

**L'effetto della distanza inter-implantare da 2 mm sugli outcome estetici in caso di
impianti a carico immediato e platform switching integrato: studio clinico
randomizzato con followup a 12 mesi**

Rivara F.¹, Lumetti S.¹, Toffoli A.¹, Calciolari E.^{1,2}, Goldoni M.³, Parisi L.¹, Macaluso GM.¹

¹Centro di Odontoiatria, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, Parma, Italia

²Centre for Oral Clinical Research, Queen Mary University of London, London, UK

³Sezione di Statistica Medica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, Parma, Italia

ABSTRACT

AIM: The aim of this randomized clinical trial is to compare peri-implant crestal bone changes and aesthetic outcomes in case of immediately loaded adjacent implants placed at 2 mm versus 3 mm.

MATERIALS AND METHODS: 30 patients received 2 implants in the premolar area, placed at 2 (test, T) or at 3 mm (control, C) distance and an immediate provisional restoration was screwed on the implants after 24 hours. At 6 months, two single zirconia crowns in occlusal contact were delivered. Esthetic primary outcome such as papilla height, papilla fill, papilla fill index and additional outcomes such as recession, keratinized tissue and crestal bone modifications were recorded at baseline, 3, 6 and 12 months.

RESULTS: Statistics revealed an effect of the time within the groups ($p < 0,001$), showing an improvement in papilla height of +1,02 mm (SD 0,55 mm) (C) and +0,64 mm (SD 0,80 mm) (T) at twelve months, and revealed no statistical significant difference between groups ($p = 0,048$). All the other outcomes showed no difference between the treatments.

CONCLUSION: this RCT showed that 2-mm and 3-mm inter-implant distance provide predictable clinical, radiographic and aesthetic outcomes in case of 2-unit, immediately loaded implants in the aesthetic area at 12 months.

INTRODUZIONE

Gli outcome estetici sono considerati, al giorno d'oggi, cruciali per il successo del trattamento nelle riabilitazioni impianto-supportate, anche se presentano una predicibilità non sempre ottimale.^{1,2} La papilla interimpianto gioca un ruolo fondamentale e costituisce una condizione particolarmente critica in caso di impianti contigui. Il mantenimento della papilla è da considerarsi un requisito essenziale per il raggiungimento di una estetica ottimale. Per la classificazione e quantificazione dell'estetica dei tessuti molli nei casi di protesi impianto-supportata sono stati proposti diversi metodi, come il Papilla Fill Index e il Pink Esthetic Score.^{3,4} L'osso interimpianto gioca un ruolo fondamentale per la papilla, obbedendo a parametri geometrici definiti: Tarnow e coll. hanno dimostrato che la distanza ideale tra il punto di contatto delle corone e la cresta ossea interimpianto è 4 mm.⁵

Considerando che la connessione impianto-abutment gioca un ruolo fondamentale nel rimodellamento osseo perimpianto, inclusa la zona interimpianto, le connessioni che permettono l'uso di componenti protesiche di diametro ridotto rispetto al diametro implantare ("platform-switching"), creando uno spazio maggiore per i tessuti molli e dislocare la zona di infiltrato infiammatorio, dovrebbero facilitare l'ottenimento di papille esteticamente adeguate.^{6,7} Diversi studi clinici hanno dimostrato una migliore risposta dei tessuti molli in impianti protesizzati utilizzando una connessione platform switching rispetto a connessioni flat-to-flat.^{8,9} Recentemente è stata sviluppata una connessione, detta "connessione conica" (Conical Connection), che unisce platform switching ad una maggiore stabilità meccanica.¹⁰ È stato ipotizzato che la connessione conica sia collegata a una maggiore stabilità dell'osso perimpianto e a una migliore resa dei tessuti molli.¹¹ Uno studio di Koukouta e coll. mostra che non ci sono differenze in termini di perdita di osso perimpianto tra impianti contigui posizionati a diverse distanze, suggerendo un ruolo del platform switching con connessione conica nel mantenimento della papilla tra impianti.¹² La letteratura esistente sembra indicare una tendenza a un aumentato riassorbimento dell'osso interimpianto in casi di ridotta

distanza tra le fixtures ma una chiara indicazione della distanza corretta da mantenere non è mai stata fornita.¹³

Lo scopo di questo studio clinico randomizzato e controllato è di comparare gli outcome estetici di impianti adiacenti con connessione conica CC posizionati a 2 mm tra di loro rispetto a impianti posizionati a una distanza "standard" di 3 mm.

MATERIALI E METODI

Lo studio è un trial clinico randomizzato controllato a gruppi paralleli ~~in singolo cieco~~ dove trenta pazienti consecutivi che necessitavano della riabilitazione implantare di due premolari contigui sono stati reclutati presso il Centro Universitario di Odontoiatria dell'Università di Parma (Approvazione etica ref. Impdistance-14, prot. 34984 07/10/2014). Lo studio è stato realizzato nel rispetto dei criteri della Dichiarazione di Helsinki e ha seguito il protocollo delle linee guida CONSORT. I criteri di inclusione sono stati: età ≥ 25 anni, buone condizioni di salute generale, indice di placca $\leq 25\%$, salute parodontale stabile (no tasche $> 5\text{mm}$), larghezza dell'osso alveolare $\geq 5,5\text{ mm}$ e altezza residua $> 8\text{ mm}$, spazio interarcta sufficiente e spazio mesiodistale $\geq 13\text{ mm}$. Sono stati esclusi pazienti in cura con farmaci che alterano metabolismo osseo e fumatori ≥ 10 sigarette/die.

Al baseline (T0) i pazienti sono stati randomizzati per ricevere due impianti (NobelReplace CC, NobelBiocare, Göteborg, Svezia) in zona premolare posizionati a 2 mm (test, T) o 3 mm (controllo, C), senza effettuare nessuna procedura di GBR. Dato il tipo di intervento, il chirurgo non poteva essere mantenuto in condizione di cieco, mentre è stata comunque applicata una procedura in cieco per chi ha eseguito le misurazioni cliniche e radiografiche di controllo, anche se l'efficacia di questa procedura è parimenti nulla, vista la tipologia dei gruppi sperimentali. Al momento della chirurgia, è stato sollevato un lembo mucoperiosteale per esporre la cresta ossea, creare le osteotomie e inserire gli impianti. Per rispettare la distanza assegnata con la randomizzazione, è stato utilizzato uno stent chirurgico con frese e boccole da chirurgia guidata (NobelClinician, NobelBiocare AB, Göteborg, Svezia). Dopo il posizionamento implantare, è stata presa un'impronta di precisione (Flexitime, Kultzer, Hanau, Germania) al fine di realizzare due corone provvisorie in resina, consegnate entro

24 h. Le corone sono state realizzate nel rispetto di specifiche caratteristiche: nessun contatto occlusale e punto di contatto a 4 mm dalla spalla implantare. Fig.1 A 6 mesi (T2), le corone provvisorie sono state rimosse e una seconda impronta di precisione è stata realizzata e due corone singole in zirconia monolitica (NobelProcera ASC, NobelBiocare, Goteborg, Svezia) sono state realizzate e avvitate agli impianti. Una radiografia periapicale standardizzata utilizzando un bite personalizzato in silicone e fotografie digitali sono state realizzate a ogni timepoint. Le variazioni dell'osso perimplantare e i parametri estetici (altezza papilla, riempimento della papilla ideale, papilla fill index, tessuto cheratinizzato, recessioni) sono state misurate a baseline, 3, 6, 12 mesi con un software dedicato (Image J, US National Institute of Health, Bethesda, Maryland, US). Le misurazioni cliniche sono state effettuate da operatori esperti e calibrati.

L'outcome primario sono stati i parametri estetici relativi ai tessuti molli: a) altezza della papilla (Ph, misurata dalla linea che connette gli zenith gengivali all'apice della papilla); b) la percentuale di riempimento della papilla (Pf, il rapporto tra l'altezza della papilla e la misura tra la linea che connette gli zenith gengivali e il punto di contatto delle corone); il "papilla fill Index" (PFI, secondo lo score definito da Jemt dove "0" corrisponde ad assenza di papilla, "1" corrisponde a papilla inferiore al 50%, "2" papilla superiore al 50%, "3" papilla completa, "4" papilla gonfia e infiammata).

Gli outcome addizionali sono stati: c) altezza di gengiva cheratinizzata (KT); d) recessione (REC) e) modificazioni dell'osso interimplantare orizzontale e verticale (hCBL, vCBL). In particolare, la perdita di osso verticale è stata calcolata misurando la distanza tra la spalla implantare e il primo contatto osso-impianto. La perdita orizzontale è stata misurata dalla spalla implantare al punto più coronale del picco osseo interimplantare. Fig. 2

La numerosità del campione è stata fissata a 30 pazienti totali per raggiungere una potenza statistica dell'80%. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il software IBM SPSS e un test Anova per effetti fattoriali è stato utilizzato per comparare gli outcome tra i gruppi e tra i vari timepoints. Considerando che la statistica è stata effettuata per comparazioni multiple il p value è stato secondo la correzione di Bonferroni (0,05/3). Per questo motivo il livello di significatività è stato fissato a 0,0167.

RISULTATI

30 pazienti (12 m, 18 f) sono stati coinvolti reclutati per lo studio senza avere drop out. 15 sono stati randomizzati nel gruppo controllo con interdistanza a 3 mm e 15 nel gruppo test da 2 mm. Tutti gli impianti sono stati posizionati in zona premolare raggiungendo la stabilità primaria necessaria a realizzare il carico immediato. La media di **altezza della papilla (Ph)** nel gruppo controllo è stato di 0,92 mm (SD 0,62 mm) a T=0; 1,19 mm (SD 0,9 mm) a T=1; 1,63 (SD 0,78 mm) a T=2 e 1,95 (SD 0,66 mm) a T=3. La media di altezza della papilla nel gruppo test è stata di 0,75 mm (SD 0,33 mm) a T=0; 0,69 mm (SD 0,51 mm) a T=1; 1,17 (SD 0,66 mm) per T=2 and 1,4 (SD 0,67 mm) a T=3. L'analisi statistica rivela un effetto del tempo all'interno dei gruppo ($p < 0,001$), mostrando un miglioramento nell'altezza della papilla di +1,02 mm (SD 0,55 mm) e +0,64 mm (SD 0,80 mm) (T) a 12 mesi dal baseline, mentre non mostra modificazioni significative tra i gruppi ($p = 0,048$).

La **percentuale di riempimento della papilla (Pf)** nel gruppo controllo è stata di 27% (SD 18%) a T=0; 34% (SD 22%) per T=1; 48% (SD 21%) a T=2 and 57% (SD 15%) a T=3. La media nel Gruppo test è stata del 27% (SD 14%) a T=0; 24% (SD 19%) a T=1; 38% (SD 15%) a T=2 and 48% (SD 21%) a T=3. L'effetto del tempo è stato significativo all'interno dei gruppi ($p < 0,001$) e la distanza tra la punta della papilla e la papilla ideale è diminuita a tutti i timepoints se paragonata al baseline, mentre non ci sono effetti significativi del trattamento, con un $p = 0,179$. Fig 3

Il papilla fill index (PFI) ha avuto una distribuzione come riportato in tabella. Nel gruppo controllo è stato rilevato una riempimento della papilla maggiore del 50% nel 66,7% dei casi al followup di 12 mesi mentre nel gruppo test del 46,7%. A tutti i timepoints il gruppo controllo a mostrato un papilla fill index migliore rispetto al test. Fig 4

Il **tessuto cheratinizzato (KT)** non è risultato significativo a nessun timepoints come effetto del tempo e come effetto del trattamento se paragonato al baseline.

La misura della **recessione gengivale (REC)** è anch'essa risultata non significativa per entrambi gli impianti relativamente al confronto inter e intra gruppo. Fig 5

I **livelli di osso crestale (CBL)** sono stati misurati sulla parete mesiale dell'impianto distale e sulla

parete distale dell'impianto mesiale. Tutti i confronti tra test e controllo ai diversi timepoints sono risultati non significativi ad eccezione del riassorbimento verticale che ha mostrato una significatività statistica a 12 mesi se paragonato con il baseline in entrambi i gruppi. Fig 6

DISCUSSIONE

Questo studio suggerisce che entrambe le distanze interimplantari, 2 mm e 3 mm, sono opzioni percorribili per quanto riguarda la riabilitazione di siti edentuli adiacenti in zona premolare, utilizzando impianti con platform switching a connessione conica e carico immediato; i risultati in termini di estetica dei tessuti molli e riassorbimento osseo perimplantare a 12 mesi dal posizionamento sono stati infatti comparabili.

Gli outcome primari, come altezza e riempimento della papilla, hanno mostrato miglioramenti con il passare del tempo all'interno per entrambi i gruppi. Questo a causa della progressiva maturazione dei tessuti dopo l'intervento; infatti la papilla al baseline è formata da quello che era tessuto crestale di una area edentula che progressivamente si è modificato grazie alla presenza delle corone protesiche, che obbedivano strettamente a parametri definiti sulla base della letteratura esistente. Il confronto tra gruppi non ha mostrato significatività e, dopo un lieve ritardo nel gruppo test a 3 mesi, i gruppi si sono comportati in modo comparabile. La letteratura in merito fornisce dati limitati ed eterogenei, essendo molti studi retrospettivi e non disegnati per rispondere a questa specifica domanda sperimentale. Uno studio osservazionale riporta un minimo di 3 mm tra impianti e 3 mm tra spalla implantare e punto di contatto per ottenere una frequenza maggiore di riempimento completo della papilla; è importante notare che lo studio presenta alta eterogeneità in termini di schema di protesizzazione e followup.¹⁴ Uno studio osservazionale su unità da 2 impianti adiacenti mostra un maggiore riassorbimento osseo verticale se la distanza era < 2 mm o > 4 mm.¹⁵ Questi risultati appaiono in linea con il nostro studio mostrando mancanza di significatività tra i gruppi a 2 e 3 mm. Di contro, un altro studio osservazionale mostra un aumentato riassorbimento osseo e peggior estetica della papilla in caso di impianti < 3 mm.¹⁶

È importante evidenziare come in uno studio cross-sectional è stato suggerito che una protesizzazione fissa favorisca gli outcome estetici, per questo motivo si è deciso di inserire nel

protocollo una protesizzazione fissa immediata.¹

I valori di riassorbimento osseo verticale riportati nello studio sono risultati statisticamente significativi a 12 mesi rispetto al baseline. Questo dato è da considerarsi in linea con il fisiologico riassorbimento osseo dopo il primo anno dal carico, come definito nei criteri di successo di Albrektsson e coll.¹⁷ Per questo motivo sarà fondamentale seguire i pazienti in uno schema di follow-up più lungo nel tempo. Anche se alcuni studi riportano una tendenza al riassorbimento osseo maggiore in casi di impianti a distanza < 3 mm^{18,19}, uno studio su modelli animali dimostra che non ci sono differenze significative a 2 o 3 mm utilizzando impianti con platform switching, anche se va sottolineato che in questo studio animale non vengono presi in esame impianti sottoposti a carico protesico.²⁰

Un altro aspetto cruciale è relativo alla correlazione tra riassorbimento dell'osso interimplantare e la presenza della papilla, legame che è stato proposto ma risulta ancora controverso. Uno studio di Tymstra e coll. dimostra che non c'è correlazione tra osso crestale e riempimento della papilla² mentre studi precedenti lo dimostrano.²¹ In questo studio sono stati usati impianti con platform switching integrato e connessione conica e questo potrebbe avere avuto un ruolo nel raggiungimento dei risultati, anche se studi precedenti non sono riusciti a dimostrarlo.^{12,22} Gli altri outcome accessori sono risultati non significativi tra i gruppi e tra i timepoints. L'importanza della banda di tessuto cheratinizzato è principalmente relativa alla possibilità di mantenimento igienico a lungo termine.

Analizzando i risultati è importante riconoscere che questo studio ha alcune limitazioni: innanzitutto un followup a 12 mesi è limitato per poter trarre conclusioni decisive per quanto riguarda presenza di tessuti molli adeguati e riassorbimento osseo interimplantare. Sicuramente un follow-up più a lungo termine sarà fondamentale per confermare la stabilità dei tessuti perimplantari. Alcuni studi suggeriscono inoltre una correlazione tra lo spessore dei tessuti molli al baseline e le caratteristiche della papilla interimplantare. Ulteriori studi con una stratificazione per spessore dei tessuti molli di partenza saranno fondamentali per definire ulteriormente i parametri prognostici ai fini degli outcome estetici.

Un'ulteriore limitazione riguarda la percezione dei pazienti dell'estetica dei tessuti molli. I dati di

questo studio sono relativi a misurazioni eseguite da operatori esperti e seguono le indicazioni di indici specifici ideati da clinici senza considerare la percezione del paziente ma sappiamo che la percezione dell'estetica dentale da parte del paziente può essere diversa (PROMS).²³

In conclusione questo trial clinico randomizzato indica l'inserimento di impianti contigui con platform switching a una distanza di 2 mm come un protocollo affidabile secondo i parametri clinici e radiografici per quanto riguarda il riempimento della papilla e la stabilità dell'osso perimplantare a 12 mesi. Tuttavia, considerando le limitazioni citate, saranno necessari ulteriori studi clinici a lungo termine per definire i dettagli delle situazioni iniziali di tessuti duri e molli necessari per garantire una riabilitazione implantoprotesica predicibile esteticamente e stabile nel tempo.

BIBLIOGRAFIA

1. Kourkouta S, Dedi KD, Paquette DW, Mol A. Interproximal tissue dimensions in relation to adjacent implants in the anterior maxilla: clinical observations and patient aesthetic evaluation. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(12):1375-1385.
2. Tymstra N, Meijer HJ, Stellingsma K, Raghoobar GM, Vissink A. Treatment outcome and patient satisfaction with two adjacent implant-supported restorations in the esthetic zone. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2010;30(3):307-316.
3. Jemt T. Regeneration of gingival papillae after single-implant treatment. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1997;17(4):326-333.
4. Furhauser R, Florescu D, Benesch T, Haas R, Mailath G, Watzek G. Evaluation of soft tissue around single-tooth implant crowns: the pink esthetic score. *Clin Oral Implants Res.* 2005;16(6):639-644.
5. Choquet V, Hermans M, Adriaenssens P, Daelemans P, Tarnow DP, Malevez C. Clinical and radiographic evaluation of the papilla level adjacent to single-tooth dental implants. A retrospective study in the maxillary anterior region. *J Periodontol.* 2001;72(10):1364-1371.
6. Lazzara RJ, Porter SS. Platform switching: a new concept in implant dentistry for controlling postrestorative crestal bone levels. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2006;26(1):9-17.

7. Porter JA, von Fraunhofer JA. Success or failure of dental implants? A literature review with treatment considerations. *Gen Dent*. 2005;53(6):423-432; quiz 433, 446.
8. Lago L, da Silva L, Martinez-Silva I, Rilo B. Crestal Bone Level Around Tissue-Level Implants Restored with Platform Matching and Bone-Level Implants Restored with Platform Switching: A 5-Year Randomized Controlled Trial. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2018;33(2):448-456.
9. Canullo L, Caneva M, Tallarico M. Ten-year hard and soft tissue results of a pilot double-blinded randomized controlled trial on immediately loaded post-extractive implants using platform-switching concept. *Clin Oral Implants Res*. 2017;28(10):1195-1203.
10. Schmitt CM, Nogueira-Filho G, Tenenbaum HC, et al. Performance of conical abutment (Morse Taper) connection implants: a systematic review. *J Biomed Mater Res A*. 2014;102(2):552-574.
11. Gracis S, Michalakis K, Vigolo P, Vult von Steyern P, Zwahlen M, Sailer I. Internal vs. external connections for abutments/reconstructions: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23 Suppl 6:202-216.
12. Koutouzis T, Neiva R, Lipton D, Lundgren T. The Effect of Interimplant Distance on Peri-implant Bone and Soft Tissue Dimensional Changes: A Nonrandomized, Prospective, 2-Year Follow-up Study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2015;30(4):900-908.
13. Ramanauskaite A, Rocuzzo A, Schwarz F. A systematic review on the influence of the horizontal distance between two adjacent implants inserted in the anterior maxilla on the inter-implant mucosa fill. *Clin Oral Implants Res*. 2018;29 Suppl 15:62-70.
14. Gastaldo JF, Cury PR, Sendyk WR. Effect of the vertical and horizontal distances between adjacent implants and between a tooth and an implant on the incidence of interproximal papilla. *J Periodontol*. 2004;75(9):1242-1246.
15. Degidi M, Novaes AB, Jr., Nardi D, Piattelli A. Outcome analysis of immediately placed, immediately restored implants in the esthetic area: the clinical relevance of different interimplant distances. *J Periodontol*. 2008;79(6):1056-1061.

16. Tymstra N, Raghoobar GM, Vissink A, Den Hartog L, Stellingsma K, Meijer HJ. Treatment outcome of two adjacent implant crowns with different implant platform designs in the aesthetic zone: a 1-year randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011;38(1):74-85.
17. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1986;1(1):11-25.
18. Tarnow DP, Cho SC, Wallace SS. The effect of inter-implant distance on the height of inter-implant bone crest. *J Periodontol*. 2000;71(4):546-549.
19. Kupersmidt I, Levin L, Schwartz-Arad D. Inter-implant bone height changes in anterior maxillary immediate and non-immediate adjacent dental implants. *J Periodontol*. 2007;78(6):991-996.
20. Elian N, Bloom M, Dard M, Cho SC, Trushkowsky RD, Tarnow D. Radiological and micro-computed tomography analysis of the bone at dental implants inserted 2, 3 and 4 mm apart in a minipig model with platform switching incorporated. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25(2):e22-29.
21. Tarnow DP, Magner AW, Fletcher P. The effect of the distance from the contact point to the crest of bone on the presence or absence of the interproximal dental papilla. *J Periodontol*. 1992;63(12):995-996.
22. Linkevicius T, Apse P, Grybauskas S, Puisys A. The influence of soft tissue thickness on crestal bone changes around implants: a 1-year prospective controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009;24(4):712-719.
23. Tan WC, Krishnaswamy G, Ong MM, Lang NP. Patient-reported outcome measures after routine periodontal and implant surgical procedures. *J Clin Periodontol*. 2014;41(6):618-624.

FIG 1 - Design delle corone e posizionamento impiantare controllato

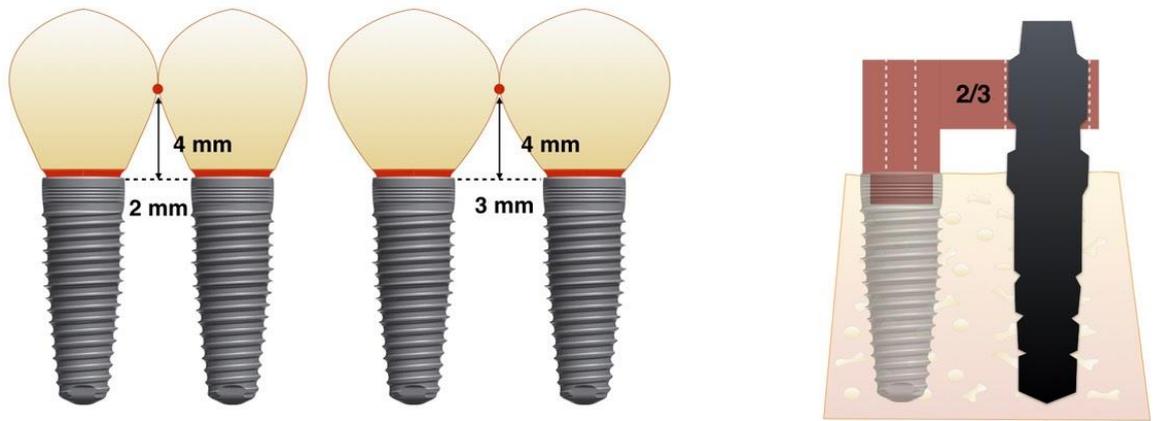


FIG 1 - Nel disegno a sinistra gli impianti posizionati a 2 mm (test) e a 3 mm (controllo), le corone sono disegnate in modo da rispettare la distanza di 4 mm tra il punto di contatto e la piattaforma impiantare. A destra il progetto dello stent progettato per rispettare le distanze interimplantari di inserimento.

FIG 2 - Outcomes dello studio

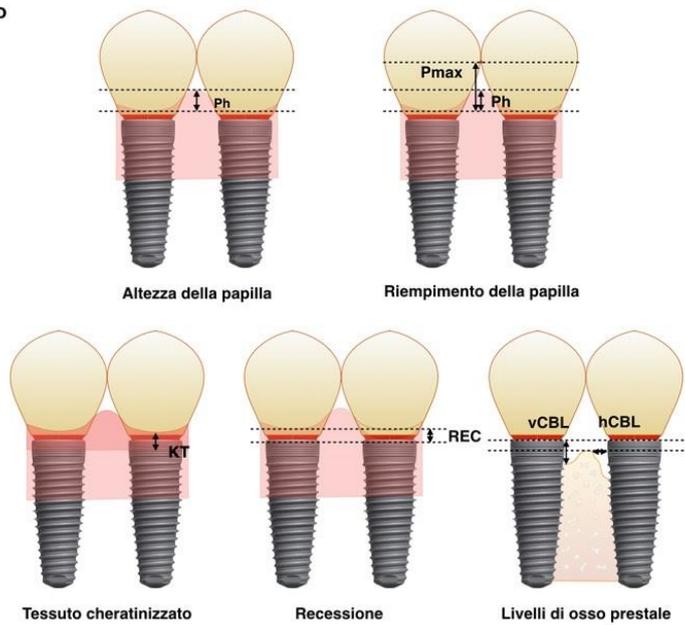


FIG 2 - Gli outcome dello studio clinico.

FIG 3 - Risultati Outcome primari

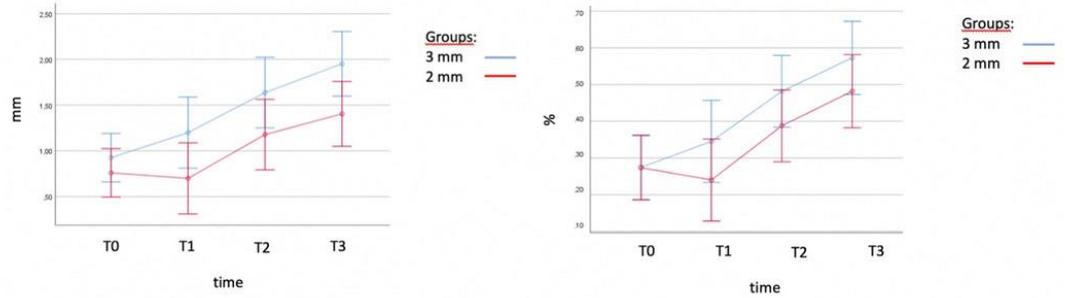


FIG 3 - Il grafico di sinistra mostra l'altezza della papilla a diversi timepoints per entrambi i gruppi, dopo un lieve ritardo in T1, il gruppo test aumenta con lo stesso andamento del gruppo controllo (p=0,048). Nel grafico al centro la percentuale di riempimento dell papilla. Nessuna differenza significativa è stata rilevata tra i gruppi e tra i trattamenti.

FIG 4 - Risultati Outcome primari

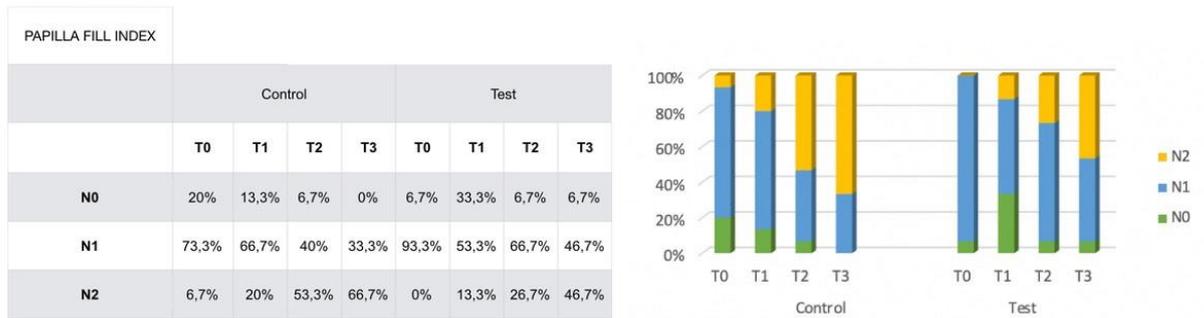


FIG 4 - Tabella relativa alle percentuali dei pazienti all'interno degli score definiti da Jemt per il riempimento della papilla. Nel grafico a destra la distribuzione degli score.

FIG 5 - Risultati Outcome secondari, tessuti molli

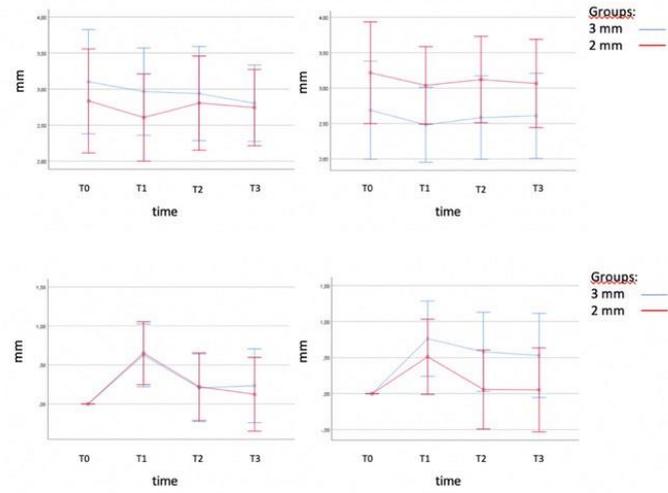


FIG 5 - i grafici della prima linea rappresentano la quota di tessuto cheratinizzato su entrambi gli impianti e non mostrano differenze significative per il tempo e per il trattamento. I grafici della riga inferiore riportano i risultati di recessione, anche in questo caso senza differenze significative

FIG 6 - Risultati Outcome secondari - osso

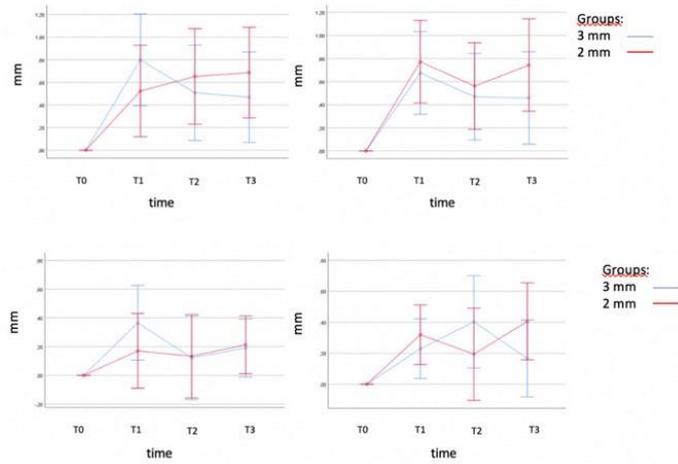


FIG 6 - i grafici della prima linea rappresentano il riassorbimento di osso verticale sugli impianti mediale e distale. Esiste differenze significative per il tempo a 12 mesi ma non del trattamento. I grafici della riga inferiore riportano i risultati di riassorbimento orizzontale, anche in questo caso senza differenze significative