing frequency.

‡ High aMed if aMed > 4; Low aMed if aMed < 5.

**Tabella 4:** associazione fra aMed, livello di attività fisica e parodontite severa/avanzata.



Tabella 5

Variable	Low aMed, low/moderate PA n=95	Low aMed, high PA n=22	High aMed, low/moderate PA n=73	High aMed, high PA n=45	p-value <sup>‡</sup>
<i>Socio-demographic characteristics</i>					
Age	55.26 [52.36, 58.15]	46.58 [39.22, 53.94]	53.56 [50.26, 56.86]	55.15 [50.64, 59.66]	.26
BMI	26.06 <sup>d</sup> [25.10, 27.02]	25.22 <sup>a,c,d</sup> [22.95, 27.49]	25.81 <sup>b,c</sup> [24.57, 27.07]	23.88 <sup>a</sup> [22.87, 24.90]	<b>.04</b>
Gender, females	50 <sup>c</sup> (52.63%)	6 <sup>b</sup> (27.27%)	55 <sup>a</sup> (75.34%)	25 <sup>a,b,c</sup> (55.56%)	<b>.00</b>
<i>Occupation</i>					
Unemployed	22 (23.40%)	4 (18.18%)	9 (12.33%)	7 (15.56%)	.48
Employed	50 (53.19%)	15 (68.18%)	44 (60.27%)	24 (53.33%)	
Retired	22 (23.40%)	3 (13.64%)	20 (27.40%)	14 (31.11%)	
<i>Education</i>					
Elementary/middle school	35 (36.84%)	8 (38.10%)	17 (23.29%)	9 (20%)	.66
High school	42 (44.21%)	11 (52.38%)	34 (46.58%)	20 (44.44%)	
College or more	18 (18.95%)	2 (9.52%)	22 (30.14%)	16 (35.56%)	
<i>Smoking</i>					
Never	37 (38.95%)	10 (45.45%)	33 (45.21%)	27 (60%)	.69
Former	31 (32.63%)	5 (22.73%)	20 (27.40%)	11 (24.44%)	
Smoker	27 (28.42%)	7 (31.82%)	20 (27.40%)	7 (15.56%)	
Familiarity for periodontitis, yes	36 (37.89%)	6 (27.27%)	29 (39.73%)	16 (35.56%)	.46
<i>Oral health status</i>					
<i>Periodontitis<sup>†</sup></i>					
Healthy	14 (14.74%) <sup>a</sup>	6 (27.27%) <sup>a</sup>	16 (21.92%) <sup>b</sup>	4 (8.89%) <sup>b</sup>	<b>.04</b>
Initial	1 (1.05%) <sup>a</sup>	0 (0%) <sup>a</sup>	13 (17.81%) <sup>b</sup>	12 (26.67%) <sup>b</sup>	
Moderate	10 (10.53%) <sup>a</sup>	3 (13.64%) <sup>a</sup>	22 (30.14%) <sup>b</sup>	16 (35.56%) <sup>b</sup>	
Severe/advanced	70 (73.68%) <sup>a</sup>	13 (59.09%) <sup>a</sup>	22 (30.14%) <sup>b</sup>	13 (28.89%) <sup>b</sup>	
Number of teeth	23.74 [22.60, 24.89]	24.31 [21.58, 27.04]	24.46 [23.28, 25.64]	24.51 [22.92, 26.09]	.76
CAL (mm)	3.02 [2.82, 3.22]	2.71 [2.31, 3.11]	2.70 [2.52, 2.89]	2.68 [2.50, 2.86]	.07
PD (mm)	2.64 [2.50, 2.79]	2.52 [2.20, 2.84]	2.46 [2.31, 2.61]	2.42 [2.29, 2.56]	.18
% PD>4mm	11.64 [9.07, 14.20]	8.22 [3.37, 13.07]	8.35 [5.54, 11.11]	6.42 [4.15, 8.68]	.07
% PD 5-6mm	9.92 [7.79, 12.05] <sup>a</sup>	5.68 [2.65, 8.71] <sup>b</sup>	6.84 [4.61, 9.07] <sup>b</sup>	5.42 [3.54, 7.30] <sup>b</sup>	<b>.04</b>
% PD>6mm	2.42 [1.26, 3.57]	2.63 [0.5, 5.81]	8.36 [5.26, 22]	1.04 [0.45, 1.63]	.43
Furcation involvement, yes <sup>‡</sup>	43 (45.26%) <sup>a</sup>	8 (36.36%) <sup>a,c,d</sup>	17 (23.29%) <sup>b,c</sup>	8 (17.78%) <sup>b,d</sup>	<b>.00</b>
Mobility, yes	50 (52.63%) <sup>a</sup>	5 (22.73%) <sup>b,c</sup>	27 (36.99%) <sup>a,c</sup>	9 (20%) <sup>b,c</sup>	<b>.00</b>
Number of bleeding pockets <sup>§</sup>	9.68 [7.16, 12.20]	7.05 [2.02, 12.07]	5.60 [3.68, 7.52]	5.24 [3.05, 7.43]	.07
FMPS	53.15 [48.12, 58.19]	46.59 [36.43, 56.74]	48.64 [42.34, 54.94]	50.15 [44.52, 55.78]	.59
FMBS	30.48 [26.80, 34.16]	26.77 [20.00, 33.54]	26.39 [21.97, 30.76]	28.37 [23.40, 33.35]	.35
Teeth lost for periodontitis, yes	41 (43.16%) <sup>a</sup>	6 (27.27%) <sup>a,c</sup>	18 (24.66%) <sup>b,c</sup>	11 (24.44%) <sup>c</sup>	<b>.04</b>
<i>Domiciliary plaque control</i>					
<i>Brushing frequency</i>					
Not performed	3 (3.16%)	0 (0%)	1 (1.37%)	0 (0%)	.31
Occasionally	25 (26.32%)	4 (18.18%)	10 (13.70%)	7 (15.56%)	
Every day	67 (70.53%)	18 (81.82%)	62 (84.93%)	38 (84.44%)	

Toothbrush type, powered	53 (55.79%)	9 (40.91%)	37 (50.68%)	23 (51.11%)	.63
Interdental cleaning (IC)					
Not performed	36 (37.89%)	7 (31.82%)	22 (30.14%)	10 (22.22%)	
Interdental floss	21 (22.11%)	8 (36.36%)	15 (20.55%)	7 (15.56%)	.16
Interproximal brushes	38 (40%)	7 (31.82%)	36 (49.32%)	28 (62.22%)	
Frequency of IC					
Not performed	37 (38.95%)	7 (31.82%)	21 (28.77%)	10 (22.22%)	
Occasionally	20 (21.05%)	8 (36.36%)	12 (16.44%)	8 (17.78%)	.09
Every day	38 (40%)	7 (31.82%)	40 (54.79%)	27 (60%)	

Note: results of continuous variables are reported as mean [95% Confidence Interval]; results of binary and categorical variables are expressed as number (proportion).

Abbreviations: aMed, alternate Mediterranean diet score; PA, physical activity; CAL, clinical attachment level; PD, probing depth; FMPS, full-mouth plaque score; FMBS, full-mouth bleeding score; IC, interdental cleaning.

\* *p*-value of the Kruskal Wallis or Fisher's exact test for patients' characteristics across the four subgroups; *p*<0.05

† According to the 2018 EFP/AAP classification.

‡ Class II/III furcation involvement according to the classification of Hamp *et al.* (1975).

§ Defined as the number of sites with probing depth≥5mm and positive to bleeding on probing.

**Tabella 5:** caratteristiche dei pazienti riassunte per le combinazioni di aderenza alla dieta Meditteranea (punteggi aMed) e livello di attività fisica. I valori con I diversi indici differiscono del 5%.

Tabella 6

Best model (AUC=0.868, AIC=232.2, BIC=266.7)						
	LR chi <sup>2</sup>	Prob>chi <sup>2</sup>	Pseudo R <sup>2</sup>			
	107.44	.00	.3298			
Severe/advanced periodontitis	OR	SE	z	<i>p</i> -value*	95% CI	
					Lower	Upper
High aMed <sup>†</sup> , high PA	REF.					
High aMed, low/moderate PA	.85	.41	-.34	.73	.33	2.18
Low aMed <sup>†</sup> , high PA	8.73	4.22	4.49	.00	2.22	22.50
Low aMed, low/moderate PA	8.80	6.19	3.09	.00	3.39	34.90
Age	1.07	.01	4.92	.00	1.04	1.10
BMI	1.12	.05	2.68	.01	1.03	1.22
<i>Smoking</i>						
	Never	REF.				
	Former	1.00	.41	.02	.99	.45 2.24
	Smoker	2.23	.97	1.84	.04	1.01 5.24
Familiarity for periodontitis	2.19	.78	2.20	.028	1.09	4.40
Comorbidities <sup>‡</sup>	1.58	.71	1.02	.31	.66	3.80
_cons	.00	.00	-6.25	.00	.00	.001

Abbreviations: AUC, Area Under the Curve; AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; LR, likelihood ratio; CI, confidence interval; aMed, alternate Mediterranean diet score; PA, physical activity; REF., reference category; BMI, body mass index.

\* *p*<0.05

† High aMed if aMed>4; Low aMed if aMed<5.

‡ Presence of at least one comorbidity (*i.e.* diabetes, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases, osteoporosis).

**Tabella 6:** analisi della regressione multivariata per la predittività di parodontite severa/avanzata, tramite i valori delle combinazioni di aderenza alla dieta Mediterranea (valori di aMed) e attività fisica e caratteristiche sociodemografiche.

## BIBLIOGRAFIA

1. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aust Dent J*. 2009 Sep;54 Suppl 1:S11-26. doi: 10.1111/j.1834-7819.2009.01140.x. PMID: 19737262.
2. van der Velden U, de Vries JH. Introduction of a new periodontal probe: the pressure probe. *J Clin Periodontol*. 1978 Aug;5(3):188-97. doi: 10.1111/j.1600-051x.1978.tb02279.x. PMID: 279547.
3. Petersen PE, Ogawa H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontol 2000*. 2012 Oct;60(1):15-39. doi: 10.1111/j.1600-0757.2011.00425. x. PMID: 22909104.
4. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005 Nov 19;366(9499):1809-20. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67728-8. PMID: 16298220.
5. Aimetti M, Perotto S, Castiglione A, Mariani GM, Ferrarotti F, Romano F. Prevalence of periodontitis in an adult population from an urban area in North Italy: findings from a cross-sectional population-based epidemiological survey. *J Clin Periodontol*. 2015 Jul;42(7):622-31. doi: 10.1111/jcpe.12420. Epub 2015 Jun 25. PMID: 25970460.
6. Lindhe J, Lang N P. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, Wiley Blackwell, Chichester, West Sussex, 2015, pg. 141-153
7. *Fattore di rischio*, Fondazione Merk Serono, Roma , 2020.
8. Van Dyke TE, Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol*. 2005 Jan;7(1):3-7. PMID: 15736889; PMCID: PMC1351013.
9. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2013 Jun;62(1):59-94. doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00457.x. PMID: 23574464.

10. Reynolds MA. Modifiable risk factors in periodontitis: at the intersection of aging and disease. *Periodontol* 2000. 2014 Feb;64(1):7-19. doi: 10.1111/prd.12047. PMID: 24320953.
11. Tezal M, Grossi SG, Ho AW, Genco RJ. The effect of alcohol consumption on periodontal disease. *J Periodontol*. 2001 Feb;72(2):183-9. doi: 10.1902/jop.2001.72.2.183. PMID: 11288791.
12. Shepherd S. Alcohol consumption a risk factor for periodontal disease. *Evid Based Dent*. 2011;12(3):76. doi: 10.1038/sj.ebd.6400808. PMID: 21979767.
13. Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet*. 2001 Mar 10;357(9258):763-7. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04170-2. PMID: 11253971.
14. Goyal S, Gupta G, Thomas B, Bhat KM, Bhat GS. Stress and periodontal disease: The link and logic!! *Ind Psychiatry J*. 2013 Jan;22(1):4-11. doi: 10.4103/0972-6748.123585. PMID: 24459366; PMCID: PMC3895311.
15. Mannem S, Chava VK. The effect of stress on periodontitis: A clinicobiochemical study. *J Indian Soc Periodontol*. 2012 Jul;16(3):365-9. doi: 10.4103/0972-124X.100912. PMID: 23162330; PMCID: PMC3498705.
16. Marsland AL, Walsh C, Lockwood K, John-Henderson NA. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2017 Aug;64:208-219. doi: 10.1016/j.bbi.2017.01.011. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28089638; PMCID: PMC5553449.
17. Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2010 Dec;81(12):1708-24. doi: 10.1902/jop.2010.100321. Epub 2010 Aug 19. PMID: 20722533; PMCID: PMC3187554.
18. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res*. 2007 May;86(5):400-9. doi: 10.1177/154405910708600503. PMID: 17452558.

19. Lamster IB, Pagan M. Periodontal disease and the metabolic syndrome. *Int Dent J.* 2017 Apr;67(2):67-77. doi: 10.1111/idj.12264. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27861820.
20. Marchetti E, Monaco A, Procaccini L, Mummolo S, Gatto R, Tetè S, Baldini A, Tecco S, Marzo G. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond).* 2012 Sep 25;9(1):88. doi: 10.1186/1743-7075-9-88. PMID: 23009606; PMCID: PMC3499456.
- 21.
22. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):51-61. doi: 10.1902/annals.1998.3.1.51. PMID: 9722690.
23. Ferreira RO, Corrêa MG, Magno MB, Almeida APCPSC, Fagundes NCF, Rosing CK, Maia LC, Lima RR. Physical Activity Reduces the Prevalence of Periodontal Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol.* 2019 Mar 21; 10:234. doi: 10.3389/fphys.2019.00234. PMID: 30949062; PMCID: PMC6438044.
24. Bawadi HA, Khader YS, Haroun TF, Al-Omari M, Tayyem RF. The association between periodontal disease, physical activity and healthy diet among adults in Jordan. *J Periodontal Res.* 2011 Feb;46(1):74-81. doi: 10.1111/j.1600-0765.2010.01314.x. Epub 2010 Sep 22. PMID: 20860591.
25. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, Medina FX, Battino M, Belahsen R, Miranda G, Serra-Majem L; Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011 Dec;14(12A):2274-84. doi: 10.1017/S1368980011002515. PMID: 22166184.
26. del Balzo V, Diolordi L, Pinto A, Giusti AM, Vitiello V, Cannella C, Dernini S, Donini LM, Berry EM. Mediterranean diet pyramids: towards the Italian model. *Ann Ig.* 2012 Sep-Oct;24(5):443-7. PMID: 23193900.
27. Martinez-Lacoba R, Pardo-Garcia I, Amo-Saus E, Escribano-Sotos F. Mediterranean diet and health outcomes: a systematic meta-review. *Eur J*

- Public Health. 2018 Oct 1;28(5):955-961. doi: 10.1093/eurpub/cky113. PMID: 29992229.
28. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 2008 Apr;61(4):344-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008. PMID: 18313558.
29. Gnagnarella P, Dragà D, Misotti AM, Sieri S, Spaggiari L, Cassano E, Baldini F, Soldati L, Maisonneuve P. Validation of a short questionnaire to record adherence to the Mediterranean diet: An Italian experience. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018 Nov;28(11):1140-1147. doi: 10.1016/j.numecd.2018.06.006. Epub 2018 Jun 18. PMID: 30077491.
30. Mannocci, A., Di Thiene, D., Del Cimmuto, A., Masala, D., Boccia, A., De Vito, E., & La Torre, G. (2010). International Physical Activity Questionnaire: Validation and assessment in an Italian sample. *Italian Journal of Public Health, 7(4)*, 369–376.
31. O'Leary, T. J., Drake, R. B., & Naylor, J. E. (1972). The plaque control record. *Journal of Periodontology, 43(1)*, 38. Jop.1972.43.1.38
32. Ainamo, J., & Bay, I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal, 25(4)*, 229–235.
33. Miller, S. C. (1950). *Textbook of periodontia oral medicine*. Blakiston.
34. Hamp SE, Nyman S, Lindhe J. Periodontal treatment of multirooted teeth. Results after 5 years. *J Clin Periodontol.* 1975 Aug;2(3):126-35. doi: 10.1111/j.1600-051x.1975.tb01734.x. PMID: 1058213.
35. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1:S159-S172. doi: 10.1002/JPER.18-0006. Erratum in: *J Periodontol.* 2018 Dec;89(12):1475. PMID: 29926952.
36. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT,

- Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S173-S182. doi: 10.1002/JPER.17-0721. PMID: 29926951.
37. Jiao J, Jing W, Si Y, Feng X, Tai B, Hu D, Lin H, Wang B, Wang C, Zheng S, Liu X, Rong W, Wang W, Li W, Meng H, Wang X. The prevalence and severity of periodontal disease in Mainland China: Data from the Fourth National Oral Health Survey (2015-2016). *J Clin Periodontol*. 2021 Feb;48(2):168-179. doi: 10.1111/jcpe.13396. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33103285.
38. Ferreira RO, Corrêa MG, Magno MB, Almeida APCPSC, Fagundes NCF, Rosing CK, Maia LC, Lima RR. Physical Activity Reduces the Prevalence of Periodontal Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2019 Mar 21;10:234. doi: 10.3389/fphys.2019.00234. PMID: 30949062; PMCID: PMC6438044.
39. Iwasaki M, Ennibi OK, Bouziane A, Erraji S, Lakhdar L, Rhissassi M, Ansai T, Yoshida A, Miyazaki H. Association between periodontitis and the Mediterranean diet in young Moroccan individuals. *J Periodontal Res*. 2021 Apr;56(2):408-414. doi: 10.1111/jre.12833. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33381869.
40. Zhu Y, Hollis JH. Tooth loss and its association with dietary intake and diet quality in American adults. *J Dent*. 2014 Nov;42(11):1428-35. doi: 10.1016/j.jdent.2014.08.012. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25174947.
41. Christ A, Lauterbach M, Latz E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity*. 2019 Nov 19;51(5):794-811. doi: 10.1016/j.immuni.2019.09.020. PMID: 31747581.
42. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the



- metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004 Sep 22;292(12):1440-6. doi: 10.1001/jama.292.12.1440. PMID: 15383514.
43. Jenkins DJ, Axelsen M, Kendall CW, Augustin LS, Vuksan V, Smith U. Dietary fibre, lente carbohydrates and the insulin-resistant diseases. *Br J Nutr*. 2000 Mar;83 Suppl 1:S157-63. doi: 10.1017/s0007114500001100. PMID: 10889807.
44. Merchant AT, Pitiphat W, Franz M, Joshipura KJ. Whole-grain and fiber intakes and periodontitis risk in men. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun;83(6):1395-400. doi: 10.1093/ajcn/83.6.1395. PMID: 16762952.
45. Huck O, Buduneli N, Bravo D. Inflammatory Mediators in Periodontal Pathogenesis. *Mediators Inflamm*. 2019 Jun 18;2019:2610184. doi: 10.1155/2019/2610184. PMID: 31316297; PMCID: PMC6604288.
46. Genco RJ, Borgnakke WS. Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies. *Periodontol 2000*. 2020 Jun;83(1):40-45. doi: 10.1111/prd.12270. PMID: 32385881.
47. Daudt LD, Musskopf ML, Mendez M, Remonti LLR, Leitão CB, Gross JL, Weidlich P, Oppermann RV. Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Braz Oral Res*. 2018 May 24;32:e35. doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0035. PMID: 29846383.
48. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020 Mar;10(1):107-111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001. PMID: 32175717; PMCID: PMC7310804.
49. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H, Tangi-Rozental O, Zuk-Ramot R, Sarusi B, Brickner D, Schwartz Z, Sheiner E, Marko R, Katorza E, Thiery J, Fiedler GM, Blüher M, Stumvoll M, Stampfer MJ; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008 Jul 17;359(3):229-41. doi:

- 10.1056/NEJMoa0708681. Erratum in: N Engl J Med. 2009 Dec 31;361(27):2681. PMID: 18635428.
50. Khan S, Barrington G, Bettiol S, Barnett T, Crocombe L. Is overweight/obesity a risk factor for periodontitis in young adults and adolescents?: a systematic review. *Obes Rev*. 2018 Jun;19(6):852-883. doi: 10.1111/obr.12668. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29349893.
51. Sanz M, Herrera D, Kerschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, Sculean A, Tonetti MS; EFP Workshop Participants and Methodological Consultants. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*. 2020 Jul;47 Suppl 22(Suppl 22):4-60. doi: 10.1111/jcpe.13290. Erratum in: *J Clin Periodontol*. 2021 Jan;48(1):163. PMID: 32383274; PMCID: PMC7891343.
52. Sheiham A, Watt RG. The common risk factor approach: a rational basis for promoting oral health. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2000 Dec;28(6):399-406. doi: 10.1034/j.1600-0528.2000.028006399.x. PMID: 11106011.