

EVIDENZE SCIENTIFICHE ACIDO IALURONICO

Hyadent / Hyadent BG

Indice

1. Rassegna delle Pubblicazioni riguardanti Hyadent / Hyadent BG.....	2
2. Rassegna delle Principali Pubblicazioni riguardanti l'Acido ialuronico	3
3. Abstract riguardanti Hyadent / Hyadent BG	4
4. Abstract riguardanti l'Acido ialuronico.....	18

1. Rassegna delle Pubblicazioni riguardanti Hyadent /Hyadent BG

	Formazione di neo-osso	Osteointegrazione dell'impianto	Controllo dell' infiammazione	Formazione del tessuto molle	Degradazione ritardata della membrana	Formazione di nuovo cemento	Copertura delle radici (Classi di Miller I, II)	Proliferazione delle cellule del Legamento Parodontale	Trattamento del difetto intraosseo	Risultati della terapia parodontale chirurgica / non chirurgica	Guarigione della ferita.	Dolore, fastidio, trisma	Formazione del coagulo ematico
Asparuhova 2019			x	x							x		x
Asparuhova 2020	x			x									
Bayoum 2018			x									x	
Eliezer 2018							x			x			
Eliezer 2019					x								
Eliezer 2019										x			
El Karagi 2013	x												
Fujioka-Kobayashi 2017	x							x					
Ghada 2013	x	x											
Guldener 2017							x					x	
Mueller 2016				x				x			x		
Pilloni 2018							x						x
Pilloni 2019							x		x				x
Pilloni 2021 (new)			x	x					x	x			x
Shamma 2017	x	x											
Shirakata 2021* (new)	x			x		x		x	x	x			
Shirakata 2021* (new)	x			x			x	x		x			

*In corso di pubblicazione

2. Rassegna delle principali Pubblicazioni riguardanti l'acido ialuronico

	Formazione di neo-osso	Integrazione dell' innesto osseo	Preservazione dell' alveolo	Rialzo seno mascellare	Neo-angiogenesi	Controllo dell' infiammazione	Formazione del tessuto molle	Chirurgia parodontale	Guarigione della ferita.	Difetto intraosseo	Riparazione del Legamento Parodontale	Batteriostatico	Gestione del Dolore
Akyildiz 2018	x												
Alcantara 2018	x		x										
Aya 2014									x				
Briguglio 2013								x		x			
Fawzi 2012							x	x					
Jimbo 2017						x					x		
Kim 2016	x		x			x			x			x	
King 1991					x				X				
Mendes 2008	x		x										
Muzaffer	x	x											
Pirnazar 1999												x	
Sasaki 1995	x												
Stiller 2014				x									
Yıldırım 2018						x	x		x				x

3. Abstract riguardanti Hyadent / Hyadent BG

Asparuhova M, Kiryak D, Eliezer M, Mihov D, Sculean A. 'Activity of two hyaluronan preparations on primary human oral fibroblasts'. J Periodontal Res 2018 Sep 27. Epub 2018 Sep 27

Obiettivo

Il potenziale beneficio derivante dall'utilizzo di acido ialuronico (HA) in chirurgia parodontale ricostruttiva è tuttora oggetto di dibattito. L'obiettivo di questo studio è valutare gli effetti prodotti da due diverse formulazioni di acido ialuronico sui fibroblasti orali dell'uomo coinvolti nella guarigione della ferita / rigenerazione dei tessuti molli.

Metodo

Le capacità metaboliche, proliferative e migratorie dei fibroblasti palatali e gengivali primari dell'uomo sono state analizzate dopo trattamento con acido ialuronico. Per individuare i meccanismi attraverso cui l'acido ialuronico influisce sul comportamento cellulare, l'espressione dei geni legati alla guarigione della ferita e l'attivazione delle chinasi di segnalazione sono state analizzate mediante qRT-PCR. Risultati: Le formulazioni di HA testate hanno preservato la vitalità dei fibroblasti orali, aumentandone la capacità proliferativa e migratoria. L'acido ialuronico ha potenziato l'espressione dei geni che codificano per il collagene di tipo III e il fattore di crescita trasformante $\beta 3$, caratteristico dei processi di guarigione della ferita senza esiti cicatriziali. L'HA ha indotto l'up-regolazione dell'espressione dei geni che codificano per i fattori pro-proliferativi, pro-migratori e pro-infiammatori, con effetti moderati su questi ultimi nel caso fibroblasti gengivali. Nei fibroblasti palatali, ma non in quelli gengivali, è stato rilevato un effetto indiretto dell'HA sull'espressione delle metalloproteinasi della matrice 2 e 3, effetto potenzialmente esercitato tramite l'induzione delle citochine pro-infiammatorie. Infine, i nostri dati individuano in Akt, Erk1/2 e p38 le molecole segnale attraverso cui l'acido ialuronico esercita la sua azione sui fibroblasti orali.

Conclusioni

Entrambe le formulazioni di acido ialuronico da noi analizzate sono **biocompatibili** e in grado di potenziare le **proprietà proliferative, migratorie e di guarigione della ferita** delle tipologie cellulari che partecipano al processo di guarigione dei tessuti molli dopo un intervento di rigenerazione parodontale. Inoltre, stando ai nostri dati, è improbabile che nei tessuti gengivali l'HA possa ostacolare il processo di guarigione prolungando **l'infiammazione** o causando un'eccessiva espressione della MMP nel sito di riparazione.

Asparuhova M, Chappuis V, Stähli A, Buser D, Sculean A, 'Role of hyaluronan in regulating self-renewal and osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells and pre-osteoblasts, Clin Oral Investig. 2020 Mar 31. doi: 10.1007/s00784-020-03259-8.

Obiettivi

L'obiettivo di questo studio è valutare gli effetti prodotti da due diverse formulazioni di ialuronato (HA) sul potenziale osteogenico dei precursori degli osteoblasti.

Metodo

I tassi di proliferazione delle cellule mesenchimali stromali ST2 e pre-osteoblastiche MC3T3-E1 trattate con HA sono stati determinati mediante saggio con 5-bromo-20-deossiridina (BrdU). L'espressione dei geni che codificano per i marcatori della differenziazione osteogenica, la crescita critica e i fattori di staminalità, oltre che per l'attivazione delle vie di segnalazione a valle nelle cellule trattate con HA, è stata analizzata state mediante tecniche quantitative di reazione a catena della polimerasi inversa (qRT-PCR) e western blot.

Risultati

L'acido ialuronico oggetto della nostra analisi ha prodotto una forte stimolazione della crescita delle linee osteoprogenitrici e **potenziato l'espressione dei geni che codificano per le proteine della matrice ossea**. Tuttavia, l'espressione dei marker della differenziazione osteogenica tardiva è risultata significativamente inibita e accompagnata da una riduzione della segnalazione delle proteine morfogenetiche dell'osso (BMP). Il trattamento con acido ialuronico potenziava l'espressione dei geni che codificano per il fattore di crescita trasformante- β 1 (TGF- β 1) e il fattore di crescita-1 (FGF-1) nonché la fosforilazione delle molecole di segnalazione a valle Smad2 e Erk1/2. Nelle cellule trattate con HA abbiamo osservato una significativa up-regolazione del fattore di trascrizione Sox2 e dei suoi target di trascrizione diretti e geni fondamentali per la staminalità, Yap1 e Bmi1. Inoltre, alcuni target fondamentali della via di segnalazione canonica Wnt mostravano un'espressione ridotta, rispetto a una notevole up-regolazione degli inibitori della via. Nelle cellule trattate con HA abbiamo anche rilevato una diminuzione dei livelli di β -catenina attiva, a causa della sua fosforilazione e della conseguente degradazione.

Conclusioni

L'HA induce la **crescita degli osteoprogenitori e ne preserva la staminalità**, di conseguenza è potenzialmente in grado di regolare l'equilibrio tra autorinnovamento e differenziazione durante il processo di rigenerazione ossea che segue agli interventi di chirurgia ricostruttiva orale.

Rilevanza clinica

L'aggiunta di HA a osso carente o a difetti ossei durante un intervento di implantologia o di ricostruzione parodontale può essere una via praticabile al fine di **espandere le cellule staminali adulte senza comprometterne le proprietà di riproduzione e differenziazione**.

Bayoum, A., Nadershah, M., Albandar, A., Alsulaimani, B.S., Sankour, I., Gadi, L., Osama, O.A., Tayeb, R., Quqandi, R., Dabroom, W., & Merdad, Y. (2018). **The Effect of Cross-Linked Hyaluronic Acid in Surgical Extraction of Impacted Mandibular Third Molars**. International journal of dentistry and oral health, 4.

Obiettivi

Lo scopo dello studio era la valutazione dell'efficacia del gel di acido ialuronico (HA) reticolato su edema facciale, dolore e trisma, dopo estrazione dei terzi molari mandibolari inclusi.

Metodo

Trial clinico con disegno splitmouth, randomizzato, in doppio cieco, su 14 pazienti. A ciascun paziente è stata applicata in maniera randomizzata un'associazione tra HA reticolato e un'impalcatura di Gelfoam su uno dei siti estrattivi, mentre sull'altro sito veniva applicato il solo Gelfoam.

I tre reperi facciali, il dolore e l'apertura massima della bocca sono stati valutati e registrati prima dell'intervento, e in seconda, quarta e settima giornata postoperatoria.

Risultati

I valori più elevati di edema facciale, dolore e trisma sono stati registrati in seconda giornata, per poi diminuire progressivamente tra la quarta e la settima giornata, in entrambi i gruppi. Il gruppo trattato con acido ialuronico reticolato evidenziava una riduzione statisticamente significativa dell'edema, del dolore e del trisma al settimo giorno postoperatorio, rispetto al gruppo di controllo($p < 0,05$).

Conclusioni

L'applicazione di HA reticolato dopo l'estrazione di terzi molari mandibolari inclusi ha prodotto **un effetto positivo sull'edema, sul dolore e sul trisma postoperatori**.

Eliezer M, Imber J, Radakovic S, Pirracchio L, Sculean A 'The clinical effect of Hyaluronic acid on root recession coverage: a case series, 6 months evaluation' PD172, Poster Presentation, EuroPerio 9, June 2018, Amsterdam

Background

I dati relativi ai benefici potenziali dell'acido ialuronico (HA) per gli interventi chirurgici di copertura delle recessioni sono tuttora limitati. Lo scopo dello studio era valutare i potenziali effetti dell'HA sulla guarigione precoce della ferita e sui risultati clinici dopo chirurgia di copertura delle recessioni.

Metodica Clinica

Quindici pazienti di genere femminile (età media 32,2 anni) con un totale di 25 recessioni singole o multiple di I, II o III Classe di Miller, sono state trattate consecutivamente con la tecnica del tunnel ad avanzamento coronale modificata (MCAT) o del tunnel con spostamento laterale (LMT) in associazione all'applicazione di acido ialuronico (Hyadent, Regedent AG, Zurigo, Svizzera) sulle superfici radicolari, con successiva apposizione di un innesto di tessuto connettivo subepiteliale prelevato dal palato (SCTG). Fotografie endorali sono state eseguite alla baseline e a 2 e 24 settimane dall'intervento. L'indice di guarigione e copertura della recessione (RCHI) è stato calcolato a 14 giorni dall'intervento. La profondità della recessione (RD), la copertura della recessione (RC), la profondità di sondaggio (PD), e l'ampiezza della gengiva aderente (AG) sono state misurate alla baseline e a 24 settimane dall'intervento.

Risultati

Lo studio comprendeva 8 recessioni di I Classe di Miller, 5 di II Classe di Miller, e 13 di III Classe di Miller. Quattro difetti erano localizzati nell'arcata superiore, mentre il resto delle 25 recessioni si trovava nell'arcata inferiore. La guarigione è avvenuta in tutti i casi senza problemi e i valori dell'indice RCHI al quattordicesimo giorno erano compresi tra 0,18 ; 0,39. A distanza di 6 mesi, tutti i difetti presentavano miglioramenti statisticamente significativi della profondità e della copertura della recessione. La profondità (RD) era scesa da 3,55 mm ; 1,35 mm alla baseline a 0,38 mm ; 0,68 mm ($p < 0,0001$) dopo 6 mesi, con una copertura della recessione (RC) del 90,03%; 17,1.

Conclusioni

Questi risultati confermano l'utilizzo aggiuntivo dell'acido ialuronico **negli interventi chirurgici di copertura delle recessioni**

Obiettivo

Esaminare la biocinetica in vitro dell'acido ialuronico (HA) utilizzando una membrana di collagene (CM) e valutare l'effetto in vivo prodotto dall'immersione della membrana stessa in una soluzione di acido ialuronico sulla sua degradazione in presenza di diabete indotto con STZ (streptozotocina) in un modello sottocutaneo di calvaria di ratto.

Background

La degradazione della membrana di collagene viene accelerata in ratti con diabete non compensato. Secondo alcuni autori, l'immersione di una membrana di collagene in acido ialuronico può diminuire la velocità di riassorbimento senza interferire con l'integrazione e la degradazione strutturale del tessuto. Tuttavia, non è noto in quale misura la degradazione della membrana di collagene possa essere influenzata dalla sua immersione in una soluzione di acido ialuronico, in un contesto che riproduca una situazione di salute compromessa e un livello elevato d'infiammazione, come nel caso del diabete.

Metodo

Le membrane di collagene sono state immerse in acido ialuronico reticolato (cross-linked). L'assorbimento delle proteine e il rilascio di acido ialuronico sono stati quantificati con il metodo ELISA. Il diabete è stato indotto in 16 ratti, mentre 16 ratti sani sono serviti da controllo. La membrana è stata preparata ed etichettata prima dell'impianto con Biotin. Diciassette membrane sono state immerse in acido ialuronico e lo stesso numero di membrane è stato immerso in PBS. In ciascun animale sono stati impiantati un disco test e uno di controllo. Per confrontare il contenuto di collagene, due membrane uguali non impiantate sono state utilizzate come baseline.

Quattordici giorni dopo l'intervento, i trentadue animali sono stati sacrificati. L'intera calvaria, comprensiva della cute, è stata sottoposta a fissazione chimica, decalcificata e inclusa in paraffina. Sezioni di cinque μm di spessore sono state sottoposte ad analisi istologica e istomorfometrica mediante colorazione con ematossilina-eosina e avidina-perossidasi.

Risultati

I risultati in vitro hanno dimostrato che la membrana di collagene aveva assorbito circa l'80% del contenuto totale di acido ialuronico. A distanza di 10 giorni, il 36,3% dell'acido ialuronico iniziale era ancora presente sulla membrana. I risultati in vivo hanno dimostrato che il **diabete aveva significativamente ridotto lo spessore della membrana, mentre l'acido ialuronico aveva prodotto un effetto significativo nel preservare lo spessore della membrana**. L'acido ialuronico ha incrementato il contenuto residuo di collagene nel gruppo con diabete ($P < 0,0001$), mentre tale effetto non è stato osservato nel gruppo di ratti sani.

Conclusioni

L'immersione della membrana di collagene in acido ialuronico prima dell'inserimento dell'impianto ritarda la degradazione della membrana in ratti con diabete scompensato rispetto ai ratti normoglicemici.

Eliezer M, Imber JC, Sculean A, Pandis N, Teich S, 'Hyaluronic acid as adjunctive to non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis', Clin O Inv 2019; doi: s00784-019-03012-w

Obiettivi

Valutare il potenziale valore aggiunto di un'applicazione topica di acido ialuronico sull'outcome clinico dopo terapia parodontale chirurgica o non chirurgica.

Materiali e Metodo

E' stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati di Medline, Embase, Cochrane, Web of Science, Scopus e Grey. La ricerca è stata eseguita applicando le linee guida PRISMA. La metodologia degli studi esaminati è stata analizzata con lo strumento del rischio di distorsione (risk of bias) Cochrane. Le differenze medie ponderate (WMDs) e gli intervalli di confidenza del 95% tra trattamenti e controlli sono stati stimati con il modello degli effetti casuali (random-effect) per l'indice di sanguinamento al sondaggio (BoP), per la riduzione della profondità di sondaggio e per l'aumento del Livello di Attacco Clinico (CAL). Allo scopo di ridurre al minimo le distorsioni ed eseguire la meta-analisi, sono stati selezionati soltanto gli studi clinici randomizzati (RCT).

Risultati

Sono stati inclusi tredici studi clinici randomizzati, 11 su terapie parodontali non chirurgiche e due su terapie parodontali chirurgiche. L'analisi complessiva della riduzione della profondità di sondaggio (PD), dell'incremento del livello di attacco clinico (CAL) e della riduzione del sanguinamento al sondaggio nel trattamento non chirurgico in associazione ad acido ialuronico mostrava una differenza media ponderata (WMD) pari a, rispettivamente, - 0,36 mm (95% CI da - 0,54 a - 0,19 mm; $p < 0,0001$), 0,73 mm (95% CI da 0,28 a 1,17 mm; $p < 0,0001$) e - 15% (95% CI da - 22 a - 8%; $p < 0,001$), a favore dell'applicazione di acido ialuronico. L'analisi complessiva di PD e CAL nel trattamento chirurgico con aggiunta di HA dava come risultato una WMD di - 0,89 mm (95% CI da - 1,42 a - 0,36 mm; $p < 0,0001$) per la riduzione di PD e 0,85 mm (95% CI da 0,08 a 1,62 mm; $p < 0,0001$) per l'aumento di CAL dopo 6-24 mesi, a favore del trattamento con HA. Da segnalare, tuttavia, che il confronto presentava una notevole eterogeneità tra gli studi non chirurgici, nonché un elevato rischio di distorsione (bias) in generale.

Conclusioni

Malgrado i loro limiti, i dati analizzati indicano che l'applicazione topica di HA può apportare benefici clinici supplementari se utilizzata in aggiunta alla terapia parodontale chirurgica e non chirurgica. Tuttavia, dato il rischio elevato di distorsioni ed eterogeneità, saranno necessari ulteriori RCT correttamente disegnati per valutare questo materiale in scenari clinici differenti.

Rilevanza clinica

L'uso aggiuntivo di HA può migliorare il risultato clinico se utilizzato in associazione con la terapia parodontale chirurgica e non chirurgica.

Elkarargy A. **Alveolar Sockets Preservation Using Hydroxyapatite / Beta tricalcium Phosphate with Hyaluronic Acid (Histomorphometric study)**. J Am Sci 2013; 9(1): 556-563. 1545-1003.
<http://www.jofamericanscience.org>. 78

Obiettivo

L'atrofia alveolare dopo estrazione dentale rimane una sfida per il futuro inserimento di un impianto dentale. L'inserimento immediato dell'impianto e la preservazione dell'alveolo postestrattivo sono due metodiche utilizzate per prevenire significative perdite ossee dopo l'estrazione. L'obiettivo di questo studio è valutare l'utilità di idrossiapatite / β -Fosfato tricalcico (HA/BTCP) insieme ad acido ialuronico (HY) per la preservazione dell'alveolo estrattivo.

Metodo

Trentadue conigli bianchi della Nuova Zelanda sono stati sottoposti ad estrazione dell'incisivo inferiore sinistro. I conigli sono stati suddivisi in tre gruppi, ognuno contenente il medesimo numero di esemplari. Gli alveoli estrattivi (n = 12/gruppo) sono stati riempiti con: HA/BTCP, HA/BTCP + HY e coagulo sanguigno (controlli). Tutti i conigli sono stati sacrificati per l'esecuzione dell'analisi istologica e istomorfometrica dopo un periodo di guarigione di 4 e 8 settimane.

Risultati

I risultati hanno indicato che tutti i siti esaminati nel corso dello studio mostravano evidenza di osso di nuova formazione. Una differenza statisticamente significativa nella quantità di osso neoformato è stata riscontrata soltanto tra i siti con un periodo di guarigione di otto settimane. I risultati hanno evidenziato approssimativamente il 78%, 68% e 63% di osso vitale neoformato nei gruppi innestati con HA/BTCP +HY , HA/BTCP e nel gruppo di controllo, rispettivamente, dopo otto settimane dall'intervento.

Conclusioni

Si può dunque concludere che questi risultati dimostrano che l'utilizzo di idrossiapatite / β -Fosfato tricalcico + acido ialuronico è più efficiente in termini di **osteoconduzione** rispetto al solo utilizzo di idrossiapatite / β -Fosfato tricalcico e può pertanto rappresentare una strategia promettente ai fini della preservazione degli alveoli post estrattivi.

Ghada Bassiouny A. 'Bioinspired Approach for Dental Implant Fuctionalization: An Experimental Study Evaluating the Effect of Hyaluronate as Bioactive Implant Coating.' J Am Sci 2013;9(11):187-192]. (ISSN: 1545-1003). <http://www.jofamericanscience.org>. 25

Obiettivo

La limitata osteointegrazione degli impianti dentali in aree caratterizzate da osso di scarsa quantità e qualità sottolinea l'esigenza di nuovi metodi in grado di modulare la risposta cellula ospite-impianto e rafforzare l'osteointegrazione. Di recente, sono emerse strategie ispirate alla biologia che prevedono la funzionalizzazione degli impianti con proteine della matrice extracellulare, al fine di incentivare la performance biologica dell'impianto dentale. Lo scopo di questo studio era valutare se il rivestimento della superficie implantare con ialuronato potesse migliorare l'osteointegrazione rispetto alle superfici implantari non rivestite.

Metodo

In dodici conigli bianchi della Nuova Zelanda maturi, del peso di 2,5 - 3,5 kg è stato inserito un impianto rivestito con ialuronato in una tibia e un impianto non rivestito nell'altra tibia. Sei animali sono stati esaminati con il microscopio elettronico a scansione (SEM) per un periodo di 4 o 8 settimane.

Risultati

L'analisi al SEM ha dimostrato che l'impianto rivestito con ialuronato presentava un gap minore a otto settimane ($P=0,0079$) rispetto all'impianto non rivestito.

Conclusioni

La biofunzionalizzazione della superficie implantare mediante ialuronato **migliora in misura significativa il contatto tra osso e impianto e l'osteointegrazione.**

Background

Secondo alcuni studi, l'acido ialuronico (HA) produce effetti positivi sulla guarigione della ferita parodontale, dopo terapia chirurgica e non chirurgica. Tuttavia, a tutt'oggi sono pochi gli studi in vitro che hanno analizzato le potenzialità dell'acido ialuronico per la rigenerazione delle cellule del legame parodontale nell'uomo. Da qui, l'obiettivo del nostro studio di comprendere meglio l'effetto dell'acido ialuronico sulla compatibilità, la proliferazione e la differenziazione in vitro delle cellule del legamento parodontale.

Metodo

Nello studio è stato analizzato sia l'acido ialuronico reticolato (HA_cl) che quello non reticolato (HA_ncl). Cellule del legamento parodontale umano sono state seminate nelle seguenti 7 condizioni: (1) Coltura di tessuti in materiale plastico (TCP) di controllo (2) diluizione di HA_ncl (1:100), (3) diluizione di HA ncl (1:10), 4) rivestimento diretto del TCP con HA_ncl , (5) diluizione di HA_cl (1:100), 6) diluizione di HA_cl (1:10) e (7) rivestimento diretto del TCP con HA_cl. La vitalità cellulare dei campioni è stata successivamente analizzata mediante saggio Live/Dead, reazione infiammatoria mediante PCR in tempo reale e test ELISA per MMP2, IL-1 e proliferazione cellulare mediante test MTS. Inoltre, il potenziale osteogenico delle cellule del legamento parodontale è stato valutato in base all'attività della fosfatasi alcalina (ALP), immunocolorazione del collagene1 (COL1) e della osteocalcina (OCN), colorazione con rosso di alizarina, e PCR in tempo reale per i geni che codificano per Runx2, COL1, ALP, e OCN.

Risultati

Sia HA_ncl che HA_cl hanno evidenziato un'elevata vitalità delle cellule del legamento parodontale (maggiore del 90%) indipendentemente dalle condizioni di coltura. Inoltre, non è stata osservata nessuna differenza significativa sia nei livelli di mRNA che nei livelli proteici delle citochine proinfiammatorie, inclusa l'espressione di MMP2 e IL-1. Sia HA_ncl che HAcl hanno aumentato in maniera significativa il numero delle cellule rispetto ai campioni TCP controllati a 3 e a 5 giorni. HA_ncl e HA_cl in terreni di coltura cellulare standard diminuivano significativamente la colorazione ALP , l'immunocolorazione di COL1 e sotto-regolavano la differenziazione osteogenica precoce, compresi i livelli di Runx2, COL1, e OCN mRNA, rispetto ai campioni di controllo. Interessante da notare che quando veniva aggiunto il terreno di coltura per la differenziazione osteogenica (ODM), l'espressione dei marcatori osteogenici precoci aumentava, mostrando livelli di espressione maggiori per COL1 e ALP, in modo particolare in presenza di HA in diluizione 1:10. I marcatori osteogenici della fase tardiva restavano inibiti.

Conclusioni

Sia l'HA non reticolato che l'HA reticolato hanno preservato un'elevata vitalità delle cellule del legamento parodontale (PDL) e aumentato la proliferazione e la differenziazione osteogenica precoce. Tuttavia, l'acido ialuronico era costantemente associato a una significativa diminuzione della differenziazione osteogenica tardiva delle cellule primarie del legamento parodontale umano.

In futuro, saranno dunque necessarie ulteriori ricerche su animali e in vitro per caratterizzare meglio gli effetti dell'acido ialuronico sulla rigenerazione parodontale.

Guldener K, Lanzrein C, Eliezer M, Katsaros C, Stähli A, Sculean 'A Treatmetn of Single Mandibular Recessions with the modified coronal advanced tunnel or laterally closed tunnel, hyaluronic acid, and subepithelial connective tissue graft :a report of 12 cases.' Quintessence Int 2020;51:2-9;doi: 10.3290/j.qi.a44492

Obiettivo

Valutare clinicamente la guarigione di recessioni gengivali mandibolari isolate di I e II Classe di Miller, trattate mediante tecnica con tunnel ad avanzamento coronale modificato (MCAT) o tunnel a chiusura laterale (LCT) associati a acido ialuronico (HA) e innesto di tessuto connettivo subepiteliale (SCTG).

Metodo

Dodici pazienti sani con una recessione gengivale singola mandibolare di I o II Classe di Miller (Cairo Class 1) di profondità ≥ 3 mm, sono stati trattati consecutivamente con MCAT o LCT in associazione con HA e SCTG. I risultati del trattamento sono stati valutati alla baseline e dopo almeno 6 mesi dall'intervento. La variabile outcome primario era rappresentata dalla copertura completa della radice (CRC).

Risultati

Il livello di fastidio e dolore postoperatorio è stato contenuto e non si sono verificate complicanze quali emorragie postoperatorie, reazioni allergiche, ascessi, o perdita dell'innesto (SCTG). Dopo un follow-up medio di $18,9 \pm 10$ mesi, una copertura radicolare statisticamente significativa ($P < 0,0001$) è stata ottenuta in tutti e 12 i difetti. La copertura è stata misurata in sei dei 12 casi (50%): quattro casi mostravano una copertura radicolare superiore al 95%, mentre i restanti due casi raggiungevano rispettivamente l'80% e l'85%. La copertura radicolare media era pari al 96,09%. Nel periodo tra la baseline e il follow-up l'ampiezza media del tessuto cheratinizzato era cresciuta da $1,6 \pm 0,8$ a $4,9 \pm 1,3$ mm ($P < 0,0001$), mentre la profondità di sondaggio media non mostrava cambiamenti statisticamente significativi ($1,8 \pm 0,9$ mm contro $1,3 \pm 0,5$ mm).

Conclusioni

Malgrado i loro limiti, questi risultati indicano che l'approccio terapeutico illustrato può condurre a una copertura radicolare predicibile nelle recessioni gengivali mandibolari isolate di I e II Classe di Miller (Cairo Class 1).

Mueller A, Fujioka-Kobayashi M, Mueller HD, Lussi A, Sculean A, Schmidlin PR, Miron RJ. 'Effect of hyaluronic acid on morphological changes to dentin surfaces and subsequent effect on periodontal ligament cell survival, attachment, and spreading' Clinical Oral Investigations 2016 May .DOI 10.1007/s00784-016-1856-6

Obiettivi

L'Acido ialuronico (HA) è un costituente naturale dei tessuti connettivi e svolge un ruolo importante nel loro sviluppo, nella loro conservazione, e nella loro rigenerazione. Di recente, è stato dimostrato che l'acido ialuronico migliora il processo di guarigione della ferita. Tuttavia, finora non è stato condotto alcuno studio di base in vitro per chiarirne la modalità di azione. Per questo motivo, con questo studio ci siamo proposti di esaminare i cambiamenti morfologici delle superfici dentinali che intervengono dopo il rivestimento con HA e successivamente analizzare l'influenza della sopravvivenza, dell'attacco e della diffusione delle cellule del legamento parodontale sui dischi di dentina.

Metodo

I dischi di dentina sono stati rivestiti di acido ialuronico mediante sistemi di erogazione dell'acido non reticolato e reticolato. I cambiamenti morfologici causati nei dischi di dentina sono stati successivamente valutati mediante microscopia elettronica a scansione (SEM). In seguito, cellule di legamento parodontale umano sono state seminate in tre diverse condizioni di coltura in vitro: 1) diluizione di HA (1:100), (2) diluizione di HA (1:10), e (3) applicazione diretta di HA sui dischi di dentina. Successivamente sono stati analizzati la sopravvivenza, l'attacco e la diffusione delle cellule del legamento parodontale mediante, rispettivamente, test Live/Dead, saggio di adesione cellulare, ed esame al SEM.

Risultati

Là dove i dischi di dentina di controllo evidenziavano superfici lisce, sia ad alto che a basso ingrandimento, il rivestimento di HA modificava la tessitura superficiale dei dischi di dentina, aumentandone la rugosità superficiale. Inoltre, l'acido ialuronico reticolato mostrava anche una maggiore tessitura/rugosità della superficie, probabilmente a causa del tipo di carrier utilizzato per il processo di cross-linking. A questo punto, le cellule del legamento parodontale sono state seminate sui controlli e sui dischi di dentina rivestiti di acido ialuronico, evidenziando un tasso di sopravvivenza prossimo al 100% per tutti i campioni. Ciò dimostra l'elevata biocompatibilità dell'HA a entrambe le diluizioni (1:100 e 1:10). Da notare che l'acido ialuronico non reticolato aumentava in misura significativa il numero delle cellule a distanza di otto ore, mentre quello reticolato migliorava la diffusione cellulare misurata qualitativamente attraverso il SEM.

Conclusioni

I risultati di questo studio mostrano che entrambi i sistemi di carrier utilizzati per l'acido ialuronico si sono rivelati estremamente biocompatibili, migliorando la numerosità delle cellule o la loro diffusione sui dischi di dentina. Ulteriori ricerche in vitro e su animali saranno necessarie per caratterizzare in maggiore dettaglio il sistema ottimale di erogazione dell'acido ialuronico al fine di migliorarne l'utilizzo clinico.

Rilevanza clinica

L'acido ialuronico è un materiale estremamente biocompatibile in grado di migliorare l'attacco o la diffusione sulla dentina delle cellule del legamento parodontale.

Obiettivi

La lacerazione dello strato cementizio (CeT) è un tipo particolare di frattura superficiale della radice che può causare la distruzione del tessuto parodontale e persino di quello periapicale. Sfortunatamente, non si sa ancora molto su come trattare in modo efficace questi casi rari. Quello da noi presentato è il primo caso riportato in letteratura di trattamento di un difetto osseo causato da una lacerazione dello strato cementizio mediante acido ialuronico (HA) e membrana di collagene. L'obiettivo di questo case report è presentare un approccio chirurgico di tipo rigenerativo che ha conseguito il successo clinico e tomografico e la stabilità a distanza di due anni.

Presentazione del caso

Paziente di 61 anni di età, che si presenta con dolore spontaneo ed edema gengivale in corrispondenza dell'incisivo centrale mascellare destro. L'esame radiografico evidenzia un'area di radiolucenza nel terzo medio tra i due incisivi centrali. Il controllo tomografico mostra una deiscenza dell'osso vestibolare e un difetto osseo. Una volta completata la diagnosi differenziale rispetto a lesione parodontale e frattura radicolare, la diagnosi presuntiva è di lacerazione dello strato cementizio (CeT). Nel corso della chirurgia esplorativa con lembo, viene individuato e rimosso un piccolo frammento di radice (CeT) sul versante mesiale del dente. La lesione ossea viene trattata con acido ialuronico (HA) e membrana di collagene riassorbibile. La visita di controllo eseguita a distanza di due anni, conferma il successo clinico, radiografico, e tomografico.

Conclusioni

Un **deficit osseo associato a CeT** può essere trattato con successo, una volta rimossi i frammenti di cemento, mediante tecnica rigenerativa associata ad applicazione di acido ialuronico e membrana di collagene riassorbibile.

Pilloni A, Schmidlin PR, Sahrman P, Sculean A, Rojas MA. 'Effectiveness of adjunctive hyaluronic acid application in coronally advanced flap in Miller class I single gingival recession sites: a randomized controlled clinical trial, *Clinical Oral Investigations*, 2018 <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2537-4>

Obiettivi

Lo scopo di questo studio clinico controllato e randomizzato era valutare i possibili vantaggi derivanti dall'aggiunta di acido ialuronico (HA) al trattamento di una recessione gengivale singola di I Classe di Miller /tipo 1 (RT1) mediante lembo ad avanzamento coronale (CAF).

Metodo

Sono stati selezionati 30 pazienti con una recessione singola, di cui 15 sono stati assegnati in modo randomizzato al trattamento con CAF + HA e 15 al trattamento con solo CAF. I cambiamenti intervenuti in termini di riduzione della recessione (RecRed), guadagno del livello di attacco clinico (CAL-gain), variazione della profondità di tasca al sondaggio (PPD) e dell'ampiezza del tessuto cheratinizzato (KT), di copertura completa delle radici (CRC), e copertura media (MRC) sono stati calcolati dopo 18 mesi. La morbilità postoperatoria (intensità del dolore, fastidio, ed edema) è stata valutata a 7 giorni dal trattamento, mediante scala analogica visiva (VAS).

Risultati

Dopo 18 mesi la riduzione della recessione (RecRed) era significativamente più elevata nel gruppo test (2,7 mm [1,0]) rispetto al gruppo di controllo (1,9 mm [1,0]; $p = 0,007$). La profondità di sondaggio presentava un aumento moderato ma statisticamente significativo in entrambi i gruppi. Nessuna differenza statisticamente significativa veniva osservata per l'aumento di tessuto cheratinizzato tra i due trattamenti. Sono stati calcolati i seguenti valori: CRC 80% per il gruppo test e 33,3% per i siti di controllo ($p < 0,05$); MRC $93,8 \pm 13,0\%$ per i siti test e $73,1 \pm 20,8\%$ ($p < 0,05$) per i siti di controllo. Il gruppo test registrava valori più bassi di edema e di fastidio a sette giorni dall'intervento chirurgico ($< 0,05$). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata per l'intensità del dolore.

Conclusioni

L'aggiunta di HA si è dimostrata efficace nell'ottenere la copertura radicolare completa (CRC) per i siti con recessione gengivale singola di I classe di Miller/RT1.

Rilevanza clinica

Associare l'applicazione di HA alla tecnica del lembo ad avanzamento coronale può migliorare la riduzione delle recessioni e aumentare la probabilità di ottenere una copertura radicolare completa nelle prime Classi di Miller.

Introduzione

Il fosfato di calcio bifasico (BCP) è ampiamente utilizzato come materiale di innesto intorno agli impianti dentali. Le proprietà di questo materiale possono essere potenziate mediante l'interposizione di materiali di innesto, allo scopo di incentivare l'osteoiduzione. L'acido ialuronico (HyA) fornisce un esempio di materiale capace di osteopromozione che può essere aggiunto al fosfato di calcio bifasico allo scopo di rafforzarne le proprietà osteoinduttive.

Obiettivi

Valutazione istologica dell'utilizzo di acido ialuronico con fosfato di calcio bifasico per la guarigione dell'osso perimplantare.

Metodo

Design dello studio di tipo split mouth. Lo studio è stato condotto su 9 cani meticci. I cani sono stati suddivisi in due gruppi: Gruppo A (Gruppo Studio): Nel lato destro della mandibola sono stati inseriti impianti dentali con innesto osseo a base di fosfato di calcio bifasico miscelato con acido ialuronico, dopo estrazione del terzo premolare inferiore. Gruppo B (Gruppo di Controllo): Nel lato destro della mandibola sono stati inseriti impianti dentali con innesto con solo fosfato di calcio bifasico, dopo estrazione del terzo premolare inferiore. I cani sono stati sacrificati alla seconda, quarta e sesta settimana postoperatoria. I segmenti contenenti l'impianto e l'innesto osseo sono stati prelevati insieme all'osso contiguo e preparati all'esame istologico mediante colorazione tricromica e con ematossilina eosina.

Risultati

Tutti gli animali sono sopravvissuti senza difficoltà e sono rimasti attivi e vigili durante il corso dell'esperimento. Entrambi i gruppi presentavano **osso di nuova formazione**. L'osso neoformato era più evidente nel gruppo (A).

Conclusioni

L'HyA **accelera l'avvio del processo di formazione del nuovo osso** quando associato a BCP nelle procedure di accrescimento per la correzione di difetti ossei.

4. Abstract riguardanti l'Acido ialuronico

Akyildiz S, Soluk-Tekkesin M, Keskin-Yalcin B, Unsal G, Ozel Yildiz S, Oscan I, Cakarer S, "Acceleration of fracture healing in experimental model: Platelet-Rich Fibrin or Hyaluronic Acid?" J Craniofac Surg, 2018 oct;29(7):1794-1798. Doi: 10.1097/SCS.0000000000004934

Obiettivo

In questo studio abbiamo comparato la guarigione dell'osso ottenuta mediante applicazione locale di fibrina ad alto contenuto piastrinico (PRF) e acido ialuronico (HA) su fratture tibiali bilaterali nei ratti.

Metodo

Ventitre ratti Sprague-Dawley maschi adulti sono stati utilizzati per lo studio. 22 animali sono stati assegnati in maniera randomizzata a un gruppo di controllo (n=6) e a due gruppi di studio. PRF (n=8) e HA (n=8). Il ratto numero 23 è stato utilizzato come donatore per ottenere la PRF. Ciascun gruppo è stato diviso in 2 sottogruppi per la valutazione istomorfometrica e radiologica alla seconda e alla sesta settimana. Reazioni da corpo estraneo, necrosi, infiammazioni, neoformazione ossea e fibrosi, sono state utilizzate come indici di guarigione dell'osso ai fini dell'analisi istopatologica. Successivamente si è valutata la differenza tra i gruppi in riferimento a questi parametri. La valutazione radiologica è stata eseguita confrontando le immagini tridimensionali ricostruite dei siti delle fratture tra il gruppo di studio e il gruppo di controllo.

Risultati

La valutazione istomorfometrica ha evidenziato che a due settimane dall'intervento il gruppo di controllo presentava una minore formazione di neo-osso (26,1; 6,6%) rispetto ai gruppi di studio (HA: 54,7; 9,7%; PRF: 75,3; 19,2%) mentre il gruppo PRF mostrava il valore più elevato di ossificazione totale. Alla sesta settimana postoperatoria il gruppo PRF mostrava un livello inferiore di ossificazione totale (50,7; 28,2%) rispetto al gruppo di controllo (76,3; 21,7%) e al gruppo HA. **Il gruppo HA (88,8; 13,3%) mostrava il valore di ossificazione totale più elevato.** Nel gruppo di controllo, la fibrosi era più pronunciata alla sesta settimana, mentre nei gruppi HA e PRF la quantità di ossificazione era cresciuta. A differenza della guarigione istopatologica, la guarigione radiologica dell'osso non differiva significativamente tra i gruppi di studio e quello di controllo, a distanza di 2 settimane dall'intervento, mentre dopo 6 settimane i risultati della formazione ossea radiologica ricalcavano quelli della guarigione ossea istopatologica.

Obiettivo

Questo studio valuta gli effetti dell'acido ialuronico (HA) sul processo di riparazione ossea in alveoli dentali umani.

Metodo

Trentadue primi premolari inferiori sono stati estratti in 16 pazienti (2 per paziente) per motivi ortodontici. In seguito all'estrazione, uno degli alveoli è stato selezionato in modo randomizzato per il riempimento con gel di acido ialuronico all'1%, mentre per l'altro alveolo si lasciava che il riempimento avvenisse naturalmente, con il coagulo sanguigno. Dopo 30 e 90 giorni dall'intervento, sui pazienti è stata eseguita una tomografia computerizzata cone beam (CBCT). Per ciascun alveolo sono state acquisite le immagini relative a cinque sezioni ortoradiali centrali. L'intensità del grigio è stata misurata in ciascuna immagine e i risultati sono stati riportati sotto forma di percentuale media di formazione d'osso. L'ampiezza vestibolo-linguale della cresta alveolare è stata misurata, confrontando tra loro le variazioni dimensionali intervenute tra un periodo postoperatorio e l'altro. Il pattern dell'osso trabecolare alveolare è stato valutato mediante calcolo della dimensione frattale.

Risultati

Nel corso del periodo postoperatorio di 30 giorni, gli alveoli **trattati mostravano una percentuale di formazione ossea** e valori della dimensione frattale più elevati (rispettivamente 58,17% e 1,098) rispetto ai controlli (48,97% e 1,074) ($p < 0,05$). A distanza di 90 giorni, non si osservavano differenze significative tra i gruppi. Inoltre, non si è osservata alcuna differenza significativa tra i gruppi relativamente alle dimensioni alveolari ($p > 0,05$).

Conclusioni

L'utilizzo di gel di acido ialuronico all'1% **dopo estrazione dentale accelera il processo di riparazione dell'osso in alveoli dentari umani.**

Abstract

Il processo di guarigione della ferita prevede una serie di fasi precisamente modulate, dalla ferita iniziale con il coagulo sanguigno alla ricostituzione finale del tessuto o della cicatrice. Per tutto il periodo, tra la ferita, gli elementi del sangue, la matrice extracellulare e le cellule che partecipano alla guarigione esiste un rapporto di reciprocità dinamica. Diverse citochine e vie di trasduzione del segnale regolano queste reazioni. Durante la maggior parte di questo processo un componente fondamentale è rappresentato dallo ialuronano, detto anche ialuronato, un polimero della matrice extracellulare dei carboidrati a catena lineare. Lo ialuronato si presenta in diverse forme, distinte l'una dall'altra esclusivamente dalla lunghezza della catena. Nelle prime fasi di riparazione della ferita **prevalgono i livelli di ialuronato nella forma a elevato peso molecolare**. Progressivamente, intervengono le forme più frammentate, in modi sino a poco tempo fa non pienamente compresi. In questo lavoro descriviamo le fasi del processo a cascata di guarigione della ferita in cui è coinvolto lo ialuronato, insieme a un'analisi del suo metabolismo. Il processo di guarigione, sebbene descritto per necessità come una serie di passaggi quantistici, è costituito da un continuum di reazioni che si sovrappongono. La prevalenza, all'interno della ferita, dello ialuronato (inizialmente noto come "mucopolisaccaride contenente esosamina"), e specialmente nelle sue fasi iniziali, era stata segnalata più di un secolo fa dal chirurgo di Harvard J. Engelbert Dunphy. Oggi sembra che si stia ritornando al punto di partenza.

Briguglio F, Briguglio E, Briguglio R, Cafiero C, Isola G. **Treatment of infrabony periodontal defects using a resorbable biopolymer of hyaluronic acid: a randomized clinical trial.** Quintessence Int. 2013;44(3):231-240. doi:10.3290/j.qi.a29054

Obiettivo

In questo studio clinico randomizzato abbiamo analizzato l'uso di acido ialuronico per il trattamento di difetti parodontali infraossei lungo un periodo di 24 mesi.

Metodo

Quaranta soggetti con un difetto infraosseo a due pareti (profondità di sondaggio [PD] ≥ 7 mm; CAL [Livello di Attacco Clinico] ≥ 7 mm) stati selezionati per il nostro studio. I difetti sono stati suddivisi in modo randomizzato in due gruppi: siti trattati con acido ialuronico (gruppo test) e siti trattati con sbrigliamento a lembo aperto (gruppo di controllo).

Risultati

Le valutazioni a 12 e a 24 mesi si basavano su parametri clinici e radiografici. Il CAL rappresentava la variabile outcome primario. I difetti testati mostrano un aumento del livello di attacco clinico medio pari a $1,9 \pm 1,8$ mm, mentre i difetti di controllo evidenziavano un aumento significativamente inferiore, pari a $1,1 \pm 0,7$ mm. La riduzione della profondità di sondaggio era anch'essa significativamente maggiore nel gruppo test ($1,6 \pm 1,2$ mm) rispetto al gruppo di controllo ($0,8 \pm 0,5$ mm). L'analisi della frequenza di distribuzione degli outcome dello studio ha indicato che l'acido ialuronico ha aumentato la predicibilità dei risultati clinicamente significativi (Aumento del Livello di Attacco Clinico ≥ 2 mm e Riduzione della profondità di sondaggio ≥ 2 mm) nel gruppo test, rispetto ai controlli.

Conclusioni

Il trattamento dei difetti infraossei con acido ialuronico ha offerto un beneficio aggiuntivo in termini di **Aumento del Livello di Attacco Clinico, Riduzione della profondità di sondaggio, e Predicibilità** rispetto al trattamento mediante sbrigliamento a lembo aperto.

Fawzi KM et al. 'Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized controlled trial.' Clinical Oral Investigations, 2012; 16, 1229–1236.

Obiettivi

L'applicazione di acido ialuronico si è dimostrata utile in numerosi ambiti della medicina. L'obiettivo di questo studio era valutare sotto il profilo clinico gli effetti prodotti dall'applicazione locale di ialuronato in gel in associazione a intervento chirurgico parodontale.

Metodo

In questo studio *split-mouth* sono stati arruolati 14 pazienti affetti da parodontite cronica, con quattro difetti infraossei interprossimali (≥ 3 mm) e valori di profondità di sondaggio >5 mm. Dopo un'iniziale terapia parodontale non chirurgica e la successiva rivalutazione, i difetti sono stati assegnati in modo randomizzato al trattamento chirurgico con lembo di Widman modificato (MWF) in associazione a 0,8% di gel di ialuronato (test) o a trattamento con gel di placebo (controllo). Il livello di attacco clinico (CAL), la profondità di sondaggio (PD), la recessione gengivale (GR), l'indice di placca (PI), e il sanguinamento al sondaggio (BoP) sono stati misurati alla baseline e a 3 e 6 mesi. Le differenze tra i siti test e i siti di controllo sono state valutate con il test dei ranghi con segno di Wilcoxon e il test di McNemar. Per testare i ranghi uguali nel tempo sono stati utilizzati i test di Friedman e di Cochran. Differenze statisticamente significative, a favore dei siti test, sono state osservate per i valori di CAL e GR ($P < 0,05$).

Risultati

Nessuna differenza significativa è stata osservata per i valori di PD, BoP, o PI ($P > 0,05$).

Conclusioni

L'applicazione di gel di ialuronato in associazione a chirurgia parodontale sembra avere prodotto **miglioramenti significativi nel livello di attacco clinico e nella riduzione della recessione gengivale**. Il gel di ialuronato sembra quindi migliorare l'outcome clinico dell'intervento di MWF.

Jimbo R, Singer J, Tovar N, Marin C, Neiva R, Bonfante EA, Janal MN, Contamin H, Coelho PG, "Regeneration of the cementum and periodontal ligament using local BDNF delivery in class II furcation defects.", J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2018 May;106(4):1611-1617. doi: 10.1002/jbm.b.33977. Epub 2017 Aug 21

Obiettivi

I difetti parodontali di forcazione sono generalmente trattati mediante posizionamento di una barriera fisica che potrebbe limitare il potenziale rigenerativo delle ferite parodontali.

Metodo

In questo studio è stata quantificata con tecnica morfometrica l'azione rigenerativa del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) in difetti di forcazione su modello non umano di primate. Difetti di forcazione di II grado (con e senza infiammazione indotta prima dell'intervento) sono stati creati sui primi e sui secondi molari di otto primati non umani. I difetti sono stati trattati con sbrigliamento a lembo aperto e successivamente riempiti, rispettivamente, con: Gruppo A: BDNF (500 µg mL⁻¹) in acido ialuronico a elevato peso molecolare (HMW-HA); Gruppo B: BDNF (50 µg mL⁻¹) in acido ialuronico ad elevato peso molecolare; Gruppo C: solo acido ialuronico a elevato peso molecolare; Gruppo D: senza riempimento del difetto; Gruppo E: BDNF (500 µg mL⁻¹) in soluzione fisiologica. La guarigione della ferita parodontale è stata verificata ogni due settimane mediante tomografia computerizzata. Dopo 11 settimane tutti gli animali sono stati sacrificati e le biopsie a blocco del mascellare superiore e inferiore sono state inviate all'esame istologico senza decalcificazione.

Risultati

Sono state eseguite misure lineari del cemento (cellulare e acellulare) e del legamento parodontale di nuova formazione. La ricostruzione in base alle immagini della tomografia computerizzata e un software di quantificazione hanno dimostrato il successo del riempimento osseo in tutti i gruppi. Tuttavia, la valutazione istometrica ha evidenziato livelli significativamente più elevati di rigenerazione parodontale totale per il gruppo trattato con 500 µg mL⁻¹ di BDNF in acido ialuronico a elevato peso molecolare, rispetto agli altri gruppi.

Conclusioni

Nessuna differenza significativa in termini di cementogenesi è stata osservata tra i gruppi. Un livello significativamente più elevato di formazione di cemento acellulare è stato osservato nei siti in cui non era stata indotta infiammazione prima dell'intervento chirurgico. Per quanto tutti i gruppi abbiano evidenziato valori analoghi di riempimento osseo e cementogenesi, il trattamento con 500 µg mL⁻¹ di BDNF in HMW-HA sembra aver conseguito la riparazione più efficace del legamento parodontale (aumento minimo di ~ il 22% rispetto a tutti i gruppi; più del 200% rispetto ai difetti non riempiti).

Kim JJ, Song HY, Ben Amara H, Kyung-Rim K, Koo KT. **Hyaluronic Acid Improves Bone Formation in Extraction Sockets With Chronic Pathology: A Pilot Study in Dogs.** J Periodontol. 2016;87(7):790-795. doi:10.1902/jop.2016.150707

Background

I precedenti studi sulla preservazione della cresta in alveoli post-estrattivi immediati mediante utilizzo di materiali d'innesto hanno evidenziato un ritardo nel modellamento e rimodellamento dei tessuti. L'obiettivo di questo studio è la valutazione degli effetti dell'acido ialuronico (HA) sulla guarigione degli alveoli infetti.

Metodo

In questo studio sono stati utilizzati sei cani beagle. Entrambi i terzi premolari inferiori sono stati emisezionati e le radici distali estratte. Successivamente, sono state indotte lesioni parodontali ed endodontiche nelle restanti radici mesiali. Dopo la comunicazione della lesione parodontale, una lesione endodontica periapicale è stata osservata al quarto mese, e le radici mesiali dei versanti destro e sinistro sono state estratte. L'acido ialuronico è stato applicato nell'alveolo del gruppo test, mentre nessun trattamento è stato effettuato nell'altro gruppo (gruppo di controllo). Tre mesi dopo l'estrazione delle radici mesiali, i cani sono stati sacrificati e sono stati eseguiti gli esami istologici.

Risultati

Gli alveoli sono stati riempiti di osso mineralizzato ($47,80\% \pm 6,60\%$) e midollo osseo ($50,47\% \pm 6,38\%$) nel gruppo di controllo, mentre nel gruppo test i valori corrispondenti erano, rispettivamente, $63,29\% \pm 9,78\%$ e $34,73\% \pm 8,97\%$. È stata osservata una differenza statisticamente significativa tra i gruppi. Linee di inversione e un copioso allineamento degli osteoblasti sono stati osservati nelle porzioni mediane e apicali degli alveoli nel gruppo test.

Conclusioni

Gli alveoli infetti presentano ritardi nella guarigione della ferita, e **in questi casi l'acido ialuronico, grazie alle sue proprietà osteoinduttive, batteriostatiche e antinfiammatorie, può migliorare la formazione ossea e accelerare la guarigione.**

King, S.R., Hickerson, W.L. and Proctor, K.G. (1991) **Beneficial Actions of Exogenous Hyaluronic Acid on Wound Healing**. *Surgery*, 109, 76-86.

Obiettivo

Allo scopo di determinare gli effetti dell'acido ialuronico esogeno (HA) sulla guarigione di ferite sperimentali, le reazioni a livello delle tasche guanciali del criceto sono state misurate dopo avere praticato un foro nel tessuto mediante punzone per biopsia.

Metodo

Destrano marcato per fluorescenza è stato somministrato per via endovenosa come tracciante macromolecolare ed è stata osservata la micro circolazione in vivo mediante microscopio a fluorescenza connesso ad un sistema televisivo ad alta risoluzione. In un gruppo è stata eseguita un'applicazione topica con spugna di gelatina immersa in 1,5 ml 16 mg/dl di acido ialuronico in acqua al momento della perforazione e a distanza di 1, 3, 5, e 7 giorni. Nel gruppo di controllo la spugna è stata immersa in un veicolo acquoso. Dal momento della perforazione, è stato osservato il microcircolo o sono stati prelevati campioni istologici ogni due giorni. In presenza dell'acido ialuronico, le dimensioni della ferita sono diminuite quasi due volte più velocemente (p inferiore a 0,05). La guarigione, definita come il tempo necessario per la completa chiusura della ferita e almeno un microvaso a fare da ponte (bridging) nel sito di perforazione, ha richiesto 16 o più giorni con il veicolo acquoso ma in media meno di nove giorni con l'acido ialuronico.

Risultati

Nelle prime fasi del processo di guarigione il sito di riparazione era circondato da un diffuso stravasamento di tracciante fluorescente, un indice d'infiammazione; con l'acido ialuronico, quest'area si riduceva di due terzi tra il secondo e il quarto giorno successivo alla perforazione (p inferiore a 0,05). La densità dei micro vasi perfusi era due volte maggiore con l'acido ialuronico a distanza di 2-4 giorni dalla perforazione (p inferiore a 0,05). Tuttavia, la densità dei micro vasi era simile in entrambi i gruppi a partire dal sesto giorno, e rimaneva tale per almeno 45 giorni, suggerendo così che l'acido ialuronico non avesse evocato alcuna risposta angiogenica inusuale.

L'esame istologico dei campioni fissati e colorati ha mostrato un aumento dei leucociti intravascolari dopo la perforazione e differenze legate al trattamento nella distribuzione dei leucociti intravascolari all'interno dei microvasi di diametro compreso tra i 20 e i 40 micron e tra i 40 e gli 80 micron, uno o due giorni dopo la perforazione. Per tutto il resto, l'infiltrazione leucocitaria durante il periodo di guarigione era analoga nei due gruppi.

Conclusioni

Il meccanismo alla base dell'azione benefica dell'acido ialuronico sulla guarigione è ancora ignoto. Tuttavia, diversi studi in vitro suggeriscono che **l'HA faccia parte di un ciclo di feedback che promuove la proliferazione e la migrazione cellulare nei tessuti in fase di crescita attiva**. In alternativa, il ruolo dell'acido ialuronico nell'omeostasi dell'acqua potrebbe favorire l'idratazione tissutale, la quale esercita un ben noto effetto **positivo sulla guarigione**.

Obiettivo

In questo studio gli autori hanno valutato gli effetti di ialuronato di sodio (HY) sul processo di guarigione di alveoli dentali di ratto.

Metodo

Immediatamente dopo l'estrazione dei primi molari superiori di ratti maschi di Holtzman, gli alveoli destri sono stati trattati con gel di acido ialuronico all'1% (0,1 ml), mentre gli alveoli sinistri sono stati utilizzati come controllo (coagulo sanguigno). Gli animali sono stati sacrificati a 2, 7, 21 giorni dall'estrazione e il mascellare superiore è stato preparato per l'analisi istologica e morfometrica dei terzi apicali e medi degli alveoli. Carbopol, un gel inerte, è stato utilizzato per valutare l'effetto meccanico dell'iniezione di gel negli alveoli. L'espressione della proteina morfogenetica dell'osso-2 (BMP-2) e dell'osteopontina (OPN) è stata determinata immunochimicamente dopo 1, 2, 3, 4, 5, e 7 giorni dall'estrazione dentale.

Risultati

L'analisi istologica ha dimostrato che il trattamento con ialuronato di sodio ha indotto **una più precoce deposizione ossea, che si è tradotta in una matrice ossea più organizzata** a distanza di 7 e 21 giorni dall'estrazione. Inoltre, l'HY ha provocato un aumento significativo nella quantità di trabecole ossee presenti in settima e ventunesima giornata, (percentuale della zona di trabecolato osseo al settimo giorno: 13,21" 4,66% vs. 2,58" 1,36% nel terzo apicale degli alveoli di controllo) e nella conta vascolare in settima giornata. Viceversa, il numero di nuclei cellulari risultava diminuito negli alveoli trattati con ialuronato. Inoltre, l'espressione di BMP- 2 e OPN veniva potenziata negli alveoli trattati con ialuronato rispetto agli alveoli di controllo.

Conclusioni

Questi risultati indicano che HY **accelera il processo di guarigione negli alveoli dentali** di ratto, stimolando l'espressione delle proteine osteogeniche.

Obiettivo

L'HA è uno dei componenti fondamentali della matrice extracellulare e svolge un ruolo predominante nella morfogenesi dei tessuti e nella migrazione, differenziazione e adesione delle cellule. Alloinnesti ossei vengono spesso utilizzati per riparare e ricostruire i difetti ossei.

Metodo

In questo studio, due cavità di 3 mm di diametro e di profondità sono state create nella tibia destra di 30 conigli maturi, secondo i principi della chirurgia generale. Una delle cavità tibiali è stata riempita con acido ialuronico e sostituto d'osso bovino e l'altra è stata riempita con un innesto di osso spugnoso, come controllo. I conigli sono stati sacrificati in pari numero dopo 20, 30 e 40 giorni, e le regioni che presentavano il difetto sono state estratte. I dati ottenuti dall'analisi istopatologica dei campioni sono stati sottoposti al test di Kruskal–Wallis.

Conclusioni

Le cavità che sono state riempite con HA e innesto osseo hanno evidenziato in tutte le fasi dello studio valori più elevati rispetto al gruppo di controllo.

Pirnazar P, Wolinsky L, Nachnani S, Haake S, Pilloni A, Bernard GW. 'Bacteriostatic effects of hyaluronic acid.' J Periodontol 1999;70:370–4.

Background

Quest'indagine fa parte di una serie di progetti che mirano a verificare se l'acido ialuronico sia terapeuticamente efficace nelle procedure di rigenerazione tissutale. Il razionale dello studio consiste nel testare l'ipotesi secondo cui l'acido ialuronico può servire da carrier bioassorbibile per altri substrati, oltre a promuovere attivamente esso stesso la rigenerazione dei tessuti.

Metodi

In questo articolo, gli autori descrivono le proprietà batteriostatiche e battericide di tre formulazioni a diverso peso molecolare dell'acido ialuronico ricombinante (basso, 141 kD; medio, 757 kD; e alto, 1.300 kD) su microrganismi orali e non orali in fase planctonica selezionati. Sono state esaminate tre concentrazioni per ciascuna formulazione di acido ialuronico, rispettivamente da 0,5, 1,0, e 2,0 mg/ml, utilizzando un brodo di coltura standard..

Risultati

L'acido ialuronico ricombinante ha esercitato effetti batteriostatici diversi su tutti i ceppi batterici, a seconda del peso molecolare (MW) e della concentrazione. Le concentrazioni elevate di acido ialuronico di peso molecolare medio hanno prodotto l'azione batteriostatica più rilevante, particolarmente sui ceppi di *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella oris*, *Staphylococcus aureus*, e *Propionibacterium*. Una concentrazione di 1,0 mg/ml di acido ialuronico a elevato peso molecolare ha prodotto il massimo effetto batteriostatico complessivo, inibendo la crescita di tutti e sei i ceppi batterici testati. Tra tutti i ceppi batterici esaminati, l'acido ialuronico ha dimostrato di non produrre effetti battericidi, indipendentemente dalla concentrazione e dal peso molecolare.

Conclusioni

I risultati di questo studio indicano che l'acido ialuronico con peso molecolare dell'ordine di 1.300 kD può dimostrarsi benefico nel **ridurre al minimo la contaminazione batterica delle ferite chirurgiche** quando utilizzato durante le procedure di rigenerazione tissutale guidata.

Obiettivo

Allo scopo di studiare l'azione osteoinduttiva dell'acido ialuronico (HA), abbiamo esaminato gli effetti dell'applicazione di una preparazione elastoviscosa di acido ialuronico a elevato peso molecolare sulla guarigione delle ferite ossee dopo ablazione midollare.

Metodo

Alcune diafisi mediali di ossa corticali del femore di ratto sono state perforate con una barra rotonda, e le cavità midollari scavate sono state immediatamente riempite con acido ialuronico ad elevato peso molecolare. Ablazioni midollari senza acido ialuronico sono state eseguite per la preparazione dei controlli. Dopo 1, 2, 4, 7, e 14 giorni, gli animali sono stati fissati attraverso perfusione con una miscela di aldeide, e i femori dissecati esaminati mediante microscopia ottica ed elettronica a trasmissione e a scansione. Nei controlli, le cavità midollari delle ferite sono state dapprima riempite con coaguli sanguigni e fibrina (giorni 1 e 2) e successivamente con tessuto di granulazione contenente macrofagi, neutrofili, e cellule fibroblastiche (giorno 4).

Risultati

Formazione di neo-osso da parte di osteoblasti differenziati è stata osservata a una settimana dall'ablazione; a due settimane, le ossa corticali perforate e le cavità midollari risultavano riempite prevalentemente da osso trabecolare di nuova formazione. Nelle ossa in cui era stato applicato acido ialuronico, la formazione di neo-osso era già stata indotta prima del quarto giorno, sia sulle superfici periostali che su quelle endostali delle ossa corticali esistenti. A una settimana dall'ablazione, le cavità midollari erano completamente riempite di osso trabecolare di nuova formazione, in cui si era verificato il rimodellamento osseo da parte degli osteoblasti e degli osteoclasti. Il tessuto di granulazione era stato rapidamente sostituito da cellule midollari normali.

Conclusioni

Questi risultati indicano che **l'acido ialuronico ad alto peso molecolare è in grado di accelerare la formazione di nuovo osso** tramite la differenziazione delle cellule mesenchimali nelle ferite ossee.

Obiettivo

Il rialzo del seno mascellare (SFA) mediante materiale d'innesto osseo, e in particolare di fosfato di calcio (CaP), è ormai una metodica pre-implantare ben affermata. L'utilizzo del fosfato di calcio semplifica le procedure di rialzo del seno. Il β -fosfato tricalcico (β -TCP), in particolare, è oggi ampiamente utilizzato per questa metodica. In questo studio è stata valutata la performance clinica e osteogenica di granuli di β -TCP e di una miscela pastosa di β -TCP come materiale per innesti ossei.

In questo caso, la miscela consisteva in granuli di TCP in un carrier di acido ialuronico (HyA). Dopo l'intervento di rialzo bilaterale del pavimento del seno, nei pazienti è stata valutata la formazione dell'osso, la stabilità volumetrica e l'espressione dei marker osteogenici.

Metodo

Otto pazienti sono stati selezionati per uno studio con disegno di tipo split-mouth. Le biopsie eseguite a sei mesi dall'intervento sono state sottoposte ad analisi immunostochimica del collagene di tipo I (Col I), della fosfatasi alcalina (ALP), dell'osteocalcina (OC) e della sialoproteina ossea (BSP). Mediante analisi morfometrica sono state valutate le percentuali di osso, del materiale d'innesto e dello spazio midollare. Il volume dell'innesto e la sua stabilità sono stato calcolati mediante tomografia cone-beam (CBCT).

Conclusioni

Entrambi i materiali hanno consentito un'eccellente rigenerazione dell'osso e una stabilità volumetrica ottimale. La miscela di TCP era caratterizzata da maggiore maneggevolezza chirurgica, maggiore formazione di neo-osso, espressione più elevata di Col I, ALP, OC e BSP, e da riduzioni volumetriche dell'innesto significativamente inferiori. L'HyA non ha provocato alcun effetto avverso sulla performance della miscela di TCP. Grazie ai risultati clinici e osteogenici prodotti, la miscela di TCP può quindi essere considerata un eccellente materiale d'innesto osseo per gli interventi di rialzo del pavimento del seno mascellare.

Yıldırım S, Özener HÖ, Doğan B, Kuru B. **Effect of topically applied hyaluronic acid on pain and palatal epithelial wound healing: An examiner-masked, randomized, controlled clinical trial.** J Periodontol. 2018;89(1):36-45. doi:10.1902/jop.2017.170105

Obiettivi

Questo studio si propone di valutare gli effetti di due diverse concentrazioni di acido ialuronico topico (HA) sul disagio postoperatorio dei pazienti e sulla guarigione della ferita nei siti donatori palatali dopo intervento di innesto gengivale libero (FGG).

Metodo

Trentasei pazienti che necessitavano di intervento di FGG sono stati suddivisi in modo randomizzato in tre gruppi per la partecipazione a uno studio clinico controllato, randomizzato, con esaminatore mascherato. Dopo il prelievo degli innesti dal palato, nei gruppi test 1 e 2 è stato utilizzato gel di acido ialuronico, rispettivamente allo 0,2% e allo 0,8%. Il gel è stato applicato sui siti donatori e protetto con medicazione parodontale nei gruppi test, mentre nel gruppo di controllo la ferita è stata coperta con la sola medicazione parodontale. I giorni 3, 7, 14, e 21, sono stati registrati i livelli di dolore e bruciore mediante scala analogica visiva (VAS). Altri parametri, come l'epitelizzazione completa (CE) e l'omogeneità cromatica (color match) sono stati valutati nei giorni 3, 7, 14, 21, e 42.

Risultati

Il livello di dolore nei gruppi test risultava inferiore rispetto al gruppo di controllo nei giorni 3 e 7 ($P < 0,001$ e $P < 0,001$, rispettivamente). Il punteggio VAS medio per il bruciore era più elevato nel gruppo di controllo in terza giornata, rispetto ai gruppi test 1 e 2 ($P = 0,03$ e $P = 0,02$, rispettivamente). In tutti i pazienti, l'epitelizzazione completa è stata raggiunta in ventunesima giornata in entrambi i gruppi test, ma soltanto in quarantaduesima giornata per il gruppo di controllo. I gruppi test mostravano punteggi più elevati per quanto riguarda l'omogeneità cromatica rispetto al gruppo di controllo in ventunesima giornata ($P < 0,001$ e $P < 0,001$, rispettivamente) e in quarantaduesima giornata 42 ($P = 0,004$ e $P = 0,002$, rispettivamente).

Conclusioni

L'applicazione topica di acido ialuronico ha prodotto **effetti positivi sul dolore e bruciore postoperatorio e ha accelerato la guarigione della ferita palatale** in termini di epitelizzazione e omogeneità cromatica.