Università degli Studi di Ferrara

Dipartimento di Medicina Traslazionale e per la Romagna

Corso di Laurea in Igiene Dentale

"Follow-up clinico a 25 anni di soggetti precedentemente identificati come suscettibili o resistenti all'infiammazione gengivale placca-associata: relazione con l'evoluzione in parodontite "

Relatore:

Chiar.mo Leonardo Trombelli

Laureanda:

Alice Roby

Correlatrice:

Dott.ssa Giulia Montemezzo

Anno Accademico 2025/2026

Sommario

1. INTRODUZIONE 1

1.1 Panoramica generale e razionale della ricerca 1

1.2 La gengivite 2

1.2.1 Criteri diagnostici e classificazione 2

1.2.2 Patogenesi 5

1.2.3 Variabili locali e sistemiche nella modulazione della flogosi gengivale 7

1.2.4 Ruolo prognostico della gengivite nell'insorgenza della parodontite 10

1.3 Suscettibilità individuale alla gengivite placca-associata 11

1.3.1 Definizione 11

1.3.2 Parametri clinici e rischio di avanzamento della patologia 12

2. OBIETTIVI 14

2.1 Razionale e scopi della ricerca 14

3. MATERIALI E METODI 16

3.1 Disegno dello studio 16

3.2 Selezione e reclutamento dei partecipanti 16

3.3 Protocollo operativo 16

3.4 Analisi statistica 18

4. RISULTATI 19

4.1 Popolazione dello studio 19

4.2 Abitudini di igiene orale, efficacia, fattori locali e aderenza alla SPC 20

4.3 Condizioni parodontali 21

5. DISCUSSIONE 24

6. CONCLUSIONI 26

7. BIBLIOGRAFIA 27

1. INTRODUZIONE

1.1 Panoramica generale e razionale della ricerca

Il ruolo della placca batterica come principale fattore eziologico nell'insorgenza e nello sviluppo della gengivite è ampiamente confermato in letteratura. Tuttavia, i dati ci indicano che la semplice presenza del biofilm non basta a spiegare la gravità o la velocità con cui l'infiammazione progredisce: sul quadro complessivo incidono infatti in modo determinante diversi fattori ambientali e condizioni sistemiche dell'ospite (Mariotti, 1999).

A tale riguardo, i primi studi sperimentali di Wiedemann avevano evidenziato un dato clinico fondamentale: pur in presenza della stessa quantità e composizione del biofilm, la risposta infiammatoria varia in maniera evidente tra individui diversi (Wiedemann et al. 1979). Questo dato dimostra come la suscettibilità individuale e la risposta dell'ospite giochino un ruolo centrale nella modulazione dell'infiammazione, concetti poi avvalorati da ulteriori trial sperimentali che hanno ribadito il peso del profilo biologico del paziente nella patogenesi della gengivite (Van der Weijden et al. 1994).

È proprio per indagare a fondo questo aspetto che si concentrano le ricerche dello studio "Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis II. Identification of "high-responder" and "low- responder" subjects" (Trombelli et al. 2004). L'obiettivo era quello di caratterizzare quegli individui capaci di esprimere reazioni opposte allo stesso stimolo batterico tramite un protocollo sperimentale di gengivite placca-indotta (split-mouth), su una coorte di giovani studenti universitari sani. Gli autori hanno standardizzato l'esposizione al biofilm per isolare e caratterizzare soggetti con risposte tissutali opposte, distinguendoli in due sottopopolazioni (Trombelli et al. 2004):

- *High Responders (HR):* individui che manifestavano una risposta infiammatoria marcatamente superiore rispetto alla media del campione.
- *Low Responders (LR):* individui caratterizzati, al contrario, da una reazione flogistica minima durante il periodo di sospensione dell'igiene orale.

L'attuale lavoro di tesi si propone di rivalutare longitudinalmente queste due coorti a distanza di venticinque anni dalla loro identificazione iniziale, con l'obiettivo di verificare il rischio reale di insorgenza e progressione della malattia parodontale nel lungo periodo. Attraverso una rivalutazione clinica completa e il campionamento di biofilm batterico, siero ematico e fluido crevicolare gengivale (GCF), lo studio intende chiarire se la suscettibilità flogistica rilevata in giovane età costituisca un indicatore prognostico determinante per la futura perdita di attacco parodontale.

1.2 La gengivite

In base alla classificazione internazionale stabilita dal World Workshop 2017/2018, la gengivite indotta da placca viene definita come un'infiammazione dei tessuti gengivali marginali causata dall'accumulo di biofilm batterico (Chapple et al. 2018; Murakami et al. 2018). Si tratta di una condizione caratterizzata tipicamente da rossore ed edema, ma contraddistinta da un elemento fondamentale ovvero la totale assenza di perdita di supporto osseo o di attacco clinico (Chapple et al. 2018; Murakami et al. 2018).

1.2.1 Criteri diagnostici e classificazione

Nel percorso diagnostico è importante distinguere due livelli di valutazione (Chapple et al. 2018; Trombelli et al. 2018):

- A livello del singolo sito: la presenza di una modesta reazione flogistica o di un puntiforme sanguinamento rappresenta la normale risposta immunitaria locale dell'ospite al contatto con i batteri.
- A livello del paziente complessivo: per formulare una reale diagnosi di patologia è necessario stabilire criteri quantitativi oggettivi, capaci di tracciare un confine netto tra una condizione di salute clinica e uno stato di gengivite conclamata.

Per questa ragione, la parodontologia moderna ha individuato nel Sanguinamento al Sondaggio (Bleeding on Probing, BOP) il parametro di riferimento gold standard: un indicatore estremamente sensibile, precoce e soprattutto oggettivo per registrare la presenza di infiammazione attiva (Chapple et al. 2018; Trombelli et al. 2018).

Il Sanguinamento al sondaggio (BOP):

Il protocollo operativo per assicurare la massima riproducibilità ed evitare falsi positivi da trauma tissutale prevede (Trombelli et al. 2018):

- Un’applicazione della pressione assiale standardizzata non superiore a 0,25N
- Impiego di sonde parodontali manuali con diametro di punta circa a 0,6mm
- Valutazione dicotomica (presenza/ assenza di sanguinamento entro 30 secondi dalla stimolazione) su 6 siti per dente presente: mesio-vestibolare, vestibolare disto-vestibolare, mesio- linguale/palatale, linguale/palatale, disto- linguale/palatale.
- Considerazioni di fattori locali che possono alterare la risposta emorragica, quali fumo di tabacco il quale maschera la flogosi fungendo da vasocostrittore locale o l’assunzione di farmaci anticoagulanti o antiaggreganti, i quali al contrario, possono favorire il sanguinamento.

In funzione del BOP score, la classificazione distingue la salute dalla patologia e delinea tre scenari specifici in relazione all'integrità del parodonto (Chapple et al. 2018; Trombelli et al. 2018):

Gengivite su parodonto integro: quadro clinico in assenza di pregressa distruzione dei tessuti di supporto.

- Salute parodontale clinica determinata da un BOP <10% totale dei siti
- Gengivite localizzata: 10% $\leq$ BOP $\leq$ 30% totale dei siti, in assenza di CAL
- Gengivite generalizzata: BOP $\geq$ 30% totale dei siti, in assenza di CAL

Gengivite su parodonto ridotto in paziente non parodontale:

Rientrano i soggetti con perdita di supporto non riconducibili a cause infettive.

- Salute su parodonto ridotto: BOP < 10%, con profondità di sondaggio fisiologica (PD $\leq 3mm$) su tutti i siti;
- Gengivite Localizzata: 10% $\leq$BOP $\leq$30 %, con PD $\leq 3mm$ su tutti i siti
- Gengivite Generalizzata: BOP $\geq$ 30% con PD $\leq 3mm$ totale dei siti

Gengivite su parodonto ridotto in paziente parodontale trattato e stabile:

Si applica al paziente con diagnosi pregressa di parodontite che ha raggiunto la stabilità clinica a seguito della terapia parodontale di supporto. Le soglie percentuali di BOP per la salute (<10%) e per la gengivite ($\geq$ 10%localizzata o generalizzata) rimangono identiche alle categorie precedenti, a patto che venga rispettato un requisito clinico fondamentale:

- Assenza assoluta di sanguinamento al sondaggio (BOP) su tutti i siti che presentano una profondità di tasca residua uguale o superiore a 4 mm (PD $\geq 4mm$). La presenza di sanguinamento in una tasca residua $\geq 4mm$ esclude la diagnosi di gengivite e definisce il quadro come parodontite attiva o recidivante (Trombelli et al. 2018)

Con lo scopo di riconoscere e diagnosticare accuratamente il caso clinico di gengivite, Trombelli et al. (2018) hanno esaminato ulteriori parametri che integrano la valutazione clinica dell'infiammazione gengivale. Nello specifico, sono stati presi in esame due tra i principali indicatori storici e biologici documentati in letteratura (Trombelli et al. 2018):

- Fluido crevicolare Gengivale (GCF)
- Indice gengivale (Gingival Index GI)

Il Fluido Crevicolare Gengivale (GCF)

La quantità di essudato che fuoriesce dal solco gengivale aumenta in maniera direttamente proporzionale al livello di infiammazione del sito. Dal punto di vista istologico, un maggior volume di GCF riflette un infiltrato infiammatorio più denso nel tessuto connettivo marginale e una concentrazione più elevata di biomarcatori pro-infiammatori. Sebbene rappresenti un indicatore biologico estremamente preciso e sensibile a livello di singolo sito, il campionamento tramite strisce di carta assorbente e la lettura con strumenti elettronici dedicati (*Periotron*) risultano indagini complesse, costose e dispendiose in termini di tempo. Per questi motivi, il GCF rimane un valido strumento di ricerca parodontale, ma non si presta all'utilizzo routinario per la diagnosi clinica alla poltrona (Trombelli et al. 2018).

Indice gengivale (Gingival index GI):
È il sistema semiquantitativo più diffuso nei trial clinici per classificare la severità della gengivite. La misurazione si effettua inserendo delicatamente la sonda parodontale nel solco a 45° per 1–2 mm di profondità, assegnando un punteggio da 0 a 3 in base all'aspetto visivo dei tessuti e alla risposta allo stimolo meccanico (Trombelli et al. 2018).

- Grado 0: gengiva sana, assenza di segni di infiammazione.
- Grado 1: infiammazione lieve, con iniziale alterazione di colore e modesto edema, senza sanguinamento.
- Grado 2: infiammazione moderata, caratterizzata da eritema evidente, edema, superficie lucida e sanguinamento provocato dal passaggio della sonda.
- Grado 3: infiammazione severa, con marcato rossore, edema pronunciato, ulcerazioni e tendenza al sanguinamento spontaneo.

A livello istopatologico il GI presenta una solida correlazione con la perdita di fibroblasti e con l'espansione dell'infiltrato linfocitario nel connettivo. Ciononostante, il suo impiego pratico per formulare una diagnosi mostra chiari limiti operativi (Trombelli et al. 2018):

- Soggettività dell'ispezione visiva: la stima del colore e del gonfiore introduce un'inevitabile variabilità tra diversi operatori, riducendo la riproducibilità del dato.

- Scarsa aderenza clinica della scala: l'indice è stato sviluppato inizialmente su donne in gravidanza; per questa ragione il grado massimo (GI=3) descrive il sanguinamento spontaneo, una manifestazione clinica assai rara nei soggetti con gengivite comune.
- Dispendio di tempo e limiti diagnostici: valutare da 4 a 6 siti per ciascun elemento su tutta la dentatura richiede tempi prolungati e, stimolando unicamente il margine, non consente di rilevare la profondità di tasca o l'eventuale perdita di attacco parodontale.

L'analisi di questi limiti conferma che il BOP score rimane il parametro di scelta: è un dato dicotomico oggettivo, rapido da registrare e integrato nell'esame di sondaggio completo necessario a differenziare la gengivite dalla parodontite (Chapple et al. 2018; Trombelli et al. 2018).

1.2.2 Patogenesi

La gengivite indotta da biofilm batterico rappresenta una condizione infiammatoria sito-specifica dei tessuti molli marginali, caratterizzata dalla totale assenza di perdita di attacco clinico o di riassorbimento dell'osso alveolare (Chapple et al. 2018; Murakami et al. 2018). L'innesco del processo risiede nell'accumulo e nella maturazione del biofilm batterico lungo il margine gengivale libero. La connessione di causalità diretta tra accumulo di placca e insorgenza della flogosi gengivale, assieme alla completa reversibilità clinica a seguito del ripristino dell'igiene orale, è stato storicamente dimostrato dallo studio cardine di Löe et al 1965.

A livello microbiologico, il passaggio dallo stato di salute alla gengivite non è determinato dall'arrivo di specie patogene del tutto nuove o esclusive, ma da un progressivo cambiamento tra i batteri già residenti nel cavo orale (Murakami et al. 2018; Trombelli et al. 2018). In questa fase si assiste a un aumento della varietà dei batteri già presenti, con il passaggio da una flora prevalentemente Gram-positiva verso una comunità arricchita in specie anaerobie e Gram-negative (Trombelli et al. 2018). Tale disbiosi attiva specifici meccanismi metabolici, che stimolano così la risposta immunitaria dell'ospite.

Alterazioni istologiche e dinamica cellulare della lesione

Sotto il profilo istopatologico, la progressione della gengivite riflette il modello classico a stadi descritto da Page e Schroeder (Page & Schroeder, 1976), che esplica le modificazioni tissutali a livello connettivale ed epiteliale:

- Lesione iniziale (2–4 giorni di accumulo): si manifesta con la dilatazione dei vasi sanguigni sotto l'epitelio giunzionale, l'incremento della permeabilità capillare e l'iniziale migrazione dei leucociti polimorfonucleati neutrofili (PMN) verso il solco gengivale per contrastare i batteri.
- Lesione precoce (4–7 giorni di accumulo): l'infiltrato infiammatorio connettivale si espande caratterizzato principalmente da linfociti T e macrofagi. In questa fase si verifica una distruzione locale delle fibre collagene (fino al 60–70%) e un calo dei fibroblasti residenti, con comparsa clinica di eritema e sanguinamento al sondaggio.

- Lesione stabilita (2–3 settimane / gengivite cronica): il quadro istologico si stabilizza con una prevalenza di linfociti B e plasmacellule. L'epitelio giunzionale si estende apicalmente e lateralmente lungo le superfici radicolari senza perdita di attacco connettivale, mentre le micro-ulcerazioni espongono i vasi sanguigni determinando la tipica tendenza al sanguinamento della gengivite conclamata (Page & Schroeder, 1976).

Come sottolineato da Trombelli et al 2018, la severità clinica della gengivite è direttamente legata all'aumento volumetrico del tessuto connettivo infiltrato da cellule immunitarie a discapito della quota connettivale sana non infiltrata. Questo processo porta alla perdita di fibroblasti e di matrice extracellulare, sostituita da edema ed essudato infiammatorio, alterando così il tono e la consistenza della gengiva marginale.

Riorganizzazione molecolare del Fluido Crevicolare Gengivale (GCF)

Il fluido crevicolare gengivale costituisce un fedele indicatore biochimico delle alterazioni immunologiche locali. In condizioni di salute parodontale, il GCF è composto da circa 200 proteine distinte, di cui il 57% di derivazione plasmatica e il 43% di origine cellulare o tissutale locale [7]. Durante l'inizio e la progressione della gengivite, il profilo molecolare del GCF subisce un profondo cambiamento: solo 28 proteine risultano condivise tra lo stato di salute e la fase infiammatoria conclamata. Questo dimostra che la risposta patogenetica non sia un semplice aumento quantitativo del trasudato sierico, ma comporti un vero e proprio afflusso di fattori della cascata del complemento ed enzimi distruttivi (Trombelli et al. 2018).

Profilo citochinico e differenziazione biochimica dalla parodontite

La stimolazione dell'immunità innata operata dai lipopolisaccaridi (LPS) e dai componenti della parete batterica stimola il rilascio locale dei mediatori pro-infiammatori. Nel GCF e nei tessuti gengivali si riscontra un aumento delle citochine pro-infiammatorie (come IL-8, CCL28, TNF-α, IL-βe IL-6) e di enzimi deputati al rimodellamento connettivale (come MMP-8 e MMP-9), mentre diminuiscono i fattori protettivi locali come cistatine B ed S (Trombelli et al. 2018).

La caratteristica distintiva della gengivite risiede tuttavia nel suo confinamento molecolare rispetto alla parodontite. Sebbene le citochine pro-infiammatorie aumentino rispetto a una gengiva sana, le concentrazioni di interleuchina-beta (IL-β) e interleuchina-11 (IL-11) permangono significativamente inferiori rispetto a quelle osservate nelle forme parodontali distruttive. Questo limite evita l'attivazione sostenuta del pathway RANKL/RANK e la differenziazione osteoclastica, impedendo il riassorbimento dell'osso alveolare e mantenendo la lesione infiammatoria confinata ai tessuti molli gengivali superficiali, in una condizione di piena reversibilità (Murakami et al. 2018; Trombelli et al. 2018).

1.2.3 Variabili locali e sistemiche nella modulazione della flogosi gengivale

Sebbene il biofilm batterico rappresenti il principale fattore eziologico della gengivite (Mariotti, 1999; Löe et al. 1965), la sola quantità di placca presente nel cavo orale non è sufficiente a spiegare le differenze nella severità e nell'intensità della risposta clinica osservata tra i diversi individui (Wiedemann et al. 1979; Van der Weijden et al. 1994). Sul quadro infiammatorio possono infatti incidere diverse variabili sistemiche, ambientali e anatomiche, in grado di modulare la risposta dell'ospite allo stimolo batterico (Trombelli et al. 2004; Farina et al. 2012).

La presenza di alcuni fattori modificanti può quindi contribuire a determinare una risposta infiammatoria più intensa anche in presenza di quantità di placca simili. Nel tempo, l'interazione tra esposizione al biofilm e caratteristiche individuali dell'ospite può influenzare la stabilità dei tessuti parodontali e la loro risposta all'infiammazione (Trombelli et al. 2004; Genco & Borgnakke, 2013).

Diabete mellito e controllo glicemico

Tra le condizioni sistemiche, il diabete mellito e uno scarso controllo glicemico rappresentano importanti fattori associati all'intensità della risposta infiammatoria gengivale e alla gravità della distruzione parodontale (Genco & Borgnakke, 2013). La letteratura evidenzia una relazione bidirezionale tra diabete e malattia parodontale: un controllo glicemico inadeguato può favorire e amplificare la risposta infiammatoria locale, mentre l'infiammazione dei tessuti parodontali può contribuire a rendere più difficile il controllo metabolico generale (Genco & Borgnakke, 2013).

Dal punto di vista biologico, uno scarso controllo glicemico può aumentare la vulnerabilità dei tessuti parodontali attraverso diversi meccanismi (Genco & Borgnakke, 2013):

- Aumento della risposta infiammatoria: nei pazienti con scarso controllo glicemico sono state osservate alterazioni nella produzione di mediatori pro-infiammatori e osteolitici, che possono contribuire a una maggiore risposta infiammatoria e alla progressione della distruzione parodontale (Genco & Borgnakke, 2013).
- Asse AGEs-RAGE e danno tissutale: l'iperglicemia favorisce l'accumulo dei prodotti finali della glicazione avanzata (AGEs). La loro interazione con i recettori RAGE presenti nei tessuti parodontali può aumentare l'attivazione delle cellule coinvolte nella risposta infiammatoria e contribuire alla degradazione della matrice connettivale (Genco & Borgnakke, 2013).
- Alterazione della risposta immunitaria: il dismetabolismo glucidico può modificare la funzione dei neutrofili, influenzandone la chemiotassi e la capacità fagocitaria e compromettendo la risposta di difesa nei confronti del biofilm (Genco & Borgnakke, 2013).

Fumo di tabacco e alterazione del quadro clinico

Il fumo di tabacco rappresenta un importante fattore ambientale in grado di modificare la risposta dei tessuti parodontali (Palmer et al. 2005). L'azione della nicotina e degli altri componenti del fumo può determinare modificazioni della vascolarizzazione gengivale e della risposta immunitaria (Palmer et al. 2005; Mirbod et al. 2001). Dal punto di vista clinico, una delle caratteristiche più rilevanti è la riduzione del sanguinamento al sondaggio (BoP) osservata nei fumatori. La vasocostrizione e le modificazioni della microcircolazione gengivale possono

infatti ridurre la risposta emorragica dei tessuti (Mirbod et al. 2001), unitamente a un aumento della cheratinizzazione epiteliale[14], rendendo meno evidente la presenza di infiammazione (Palmer et al. 2005; Mirbod et al. 2001). Il BoP deve pertanto essere interpretato tenendo conto dell'abitudine al fumo.

Il fumo può inoltre influenzare la funzione dei fibroblasti e dei neutrofili, interferendo rispettivamente con i processi di mantenimento e riparazione tissutale e con i meccanismi di difesa nei confronti del biofilm (Palmer et al. 2005).

Fattori locali favorenti la ritenzione di biofilm

Accanto ai fattori sistemici e comportamentali, alcune condizioni anatomiche e iatrogene possono favorire la ritenzione del biofilm e rendere più difficoltosa la sua rimozione mediante le procedure di igiene orale.

- Anomalie anatomiche: la presenza di solchi o docce palatogengivali (*palatogingival grooves*) (Everett & Kramer, 1972), proiezioni cervicali dello smalto (CEP) (Masters & Hoskins, 1964) e il coinvolgimento delle forcazioni radicolari (Bower, 1972) possono creare aree difficilmente accessibili alla detersione e favorire la persistenza del biofilm.
- Affollamento e disallineamenti: le alterazioni dell'allineamento dentale possono rendere più difficoltosa la rimozione della placca, soprattutto nelle aree interprossimali (Ainamo, 1972).
- Fattori iatrogeni: margini protesici debordanti (Lang et al. 1983) e superfici di restauro caratterizzate da una maggiore rugosità (Bollen et al. 1997) possono favorire la ritenzione del biofilm e contribuire al mantenimento dell'infiammazione gengivale.

Interazione tra variabili sistemiche e suscettibilità biologica individuale

La risposta del parodonto allo stimolo rappresentato dal biofilm è quindi il risultato dell'interazione tra esposizione microbica, caratteristiche individuali dell'ospite e diversi fattori locali e sistemici (Trombelli et al. 2004; Genco & Borgnakke, 2013). Tuttavia, anche in assenza di patologie sistemiche o di altri importanti fattori modificanti, permane una significativa variabilità nella risposta infiammatoria tra individui sani (Trombelli et al. 2004).

Questa variabilità rappresenta il presupposto per lo studio dei fenotipi *High Responders* (HR) e *Low Responders* (LR), identificati in età giovanile sulla base della diversa risposta gengivale

all’accumulo sperimentale di placca (Trombelli et al. 2004). Il follow-up a 25 anni della coorte originaria consente quindi di valutare se le differenze osservate nella risposta infiammatoria iniziale siano associate alle condizioni parodontali rilevate in età adulta e di considerare, nell’interpretazione dei risultati, il possibile ruolo dei fattori sistemici, comportamentali e locali intervenuti nel corso degli anni.

1.2.4 Ruolo prognostico della gengivite nell’insorgenza della parodontite

Sul piano clinico, la gengivite si riconosce facilmente per la comparsa di rossore, gonfiore e sanguinamento lungo il margine gengivale, con la caratteristica fondamentale di mantenere intatto l'attacco connettivale e il supporto osseo (Chapple et al. 2018; Trombelli et al. 2018). È proprio questa la vera linea di demarcazione con la parodontite, la sua totale reversibilità (Murakami et al. 2018). Infatti se si interviene tempestivamente rimuovendo la placca batterica, i tessuti gengivali si sfiammano ritornando nell'arco di pochi giorni a uno stato di salute ottimale (Löe et al. 1965).

Ciò nonostante considerare la gengivite come una patologia banale o passeggera sarebbe un errore clinico non trascurabile. Sebbene non tutte le gengiviti evolvano inevitabilmente in parodontite, è ampiamente dimostrato che la parodontite non può manifestarsi senza essere preceduta da un'infiammazione gengivale (Page & Schroeder, 1976; Lang et al. 2009). La gengivite si colloca quindi a tutti gli effetti come il primo passo indispensabile del processo distruttivo parodontale (Lang et al. 2009; Schätzle et al. 2003).

A chiarire questo legame sono stati gli studi longitudinali a lungo termine che hanno dimostrato come la comparsa e la velocità di progressione della perdita di attacco sono direttamente collegate a livelli più elevati e prolungati di infiammazione gengivale (Lang et al. 2009; Schätzle et al. 2003).

Diversamente, i siti dentali monitorati nel tempo che non hanno mostrato alcun peggioramento parodontale coincidevano con quelli privi di segni clinici di flogosi.

Da queste osservazioni possiamo ricavare due concetti chiave per la pratica clinica:

- L'infiammazione gengivale persistente agisce come indicatore di rischio e fattore predittivo per il futuro sviluppo della parodontite (Lang et al. 2009; Schätzle et al. 2003).
- L'assenza di infiammazione e la stabilità dei margini rappresentano la garanzia più solida che il dente manterrà i suoi tessuti intatti (Trombelli et al. 2018; Schätzle et al. 2003).

In quest'ottica, la cura e il monitoraggio costante dell'igiene orale non servono solo a togliere il fastidio o il sanguinamento occasionale, ma costituiscono la principale arma di prevenzione primaria e secondaria nei confronti della parodontite (Chapple et al. 2018; Lang et al. 2009). Mantenere il controllo del biofilm e azzerare i segni clinici di flogosi resta l'unico approccio capace di evitare la perdita progressiva dei tessuti di sostegno del dente.

In quest'ottica, la gengivite non va considerata come una condizione isolata, ma come il primo passaggio di un potenziale percorso degenerativo. Monitorare nel tempo i parametri di infiammazione e garantire una corretta igiene orale sono gli strumenti più efficaci per intercettare il rischio e impedire la distruzione parodontale (Trombelli et al. 2018; Lang et al. 2009).

1.3 Suscettibilità individuale alla gengivite placca-associata

1.3.1 Definizione

Un concetto fondamentale della parodontologia è che l'infiammazione gengivale non dipende esclusivamente dalla quantità di placca accumulata (Mariotti, 1999; Trombelli et al. 2004). Anche se il biofilm batterico resta la causa primaria senza la quale la gengivite non può manifestarsi - come dimostrato fin dal 1965 dallo studio di Löe(Löe et al. 1965)- la risposta dei tessuti cambia sensibilmente da persona a persona (Mariotti, 1999; Trombelli et al. 2004). Con il termine suscettibilità individuale si vuole definire proprio questa differente propensione biologica dell'organismo a reagire allo stimolo batterico (Wiedemann et al. 1979; Trombelli et al. 2004).

Inizialmente si tendeva a giustificare questa eterogeneità riconducendola a fattori strettamente legati al biofilm (*fattore quantitativo*) o ad una colonizzazione di ceppi batterici più aggressivi (*fattore qualitativo*) (Trombelli et al. 2004). Studi clinici hanno però smentito questa teoria, evidenziando che a parità di accumulo di placca e di giorni di mancata igiene, alcuni individui manifestano una gengivite estesa e marcata, mentre altri conservano tessuti quasi del tutto sani e privi di infiammazione evidente (Wiedemann et al. 1979; Van der Weijden et al. 1994; Trombelli et al. 2004).

La reattività gengivale rappresenta una caratteristica biologica individuale, influenzata dall'interazione tra fattori genetici, risposta immunitaria locale e abitudini di vita (Mariotti, 1999; Trombelli et al. 2004). Proprio questa eterogeneità spiega la diversa velocità di

progressione verso la distruzione parodontale osservata in clinica (Page & Schroeder, 1976; Lang et al. 2009). Intercettare tempestivamente i soggetti che tendono a iper-reagire allo stimolo batterico consente di impostare strategie terapeutiche mirate, prevenendo l'insorgenza di lesioni permanenti prima che la malattia progredisca (Trombelli et al. 2004; Lang et al. 2009).

1.3.2 Parametri clinici e rischio di avanzamento della patologia

Al fine di valutare in maniera oggettiva la suscettibilità biologica riducendo al minimo l'influenza dei fattori esterni, la ricerca ha sviluppato protocolli rigorosi (Trombelli et al. 2004). Un esempio significativo è rappresentato dal modello *split-mouth* utilizzato da Trombelli et al 2004, nel quale ogni partecipante fungeva da controllo di sé stesso. Per un periodo di 21 giorni veniva sospesa l'igiene orale in un solo quadrante dell'arcata superiore identificato come quadrante test, mentre nel quadrante controlaterale, disegnato come quadrante controllo, le manovre di igiene venivano mantenute.

Per analizzare la reazione dei tessuti sono stati combinati diversi parametri:

- *Esposizione cumulativa alla placca (Cumulative Plaque Exposure - CPE):*

  Per tenere traccia della quantità di placca accumulata nel corso del periodo sperimentale, i ricercatori hanno utilizzato il parametro di esposizione cumulativa alla placca (CPE) (Trombelli et al. 2004). Il Plaque Index veniva rilevato a intervalli regolari (giorni 0, 7, 14 e 21), consentendo di quantificare l'esposizione complessiva dei tessuti alla placca durante il periodo di sospensione dell'igiene orale (Trombelli et al. 2004).

- *Segni clinici di infiammazione e indici di sanguinamento (AngBS e BOP):*

  La risposta infiammatoria veniva valutata anche attraverso diversi parametri clinici, tra cui le modificazioni dell'aspetto gengivale, come la perdita della normale morfologia superficiale e la comparsa di edema, rilevate mediante il Gingival Index (Trombelli et al. 2018). A questi si aggiungevano l'Angulated Bleeding Score (AngBS) e il Bleeding on Probing (BOP), utilizzati per valutare la tendenza al sanguinamento dei tessuti gengivali in seguito al sondaggio (Trombelli et al. 2004; Trombelli et al. 2018). Questi parametri consentono di rilevare e quantificare la presenza di segni clinici associati all'infiammazione

gengivale, fornendo informazioni complementari rispetto alla sola valutazione visiva (Trombelli et al. 2004; Trombelli et al. 2018).

- *Fluido Crevicolare Gengivale (GCF) e analisi della riposta infiammatoria:*

Un ulteriore parametro considerato è il volume del fluido crevicolare gengivale, il cui volume può aumentare in presenza di un processo infiammatorio. Il GCF viene campionato con strisce di carta assorbente e misurato con il dispositivo elettronico *Periotron*, fornisce una misura diretta dell'essudato infiammatorio presente nel solco (Trombelli et al. 2004; Trombelli et al. 2018). Nello studio di Trombelli et al. 2004, il volume di GCF rilevato al giorno 21 veniva messo in relazione con l'esposizione cumulativa alla placca (CPE) mediante un'analisi di regressione lineare. Questo approccio ha permesso di valutare la relazione tra quantità di placca accumulata e risposta clinica individuale, contribuendo all'identificazione di soggetti classificabili come "high responders" e "low responders" alla placca (Trombelli et al. 2004).

L'analisi della relazione tra l'esposizione cumulativa alla placca e i parametri clinici di infiammazione ha permesso di identificare, all'interno della popolazione studiata, due sottogruppi caratterizzati da una diversa intensità di risposta gengivale (Trombelli et al. 2004):

- *Low Responders (LR):* il gruppo di soggetti che ha mostrato una risposta infiammatoria relativamente contenuta, caratterizzata da un ridotto aumento dei volumi di GCF e un minor sanguinamento marginale nonostante la placca accumulata (Trombelli et al. 2004).
- *High Responders (HR):* soggetti che, a parità identica di placca (CPE), hanno sviluppato una riposta all'infiammazione più marcata, evidenziata da un maggiore aumento di fluido crevicolare e dei parametri clinici di infiammazione e sanguinamento (Trombelli et al. 2004).

L'evidenza che persone con la stessa quantità di placca possano reagire in modi così opposti conferma che la suscettibilità è un tratto biologico individuale (Trombelli et al. 2004). Tale osservazione ha contribuito a porre le basi per l'ipotesi secondo cui la diversa reattività dell'ospite possa avere un ruolo nel determinare l'evoluzione della risposta infiammatoria e, potenzialmente, il rischio di sviluppare forme più avanzate di malattia parodontale (Trombelli et al. 2004; Lang et al. 2009).

2. OBIETTIVI

2.1 Razionale e scopi della ricerca

La gestione dell'infiammazione gengivale rappresenta un elemento centrale della prevenzione parodontale, poiché la gengivite indotta da biofilm, pur essendo una condizione reversibile e confinata ai tessuti gengivali (Trombelli et al. 2018), è considerata l'antecedente clinico per lo sviluppo della parodontite (Lang et al. 2009; Schätzle et al. 2003).

La risposta dei tessuti gengivali all'accumulo di biofilm, presenta tuttavia una significativa variabilità interindividuale. A parità di esposizione alla placca, infatti, i soggetti possono manifestare una diversa intensità della risposta infiammatoria (Löe et al. 1965; Theilade et al. 1966). Su questa base il gruppo di ricerca di Trombelli et al. del 2004 ha condotto una serie fondamentale di studi per caratterizzare la variabilità biologica dell'ospite attraverso un modello sperimentale *split-mouth* standardizzato (Trombelli et al. 2004). Attraverso la relazione tra l'esposizione cumulativa alla placca (CPE) e i parametri indicativi della risposta infiammatoria, è stato possibile identificare soggetti:

- Low Responders (LR), caratterizzati da una naturale resistenza e da un'attivazione flogistica contenuta;
- High Responders (HR), soggetti, contraddistinti da una risposta infiammatoria precoce, massiva e più marcata (Trombelli et al. 2004).

Successivi studi hanno indagato se tale iper-reattività potesse associarsi a una maggiore vulnerabilità tessutale, evidenziando come i pazienti con parodonto ridotto ma clinicamente sano sviluppino, in condizioni di accumulo di placca, risposte infiammatorie più estese e severe rispetto ai controlli con parodonto integro (Trombelli et al. 2006). Tuttavia, l'ipotesi che il fenotipo iper-reattivo rappresenti un reale fattore predisponente alla distruzione parodontale si è basata finora prevalentemente su osservazioni trasversali o modelli a breve termine. Il razionale del presente lavoro risiede proprio nella necessità di verificare tale relazione attraverso un modello di studio prospettico e longitudinale, basato sul richiamo clinico e sul follow-up a 25 anni dei soggetti che nel protocollo originale del 2004 all'epoca giovani adulti, parodontalmente e sistemicamente sani.

Lo scopo della presente tesi è chiarire se la condizione di High Responder, identificata in età giovanile, costituisca un reale fattore di rischio a lungo termine per lo sviluppo della

parodontite, valutando a distanza di 25 anni la prevalenza e la gravità della perdita di supporto parodontale rispetto ai soggetti Low Responder. Inoltre, lo studio si propone di valutare se il pattern di risposta gengivale -ovvero il rapporto tra indici di sanguinamento marginale (BOP) e indici di accumulo di placca (FMPS) - mantenga la propria coerenza biologica e clinica a 25 anni di distanza, e di chiarire se variabili sistemiche, comportamentali e ambientali (quali abitudine al fumo, patologie generali, variazioni dell'indice di massa corporea e cambiamenti nell'igiene domiciliare) abbiano interagito con il fenotipo iniziale nel determinare le attuali condizioni di salute o malattia parodontale.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Disegno dello studio

Il presente studio di coorte con follow-up a lungo termine ha previsto un'unica visita di follow-up di soggetti reclutati tra i partecipanti a una precedente sperimentazione clinica di tipo EG. Oltre all'approvazione inizialmente ottenuta per lo studio principale, è stata concessa un'ulteriore approvazione dal Comitato Etico locale (numero di protocollo: 134/2025/Oss/AUSLFe; data di approvazione: 25 maggio 2025). Tutti i partecipanti hanno fornito il consenso informato scritto.

3.2 Selezione e reclutamento dei partecipanti

Lo studio è stato condotto presso l'Unità Operativa di Odontoiatria dell'Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara, Italia. I partecipanti sono stati reclutati tra i volontari in buona salute sistemica e parodontale che erano stati precedentemente arruolati in uno studio clinico randomizzato, localizzato e con disegno "split-mouth" negli anni 2000-2001 (Trombelli et al. 2004). Nello specifico, i partecipanti che erano stati precedentemente identificati come soggetti ad alta risposta (HR, n = 24) o a bassa risposta (LR, n = 24), in base alla gravità della loro risposta infiammatoria gengivale all'accumulo di placca indotto sperimentalmente, sono stati invitati a partecipare a un'unica visita di follow-up tra luglio e dicembre 2025 (Trombelli et al. 2004). I soggetti sono stati ricontattati provvisoriamente utilizzando i recapiti telefonici o e-mail forniti al momento della loro partecipazione allo studio EG e, per coloro i cui recapiti risultavano mancanti o inattivi, è stata effettuata una ricerca sul web per reperire nuovi recapiti.

3.3 Protocollo operativo

Durante la visita di follow-up, le procedure dello studio sono state eseguite da due medici esperti (R.F., J.G.) all'oscuro dell'appartenenza al gruppo (HR/LR), secondo la seguente sequenza cronologica:

- Raccolta dell'anamnesi medica e odontoiatrica;
- Acquisizione delle radiografie dentali (se disponibili);
- Somministrazione di una serie di questionari per indagare (i) il livello di istruzione più elevato, (ii) l'aderenza alla dieta mediterranea (Ganzarella et al. 2018), (iii) l'intensità dell'attività fisica negli ultimi 7 giorni (Craig et al. 2003), (iv) l'aderenza alla cura

parodontale di supporto (SPC) e (v) la frequenza del controllo della placca effettuato autonomamente e dei dispositivi per l'igiene orale utilizzati;

- Valutazione del peso corporeo (in chilogrammi) e dell'altezza (in metri) per il calcolo dell'Indice di Massa Corporea, BMI, come peso/altezza^2);
- Valutazione del numero e del tipo di denti presenti;
- Valutazione della carie dentale e di eventuali altre condizioni patologiche dei tessuti dentali e della mucosa orale;
- Valutazione, in 6 siti (ovvero mesio-buccale, buccale, disto-buccale, disto-linguale, linguale, mesio-linguale) per ciascun dente, compresi i terzi molari completamente erotti, di:
    - Indice gengivale (GI), valutato secondo la modifica proposta da Trombelli et al. 2004 del metodo di Löe & Silness (1963);
    - Punteggio di placca (PS), valutato utilizzando una versione modificata del Plaque Control Record (O'Leary et al. 1972), basata su valutazioni in sei siti (anziché quattro, come nella pubblicazione originale) per dente, dopo l'applicazione di un agente rivelatore di placca (soluzione Mira-2-Ton; Henry Schein, Krugg S.r.l.);
    - Profondità di sondaggio (PD), dal margine gengivale al fondo del solco/tasca utilizzando una forza di sondaggio di circa 0,20-0,25 N;
    - Recessione gengivale (REC), misurata dalla giunzione cemento-smalto al margine gengivale durante la valutazione della PD;
    - Sanguinamento alla sondatura (BoP), valutato durante la misurazione della PD secondo Lang et al. 1986;
- Valutazione delle lesioni di forcazione (Hamp et al. 1975) con una sonda Nabers da 2 N (Hu-Friedy Italy s.r.l., Milano, Italia);
- Valutazione della mobilità dentale (Miller, 1950).

Le misurazioni con sonda (PD, CAL, REC e BoP) sono state eseguite con una sonda UNC15 (Hu-Friedy Italy s.r.l., Milano, Italia). Prima dello studio non è stata condotta alcuna sessione di calibrazione per valutare il livello di concordanza intra- ed inter-esaminatore nella valutazione dei parametri clinici. Tuttavia, le misurazioni cliniche sono state effettuate con la presenza simultanea di entrambi gli esaminatori esperti durante le valutazioni e utilizzando lenti di ingrandimento (2,5x); un esaminatore ha eseguito le misurazioni mentre il secondo ha supervisionato le valutazioni, consentendo la risoluzione immediata di eventuali discrepanze.

Per ciascun sito, il livello di attacco clinico (CAL) è stato calcolato come somma algebrica dei valori di PD e REC. Per ciascun partecipante, il punteggio di placca dell'intera arcata (FMPS) e il punteggio BoP sono stati calcolati come percentuale di siti con placca e BoP, rispettivamente, ed è stato calcolato anche il rapporto BoP/FMPS (Trombelli et al. 2004; Trombelli et al. 2018).

Per ciascun partecipante, sono stati utilizzati parametri di sondaggio per formulare una diagnosi relativa alla salute parodontale, alla BIG o alla parodontite (Chapple et al. 2018; Murakami et al. 2018; Trombelli et al. 2018; Papapanou et al. 2018; Tonetti et al. 2018). I casi di gengivite sono stati ulteriormente classificati in base alla loro estensione [5,7], mentre tutti i casi di parodontite sono stati qualificati secondo il sistema di stadiazione (Papapanou et al. 2018; Tonetti et al. 2018). Ai partecipanti a cui era stata diagnosticata una parodontite è stata fornita l'indicazione di sottoporsi a una serie completa di radiografie periapicali dell'intera arcata dentale ed è stata offerta la possibilità di effettuare l'esame durante la stessa visita di follow-up.

3.4 Analisi statistica

L'unità statistica era rappresentata dal paziente. I confronti sono stati effettuati utilizzando il test esatto di Fisher o il test del chi quadrato per le variabili categoriali. Tutti i confronti relativi alle variabili continue sono stati effettuati utilizzando test non parametrici (test U di Mann-Whitney). Il rischio relativo (RR) di sviluppare parodontite negli individui ad alta risposta infiammatoria (HR) è stato calcolato utilizzando gli individui a bassa risposta infiammatoria (LR) come gruppo di riferimento, applicando la correzione di Haldane-Anscombe per le frequenze delle celle pari a zero (Haldane, 1956; Anscombe, 1956). Il livello di significatività statistica è stato fissato al 5%.

4. RISULTATI

4.1 Popolazione dello studio

Il percorso dei partecipanti dalla conclusione dello studio EG (Trombelli et al. 2004) al presente studio di follow-up è illustrato nella Figura 1. Dei 48 soggetti potenzialmente idonei a partecipare a questo studio di follow-up, 15 presentavano dati mancanti o contatti inattivi, mentre 16 hanno rifiutato di partecipare, principalmente perché si erano trasferiti fuori dall'area metropolitana di Ferrara. Tra i partecipanti con cui è stato possibile stabilire un contatto, nove soggetti LR e otto soggetti HR hanno accettato di partecipare alla visita di follow-up a 25 anni. Nessuno di loro presentava disabilità fisiche o mentali né condizioni o patologie sistemiche o locali incompatibili con un esame orale completo secondo il protocollo dello studio. Inoltre, nessuno di loro si era sottoposto di recente a un esame radiografico dentale o parodontale.

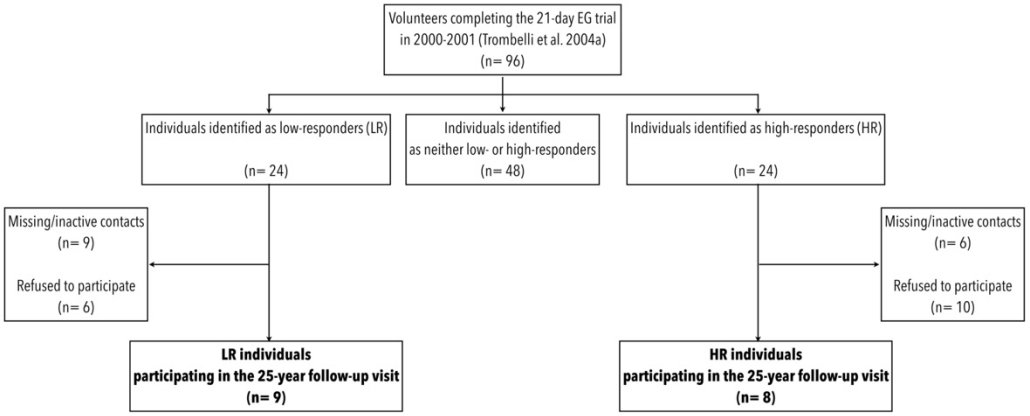


Figura 1. *Selezione dei partecipanti e ripartizione dei gruppi Low-Responder (LR) e High-Responder (HR) al follow-up di 25 anni.* EG: gengivite sperimentale

Valutazione dei partecipanti dei gruppi HR e LR alla visita di follow-up a 25 anni
Stato di salute generale ed esposizioni auto-dichiarate

Nel complesso, i profili di salute generale dei gruppi LR e HR sono rimasti coerenti con i criteri di selezione applicati 25 anni prima per l'inclusione nello studio EG (Trombelli et al. 2004). I partecipanti erano nella mezza età, prevalentemente non fumatori (ad eccezione di un individuo del gruppo HR che fumava meno di 10 sigarette al giorno) e non presentavano patologie sistemiche né facevano uso di farmaci. La maggior parte degli individui presentava un BMI normale. Il livello di istruzione era elevato (laurea o dottorato), circa la metà seguiva una dieta mediterranea (Ganzarella et al. 2018)e la maggioranza riferiva di aver svolto attività fisica nei 7 giorni precedenti (Craig et al. 2003). Sia il gruppo LR che quello HR conservavano la quasi

totalità degli elementi dentari, con un numero medio di denti presenti superiore a 27 in entrambi i gruppi. Solo pochi soggetti hanno riferito di aver subito un'estrazione dentale, che in tutti i casi era limitata a un singolo episodio e non era attribuibile a parodontite o grave mobilità dentale. Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i gruppi per quanto riguarda le caratteristiche registrate (Tabella 1).

Tabella 1. *Stato di salute generale, stili di vita, esposizioni auto-dichiarate e numero di denti registrati nei soggetti LR e HR alla visita di follow-up a 25 anni.*

	LR (n= 9)	**HR (n= 8)**	**p value (inter-group difference)**
Age[a] (years)	48.7 (± 1.9; 46 - 51)	48.5 (± 1.5; 46 - 51)	0.704
Sex (males/females)	4 / 5	4 / 4	1
Smoking status (smokers/non-smokers)	0 / 9	1 / 7	0.471
Self-reported diabetes diagnosis (yes / no)	0 / 9	0 / 8	1
Body Mass Index (BMI) (< 18.5 underweight / 18.5-24.9 normal weight / 25.0 – 29.9 overweight / ≥ 30 obese)	0 / 6 / 1 / 2	0 / 6 / 1 / 1	1
Highest education level (high school / graduate degree / doctorate)	0 / 7 / 2	0 / 5 / 3	0.620
Adherence to the mediterranean diet[b] (low / high)	4 / 5	4 / 4	1
Intensity of physical activity in the last 7 days[c] (inactive / active)	3 / 6	2 / 6	1
Teeth present[a]	27.7 (± 1.0; 26 - 29)	27.1 (± 1.5; 24 - 28)	0.472

HR: high responders; LR: low responders (see text for details)
[a]Values reported are mean (±sd; range)
[b]Ganzarella et al. 2018
[c]Craig et al. 2003

4.2 Abitudini di igiene orale, efficacia, fattori locali e aderenza alla SPC

Le abitudini di igiene orale e l'efficacia (valutate mediante FMPS) sono riportate nella Tabella 2. I valori FMPS erano elevati indipendentemente dal gruppo (LR: 62,4% ± 13,1%; HR: 58,8% ± 17,2%) (O'Leary et al. 1972). In entrambi i gruppi, durante lo screening orale non è stata osservata alcuna evidenza di esposizione a fattori di rischio locali per la parodontite, quali restauri sporgenti o margini subgengivali profondi. Tutti i partecipanti sono stati seguiti per l'SPC presso studi dentistici privati; la maggior parte di essi ha riferito di sottoporsi a seduta di igiene orale professionale una o due volte all'anno. La maggior parte ha riferito di spazzolare da due a tre volte al giorno e praticava la pulizia degli spazi interdentali mai o occasionalmente.

Non è stata osservata alcuna differenza tra i gruppi in nessuno dei parametri elencati (Tabella 2).

Tabella 2. *Abitudini e risultati relativi all'igiene orale registrati nei soggetti LR e HR alla visita di follow-up a 25 anni.*

	LR (n= 9)	**HR (n= 8)**	**p value (inter-group difference)**
Daily toothbrushing frequency (never or occasionally / 1 / 2 / ≥3)	0 / 0 / 6 / 3	0 / 1 / 3 / 4	0.456
Daily interdental cleaning frequency (never or occasionally / 1 / 2 / ≥3)	8 / 1 / 0 / 0	7 / 1 / 0 / 0	1
Yearly SPC session frequency (<1 / 1-2 / ≥ 3)	1 / 8 / 0	2 / 6 / 0	0.576
FMPS[a]	62.4 (± 13.1; 45 - 86)	58.8 (± 17.2; 42 - 93)	0.412

FMPS: full-mouth plaque score (variation of Plaque Control Record by O'Leary et al. 1972, based on 6 sites/tooth); HR: high responders; LR: low responders (see text for details); SPC: supportive periodontal care

[a]Values reported are mean (±sd; range)

4.3 Condizioni parodontali

I dati relativi ai parametri parodontali dei soggetti LR e HR sono racchiusi nella Tabella 3. Nel gruppo LR, il 67% dei partecipanti presenta condizioni di salute parodontale o BIG; al contrario, la totalità degli individui del gruppo HR ha manifestato parodontite ($p = 0.009$). Il rischio relativo di sviluppare parodontite negli individui del gruppo HR era 2,7 volte superiore a quello degli individui del gruppo LR (RR = 2,70; IC al 95%: 1,14 - 6,38; $p = 0,024$). Tra i soggetti affetti da parodontite, non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda lo stadio e l'estensione della malattia; la maggior parte dei casi è stata classificata come stadio II localizzato (Papapanou et al. 2018; Tonetti et al. 2018). Il numero di siti con perdita di attacco clinico di varia gravità nei gruppi a basso rischio (LR) e ad alto rischio (HR) è riportato nell'Appendice S1. Informati della necessità di un approfondimento diagnostico tramite indagini radiografiche periapicali, tutti i soggetti con diagnosi di parodontite, in entrambi i gruppi, si sottoporranno a valutazione presso il proprio curante, dove riceveranno cure adeguate.

Tabella 3. *Condizioni parodontali dei soggetti LR e HR rilevate alla visita di follow-up a 25 anni.*

	LR (n= 9)	HR (n= 8)	p value (inter-group difference)
Periodontal diagnosis[a] (n)			
Health	2	0	
Plaque-induced gingivitis	4	0	0.009
Periodontitis	3	8	
Periodontitis stage[a] (n)			
I	1	2	
II	1	6	0.279
III	1	0	
IV	0	0	
Disease extent[a] (n)			
Plaque-induced gingivitis			
localized	4	0	
generalized	0	0	-
Periodontitis			
localized	2	8	
generalized	1	0	0.273
Bleeding on probing (BoP) score[b,c]	15 (± 10.1; 2 - 36)	39.5 (± 13.8; 21-57)	0.003
Gingival Index (GI), within-patient site distribution[d,e]			
% sites with GI= 0	83.4 (± 11.4)	73.8 (± 23.9)	
% sites with GI= 1	16.1 (± 10.9)	24.4 (± 23.9)	
% sites with GI= 2	0.3 (± 1.0)	1.8 (± 2.2)	< 0.001
% sites with GI= 3	0.1 (± 0.4)	0 (± 0)	
Bleeding on probing (BoP)/Full Mouth Plaque Score (FMPS) ratio[c]	0.25 (± 0.19)	0.68 (± 0.24)	< 0.001

[a]Chapple et al. 2018, Papapanou et al. 2018
[b]Lang et al. 1986 modification of the Index by Ainamo & Bay 1975
[c]Values reported are mean (±sd; range)
[d]Trombelli et al. 2004 modification of the Index by Löe & Silness 1963
[e]Values reported are mean (±sd)

Il BoP era significativamente più elevato nel gruppo HR (39,5% ± 13,8%; intervallo: 21-57%) rispetto al gruppo LR (15,0% ± 10,1%; intervallo: 2–36%) ($p = 0,003$). Inoltre, la distribuzione intraindividuale dei siti in base al punteggio GI differiva significativamente tra i gruppi, con il gruppo HR che presentava una percentuale inferiore di siti con GI = 0 e una percentuale superiore di siti con GI = 1 o 2 ($p < 0,001$) (Trombelli et al. 2004).

Nel gruppo HR, il rapporto BoP score/FMPS era significativamente più elevato rispetto al gruppo LR (rispettivamente 0,68 ± 0,24 vs 0,25 ± 0,19; $p < 0,001$) (Tabella 3). La Figura 2 mostra il rapporto BoP score/FMPS individuale e la diagnosi parodontale nei gruppi HR e LR (Trombelli et al. 2004; Trombelli et al. 2018; O'Leary et al. 1972; Lang et al. 1986).

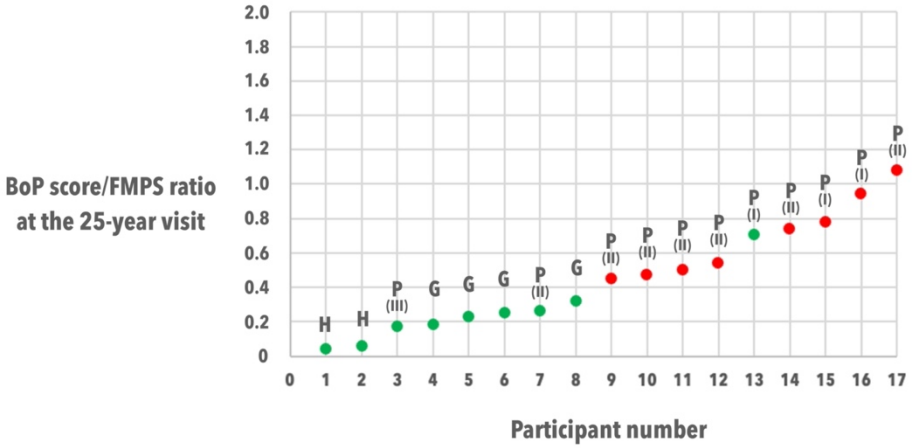


Figura 2. *Distribuzione dei soggetti LR e HR (indicati rispettivamente dai punti verdi e rossi) in base al rapporto BoP score/FMPS alla visita di follow-up a 25 anni. Le etichette sopra i punti indicano la diagnosi parodontale (H: salute parodontale; G: gengivite indotta dalla placca; P: parodontite, con lo stadio riportato tra parentesi). BoP: sanguinamento alla sondatura; FMPS: punteggio di placca su tutta la bocca.*

Altre patologie orali

All'esame di follow-up non sono state rilevate clinicamente carie interdentali non trattate né altre condizioni patologiche che interessassero i tessuti orali duri o molli.

Materiale supplementare

- **Appendice S1.** Numero di siti con diversi livelli di gravità della perdita di CAL in soggetti HR e LR.
- **Appendice S2.** Accumulo di placca (PII) e gravità dell'infiammazione gengivale (mGI, AngBS, volume di GCF) al termine della sperimentazione di 21 giorni sulla gengivite nei quadranti di prova di tutti i soggetti LR e HR (Trombelli et al. 2004) e dei soggetti LR e HR che hanno partecipato alla visita di follow-up a 25 anni.

5. DISCUSSIONE

I dati di questo follow-up longitudinale a 25 anni confermano che i soggetti identificati in giovane età come *High Responders* (HR) presentano una suscettibilità marcatamente superiore allo sviluppo della parodontite rispetto ai soggetti *Low Responders* (LR). Alla visita di controllo, l'intera coorte HR esaminata (100%, 8 su 8 partecipanti) ha ricevuto una diagnosi di parodontite secondo i criteri della classificazione internazionale (Chapple et al. 2018; Murakami et al. 2018), a fronte di appena il 33% (3 su 9 partecipanti) nel gruppo LR, configurando un rischio relativo (RR) di ammalarsi pari a 2,7 per il fenotipo iper-reattivo. Nel gruppo LR, al contrario, il 67% del campione ha mantenuto uno stato di salute parodontale o un quadro di gengivite confinata ai tessuti molli (Chapple et al. 2018; Trombelli et al. 2018).

L'elemento di maggiore rilievo clinico e biologico emerso dall'analisi dei fattori modificatori risiede nell'omogeneità dei due gruppi: variabili sistemiche, stili di vita e abitudini di igiene orale sono risultati sovrapponibili. L'età media di circa 48,5 anni, l'indice di massa corporea (BMI), l'abitudine al fumo e l'aderenza alla dieta mediterranea non hanno evidenziato discrepanze statisticamente significative. Allo stesso modo, le abitudini domiciliari di spazzolamento e la frequenza delle sedute di terapia parodontale di supporto (SPC), attestate per la maggior parte dei partecipanti su 1–2 richiami professionali all'anno, sono risultate del tutto comparabili tra i due fenotipi.

Un dato fondamentale per comprendere il meccanismo patogenetico riguarda i livelli di placca (FMPS), risultati elevati in entrambi i gruppi (58,8% negli HR e 62,4% nei LR) senza alcuna differenza statisticamente rilevante. Ciononostante, a parità di stimolo batterico prolungato nel corso di due decenni e mezzo, il gruppo HR ha manifestato livelli di infiammazione marginale (BOP) e un rapporto BOP/FMPS significativamente più alti (Trombelli et al. 2004; Trombelli et al. 2018). Questo isola la suscettibilità biologica individuale dell'ospite come reale fattore determinante per l'avanzamento della patologia, confermando come la reattività iniziale condizioni il decorso clinico indipendentemente dalla sola quantità di placca accumulata (Mariotti, 1999; Trombelli et al. 2004; Löe et al. 1965; Theilade et al. 1966).

L'osservazione conserva una solida coerenza con la letteratura parodontale, che riconosce nell'infiammazione gengivale persistente l'antecedente patogenetico obbligato per la perdita di attacco (Lang et al. 2009; Schätzle et al. 2003). Rispetto ai dati epidemiologici di riferimento per la medesima fascia anagrafica, i soggetti LR hanno mostrato una prevalenza di malattia

decisamente inferiore alle attese, mentre gli HR si sono collocati su percentuali marcatamente superiori. L'insorgenza di un caso isolato di parodontite avanzata (Stadio III) all'interno del gruppo LR conferma tuttavia la natura multifattoriale della malattia parodontale (Page & Schroeder, 1976), indicando come una bassa reattività iniziale attenui significativamente il rischio, senza tuttavia azzerarlo in presenza di ulteriori determinanti individuali sopraggiunti nel tempo (Page & Schroeder, 1976).

La principale limitazione metodologica dello studio è rappresentata dalla ridotta numerosità campionaria finale (17 soggetti rivalutati rispetto ai 48 eleggibili), legata alla fisiologica difficoltà di rintracciare e re-ingaggiare i partecipanti a 25 anni dal trial originale. Inoltre, alcune variabili anamnestiche e comportamentali sono state rilevate tramite questionari basati sul ricordo riferito dal paziente.

6. CONCLUSIONI

I risultati della presente tesi dimostrano che la suscettibilità individuale alla gengivite indotta da biofilm (BIG), determinata mediante il modello di gengivite sperimentale (Trombelli et al. 2004), è associata in modo significativo al rischio di insorgenza e progressione della parodontite a 25 anni di distanza.

Nello specifico, un profilo di ridotta reattività infiammatoria (*Low Responder*) identificato in età giovanile si associa a una probabilità favorevole di preservare l'integrità dei tessuti di supporto parodontale o di mantenere l'infiammazione a livello reversibile di gengivite (Chapple et al. 2018; Trombelli et al. 2018). Al contrario, una spiccata iper-reattività flogistica iniziale (*High Responder*) costituisce un solido indicatore prognostico di vulnerabilità, esponendo il paziente a una comparsa precoce e diffusa di perdita di attacco parodontale (Trombelli et al. 2004; Lang et al. 2009; Schätzle et al. 2003).

La stabilità e la coerenza del rapporto BOP/FMPS a distanza di un quarto di secolo confermano la robustezza del modello biologico originario (Trombelli et al. 2004; Trombelli et al. 2006). Sul piano della pratica clinica, intercettare precocemente il fenotipo iper-reattivo prima che insorgano danni anatomici irreversibili apre la strada a percorsi di prevenzione personalizzati: per i soggetti più vulnerabili, l'impostazione tempestiva di programmi di richiamo professionale più serrati e un controllo stringente del biofilm domiciliare rappresentano la strategia primaria per impedire la progressione verso forme distruttive di parodontite.

7. BIBLIOGRAFIA

Ainamo, J. (1972). Relationship between malalignment of the teeth and periodontal disease. Scandinavian Journal of Dental Research, 80(2), 104-110.

Ainamo, J., & Bay, I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. International Dental Journal, 25(4), 229-235.

Anscombe, F. J. (1956). On estimating binomial response relations. Biometrika, 43(3/4), 461-464.

Bollen, C. M., Lambrechts, P., & Quirynen, M. (1997). Comparison of surface roughness of oral hard materials to the threshold surface roughness for bacterial plaque retention: A review of the literature. Dental Materials, 13(4), 258-269.

Bower, R. C. (1972). Furcation morphology relative to periodontal treatment. Journal of Periodontology, 50(7), 366-374.

Chapple, I. L., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., et al. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. Journal of Clinical Periodontology, 45(Suppl 20), S68-S77.

Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., et al. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. Medicine & Science in Sports & Exercise, 35(8), 1381-1395.

Everett, F. G., & Kramer, G. M. (1972). The distolingual groove in the maxillary lateral incisor; a periodontal hazard. Journal of Periodontology, 43(6), 352-361.

Farina, R., Tomasi, C., & Trombelli, L. (2012). The bleeding-on-probing profiles of experimental and naturally occurring gingivitis. Journal of Clinical Periodontology, 39(12), 1135-1142.

Ganzarella, S., Rinaldo, N., Bramanti, B., & Gualdi-Russo, E. (2018). Adherence to the Mediterranean diet and anthropometric choices in an Italian population. International Journal of Environmental Research and Public Health, 15(11), 2363.

Genco, R. J., & Borgnakke, W. S. (2013). Risk factors for periodontal disease. Periodontology 2000, 62(1), 59-94.

Haldane, J. B. (1956). The estimation and significance of the logarithm of a ratio of frequencies. Annals of Human Genetics, 20(4), 309-311.

Hamp, S. E., Nyman, S., & Lindhe, J. (1975). Periodontal treatment of multirooted teeth. Results after 5 years. Journal of Clinical Periodontology, 2(3), 126-135.

Lang, N. P., Kiel, R. A., & Anderhalden, K. (1983). Clinical and microbiological effects of subgingival restorations with overhanging or clinically perfect margins. Journal of Clinical Periodontology, 10(5), 563-578.

Lang, N. P., Joss, A., Orsanic, T., Gusberti, F. A., & Siegrist, B. E. (1986). Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease. Journal of Clinical Periodontology, 13(6), 590-596.

Lang, N. P., Schätzle, M. A., & Löe, H. (2009). Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. Journal of Clinical Periodontology, 36(Suppl 10), 3-8.

Löe, H., & Silness, J. (1963). Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. Acta Odontologica Scandinavica, 21(6), 533-551.

Löe, H., Theilade, E., & Jensen, S. B. (1965). Experimental gingivitis in man. Journal of Periodontology, 36(3), 177-187.

Mariotti, A. J. (1999). Dental plaque-induced gingival diseases. Annals of Periodontology, 4(1), 7-19.

Masters, D. H., & Hoskins, S. W. (1964). Projection of cervical enamel into molar furcations. Journal of Periodontology, 35(1), 49-53.

Miller, S. C. (1950). Textbook of Periodontia (3rd ed.). The Blakiston Company.
Mirbod, S. M., Ahing, S. I., & Pruthi, V. K. (2001). Immunohistochemical study of vestibular gingival blood vessels in smokers and non-smokers. Journal of Periodontal Research, 36(3), 141-149.
Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., & Chapple, I. L. (2018). Dental plaque-induced gingival conditions. Journal of Clinical Periodontology, 45(Suppl 20), S17-S27.
O'Leary, T. J., Drake, R. B., & Naylor, J. E. (1972). The plaque control record. Journal of Periodontology, 43(1), 38.
Page, R. C., & Schroeder, H. E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current studies. Laboratory Investigation, 34(3), 235-249.
Palmer, R. M., Wilson, R. F., Hasan, A. S., & Scott, D. A. (2005). Mechanisms of action of environmental factors—tobacco smoking. Journal of Clinical Periodontology, 32(Suppl 6), 180-195.
Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., et al. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. Journal of Clinical Periodontology, 45(Suppl 20), S162-S170.
Schätzle, M., Löe, H., Bürgin, W., Anerud, A., Boysen, H., & Lang, N. P. (2003). Clinical course of chronic periodontitis. I. Role of gingivitis. Journal of Clinical Periodontology, 30(10), 887-901.
Scott, D. A., & Singer, D. L. (2004). Tobacco smoking and the composition of the oral microbiome. Journal of Periodontal Research, 39(4), 264-273.
Theilade, E., Wright, W. H., Jensen, S. B., & Löe, H. (1966). Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. Journal of Periodontal Research, 1(1), 1-13.
Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. Journal of Clinical Periodontology, 45(Suppl 20), S149-S161.
Trombelli, L., Farina, R., Silva, C. O., & Tatakis, D. N. (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. Journal of Clinical Periodontology, 45(Suppl 20), S44-S67.
Trombelli, L., Scapoli, C., Tatakis, D. N., & Minenna, L. (2006). Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis: response in aggressive periodontitis subjects. Journal of Clinical Periodontology, 33(2), 79-85.
Trombelli, L., Tatakis, D. N., Scapoli, C., Bottega, S., Orlandini, E., & Tosi, M. (2004). Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. II. Identification of "high-responder" and "low-responder" subjects. Journal of Clinical Periodontology, 31(4), 239-252.
Van der Weijden, G. A., Abbas, F., & Van der Velden, U. (1994). Variation in continuous gingivitis scores. Journal of Clinical Periodontology, 21(4), 273-277.
Wiedemann, W., Lahrsow, J., & Naujoks, R. (1979). The effect of periodontal resistance on experimental gingivitis. Journal of Periodontal Research, 14(6), 491-499.