

SESSIONE "PREMIO H.M. GOLDMAN 2018"

Rimini, 15 marzo 2018

XX CONGRESSO NAZIONALE SidP

PARODONTITE E CONTA PIASTRINICA: UN NUOVO POTENZIALE NESSO CON LA MALATTIA CARDIOVASCOLARE ATEROSCLEROTICA

PERIODONTITIS AND PLATELET COUNT: A NEW POTENTIAL LINK WITH ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE

Mario Romandini¹⁻²; Giacomo Baima⁵; Pierluigi Romandini⁴; Andreina Lafori¹⁻³; Massimo Cordaro¹

¹CdL in Odontoiatria e Protesi Dentaria, Università Cattolica del Sacro cuore, Roma; ²Alumno EFP nel Programma di Specializzazione in Parodontologia, Universidad Complutense, Madrid; ³Reperto di Parodontologia e Protesi, Presidio odontoiatrico "G. Eastman", Policlinico "Umberto I", Roma; ⁴Faculté d'Odontologie, Université Claude Bernard Lyon 1, Lione; ⁵Dipartimento di Scienze Chirurgiche, C.I.R. Dental School, Università di Torino, Torino

Abstract

***Aim:** As an infection-driven inflammatory disease, periodontitis could lead to a reactive increase in platelet count. This mechanism could partially mediate the well documented association between periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. The aim of this cross-sectional study was to test the presence of an association between periodontitis and platelet count in a representative sample of the South Korea population.*

***Materials and Methods:** A total of 5,732 subjects representative of 38.8 million of adults were examined. Multivariate regressions analyses were applied controlling for age, gender, smoking status, educational level, body mass index, alcoholism, diabetes and hypertension status, Vitamin D serum levels and total cholesterol, triglycerides, HDL and LDL blood levels.*

***Results:** Compared to the non-severe periodontitis group, subjects with severe periodontitis (CPI=4) displayed 13,048.93 more platelets for μL of blood (95% CI: 3,296.26–22,801.61, $p=0.009$) in the fully-adjusted model. The association has shown to be highlighted in subjects aged more than 60, females, non smokers and normal HDL blood levels. A systemic inflammatory biomarker (WBC Count) explained 19.28% of this association.*

***Conclusions:** In this large nationally-representative sample, periodontitis is independently associated with a considerable increase in platelet count which is explained, at least in part, by an increase in systemic inflammation.*

Sinossi

***Obiettivo:** In qualità di processo infettivo-infiammatorio cronico, la parodontite potrebbe determinare una trombocitosi reattiva, evento capace di mediare parzialmente la sua ben documentata associazione con le malattie cardiovascolari. Questo studio trasversale ha investigato la presenza di una associazione tra parodontite e conta piastrinica in un campione rappresentativo della popolazione della Corea del Sud.*

***Materiali e metodi:** Sono stati esaminati 5.732 soggetti rappresentativi di 38,8 milioni di persone e condotte analisi di regressione multivariate controllate per età, sesso, abitudine al fumo, educazione, indice di massa corporea, alcolismo, diabete e ipertensione, livelli serici di vitamina D, di colesterolo totale, trigliceridi, HDL e LDL.*

***Risultati:** Rispetto al gruppo controllo, i soggetti con parodontite severa (CPI=4) hanno mostrato 13.048,93 piastrine in più per μL di sangue (IC 95%: 3.296,26–22.801,61; $p=0,009$) nel modello multivariato finale. Questa associazione si è dimostrata maggiore nei soggetti con più di 60 anni, di sesso femminile, non fumatori e con livelli normali di HDL plasmatiche. La conta leucocitaria, un*

SESSIONE “PREMIO H.M. GOLDMAN 2018”

Rimini, 15 marzo 2018
XX CONGRESSO NAZIONALE SidP

marcatore di infiammazione sistemica, ha spiegato il 19,28% dell'associazione.

Conclusioni: In questo ampio campione rappresentativo di popolazione, la parodontite si è dimostrata associata in maniera indipendentemente ad un incremento nella conta piastrinica spiegato, almeno in parte, da un aumento dell'infiammazione sistemica.

1. Introduzione

La parodontite è stata indipendentemente associata alle malattie cardiovascolari, ma anche al cancro e alla mortalità (Tonetti & Van Dyke 2013; Michaud et al. 2017; Kebede et al. 2017). Si ritiene che l'aumento dell'infiammazione sistemica sia uno dei principali meccanismi coinvolti (D'Aiuto et al. 2004; Gocke et al. 2014), sebbene la cascata degli eventi biologici implicati non sia ancora stata chiarita nel dettaglio (Tonetti & Van Dyke 2013; Schenkein & Loos 2013).

Le piastrine giocano un ruolo importante nella formazione dei trombi e nella malattia cardiovascolare aterosclerotica. Sulla base di questo razionale, alcuni studi epidemiologici prospettici hanno mostrato come degli squilibri nel numero (trombocitosi), nel volume o nell'attivazione delle piastrine siano associati con l'insorgenza di malattia coronarica acuta (Vinholt et al. 2016). Inoltre, la trombocitosi è stata associata con lo sviluppo di tromboembolismo venoso, ictus, cancro e infine con la mortalità (Thaulow et al. 1991; Davi and Patrono 2007; Vinholt et al. 2016; Zhan et al. 2016; Kabat et al. 2017). Per questi motivi, i farmaci antiaggreganti piastrinici rappresentano la prima linea terapeutica nella gestione delle sindromi ischemiche acute e nella prevenzione delle recidive (Patrono et al. 2005 e 2017).

Allo stesso tempo, è ben noto come i processi infettivi e infiammatori possano portare ad un aumento nel numero delle piastrine, un fenomeno chiamato “trombocitosi reattiva” (Zareifar et al. 2014). Questo viene definito come un incremento nella conta piastrinica non causato da disordini mieloproliferativi o mielodisplastici, e rappresenta la causa più comune di trombocitosi nella popolazione generale (Santhosh-Kumar et al. 1991). Il suddetto fenomeno è probabilmente imputabile al ruolo che le piastrine giocano nell'infiammazione e nella risposta immune (Semple et al. 2011) ed è dunque ragionevole ipotizzare che anche la parodontite, una patologia infiammatoria ad eziologia infettiva, possa condurre ad un aumento delle piastrine circolanti.

La nostra ipotesi è che la parodontite causi un incremento nel numero dei trombociti e che questo evento medi la ben documentata associazione tra parodontite e malattia aterosclerotica (Figura 1). Mentre la seconda parte di questa ipotesi è già supportata da sufficiente evidenza scientifica, nessuno studio epidemiologico rappresentativo di popolazione ha mai preso in considerazione l'esistenza di un'associazione tra conta piastrinica e parodontite.

Per le suddette ragioni, l'obiettivo di questo studio trasversale è stato testare la prima parte della nostra ipotesi. I dati prelevati dal KNHANES sono stati analizzati per verificare la presenza di un'associazione tra parodontite e conta piastrinica in un campione rappresentativo dell'intera popolazione sud-coreana.

SESSIONE “PREMIO H.M. GOLDMAN 2018”

Rimini, 15 marzo 2018
XX CONGRESSO NAZIONALE SidP

Figura 1. Modello di causalità ipotizzata nella relazione tra le due variabili di studio (parodontite e conta piastrinica) e la malattia cardiovascolare aterosclerotica (MCA). Solo la prima parte dell'ipotesi (effetto della parodontite sulla conta piastrinica) è stata oggetto del presente lavoro.

IPOSTESI di RICERCA



2. Materiali e Metodi

Questo studio trasversale è stato riportato in accordo alle linee guida STROBE (STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology) (von Elm et al. 2007, Vandembroucke et al. 2007).

2.1 Campione analizzato: KNHANES 2012

I dati per questo studio sono stati ottenuti dalla sezione 2012 del quinto “Korea National Health And Nutrition Examination Survey” (KNHANES V). Il KNHANES è uno studio trasversale promosso dal “Korea Centre for Disease Control and Prevention” (KCDC) e condotto su un campione annualmente rappresentativo del totale della popolazione sud coreana non istituzionalizzata (Kweon et al. 2014).

2.1.1 Metodi di campionamento

Il KNHANES prevede un protocollo di campionamento stratificato con un modello di campioni a rotazione. Per il survey del 2012, sono state selezionate 192 unità di campionamento primario (UCP) da 200.000 aree definite geograficamente nell'intera Corea del Sud. Venti nuclei familiari finali sono stati in seguito scelti per ogni UCP individuato utilizzando un campionamento sistematico, per un totale di 3.840 nuclei familiari. Tutti gli individui di età superiore ad 1 anno appartenenti a tali nuclei familiari sono stati inclusi nell'analisi (KNHANES 2015).

A fini statistici, i pesi relativi dei campioni sono stati bilanciati per i partecipanti di modo da poter rappresentare l'intera popolazione della Corea del Sud, considerando il disegno complesso del survey, il tasso di non risposta e la post-stratificazione (per sesso e età).

SESSIONE “PREMIO H.M. GOLDMAN 2018”

Rimini, 15 marzo 2018
XX CONGRESSO NAZIONALE SidP

2.1.2 Contenuto del survey

Il KNHANES consiste di tre parti: l'intervista sulla salute, l'esame fisico e il sondaggio sull'alimentazione. Ulteriori informazioni circa il disegno e i metodi sono disponibili in letteratura (KCDC 2012, Kim 2014, Kweon et al. 2014, KNHANES 2015).

Il survey del 2012 è stato eticamente approvato dal KCDC Institutional Review Board (2012-01EXP-01-2C) e ogni partecipante ha firmato un consenso informato.

2.2 Determinazione delle variabili di studio

2.2.1 Conta piastrinica

La conta piastrinica è stata misurata con il metodo DC (XE-2100D - Sysmex/Japan) su campioni di sangue dei partecipanti. Per le analisi, la conta piastrinica è stata mantenuta sia come variabile continua (N/ μ L) sia categorizzata in quartili come segue: Q1, \leq 214.000; Q2, 215.000–248.000; Q3, 249.000–288.000; Q4, \geq 289.000 (N/ μ L).

2.2.2 Parodontite

Nel KNHANES 2012, 30 dentisti calibrati hanno esaminato lo stato parodontale dei partecipanti usando il Community Periodontal Index (CPI; World Health Organization 1997). Le misurazioni sono state ottenute attraverso il “walking probing method” con una sonda CPI avente una punta rotonda del diametro di 0,5 mm. Durante le sessioni di calibrazione, gli esaminatori sono stati istruiti ad usare una forza di 20 g. Nel quarto test di screening simulato, la media dei valori Kappa inter-esaminatore per lo status parodontale è risultato essere di 0,72 (range 0,20–1,00; DS=0,19) (KCDC 2013).

La dentizione è stata divisa in sestanti. Ogni sestante è stato esaminato solo se erano presenti due o più denti non programmati per l'estrazione. Per l'analisi sono stati considerati dieci denti rappresentativi: #17, #16, #11, #26, #27, #37, #36, #31, #46, #47 (sistema FDI). Qualora i denti rappresentativi fossero assenti in un sestante, veniva esaminato il dente adiacente.

Al Community Periodontal Index sono stati dati valori da 0 a 4 come segue: 0 (sano), 1 (sanguinamento gengivale al sondaggio), 2 (tartaro), 3 (PPD tra 3,5 e 5,5 mm) e 4 (PPD>5,5 mm). Il più alto valore di ogni sestante è stato registrato come il valore del sestante.

Per la presente analisi, lo stato parodontale a livello del partecipante è stato dicotomizzato in “parodontite” (CPI \geq 3 in almeno un sestante) e “no parodontite” (CPI \leq 2 in tutti i sestanti). Un'ulteriore analisi è stata condotta usando il deep pocketing (CPI=4 in almeno un sestante) per selezionare i casi di “parodontite severa”.

2.3 Analisi statistiche

Tutte le analisi statistiche sono state condotte con la versione 21.0 del software SPSS (IBM Corp, Armonk, NY, USA), utilizzando le procedure di analisi per campioni complessi (Kim et al. 2013). Nel dettaglio, sono stati considerati la stratificazione, il raggruppamento e l'appropriato bilanciamento del campione in modo da permettere la generalizzazione dei risultati all'intera popolazione della Corea del Sud. Tutti i p-value riportati sono a due code, e

SESSIONE “PREMIO H.M. GOLDMAN 2018”

Rimini, 15 marzo 2018

XX CONGRESSO NAZIONALE SidP

la significatività è stata stabilita a priori come $p < 0,05$. I dati mancanti sono stati gestiti mediante analisi dei casi completi con aggiustamento per le co-variate (Groenwold et al. 2012).

In ciascun modello di regressione lineare, la linearità della variabile “conta piastrinica” è stata testata in relazione allo stato parodontale utilizzando la tecnica degli “effetti dell’esposizione quadratica” ed i relativi p-values sono stati riportati (Kirkwood & Sterne 2003).

2.3.1 *Statistica descrittiva e associazione univariata*

Le caratteristiche descrittive riguardo ciascuna co-variata sono state riassunte per l’intera popolazione e categorizzate in accordo allo stato parodontale. Le variabili categoriali sono state riportate come conteggio non pesato (% pesata), mentre le variabili continue come medie pesate (Deviazione Standard Relativa - DSR).

In seguito, sono state ottenute le stime preliminari (Odds Ratios - OR - o differenza nelle medie - DM) riportate assieme al rispettivo intervallo di confidenza al 95% (IC) e ai p-values derivati da un test di Wald, di modo da valutare l’associazione “cruda” tra la presenza di parodontite e la conta piastrinica.

2.3.2 *Analisi di regressione multivariate*

Sono state successivamente eseguite analisi di regressione multivariate lineari e logistiche in modo da esaminare la associazione tra la parodontite e la conta piastrinica, aggiustata per i potenziali fattori di confusione selezionati in accordo alla conoscenza esterna utilizzando i seguenti 3 modelli:

1. Modello 1: età e sesso;
2. Modello 2: Modello 1 + abitudine al fumo, livello di educazione, indice di massa corporea, alcolismo, stato di ipertensione e livelli serici di vitamina D;
3. Modello 3: Modello 2 + stato diabetico e colesterolo totale, trigliceridi, livelli sanguigni di HDL e LDL.

Le stime (IC 95%) ottenute dalle analisi di regressione multivariate sono state riportate, così come i valori p derivati dai rispettivi test di Wald.

2.3.3 *Modificatori di effetto*

Allo scopo di verificare l’eterogeneità dell’effetto della parodontite sulla conta piastrinica (variabile continua), i termini moltiplicativi di interazione tra ciascuna co-variata (escludendo la conta leucocitaria) e la parodontite sono stati inseriti separatamente nel modello multivariato finale. In presenza di interazione per una co-variata, è stata eseguita la relativa analisi sub-gruppo in aggiunta a quelle pianificate a priori (età, sesso e abitudine tabagica). Ciascun modificatore di effetto è stato escluso dal proprio modello multivariato per sub-gruppo, con eccezione dell’età.

2.3.4 *Mediatori*

Avendo ipotizzato una conta piastrinica aumentata nei pazienti parodontali attraverso un

SESSIONE “PREMIO H.M. GOLDMAN 2018”

Rimini, 15 marzo 2018

XX CONGRESSO NAZIONALE SidP

aumento dell'infiammazione sistemica, abbiamo testato come potenziale mediatore dell'associazione il principale biomarker infiammatorio sistemico raccolto nel KNHANES 2012: la conta leucocitaria (WBC).

Il suo ruolo è stato valutato come “percentuale di eccesso di rischio spiegata”, adattando al tipo di stima del presente studio (differenza nelle medie) la formula proposta in altri studi (Szklo & Nieto 2012, Han et al. 2013, Romandini et al. 2017). Il ruolo della conta leucocitaria è stato quindi calcolato come segue: $[(DM(\text{modello multivariato finale}) - DM(\text{modello multivariato finale} + \text{conta leucocitaria})) / (DM(\text{modello multivariato finale}) - 1)]$.

3. Risultati

Nel KNHANES 2012, la strategia di campionamento ha dato origine alla selezione di 10.069 persone: tra queste, 8.058 (80%) hanno accettato di partecipare. Di questi partecipanti, 7.645 hanno partecipato sia al questionario sulla salute sia alla visita (75,9% del totale). Come precedentemente esposto, il campione finale è stato pesato tenendo in considerazione questo tasso di non risposta.

La presente analisi ha incluso solo i partecipanti che hanno ricevuto sia la visita parodontale che la stima della conta piastrinica, per un totale di 5.732 partecipanti rappresentativi di 38,8 milioni di persone.

3.1 Statistica descrittiva e associazione univariata

La Tabella 1 fornisce la statistica descrittiva dei partecipanti dello studio, sia totale sia categorizzata per lo stato parodontale (entrambe le definizioni - CPI \geq 3 e CPI=4).

1.327 partecipanti avevano la parodontite definita come CPI \geq 3 (N. pesato 7.824.206 - 20,2%) e 323 partecipanti avevano la parodontite definita come CPI=4 (N. pesato 1.767.152 - 4,6%), mentre la conta piastrinica media era di 255.081,01 (0,004) per μ L di sangue.

Nel modello “crudo”, la conta piastrinica è risultata inversamente associata alla parodontite definita come CPI \geq 3 (DM = -5.046,38, 95% IC: -9,229,12 — -863,64 p=0,018) e non associata con la parodontite severa, definita come CPI=4 (DM = 2.361,16 , 95% IC: -6.185,51— 10.907,824, p>0,05) (Tabella 2).

SESSIONE "PREMIO H.M. GOLDMAN 2018"

Rimini, 15 marzo 2018
XX CONGRESSO NAZIONALE SidP

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione in esame, sia generali che in accordo allo stato parodontale

	CPI ≥ 3		CPI = 4		
	Totale*	No Parodontite†	Parodontite†	No Parodontite Severa††	Parodontite Severa††
Conta piastrinica					
(10³/μL), media	255.081,01	256.098,42	251.052,04	254.973,50	257.334,66
(RSD)	(0,004)	(0,005)	(0,008)	(0,005)	(0,017)
Quartili della conta piastrinica, N (%)					
Q1					
(≤ 214.000/μL)	1420(23,1)	1038 (22,3)	382 (26,3)	1337 (23,0)	83 (24,3)
Q2					
(215.000-248.000/μL)	1432 (26,2)	1115 (26,4)	317 (25,3)	1368 (26,6)	64 (18,4)
Q3					
(249.000-288.000/μL)	1449 (25,4)	1132 (25,4)	317 (25,1)	1357 (25,1)	92 (30,6)
Q4					
(≥289.000/μL)	1431 (25,3)	1120 (25,8)	311 (23,3)	1347 (25,3)	84 (26,7)
Età (anni), media	41,90	38,78 (0,010)	54,25 (0,011)	41,20 (0,009)	56,45 (0,019)
(RSD)	(0,009)				
Gruppi di età, N (%)					
≤ 50 anni	3101 (67,7)	2753 (74,5)	348 (41,1)	3036 (69,5)	65 (30,1)
51 - 60 anni	1037 (16,7)	688 (13,8)	349 (28,2)	942 (15,8)	95 (36,2)
≥ 60 anni	1594 (1,6)	964 (11,8)	630 (30,6)	1431 (14,7)	163 (33,7)
Sesso, N (%)					
Uomini	2498 (50,8)	1805 (48,3)	693 (60,5)	2317 (50,4)	181 (58,6)
Donne	3234 (49,2)	2600 (51,7)	634 (39,5)	3092 (49,6)	142 (41,4)
Fumo, N (%)					
Non fumatori	4044 (74,6)	3087 (76,0)	957 (69,8)	3817 (74,8)	227 (70,6)
Attuali fumatori	958 (25,4)	650 (24,0)	308 (30,2)	882 (25,2)	76 (29,4)

SESSIONE "PREMIO H.M. GOLDMAN 2018"

Rimini, 15 marzo 2018
XX CONGRESSO NAZIONALE SidP

	Totale*	CPI ≥ 3		CPI = 4	
		No Parodontite [†]	Parodontite [†]	No Parodontite Severa ^{††}	Parodontite Severa ^{††}
Livello di educazione, N (%)					
Scuola elementare	1481 (19,6)	991 (17,0)	490 (30,1)	1358 (18,8)	123 (36,4)
Scuola media	731 (13,3)	515 (12,4)	216 (16,7)	675 (12,9)	56 (21,8)
Scuola superiore	1749 (37,7)	1406 (38,8)	343 (33,7)	1672 (38,3)	77 (26,6)
Università o college	1571 (29,4)	1351 (31,8)	220 (19,5)	1524 (30,0)	47 (15,2)
BMI (kg/m²), media (RSD)	23,52 (0,003)	23,31 (0,004)	24,36 (0,006)	23,46 (0,003)	24,68 (0,016)
Alcolismo (AUDIT score), media (RSD)	6,90 (0,019)	6,75 (0,022)	7,45 (0,037)	6,84 (0,019)	8,00 (0,074)
Stato ipertensivo, N (%)					
Normale	2200 (48,4)	1793 (51,7)	407 (37,0)	2127 (49,3)	73 (30,9)
Pre ipertensione	1218 (26,1)	907 (26,1)	311 (25,9)	1141 (26,1)	77 (26,0)
Ipertensione	1557 (25,5)	1015 (22,2)	542 (37,1)	1406 (24,6)	151 (43,1)
Livelli sierici di vitamina D (ng/dL), media (RSD)	16,76 (0,013)	16,34 (0,014)	18,43 (0,017)	16,66 (0,013)	18,83 (0,028)
Stato diabetico, N (%)					
Normale	3415 (73,1)	2686 (76,8)	729 (60,5)	3258 (73,9)	157 (58,1)
IFG	1009 (19,0)	704 (17,5)	305 (24,0)	938 (18,8)	71 (21,7)
Diabete	500 (7,9)	285 (5,7)	215 (15,4)	430 (7,3)	70 (20,2)

SESSIONE “PREMIO H.M. GOLDMAN 2018”

Rimini, 15 marzo 2018
XX CONGRESSO NAZIONALE SidP

	CPI ≥ 3		CPI = 4		
	Totale*	No Parodontite [†]	Parodontite [†]	No Parodontite Severa ^{††}	Parodontite Severa ^{††}
Livelli di colesterolo ematici totali (mg/dL), media (RSD)	185,37 (0,004)	183,75 (0,005)	191,76 (0,006)	185,10 (0,004)	191,02 (0,012)
Trigliceridi ematici totali (mg/dL) , media (RSD)	129,47 (0,018)	123,36 (0,020)	154,64 (0,028)	128,32 (0,019)	153,40 (0,044)
Livelli ematici HDL (mg/dL) , media (RSD)	50,38 (0,005)	51,15 (0,006)	47,34 (0,009)	50,53 (0,005)	47,21 (0,019)
Livelli ematici LDL (mg/dL), media (RSD)	111,46 (0,005)	110,11 (0,006)	116,83 (0,008)	111,25 (0,005)	115,89 (0,016)
Conta leucocitaria (10³/μL), media (RSD)	5,99 (0,006)	5,92 (0,007)	6,27 (0,010)	5,97 (0,006)	6,40 (0,021)

Note:

**Totale: n=38.808,363,*

†CPI≥3 - Senza parodontite: n=30.984,156 -Parodontite: n=7.824,207,

††CPI=4 - Senza parodontite severa: n=37.041,211 – Parodontite severa: n=1.767,152,

I dati sono presentati come N non pesati (% pesata) per quanto riguarda le variabili categoriali, mentre come media pesata (DS relative pesata) per quanto riguarda le variabili continue.

N è il numero non pesato di partecipanti in ciascun sub-gruppo; la somma degli N varia a seconda dei dati mancanti per ciascuna variabile.

SESSIONE "PREMIO H.M. GOLDMAN 2018"

Rimini, 15 marzo 2018
XX CONGRESSO NAZIONALE SidP

Tabella 2. DM aggiustate (IC 95%) ed OR (IC 95%) per i valori di conta piastrinica e per i quartili di conta piastrinica (rispettivamente) secondo la prevalenza della parodontite (sia CPI ≥ 3 che CPI =4)

	CPI ≥ 3				CPI = 4			
	Crudo	Modello 1	Modello 2	Modello 3	Crudo	Modello 1	Modello 2	Modello 3
Valori di conta piastrinica	-	5.977,32	5.459,59	5.312,45	2.361,16	11.945,3	10.622,1	13.048,9
	5.046,38	*	*	*	(-	7**	2*	3**
	(-	(1.106,4	(561,26/	(393,87/	6.185,51/	(3.265,90	(1.374,01	(3.296,26
DM (IC 95%)	9.229,12	6/	10.357,9	10.231,0	10.907,8	/	/	/
	/-	10.848,1	2)	4)	2)	20.624,8	19.870,2	22.801,6
	863,64)	8)				4)	2)	1)
P per la non linearità	0,403	0,821	0,012	0,008	0,572	0,143	0,178	0,071
Quartili di conta piastrinica (ORs)								
Q1 ($\leq 214.000/\mu\text{L}$)	1 (REF)	1 (REF)	1 (REF)	1 (REF)	1 (REF)	1 (REF)	1 (REF)	1 (REF)
Q2 (215.000-248.000/ μL)	0,812 (0,658/1,003)	0,990 (0,782/1,253)	1,047 (0,799/1,372)	1,047 (0,796/1,377)	0,656† (0,437/0,986)	0,786 (0,520/1,189)	0,815 (0,522/1,272)	0,890 (0,561/1,410)
Q3 (249.000-288.000/ μL)	0,839 (0,665/1,059)	1,214 (0,938/1,572)	1,174 (0,870/1,585)	1,162 (0,855/1,579)	1,152 (0,749/1,773)	1,622† (1,044/2,518)	1,652 (0,992/2,751)	1,754† (1,033/2,978)
Q4 ($\geq 289.000/\mu\text{L}$)	0,766† (0,619/0,948)	1,283† (1,010/1,629)	1,302 (0,985/1,720)	1,303 (0,976/1,740)	1,001 (0,655/1,531)	1,591† (1,018/2,486)	1,549 (0,938/2,556)	1,745† (1,005/3,031)

Note:

Abbreviazioni: DM, differenza media; OR, odds ratio; IC, intervallo di confidenza.

Modello 1: aggiustato per età e sesso.

Modello 2: aggiustato per età e sesso, stato tabagico, livello di educazione, body mass index, alcolismo, stato ipertensivo e livelli sierici di vitamina D.

Modello 3 aggiustato per età e sesso, stato tabagico, livello di educazione, body mass index, alcolismo, stato ipertensivo e livelli sierici di vitamina D, stato diabetico e livelli ematici di colesterolo totale, trigliceridi, HDL e LDL.

* = statisticamente significativo DM ($p < 0,05$).

** = statisticamente significativo DM ($p < 0,01$).

† = statisticamente significativo OR ($p < 0,05$).

SESSIONE “PREMIO H.M. GOLDMAN 2018”

Rimini, 15 marzo 2018

XX CONGRESSO NAZIONALE SidP

3.2 Analisi di regressione multivariate

Dopo aver controllato per i fattori di confusione, il rapporto di associazione si è invertito per la definizione di parodontite come $CPI \geq 3$, mentre è diventato significativo per la definizione di parodontite severa. Infatti, considerando età e sesso (modello 1) i soggetti con la parodontite hanno mostrato una conta piastrinica più elevata per entrambe le definizioni (Tabella 2). Aggiungendo ulteriori co-variate alle regressioni multivariate (modelli 2 e 3) le stime non sono cambiate significativamente, portando solamente a una perdita di potenza statistica. L'unica eccezione è stata per la parodontite severa nel modello 3, che ha raggiunto una DM di 13.048,93 (95% IC: 3.296,26—22.801,61; $p=0,009$).

I soggetti affetti da parodontite severa hanno mostrato una Odds Ratio di 1,75 (IC 95%: 1,01-3,03) di collocarsi nel più alto quartile della conta piastrinica rispetto ai soggetti affetti da parodontite non severa.

3.3 Modificatori di effetto

L'unica interazione significativa è stata riscontrata tra la parodontite severa e i livelli sanguigni bassi di HDL. Le analisi sub-gruppo per i bassi livelli sanguigni di HDL e quelle a priori (età, sesso e abitudini tabagica) vengono riportate nella Tabella 3. In particolare, nei partecipanti con livelli plasmatici normali di HDL, i soggetti con la parodontite severa hanno mostrato 19.030,48 piastrine in più per μL di sangue rispetto a coloro senza la parodontite severa (95% IC: 7.563,05 — 30.497,91; $p=0,001$).

Tabella 3. DMs aggiustate (IC 95%) per i valori di conta piastrinica secondo la prevalenza della parodontite (sia per $CPI \geq 3$ che per $CPI = 4$) nella popolazione totale e per ciascun sottogruppo

	CPI ≥ 3									
	Totale	Gruppi di età			Sesso		Attuale fumatore		Ipo-HDL	
		<50 anni	51-60 anni	>60 anni	Male	Female	No	Sì	No (≥ 40 mg/dL)	Sì (<40 mg/dL)
Valori di conta piastrinica										
DM (IC 95%)	5.312,4 5* (393,8 7/ 10.231, 04)	1.018,8 7 (- 6.117,7 7/ 8.155,5 2)	10.48 4,11* (107,3 7/ 20.86 0,85)	7.170, 01 (- 498,2 9/ 14.83 8,30)	4.719,7 3 (- 1.347,8 2/ 10.787, 27)	5.266,75 (- 2.444,93 / 12.978,4 4)	5.984,56 * (508,54/ 11.460,5 9)	4.168,17 (- 5.322,66 / 13.659,0 0)	3.327,36 (-2.008,35/ 8.663,07)	9.176,14 (-2.779,86/ 21.132,15)
P per la non linearità	0,008	0,085	0,366	0,771	0,004	0,341	0,047	0,076	0,056	0,037

SESSIONE "PREMIO H.M. GOLDMAN 2018"

Rimini, 15 marzo 2018
XX CONGRESSO NAZIONALE SidP

CPI = 4

	Totale	Gruppi di età			Sesso	Attuale fumatore		Ipo-HDL		
		<50 anni	51-60 anni	>60 anni	Male	<50 anni	51-60 anni	>60 anni	Male	
Valori di conta piastrinica										
DM (IC 95%)	13.048, 93** (3.296, 26/ 22.801, 61)	11.374, 50 (- 4.355,7 5/ 27.104, 75)	7.874, 04 (- 6.560, 39/ 22.308 ,46)	18.89 1,31* (2.188 ,97/3 5.593, 66)	10.002, 66 (- 996,13/ 21.001, 46)	15.467,1 5* (-50,76/ 30.985,0 5)	14.035,4 0* (2.831,5 2/ 25.239,2 8)	11.045, 02 (- 4.885,5 5/ 26.975, 58)	19.030,48** (7.563,05/ 30.497,91)	-7.385,00 (- 23.922,12/ 9.152,12)
P per la non linearità	0,071	0,128	0,295	0,956	0,333	0,094	0,062	0,613	0,116	0,097

Note:

Abbreviazioni: DM, differenza media; IC, intervallo di confidenza.

Tutte le DM (IC 95%) riportate sono degli aggiustamenti multivariati relativi al modello 3 (età, sesso, stato tabagico, livello di educazione, body mass index, alcolismo, stato ipertensivo e livelli sierici di vitamina D, stato diabetico e livelli ematici di colesterolo totale, trigliceridi, HDL e LDL).

Ogni modificatore dell'effetto è stato escluso dal proprio modello multivariato sub-gruppo, eccetto l'età.

* = statisticamente significativo DM ($p < 0,05$).

** = statisticamente significativo DM ($p < 0,01$).

3.4 Mediatori

Nella tabella 4, vengono riportate le DM nella conta piastrinica tra la salute parodontale (entrambe le definizioni) del Modello 3, dopo l'aggiustamento per la conta leucocitaria come potenziale mediatore. La DM è risultata attenuata del 45,65% per il $CPI \geq 3$ (portando a una perdita di significatività statistica) e del 19,28% per la parodontite severa.

SESSIONE “PREMIO H.M. GOLDMAN 2018”

Rimini, 15 marzo 2018
XX CONGRESSO NAZIONALE SidP

Tabella 4. Ruolo della conta leucocitaria nel mediare la relazione tra prevalenza di parodontite (sia per CPI ≥ 3 che per CPI = 4) e la conta piastrinica

	CPI ≥ 3		CPI=4	
	DM (95% CI)	% eccesso di rischio spiegato*	DM (95% CI)	% eccesso di rischio spiegato*
Modello Base (B)	5.312,45 (393,87/ 10.231,04)	-	13.048,93 (3.296,26/ 22.801,61)	-
B + conta leucocitaria	3.430,40 (-1.141,20/ 8.002,00)	43,65	10.725,58 (1.079,92/ 20.371,25)	19,28

Note:

Abbreviazioni: DM, differenza media; IC, intervallo di confidenza; B, modello base.

Il modello base (B) è un aggiustamento multivariato relativo al modello 3 (età, sesso, stato tabagico, livello di educazione, body mass index, alcolismo, stato ipertensivo e livelli sierici di vitamina D, stato diabetico e livelli ematici di colesterolo totale, trigliceridi, HDL e LDL).

4. Discussione

In questo studio, la parodontite, specialmente nella sua forma severa, si è dimostrata essere indipendentemente associata con un considerevole aumento nella conta piastrinica. Nello specifico, i soggetti affetti da parodontite severa hanno mostrato 13.049 piastrine in più per μL di sangue e una odds aumentata del 75% di collocarsi nel più alto quartile relativamente alla conta piastrinica. L'incremento dei livelli piastrinici nei partecipanti con la parodontite è risultato spiegato, almeno in parte, da un incremento dell'infiammazione sistemica (43,65% per CPI ≥ 3 e 19,28% per CPI=4). La nostra ipotesi di studio è stata dunque confermata.

Nel modello “crudo” si è riscontrata una associazione inversa statisticamente significativa tra la conta piastrinica e la prevalenza della parodontite (CPI ≥ 3), mentre non si è trovata alcuna associazione con la parodontite severa. Questa osservazione è indicativa di un profondo confondimento presente nel nostro campione. Età e sesso sono apparsi essere i principali fattori confondenti la associazione: il semplice aggiustamento per questi due fattori (modello 1) ha fatto virare entrambe le stime verso una associazione diretta statisticamente significativa. Per il CPI ≥ 3 , nessuna altra co-variata ha dimostrato di influenzare significativamente l'associazione, mentre per il CPI=4, la presenza di diabete e i livelli di lipidi sanguigni hanno fatto notevolmente incrementare la stima (modello 3).

Anche se le analisi sub-gruppo generalmente mancano di sufficiente potenza statistica, nel nostro campione è stato trovato un'associazione di effetto rilevante per alcune co-variate, specialmente per la definizione di caso CPI=4. L'associazione si è dimostrata particolarmente pronunciata nei soggetti con più di 60 anni, di sesso femminile, non fumatori e con livelli plasmatici normali di HDL. È interessante notare come quasi tutti questi sottogruppi siano quelli che vengono generalmente considerati a basso rischio per la malattia coronarica (non

SESSIONE “PREMIO H.M. GOLDMAN 2018”

Rimini, 15 marzo 2018

XX CONGRESSO NAZIONALE SidP

fumatori, donne e livelli di HDL normali; D'Agostino et al. 2008). Anche se le percentuali variano consistentemente tra i diversi studi, viene attualmente accettato il fatto che una proporzione non trascurabile di soggetti con malattia coronarica non presenti nessuno dei fattori di rischio conosciuti (Braunwald 1997; Khot et al. 2003; D'Agostino et al. 2008). Allo stesso tempo, la conta piastrinica è stata consistentemente associata allo sviluppo di malattia coronarica (Vinholt et al. 2016). Basandoci su questi dati, si potrebbe quindi speculare che parte del rischio di andare incontro a questi eventi cardiovascolari inspiegabili possa essere attribuibile proprio alla parodontite severa, attraverso un aumento della conta piastrinica. Ad ogni modo, questa congettura necessita di essere verificata da ulteriori ricerche.

L'associazione tra parodontite e conta piastrinica si è dimostrata lineare per i modelli che comprendevano una definizione basata sul CPI=4, mentre spesso non lineare per i modelli CPI \geq 3. Inoltre, abbiamo individuato un marcatore infiammatorio sistemico (conta leucocitaria) che media parzialmente la associazione tra parodontite e conta piastrinica aumentata. Questa evidenza conferma il nostro paradigma concettuale iniziale e ci permette di approfondire i possibili meccanismi di questa associazione.

4.1 Possibili meccanismi e interpretazione nel contesto della letteratura

La trombocitosi reattiva in risposta ad un processo infettivo o infiammatorio è un meccanismo fisiologico. Nel caso della parodontite, devono essere presi in considerazione alcuni meccanismi peculiari.

In primo luogo, la batteriemia causata dalla parodontite può indurre uno stato di infiammazione cronica di basso grado, caratterizzato dall'elevazione di marker sistemici come IL-1, IL-6 e TNF- α (Loos 2005; Tonetti et al. 2013; Sanz et al. 2018). Tra questi, la IL-6 è riconosciuta come uno dei principali responsabili della produzione epatica di trombopoietina (Tpo) e conseguentemente di un'aumentata trombopoiesi (Hsu et al. 1999; Kaser et al. 2001; Kaushansky 2009).

Inoltre, al di là della loro funzione emostatica, le piastrine giocano un ruolo importante nella risposta immune e nella difesa dell'ospite dai batteri ed esprimono numerose molecole coinvolte nel processo di riconoscimento dell'antigene (Semple et al. 2011; Sreeramkumar et al. 2014; Kapur et al. 2015). In seguito alla batteriemia, le piastrine possono reagire direttamente aumentando in numero e in attivazione (Herzberg and Meyer 1996; Zhan et al. 2016; Bakogiannis et al. 2017).

In più, la malattia parodontale è caratterizzata istologicamente da vasculite e ulcerazione dell'epitelio che portano ad un sanguinamento gengivale, anche se di modesta entità (Page & Schroeder 1976; Seymour et al. 1993). Questo danno cronico può risultare in un incremento nei livelli circolanti di Tpo e nella trombocitosi (Kaushansky 2009; Ferreira et al. 2017).

Infine, non si può escludere un meccanismo di causalità inversa. Come componenti del network immunitario, le piastrine secernono alcune citochine che potrebbero svolgere un'azione nel modulare la patogenesi infiammatoria della distruzione parodontale (Semple et al. 2011; Grozovsky et al. 2015). Una condizione di trombocitosi non bilanciata potrebbe dunque potenzialmente influire sull'insorgenza e la progressione della parodontite.

Nessun'altra indagine epidemiologica rappresentativa di popolazione aveva esaminato in precedenza l'associazione tra parodontite e conta piastrinica, pertanto non ci è possibile operare un paragone diretto con la letteratura. Tuttavia, alcuni studi hanno investigato la malattia parodontale in relazione ad altri importanti marcatori di funzionalità piastrinica, come il volume e l'attivazione, mettendone in luce la plausibile interdipendenza (Papapanagiotou et al. 2009; Wang et al. 2015).

All'interno delle nostre analisi, la parodontite severa è risultata associata ad un incremento

SESSIONE “PREMIO H.M. GOLDMAN 2018”

Rimini, 15 marzo 2018

XX CONGRESSO NAZIONALE SidP

maggiore nella conta piastrinica rispetto alla parodontite definita come $CPI \geq 3$, indicando una sorta di relazione dose-risposta. Questo risulta in accordo con alcuni studi che riportano un'infiammazione sistemica aumentata e una più alta incidenza di malattia cardiovascolare nei pazienti con le forme più severe di parodontite (Dietrich et al. 2013; Azizi et al. 2015).

4.2 Limitazioni e punti di forza

Il nostro studio presenta alcune limitazioni. In primo luogo, la definizione dei casi di parodontite nel KNHANES è stata stabilita sulla base del CPI. Questo approccio può risultare molto utile negli studi epidemiologici di grandi dimensioni a causa delle frequenti costrizioni logistiche ed economiche, ma può sovrastimare o sottostimare la presenza di malattia (Albandar 2011; Tran et al. 2014). Per mitigare questo effetto, abbiamo tuttavia effettuato le analisi sia sui casi di parodontite definiti da $CPI \geq 3$ che da $CPI = 4$. Un altro punto da considerare è che il disegno trasversale dello studio non permette di inferire un rapporto causale tra la parodontite e la conta piastrinica, ma soltanto un rapporto associativo. In più, sulla base della natura osservazionale del nostro studio, non è stato possibile fornire alcuna evidenza riguardo gli effetti della prevenzione o del trattamento della parodontite sulla conta piastrinica.

Ciononostante, il nostro studio presenta anche numerosi punti di forza. Innanzitutto, rappresenta il primo lavoro epidemiologico rappresentativo di popolazione volto ad investigare l'associazione tra parodontite e conta piastrinica, e a riscontrare una forte associazione dopo il controllo per fattori confondenti potenziali multipli.

Inoltre, le analisi sono state condotte su di un campione particolarmente ampio, rappresentativo di un'intera nazione e già consistentemente adoperato nella ricerca in ambito parodontale (es. Ahn et al. 2015; Romandini et al. 2017; Lee et al. 2018), permettendo in questo modo di generalizzare i risultati per lo meno all'intera popolazione della Corea del Sud. Le procedure di campionamento e i metodi di raccolta dei dati hanno inoltre permesso la minimizzazione delle possibilità di andare incontro a dei bias di selezione o informazione. Infine, tutte le criticità in ambito statistico (analisi per campioni complessi, gestione dei dati mancanti, identificazione dei modificatori di effetto, test formali di linearità, ecc.) sono state gestite in accordo all'orientamento della letteratura statistica attuale (Kim et al. 2013; Groenwold et al. 2012; Kirkwood & Sterne 2003).

4.3 Ricerche future

I risultati qui presentati aprono la strada verso ulteriori ipotesi e ricerche.

In primo luogo, questi risultati dovrebbero essere verificati in altre popolazioni in modo di poter provare la loro validità esterna, preferibilmente utilizzando l'attuale definizione di caso parodontale per la ricerca sui fattori di rischio (Tonetti & Claffey 2005).

In secondo luogo, dovrebbero essere attentamente investigati i meccanismi e i mediatori della associazione tra parodontite e conta piastrinica elevata.

In terzo luogo, sarebbero necessari studi longitudinali per provare la temporalità dell'associazione e per verificare se questa possa realmente mediare la relazione tra parodontite e malattia cardiovascolare.

Infine, nel caso questa nuova associazione venisse corroborata, si renderebbero indispensabili dei protocolli di intervento volti a verificare se la prevenzione o il trattamento della parodontite possa avere un effetto rilevante sui livelli di piastrine circolanti e se questo effetto si rifletta in una minor incidenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica.

SESSIONE “PREMIO H.M. GOLDMAN 2018”

Rimini, 15 marzo 2018

XX CONGRESSO NAZIONALE SidP

5. Conclusioni

In questo campione rappresentativo di popolazione, la prevalenza della parodontite è risultata significativamente associata con un considerevole aumento della conta piastrinica. Inoltre, la presenza della parodontite severa ha risultato aumentare del 75% le odds di collocarsi nel più alto percentile di conta piastrinica.

Saranno necessari ulteriori lavori per verificare se questa trombocitosi reattiva rappresenti un meccanismo rilevante nel collegare la parodontite alla malattia cardiovascolare aterosclerotica.

Ringraziamenti

Gli autori vorrebbero ringraziare il KCDC per aver fornito i dati per questo studio. Gli autori vorrebbero altresì ringraziare i dottori Sanghui Kweon e Yoonjung Kim per aver fornito alcune preziose informazioni circa la modalità di raccolta dei dati.

Bibliografia

Ahn, Y. B., Shin, M. S., Byun, J. S. & Kim, H. D. (2015). The association of hypertension with periodontitis is highlighted in female adults: results from the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Clinical Periodontology* 42, 998–1005.

Albandar, J. M. (2011). Underestimation of periodontitis in NHANES surveys. *Journal of Periodontology* 82, 337–341.

Azizi, A., Sarlati, F., Bidi, M., Mansouri, L., Azaminejad, S.M.M., and Rakhshan, V. (2015). Effects of smoking severity and moderate and severe periodontitis on serum C-reactive protein levels: an age- and gender-matched retrospective cohort study. *Biomarkers* 20, 306–312.

Bakogiannis, C., Sachse, M., Stamatelopoulos, K., and Stellos, K. (2017). Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine*.

Braunwald, E. (1997). Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N. Engl. J. Med.* 337, 1360–1369.

D’Agostino, R.B., Vasan, R.S., Pencina, M.J., Wolf, P.A., Cobain, M., Massaro, J.M., and Kannel, W.B. (2008). General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 117, 743–753.

Davì, G., and Patrono, C. (2007). Platelet Activation and Atherothrombosis. *New England Journal of Medicine* 357, 2482–2494.

SESSIONE “PREMIO H.M. GOLDMAN 2018”

Rimini, 15 marzo 2018

XX CONGRESSO NAZIONALE SidP

D’Aiuto, F., Parkar, M., Andreou, G., Suvan, J., Brett, P.M., Ready, D., and Tonetti, M.S. (2004). Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J. Dent. Res.* *83*, 156–160.

Dietrich, T., Sharma, P., Walter, C., Weston, P., and Beck, J. (2013). The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J. Periodontol.* *84*, S70-84.

Ferreira, L.L., Gomes, J.E., Sumida, D.H., Bonfim, S.R.M., Sivieri-Araújo, G., Guimarães, G., and Cintra, L.T.A. (2017). Diabetic Rats Present High Mean Platelet Count in the Presence of Oral Infections. *Braz Dent J* *28*, 548–551.

Gocke, C., Holtfreter, B., Meisel, P., Grotevendt, A., Jablonowski, L., Nauck, M., Markus, M. R. & Kocher, T. (2014). Abdominal obesity modifies long-term associations between periodontitis and markers of systemic inflammation. *Atherosclerosis* *235*, 351–357.

Groenwold, R. H., Donders, A. R., Roes, K. C., Harrell, F. E. Jr & Moons, K. G. (2012). Dealing with missing outcome data in randomized trials and observational studies. *American Journal of Epidemiology* *175*, 210–217.

Grozovsky, R., Giannini, S., Falet, H., and Hoffmeister, K.M. (2015). Regulating billions of blood platelets: glycans and beyond. *Blood* *126*, 1877–1884.

Han, D. H., Lee, H. J. & Lim, S. (2013). Smoking induced heavy metals and periodontitis: findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys 2008–2010. *Journal of Clinical Periodontology* *40*, 850–858.

Herzberg, M.C., and Meyer, M.W. (1996). Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J. Periodontol.* *67*, 1138–1142.

Hsu, H.C., Tsai, W.H., Jiang, M.L., Ho, C.H., Hsu, M.L., Ho, C.K., and Wang, S.Y. (1999). Circulating levels of thrombopoietic and inflammatory cytokines in patients with clonal and reactive thrombocytosis. *J. Lab. Clin. Med.* *134*, 392–397.

Kabat, G.C., Kim, M.Y., Verma, A.K., Manson, J.E., Lin, J., Lessin, L., Wassertheil-Smoller, S., and Rohan, T.E. (2017). Platelet count and total and cause-specific mortality in the Women’s Health Initiative. *Ann Epidemiol* *27*, 274–280.

Kapur, R., Zufferey, A., Boilard, E., and Semple, J.W. (2015). Nouvelle Cuisine: Platelets Served with Inflammation. *The Journal of Immunology* *194*, 5579–5587.

Kaser, A., Brandacher, G., Steurer, W., Kaser, S., Offner, F.A., Zoller, H., Theurl, I., Widder, W., Molnar, C., Ludwiczek, O., et al. (2001). Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood* *98*, 2720–2725.

SESSIONE “PREMIO H.M. GOLDMAN 2018”

Rimini, 15 marzo 2018
XX CONGRESSO NAZIONALE SidP

Kaushansky, K. (2009). Determinants of platelet number and regulation of thrombopoiesis. *Hematology* 2009, 147–152.

KCDC – Korea Center for Disease Control and Prevention (2012). The Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey [WWW document]. URL <https://knhanes.cdc.go.kr/> [accessed on 10 June 2015].

Kebede, T.G., Holtfreter, B., Kocher, T., Meisel, P., Dietrich, T., Biffar, R., Dörr, M., Völzke, H., and Pink, C. (2017). Association of Periodontal Destruction and Diabetes with Mortality. *J. Dent. Res.* 96, 56–63.

Khot, U.N., Khot, M.B., Bajzer, C.T., Sapp, S.K., Ohman, E.M., Brener, S.J., Ellis, S.G., Lincoff, A.M., and Topol, E.J. (2003). Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 290, 898–904.

Kim, Y., Park, S., Kim, N. S. & Lee, B. K. (2013). Inappropriate survey design analysis of the Korean National Health and Nutrition Examination Survey may produce biased results. *Journal of Preventive Medicine and Public Health* 46, 96–104.

Kim, Y. (2014). The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES): current status and challenges. *Epidemiology and Health* 36, e2014002.

Kirkwood, B. R. & Sterne, J. A. C. (2003). *Essential Medical Statistics*, 2nd edition. Blackwell Science Ltd, Malden, MA.

KNHANES (2015). Korea National Health and Nutrition Examination Survey [WWW document] URL: <https://knhanes.cdc.go.kr/knhanes/eng/index.do> [accessed on 10 June, 2015].

Kweon, S., Kim, Y., Jang, M. J., Kim, Y., Kim, K., Choi, S., Chun, C., Khang, Y. H. & Oh, K. (2014). Data resource profile: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *International Journal of Epidemiology* 43, 69–77.

Lee, J.-H., Shin, Y.-J., Lee, J.-H., and Kim, H.-D. (2018). Association of toothbrushing and proximal cleaning with periodontal health among Korean adults: Results from Korea National Health and Nutrition Examination Survey in year 2010 and 2012. *J. Clin. Periodontol.*

Loos, B.G. (2005). Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J. Periodontol.* 76, 2106–2115.

Michaud, D.S., Fu, Z., Shi, J., and Chung, M. (2017). Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. *Epidemiol Rev* 39, 49–58.

Page, R.C., and Schroeder, H.E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab. Invest.* 34, 235–249.

Papapanagiotou, D., Nicu, E.A., Bizzarro, S., Gerdes, V.E.A., Meijers, J.C., Nieuwland, R., van der Velden, U., and Loos, B.G. (2009). Periodontitis is associated with platelet activation. *Atherosclerosis* 202, 605–611.

SESSIONE “PREMIO H.M. GOLDMAN 2018”

Rimini, 15 marzo 2018

XX CONGRESSO NAZIONALE SidP

Patrono, C., García Rodríguez, L.A., Landolfi, R., and Baigent, C. (2005). Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N. Engl. J. Med.* 353, 2373–2383.

Patrono, C., Morais, J., Baigent, C., Collet, J.-P., Fitzgerald, D., Halvorsen, S., Rocca, B., Siegbahn, A., Storey, R.F., and Vilahur, G. (2017). Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Coronary Atherothrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 70, 1760–1776.

Romandini, M., Gioco, G., Perfetti, G., Deli, G., Staderini, E., and Laforì, A. (2017). The association between periodontitis and sleep duration. *J. Clin. Periodontol.* 44, 490–501.

Rottenstreich, A., Shai, E., Kleinstern, G., Spectre, G., Varon, D., and Kalish, Y. (2017). Assessment of procoagulant potential in patients with reactive thrombocytosis and its association with platelet count. *Eur. J. Haematol.*

Santhosh-Kumar, C.R., Yohannan, M.D., Higgy, K.E., and al-Mashhadani, S.A. (1991). Thrombocytosis in adults: analysis of 777 patients. *J. Intern. Med.* 229, 493–495.

Sanz, M., Ceriello, A., Buysschaert, M., Chapple, I., Demmer, R.T., Graziani, F., Herrera, D., Jepsen, S., Leone, L., Madianos, P., et al. (2018). Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J. Clin. Periodontol.* 45, 138–149.

Schenkein, H.A., and Loos, B.G. (2013). Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J. Clin. Periodontol.* 40 *Suppl 14*, S51-69.

Semple, J.W., Italiano, J.E., and Freedman, J. (2011). Platelets and the immune continuum. *Nat. Rev. Immunol.* 11, 264–274.

Seymour, G.J., Gemmell, E., Reinhardt, R.A., Eastcott, J., and Taubman, M.A. (1993). Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms. *J. Periodont. Res.* 28, 478–486.

Sreeramkumar, V., Adrover, J.M., Ballesteros, I., Cuartero, M.I., Rossaint, J., Bilbao, I., Náchér, M., Pitaval, C., Radovanovic, I., Fukui, Y., et al. (2014). Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science* 346, 1234–1238.

Szklo, M. & Nieto, J. (2012). *Epidemiology: Beyond the BASICS*, 3rd edition, pp. 185–226. Burlington, VT: Jones & Bartlett Learning.

Thapa, S.D., Hadid, H., Imam, W., Hassan, A., Usman, M., Jafri, S.-M., and Schairer, J. (2015). Persistent Reactive Thrombocytosis May Increase the Risk of Coronary Artery Disease Among Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig. Dis. Sci.* 60, 3062–3068.

SESSIONE “PREMIO H.M. GOLDMAN 2018”

Rimini, 15 marzo 2018

XX CONGRESSO NAZIONALE SidP

Thaulow, E., Erikssen, J., Sandvik, L., Stormorken, H., and Cohn, P.F. (1991). Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular death in apparently healthy men. *Circulation* 84, 613–617.

Tonetti, M. S. & Claffey, N. (2005). Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology* 32(Suppl. 6), 210–213.

Tonetti, M.S., Van Dyke, T.E., and Working group 1 of the joint EFP/AAP workshop (2013). Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J. Clin. Periodontol.* 40 Suppl 14, S24-29.

Tran, D. T., Gay, I., Du, X. L., Fu, Y., Bebermeyer, R. D., Neumann, A. S., Streckfus, C., Chan, W. & Walji, M. F. (2014). Assessment of partial-mouth periodontal examination protocols for periodontitis surveillance. *Journal of Clinical Periodontology* 41, 846–852.

Vandenbroucke, J. P., von Elm, E., Altman, D. G., Gotzsche, P. C., Mulrow, C. D., Pocock, S. J., Poole, C., Schlesselman, J. J. & Egger, M. (2007). Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology* 18, 805–835.

Vinholt, P.J., Hvas, A.M., Frederiksen, H., Bathum, L., Jørgensen, M.K., and Nybo, M. (2016). Platelet count is associated with cardiovascular disease, cancer and mortality: A population-based cohort study. *Thromb. Res.* 148, 136–142.

Vizioli, L., Muscari, S., and Muscari, A. (2009). The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int. J. Clin. Pract.* 63, 1509–1515.

von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gotzsche, P. C. & Vandenbroucke, J. P. (2007) The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 370, 1453–1457.

Wang, X., Meng, H., Xu, L., Chen, Z., Shi, D., and Lv, D. (2015). Mean platelet volume as an inflammatory marker in patients with severe periodontitis. *Platelets* 26, 67–71.

World Health Organization (1997). *Oral Health Surveys – Basic Methods*, 4th edition, pp. 36– 38. Geneva: World Health Organization.

Zareifar, S., Farahmand Far, M.R., Golfeshan, F., and Cohan, N. (2014). Changes in platelet count and mean platelet volume during infectious and inflammatory disease and their correlation with ESR and CRP. *J. Clin. Lab. Anal.* 28, 245–248.

Zhan, Y., Lu, R., Meng, H., Wang, X., and Hou, J. (2016). Platelet activation and platelet-leukocyte interaction in generalized aggressive periodontitis. *J. Leukoc. Biol.* 100, 1155–1166.