



Corso di Aggiornamento - "RAPPORTI TRA SALUTE PARODONTALE E SALUTE SISTEMICA-PERIOMICINE"
Roma, 15 - 16 Ottobre 2004

LA TERAPIA PARODONTALE PUÒ INFLUIRE SUL PROFILO DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE?

Relatore: Francesco D'Aiuto

*Reparto di Parodontologia e Eastman Clinical Investigation Center, Eastman Dental Institute and Hospital,
University College London*

La Medicina Parodontale (Periomedicine) nasce come una nuova branca nella pratica della parodontologia. Il termine in sé racchiude le possibili sequele sistemiche del processo infettivo-infiammatorio parodontale: dal rischio cardiovascolare o di parto prematuro in gravidanza fino allo scompenso metabolico nel paziente diabetico.

Negli ultimi 15-20 anni, in particolare, il concetto di rischio cardiovascolare è cambiato enormemente. I tradizionali fattori di rischio cardiovascolare (fumo di sigaretta, età, sesso maschile, obesità, diabete ed ipertensione) nonostante rimangano fondamentali nella prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari, non spiegano una percentuale pari al 30% di tutti gli eventi coronarici.

Il processo di aterosclerosi difatti non è più considerato come un semplice disturbo da accumulo lipidico nella parete dei vasi sanguigni. Ogni singola fase della malattia aterosclerotica (dalla lesione intimale iniziale fino alla rottura della placca e conseguente trombo-ischemia) è considerata un processo infiammatorio vascolare. La ricerca scientifica tuttavia non ha ancora dimostrato quali sono i fattori scatenanti le lesioni iniziali.

Nuove evidenze sull'eziopatogenesi e prevenzione degli eventi coronarici su base aterosclerotica, sono state prodotte dalla ricerca di base e clinica tramite l'uso di nuovi markers di rischio infiammatori (proteine di fase acuta, citochine). Tra questi markers, la proteina C-reattiva (CRP), prodotta dal fegato a seguito di svariati stimoli (infezioni, traumi, ustioni, neoplasie), rappresenta oggi il marker cardiovascolare surrogato più accreditato.

Non si tratta di una nuova molecola. Medici e odontoiatri conoscono bene questa proteina, in particolare per il suo ampio spettro d'azione nell'ambito dell'immunità innata. Tra le azioni difensive svolte dalla CRP, si annoverano: opsonizzazione, lisi cellulare, attività scavenging. Negli ultimi dieci anni tuttavia una serie di studi epidemiologici ha confermato come un'unica misurazione nel siero di CRP, definisca lo stato infiammatorio sistemico di un individuo e il suo rischio futuro cardiovascolare.

Questi studi epidemiologici hanno dimostrato come lievi aumenti sierici di questa proteina sono predittivi di futuri eventi cardiovascolari (infarto miocardico, ictus) indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio sopra citati. Un recente articolo basato sulle linee guida dell'American Heart Association (AHA) descrive tre nuove categorie infiammatorie di rischio cardiovascolare in individui sani. Valori sierici di CRP <1, tra 1-3 o >3 mg/L corrispondono ad un rischio cardiovascolare futuro basso, medio oppure alto.

Nuove ricerche sugli stimoli iniziali dell'infiammazione aterosclerotica vascolare hanno evidenziato come le infezioni croniche (*Clamidia pneumoniae*, *H Pylori* ecc) tra cui la parodontite rappresenterebbero nuovi fattori di rischio cardiovascolare. Stimoli infettivi, infatti, sarebbero capaci di indurre un'alterazione del normale equilibrio delle pareti vascolari (disfunzione endoteliale) producendo uno stato infiammatorio locale (placca aterosclerotica) e sistemico.

La parodontite è stata associata con uno stato di moderata infiammazione sistemica determinata da elevati livelli sierici di CRP. L'interesse quindi del nostro gruppo di ricerca è stato quello di studiare l'associazione della parodontite con le malattie cardiovascolari tramite questo nuovo marker surrogato di rischio.

L'ipotesi di tutte le nostre ricerche cliniche è che la parodontite in forme gravi e generalizzate ed in soggetti geneticamente predisposti rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare in quanto capace di produrre uno stato d'infiammazione sistemica. L'esatto meccanismo patogenetico è ancora sconosciuto, ma include l'azione patogena dei batteri e loro prodotti tossici nei tessuti parodontali e il sistema cardiovascolare a distanza.

In un primo studio pilota d'intervento noi abbiamo dimostrato che in una popolazione di 94 soggetti sani ma affetti da parodontite grave generalizzata una terapia causale standard produce una riduzione di proteina C dopo sei mesi della terapia. Esiste inoltre una relazione dose-effetto tra la qualità della risposta clinica parodontale e la riduzione nel siero di tale proteina. I soggetti che a sei mesi presentano la migliore risposta clinica, espressa in termini di numero di tasche residue e sanguinamento al sondaggio, sono anche coloro che mostrano la maggiore riduzione di CRP. In questo studio le concentrazioni sieriche di CRP e dell'Interleuchina-6 (principale stimolo alla sua produzione) sono direttamente proporzionali all'entità dell'infezione parodontale (numero di tasche presenti). Categorizzando i 94 soggetti a secondo delle nuove categorie di rischio dell'AHA sopra citate (<1, tra 1-3 o >3), la presenza di parodontite è direttamente proporzionale alle categorie di rischio. La maggior parte dei soggetti esaminati appartiene alle categorie medio-alte di rischio cardiovascolare futuro CRP-associato. Il controllo dell'infezione con terapia standard tuttavia produce una riduzione significativa di rischio permanente nel tempo.

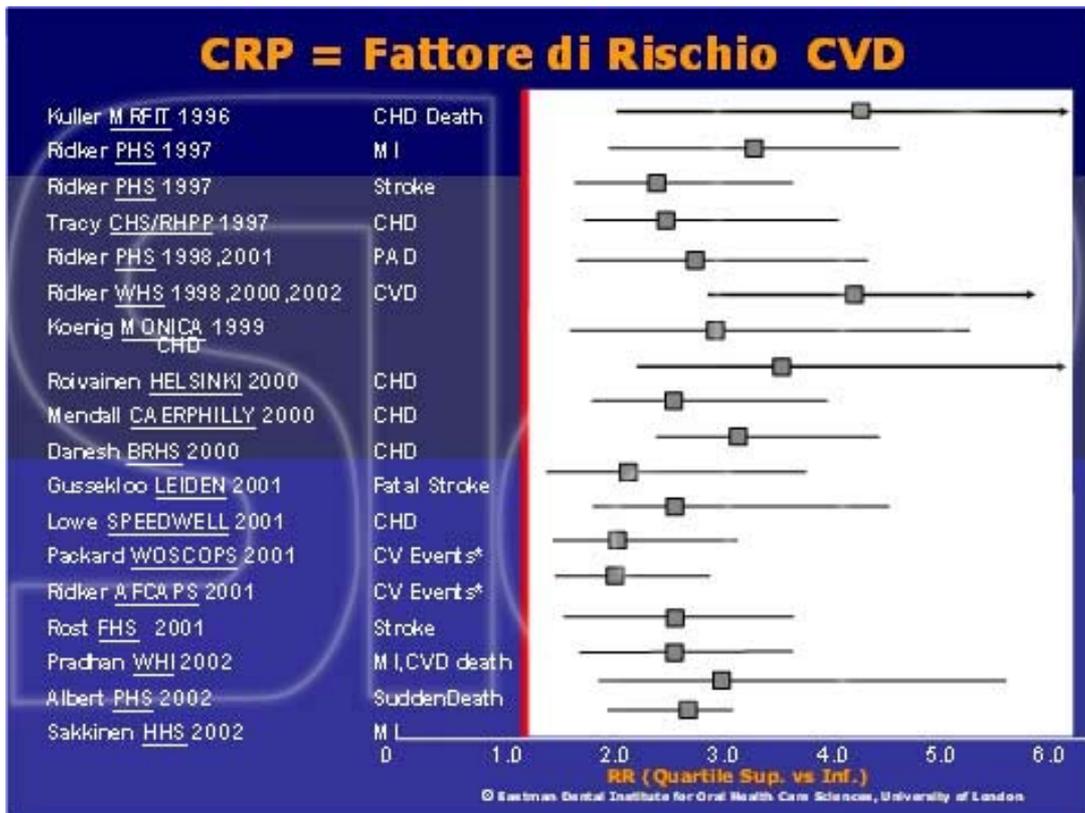
Per concludere che la parodontite grave è causata da infiammazione sistemica il nostro gruppo di ricerca, si è quindi concentrato sugli effetti sistemici della terapia parodontale. Grazie ai dati raccolti da uno studio randomizzato controllato con tre gruppi (controllo non trattato, secondo gruppo trattato con terapia standard, terzo gruppo trattato con terapia intensiva) abbiamo dimostrato come il controllo ottimale dell'infezione parodontale, ottenuto in questo caso con un protocollo terapeutico più rigido (trattamento parodontale intensivo in 24 ore di tutta la dentizione e applicazione di un antibiotico locale) produce una riduzione sistemica di tutti i parametri infiammatori rispetto al controllo non trattato e al gruppo trattato in maniera più tradizionale.

In un successivo studio clinico abbiamo riscontrato come la terapia parodontale intensiva (sopra citata) produce non solo un effetto antinfiammatorio sistemico (riduzione della CRP a due e sei mesi dalla terapia) ma anche ad una riduzione delle concentrazioni di colesterolo.

Questi risultati preliminari aprono nuove prospettive di ricerca sollevando l'ipotesi più plausibile dell'effetto della parodontite a livello sistemico che si articola non solo sulla risposta individuale infiammatoria sistemica all'infezione locale, bensì anche sull'alterazione del profilo individuale lipidico. Soggetti affetti da parodontite, infatti, frequentemente si presentano alla nostra attenzione con livelli di colesterolo totale in siero elevati rispetto a soggetti non affetti dall'infezione. Il nostro studio per la prima volta ha dimostrato che il controllo dell'infezione parodontale produce una riduzione nel siero del colesterolo totale e LDL.

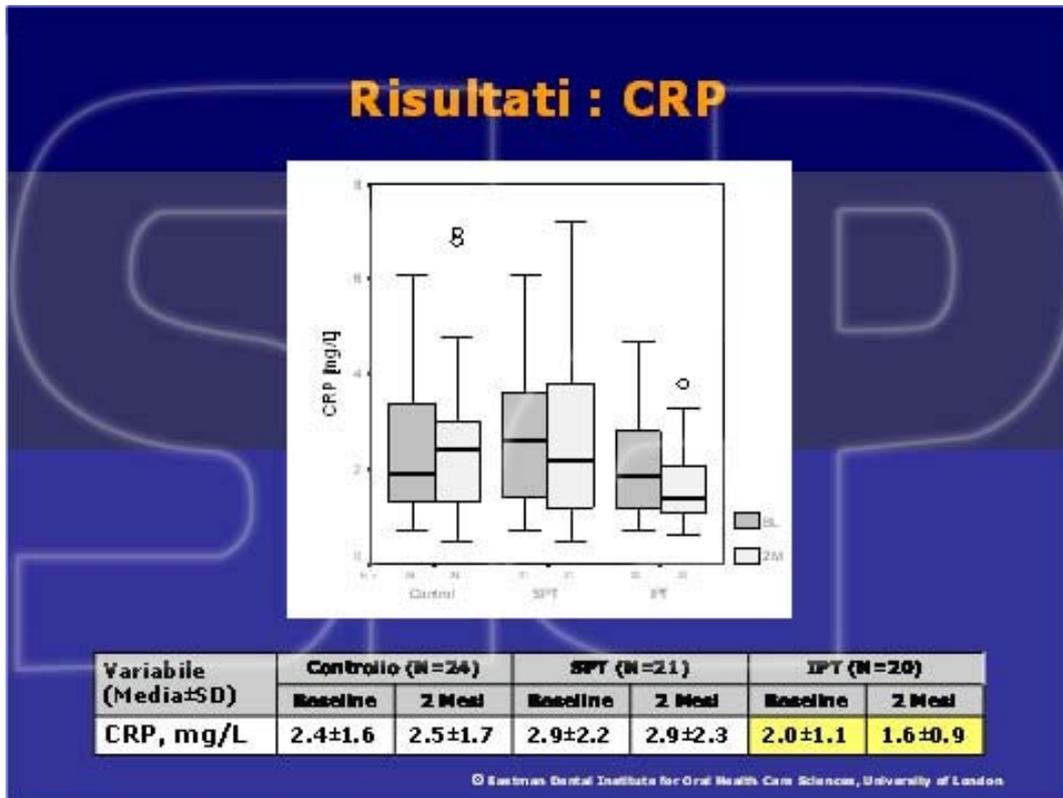
In conclusione se questi risultati saranno dimostrati da altri gruppi di ricerca in popolazioni più ampie, potrebbero avere importanti conseguenze sulla salute pubblica.

Fig.1: Diapositiva sulla CRP come fattore di rischio cardiovascolare futuro in soggetti sani.



Forrest plot di una serie di studi epidemiologici, da cui si evince come i soggetti con valori di CRP maggiore (paragonando il quartile più alto con quello più basso) presentavano un rischio relativo di patologie cardiovascolari almeno doppio.

Fig. 2: Diapositiva sui risultati di uno dei nostri trial clinici di intervento con tre gruppi di pazienti [controllo non trattato, terapia parodontale standard (SPT) e terapia parodontale intensiva (IPT)].



I valori di CRP erano significativamente ridotti nel gruppo IPT dopo due mesi e questa differenza era significativa nei confronti del gruppo non trattato (che invece presentava un aumento della CRP).

Fig. 3

Tabella sui valori lipidici sierici pre-post trattamento nello stesso studio.

Risultati : Lipidi

Variabile (Media±SD)	Controllo (N=24)		SPT (N=21)		IPT (N=20)	
	Baseline	2 Mesi	Baseline	2 Mesi	Baseline	2 Mesi
Tot chol, mmol/L	5.4±0.7	5.3±0.8	5.3±0.7	5.4±0.9	5.5±0.7	5.2±0.7
LDL, mmol/L	3.2±0.6	3.2±0.7	3.2±0.6	3.4±0.9	3.4±0.6	3.2±0.6
HDL, mmol/L	1.3±0.5	1.3±0.4	1.3±0.5	1.4±0.5	1.5±0.5	1.4±0.4
Trigl., mmol/L	1.7±1.2	1.4±0.9	1.7±1.1	1.6±1.0	1.4±1.1	1.3±0.8

© Eastman Dental Institute for Oral Health Care Sciences, University of London

Riduzione del Colesterolo totale ed LDL significativa solo nel gruppo IPT.