



PARODONTITE GRAVE E ATEROSCLEROSI SUB-CLINICA IN PAZIENTI GIOVANI

Francesco Cairo¹, Michele Nieri¹, Anna Maria Gori², Debora Franceschi¹, Sergio Castellani², Rosanna Abbate², Giovan Paolo Pini Prato¹

¹ *Cattedra di Parodontologia, Dipartimento di Odontostomatologia, Università di Firenze*

² *Dipartimento di Area Critica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Firenze*

Atti della Sessione di ricerca Premio "HM Goldman" - XV Congresso Nazionale SIDP - Bologna 6-7-8 Marzo 2008

RIASSUNTO

Lo scopo di questo studio era di valutare la possibile associazione fra parodontite grave ed aterosclerosi sub-clinica, determinata con misurazione ultrasonografica dello spessore intima-media dell'arteria carotide, in giovani adulti (≤ 40 anni) senza malattie sistemiche. Sono stati arruolati 90 pazienti, 45 affetti da parodontite grave e 45 controlli accoppiati per i fattori di rischio cardio-vascolare. I risultati clinici e di laboratorio dimostrano che la parodontite grave si associa ad aterosclerosi sub-clinica in giovani adulti e potrebbe predire un aumentato rischio cardiovascolare nel tempo.

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni diversi studi hanno riportato un'associazione fra la parodontite e le malattie cardiovascolari in pazienti di età media superiore ai 50 anni (Paquette et al. 2007). Le basi biologiche di tale associazione potrebbero essere costituite dai batteri parodontopatogeni e/o tossine batteriche e la produzione di mediatori di infiammazione nei tessuti parodontali, che favorirebbero lo sviluppo dell'ateroma (Cairo et al. 2004; Paquette et al. 2007). A supportare la possibile causalità dell'associazione fra parodontite e malattie cardiovascolari alcuni studi clinici dimostrano l'efficacia della terapia parodontale nel ridurre i livelli di proteina C-reattiva (D'Aiuto et al. 2004) e nel migliorare la funzione endoteliale (Tonetti et al. 2007). Gli eventi clinici acuti associati all'aterosclerosi sistemica (infarto, ictus, morte, ecc) sono conseguenti a decenni di degenerazione asintomatica delle pareti vascolari. Lo spessore della tonaca-intima media dell'arteria carotide (*Carotid Intima-Media Thickness-IMT*) misurato con tecnica ultrasonografica rappresenta un mezzo affidabile di valutazione dell'aterosclerosi sistemica che non ha ancora determinato manifestazioni cliniche (aterosclerosi sub-clinica) (Touboul et al. 2007). Lo spessore dell'IMT tende a crescere con l'età (circa 0.02mm/anno) (Howard et al. 1993). Valori di IMT ≥ 0.82 mm sono considerati associati ad

umentato rischio cardiovascolare in pazienti asintomatici (Aminbakhsh & Mancini 1999).

Alcuni studi hanno riportato un'associazione fra parodontite ed IMT nella popolazione maggiore di 45 anni (Beck et al. 2001) Non ci sono dati in letteratura in pazienti più giovani. Lo scopo di questo studio è di valutare la possibile associazione fra parodontite grave ed aterosclerosi sub-clinica in giovani adulti senza malattie sistemiche (≤ 40 anni).

MATERIALI E METODI

La popolazione esaminata era costituita da pazienti afferenti presso il reparto di Parodontologia dell'Università di Firenze dal Settembre 2002 al Dicembre 2006. I criteri di inclusione generale erano: razza caucasica, età compresa fra 18-40 anni, *body mass index* (BMI) ≤ 27 kg/m², pressione $\leq 130/80$ mm/Hg. I criteri di esclusione generale comprendevano malattie sistemiche (diabete, malattie cardiovascolari ecc), storia recente di infezione acuta o cronica, terapia antibiotica negli ultimi 3 mesi, gravidanza ed intensa attività sportiva. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita parodontale completa per la valutazione di perdita dentale, *Full Mouth Plaque Score* (FMBS), *Full Mouth Bleeding Score* (FMBS), profondità al sondaggio (PD) e livello di attacco clinico (CAL) in 6 punti per dente. I criteri di inclusione parodontale prevedevano: presenza di parodontite grave generalizzata con almeno il 30% dei siti con perdita di attacco e perdita ossea di almeno un 1/3 della radice in almeno il 30% della dentatura. La parodontite era distinta in cronica o aggressiva. Tali pazienti costituivano il gruppo test. I pazienti afferenti al reparto per igiene orale professionale e privi di segni di malattia parodontale furono considerati come candidati ad inclusione nel gruppo controllo.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita medica completa per la valutazione di: malattie sistemiche, BMI, condizione di fumatore (tipizzata come fumatore, ex-fumatore e non fumatore ed identificando eventualmente gli anni ed il numero di sigarette fumate al giorno), familiarità per malattie cardiovascolari, uso di contraccettivi orali, attività sportiva (distinta in assente o leggera, regolare o intensa), livello scolastico (inferiore alle scuole superiori, scuole superiori, maggiore delle scuole superiori).

Al fine di ottenere 2 gruppi omogenei, i pazienti sono stati accoppiati per: sesso, età (limite di tolleranza di 5 anni), BMI (limite di tolleranza di 1), fumo (per numero di sigarette/giorno ed anni di fumo. I fumatori erano considerati tali solo se lo erano da almeno 5 anni, altrimenti erano esclusi dallo studio).

Tutti i pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione ma non erano accoppiabili venivano esclusi dallo studio.

Esami di laboratorio

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a prelievi ematici due settimane dopo la visita parodontale per la valutazione di: proteina C-reattiva ad alta sensibilità (CRP), glucosio, trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, emoglobina A1C%.

Esame ecografico dello spessore della tonaca intima-media carotidea (IMT)

Lo spessore della tonaca intima-media media carotidea è stato valutato utilizzando

un apposito strumento ecografico (ATL HDI 3500) applicando un protocollo standardizzato (Touboul et al. 2007). Tale esame è stato eseguito bilateralmente a livello dell'arteria carotide comune con il paziente in posizione supina da un clinico esperto in cieco rispetto alle condizioni parodontali del paziente. Le arterie carotidi sono state così visualizzate con scansioni longitudinali e trasversali per identificare la presenza lesioni aterosclerotiche focali. L'IMT carotideo è stato misurato con un'incidenza ortogonale del fascio ultrasonico rispetto al decorso assiale dell'arteria in un segmento di 10 mm del vaso utilizzando un software apposito (M'Ath, Metris, France). La misura del valore di IMT rappresentava la media di 10 misurazioni consecutive per lato.

Analisi statistica

Tutta l'analisi statistica è stata pianificata prima dello studio. La dimensione del campione è stato calcolata considerando come differenza clinicamente significativa per IMT 0.09 mm, sulla base dello studio di McQuillan et al. (1999). Considerando $\alpha = 0.05$, $\sigma = 0.14$ mm (McQuillan et al. 1999) ed una potenza di 80%, la dimensione del campione risultava di 39 individui per gruppo.

Le analisi statistiche pianificate includevano statistica descrittiva, analisi bivariate di gruppo test vs controllo, analisi logistiche bivariate utilizzando IMT binomiale con soglia pre-impostata a 0.82mm, analisi multivariata (*backward stepwise linear regression* con $p=0.10$ to enter and $p=0.05$ to leave) utilizzando la media di IMT come variabile risposta, analisi di sensibilità considerando IMT come variabile risposta e tutte le altre come possibili predittori (*full model*) ed analisi multivariata (*backward stepwise logistic regression*) considerando IMT binominale come variabile risposta (soglia=0.82 mm). *Odds ratios* ed intervalli di confidenza sono stati calcolati usando una *exact conditional logistic regression*.

RISULTATI

Un totale di 67 pazienti senza malattie sistemiche e con grave parodontite sono stati consecutivamente selezionati. Dopo l'accoppiamento con il gruppo controllo secondo i criteri stabiliti, 45 pazienti sono stati inseriti nel gruppo test (età media 36.35 ± 3.65 anni, range 25.9-40.0 anni); 21 erano di sesso femminile (47%), 19 fumatori (42%). Non sono stati arruolati ex-fumatori. La perdita dentale media era 2.3 ± 2.3 . Il 53% dei pazienti presentava parodontite aggressiva. Tali pazienti presentavano una media di tasche ≥ 6 mm per paziente di 21.6 ± 9.0 . I rimanenti 22 pazienti inizialmente selezionati sono stati esclusi per mancanza di adeguato controllo (20 pazienti) o perché fumatori da meno di 5 anni (2 pazienti).

Un totale di 85 individui sani senza parodontite sono stati inizialmente individuati come potenziali controlli: 45 di essi sono stati effettivamente inseriti nel gruppo controllo (età media 33.78 ± 3.28 , range 26.8-39.8). La statistica descrittiva del gruppo test e controllo è presentata nella tabella 1.

I valori medi di IMT erano 0.82 ± 0.13 mm per il gruppo test [0.61-1.16] e 0.72 ± 0.07 mm per il gruppo controllo [0.59-0.94]. Questa differenza era statisticamente significativa ($p<0.0001$). Similmente i pazienti del gruppo test mostravano valori di IMT significativamente maggiori sia a livello delle carotidi di destra ($p=0.0006$) che a quelle di sinistra ($p<0.0001$). Nel gruppo test 20 pazienti superavano la soglia di IMT 0.82mm, mentre nel gruppo controllo erano solo 4.

Non c'erano differenze statisticamente significative confrontando l'IMT di pazienti con parodontite cronica ed aggressiva ($p=0.7693$).

Le variabili di laboratorio analizzate dimostravano livelli più elevati nel gruppo test per proteina C-reattiva ($p=0.0002$), livello totale di colesterolo ($p=0.0465$) e colesterolo LDL ($p=0.0203$) (Tabella 1).

L'analisi bivariata mostrava che la parodontite (OR 8.01), l'età, il livello scolastico, l'attività sportiva regolare e la pressione diastolica erano associati con i valori binomiali di IMT (soglia= 0.82) (Tabella 2).

Le variabili ritenute dal modello dopo la regressione lineare erano la parodontite e l'attività sportiva regolare. In particolare, la parodontite era predittiva ($p<0.0001$) di aumento di IMT (Tabella 3). L'analisi di sensibilità considerando l'IMT come variabile primaria e tutte le altre come possibili predittori (*full model*) confermava tali risultati (Tabella 4).

Considerando la soglia di IMT=0.82mm come associato ad aumentato rischio cardiovascolare in pazienti asintomatici, i pazienti test avevano un OR=8.55 di superare tale soglia rispetto a quelli controllo. Inoltre anche la pressione diastolica risultava associata a tale rischio (OR=2.14) (Fig.1).

DISCUSSIONE

Lo spessore della tonaca-intima media dell'arteria carotide misurato con tecnica ultrasonografica (*Carotid Intima-Media Thickness-IMT*) rappresenta un mezzo affidabile di valutazione dell'aterosclerosi sub-clinica. Alcuni studi hanno riportato un'associazione fra parodontite ed aterosclerosi sub-clinica valutata attraverso la misurazione dell'IMT carotideo in pazienti di età >45 anni (Beck et al. 2001). Sebbene queste evidenze hanno un notevole impatto nella prevenzione delle malattie cardiovascolari, l'età media dei pazienti esaminati potrebbe influenzare il valore di IMT (Howard et al. 1993). Lo scopo di questo studio era di valutare la possibile associazione fra parodontite grave ed aterosclerosi sub-clinica in giovani adulti (≤ 40 anni) senza malattie sistemiche.

I risultati indicano che questa associazione esiste anche nei giovani adulti e che la parodontite è associata ad aumento dell'IMT medio ($p<0.0001$). Considerando un valore soglia di IMT=0.82mm come marker di aumentato rischio cardiovascolare in pazienti asintomatici, i pazienti con parodontite presentavano un OR=8.55 di superare tale soglia rispetto ai controlli.

Anche se in questo studio erano esclusi pazienti con BMI>27, i risultati suggeriscono un'associazione fra la parodontite e i livelli di colesterolo e di LDL, ma non fra queste variabili di laboratorio ed aumento IMT. Questo dato è in accordo con alcune evidenze che suggeriscono una correlazione fra infezione da *P.gingivalis* ed elevati livelli lipidici (Cutler et al. 1999). Similmente, il gruppo test mostrava maggiori livelli sierici di CRP, marker già associato all'infiammazione sistemica nei pazienti con parodontite (D'Aiuto et al. 2004).

In conclusione, questo studio dimostra che la parodontite grave è associata con l'aterosclerosi sub-clinica in giovani adulti sani, supportando l'ipotesi che l'infezione/infiammazione di origine parodontale sia correlata con la formazione dell'ateroma. La parodontite nei pazienti giovani potrebbe predire un aumentato rischio cardiovascolare molti anni prima della manifestazione clinica dell'aterosclerosi sistemica.

BIBLIOGRAFIA

1. Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clinical Investigation in Medicine* 1999; 22: 149-157.
2. Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2001; 21: 1816-1822.
3. Cairo F, Gaeta C, Dorigo W, Oggioni MR, Pratesi C, Pini Prato GP, Pozzi G. Periodontal pathogens in atheromatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial. *Journal of Periodontal Research* 2004; 39: 442-446.
4. Cutler CW, Shinedling EA, Nunn M, Jotwani R, Kim BO, Nares S., Iacopino AM. Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? *Journal of Periodontology* 1999; 70: 1429-1434.
5. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *Journal of Dental Research* 2004; 83: 156-160.
6. Howard G, Sharrett MD, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, Burke GL. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1993; 24: 1297-1304.
7. McQuillan BM, Beilby JP, Nidorf M, Thompson PL, Hung J. Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS) *Circulation* 1999; 99: 2383-2388.
8. Paquette DW, Brodala N, Nichols TC. Cardiovascular disease, inflammation, and periodontal infection. *Periodontology* 2000, 2007; 44: 113-126.
9. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *New England Journal of Medicine* 2007; 356: 911-920.
10. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovascular Diseases* 2007; 23: 75-80.

Tabella 1. Statistica descrittiva del gruppo test e controllo (comprese le variabili di laboratorio): per variabili binomiali è stato utilizzato il Fisher exact test, mentre per le variabili quantitative un t-test

VARIABILI	Gruppo Test N=45	Gruppo Controllo N=45	p-value
Sesso (femminile)	21 (47%)	21 (47%)	—
Età (anni)	36.35 ± 3.65	33.78 ± 3.28	0.0007
Fumo (si)	19 (42%)	19 (42%)	—
Numero sigarette/giorno	5.3 ± 6.9	5.3 ± 6.9	—
Fumatori>5anni (si)	18 (40%)	18 (40%)	—
Parodontite aggressive	24 (53%)	0 (0%)	—
CAL medio (mm)	4.70 ± 0.72	2.24 ± 0.12	—
PD medio (mm)	4.32 ± 0.68	2.15 ± 0.12	—
Perdita dentale media	2.3 ± 2.3	0.3 ± 0.5	<0.0001
FMPS (%)	50.0 ± 20.4	23.0 ± 9.6	<0.0001
FMBS (%)	47.0 ± 16.4	18.0 ± 8.6	<0.0001
Numero di siti con CAL≥4mm	96.9 ± 27.5	0.4 ± 0.6	—
Numero di siti con PD≥4mm	72.6 ± 23.8	0.0 ± 0.0	—
IMT destra (mm)	0.82 ± 0.15	0.73 ± 0.09	0.0006
IMT sinistra (mm)	0.81 ± 0.13	0.72 ± 0.08	<0.0001
IMT medio (mm)	0.82 ± 0.13	0.72 ± 0.07	<0.0001
IMT (≥0.82)	20 (44%)	4 (9%)	0.0002
Familiarità per malattie cardiovascolari	19 (42%)	4 (9%)	0.0005
Attività sportiva regolare	15 (33%)	18 (40%)	0.6621
Uso di contraccettivi orali	11 (52%)	9 (43%)	0.7579
Pressione sistolica (mm/hg)	120.3 ± 7.4	119.8 ± 4.4	0.6665
Pressione diastolica (mm/hg)	70.1 ± 5.7	70.1 ± 4.1	1.000
BMI (kg/m ²)	22.4 ± 2.0	22.5 ± 2.1	0.9551
Livello scolastico (maggiore delle scuole superiori)	8 (18%)	28 (62%)	<0.0001
Proteina C reattiva Hs (mg/L)	2.54 ± 2.59	0.95 ± 0.93	0.0002
Glucosio (g/L)	0.83 ± 0.09	0.82 ± 0.11	0.7729
Leucociti (n)	6.52 ± 1.98	6.14 ± 1.30	0.2847
Trigliceridi (mg/dL)	132.20 ± 146.29	88.22 ± 46.75	0.0580
Colesterolo totale (mg/dL)	201.22 ± 36.04	186.36 ± 33.75	0.0465
Colesterolo-HDL (mg/dL)	53.07 ± 11.10	55.07 ± 16.06	0.6316
Colesterolo-LDL (mg/dL)	134.64 ± 57.64	112.47 ± 25.23	0.0203
Emoglobina A1C%	5.49 ± 0.46	5.35 ± 0.29	0.0892

Tabella 2. *Analisi bivariata considerando l'IMT binomiale come variabile risposta (valore soglia =0.82mm)*

VARIABILI	Odds ratio	Lower CI 95%	Upper CI 95%	p-value
Parodontite ¹	8.01	2.32	35.96	0.0002
Sesso (femminile) ¹	1.05	0.37	2.99	1.0000
Età ²	1.25	1.07	1.48	0.0035
Livello scolastico ¹ (maggiore delle scuole superiori)	0.30	0.08	0.96	0.0420
Familiarità per malattie cardiovascolari ¹	2.21	0.70	6.83	0.1994
Attività sportiva regolare ¹	0.26	0.06	0.89	0.0287
Pressione sistolica (mm/hg) ³	1.42	0.90	2.36	0.1448
Pressione diastolica (mm/hg) ³	2.11	1.16	4.12	0.0114
BMI (kg/m ²) ²	1.12	0.89	1.42	0.3172
Proteina C reattiva Hs (mg/L) ²	1.19	0.96	1.48	0.1051
Glucosio (g/L) ²	0.18	0.01	21.77	0.4834
Leucociti (n) ²	0.83	0.60	1.13	0.2611
Trigliceridi (mg/dL) ²	1.00	1.00	1.01	0.2338
Colesterolo totale (mg/dL) ²	1.00	0.99	1.02	0.5270
Colesterolo-HDL (mg/dL) ²	0.99	0.96	1.03	0.8281
Colesterolo-LDL (mg/dL) ²	1.00	0.99	1.01	0.5104
Emoglobina A1C% ²	0.81	0.24	2.75	0.7564

Legenda:

1. Variabile binomiale (si/no)
2. Odds ratio calcolato per 1 unità di aumento
3. Odds ratio calcolato ogni 5 mm/hg di aumento

Tabella 3. *Modello finale della regressione logistica stepwise usando IMT medio come variabile risposta (R²= 0.28)*

Variabili	Stima	Std Error	p-value	95% Intervallo di confidenza	
Intercetta	0.75	0.02	<0.0001	0.72	0.78
Parodontite	0.09	0.02	<0.0001	0.05	0.13
Attività fisica regolare	-0.07	0.02	0.0009	-0.12	-0.03

Tabella 4. Analisi di sensibilità considerando IMT come variabile risultato e tutte le altre come possibili predittori (full model) ($R^2 = 0.39$)

Variabili	Stima	Std Error	p-value
Intercetta	0.38	0.30	0.2131
Parodontite	0.09	0.03	0.0063
Sesso	-0.01	0.04	0.7123
Età	0.004	0.004	0.3138
Livello scolastico (maggiore delle scuole superiori)	0.01	0.03	0.7616
Familiarità per malattie cardiovascolari	0.01	0.03	0.5985
Attività fisica regolare	-0.05	0.03	0.0360
Pressione sistolica (mm/hg)	0.001	0.003	0.7414
Pressione diastolica (mm/hg)	0.003	0.003	0.3357
BMI (kg/m ²)	0.01	0.01	0.5138
Proteina C reattiva Hs (mg/L)	-0.01	0.01	0.3489
Glucosio (g/L)	-0.13	0.12	0.2540
Leucociti (n)	-0.01	0.01	0.4632
Trigliceridi (mg/dL)	0.00003	0.00017	0.8734
Colesterolo totale (mg/dL)	0.0001	0.0006	0.8364
Colesterolo-HDL (mg/dL)	0.0002	0.0011	0.8313
Colesterolo-LDL (mg/dL)	0.0002	0.0006	0.7245
Emoglobina A1C%	-0.03	0.03	0.4062

Fig. 1. Risultato dell'analisi multivariata considerando IMT binominale come variabile risposta. Il grafico illustra la probabilità di avere $IMT \geq 0.82mm$ considerando i valori della pressione diastolica del gruppo test (linea rossa) e del gruppo controllo (linea verde). Le linee tratteggiate corrispondono ai rispettivi intervalli di confidenza

