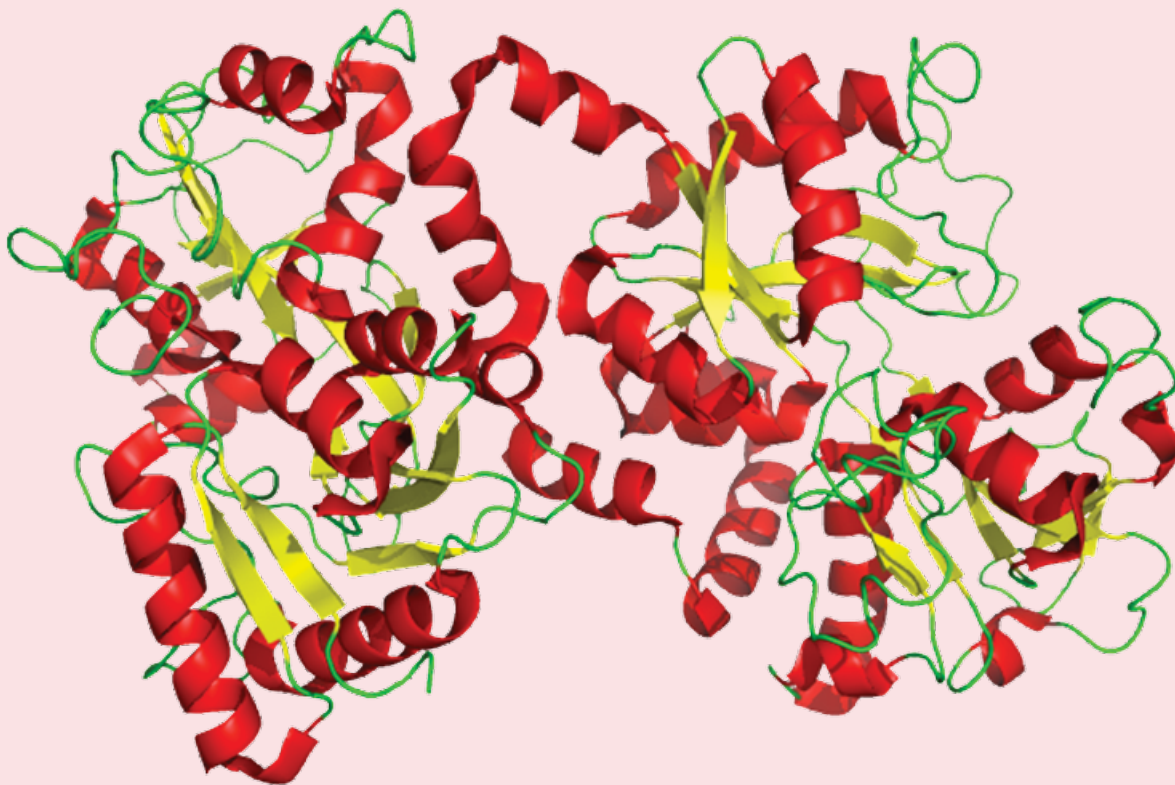




FOCUS ON

Lattoferrina e cavo orale

Piera Valenti



1.

MAR

LATTOFERRINA E CAVO ORALE: PREMESSA

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

2.

APR

LATTOFERRINA E ALITOSI

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

3.

MAG

LATTOFERRINA E GENGIVITI

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

4.

GIU

LATTOFERRINA E PARODONTOPATIE

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

5.

SET

LATTOFERRINA E BLACK STAINS

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

6.

OTT

LATTOFERRINA E ATLETI

Patologie del cavo orale negli atleti.


CONCLUSIONI

SOMMARIO



FOCUS ON

Lattoferrina e alitosi

 piera.valenti@uniroma1.it



Piera Valenti**

Stefania Pernarella*

Denise Corridore*

Luigi Rosa**

Livia Ottolenghi*

“La Sapienza”

Università di Roma

* Dipartimento di Scienze

Odontostomatologiche e Maxillo Facciali

**Dipartimento di Sanità Pubblica

e Malattie Infettive

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

Per alitosi si intende un odore sgradevole emesso durante la respirazione da un soggetto di ogni sesso ed età. La sua frequenza, in genere, aumenta con l'aumentare dell'età. Quando il cattivo odore origina direttamente dal cavo orale, esso è in genere dovuto alla presenza di residui di cibo che vengono utilizzati dai batteri della placca presenti ad elevata concentrazione a causa di una scarsa igiene orale, di una scarsa salivazione, di un particolare microbiota linguale, di carie non individuate, di infezioni locali, di gengive infiammate, di protesi incongrue e del consumo di bevande alcoliche. L'alitosi può anche essere dovuta a secchezza della bocca e della lingua, al tabagismo e al consumo abituale di cibi alitogeni come aglio e cipolla, ma in tal caso essa è riconoscibile perché transitoria e non permanente.

x

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

x

Gomme, caramelle, dentifrici e collutori contro l'alitosi: limiti e rischi

x

La somministrazione di *Lactobacillus reuteri* contro l'alitosi: innovazione e dati contraddittori sull'efficacia

x

La somministrazione della lattoferrina contro l'alitosi: innovazione ed efficacia

x

Trial clinico pilota sull'efficacia della somministrazione orale della lattoferrina

x

Risultati

Inoltre, nell'alitosi, la superficie linguale, a causa delle numerose papille presenti, che ne aumentano grandemente la superficie, rappresenta la riserva ottimale per i batteri Gram-negativi anaerobi facoltativi od obbligati che producono composti volatili solforati a causa della loro attività proteolitica.

Tuttavia, l'alitosi può essere anche causata da disordini sistemici come infezioni del tratto respiratorio superiore, incluse sinusiti, tonsilliti e bronchiettasie (1), ma anche da insufficienza renale, insufficienza epatica e diabete (2).

Recenti studi suggeriscono che in pazienti con malattie gastro-intestinali, la colonizzazione gastrica da *Helicobacter pylori* può essere la principale eziologia dell'alitosi (2, 3, 4, 5). *H. pylori* è un batterio microaerofilo, spiraliforme, mobile, Gram-negativo, identificato come la più frequente causa di gastriti, responsabile dell'ulcera peptica e del cancro dello stomaco (6). In uno studio clinico è stato stabilito che, in pazienti con l'alitosi, l'assenza di carie o di patologie del cavo orale, induce a supporre la presenza di *H. pylori*. Nei pazienti a cui viene diagnosticato *H. pylori*, la conseguente terapia antibiotica elimina sia il batterio che il male odore (2, 3). Tuttavia, la scomparsa dell'alitosi dopo una terapia antibiotica non permette un nesso di causa ed effetto in pazienti con infezione da *H. pylori*, in quanto la prolungata terapia antibiotica richiesta per eradicarla potrebbe eliminare anche i batteri che colonizzano il cavo orale. Altri studi suggeriscono che l'alitosi può essere associata anche al reflusso esofageo (7).

In sintesi, i dentisti dovrebbero porre più attenzione all'anamnesi del paziente e, in assenza di disordini del cavo orale, suggerire una visita specialistica al fine di prevenire le severe patologie indotte da *H. pylori*, come il cancro dello stomaco. È anche importante ricordare che le infezioni da *H. pylori*, in una prima fase, possono anche essere asintomatiche e l'alitosi potrebbe, invece, esserne un segnale precoce che può suggerire un'immediata ed utile terapia antibiotica. Tuttavia, la diagnosi di alitosi è anche complicata dalla varietà di parametri coinvolti, come le specie molecolari volatili, le difficoltà di campionamento, le variazioni temporali e l'assenza di metodi efficaci di riferimento.

L'unico metodo affidabile per la misura dei solfiti volatili è rappresentato dalle analisi mediante un gas cromatografo, ma questa tecnica è costosa e richiede tempi lunghi.

In alternativa, si può utilizzare per un'analisi rapida dell'alitosi Interscan Halimeter, che testa il livello dei composti solforati che provocano il male odore, ma questo apparecchio è meno affidabile del gas cromatografo e richiede una numerosa serie di regole a cui il paziente deve attenersi prima dell'esame.

Ne consegue che, nella maggioranza delle diagnosi, la percezione del mal odore è basata su saggi di stimoli olfattivi soggettivi e, pertanto, ampiamente variabili.

Di norma, anche se soggettiva, la percezione del mal odore si classifica in accordo ad una scala semi-discreta di quattro valori, così come riportato nella tabella 1.

Per una diagnosi di alitosi dovrebbero essere fondamentali anche le analisi microbiologiche, che non sempre vengono eseguite, per valutare la presenza e la quantità di patina batterica che riveste

Valore	Descrizione
0	Nessun odore sgradevole
1	Odore lieve evidente all'olfatto
2	Odore sgradevole
3	Odore estremamente sgradevole

Tab. 1 Percezione qualitativa dell'alitosi.

la superficie dorsale della lingua. Infatti, si possono determinare:

- l'assenza di patina su tutta la superficie dorsale;
- la presenza della patina nel terzo anteriore o nel terzo posteriore del dorso della lingua;
- la presenza di una patina di basso spessore su tutta la superficie dorsale della lingua;
- la presenza di una patina di notevole spessore su tutta la superficie dorsale della lingua.

Inoltre, i batteri che colonizzano la superficie della lingua non solo sono adesi ma si sviluppano formando un biofilm che può contribuire significativamente ad un odore sgradevole.

Di seguito vengono descritti i più comuni test di valutazione del male odore.

Wrist-lick test

Qualora il biofilm colonizzi il terzo anteriore della lingua, la valutazione organolettica viene eseguita a 5 cm di distanza e 5 secondi dopo che il paziente ha leccato il proprio polso. L'odore prodotto dal biofilm, situato nel terzo posteriore del dorso della lingua, viene determinato mediante strofinamento con un cucchiaino monouso sul dorso della lingua e testato a 5 cm di distanza dal cucchiaino dopo 5 secondi dal prelievo.

Count-to-twenty test

Il Count-to-twenty test, invece, valuta l'odore prodotto dall'aria espirata durante l'eloquio. Il paziente conta ad alta voce fino a venti. Il clinico rileva l'odore a 10 cm dalla bocca del paziente e annota il numero specifico che corrisponde all'odore percepito in accordo alla tabella 1.

Floss test

L'odore prodotto dai microrganismi della placca dento-gengivale viene diagnosticato sul filo interdentale 5 secondi dopo il suo utilizzo e a 5 cm di distanza dal naso dell'esaminatore.

Nella terapia dell'alitosi, il trattamento con antibiotici può essere anche consigliato ma, essendo i batteri usualmente in biofilm, è noto che la terapia non solo è inefficace (8, 9), ma potrebbe comportare anche un'inibizione dei batteri commensali che, invece, proteggono il cavo orale dall'aggressione e colonizzazione dei batteri patogeni.

Se da una parte è imperativa una terapia antibiotica nel caso di un soggetto con un'alitosi e concomitante infezione da *H. pylori*, per

quanto detto in precedenza, non dovrebbe essere utilizzata nel caso di alitosi causata da disordini del microbiota della placca, da una scarsa igiene orale, da una scarsa salivazione, da un particolare microbiota linguale, da carie non individuate, da gengive infiammate, da protesi incongrue e dal consumo di bevande alcoliche.

Di seguito vengono elencati l'efficacia, i limiti e gli eventuali rischi di altre terapie anti alitosi come l'uso di gomme, caramelle, dentifrici e collutori, *Lactobacillus reuteri* e lattoferrina.

GOMME, CAMELLE, DENTIFRICI E COLLUTORI CONTRO L'ALITOSI: LIMITI E RISCHI

Ogni tipo di caramella o gomma da masticare può creare solo un momentaneo mascheramento dell'alitosi in quanto, ovviamente, non ne eradica le cause.

I dentifrici a base di proteine salivari contenenti il sistema lattoperossidasi-tiocianato sono da evitare in quanto, inducendo un aumento della produzione del perossido d'idrogeno del 60%, uccidono i batteri sensibili al perossido d'idrogeno, selezionano un microbiota resistente e danneggiano gli epitelii buccali (10).

In genere, dentifrici e collutori ad attività antibatterica sono la terapia più frequentemente prescritta, anche se è ben noto, come già riportato, che entrambi sono inefficaci nei confronti del biofilm batterico, persistente agente eziologico dell'alitosi, che rappresenta il più comune stile di vita del microbiota orale (8). Occorre, inoltre, sottolineare che il soggetto sottoposto per lunghi periodi a queste terapie rischia di selezionare una flora batterica, microbiota, resistente agli agenti antibatterici e di diminuire o eliminare i batteri commensali che rappresentano un'importante protezione del cavo orale dall'ingiuria di batteri, miceti e virus (11).

L'eliminazione dei batteri commensali aumenta il rischio di colonizzazione da parte di batteri patogeni delle mucose del cavo orale, incluse le gengive e la superficie della lingua.

LA SOMMINISTRAZIONE DI *LACTOBACILLUS REUTERI* CONTRO L'ALITOSI: INNOVAZIONE E DATI CONTRADDITTORI SULL'EFFICACIA

Come riportato precedentemente, l'alitosi è provocata dalla presenza di una patina batterica linguale di diverso spessore e localizzazione, fortemente influenzata dallo sviluppo di batteri in biofilm. La somministrazione giornaliera di *Lactobacillus reuteri* viene prescritta per reintegrare il microbiota orale danneggiato e per inibire la formazione di biofilm.

Trattamento: in genere viene consigliata una somministrazione giornaliera di più di 200 milioni di *Lactobacillus reuteri* per un mese o più. La somministrazione giornaliera per lunghi periodi viene richiesta in quanto per *Lactobacillus reuteri* non è stata mai dimostrata, nel cavo orale, un'elevata efficienza di adesione, fondamentale per reintegrare il microbiota.

Tuttavia, l'elevata concentrazione di questo batterio potrebbe pro-

vocare una disbiosi orale facendo prevalere *Lactobacillus reuteri* che, nel cavo orale di soggetti sani, non è così altamente concentrato a differenza di quanto osservato nell'intestino (12).

Lactobacillus reuteri sintetizza, inoltre, la reuterina, sostanza antibatterica, utilizzando glicerolo e glucosio, il cui catabolismo produce acido lattico con conseguente abbassamento del pH della saliva, rischio di erosione dello smalto ed attivazione di un processo cariogeno (13).

Effetti indesiderati: anche se non sono stati evidenziati effetti indesiderati, i risultati di letteratura sull'opportunità di una somministrazione orale di *Lactobacillus reuteri* sono molto contraddittori a causa di una possibile acidificazione della saliva da parte dell'acido lattico prodotto dal batterio, dell'induzione di una disbiosi e della scarsità di trial clinici rilevanti.

Veridicità dei dati sperimentali:

- per ciò che riguarda la riduzione del biofilm a seguito di una somministrazione di *Lactobacillus reuteri* non esistono dati scientifici a supporto;
- al fine di accertare i benefici di una somministrazione di *Lactobacillus reuteri*, anche se la sua efficacia è messa in dubbio da un'importante review (14), occorre un ulteriore e più ampio approfondimento scientifico in modelli in vitro e in vivo.

LA SOMMINISTRAZIONE DELLA LATTOFERRINA CONTRO L'ALITOSI: INNOVAZIONE ED EFFICACIA

Recentemente è stato dimostrato come la lattoferrina nella saliva di soggetti affetti da patologie orali sia presente ad una concentrazione inferiore a quella determinata nei soggetti sani (20 µg/ml). In particolare, i livelli di lattoferrina sono alterati nei soggetti affetti da patologie orali (15, 16). La diminuzione della concentrazione di Lf è particolarmente importante in quanto, come già riportato nel primo articolo (17), essa possiede anche una potente attività antiinfiammatoria ed è ormai accertato che tutte le patologie del cavo orale sono associate all'infiammazione (18). La somministrazione di lattoferrina mediante compresse orosolubili sta emergendo come un trattamento innovativo ed efficace nella cura dell'alitosi, in quanto ristabilisce la concentrazione fisiologica della lattoferrina nella saliva.

Trattamento: dopo accurata igiene orale, si deve assumere una compressa orosolubile contenente 50 mg di lattoferrina e lasciarla dissolvere nella saliva senza masticarla. La saliva, contenente la lattoferrina dissolta, deve essere ingoiata come accade normalmente. Infatti, ogni giorno circa 1.500 ml di saliva contenente la lattoferrina vengono secreti dalle ghiandole salivari ed ingoiati.

La terapia può essere effettuata acquisendo una compressa orosolubile al giorno sempre dopo un'accurata igiene orale o più volte al giorno dopo ogni spazzolamento dentale. La bocca non deve essere sciacquata per almeno 15 minuti dopo l'assunzione della compressa.

La contemporanea attività antibatterica, anti biofilm e antiinfiammatoria della lattoferrina rende questa proteina naturale unica e la sua somministrazione molto efficace nella prevenzione e cura dell'alitosi.

Criticismi ed effetti indesiderati:

- non è stato evidenziato alcun criticismo;
- la lattoferrina è un componente naturale della saliva che, somministrato per os, non ha mai mostrato effetti indesiderati;
- i risultati ottenuti con la somministrazione di lattoferrina mostrano come sia importante ristabilire nella saliva la sua concentrazione fisiologica al fine di un ripristino dell'attività antimicrobica e della capacità di modulare l'aggregazione batterica e lo sviluppo di biofilm, dovute alla sua capacità di chelare due ioni ferrici per molecola;
- l'inibizione o la diminuzione della formazione di biofilm da parte della lattoferrina è una funzione importantissima e, anche se fosse necessaria una terapia con collutori o antibiotici, la loro associazione ne aumenta l'efficacia sia nell'inibire la replicazione che la formazione di biofilm;
- la potente attività antiinfiammatoria della lattoferrina permette inoltre di riportare la concentrazione delle citochine proinfiammatorie a valori fisiologici con risoluzione dei danni degli epitelii provocati dall'infiammazione patologica distruttiva dovuta a disordini del microbiota orale.

TRIAL CLINICO PILOTA SULL'EFFICACIA DELLA SOMMINISTRAZIONE ORALE DELLA LATTOFERRINA

Recentemente, presso il Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo Facciali della Sapienza Università di Roma, sotto la guida della professoressa Livia Ottolenghi, è stato eseguito un trial preclinico, oggetto di una tesi sperimentale presentata dalla dottoressa Stefania Pernarella, al fine di verificare l'efficacia di una somministrazione, due volte al giorno, di 50 mg di lattoferrina contenuta in compresse orosolubili, nei confronti dell'alitosi, scelta come parametro ed indice di accumulo batterico nelle varie nicchie della bocca.

A tal fine, sono stati selezionati 31 soggetti adulti, di età compresa tra i 18 ed i 65 anni, affetti da alitosi di vario grado, distribuiti casualmente in due gruppi:

- Gruppo A: assenza di terapia, ma seguito per una corretta igiene orale e per un salutare stile di vita ;
- Gruppo B: terapia con lattoferrina.

I criteri di esclusione applicati sono stati:

- soggetti con malattie sistemiche;
- soggetti in trattamento farmacologico con antiinfiammatori, antidepressivi, ansiolitici, antistaminici e antibiotici che sono noti alterare il flusso, la composizione della saliva e del microbiota orale;
- soggetti che, al momento dello studio, erano sottoposti a trattamenti topici o sistemici a base di composti contenenti fluoro e/o clorexidina.

SCHEDA PAZIENTE				
Età:				
Sesso:				
Professione				
Rilevazione ai tempi 0, dopo 5 gg e dopo 10 gg				
Wrist-lick test				
Valore	Descrizione	0	5 gg	10 gg
0	Non evidenza odore sgradevole			
1	Odore lieve evidente all'olfatto			
2	Odore sgradevole			
3	Odore estremamente sgradevole			
Count-to-twenty test				
Valore	Descrizione	0	5 gg	10 gg
0	Non evidenza odore sgradevole			
1	Odore lieve evidente all'olfatto			
2	Odore sgradevole			
3	Odore estremamente sgradevole			
Floss test				
Valore	Descrizione	0	5 gg	10 gg
0	Non evidenza odore sgradevole			
1	Odore lieve evidente all'olfatto			
2	Odore sgradevole			
3	Odore estremamente sgradevole			

Fig. 1 Scheda paziente

Ai soggetti selezionati era stato richiesto un consenso informato scritto per lo studio e di astenersi da ogni manovra di igiene orale nelle 24 ore precedenti l'inizio del trial.

I pazienti del Gruppo B sono stati sottoposti alla somministrazione, due volte al giorno, di compresse orosolubili contenenti ciascuna 50 mg di lattoferrina, che dovevano essere lasciate dissolvere nella saliva senza masticarle. Le compresse sono state assunte la mattina dopo circa 20 minuti dallo spazzolamento e la sera prima di andare a letto senza mai risciacquare. Per almeno 15 minuti dopo l'assunzione della compressa era fatto divieto di assumere liquidi.

Il Gruppo A, invece, è stato seguito nel periodo della sperimentazione soltanto con istruzioni di igiene orale e motivazioni ad un salutare stile di vita.

Durante la sperimentazione, ai pazienti è stato fatto divieto di usare collutori, gel, spray antimicrobici o antiinfiammatori di qualsiasi tipo.

Sono stati eseguiti tre controlli sperimentali a diversi tempi:

- T0 = valutazione organolettica iniziale dei soggetti inclusi nel Gruppo A o B ed inizio della somministrazione della lattoferrina nel Gruppo B;
- T1 = ripetizione dei test a 5 giorni;
- T2 = ripetizione dei test a 10 giorni.

La valutazione clinica dell'alitosi è stata effettuata attraverso il metodo organolettico o metodo edonico, in accordo alle modalità precedentemente descritte (Count-to-twenty test, Wrist-lick test e Floss test) ed i risultati sono stati registrati in accordo alla scala semi-discreta descritta nella tabella 1.

Il paziente veniva esaminato in condizioni standard, al mattino, dopo essersi astenuto dall'assunzione di cibi, bevande e senza aver effettuato manovre di igiene orale o utilizzato chewing-gum, caramelle o aver fumato nelle tre ore precedenti.

I dati rilevati venivano registrati in apposite schede-paziente anonime (fig. 1).

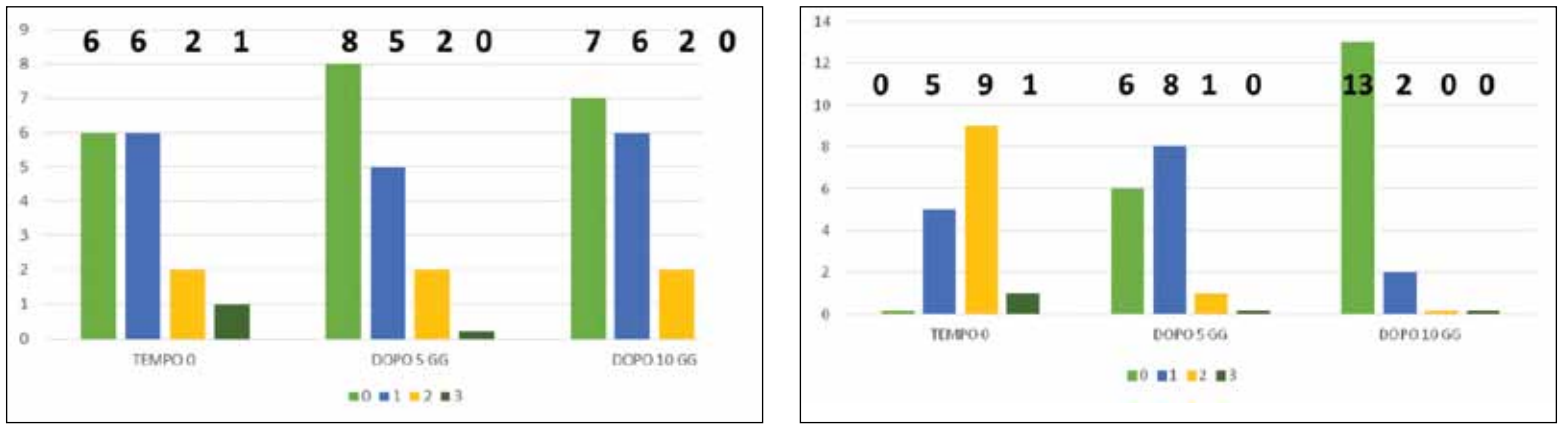


Fig. 2 Gruppo A: controllo; Gruppo B: terapia mediante due compresse orosolubili contenenti 50 mg di lattoferrina due volte al giorno. A sinistra: Count-to-twenty test nel Gruppo A; i numeri in grassetto indicano il totale dei pazienti per ogni categoria organolettica descritta nella tabella 1. A destra: Count-to-twenty test nel Gruppo B; i numeri in grassetto indicano il totale dei pazienti per ogni categoria organolettica descritta nella tabella 1.

RISULTATI

Sono stati inclusi nel protocollo sperimentale 31 pazienti (15 nel Gruppo A e 16 nel Gruppo B); 30 hanno concluso lo studio. Un soggetto, assegnato al Gruppo B, ha dovuto interrompere la somministrazione di lattoferrina per lievi manifestazioni gastrointestinali. Nelle figure 2, 3 e 4 sono riportati i dati ottenuti nei due gruppi in accordo ai tre test organolettici applicati prima e durante la sperimentazione.

Nella figura 2 sono riportati i risultati ottenuti nel Gruppo A e B utilizzando il Count-to-twenty test.

Con il Count-to-twenty test, nel Gruppo A si possono osservare, al tempo T0, 6 persone con assenza di alitosi (grado 0), 6 persone con alitosi di grado 1 (odore lievemente percettibile), 2 persone con alitosi di grado 2 (odore sgradevole) ed 1 con alitosi di grado 3 (odore molto sgradevole). Al controllo dopo 5 giorni, 8 casi non presentavano emissione di alito percettibile durante l'eloquio (grado 0), 5 pazienti riportavano grado 1, emissione di un lieve odore percettibile, e 2 pazienti alitosi di grado 2 con alito dall'odo-

re sgradevole. A 10 giorni, il Count-to-twenty test nuovamente ripetuto metteva in evidenza: 7 casi con assenza di alitosi, 6 casi con alitosi di grado 1 (come al tempo T0) e 2 casi con grave alitosi (odore sgradevole).

Con il Count-to-twenty test si può osservare che nel Gruppo B al tempo T0 tutti i pazienti si presentavano alla nostra attenzione con una positività di alitosi durante la fonazione: 1 paziente con il grado più elevato (valore 3 = odore molto sgradevole), la maggioranza (9 pazienti su 15) con un valore medio-alto (valore 2 = odore sgradevole) e 5 persone con un grado lieve. Dopo 5 giorni si rilevavano 6 casi con assenza di alitosi, 8 casi con odore lievemente percettibile e 1 caso con emissione di odore sgradevole. Nessun paziente si presentava con il grado più elevato (valore 3 = odore molto sgradevole). A 10 giorni, si presentavano alla nostra osservazione 13 casi con grado 0 e solo 2 casi con grado 1. Nessun paziente si presentava con il grado più elevato (valori 2 e 3).

Nella figura 3 sono riportati i risultati ottenuti nel Gruppo A e B utilizzando il Wrist-lick test.

Analizzando il Gruppo A con il Wrist-lick test, venivano rilevate

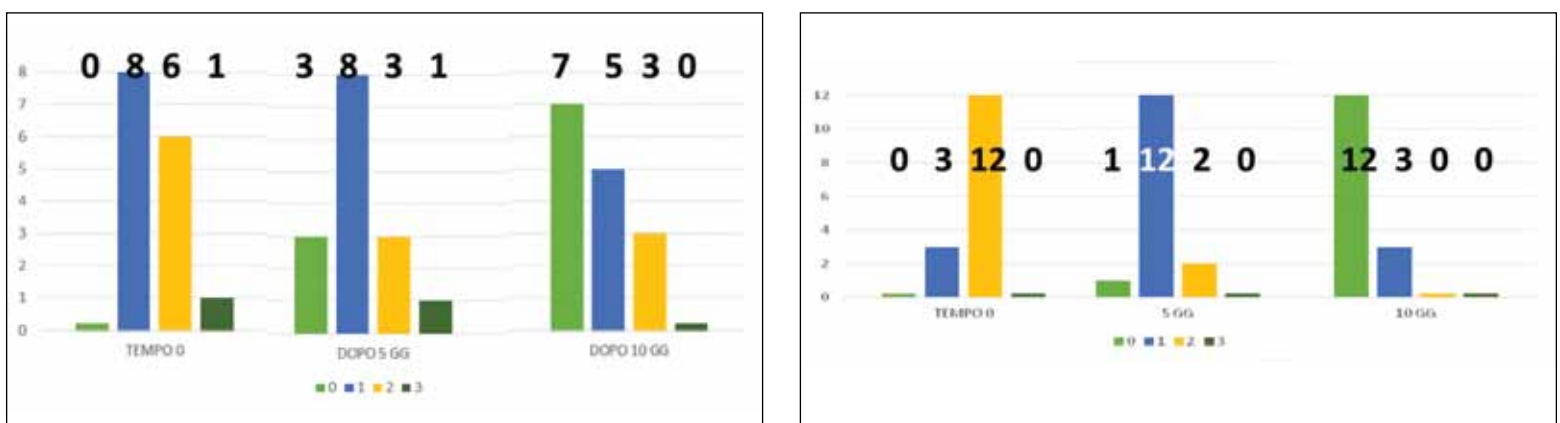
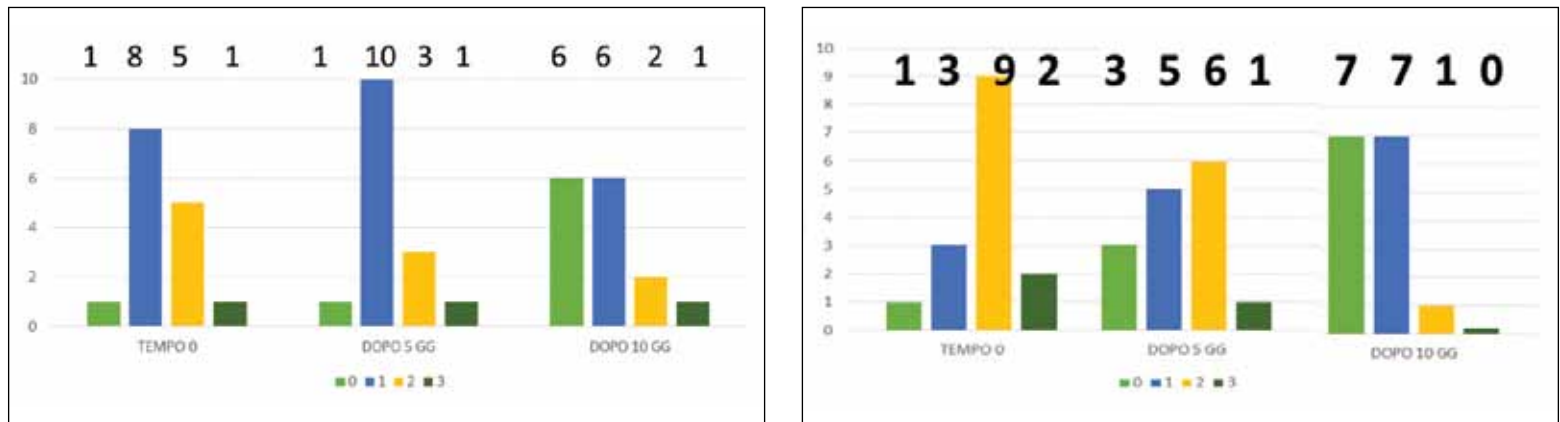


Fig. 3 Gruppo A: controllo; Gruppo B: terapia mediante due compresse orosolubili contenenti 50 mg di lattoferrina due volte al giorno. A sinistra: Wrist-lick test nel Gruppo A; i numeri in grassetto indicano il totale dei pazienti per ogni categoria organolettica descritta nella tabella 1. A destra: Wrist-lick test nel Gruppo B; i numeri in grassetto indicano il totale dei pazienti per ogni categoria organolettica descritta nella tabella 1.



Figg. 4 Gruppo A: controllo; Gruppo B: terapia mediante due compresse orosolubili contenenti 50 mg di lattoferrina due volte al giorno. A sinistra: Floss test nel Gruppo A; i numeri in grassetto indicano il totale dei pazienti per ogni categoria organolettica descritta nella tabella 1. A destra: Floss test nel Gruppo B; i numeri in grassetto indicano il totale dei pazienti per ogni categoria organolettica descritta nella tabella 1.

8 persone con alitosi lievemente percettibile (grado 1), 6 persone con alitosi di grado 2 (odore sgradevole) e 1 persona con alitosi di grado 3 (odore molto sgradevole). A 5 giorni si osservavano tre casi con assenza di alitosi (grado 0), 8 casi in cui è percepito un odore lieve (grado 1), 3 casi con odore sgradevole (grado 2) e un caso con alitosi di grado 3. A 10 giorni si riscontravano 7 casi senza alitosi (grado 0), 8 casi con lieve alitosi (grado 1) e 3 casi con un rilevamento di odore sgradevole (grado 2). Nessun caso di grado 3. All'analisi del Wrist-lick test del Gruppo B, alla prima valutazione al tempo T0, si presentavano alla nostra attenzione 3 persone con alitosi lievemente percettibile all'olfatto (grado 1) e 12 persone con emissione di odore sgradevole (grado 2). Nessun paziente si presentava con il grado più elevato (valore 3 = odore molto sgradevole). Dopo 5 giorni 1 persona risultava con assenza di alitosi, 12 persone con grado 1 (lieve alitosi) e 1 persona con grado 2 (odore sgradevole). A 10 giorni, 12 persone manifestavano alitosi di grado 0 e 3 persone un odore lievemente percettibile (grado 1). Nella figura 4 sono riportati i risultati ottenuti nel Gruppo A e B utilizzando il Floss test.

I risultati del Floss test nel Gruppo A al tempo T0 erano: 1 persona non affetta da alitosi (grado 0), 8 persone con alitosi di grado 1 (odore lievemente percettibile all'olfatto), 5 persone con presenza di alitosi di grado 2 (odore sgradevole) e 1 persona con alitosi di grado 3 (odore molto sgradevole).

Al quinto giorno, il Gruppo A presentava 1 caso con assenza di alitosi, 10 casi con alitosi lieve (grado 1), 3 casi in cui veniva ancora evidenziato un odore sgradevole (grado 2) e 1 caso con alito decisamente sgradevole (grado 3). Dopo 10 giorni venivano riscontrati 6 casi senza alitosi, 6 casi con odore appena percettibile all'olfatto (grado 1), 2 casi con alitosi di grado 2 e ancora lo stesso caso con alitosi grave.

Analizzando il Gruppo B attraverso il Floss test al Tempo 0 veniva registrata la seguente situazione: 1 persona con assenza (grado 0) di alitosi, 3 persone con alitosi di grado 1 (presenza di odore appena percettibile all'olfatto), 9 persone con alitosi di grado 2 (odore

sgradevole) e 2 persone con emissione di odore fortemente sgradevole (grado 3). Alla ripetizione del test dopo 5 giorni, il gruppo campione presentava 3 casi con assenza di alitosi, 5 casi con alitosi di grado 1, 6 casi con odore sgradevole (grado 2 di alitosi) e 1 caso con grave alitosi (grado 3 di alitosi). Dopo 10 giorni, allo stesso test si rilevavano 7 persone con assenza di odore percettibile, 7 persone con odore lievemente percettibile (grado 1) e una persona con emissione di odore sgradevole (grado 2); nessuno risultava con alitosi di grado 3.

Al fine di valutare l'efficacia del trattamento con la lattoferrina rispetto al gruppo controllo tramite i tre tipi di test organolettici, sono stati calcolati i valori medi del grado di alitosi riscontrati nei tre momenti sperimentali (T0, T1 = dopo 5 giorni, T2 = dopo 10 giorni) nei due gruppi (figg. 5, 6 e 7).

Dall'analisi dei dati ottenuti a differenti tempi (T0, T1 e T2) con i tre test organolettici eseguiti su pazienti appartenenti al Gruppo A e al Gruppo B si evidenzia una significativa efficacia della somministrazione di lattoferrina per os nei confronti dell'eradicazione dell'alitosi.

Il Count-to-twenty test ha fornito le caratteristiche di ciascun gruppo i cui pazienti, sottoposti allo studio, erano stati distribuiti in modalità randomizzata. Occorre sottolineare che la randomizzazione ha incluso nel Gruppo A, al T0, un maggior numero di persone con alitosi di grado più

basso.

Analizzando il Gruppo A con il Count-to-twenty test, si osservava dopo 5 giorni un concreto miglioramento dei pazienti con odore lievemente percettibile fino alla risoluzione del problema ma, al trascorrere dei dieci giorni dello studio, la situazione ritornava sovrapponibile se non peggiore rispetto al T0, risultando 3 pazienti in più con alitosi importante.

Attraverso l'esame dei dati del Count-to-twenty test nel Gruppo B si osservava che il problema di emettere un alito percettibile durante l'eloquio si era risolto per 6 pazienti già dopo 5 giorni di somministrazione; il gruppo di pazienti con grado 1 di alito-

Lattoferrina e alitosi

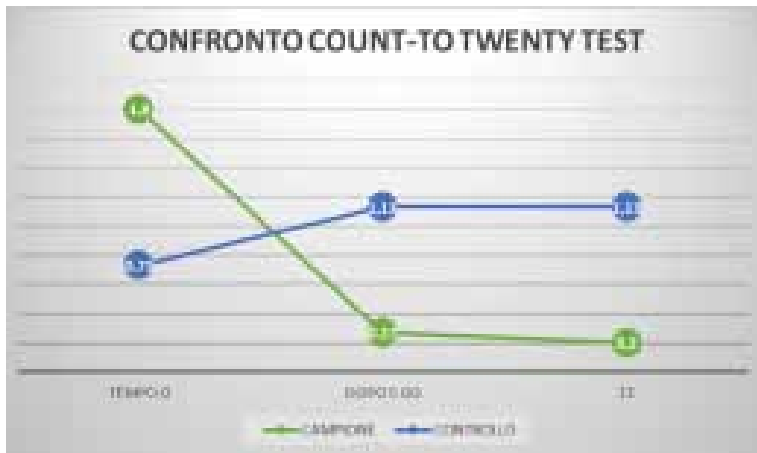


Fig. 5 Efficacia della lattoferrina somministrata al Gruppo B (campione) rispetto al Gruppo A (controllo) mediante Count-to-twenty test.

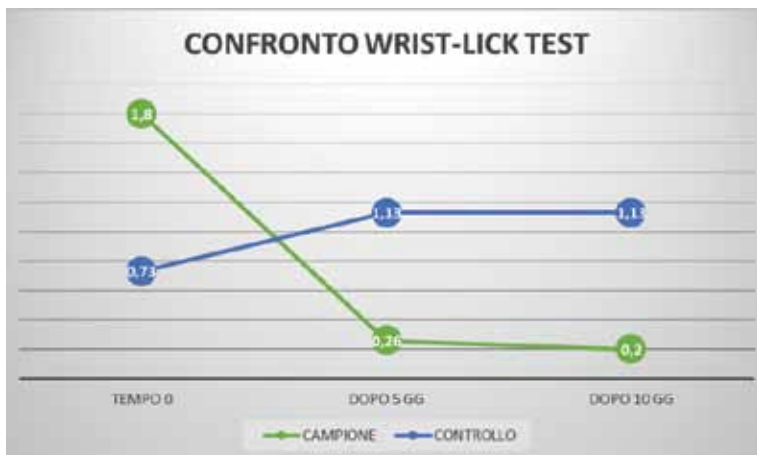


Fig. 6 Efficacia della lattoferrina somministrata al Gruppo B (campione) rispetto al Gruppo A (controllo) mediante Wrist-lick test.

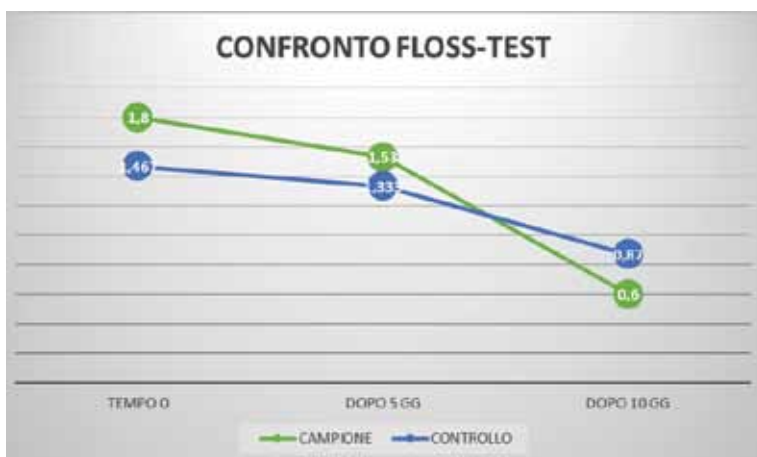


Fig. 7 Efficacia della lattoferrina somministrata al Gruppo B (campione) rispetto al Gruppo A (controllo) mediante Floss test.

si (odore lievemente percettibile) era aumentato di 3 pazienti e, aspetto più importante, il gruppo di 9 pazienti che al T0 presentavano un odore sgradevole, si riduceva anch'esso in soli 5 giorni ad un solo paziente, che era poi il soggetto con la forma più grave di alitosi. Al controllo dopo 10 giorni, questo test metteva in evidenza che ben 13 pazienti su 15 non presentavano più alcun odore durante l'eloquio.

Attraverso il Wrist-lick test, la percezione di un odore sgradevole rilevava la presenza di odore prodotto dalla componente batterica depositata sulla superficie della lingua.

Dall'analisi del Wrist-lick test del Gruppo A si osservava al T0 la predominanza di pazienti affetti da alitosi di grado 1 e 2. Dopo 5 giorni si osservava, al controllo, una iniziale diminuzione del numero di pazienti che presentavano un odore sgradevole, numero che rimaneva stazionario fino al decimo giorno. I pazienti con grado lieve di alitosi riuscivano a migliorare fino ad arrivare al valore zero. Questo riscontro metteva in evidenza l'importanza del ruolo motivazionale dell'igienista: i pazienti non avevano infatti assunto lattoferrina, ma sapevano di essere sottoposti ad uno studio sulla salute del cavo orale che prevedeva solamente dei controlli ravvicinati nell'arco dei giorni. Ad ogni paziente venivano comunque date indicazioni sulle normali norme di igiene orale che potessero contribuire alla salute del cavo orale e ciò ha comportato un miglioramento dell'igiene domiciliare e nei casi meno gravi (grado 1 di alitosi = odore lievemente percettibile) anche una risoluzione temporanea del problema.

A distanza di 5 giorni il valore nei pazienti arruolati nel Gruppo B diminuiva rapidamente, dato spiegabile con il fatto che la lattoferrina agiva a diretto contatto con la superficie esposta della lingua (le compresse venivano fatte sciogliere lentamente in bocca e quindi sulla stessa superficie linguale). Dopo 10 giorni la maggioranza dei pazienti non aveva più alcun disturbo di tipo alitosico e rimanevano solo 3 pazienti lievemente positivi al Wrist-lick test, confermando l'efficacia del trattamento con la lattoferrina già evidenziato nel test precedente.

Analizzando i gruppi sperimentali con il Floss test, il test del filo interdentale, si osservava un andamento più sovrapponibile. Nel Gruppo B si evidenziava al tempo 0 un maggior numero di pazienti con un grado di alitosi grave rispetto al Gruppo A. Al quinto giorno si osservava un lento ma uniforme miglioramento su tutti i pazienti considerando il fatto che con questo test si valuta l'odore derivato dalla placca batterica interprossimale, più difficile da raggiungere con il semplice uso dello spazzolino e della lattoferrina. Al decimo giorno il miglioramento continua nei due gruppi, ma nel Gruppo B appare più importante rispetto al controllo. Come già accennato, anche questo test confermava che i pazienti, sotto stimolazione motivazionale, esercitavano, durante il periodo di controllo, manovre più accurate di igiene domiciliare. Questo produceva un seppur modesto risultato per i casi con presenza moderata di placca interprossimale ma nessun effetto nel caso di igiene interprossimale più carente.

In sintesi, si può affermare che risultati ottenuti con il Count-

to-twenty test e con il Wrist-lick test sono perfettamente sovrapponibili; in entrambi i test infatti i pazienti del Gruppo A, pur partendo da valori più bassi di alitosi (assenza e lieve odore), l'iniziale miglioramento, verosimilmente dovuto all'attività di motivazione da parte dell'igienista, si stabilizza su un valore medio di alitosi (1,3). Contrariamente, il Gruppo B, pur costituito da una maggioranza di pazienti con alitosi più pronunciata (valore 2 e 3), risolve il fastidioso disagio nella quasi totalità dei pazienti al decimo giorno, dimostrando l'efficacia della lattoferrina già dopo 5-10 giorni di somministrazione.

I valori di alitosi rilevati al Floss test permettono di osservare, nel Gruppo A, solo una modesta regressione dei casi di alitosi lieve attestandosi dopo 10 giorni intorno ad un valore di alitosi di media entità (vicino ad 1). Questo dato indica che le manovre comuni di igiene domiciliare, se non abbinate all'uso del filo interdenta-

le o dello scovolino, sono poco efficaci sul biofilm accumulato negli spazi interdentali.

Nel Gruppo B, anche se il miglioramento avviene in modo meno rapido rispetto a quanto osservato negli altri test, al decimo giorno si raggiunge comunque un valore di alitosi minore, ad indicare che l'aggiunta della lattoferrina alle quotidiane manovre di igiene

domiciliare contribuisce a ridurre l'azione della carica batterica presente anche a livello interprossimale seppur con più difficoltà, considerando inoltre il breve intervallo di tempo di somministrazione.

In conclusione, anche se occorrono ulteriori trial clinici su un più ampio campione, i dati recenti, ottenuti mediante somministrazione 2 volte al giorno di compresse orosolubili contenenti 50 mg di lattoferrina, indicano che può esistere un trattamento efficace e risolutivo nei confronti dell'alitosi.

Lattoferrina e alitosi

BIBLIOGRAFIA

1. Ferguson M, Aydin M, Mickel J. Halitosis and the Tonsils: A Review of Management. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2014;151(4):567-74.
2. van den Broek AM, Feenstra L, de Baat C. A review of the current literature on management of halitosis. *Oral Dis* 2008;14(1):30-9.
3. Katsinelos P, Tziomalos K, Chatzimavroudis G, Vasiliadis T, Katsinelos T, Pilpilidis I, et al. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive patients with halitosis: long-term outcome. *Med Princ Pract* 2007;16(2):119-23.
4. Serin E, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, Ozer B, Yilmaz U, Boyacioglu S. Halitosis in patients with *Helicobacter pylori*-positive non-ulcer dyspepsia: an indication for eradication therapy. *Eur J Intern Med* 2003;14(1):45-8.
5. Ierardi E, Amoroso A, La Notte T, Francavilla R, Castellaneta S, Marrazza E, et al. Halitosis and *Helicobacter pylori*: A possible relationship. *Dig Dis Sci* 1998 Dec;43(12):2733-7.
6. Kinberg S, Stein M, Zion N, Shaoul R. The gastrointestinal aspects of halitosis. *Can J Gastroenterol* 2010;24(9):552-6.
7. Lee HJ, Kim HM, Kim N, Oh JC, Jo HJ, Lee JT, Chang HY, Chang NH, Ahn S, Lee JY. Association between halitosis diagnosed by a questionnaire and halimeter and symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20(4):483-90.
8. Lewis K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:999-1007.
9. Pantanella F, Valenti P, Frioni A, Natalizi T, Coltella L and Berlutti F. BioTimer Assay, a new method for counting *Staphylococcus* spp. in biofilm without sample manipulation applied to evaluate antibiotic susceptibility of biofilm. *J Microbiol Methods* 2008;75:478-84.
10. Okahashi N, Sumitomo T, Nakata M, Sakurai A, Kuwata H and Kawabata S Hydrogen Peroxide Contributes to the Epithelial Cell Death Induced by the Oral Mitis Group of Streptococci. *Plos One* 2014;9:1-7.
11. Marsh PH. Role of the Oral Microflora in Health Microbial Ecology. *Health and Disease* 2000;12:130-7.
12. Livingston M, Loach D, Wilson M, Tannock GW, Baird M. Gut commensal *Lactobacillus reuteri* stimulates an immunoregulatory response. *Immunology and Cell Biology* 2010;88:99-102.
13. Mani-López E, Palou E, López-Malo A. Probiotic viability and storage stability of yogurts and fermented milks prepared with several mixtures of lactic acid bacteria. *J Dairy Sci* 2014 May;97(5):2578-90.
14. McFarland VL. Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review. *BMJ Open* 2014;4:1-18.
15. Groenink J, Walgreen-Weterings E, Nazmi K, Bolscher JG, Veerman EC, van Winkelhoff AJ, Nieuw Amerongen AV. Salivary lactoferrin and low-Mr mucin MG2 in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 1999;26(5):269-75.
16. Rocha Dde M, Zenóbio EG, Van Dyke T, Silva KS, Costa FO, Soares RV. Differential expression of salivary glycoproteins in aggressive and chronic periodontitis. *J Appl Oral Sci* 2012;20(2):180-5.
17. Valenti P. Lattoferrina e cavo orale. *Doctor Os* 2016 Mar;27(3):197-209.
18. Berlutti F, Pilloni A, Pietropaoli M, Polimeni A, Valenti P Lactoferrin and oral diseases: current status and perspective in periodontitis. *Ann Stomatol* 2011;2(3-4):10-8 .