



# NPT NUOVE PROSPETTIVE IN TERAPIA

**Comitato Scientifico:** Aulisa L, Bizzi B, Caione P, Calisti A, Chiozza ML, Cittadini A, Ferrara P, Formica MM, Ottaviano S, Pignataro L, Pitzus F, Pretolani E, Riccardi R, Salvatore S, Savi L, Sternieri E, Tortorolo G, Viceconte G  
Registro del Tribunale di Roma n. 337 dell'1/6/1991 · Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in A.P. 70% - Roma  
Periodicità semestrale · ©2013 Mediprint S.r.l. a socio unico

## L'impiego degli integratori alimentari in odontoiatria: le basi razionali, i dati sperimentali e le prospettive cliniche

**Elisabeth Röggl**

*Medico Chirurgo, Specialista in Odontoiatria e Protesi Dentaria,  
Libero-professionista*

# L'impiego degli integratori alimentari in odontoiatria: le basi razionali, i dati sperimentali e le prospettive cliniche

## Introduzione

Gli integratori alimentari (articolo 2 del Decreto Legislativo n° 169 del 21 Maggio 2004) sono definiti come prodotti alimentari destinati a integrare la comune dieta e costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali gli aminoacidi, gli acidi grassi essenziali, i carboidrati (macronutrienti), ma includono anche le vitamine e i minerali (micronutrienti) e altre sostanze aventi un effetto fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, fibre ed estratti di origine vegetale.

Sia i macronutrienti che i micronutrienti (così definiti in quanto assunti in quantità giornaliere inferiori al grammo) per quanto presenti nei normali alimenti, possono essere assunti in difetto in diverse diete e determinare stati carenziali tali da interferire con importanti funzioni biologiche (ormonali, immunologiche, riproduttive, rigenerative tissutali).

Da diversi anni sono reperibili, in commercio, integratori alimentari, multicomponenti, atti, se assunti insieme a una dieta equilibrata, a potenziare alcune funzioni fisiologiche dell'organismo, quali l'attività antiossidante, che contrasta i danni cellulari e tissutali indotti da un eccesso di radicali liberi e che si verifica in genere nei fumatori (anche quelli passivi), per assunzione eccessiva di bevande alcoliche, eccessiva esposizione solare e artificiale (radiazioni ionizzanti), uso di farmaci ed eccessi alimentari in genere, soprattutto se ad alto contenuto lipidico. Questa trattazione ha lo scopo di analizzare i dati più recenti della letteratura scientifica internazionale riguardanti l'impiego e i potenziali vantaggi delle principali categorie di integratori alimentari in campo odontoiatrico.

## Radicali liberi, antiossidanti e periodontopatie

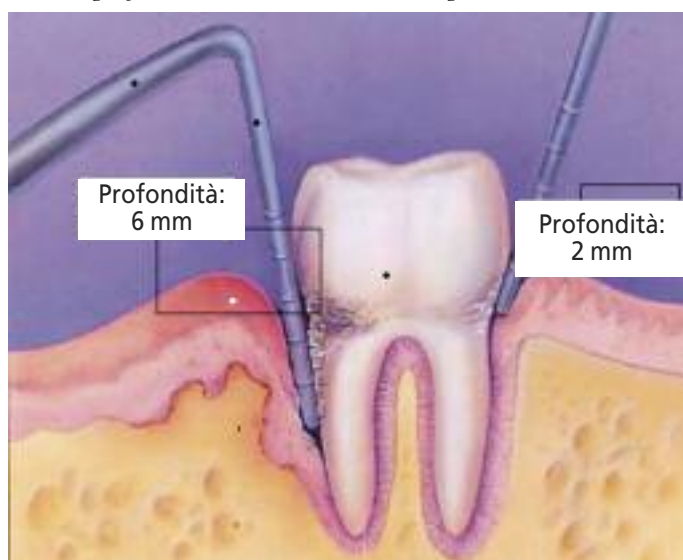
Si definisce radicale (o radicale libero) un'entità molecolare capace di esistere indipendentemente, seppure per periodi di tempo molto brevi, e costituita da un atomo o una molecola formata da più atomi che presenta un elet-

trone spaiato: tale elettrone rende il radicale estremamente reattivo, in grado di legarsi ad altri radicali o di sottrarre un elettrone ad altre molecole vicine provocandone l'ossidazione.

In biologia animale i radicali liberi reagiscono facilmente con i carboidrati, i lipidi, le proteine e gli acidi nucleici di cui sono costituiti i tessuti e le cellule e, se presenti in eccesso, li danneggiano, ne compromettono la funzione e ne provocano la morte (per necrosi e/o per accelerata apoptosi). L'attuale trattazione si occupa principalmente del ruolo specifico dei radicali liberi derivanti dal metabolismo cellulare dell'ossigeno (ROS – Reactive Oxygen Species) e dell'azione di alcune sostanze genericamente definite antiossidanti che, presenti naturalmente in basse concentrazioni rispetto ai substrati ossidabili, sono in grado di rallentare o inibirne l'ossidazione.

Sia per un'aumentata produzione di ROS, sia per una ridotta attività di difesa degli antiossidanti cellulari, si configura la condizione definita di stress ossidativo, il cui ruolo è stato profondamente analizzato in relazione alla patogenesi delle periodontopatie sia croniche che aggressive (1). Tale termine è utilizzato per definire un processo infiammatorio che prende origine dalla formazione di un biofilm, detto comunemente "placca", che preclude l'accollamento del tessuto periodontale alla superficie della radice dentale e all'adiacente legamento alveolare e che, nei casi più gravi, esita nella perdita dell'elemento interessato (Fig. 1). Gli studi epidemiologici supportano il concetto che la parodontite a insorgenza precoce sembra essere piuttosto infrequente, mentre la parodontite in età adulta e avanzata, con gravi e irreversibili lesioni dei tessuti di sostegno e la perdita dei denti, si attesta intorno al 10-15% nella maggior parte delle popolazioni. L'infiammazione e la risposta immunitaria alle colonie di batteri che colonizzano lo spazio sub-gengivale creano una serie di reazioni complesse bi-direzionali tra ospite e agenti batterici, che implicano il rilascio di numerose sostanze quali le chemochine, le citochine (TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-1, IL-6) e il fattore di aggregazione piastrinica, tutti ugualmente in grado di stimolare il "burst" ossidativo da parte dei

**Figura 1.** La formazione della "placca" preclude il normale accollamento del tessuto di sostegno del dente al dente stesso, con fenomeni di infiammazione gengivale cronica, facile sanguinamento e profondità variabile della "tasca paradontale".



neutrofili umani. Gli stessi fagociti e le cellule connettivali producono superossidi ( $O_2^-$ ), soprattutto gli osteoclasti e i fibroblasti. In particolare questi ultimi, essendo i più numerosi nel legamento alveolare, sembrano essere attivati dall'eccesso di produzione di ROS. Infine le stesse cellule epiteliali gengivali partecipano a questa complessa reazione infiammatoria/immunitaria con l'elaborazione di citochine e una sovra-produzione di superossidi. Se quindi l'eziologia della periodontite è identificabile in batteri Gram-negativi che colonizzano lo spazio sub-gengivale (*Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*), la cronicizzazione della malattia e il progressivo danno tissutale potrebbero, invece, essere causati da una risposta inappropriata dell'ospite all'agente infettante e alle sue esotossine (2). Più in particolare viene ipotizzato uno sbilanciamento omeostatico tra gli enzimi proteolitici come l'elastasi (che danneggia il collagene) prodotta dai neutrofili e il suo antagonista  $\alpha_1$ -antitripsina. Inoltre, essendo i neutrofili le cellule infiam-

matorie più abbondanti nel tessuto connettivo gengivale e nella tasca paradontale, liberano un'esuberante quantità di ROS che non può essere neutralizzata dal sistema antiossidativo salivare e gengivale (acido urico, lattoferrina, glutazione-perossidasi, desmutasi del superossido, catalasi) e danneggiano direttamente il tessuto gengivale tramite un'azione litica dei proteoglicani e di degradazione dell'acido ialuronico (3). I ROS in eccesso sono inoltre capaci di danneggiare, con diverse modalità, il collagene di tipo 1, esponendolo a facili processi di frammentazione diretta e di depolimerizzazione (4). Lo stesso collagene di tipo 1 risulta particolarmente danneggiato dall'eccesso di glicazione che, a sua volta, è stimolata da un eccesso dei ROS come accade nei fumatori e nei diabetici, entrambe queste popolazioni più esposte al rischio di periodontopatie avanzate (5). Il collagene, danneggiato inoltre da un'eccessiva perossidazione dei lipidi ad opera dei ROS, interferisce con alcune caratteristiche fisiologiche dei fibroblasti quali l'adesività, la proliferazione e la longevità, fornendo quindi un ulteriore elemento di meiotopia funzionale al tessuto di sostegno del dente (6). Lo squilibrio tra produzione in eccesso di ROS e ridotta attività antiossidante locale (7), secondo le teorie più recenti, è quindi in parte imputabile a fattori genetici predisponenti (8) e in parte a fattori ambientali e/o ad abitudini voluttuarie come il tabagismo.

Il primo studio su eventuali fattori genetici predisponenti venne condotto su 110 gemelli adulti con un'età media di 40 anni (variabile da 16 a 70 anni), affetti da periodontopatia cronica, dei quali vennero valutate le condizioni parodontali (perdita di attacco, profondità della tasca, indice gengivale e indice di placca). I risultati indicarono che tra il 38% e l'82% della varianza di queste misure può essere attribuita a fattori genetici. In uno studio successivo, condotto su 117 coppie di gemelli adulti, l'analisi ha incluso la valutazione dei fattori ambientali come il fumo e l'utilizzo di servizi odontoiatrici (9). I risultati dimostrarono che la periodontopatia cronica dell'adulto poteva avere circa il 50% di ereditabilità, e che tale percentuale rimaneva perlopiù

inalterata dopo avere controllato statisticamente i dati per le variabili comportamentali tra cui il fumo. Al contrario non vi era alcuna evidenza di ereditarietà per la gengivite, dopo avere inserito, nell'analisi, altre variabili comportamentali come la cura dei denti e il fumo.

Gli studi invece più recenti, condotti in particolare mediante tecniche di sequenziamento del DNA, hanno evidenziato alcuni polimorfismi presenti nei siti genici IL-1, IL-6, IL-10, nel recettore della vitamina D e nel CD14 e che possono essere associati con una maggiore incidenza di gengiviti e parodontiti in alcune popolazioni. Tali polimorfismi genetici possono, in alcuni casi, tradursi in un cambiamento delle proteine con possibili alterazioni dei sistemi immunitari e possono quindi essere determinanti nell'aggravare il decorso della malattia. Allo stesso modo il ruolo di suddetti polimorfismi genetici può anche tradursi in un'azione protettiva dell'ospite mediante un'aumentata resistenza. Anche per le periodontopatie quindi, come per altre malattie complesse, la presenza di polimorfismi, soprattutto se multipli, può esercitare un ruolo nel rischio di suscettibilità alla malattia e nella sua gravità e agire in comorbidità con altre patologie anche sistemiche come il diabete con i fattori ambientali già citati (10).

Da queste premesse, la letteratura scientifica più recente ha analizzato il ruolo dei micronutrienti a spiccata attività antiossidante nel trattamento delle periodontopatie, ma gli studi spesso hanno dato risultati non suggestivi di un'azione specifica, diretta, soprattutto delle vitamine C ed E, e del coenzima Q10 sulla malattia nell'uomo.

Uno studio recente ha avuto, come obiettivo, la determinazione dell'effetto della supplementazione di vitamina C (500 mg/die per 14 giorni) sulle concentrazioni plasmatiche di ICAM-1 solubile (un marker di attivazione endoteliale), di neopterina (un marker di attivazione dei monociti), e dell'elastasi neutrofila (un marker di attivazione dei neutrofili) implicata, come si è visto nella patogenesi della periodontopatia, nei fumatori e non in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, sotto stretta sorveglianza medica (11).

Allo scopo sono stati reclutati venti fumatori (cotinina sierica  $\geq 20$  ng ml<sup>-1</sup>) e 20 soggetti di età e sesso sovrapponibile ai primi, non fumatori (cotinina sierica  $\leq 13,7$  ng ml<sup>-1</sup>). I risultati hanno evidenziato, al test basale d'ingresso, un aumento significativo della concentrazione di sICAM-1 nei fumatori (media: 247, IQR 199-357 ng ml<sup>-1</sup>) rispetto ai non fumatori (media: 207, IQR 189-227 ng ml<sup>-1</sup>;  $p=0,014$ ). Dopo somministrazione di vitamina C le concentrazioni circolanti di ICAM-1, di neopterina e l'attività dell'elastasi leucocitaria non sono risultati differenti tra fumatori e non: ovvero gli indicatori dell'attivazione enzimatica (soprattutto l'elastasi) dei monociti e dei neutrofili non sembra influenzata dall'abitudine al fumo. Tuttavia le concentrazioni di sICAM-1 erano significativamente più alte nei fumatori di tabacco, riflettendo un'attivazione tabacco-correlata a livello vascolare, non influenzata dalla supplementazione di vitamina C. In particolare non si è potuto constatare come un'iperattivazione dell'elastasi leucocitaria, quale agente promotore della periodontopatia, fosse più o meno influenzata dal tabagismo e/o dalla supplementazione di vitamina C, sottraendo in tal modo evidenza scientifica a un suo ruolo benefico nel trattamento delle periodontopatie con micronutrienti antiossidanti quantomeno nei soggetti fumatori, potenzialmente più esposti al rischio.

Una prima osservazione alle suddette conclusioni è relativa alla scelta del campione all'interno del quale la presenza o meno di segni clinici di periodontopatia non era stata rilevata sia nei fumatori che nei soggetti senza tale abitudine voluttuaria. All'opposto uno studio interventistico, sull'impiego del succo di pompelmo, quale supplementazione di micronutrienti contenenti acido ascorbico, nei pazienti affetti da periodontopatia ha conseguito risultati incoraggianti (12). Sono stati esaminati infatti i livelli plasmatici di vitamina C e alcuni indici di flogosi in pazienti con parodontite prima e dopo il consumo di pompelmo. Cinquantotto pazienti con parodontite cronica sono stati assegnati al gruppo di prova (38 soggetti, di cui non fumatori  $n=21$ , fumatori  $n=17$ ) e un gruppo di controllo malato

(20 soggetti, di cui non fumatori  $n=11$ ,  $n=9$  fumatori); inoltre, sono stati reclutati 22 soggetti sani per confrontare i livelli plasmatici di vitamina C tra soggetti affetti e non. Sono state effettuate diverse valutazioni cliniche: l'indice di placca, indice di sanguinamento del solco, profondità delle tasche (al sondaggio) e sono stati determinati, nel plasma, i livelli di vitamina C all'ingresso e dopo due settimane di assunzione di spremuta concentrata di succo di pompelmo. Al basale sono stati rilevati livelli plasmatici significativamente ridotti di vitamina C nel gruppo dei pazienti affetti rispetto ai controlli sani. Generalmente, inoltre, i fumatori hanno livelli più bassi di vitamina C (media  $0,39 \pm 0,17$  mg dl<sup>-1</sup>) rispetto ai non fumatori (media  $0,56 \pm 0,29$  mg dl<sup>-1</sup>). Dopo il consumo di pompelmo i valori medi plasmatici di vitamina C sono aumentati significativamente nel gruppo di controllo rispetto ai controlli malati (non fumatori:  $0,87 \pm 0,39$  mg dl<sup>-1</sup>, fumatori:  $0,74 \pm 0,30$  mg dl<sup>-1</sup>); inoltre l'indice di sanguinamento del solco è stato ridotto nel gruppo di controllo (non fumatori: da  $1,68 \pm 0,6$  a  $1,05 \pm 0,6$ ,  $p < 0,001$ ); non si sono invece riscontrate variazioni significative nell'indice di placca e nella profondità delle tasche.

Lo studio conferma che i pazienti con parodontite sono affetti da livelli di vitamina C nel plasma al di sotto dei valori medi di normalità, soprattutto nei fumatori. L'assunzione di pompelmo porta a un aumento dei livelli di vitamina C nel plasma e migliora il sanguinamento, ma non gli altri indici clinici. In definitiva attualmente non ci sono prove definitive che avvalorino o escludano l'impiego isolato della vitamina C come micronutriente antiossidante nei soggetti affetti da periodontopatia.

Anche nel caso dell'impiego della vitamina E, impiegata come supplemento alimentare nella dieta delle cavie di laboratorio, hanno dato inizialmente risultati parzialmente discordanti. Nonostante sia stato dimostrato, infatti, che nel ratto la combinazione di vitamina E e selenio è in grado di ridurre la degradazione del collagene indotta dai ROS (13), studi più mirati al trattamento di sofferenze periodontali artificialmente indotte nella cavia hanno dato indicazioni meno rilevanti (14).

Anche nell'uomo sono stati testati i risultati dell'uso di un gel gengivale con vitamina E al 5%, un gel placebo e un gel placebo contenente comune clorexidina sulla placca sia consolidata che in via di sviluppo in 48 soggetti adulti (15). Dopo due settimane i dati clinici sono stati di nuovo raccolti e i risultati non hanno indicato alcun effetto significativo sulla placca né nei soggetti trattati con gel contenente vitamina E né con placebo; tuttavia l'uso di clorexidina allo 0,12% aveva ridotto la placca in modo significativo. Questi risultati non hanno quindi supportato l'uso della vitamina E come agente topico chemioterapico per il controllo delle malattie del periodonto.

Per quanto riguarda un altro micronutriente ad attività antiossidante, il Co-enzima Q10, i risultati sono più definiti: un primo studio, basato su biopsie multiple gengivali di pazienti con infiammazione dei tessuti periodontali, mostrava una carenza di CoQ10, a differenza di pazienti con tessuti periodontali normali (16).

Sono seguiti, nel tempo, altri studi clinici basati sulla somministrazione orale di CoQ10 a pazienti con malattia periodontale. I risultati hanno dimostrato che la somministrazione orale di CoQ10 aumenta la concentrazione di CoQ10 nella gengiva malata e sopprime efficacemente la periodontopatia avanzata (17-19). Anche la sua applicazione topica, nelle tasche periodontali, sembra avere un effetto aggiuntivo rispetto al loro semplice trattamento meccanico (curettaggio) (20).

Un recentissimo studio sulla cavia ha focalizzato infine il ruolo dell'associazione di due micronutrienti ad attività antiossidante, la vitamina C e l'acido alfa-lipoico (ALA) sulla periodontite artificialmente indotta con la tecnica della legatura del collo del dente per 5 settimane (21). Trentasei ratti albini Wistar maschi sono stati divisi casualmente in gruppi come segue: un gruppo di controllo (C), un gruppo con parodontite sperimentale (PED), dei quali una parte trattati con ALA e un'altra con ALA + vitamina C. Nei casi trattati con ALA e ALA più vitamina C il riassorbimento osseo-alveolare e la distruzione del periodonto erano nettamente più ridotti che nei controlli. Ciò sembrerebbe aprire un'ulteriore campo di appli-

cazione dell'ALA in qualità di micronutriente presente in natura nella sua forma destrogira e già di uso consolidato in altre patologie come le neuropatie periferiche e il diabete di II tipo.

In considerazione di quanto riportato in letteratura e in previsione di ulteriori sviluppi applicativi dei numerosi antiossidanti, che rientrano in diversi integratori alimentari, la terapia della periodontopatia è ancora suscettibile di notevoli progressi basati sull'impiego dei micronutrienti in diversa associazione tra loro.

## I disordini dell'articolazione temporo-mandibolare e i micronutrienti

L'articolazione temporo-mandibolare (ATM) è un'articolazione sinoviale che contiene un disco articolare che permette movimenti a cerniera e di scorrimento.

Le superfici articolari sono coperte da fibrocartilagine avascolare e non innervata, che possiede un'elevata capacità rigenerativa, superiore a quella della cartilagine ialina di altre articolazioni (22); la capsula sinoviale e la muscolatura annessa sono invece innervate e, in particolare, l'innervazione sensitiva della capsula è fornita principalmente dal nervo auricolo-temporale, derivante dal ramo mandibolare del nervo trigemino e, in misura minore, dai nervi masseterini e temporale profondo. Tale innervazione capsulare è ritenuta responsabile di un'intensa attività nocicettiva, ovvero sia dolorosa, che caratterizza molte disfunzioni a carico dell'ATM. Come in altri distretti muscolo-scheletrici, anche l'ATM può essere interessata da processi patologici a eziologia differente che ne compromettono l'integrità anatomico-funzionale. Tali alterazioni, definite genericamente disordini temporo-mandibolari (DTM), compromettono principalmente la biomeccanica articolare e/o la muscolatura masticatoria (23).

Più specificatamente possono essere classificati nel modo di seguito indicato (24).

- Gruppo I (disturbi muscolari): (Ia) dolore miofasciale, (Ib) dolore miofasciale con apertura limitata.

- Gruppo II (dislocazione del disco): (IIa) spostamento del disco con riduzione possibile; (IIb) spostamento del disco senza riduzione con apertura limitata; (IIc) spostamento del disco senza riduzione e senza apertura limitata.

- Gruppo III (artralgia, artrite, artrosi): (IIIa) artralgia; (IIIb) osteoartrite (OA); (IIIc) osteoartrosi.

Tuttavia il paziente affetto da DTM presenta una complessità di sintomi che esula dai confini dell'ambito classificativo, spesso confusi e mal distinguibili tra loro e che lo portano a rivolgersi a diversi specialisti quali otorinolaringoiatri, ortopedici, fisiatristi, sovente senza trovare provvedimenti terapeutici soddisfacenti. La sintomatologia dei DTM può includere infatti:

- limitazione nei movimenti della mandibola (apertura, chiusura, protrusione, retrusione e di lateralità) variamente combinate tra loro;
- scrosci articolari e dolore non solo in corrispondenza dell'ATM ma anche in sede sotto- e retroauricolare, con irradiazioni multiple all'emicranio corrispondente;
- cefalee temporo-occipitali;
- sintomi auricolari (tinnito, "ovattamento", ipoacusia soggettiva);
- disequilibrio e vertigine.

Qualora presente, la sintomatologia dolorosa causa impotenza funzionale con riduzione della masticazione, della fonazione e si ripercuotono negativamente sulla complessità delle attività quotidiane, determinando spesso un alto grado di disabilità. I DTM sono spesso associati a cefalea omolaterale di tipo muscolotensivo e a disturbi otologici. Sintomi quali gli acufeni, l'otalgia, l'ipoacusia, la sensazione di pienezza dell'orecchio ("orecchio ovattato") e la vertigine si associano ai DTM e la loro incidenza raggiunge l'85% dei casi (25); inoltre la comorbidità tra DTM e lesioni vestibolari periferiche, sulle strategie posturali, è stata dimostrata da tempo (26): vivere quindi con i disturbi dell'ATM è una sfida permanente per molti individui che ne sono affetti; per molti di essi, soprattutto le donne (il sesso femminile ne è infatti maggiormente colpito), l'interruzione ripetuta delle attività lavorative

e l'impatto negativo sulle relazioni familiari è causa di un deterioramento della qualità di vita (27). Uno studio epidemiologico del 1995 ha evidenziato che il 5% dei maschi e il 9% delle femmine riferiva di provare spesso, o molto spesso, tale dolore e il 30% della popolazione riferiva di aver provato tale sintomatologia almeno una volta nella vita. Il dolore a carico dell'ATM è riportato con maggiore prevalenza nella fascia di età 35-54 anni, nel 6,8% degli uomini e nel 10,4% delle donne (28); inoltre nel corso degli ultimi 20 anni (1998-2012) è stato registrato un incremento nella prevalenza dei sintomi relativi ai DTM (29). Più in particolare la prevalenza dei processi artritici dell'ATM aumenta con l'età, ma i DTM non sono affatto una malattia dell'invecchiamento: è stato infatti osservato che, nelle persone anziane, le alterazioni artritiche sono spesso presenti ma in forma asintomatica e/o con sintomatologia dolorosa lieve e la scarsa correlazione tra l'intensità dei sintomi e i reperti radiologici è una delle caratteristiche principali dei DTM (30).

All'interno dei DTM l'OA primaria o idiopatica dell'ATM è tra le forme più comuni. La sua sintomatologia è caratterizzata principalmente dal dolore e, nel tempo, dal progressivo deteriorarsi della biomeccanica mandibolare. Altre cause meno frequenti sono l'OA reumatoide, l'infettiva (batterica, fungina, tubercolare), la psoriasica, la metabolica (gottosa e diabetica). La malattia non riguarda solo la cartilagine articolare, ma coinvolge tutta l'articolazione nel suo complesso, compresi l'osso subcondrale, i legamenti, la capsula, la membrana sinoviale e il menisco.

I fattori causali ipotizzati sono molteplici, ma un'esatta eziopatogenesi è ancora da definirsi. Mentre in passato è stato più volte ipotizzato un ruolo patogenetico delle anomalie occlusali (precontatti, mancanza di elementi dentari, protesi incongrue) quali causa di interferenza abnorme sulla biomeccanica e sovraccarico dell'ATM, con conseguente degenerazione delle sue strutture anatomiche, oggi tale associazione è controversa (31,32). All'opposto le parafunzioni dentarie (bruxismo e serramento) sono da tempo considerati

fattori correlati all'OA-ATM. Molto interessante, a questo proposito, è uno studio archeopatologico condotto su di un'antica popolazione britannica (33). I resti scheletrici umani di individui adulti, ambo sessi, provenienti da cinque siti archeologici in Inghilterra (n=369) vennero studiati per valutare le associazioni tra la presenza di artrosi dell'ATM e alcune possibili variabili patogenetiche tra le quali il sesso, la perdita dei denti *ante mortem* e l'attrito dentale. La perdita dei denti e il sesso non risultarono significativamente associati con l'OA dell'ATM. Al contrario venne evidenziato che l'incidenza dei segni di attrito/logoramento dentario (indicativi di parafunzione dentale) era particolarmente elevata indipendentemente dall'invecchiamento. Una delle questioni più interessanti è la scarsa correlazione spesso presente tra la severità dei DTM e il riscontro di una patologia tissutale evidente. Questa osservazione ha fatto ipotizzare che il dolore, in alcuni pazienti con osteoartrosi dell'ATM, potrebbe derivare da un'alterata percezione del dolore da parte del sistema nervoso centrale e che tale alterazione della percezione possa essere attribuita a specifici geni ereditabili. Si pensa che anche lo stress e un'alterata occlusione dentale possano contribuire allo sviluppo di un dolore a sede temporo-mandibolare, soprattutto il dolore dei muscoli masticatori. Infine le donne soffrono di DTM più frequentemente rispetto agli uomini. Sebbene ci siano probabilmente molte ragioni per spiegare le differenze tra i due sessi nella prevalenza dei DTM, gli estrogeni sembrerebbero essere implicati nell'aumento di questi disturbi nel sesso femminile.

Uno studio recente ha analizzato i polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) del recettore degli estrogeni  $\alpha$  (XbaI/PvuII) per valutare l'associazione con i disturbi dell'ATM nelle donne e sembra confermare tale ipotesi (34). I farmaci antidolorifici fanno parte della terapia di prima linea nel dolore dei DTM e le indicazioni terapeutiche suggeriscono l'utilizzo di tali farmaci in più del 90% dei casi. I composti farmacologici più comunemente utilizzati comprendono gli anti-infiammatori non steroidei (FANS), gli inibitori della ciclo-ossigena-

si-2 (COXIB), i corticosteroidi, i miorilassanti, gli ansiolitici, gli oppiacei e gli antidepressivi triciclici, anche se mancano evidenze scientifiche sulla loro efficacia. Ciò spiega perché ancora oggi non esistono farmaci specifici approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) o dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Inoltre la popolazione anziana con OA di solito si presenta con comorbidità diverse che aumentano il rischio di interazioni tra farmaci e il verificarsi di eventi avversi gravi e ciò è causa di tali ulteriori limitazioni all'impiego dei sopracitati principi attivi. Per tale motivo è dunque necessario continuare la ricerca sulla fisiopatologia dell'OA dei DTM, sul dolore associato e sull'efficacia del trattamento farmacologico. Di seguito verranno messi a fuoco il ruolo dei meccanismi biochimici, dello stress ossidativo e dell'infiammazione nella patogenesi del dolore e delle lesioni anatomico-patologiche dei DTM e si descriveranno i recenti sviluppi nell'uso dei micronutrienti antiossidanti, della glucosamina e del condroitin solfato (CS), in particolare nel trattamento dell'OA dell'ATM.

## Meccanismi biochimici

È stato verificato che, nell'ATM, un sovraccarico di tipo meccanico dovuto, per esempio, a malocclusioni e parafunzioni quali il bruxismo e il serramento si associano, nel tempo, a lesioni degenerative a carico del tessuto articolare, in particolare a una frequente dislocazione con o senza recupero del disco interno e a processi degenerativi cronici della sinovia e del tessuto osseo condilare, quali la rarefazione e il riassorbimento. Analogamente è stato dimostrato che in tali condizioni si verifica un aumento della produzione di radicali liberi, dei ROS, della biosintesi dei cataboliti dell'acido arachidonico, il rilascio di citochine e di enzimi che degradano la matrice (collagene) di vari tessuti dell'ATM (35). Di fatto, all'interno delle articolazioni infiammate, è presente una pleora di cellule potenziali fonti di radicali liberi, compresi sinoviociti, condrociti e mastociti, così come neutrofili, e monociti

infiltranti. Alcuni di essi, in particolare i neutrofili, producono un eccesso di ossido nitrico (NO) il cui effetto è analgesico in basse concentrazioni o, all'opposto, generatore di iperalgesia ad alte dosi (36). Livelli aumentati di nitrati e nitriti, indice di formazione di NO, sono stati rilevati nell'essudato infiammatorio, nei dischi articolari, nei condrociti delle cartilagini articolari e nelle cellule sinoviali delle ATM, il cui stato infiammatorio era stato indotto dall'iniezione intra-articolare di zymosan, un polisaccaride tra i più usati per indurre modelli sperimentali di OA nella cavia. Un altro modello di artrite, sperimentalmente indotta nell'ATM, che indica il ruolo fondamentale dei ROS, prevede l'iniezione intra-articolare di interleuchina 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), (37). In un primo test, mediante l'inoculazione di IL-1 $\alpha$  umana ricombinante nell'ATM è stata sperimentalmente indotta l'artrite dell'ATM in un gruppo di topi; nel gruppo di topi di controllo invece è stata iniettata esclusivamente soluzione fisiologica. È stato quindi osservato, grazie alla Risonanza Paramagnetica Elettronica (una tecnica spettroscopica impiegata per individuare e analizzare specie chimiche contenenti uno o più elettroni spaiati, come i radicali liberi) che i radicali rilevati nel liquido sinoviale avevano una forma a quartetto con struttura 1,2:2,1, caratteristica dei radicali idrossili. L'intensità di segnale all'RPE dei radicali idrossili nel liquido sinoviale dei topi trattati con IL-1 era significativamente più elevata rispetto a quella del gruppo di controllo ( $p < 0,01$ ). Il risultato dello studio con RPE ha inoltre rilevato che il radicale idrossile aumentava in maniera tempo-dipendente in presenza della superossido-dismutasi (SOD), lo scavenger dell'anione superossido e che la formazione dei radicali idrossili risultava fortemente inibita dalla deferoxamina, agente chelante del ferro. Sono stati inoltre riscontrati livelli di ferro libero (Fe<sup>2+</sup> e Fe<sup>3+</sup>) più alti nel liquido sinoviale dei topi con artrite rispetto ai controlli ( $p < 0,05$ ). L'analisi dei dati ha fatto ipotizzare che la presenza del radicale idrossile, rilevato nel liquido sinoviale dei topi con artrite dell'ATM indotta dalla IL-1, fosse dovuta a una reazione di Fenton, nella quale l'anione superossido viene tramutato in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dalla SOD. Pertanto gli idrossili potrebbero esse-



re generati dalla reazione di  $H_2O_2$  con gli ioni ferro liberi. Questi risultati forniscono una dimostrazione definitiva del coinvolgimento dei ROS nell'artrite dell'ATM IL-1 indotta. Successivamente la RPE è stata utilizzata per studiare la composizione del fluido sinoviale di esseri umani affetti da OA dell'ATM, fornendo analoghi risultati riguardo alla presenza di radicali liberi, in particolare degli idrossili (38).

In base a quanto detto, una prima possibile proprietà positiva dell'enantiomero R-(+), l'unica forma naturale dell'ALA, è costituita dalla sua attività chelante il ferro, come nel caso della defexoramina (39). In tal modo la sua somministrazione può bloccare, o ridurre, la formazione dei radicali idrossili, che sono ora considerati di importanza cruciale per la progressione dell'OA dell'ATM. L'acido lipoico è una vitamina liposolubile molto piccola, che si compone solamente di otto atomi di carbonio e due di zolfo. In natura esiste sotto due forme, come disolfuro ciclico (forma ossidata) o come catena aperta con il nome di acido diidrolipoico, che mostra due gruppi sulfidrilici in posizione 6 e 8; le due forme sono però facilmente interconvertibili tramite reazioni redox. L'acido lipoico partecipa a diversi meccanismi antiossidativi, quali la rigenerazione del glutatione ridotto (GSH) e dell'acido ascorbico. Il suo impiego come micronutriente con capacità di contrastare le infiammazioni articolari, è stato verificato in cavia affette da artrite reumatoide (40). L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da infiammazione cronica e distruzione articolare che rappresenta una delle cause più frequenti di OA dell'ATM. In questo studio è stata valutata la possibilità di una supplementazione dietetica con ALA nel sopprimere la patologia indotta nei topi. I topi sono stati divisi casualmente in 3 gruppi:

- 1) un gruppo di controllo è stato alimentato con una dieta normale;
- 2) un secondo gruppo è stato alimentato con assunzione media di 160 mg/kg/die di ALA;
- 3) un ulteriore gruppo con un'assunzione media di 800 mg/kg/giorno di ALA.

I due gruppi alimentati con supplementazione di ALA hanno mostrato una minore incidenza e la gravità di artrite rispetto al gruppo con alimentazione normale. I risultati radiografici hanno evidenziato una diminuzione drastica e una distruzione ossea e tali risultati sono stati confermati dai dati istopatologici. Inoltre i topi nutriti con ALA hanno evidenziato una ridotta produzione di varie citochine proinfiammatorie, il cui ruolo, nella patogenesi dell'OA e dell'ATM è ormai accertato.

Recentemente numerosi lavori hanno studiato il ruolo potenziale degli agenti condroprotettivi nel ricostituire la cartilagine articolare e nel rallentare il processo degenerativo. La glucosamina orale è un supplemento dietetico e non farmacologico. Negli Stati Uniti è illegale vendere i supplementi dietetici come terapia per qualsiasi patologia o disturbo. Generalmente le forme commerciali della glucosamina sono la glucosamina solfato, la glucosamina-idrocloridrato (GHCL) e la N-acetilglucosamina. La glucosamina è spesso venduta in associazione con altri supplementi come il CS o il metil-sulfonilmetano. La glucosamina ( $C_6H_{13}NO_5$ ) è un amminozucchero ed è un importante precursore per la sintesi biochimica delle proteine glicosilate e dei lipidi. Fa parte della struttura polisaccaridica del chitosano e della chitina, che costituiscono l'esoscheletro dei crostacei e di altri artropodi, la parete cellulare dei funghi e di altri organismi superiori. La glucosamina costituisce uno dei monosaccaridi più numerosi: è prodotta commercialmente dall'idrolisi dell'esoscheletro dei crostacei o, meno comunemente, dalla fermentazione del grano come il mais e il frumento. In generale l'impiego della glucosamina e del CS, nelle patologie articolari, è ritenuto causa di una progressiva e graduale diminuzione del dolore e della dolorabilità, con un miglioramento della mobilità che persiste anche dopo la sospensione dei farmaci. Le principali critiche, rivolte alla maggior parte degli studi che ne hanno testato l'efficacia, riguardano le piccole dimensioni del campione selezionato e il follow-up a breve termine.

I risultati positivi, riportati in letteratura, mostrano che la glucosamina ha portato dei benefici (un miglioramento

complessivo >50% per quanto riguarda i punteggi relativi alla sintomatologia) nei pazienti con OA e che, in alcuni casi, la sua azione può essere equivalente o superiore a quella dell'ibuprofene (41).

In uno studio pilota è stata prescritta una dose giornaliera di 1.500 mg di GHCL e di 1.200 mg di CS, con una durata di trattamento di 12 settimane in soggetti con diagnosi di capsulite, dislocazione del disco, od OA dolorosa dell'ATM (42). Quarantacinque soggetti sono stati arruolati nello studio e sono stati randomizzati nel gruppo con il farmaco o in quello con il placebo. I pazienti che assumevano CS-GHCL hanno mostrato un miglioramento del dolore misurato mediante il questionario sul dolore di McGill, basato su dolorabilità, rumori prodotti dall'ATM, e numero di assunzioni giornaliere di farmaci in aggiunta alla quota prescritta. Risultati simili sono stati ottenuti in un campione di 50 pazienti affetti da OA dell'ATM, usando la stessa combinazione quantitativa di sostanze (43). Al contrario è emerso che la somministrazione isolata di glucosamina con un apporto giornaliero di 1.200 mg, quindi inferiore a quella impiegata negli

altri due studi, non sembra essere superiore al placebo nel ridurre i segni e i sintomi dell'osteoartrite dell'ATM nei brevi tempi del trial (44).

## Conclusioni

Oggi conosciamo sempre più dati riguardo al ruolo dello stress ossidativo nella patogenesi sia delle periodontopatie che dei DTM, con particolare attenzione all'osteoartrite. Tuttavia l'approccio terapeutico tradizionale, in entrambi i casi, rimane spesso privo di un beneficio apprezzabile. Al contrario le nuove evidenze indicano chiaramente che l'impiego dei micronutrienti, siano essi tipicamente dotati di attività antiossidante o rappresentati dall'associazione della glucosamina con il CS ne suggeriscono un ulteriore campo di applicazione. Mancano, invece, studi clinici riguardo all'effetto dell'acido lipoico sull'OA dell'ATM, nonostante sia ben documentata la sua potente azione protettiva nei confronti dei ROS e i primi esperimenti sugli animali lasciano ipotizzare risultati più che incoraggianti.

## Bibliografia

1. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidant. New York Academic Press, 1981.
2. Lamster IB, Novak MJ. Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1992;3:31-60.
3. Bartold PM, Wiebkin OW, Thonard JC. The effect of oxygen-derived free radicals on gingival proteoglycans and hyaluronic acid. *J Periodontol Res* 1984;19:390-400.
4. Waddington RJ, Moseley R, Embery G. Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Dis* 2000;6:138-151.
5. Jain SK, Palmer M. The effect of oxygen radicals metabolites and vitamin E on glycosylation of proteins. *Free Radic Biol Med* 1997;22:593-596.
6. Rittié L, Monboisse JC, Gorisse MC, Gillery P. Malondialdehyde binding to proteins dramatically alters fibroblast functions. *J Cell Physiol* 2002;191(2):227-236.
7. Sculley DV, Langley-Evans SC. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clin Sci (Lond)* 2003;105:167-172.
8. Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG et al. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol* 1991;62:293-299.
9. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontology* 2000;71:1699-1707.

10. Papapanou PN. Epidemiology of periodontal diseases: an update. *J Int Acad Periodontol* 1999;1:110-6.
11. Scott DA, Poston RN, Wilson RF, Coward PY, Palmer RM. The influence of vitamin C on systemic markers of endothelial and inflammatory cell activation in smokers and non-smokers. *Inflamm Res* 2005;54:138-44.
12. Staudte H, Sigusch BW, Glockmann E. Grapefruit consumption improves vitamin C status in periodontitis patients. *Br Dent J* 2005;27:213-217.
13. Asman B, Wijkander P, Hjerpe A. Reduction of collagen degradation in experimental granulation tissue by vitamin E and selenium. *J Clin Periodontol* 1994;2:45-47.
14. Cohen ME, Meyer DM. Effect of dietary vitamin E supplementation and rotational stress on alveolar bone loss in rice rats. *Arch Oral Biol* 1993;38:601-606.
15. Cohen RE, Ciancio SG, Mather ML, Curro FA. Effect of vitamin E gel, placebo gel and chlorhexidine on periodontal disease. *Clin Prev Dent* 1991;13:20-24.
16. Nakamura R, Littarru GP, Folkers K, Wilkinson EG. Deficiency of coenzyme Q in gingiva of patients with periodontal disease. *Int J Vitam Nutr Res* 1973;43:84-92.
17. Wilkinson EG. Bioenergetics in clinical medicine.II. Adjunctive treatment with coenzyme Q in periodontal treatment. *Res Commun Chem Path Pharmac* 1975;12:111-124.
18. Shizukuishi S, Hanioka T, Tsunemitsu A, Fukunaga Y, Kishi T, Sato N. Clinical effect of Coenzyme Q10 on periodontal disease; evaluation of oxygen utilisation in gingiva by tissue reflectance spectrophotometry. In: Shizukuishi S, Hanioka T, Tsunemitsu A. Biomedical and clinical aspects of Coenzyme Q. Vol. 5. Amsterdam: Elsevier; 1986 pp. 359-368.
19. McRee JT, Hanioka T, Shizukuishi S, Folkers K. Therapy with Coenzyme Q10 for patients with periodontal disease. 1. Effect of Coenzyme Q10 on subgingival micro-organisms. *J Dent Health* 1993;43:659-666.
20. Hanioka T, Tanaka M, Ojima M, Shizukuishi S, Folkers K. Effect of topical application of coenzyme Q10 on adult periodontitis. *Mol Aspects Med* 1994;15(Suppl:s)241-248.
21. Akman S, Canakci V, Kara A, Tozoglu U, Arabaci T, Dagsuyu IM. Therapeutic effects of alpha-lipoic acid and vitamin C on alveolar bone resorption after experimental periodontitis in rats. A biochemical, histochemical and stereologic study. *J Periodontol* 2012 Jun 15. [Epub ahead of print]
22. Pertes SA, Gross SG. Functional anatomy and biomechanics of the temporomandibular joint. In: Pertes SA, Gross SG. Clinical Management of Temporomandibular Disorders and Orofacial Pain. Chicago III.; Quintessence Pub. 1995:1-12.
23. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord* 1992;6(4):301-355.
24. Truelove E. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: validity of axis I. *Diagnoses J Orofac Pain* 2010;24:35-47.
25. Kitsoulis P, Marini A, Iliou K et al. Signs and symptoms of temporomandibular joint disorders related to the mouth opening degree and hearing loss. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders* 2011;11:5.
26. Monzani D, Guidetti G, Chiarini L, Setti G. Combined effect of vestibular and craniomandibular disorders on postural behaviour. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003;23:4-9.
27. John MT, Reissmann DR, Schierz O, Wassell RW. Oral health-related quality of life in patients with temporomandibular disorders. *Journal of Orofacial Pain* 2007; 21(1):46-54.
28. Goulet JP, Lavigne GJ, Lund JP. Jaw pain prevalence among French-speaking Canadians in Québec and related symptoms of temporomandibular disorders. *J Dent Res* 1995;74(11):1738-1744.
29. Anastassaki Köhler, Hugoson A, Magnusson T. Prevalence of symptoms indicative of temporomandibular disorders in adults: cross-sectional epidemiological investigations covering two decades. *Acta Odontol Scand* 2012;70:213-223.
30. Zarb G, Carlsson G. TMD Disorders: osteoarthritis. *J Orofacial Pain* 1999;13:295-306.
31. De Boever J A, Carlsson GE, Klineberg IJ. Need for occlusal therapy and prosthodontic treatment in the management of temporomandibular disorders. Part I. Occlusal interferences and occlusal adjustment. *J Oral Rehab* 2000;27:367-379.
32. Zhang J, Jiao K, Zhang M et al Occlusal effects on longitudinal bone alterations of the temporomandibular joint. *J Dent Res* 2013 Jan 22.
33. Hodges DC. Temporomandibular joint osteoarthritis in a British skeletal population. *Am J Phys Anthropol* 1991;85:367-377.
34. Ribeiro-Dasilva MC, Peres Line SR, Leme Godoy dos Santos MC et al. Estrogen receptor- $\alpha$  polymorphisms and predisposition to TMJ Disorder. *J Pain* 2009;10:527-533.
35. Milam SB, Zardeneta G, Schmitz JP. Oxidative stress and degenerative temporomandibular joint disease: a proposed hypothesis. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:214-223.

- 36.** da S Rocha JC, Peixoto MEB, Jancar S. Dual effect of nitric oxide in articular inflammatory pain in zymosan-induced arthritis in rats. *Br J Pharmacol* 2002;136:588-596.
- 37.** Kawai Y, Kubota E, Okabe E. Reactive oxygen species participation in experimentally induced arthritis of the temporomandibular joint in rats. *J Dent Res* 2000;79:1489-1495.
- 38.** Lee MC, Kawai Y, Shoji H et al. Evidence of reactive oxygen species generation in synovial fluid from patients with temporomandibular disease by electron spin resonance spectroscopy. *Redox Rep* 2004;9:331-336.
- 39.** Kundiev IuI, Lubianova IP, Mikhaïlik OM Berlition R 300 oral --alpha-lipoic acid preparation for the correction of body changes associated with high serum iron content. *Med Tr Prom Ekol* 2001;1:14-18.
- 40.** Hah YS, Sung MJ, Lim HS. Dietary alpha lipoic acid supplementation prevents synovial inflammation and bone destruction in collagen-induced arthritic mice. *Rheumatol Int* 2011;31:1583-1590.
- 41.** Thie NM, Prasad NG, Major PW. Evaluation of glucosamine sulfate compared to ibuprofen for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized double blind controlled 3 month clinical trial. *J Rheumatol* 2001;28:1347-1355.
- 42.** Nguyen P, Mohamed SE, Gardiner D, Salinas TA. Randomized double-blind clinical trial of the effect of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride on temporomandibular joint disorders: a pilot study. *Cranio* 2001;19:130-139.
- 43.** Shankland WE 2nd. The effects of glucosamine and chondroitin sulfate on osteoarthritis of the TMJ: a preliminary report of 50 patients. *Cranio* 1998;16:230-235.
- 44.** Cahlin BJ, Dahlström L. No effect of glucosamine sulfate on osteoarthritis in the temporomandibular joints--a randomized, controlled, short-term study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:760-766.

**NPT** NUOVE  
PROSPETTIVE  
IN TERAPIA

Anno XXIII - n. 1/2013  
Reg. del Trib. di Roma n. 337 del 1/6/1991  
Poste Italiane S.p.A - Spedizione in A.P. 70% - Roma  
Pubblicazione semestrale

©2013 **MEDI**PRINT S.r.l. a socio unico - Cod. 44/13  
Direttore Editoriale: Antonio Guastella  
Via Cossignano, 26-28 - 00138 Roma  
tel. 06.8845351-2 - fax 06.8845354  
mediprint@mediprint.it • www.mediprint.it

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in  
alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Condizioni di abbonamento anno 2013: € 22,00

Gli abbonamenti non disdetti entro il 31 dicembre di ogni anno si intendono tacitamente  
rinnovati per l'anno successivo.

Stampa: CSC Grafica Srl  
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (RM)

Estratto finito di stampare nel mese di maggio 2013

# DESTIOR®(+)

Acido R-Tioctico



Cod. MD580035



## Posologia

Una compressa al giorno  
per 2 mesi di trattamento



Prodotto nutrizionale

