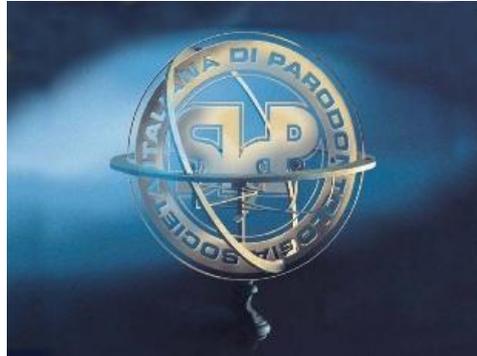




Società Italiana di Parodontologia



Progetto Perio-Medicine

# **Malattie Parodontali e Malattie Sistemiche.**

*Revisione della letteratura scientifica*

*Presidente eletto SIdP e Promotore del Progetto Perio-medicine*

Mauro Merli

*La Commissione per il Progetto Perio-medicine*

Pierpaolo Cortellini (Coordinatore)

Antonio Carrassi

Massimo de Sanctis

Maurizio Tonetti



## **INDICE**

Prefazione	Pag. 5
Che cosa è la Parodontite Maurizio Tonetti	Pag. 7
Malattie Parodontali e Malattie Cardiovascolari Massimo de Sanctis	Pag. 13
Malattie Parodontali e Diabete Antonio Carrassi	Pag. 21
Malattie Parodontali e Parto Prematuro Pierpaolo Cortellini	Pag. 31



## Prefazione

La Società Italiana di Parodontologia ha come principale obiettivo statutario quello di “promuovere la salute della popolazione italiana attraverso il miglioramento degli stili di vita, la prevenzione, la diagnosi, ed il ripristino funzionale ed estetico dei tessuti parodontali”. Questo “Progetto”, centrato sui rapporti fra parodontiti e malattie sistemiche, si colloca all’interno di una strategia di comunicazione iniziata 8 anni fa con il “Progetto Diagnosi”, che ha contribuito a migliorare la sensibilità diagnostica per le malattie parodontali degli operatori sanitari del settore odontoiatrico. Il Progetto Diagnosi è stato seguito dal “Progetto Impianti”, che ha discusso la diagnosi e le indicazioni nel campo della terapia implantare, e dal “Progetto Terapia”, che ha dibattuto le strategie terapeutiche utili a controllare le infezioni parodontali.

Le malattie parodontali causano gravi menomazioni funzionali, fonatorie ed estetiche e sono la causa principale di perdita di denti negli adulti. Sono causate da alcuni batteri specifici che provocano un’intensa risposta infiammatoria locale e colpiscono con particolare gravità soggetti suscettibili per ragioni legate alla genetica e agli stili di vita (ad esempio il fumo e le abitudini all’igiene orale domiciliare). Sono più frequenti nei segmenti disagiati della società ed in particolare nei soggetti che hanno difficoltà ad aver accesso ai servizi preventivi e alle cure odontoiatriche. Alcune malattie sistemiche, come il diabete non controllato, possono aumentarne il rischio di sviluppo e progressione.

Recentemente, oltre alle ovvie considerazioni sulle gravi alterazioni e menomazioni per la salute ed il benessere orale, si è notato che le parodontiti possono provocare cambiamenti a livello dell’intero organismo. Numerosi studi clinici e sperimentali hanno evidenziato la presenza di una forte associazione fra le parodontiti e alcune malattie sistemiche, in particolare malattie cardiovascolari, diabete, patologie polmonari e complicanze della gravidanza. Il riscontro che le malattie parodontali possono avere effetti sistemici diretti (tramite la disseminazione di batteri patogeni) o indiretti (tramite il contributo all’infiammazione sistemica) rappresenta la base teorica per comprendere e studiare la relazione tra parodontite e malattie generali. Non tutti gli studi pubblicati sono concordi nel rilevare questo nesso, rendendo ancora incerta la presenza di una sicura causalità. Le patologie citate e le parodontiti sono malattie multifattoriali che condividono importanti fattori di rischio legati agli stili di vita (ad esempio il fumo) e alla risposta individuale (ad esempio una risposta infiammatoria esuberante). Questi fattori di rischio comuni possono essere alla base di un’associazione spuria e quindi contribuiscono a confondere i dati derivanti dagli studi pubblicati. Incertezza è ancora presente soprattutto negli studi che hanno cercato di evidenziare gli effetti benefici della eliminazione delle infezioni parodontali sulle patologie sistemiche: alcuni studi hanno rilevato un beneficio, altri non lo hanno rilevato. Questo non sorprende proprio per la difficoltà di disegnare studi omogenei per patologie che condividono fattori e indicatori di rischio molteplici e variamente rappresentati in segmenti diversi della popolazione.

La quantità di evidenza presente a favore di un nesso fra malattie parodontali e malattie sistemiche, oltre alla consapevolezza dei gravi danni diretti che le parodontiti causano nel cavo orale, ci motiva fortemente ad intraprendere questa campagna di sensibilizzazione di tutti gli operatori sanitari italiani, volta a suggerire ai cittadini la necessità di prevenire e curare le parodontiti.

Il documento allegato contiene una revisione aggiornata della letteratura scientifica ad oggi pubblicata, con commenti e considerazioni per quanto possibile oggettive, in modo da permettere al lettore di formarsi una “personale opinione” sul problema.

La SidP ritiene che la rilevanza sociale delle parodontiti e il probabile danno sistemico da esse causato siano ragioni sufficienti per prendere in considerazione seriamente il problema ai fini di migliorare la salute e la qualità di vita dei cittadini.



## Che cosa è la Parodontite?

Maurizio Tonetti

Parodontite significa infiammazione del parodonto. Il parodonto è il sistema di supporto dei denti che mantiene le radici dei denti ancorate alle ossa mascellari. La parodontite è un'infezione del parodonto che provoca la distruzione progressiva di questa struttura (osso alveolare e legamento parodontale) e, alla fine, la perdita dei denti (Linee Guida SidP, Pihlstrom et al 2005).

La parodontite può colpire soggetti d'ogni età: da bambini ancora in dentatura da latte a soggetti nella terza età. La prevalenza della parodontite nella popolazione varia con l'età del gruppo in oggetto: è meno del 1% in età pediatrica ma può raggiungere il 30% dei soggetti in popolazioni adulte o geriatriche.

La parodontite è la prima causa di perdita dei denti nella popolazione adulta dei paesi industrializzati ed è quindi la causa di un grave handicap legato alla conseguente perdita delle funzioni masticatoria e fonatoria nonché un grave disturbo alla vita di relazione e all'estetica del sorriso. Una malattia molto simile alla parodontite (chiamata peri-implantite) può colpire gli impianti dentali utilizzati per rimpiazzare denti che sono andati perduti.

La parodontite è causata da un gruppo di batteri specifici che provocano un'intensa risposta infiammatoria locale (a livello della gengiva, Socransky & Haffajee 1991, Sanz et al 2005). Questi batteri sono acquisiti precocemente nella vita e si ritiene che siano trasmessi dai genitori (principalmente la madre) ai figli o all'interno della coppia (van Winkelhoff & Boutaga 2005). L'infezione inizia con la penetrazione d'alcuni batteri della placca dentale (il biofilm batterico che costantemente cresce sui denti e nella nostra bocca) nello spazio tra la gengiva ed il dente. I batteri inducono un'intensa risposta infiammatoria (caratterizzata da arrossamento e sanguinamento delle gengive: il sintomo iniziale della malattia). La risposta infiammatoria protegge dall'invasione dei batteri all'interno dei tessuti (e quindi protegge il nostro organismo), ma se l'infiammazione persiste ed è mal regolata causa la distruzione irreversibile del parodonto (e quindi provoca i danni tipici della parodontite: riassorbimento osseo, mobilità e perdita dei denti) (Page 1991, Madianos et al 2005).

Come in molte infezioni opportunistiche, la presenza dei germi da sola non spiega lo sviluppo della parodontite, mentre la parodontite non si sviluppa in loro assenza - in altre parole, la presenza dell'infezione è necessaria ma non sufficiente per comprendere lo sviluppo della malattia (Page et al 1997). Lo sviluppo della parodontite è dovuto ad una suscettibilità individuale legata ad una base genetica e agli stili di vita che permette ai batteri di esprimere il loro potenziale patogeno (Heitz 2005). Questa suscettibilità definisce la porzione della popolazione ad alto rischio di ammalare di parodontite.

La parodontite si sviluppa in forma grave in soggetti geneticamente predisposti (Michalowicz et al 1991, Loos et al 2005, Shapira et al 2005). Si ritiene che la suscettibilità genetica sia dovuta a variazioni dei geni del soggetto che portano a: i) una minore efficienza del sistema immunitario nel controllare la crescita dei batteri patogeni; e/o ii) un'imperfetta regolazione della risposta infiammatoria che porta ad un aumento degli effetti collaterali distruttivi dell'infiammazione.

Grande importanza è anche attribuita agli stili di vita (primi fra tutti il fumo e le abitudini all'igiene orale domiciliare, Palmer et al 2005) in quanto spiegano a livello epidemiologico una gran porzione dei casi di parodontite osservati e sono modificabili e quindi importanti per la prevenzione e la cura.

Lo stato di salute generale del soggetto è un altro elemento che può aumentare il rischio di sviluppo di parodontite. Ad esempio, soggetti con diabete non ben controllato hanno un rischio tre volte superiore rispetto ai non diabetici di sviluppare una parodontite (Heitz 2005).

Pur colpendo ogni strato della popolazione, la parodontite è più frequente nei segmenti disagiati della società ed in particolare nei soggetti che hanno difficoltà ad aver accesso ai servizi preventivi e alle cure odontoiatriche.

Il quadro che emerge è quello di una malattia – la parodontite – ad alto rilievo sociale caratterizzata da un'infezione che causa una risposta infiammatoria cronica.

Recentemente, oltre l'ovvio rilievo sulla salute ed il benessere orale, si è notato che la parodontite può provocare cambiamenti a livello dell'intero organismo.

In primo luogo si è notato che i batteri patogeni che causano la parodontite sono in grado di penetrare all'interno dei tessuti gengivali (Sandros et al 1994) e da lì entrare nel circolo ematico. E' noto che i batteri patogeni parodontali siano causa di gravi infezioni sistemiche quali ad esempio ascessi cerebrali (Ewald et al 2006, Marques et al 2004), infezioni polmonari (Latronica & Shukes 1973, Suzuki & Delisle 1984, De Soyza et al 2000), infezioni cardiache o di protesi endovascolari od ortopediche. Tali infezioni avvengono a seguito della diffusione - per via ematica o respiratoria - e successivo insediamento dei patogeni parodontali in organi lontani dalla cavità orale dove sono in grado di provocare patologia. Gli odontoiatri ed i medici applicano strategie specifiche per ridurre il rischio di insorgenza di queste patologie.

In secondo luogo i pazienti con parodontite presentano cambiamenti dei loro parametri infiammatori sistemici: vale a dire non solo un aumento dell'infiammazione gengivale ma anche un aumento dell'infiammazione riscontrabile a livello ematico. Rispetto a soggetti con parodonto sano, i pazienti con parodontite hanno valori più elevati di granulociti neutrofili circolanti (le cellule del sangue che combattono le infezioni), o di parametri infiammatori sistemici quali la proteina C-reattiva (una proteina prodotta dal fegato come risposta ad un insulto esterno, Ioannidou et al 2006). Queste osservazioni hanno generato l'ipotesi che l'infiammazione locale a livello della gengiva e del parodonto causata dalla parodontite possa estendersi a livello dell'organismo e contribuire alla definizione del carico infiammatorio del soggetto (Beck et al 1998). Alcuni studi, volti a valutare gli effetti sistemici conseguenti il miglioramento dell'infiammazione locale a seguito di terapia parodontale, hanno notato un miglioramento dell'infiammazione sistemica dopo terapia parodontale e quindi supportano il concetto che la parodontite contribuisce in modo causale (insieme a molte altre malattie infiammatorie quali artrite, aterosclerosi, o infezioni croniche in altri distretti) al carico infiammatorio sistemico (D'Aiuto et al 2004a,b 2005, 2006). L'interesse legato al contributo al carico infiammatorio sistemico è legato al fatto che il riscontro di livelli aumentati di proteina C-reattiva (ma anche altri parametri infiammatori) è un ottimo predittore per lo sviluppo d'aterosclerosi o di soffrire d'infarto miocardico (Albert et al 2002, Ridker et al 2005, Sabatine et al 2007). Il controllo della parodontite ha inoltre portato ad un miglioramento dei parametri di funzionalità vascolari alterati (Seinost et al 2005, Elter et al 2006, Tonetti et al 2007).

Il riscontro che la parodontite può avere effetti sistemici diretti (tramite la disseminazione dei batteri patogeni) o indiretti tramite il suo contributo all'infiammazione sistemica, rappresenta la base teorica per comprendere e studiare la relazione tra parodontite e malattie generali.

Questo campo ha visto un notevole sviluppo a partire dalla fine degli anni 80 quando un gruppo di cardiologi - interessato a comprendere i fattori di rischio associati alla metà degli infarti che non è spiegabile con la presenza di fattori di rischio classici (ipertensione, fumo, ipercolesterolemia, obesità) - ha riscontrato

un'associazione tra parodontite ed episodi cardiovascolari acuti (Mattila et al 1989). Da allora gli studi si sono moltiplicati. Da un lato si sono focalizzati sullo studio dei meccanismi che hanno permesso di riprodurre in modelli sperimentali animali un nesso tra parodontite e la malattia sistemica d'interesse e quindi di verificare la plausibilità dell'associazione (Collina et al 1994, Li et al 2002, Lalla et al 2003, Brodala et al 2005). Dall'altro studi epidemiologici sull'associazione tra parodontite e le malattie sistemiche d'interesse hanno in generale evidenziato che la parodontite è *associata* con un rischio aumentato di: i) malattie cardiovascolari ischemiche, ii) complicanze ostetriche (nascita di bambini prematuri e/o sottopeso), iii) controllo metabolico insufficiente del paziente diabetico non-insulino dipendente, e iv) malattie polmonari.

Elemento chiave per comprendere lo stato delle conoscenze concernenti l'interrelazione tra parodontite e malattie sistemiche è il significato scientifico/medico d'*associazione*. Due fenomeni possono essere *associati* tra loro per vari motivi: alcune associazioni sono puramente casuali altre invece sono connesse da una relazione di causa ed effetto. *Casualità* o *causalità* sono elementi chiave del dibattito scientifico riguardo all'associazione tra parodontite e malattie sistemiche. Il dibattito non è accademico. Se vi fosse un nesso causale, all'eliminazione (cura o prevenzione) della parodontite dovrebbe corrispondere un'attenuazione dei suoi supposti effetti negativi sistemici: minore aterosclerosi, migliore controllo del diabete, minore incidenza di complicanze ostetriche o malattie polmonari. Mentre se l'associazione fosse puramente casuale non ci si attenderebbero benefici di salute generale conseguenti alla cura o prevenzione della parodontite.

Il dibattito è ulteriormente complicato dal fatto che parodontite, malattie cardiovascolari, controllo metabolico del diabete e complicazioni ostetriche condividono importanti fattori di rischio, quali ad esempio il fumo ma anche una risposta infiammatoria esuberante in quanto non ben controllata. Questi fattori di rischio comuni possono essere alla base di un'associazione spuria e quindi contribuiscono a confondere i dati derivanti da studi epidemiologici.

Dati derivanti da osservazioni epidemiologiche sono quindi importanti per stabilire l'esistenza di un'associazione rilevante e stabile, ma sono insufficienti per dimostrare il nesso di causalità e quindi i benefici di salute generale derivanti dalla cura e dalla prevenzione della parodontite. La causalità può essere dimostrata in modo inequivocabile solamente in studi randomizzati controllati che includono l'eliminazione o la riduzione (mediante prevenzione o terapia) dell'esposizione dei soggetti agli effetti nocivi della parodontite: batteri patogeni e infiammazione gengivale. Tali studi devono uniformarsi agli standard qualitativi più elevati e testare una terapia in grado di ridurre l'esposizione in modo clinicamente rilevante per ogni patologia sistemica per cui si è evidenziata una associazione significativa.

## Bibliografia

1. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. 2002 Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*. 105(22):2595-9.
2. Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. 1998 Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol*. 3(1):127-41.
3. Borrell LN, Papapanou PN. 2005 Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 32 Suppl 6:132-58.
4. Brodala N, Merricks EP, Bellinger DA, Damrongsri D, Offenbacher S, Beck J, Madianos P, Sotres D, Chang YL, Koch G, Nichols TC. 2005 Porphyromonas gingivalis bacteremia induces coronary and aortic atherosclerosis in normocholesterolemic and hypercholesterolemic pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 25(7):1446-51.

5. Collins JG, Windley HW 3rd, Arnold RR, Offenbacher S. 1994 Effects of a Porphyromonas gingivalis infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infect Immun.* 62(10):4356-61.
6. Curtis MA, Slaney JM, Aduse-Opoku J. 2005 Critical pathways in microbial virulence. *J Clin Periodontol.* 32 Suppl 6:28-38.
7. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. 2004a Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res.* 83(2):156-60.
8. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. 2004b Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? *J Clin Periodontol.* 31(5):402-11.
9. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. 2005 Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res.* 84(3):269-73.
10. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. 2006 Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J.* 151(5):977-84.
11. De Soyza A, Higgins B, Gould K. 2000 An unusual case of pulmonary abscess. *J Infect.* 41(1):114.
12. Elter JR, Hinderliter AL, Offenbacher S, Beck JD, Caughey M, Brodala N, Madianos PN. 2006 The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. *Am Heart J.* 151(1):47.
13. Ewald C, Kuhn S, Kalff R. 2006 Pyogenic infections of the central nervous system secondary to dental affections--a report of six cases. *Neurosurg Rev.* 29(2):163-6; discussion 166-7.
14. Heitz-Mayfield LJ. 2005 Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. *J Clin Periodontol.* 32 Suppl 6:196-209.
15. Ioannidou E, Malekzadeh T, Dongari-Bagtzoglou A. 2006 Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein levels: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 77(10):1635-42.
16. Kinane DF, Attström R; European Workshop in Periodontology group B. 2005 Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group B consensus report of the fifth European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol.* 32 Suppl 6:130-1.
17. Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S, Lu Y, Papananou PN, Schmidt AM. 2003 Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 23(8):1405-11.
18. Latronica RJ, Shukes R. 1973 Septic emboli and pulmonary abscess secondary to odontogenic infection. *J Oral Surg.* 31(11):844-7.
19. Li L, Messas E, Batista EL Jr, Levine RA, Amar S. 2002 Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation.* 105(7):861-7.
20. Linee Guida SidP disponibili on line a: <http://www.sidp.it/app/prvt/VediFile.d/File-133/Capitolo%206.pdf>
21. Loos BG, John RP, Laine ML. 2005 Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action. *J Clin Periodontol.* 32 Suppl 6:159-79.
22. Madianos PN, Bobetsis YA, Kinane DF. 2005 Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J Clin Periodontol.* 32 Suppl 6:57-71.
23. Marques da Silva R, Caugant DA, Josefsen R, Tronstad L, Olsen I. 2004 Characterization of Streptococcus constellatus strains recovered from a brain abscess and periodontal pockets in an immunocompromised patient. *J Periodontol.* 75(12):1720-3.

24. Marsh PD. 2005. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style. *J Clin Periodontol.* 32 Suppl 6:7-15.
25. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ. 1989 Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ.* 298(6676):779-81.
26. Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JE, Segal NL, Bouchard TJ Jr, Pihlstrom BL. 1991 Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol.* 62(5):293-9.
27. Page RC. 1991 The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol Res.* 26(3 Pt 2):230-42.
28. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. 1997 Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000.* 14:216-48.
29. Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. 2005 Mechanisms of action of environmental factors--tobacco smoking. *J Clin Periodontol.* 32 Suppl 6:180-95.
30. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. 2005 Periodontal diseases. *Lancet* 366(9499):1809-20.
31. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. 2005 C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 352(1):20-8.
32. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW, Domanski MJ, Hsia J, Gersh BJ, Rifai N, Ridker PM, Pfeffer MA, Braunwald E; PEACE Investigators. 2007 Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation.* 115(12):1528-36.
33. Salvi GE, Lang NP. 2005 Host response modulation in the management of periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 32 Suppl 6:108-29.
34. Sandros J, Papapanou PN, Nannmark U, Dahlen G. 1994 *Porphyromonas gingivalis* invades human pocket epithelium in vitro. *J Periodontol Res.* 29(1):62-9.
35. Sanz M, Quirynen M; European Workshop in Periodontology group A. 2005 Advances in the aetiology of periodontitis. Consensus report of the 5<sup>th</sup> European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol.* 32 Suppl 6:54-6.
36. Shapira L, Wilensky A, Kinane DF. 2005 Effect of genetic variability on the inflammatory response to periodontal infection. *J Clin Periodontol.* 32 Suppl 6:72-86.
37. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, Bratschko RO, Pilger E. 2005 Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J.* 149(6):1050-4.
38. Socransky SS, Haffajee AD. 1992 The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol.* 63(4 Suppl):322-31.
39. Suzuki JB, Delisle AL. 1984 Pulmonary actinomycosis of periodontal origin. *J Periodontol.* 55(10):581-4.
40. Tonetti MS, Claffey N; European Workshop in Periodontology group C. 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 5<sup>th</sup> European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol.* 32 Suppl 6:210-3.
41. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. 2007 Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 356(9):911-20.
42. Van Winkelhoff AJ, Boutaga K. 2005 Transmission of periodontal bacteria and models of infection. *J Clin Periodontol.* 32 Suppl 6:16-27.
43. Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Rolla A, Stubbs D, Teoh KW, Reddy

MS, Goldhaber P. 1989 Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. J Periodontol. 60(9):485-90.

## Malattie Parodontali e Malattie Cardiovascolari

### Massimo de Sanctis

La malattia cardiovascolare (MCV) è una delle principali cause di mortalità nel mondo (1) e la principale causa di morte in Europa e negli Stati Uniti (2).

Un elevato numero di situazioni infiammatorie derivate da infezioni comuni, tra cui la parodontite, sono state considerate probabili promotori di aterogenesi e quindi di incrementare il rischio di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari (3-5), tuttavia i dati derivati da studi cross-sectional e trial clinici controllati sono discordi.

Un effetto diretto della parodontite sull'aterogenesi o sulla progressione della aterosclerosi potrebbe essere mediata dalla translocazione di patogeni parodontali dal cavo orale al sistema circolatorio.

Batteriemia è stata rilevata non solo dopo episodi di terapia parodontale attiva (6) , ma anche dopo manipolazioni tissutali minori quali il sondaggio (7). Tuttavia la frequenza di questo fenomeno potrebbe essere minore di quanto precedentemente ipotizzato (8).

Batteri o prodotti batterici circolanti possono raggiungere siti distanti. Come è stato dimostrato da Haraszthy et al (9), in preparati ricavati da endarterectomie ottenute da 50 pazienti sottoposti a endarterectomia carotidea, nel 44% delle lesioni era possibile evidenziare DNA batterico di almeno uno dei 4 patogeni parodontali ricercati (30% *Tannerella Forsythia*, 26% *Porphyromonas Gengivalis*, 18% *Actinobacillus Actinomcetemcomitans*, 14% *Prevotella Intermedia*).

In un altro studio, DNA del *P.Gingivalis* fu evidenziato in 4 su 26 aorte di pazienti collegati ad una macchina cuore-polmone (10).

Fiehn et al (11) hanno valutato 79 preparati derivati d placche aterosclerotiche rimosse da arterie carotidee o femorali durante la chirurgia. Benché non fosse possibile coltivare batteri dai campioni, tuttavia fu possibile amplificare il DNA da patogeni parodontali.

Tuttavia in letteratura sono stati riportate evidenze negative da studi con disegno simile a quello descritto. In un trial caso-controllo su 19 pazienti dentuli e 21 edentuli, non fu possibile evidenziare DNA da patogeni parodontali in campioni prelevati da endarterectomie carotidee nonostante il fatto che i pazienti dentuli risultassero positivi per almeno un patogeno parodontale nella loro flora sottogengivale (12).

Il meccanismo indiretto con cui la parodontite potrebbe contribuire alla patogenesi della malattia aterosclerotica, origina dall'osservazione della presenza di una grande produzione locale di mediatori dell'infiammazione nella lesione parodontale che potrebbero entrare in circolo. In effetti nel siero dei pazienti parodontale si rilevano elevati livelli serici di citochine pro infiammatorie e questi mediatori sono considerati markers della malattia cardiovascolare (13).

Un'altra strada possibile, potrebbe essere relativa alla stimolazione di una risposta autoimmunitaria a causa dell'elevata somiglianza tra peptidi antigeni di origine batterica e proteine umane. A questo contesto sono state riferite le proteine HSP (proteine prodotte in corso di shock da ustione) Queste proteine sono espresse sulle membrane batteriche e possono aumentare la risposta immunitaria innata con la produzione di alti livelli di anticorpi cross-reattivi e cellule T-helper autoaggressive (14,15).

Le cellule endoteliali possono esprimere HSP in risposta ad un ampio ventaglio di stimoli: linfociti T-helper possono riconoscere questi auto-antigeni causando un aumento dei livelli di INF gamma ed altre chemiochine (16). Queste cellule endoteliali che presentano HSP, diventano più suscettibili alla lisi cellulare dipendente da anticorpi anti-HSp e mediata dal complemento con conseguente danno tissutale (16,17).

In una recente pubblicazione che esaminava la risposta del sistema immunitario alle HSP nella parodontite e nella malattia cardiovascolare, fu evidenziato che macrofagi derivati da soggetti con parodontite e soggetti con malattia cardiovascolare e gengivite o parodontite, mostravano una risposta proliferativa significativamente elevata quando esposti a HSP umano in vitro (18).

Una revisione della letteratura sull'associazione tra infezioni e malattia cardiovascolare, suggerisce che le infezioni di alcuni patogeni come i Citomegalovirus, il Virus dell'epatite A, il virus dell'Herpes Simplex, la Clamidia pneumoniae e l'Helicobacter Piloni sono variamente associati al rischio di malattia cardiovascolare (19). Come dimostrato da Zhu et al (19), l'associazione individuale della sieropositività a questi patogeni variava e perdeva parzialmente il suo significato in un'analisi multivariata corretta per i fattori di rischio tradizionali per la malattia cardiovascolare. Tuttavia, dopo la correzione, l'aggregato dei batteri patogeni (pathogen burden), che rappresenta l'esposizione cumulativa agli agenti infettivi, restava fortemente significativa. Inoltre gli stessi autori dimostravano un effetto dose-dipendente dell'aggregato dei patogeni sulla proteina C-reattiva (13,20). In un successivo studio prospettico, lo stesso gruppo di ricerca dimostrava l'associazione tra l'intera massa dei patogeni e l'aumento del rischio di infarto del miocardio e di morte (22), mentre un altro gruppo (21) evidenziava la presenza di un'associazione significativa tra l'insieme dei patogeni la gravità dell'arteriosclerosi e la mortalità.

In una recente pubblicazione dallo studio delle patologie coronarie e malattia parodontale (CORODONT 23), è stato mostrato che elevati livelli del gruppo dei patogeni parodontali definito come la somma di cinque patogeni esaminati (*A. Actinomicetemcomitans*, *T. Forsythia*, *P. Gingivalis*, *P. Intermedia* e *T. Denticola*) ed alti livelli di colonizzazione di *A. Actinomicetemcomitans*, erano significativamente associati con la malattia cardiovascolare in un'analisi multivariata corretta.

E' stato inoltre dimostrato che le cellule endoteliali possono essere danneggiate dalla capacità di *P. Gingivalis* di aderire, invadere e proliferare nelle cellule endoteliali delle coronarie (24,25,26). E' possibile che questo fenomeno possa interferire con la funzione fisiologica di vasodilatazione a causa dei danni provocati sia alle cellule endoteliali che a quelle della muscolatura liscia (27).

Quando i dati in vitro sono stati tradotti in un cohort study, questa associazione è stata ulteriormente rafforzata ed è stato evidenziato che pazienti affetti da parodontite avevano una significativa compromissione della dilatazione mediata dal flusso (28). Evidenze simili sono state ottenute da modelli animale, specialmente utilizzando ratti mancanti di apolipoproteina E (29). Benchè i ratti siano in generale resistenti all'arteriosclerosi, l'inattivazione del gene per l'apoproteina E, conduce ad alterazioni del metabolismo lipidico (30). Perciò, ratti apoE (-/-) sviluppano arteriosclerosi spontaneamente, mentre ratti eterozigoti apoE (+/-) sono più soggetti ad aterosclerosi dei ratti apoE (+/+) (31, 32).

In presenza di *P. Gingivalis*, nei ratti E (-/-) si evidenziava un più pronunciato effetto sulla perdita ossea e lesioni aterosclerotiche quando infettati per via endovenosa o orale.

### **Studi epidemiologici**

ARIC (atherosclerosis risk in communities study), in questo studio sono stati arruolati pazienti provenienti da quattro località USA tra il 1996 ed il 1998. In un Campione di 5552 pazienti è stato evidenziato che pazienti con malattia parodontale grave (>30% dei siti con tasche maggiori di 4mm) presentavano un livello della proteina C-reattiva del 30% più alto che partecipanti con livelli di malattia parodontale sotto il 30% (33).

In una seconda pubblicazione che comprendeva un campione di 5002 soggetti, non fu evidenziata alcuna correlazione tra malattia parodontale incipiente o grave e malattia cardiovascolare. Tuttavia in un esame della regressione corretto per età, sesso, razza, diabete, ipertensione, HDL e LDL, colesterolo e livello sociale, i livelli

anticorpali per specifici patogeni parodontali risultavano associati con la prevalenza della malattia (35).

In una terza pubblicazione che comprendeva un campione di 4585 partecipanti della cohort ARIC, il titolo anticorpale per i patogeni parodontali era associato con lo spessore dell'intima carotidea uguale o superiore ad 1 mm. La correlazione si manteneva significativa anche nei modelli corretti per titolo anticorpale per singoli patogeni anche dopo la stratificazione per il fumo.

#### *Trials epidemiologici finlandesi*

Articoli che riportano dati da un sottocampione derivato dal Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor study e dal Mobile Clinic Heart survey, hanno evidenziato livelli di significatività bassi o border line quando hanno valutato il rapporto tra titolo anticorpale verso singoli patogeni parodontali e malattia cardiovascolare (36).

In particolare, in un modello multivariato, corretto per gli altri fattori di rischio noti, le probabilità di malattia ischemica cardiovascolare tendevano ad essere elevate in presenza di anticorpi IgA anti *A.Actinomicetemcomitans*, in pazienti senza storia pregressa di infarto o malattia cardiovascolare, e contro *P. Gengivalis* in pazienti con pregressa storia di malattia cardiovascolare ed infarto.

Tuttavia, ambedue le associazioni si avvicinavano, ma non raggiungevano la significatività statistica (37).

In Germania è stato condotto tra il 1997 ed il 2001 uno studio che ha esaminato 4310 soggetti in età compresa tra i 20 ed i 79 anni: Study on Health in Pomerania (SHIP).

Gli articoli che hanno valutato sottogruppi derivati da questo campione hanno evidenziato un aumento significativo del rischio di stenosi valvolare aortica e numero di denti mancanti, tuttavia questa relazione non era presente per la perdita d'attacco o la profondità di tasca al sondaggio (38).

Una seconda pubblicazione (39) ha considerato l'associazione tra parodontite, edentulismo ed alti livelli di fibrinogeno plasmatici. In un modello di analisi, corretto per tutti i fattori di rischio noti, la presenza di 15 siti con sondaggio uguale o superiore a 4mm era significativamente associata ad alti livelli di fibrinogeno plasmatico. L'associazione veniva a mancare negli edentulismi e nei casi con tasche parodontali meno gravi.

In un successivo lavoro(40), un significativo odd ratio è stato rilevato nei casi con un elevato numero di tasche superiori a 4 mm (almeno il 57% dei siti)

The Oral Infections and Vascular Disease Epidemiologic Study (INVEST) è uno studio prospettico condotto in 1056 pazienti residenti a New York di età superiore ai 55 anni che ha indagato sul rapporto tra infezioni orali, aterosclerosi carotidea ed infarto.

Nel primo articolo derivato dallo studio (41), benché non fosse possibile trovare una correlazione tra le misurazioni cliniche della malattia parodontale(BOP,PPD,PAL)e la prevalenza di placche ateromatose carotidee, tuttavia la perdita di 10-19 denti era associata ad un aumento della prevalenza di placche ateromatose in un modello corretto per i principali fattori di rischio noti per l'insorgenza della patologia ateromatosa. Poiché nel gruppo esaminato un incremento nel numero di denti persi, corrispondeva ad un aumento della severità della malattia parodontale, è stato considerato che la perdita dei denti riflettesse,almeno in parte,la attuale malattia parodontale.

Engel, Retson et al (42) hanno riportato i dati relativi a 203 pazienti dello stesso gruppo INVEST dei quali era stato possibile ottenere un esame radiografico panoramico.

In questo gruppo veniva definita grave una perdita ossea che interessasse almeno il 59% della lunghezza radicolare. In questo lavoro, dopo aver corretto il modello per i fattori di rischio noti, la distruzione ossea grave di origine parodontale era associata alla presenza di placche ateromatose carotidee.

#### **Studi clinici**

Nel caso della malattia parodontale, la effettuazione di studi clinici randomizzati e controllati per valutare l'effetto dell'ipotetico fattore patogeno sull'incidenza della patologia considerata, pone numerosi problemi per diversi ordini di motivi: i) la necessità di attendere un lungo periodo di tempo tra l'esposizione al patogeno putativo (malattia parodontale) e l'insorgere della malattia cardiovascolare; ii) la relativamente bassa incidenza degli eventi clinici correlati alla malattia cardiovascolare; iii) le considerazioni etiche correlate alla malattia parodontale non trattata per un lungo periodo di tempo

A causa di ciò, i dati disponibili da studi clinici sull'associazione tra malattia parodontale e malattia cardiovascolare sono limitati alla valutazione dell'effetto della terapia parodontale su marker "surrogati" della malattia cardiovascolare.

### **Studi su marker sierologici**

La proteina serica c-reattiva ad alta sensibilità (hsC-rp) è un marker non specifico dell'infiammazione.

Livelli sierici di hsC-rp di 42.0 mg/l sono indicatori di infiammazione ed indicano un rischio elevato di malattia cardiovascolare insieme ad altri fattori di rischio (43).

Valori elevati di proteina C-reattiva sono stati anche associati con altre malattie (44,45).

Studi recenti hanno suggerito che la parodontite può indurre elevati livelli sierici di proteina C-reattiva (46,47,48,49). Inoltre, la presenza di patogeni parodontali è stata associata con livelli elevati di hsCrp (47,50). In un articolo recente, (51) è stato evidenziato che la concentrazione serica di hsC-rp ed il numero di linfociti nel siero sono associati con la sindrome coronarica acuta. Valori elevati di hsCrp sierici sono associati con parodontite definita utilizzando parametri radiografici in soggetti senza evidenza di malattia cardiovascolare.

D'Aiuto et al (52) ha evidenziato che la riduzione dei livelli plasmatici di proteina C-reattiva sei mesi dopo terapia attiva parodontale erano associati significativamente al numero di denti estratti.

Lo stesso gruppo ha recentemente riportato dati a sei mesi sull'effetto di una terapia parodontale standard vs terapia aggressiva (53).

In confronto con la situazione di base il gruppo con terapia intensiva mostrava una significativa riduzione nei valori quali conta dei linfociti, livelli di CRP, IL-6, colesterolo, LDL e pressione sistolica, mentre nel gruppo sottoposto a terapia standard si rilevava un incremento delle HDL.

In un altro studio (54), pazienti con almeno due denti con sondaggi superiori a 6mm mostravano una significativa riduzione nei livelli di CRP dopo l'estrazione di tutti i denti. D'altra parte non sono stati riportati effetti significativi sulla proteina C-reattiva sierica come risultato della terapia parodontale (55).

Tre lavori (56,57,58) hanno valutato l'effetto della terapia parodontale sulla disfunzione endoteliale, questa è caratterizzata da una ridotta capacità di vasodilatazione della vascolatura periferica. Questa disfunzione è stata associata ad un aumentato rischio di arterosclerosi nei pazienti sani.

La terapia parodontale non chirurgica e la full mouth disinfection hanno dimostrato di produrre un effetto positivo sulla capacità vasodilatatoria mediata dall'endotelio della vascolatura periferica.

### **Conclusioni**

La revisione della letteratura indica con sufficienti evidenze che la malattia parodontale è associata con le lesioni indotte dall'arterosclerosi, anche se l'importanza nell'iniziare e nella progressione della arterosclerosi deve essere ancora completamente chiarita.

I meccanismi che vengono indicati come più probabili per spiegare l'effetto della parodontite sulla genesi dell'arterosclerosi sono:

Quelli diretti che prevedono la partecipazione di batteri patogeni parodontali nella genesi della placca aterosclerotica, dovuta probabilmente alla translocazione dei patogeni parodontali dal cavo orale al sistema circolatorio.

Quelli indiretti, che indicano invece nella grande produzione locale di mediatori dell'infiammazione nella lesione parodontale che potrebbero entrare in circolo, la causa dei danni vascolari a distanza. In effetti nel siero dei pazienti parodontali si rilevano elevati livelli sierici di citochine pro infiammatorie e questi mediatori sono considerati markers della malattia cardiovascolare.

Un'altra strada possibile, potrebbe essere relativa alla stimolazione di una risposta autoimmunitaria a causa dell'elevata somiglianza tra peptidi antigeni di origine batterica e proteine umane.

Le evidenze epidemiologiche che si sono accumulate negli anni inoltre, indicano che i markers clinici, microbiologici e sierologici dell'infezione parodontale sono associati con le malattie cardiovascolari sia nelle forme clinicamente evidenti che in quelle subcliniche.

Alcune evidenze iniziali infine, suggeriscono che il controllo dell'infezione parodontale può portare in un miglioramento dei livelli dei markers dell'infiammazione sistemica e della disfunzione endoteliale.

### **Addendum**

In un recente lavoro, Ylostalo e Knuttila (61), hanno evidenziato come vi sia una grande variazione nei risultati degli studi sull'associazione tra parodontite e malattie sistemiche. Questa variazione potrebbe essere spiegata dal fatto che l'associazione tra malattia parodontale e malattie sistemiche potrebbe essere confusa o modificata da fattori estranei.

La prassi prevalente per analizzare l'associazione tra parodontite e malattia cardiovascolare sembra essere l'uso di modelli multivariati dove i potenziali fattori di confusione come per esempio il fumo ed altri fattori di rischio per la malattia cardiovascolare sono inclusi nel modello. Un aspetto spesso ignorato è che i modelli multivariati con un singolo fattore di stima richiedono omogeneità dell'effetto attraverso i differenti livelli delle variabili estranee. Questo significa, per esempio che l'effetto dell'esposizione su un risultato dovrebbe essere approssimativamente lo stesso tra fumatori e non fumatori o attraverso i diversi gruppi d'età. Tuttavia, precedenti studi hanno dimostrato che la forza dell'associazione tra malattia parodontale e malattia cardiovascolare è diversa tra coloro che fumano e coloro che non hanno mai fumato.

Gli autori concludono che "Il fatto che la forza dell'associazione è diversa nei vari lavori, può essere dovuta ad una modificazione dell'effetto o ad un effetto di confusione o ad ambedue".

### **Bibliografia**

1. World Health Statistics 2006. Geneva: World Health Organisation 2006.
2. Morbidity & Mortality: 2004 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Disease. Bethesda: National Institute of Health; National Heart, Lung and Blood Institute 2004.
3. Elkind MS, Cole JW. Do common infections cause stroke? *Semin Neurol.* 2006 26: 88-99.
4. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005 352: 1685-1695.
5. Zabrack JS, Anderson JL. The role of inflammation and infection in the pathogenesis and evolution of coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep.* 2002 4: 278-288.
10. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989 298: 779-781.
6. Baltch AL, Schaffer C, Hammer MC et al. Bacteremia following dental cleaning in patients with and without penicillin prophylaxis. *Am Heart J* 1982 104: 1335-1339.
7. Daly C, Mitchell D, Grossberg D et al. Bacteraemia caused by periodontal probing. *Aust Dent J* 1997 42: 77-80.

8. Kinane DF, Riggio MP, Walker KF et al. Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol* 2005 32: 708-713.
9. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M et al. Identification of peri261Behle and Papapanou: Periodontal infections and atherosclerotic vascular disease odontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000 71:1554-1560.
10. Stelzel M, Conrads G, Pankuweit S et al. Detection of Porphyromonas gingivalis DNA in aortic tissue by PCR. *J Periodontol* 2002 73: 868-870.
11. Fiehn NE, Larsen T, Christiansen N et al. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J Periodontol* 2005 76:731-736.
12. Cairo F, Gaeta C, Dorigo W et al. Periodontal pathogens in atheromatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial. *J Periodontal Res* 2004 39: 442-446.
13. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol* 2005 76: 2106-2115.
14. Oldstone MB. Molecular mimicry and autoimmune disease. *Cell* 1987 50: 819-820.
15. Gruber R, Lederer S, Bechtel U et al. Increased antibody titers against mycobacterial heat-shock protein 65 in patients with vasculitis and arteriosclerosis. *Int Arch Allergy Immunol* 1996 110:95-98.
16. Ludewig B, Krebs P, Scandella E. Immunopathogenesis of atherosclerosis. *J Leukoc Biol* 2004 76: 300-306.
17. Epstein SE, Zhu J, Burnett MS et al. Infection and atherosclerosis: potential roles of pathogen burden and molecular mimicry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 20: 1417-1420.
18. Hasan A, Sadoh D, Palmer R et al. The immune responses to human and microbial heat shock proteins in periodontal disease with and without coronary heart disease. *Clin Exp Immunol* 2005 142: 585-594.
19. Zhu J, Nieto FJ, Horne BD et al. Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death. *Circulation* 2001103: 45-51.
20. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE et al. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels. *Am J Cardiol* 2000 85: 140-146.
21. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S et al. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 2002 105: 15-21.
22. Zhu J, Nieto FJ, Horne BD et al. Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death. *Circulation* 2001 103: 45-51
23. Spahr A, Klein E, Khuseyinova N et al. Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. *Arch Intern Med* 2006 166: 554-559
24. Beck JD, Eke P, Lin D et al. Associations between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-medial thickness in community-dwelling adults. *Atherosclerosis* 2005 183: 342-348.
25. Socransky SS, Smith C, Martin L et al. "Checkerboard" DNA-DNA hybridization. *Biotechniques* 1994 17: 788-792.
26. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA et al. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998 25: 134-144.
27. Beck JD. Methods of assessing risk for periodontitis and developing multifactorial models. *J Periodontol* 1994 65: 468-478.
28. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003 107: 499-511.
29. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontal Res* 2004 39: 236-241.
30. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M et al. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res* 2005 84: 269-273.

31. D'Aiuto F, Tonetti MS. Contribution of periodontal therapy on individual cardiovascular risk assessment. *Arch Intern Med* 2005 165: 1920-1921.
32. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L et al. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J* 2006 151:977-984.
33. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G et al. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med* 2003 163: 1172-1179.
34. Beck JD, Eke P, Heiss G et al. Periodontal disease and coronary heart disease: a reappraisal of the exposure. *Circulation* 2005 112:19-24.
35. Beck JD, Eke P, Heiss G et al. Periodontal disease and coronary heart disease: a reappraisal of the exposure. *Circulation* 2005 112:19-24.
36. Pussinen PJ, Alfthan G, Tuomilehto J et al. High serum antibody levels to *Porphyromonas gingivalis* predict myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004 11: 408-411.
37. Pussinen PJ, Nyyssonen K, Alfthan G et al. Serum antibody levels to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* predict the risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 25:833-838.
38. Volzke H, Schwahn C, Hummel A et al. Tooth loss is independently associated with the risk of acquired aortic valve sclerosis. *Am Heart J* 2005 150: 1198-1203.
39. Schwahn C, Volzke H, Robinson DM et al. Periodontal disease, but not edentulism, is independently associated with increased plasma fibrinogen levels. Results from a population-based study. *Thromb Haemost* 2004 92: 244-252
40. Desvarieux M, Schwahn C, Volzke H et al. Gender differences in the relationship between periodontal disease, tooth loss, and atherosclerosis. *Stroke* 2004 35: 2029-2035
41. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T et al. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Stroke* 2003 34: 2120-2125.
42. Engebretson SP, Lamster IB, Elkind MS et al. Radiographic measures of chronic periodontitis and carotid artery plaque. *Stroke* 2005 36: 561-566.
43. Ridker, P. M. (2002) On evolutionary biology, inflammation, infection, and the causes of atherosclerosis. *Circulation* 105, 2-4.
44. Kop, W. L., Gottdiener, J. S., Tangen, C. M., Fried, L. P., McBurnie, M. A., Walston, J., Newman, A., Hirsch, C. & Tracy, R. P. (2002) Inflammation and coagulation factors in persons 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *American Journal of Cardiology* 89, 19-24.
45. Tamakoshi, K., Yatsua, H., Kondo, T. Y., Hori, Y., Ishikawa, M., Ahang, H., Murata, C., Otsuka, R., Zhu, S. & Toyoshima, H. (2003) The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Obesity* 27, 443-449.
46. Ebersole, J. L., Machen, R. L., Steffen, M. J. & Willmann, D. E. (1997) Systemic acute phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clinical Experimental Immunology* 107, 347-352.
47. Noack, B., Genco, R. J., Trevisan, M., Grossi, S., Zambon, J. J. & De Nardin, E. (2001). Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *Journal of Periodontology* 72, 1221-1227.
48. Amar, S., Gokce, N., Morgan, S., Loukideli, M., Van Dyke, T. E. & Vita, J. A. (2003) Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 23, 1245-1249.
49. Buhlin, K., Gustafsson, A., Pockley, A. G., Frostegard, J. & Klinge, B. (2003) Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *European Heart Journal* 24, 2099-2107.
50. Craig, R. G., Yip, J. K., So, M. K., Boylan, R. J., Socransky, S. S. & Haffajee, A. D. (2003) Relationship of destructive periodontal disease to the acute phase response. *Journal of Periodontology* 74, 1007-1016.
51. Persson, R. E., Tzannetsu, F., Feloutzis, A., Bra"gger, U., Persson, G. R. & Lang, N. P. (2003) Correlation between panoramic and intra-oral radiographs for the

- assessment of alveolar bone levels in a periodontal maintenance population. *Journal of Clinical Periodontology* 30, 833–839
52. D’Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontol* 2004 39: 236-241.
  53. D’Aiuto F, Parkar M, Nibali L et al. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J* 2006 151:977-984.
  54. Taylor BA, Tofler GH, Carey HM et al. Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk. *J Dent Res* 2006 85: 74-78.
  55. Mattila, K., Vesanen, M., Valtonen, V., Nieminen, M., Palosuo, T., Rasi, V. & Asikainen, S. (2002) Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels, a pilot study. *Online BioMed Central Infectious Diseases [serial online]* 10, 30. Assessed Dec 2002.
  56. Mercanoglu F, Oflaz H, Oz O et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy. *J Periodontol* 2004 75: 1694-1700.
  57. Elter JR, Hinderliter AL, Offenbacher S et al. The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. *Am Heart J* 2006 151: 47.
  58. Seinost G, Wimmer G, Skerget M et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J* 2005 149: 1050-1054.
  59. Scannapieco A.F., Bush R.B. Paju S. Association between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003 8:38-53
  60. Behle and Papapanou: Periodontal infections and atherosclerotic vascular disease *International Dental Journal* (2006) Vol. 56/No.4 (Supplement 1) 256-262
  61. Ylostalo P.V. and Knuuttila M.L. Confounding and effect modifications. Possible explanation for variation in the results on the association between oral and systemic disease. *J Clin Periodontol* 2006, 33: 104-108

## Malattie Parodontali e Diabete

Antonio Carrassi

### Introduzione

Le malattie croniche rappresentano una delle principali sfide per il benessere delle popolazioni; esse sono, infatti, causa di oltre il 60% dei decessi nella popolazione mondiale. Le più frequenti malattie croniche, come le malattie cardiovascolari, il cancro, le malattie polmonari croniche ed il diabete non sono, inoltre, una prerogativa dei paesi industrializzati. Ad esse vanno infatti ricondotte l'80 % delle morti nei paesi in via di sviluppo: un'emergenza planetaria, quindi. Nei prossimi anni la loro prevalenza crescerà e con essa i relativi costi di trattamento. Sono costi estremamente elevati e non sostenibili da tutti i paesi ma sicuramente riducibili con appropriate misure di prevenzione e di lotta ai fattori di rischio che stanno alla base di queste malattie. Un aspetto comune lega molte malattie croniche: il loro rapporto con gli stili di vita ed in particolar modo con il fumo, la dieta, l'inattività fisica. Un recente rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha riassunto questi aspetti indicando nelle strategie di prevenzione lo strumento chiave per la lotta alle malattie croniche, alle complicanze e alle morti ad esse correlate (WHO, 2006 [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/full\\_report.pdf](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/full_report.pdf)). Il Diabete Mellito è una delle più importanti malattie croniche: circa 180-200 milioni di persone al mondo ne sono affette (Zimmer, 2001; King, 1998); il trend di questa malattia, che si ipotizza causi ogni anno un milione e duecentocinquantamila vittime, appare in netta crescita. I pazienti diabetici, malattia che presenta strette correlazioni con gli stili di vita, potrebbero, infine, raddoppiare di numero entro il 2030 se non verranno promosse misure per il suo contenimento (Wild, 2004).

L'interesse scientifico sui rapporti tra diabete e parodontiti è tutt'altro che nuovo. Già alla fine degli anni '40 i ricercatori avevano individuato un rapporto tra parodontite e diabete ed avevano evidenziato la maggiore prevalenza di malattia parodontale riscontrabile nei soggetti diabetici rispetto ai soggetti non diabetici (Cohen, 1950). Durante gli ultimi decenni, prima in modo occasionale e poi con sempre maggiore frequenza sono state ipotizzate associazioni tra malattia parodontale ed alcune malattie e condizioni sistemiche. Questa tendenza ha ulteriormente accentuato l'interesse della comunità scientifica nell'analisi dei rapporti tra parodontiti e malattie del metabolismo, prima fra tutte il diabete, e nell'approfondimento delle ipotesi fisiopatologiche di tali associazioni.

Obiettivo di questo lavoro è quello di riassumere le acquisizioni principali in questo settore dopo aver fornito al lettore le informazioni di base sul diabete. Questa revisione non intende essere né analitica né comprensiva. Alle revisioni della letteratura recentemente pubblicate viene riferito il lettore che voglia approfondire questo tema (Genco 2005; Mealey 2006; Saito 2007).

### Classificazione e Diagnosi del Diabete Mellito

Il termine "Diabete Mellito" definisce un gruppo eterogeneo di malattie del metabolismo caratterizzate da uno stato cronico di iperglicemia. Alla base di queste malattie si pongono la mancanza assoluta o relativa dell'insulina, o la ridotta sensibilità alla azione di quest'ormone o, infine, l'associazione tra le due precedenti condizioni. L'insulina, ormone anabolico polipeptidico sintetizzato dalle cellule  $\beta$  delle isole di Langerhans contenute nel pancreas, è fondamentale nella regolazione del metabolismo dei carboidrati, e svolge funzioni di primaria importanza nell'omeostasi del tessuto adiposo, delle proteine, del tessuto muscolare ed epatico. Nell'uomo, come in altri vertebrati, la più importante fonte energetica è rappresentata dal glucosio assunto con la dieta. L'insulina promuove l'ingresso del glucosio nelle cellule del tessuto muscolare ed in quello adiposo e, tramite questa azione, è l'ormone deputato alla prevenzione dell'iperglicemia. Ad una carenza o ad una resistenza all'insulina consegue uno stato di iperglicemia cronica, cioè uno stato diabetico. Sono state individuati tipi diversi di diabete ed in passato ne sono state prodotte diverse classificazioni. L'*American Diabetes Association* ha, pochi anni or

sono, proposto quella che è probabilmente la classificazione del Diabete Mellito oggi maggiormente adottata (Tab. 1). Questa classificazione (American Diabetes Association, 2005), che si basa su un criterio di tipo eziologico, differenzia quattro tipi di diabete: **diabete di Tipo I**, legato alla distruzione delle cellule  $\beta$  produttrici dell'insulina, **diabete di Tipo II**, prevalentemente associato ad un'aumentata resistenza all'insulina cui può anche associarsi un deficit relativo dell'ormone, **diabete di Tipo III** che riconosce eziologie specifiche varie (genetiche, farmaco-indotte, infettive, ecc.) ed infine il **diabete di Tipo IV** cosiddetto gestazionale.

**Tab 1** Classificazione del diabete mellito- modificato da American Diabetes Association, 2005 (American Diabetes Association, 2005)

TIPO	NOTE
<b>Tipo I</b>	Tipico del giovane, precedentemente denominato giovanile Immunomediato Idiopatico
<b>Tipo II</b>	Da aumentata resistenza all'insulina, precedentemente denominato dell'adulto, non insulino sensibile
<b>Tipo III</b>	Da difetti genetici della funzionalità delle cellule $\beta$ Da difetti genetici nella funzionalità dell'insulina Da malattie del pancreas esocrino (pancreatite, neoplasie, ...) Da endocrinopatie (acromegalia, sindrome di Cushing, feocromocitoma, ipertiroidismo, ...) Farmaco-indotto (Vacor, Pentamidina, Steroidi, Diazosside, Tiazidi, ...) Da infezioni (Rosolia, Citomegalovirus, ...) Forme infrequenti immunomediate Sindromi genetiche talora associate a diabete (S, di Down, Klinefelter, Turner, ...)
<b>Tipo IV</b>	Diabete mellito gestazionale

**Diabete Tipo I** Colpisce prevalentemente soggetti giovani, anche se spesso è diagnosticato dopo i 30 anni, ed è, nelle forme immunomediate, il risultato della distruzione delle cellule  $\beta$  del pancreas a causa di una reazione autoimmune cellulo-mediata. In queste forme una volta denominate anche giovanili od insulino-dipendenti sono inquadrabili il 5-10% dei casi diagnosticati. Nell'85-90% di questi soggetti sono presenti al momento della diagnosi uno o più tipi di autoanticorpi specifici nei confronti di vari antigeni beta-cellulari. Nella forma idiopatica l'eziologia non è nota, non è riconducibile a patogenesi autoimmuni e non sono presenti autoanticorpi, mentre è evidente una ereditarietà familiare. La sintomatologia prevalente è caratterizzata da polifagia, poliuria, polidipsia. A questi sintomi principali possono precocemente associarsi irritabilità, malessere, apatia.

**Diabete Tipo II** Una volta denominato diabete dell'adulto o anche diabete non insulino-sensibile. Rappresenta il 90-95% dei casi di malattia. L'eziologia della malattia, non ancora perfettamente nota, è caratterizzata da un importante contributo dei meccanismi di insulino resistenza, più che da un difetto di sintesi e secrezione dell'insulina. L'iperglicemia si può instaurare in modo progressivo ed il paziente può manifestare per lunghi periodi una sintomatologia modesta tanto da ipotizzare che esista un 30% circa di casi di diabete non diagnosticato (Cowie, 2006). Il rischio di sviluppare questo tipo di diabete aumenta con l'età, il sovrappeso (nel

nostro paese la grande maggioranza di pazienti con diabete Tipo II è in sovrappeso) e l'inattività fisica. Esiste, inoltre, una forte predisposizione genetica.

**Diabete Tipo III** Questa tipologia può associarsi ad un ampio elenco di condizioni, che possono essere riconducibili a cause genetiche, a malattie del pancreas esocrino (infiammatorie, neoplastiche), a situazioni nelle quali il soggetto è esposto all'azione di ormoni (ormone della crescita, steroidi, glucagone) o farmaci che antagonizzano l'azione dell'insulina (acido nicotinico, corticosteroidi), o altri stati di tipo sindromico (Sindrome di Klinefelter, Sindrome di Turner, Sindrome di Down).

**Diabete Tipo IV** Viene definito diabete gestazionale; si presenta nel 4-7% delle gravidanze in Italia (Gruppo di Studio SID Diabete e Gravidanza, 2000) anche se dipendentemente dalla popolazione studiata può presentare una frequenza compresa tra l'1% ed il 14% (Saydah, 2005). Con il termine diabete Tipo 4 viene indicato qualsiasi grado di intolleranza al glucosio la cui presentazione avvenga durante la gravidanza (World Health Organization, 1999). Esordisce più frequentemente durante il terzo trimestre di gravidanza ed in molte pazienti i valori glicemici tornano alla norma dopo il parto. Nelle gravide che abbiano sofferto di diabete di Tipo IV aumenta il rischio di contrarre in futuro un diabete di Tipo II.

Va ricordato che i criteri ritenuti diagnostici di diabete mellito sono i seguenti (Tab.2):

**Tab. 2** Criteri diagnostici del Diabete Mellito, modificato da American Diabetes Association, 2005

In assenza di una inequivocabile iperglicemia, il test va ripetuto in una seconda giornata

Sintomi di diabete (polidipsia, poliuria, perdita di peso,) associati a concentrazioni di glucosio ad un esame casuale $\geq 200$ mg/dl (il termine casuale indica una valutazione della glicemia condotta in qualsiasi momento indipendentemente dalla vicinanza o meno con l'assunzione di calorie)
oppure
Glicemia a digiuno $\geq 126$ mg/dl. (il termine digiuno indica assenza di assunzione di calorie nelle otto ore che precedono l'esame)
oppure
Glicemia da carico a due ore $\geq 200$ mg/dl (per carico s'intende l'ingestione di 75 grammi di glucosio sciolto in acqua)

Anche se non elencato nella classificazione dell'ADA è importante ricordare che per quanto riguarda il diabete esistono valori glicemici limite ( compresi tra 100 e 126 mg/dl a digiuno) ritenuti espressione di alterata tolleranza al glucosio e di alterati livelli glicemici a digiuno che definiscono uno stato di cosiddetto *prediabete* .

I sintomi del diabete possono, come sopra descritto, essere anche per lunghi periodi di tempo non avvertiti dal paziente. Classicamente vengono descritte la polidipsia, la poliuria, la perdita di peso non spiegabile. Frequentemente il sintomo d'esordio è rappresentato da una delle complicanze del diabete.

Il diabete e le sue principali complicanze (retinopatia diabetica, nefropatia diabetica, vasculopatie, infarto ed ictus) rappresentano una delle voci di maggior impegno economico dei servizi sanitari, potendo arrivare ad assorbirne circa il 6-7% delle disponibilità economiche globali. Negli USA i costi medici diretti ed indiretti del diabete e delle sue complicazioni sono stati stimati per il 2002 in più di 90 bilioni di dollari (American Diabetic Association, 2003) cui andrebbero sommati altri 40 bilioni di dollari per i giorni di lavoro persi, l'invalidità permanente, ecc. Valutazioni economiche relative al diabete sono state effettuate anche nel nostro paese. Il costo globale per il trattamento del diabete nella popolazione italiana è stato recentemente valutato in oltre 5 miliardi di euro annuali (Lucioni, 2003) con una spesa per ogni soggetto diabetico di circa 3000 euro/anno. Questi dati indicano globalmente che il 6.75% circa del budget del nostro servizio sanitario è dedicato alle spese sostenute per il trattamento del diabete e delle sue complicanze, malattie in molti casi prevenibili con corretti stili di vita. Ad esempio svolgere una regolare attività fisica

può avere effetti notevoli nella prevenzione del diabete di tipo 2. Può essere sufficiente, a tale scopo, una attività quotidiana di trenta minuti, (camminata veloce, jogging, nuoto) per cinque giorni la settimana che consenta di migliorare la capacità cardiaca e di ridurre il peso corporeo del 5-7 % (National Institute of Health, 2003): come anche in altre malattie croniche, gli stili di vita appropriati possono fungere da straordinari fattori di prevenzione.

### **Il Diabete in Italia**

Anche in Italia le malattie croniche rappresentano un problema prioritario di salute pubblica e mostrano un sensibile trend di crescita (Istat, 2007). Alla base dell'incremento del diabete potrebbe essere oltre all'aumentata capacità diagnostica anche l'incremento ponderale che si manifesta nelle popolazioni occidentali. L'obesità rappresenta nei paesi sviluppati un problema particolarmente diffuso e serio. L'incidenza globale dell'obesità è aumentata drasticamente durante le ultime decadi, giungendo a costituire direttamente od attraverso i disordini ad essa associati un serio pericolo per la salute delle popolazioni. La WHO stima che più di un miliardo di persone sia soprappeso e di queste, 300 milioni siano obesi, definiti come aventi un indice di massa corporeo (BMI- il suo valore si ottiene dividendo il peso del soggetto per il quadrato della sua altezza) uguale o maggiore di trenta (World Health Organization, 2002). L'obesità è associata con un ampio numero di problemi medici: insulino-resistenza, diabete tipo 2, steatosi epatica, aterosclerosi ed alcuni tipi di cancro (Semenlovich, 2006). Le stime riguardo l'obesità nel nostro paese pur non essendo allarmanti risultano in crescita. Il 52.6% dei cittadini italiani è normopeso, cioè ha un indice di massa corporeo compreso tra 20 e 25, il 34.2% è soprappeso (BMI compreso tra 25 e 30) ed il 9.8% è obeso (BMI superiore a 30). Quattro milioni e settecentomila circa italiani sono obesi con un incremento percentuale di circa il 9% rispetto a cinque anni fa (ISTAT, 2007)

Una recente pubblicazione dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT, 2007) indica che nel 2005 la percentuale degli Italiani affetti da diabete è risultata essere del 4.5%. Scomponendo tale dato medio per fasce d'età risulta che l'80% dei casi di diabete compaiono (o vengono diagnosticati) dopo il 45° anno d'età. La malattia mostra un evidente incremento riconducibile ad alcuni fattori principali: crescita della popolazione, invecchiamento, incremento percentuale dei soggetti obesi ed inattività fisica.

Una descrizione dettagliata della situazione del diabete nel nostro paese è stata pubblicata molto recentemente (Aprile, 2007). Tale analisi è stata effettuata sulla base di un'indagine campionaria di prevalenza, condotta in tutte le regioni Italiane sulla popolazione inclusa nelle liste di esenzione ticket per diabete; la rilevazione dei dati è stata effettuata attraverso un questionario standardizzato somministrato tramite intervista diretta. In Italia sono circa due milioni i soggetti diabetici ed oltre 70.000 sono i ricoveri annuali, principalmente legati alle complicanze del diabete. Il 30% dei pazienti diabetici ha sofferto di almeno una complicanza, la più frequente delle quali è la cardiopatia ischemica (19%). Il 72% dei soggetti diabetici è in soprappeso; l'82% ha ricevuto consiglio per dimagrire ma solo uno su due si è impegnato in una attività fisica specifica. Il 54% dei soggetti intervistati ha dichiarato di essere iperteso ed il 44% di soffrire di ipercolesterolemia, ma solo il 26% ha intrapreso una terapia per quest'ultimo problema.

### **Diabete e parodontiti**

Una grande mole di dati, pubblicati durante gli ultimi 50 anni, suggerisce che il diabete si associ ad aumentate prevalenza e gravità di gengivite e parodontite. E' globalmente accettato che la prevalenza delle parodontiti nei soggetti diabetici, Tipo I e Tipo II e Tipo IV, sia maggiore che non nei soggetti sani. Studi sia di tipo cross over che longitudinali hanno evidenziato nel diabete un importante fattore di rischio per la parodontite e nella parodontite un'importante complicanza del diabete, tanto da esserne stata definita come la "sesta complicanza" (Loe, 1993). Il rischio per un soggetto diabetico di ammalare di parodontite viene stimato essere da due a tre volte maggiore rispetto a quello di un soggetto non diabetico (Emrich, 1991; Yalda, 1994) nel soggetto adulto e sino a cinque volte negli adolescenti e nei giovani *teenagers*

(Cianciola, 1982). Le donne gravide affette da diabete, infine, hanno un rischio di soffrire di parodontite di oltre nove volte superiore rispetto alle non diabetiche (Xiong, 2006). Va ricordato, peraltro, che buona parte della letteratura iniziale sui rapporti tra diabete e parodontite era basata su osservazioni cliniche o presentazioni di casistiche numericamente poco rilevanti, con forse l'unica eccezione di uno studio caso-controllo condotto su 189 soggetti con diabete sia insulino-dipendente che insulino non dipendente, che dimostrò una maggior prevalenza di parodontite nei soggetti diabetici (Finestone, 1967).

I problemi metodologici hanno spesso accompagnato la letteratura scientifica in questo specifico settore creando, talora, incertezze interpretative. Oltre ai *bias* legati alla rappresentatività numerica del campione in esame, le difficoltà hanno riguardato i criteri classificativi adottati dai diversi ricercatori per i differenti tipi di diabete, i criteri radiografici e gli indici clinici utilizzati per la valutazione della prevalenza e della gravità delle parodontiti, i test ematochimici per la valutazione del livello di controllo glicemico (Mealey, 2006). Sono state ad oggi, a nostra conoscenza, condotte almeno tre metanalisi sui rapporti tra diabete e parodontiti. La prima, effettuata sugli studi pubblicati prima del 1996 e che globalmente considerati includevano circa 3500 pazienti diabetici, ha individuato una significativa associazione tra diabete e parodontiti (Papapanou, 1996). La più recente ha invece considerato i lavori pubblicati durante il periodo gennaio 1970-Ottobre 2003 ed ha analizzato lo stato parodontale dei soggetti diabetici rispetto a quello dei non diabetici. Stante i criteri d'inclusione della ricerca, sono stati valutati 23 lavori (21 studi osservazionali e due trial clinici) comprensivi di 1835 pazienti diabetici (Tipo I e Tipo II) e 17410 controlli di età compresa tra i 15 ed i 78 anni (Khader, 2006). Le conclusioni di questa ricerca hanno dimostrato che i soggetti diabetici presentano un'igiene orale media peggiore, quadri di gengivite più intensa, malattie parodontali più gravi rispetto ai non diabetici. La prevalenza, invece, di malattia parodontale non sarebbe significativamente diversa nei diabetici rispetto ai non diabetici. Gli Autori della ricerca, peraltro, suggeriscono cautela nell'interpretazione di quest'ultimo risultato stante i limiti dello studio relativamente alla eterogeneità metodologica dei lavori inclusi nelle varie metanalisi in cui era articolata questa ricerca.

Una importante precisazione va fatta riguardo il quadro parodontale nei soggetti diabetici con diverso grado di controllo glicemico, cioè della loro malattia. E' evidente che esista una correlazione inversamente proporzionale tra efficacia del controllo glicemico e gravità del quadro parodontale. Un ampio studio epidemiologico condotto su più di 4300 soggetti della popolazione adulta americana ha indicato che nel diabetico poco controllato il rischio di ammalare di parodontite è di 2.9 volte superiore rispetto al soggetto sano, mentre nel diabetico ben compensato non sembrerebbe evidente un aumento di rischio (Tsai, 2002). Questa correlazione, globalmente accettata (Mealey, 2003) è stata recentemente confermata in uno studio di coorte che ha concluso, all'interno di un'analisi multivariata, che il livello di controllo glicemico è il fattore di rischio più significativo associato all'insorgenza ed alla severità della parodontite nei soggetti diabetici (Lim, 2007). L'associazione tra diabete e malattia parodontale è stata recentemente documentata anche in un campione di soggetti italiani diabetici (Campus, 2005).

Le modalità attraverso le quali il diabete favorisce l'insorgenza delle parodontiti non sono ancora perfettamente chiarite. Esiste, peraltro, una significativa evidenza che alla base di questa associazione potrebbero anche stare altri meccanismi oltre a quelli associati alle più note complicanze del diabete mellito (retinopatia, neuropatia, ritardata guarigione delle ferite) (Mealey, 2006). Tra questi la ridotta funzionalità dei granulociti neutrofili frequentemente presente nel diabete (Manouchehr-pour, 1981) e che sembrerebbe particolarmente espressa nei soggetti con diabete poco controllato (Bagdade, 1972), una risposta infiammatoria alterata alla cui base starebbe l'elevata produzione di citochine nel soggetto diabetico, una modificata omeostasi del collagene associata agli stati iperglicemici, e modificate modalità di guarigione delle ferite legata alle alterazioni micro vascolari che caratterizzano le principali problematiche fisiopatologiche del diabetico.

E' risultato evidente durante gli ultimi anni che il rapporto tra diabete e parodontite non si limita alla maggiore prevalenza ed alla maggiore gravità delle parodontiti nei

diabetici, ma è più complesso e di tipo bidirezionale. Molti studi d'intervento sono stati effettuati con l'obiettivo di verificare se il trattamento parodontale fosse in grado di migliorare o meno il livello del controllo glicemico nei pazienti diabetici. Due recenti revisioni della letteratura specificatamente condotte sugli studi che hanno valutato gli effetti del trattamento parodontale sul controllo glicemico hanno fornito conclusioni di estrema prudenza sottolineando come, anche se diversi ricercatori hanno evidenziato un miglioramento del controllo glicemico come conseguenza del trattamento parodontale, non sia possibile trarre conclusioni definitive anche per la scarsità di ricerche di elevato livello qualitativo come i trial clinici randomizzati (Taylor, 2006; Tan, 2006). Una metanalisi condotta sull'ipotesi nulla che il trattamento parodontale non modifichi il controllo glicemico nei diabetici ha, in base ai criteri d'inclusione predefiniti, esaminato 10 studi d'intervento comprensivi di 456 pazienti affetti da diabete Tipo 1 o 2. Questa metanalisi, che come misura del controllo glicemico ha utilizzato l'HbA1c, ha individuato una statisticamente non significativa riduzione (miglioramento del controllo glicemico) dell'HbA1C (0.38%) con un miglioramento più sensibile nei soggetti affetti da diabete Tipo 2. Gli autori di questa metanalisi hanno concluso di non essere in grado, sulla base degli studi esaminati, di respingere l'ipotesi nulla (il trattamento parodontale non modifica il controllo glicemico) e hanno richiamato la necessità di implementare Trial Clinici Randomizzati su ampi campioni di soggetti affetti da diabete Tipo 2 (Janket, 2005). Risultati analoghi, per quanto riguarda gli effetti del trattamento parodontale sul controllo glicemico, sono stati espressi da un RCT pubblicato molto recentemente (Jones, 2007). Non sembrerebbero esistere effetti positivi significativi indotti dal trattamento parodontale sul controllo glicemico. Peraltro, un trattamento parodontale che comprenda anche un adeguato protocollo di mantenimento sembrerebbe dare nei soggetti diabetici (sia di Tipo 1 che di tipo 2) risultati clinici simili, nel breve (Faria-Almeida, 2006) e nel medio e lungo periodo (Westfelt, 1996), a quelli ottenibili nei soggetti non diabetici.

Lo studio delle basi fisiopatologiche dell'associazione tra diabete e parodontiti potrebbe in un prossimo futuro venir favorito dalle recenti acquisizioni riguardo il rapporto tra obesità, resistenza all'insulina, diabete ed infiammazione. Questo importante ed innovativo movimento di ricerca è stato aperto dalla scoperta fatta da un giovane neolaureato della Harvard Medical School di Boston che dimostrò che il tessuto adiposo ottenuto dal topo obeso produceva il TNF $\alpha$ , una molecola proinfiammatoria particolarmente attiva (Hotamisligil, 1993). Il tessuto adiposo, da allora, non è più stato considerato il semplice segno di uno scorretto rapporto tra acquisizione e consumo di calorie ma un attore primario dell'omeostasi dell'intero organismo (Hotamisligil, 2006). Sappiamo ora che il tessuto adiposo dei soggetti obesi esprime oltre al TNF $\alpha$  ed altre citochine, come ad esempio l'IL-6, ulteriori principi attivi denominati adipochine, in grado di promuovere uno stato di insulino-resistenza e di innescare meccanismi infiammatori. Questi meccanismi infiammatori possono, in ultima analisi, indurre diabete, malattie cardiovascolari ed altre condizioni associate al sovrappeso ed all'obesità (Shoelson, 2007). Non deve, quindi, stupire che negli ultimi anni l'interesse dei ricercatori in parodontologia sia stato anche attratto dal nuovo ruolo che il tessuto adiposo, il sovrappeso e l'obesità hanno assunto. Il rischio di parodontite aumenta di tre volte nei soggetti giapponesi che abbiano un indice di massa corporea tra 25 e 29.9 e di 8.6 volte per i soggetti con BMI superiore a 30 (Saito, 1998). Risultati simili sono stati riportati anche nei soggetti statunitensi, nei quali l'obesità, misurata come BMI e come circonferenza addominale, si è in una analisi multivariata dimostrata un significativo fattore di rischio per la parodontite. Recentemente l'obesità è stata considerata un fattore predittivo di parodontite e sembrerebbe essere l'insulino-resistenza il mediatore di questa correlazione (Genco, 2000). Sulla base di questo rapporto è stato proposto un interessante modello di correlazione tra obesità, diabete ed infezione parodontali secondo il quale le citochine pro-infiammatorie prodotte dagli adipociti dei soggetti obesi promuovrebbero un elevato livello di insulino-resistenza cui conseguirebbe un alterato equilibrio glicemico, ed infine uno stato iperinfiammatorio in grado di favorire la parodontite (Genco, 2005).

Una brillante ed attuale revisione ha approfonditamente discusso i rapporti tra obesità e parodontiti (Saito, 2007) e ad essa viene rimandato il lettore che voglia approfondire quest'affascinante tematica.

### **Considerazioni conclusive**

Alcune considerazioni possono venir espresse al termine di questa breve revisione:

- Il diabete è una malattia estremamente diffusa, spesso prevenibile, frequentemente gravata da invalidanti complicanze e mortalità. Stante il decorso paucisintomatico della malattia molti pazienti diabetici possono, anche per molti anni, non essere consapevoli del loro stato e conseguentemente non seguire alcuna terapia. Le iniziative di diagnosi precoce favoriscono il controllo della malattia e della sua evoluzione.
- Anche se non tutte le ricerche concordano su questo risultato, esiste un diffuso consenso nel considerare che nel soggetto diabetico la parodontite sia più prevalente e decorra in modo più grave rispetto al soggetto non diabetico.
- La terapia parodontale non solo determina il miglioramento della situazione orale anche nel soggetto diabetico ma probabilmente contribuisce al raggiungimento di un miglior controllo glicemico. Un appropriato protocollo di mantenimento al termine della terapia parodontale attiva consente nei soggetti diabetici di ottenere, in termini di assenza di recidive, risultati simili a quelli ottenibili nei oggetti non diabetici
- Meccanismi fisiopatologici non ancora perfettamente chiariti starebbero alla base dell'associazione bidirezionale tra diabete e parodontiti. Un ruolo chiave sembrerebbe essere giocato dai principi attivi prodotti dal tessuto adiposo e l'insulino resistenza ad essi correlabile.
- Sono sempre maggiormente evidenti, così come per altre malattie croniche, i rapporti tra diabete e gli stili di vita, ed in particolare con l'alimentazione, l'attività fisica, ed il fumo. Le basi della prevenzione di queste malattie si fondano sulla promozione di stili di vita appropriati.

Sulla base di queste considerazioni appare chiaro che l'odontoiatra possa svolgere un ruolo importante non solo nella tutela della salute orale del soggetto diabetico, ma anche nella collaborazione sul counseling per la promozione di stili di vita appropriati stili e nella diagnosi di diabete nel soggetto non consapevole della propria malattia. Riguardo quest'ultimo punto va menzionato il recente richiamo avanzato da alcuni Autori statunitensi riguardo possibilità di promuovere l'identificazione, nel setting dello studio odontoiatrico, di soggetti diabetici non consapevoli del loro stato. I soggetti con malattia parodontale, ipertensione, ed ipercolesterolemia e familiarità diabetica avrebbero dal 27 al 53% di possibilità di essere a loro volta diabetici (Borrell, 2007).

L'odontoiatra è lo specialista più frequentemente consultato dagli Italiani. Appare sensato suggerire che, oltre agli interventi di prevenzione che normalmente attiva nei confronti dei biofilm orali e delle malattie oro-dento-parodontali, l'odontoiatra sia pronto a fornire informazioni sanitarie ed a suggerire ai propri pazienti la promozione di stili di vita appropriati. Molto in questo senso è stato fatto, ad esempio per la cessazione dell'abitudine al fumo e molto potrebbe essere fatto per altri fattori, come ad esempio l'alimentazione e l'attività fisica.

### **Bibliografia**

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, Vol. 28, Suppl. 1, S37-42, 2005
2. American Diabetic Association Economic Costs of Diabetes in USA in 2002 **Diabetes Care** 26:917-932, 2003

3. Aprile V, Baldissera S, D'Arebizio A, Lopresti S, Mingozzi O, Scondotto S, Binkin N, Giusti A, Maggini M, Perra A, Caffari B. I risultati nazionali dello studio QUADRI (Attualità dell'Assistenza alle persone Diabetiche nelle Regioni Italiane). Roma: Istituto Superiore di Sanità. (Rapporto ISTAT 07/10 2007)
4. Bagdade JD, NielsonKL, Bulger RJ Reversible abnormalities in poorly controller diabetic patients. **Am J Med Sci** 263:451, 1972
5. Borrell LN, Kunzel C, Lamster I, Lalla E Diabetes in the dental office: using NHANES III to estimate the probability of undiagnosed disease. **J Periodont Res** Online Early Articles, published online 21 may
6. Campus C, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and Periodontal Disease: a Case-Control Study. **J Periodontol** 76:418-425, 2005
7. Cianciola L, Park B, Bruck E, Mosovich L, Genco R Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). **JADA** 104:653-60, 1982
8. Cohen B, Fosdick LS. Chemical studies in periodonatl disease; the glycogen content of gingival tissue in alloxan diabetes. **J Dent Res** 29:48-50, 1950
9. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD *et al.* Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002 **Diabetes Care** 29:1263-1283, 2006
10. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ Periodontal Disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. **Journal of Periodontology** 2:123-131, 1991
11. Faria-Almeida R, Navarro A, Bascones A. Clinical and Metabolic Changes After Conventional Treatment of Type 2 Diabetic Patients With Chronic Periodontitis. **J Periodontol** 77:591-589,2006
12. Finestone AJ Diabetes mellitus and periodontal disease **Diabetes** 16:336-340, 1967
13. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y A Proposed Model Linking Inflammation to Obesity, Diabetes, and Periodontal Infections **J Periodontol** 76:2075-2083
14. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y A Proposed Model Linking Inflammation to Obesity, Diabetes, and Periodontal Infections **J Periodontol** 76(11S):2075s-2083s, 2005
15. Gruppo di Studio SID-Diabete e Gravidanza Diabete gestazionale: aspetti critici dello screening e della diagnosi. **Il Diabete** 12 :309-318, 2000
16. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science** 259:87-91, 1993
17. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**; 444:860-6, 2006
18. Istat, Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari Anno 2005, **ISTAT** 2 Marzo 2007
19. Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones JA Does periodontal treament improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. **J Dent Res** 84:1154-1159, 2005
20. Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich SE, Krall EA, McCoy LC, Christiansen CL, Rothendler JA, Garcia RI. Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study **J Clin Periodontol** 34:46-52, 2007
21. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ Periodontal status of diabetics compared with non-diabetics: a meta-analysis **J Diabetes Complications** 20: 59-68, 2006
22. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projection. **Diabetes Care** 21:1414-1431, 1998
23. Lim LP, Tay FBK, Sum CF, Thai AC Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus **J Clin Periodontol** 34:118-123, 2007

24. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus **Diabetes Care** 16:329-34, 1993
25. Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, Mazzi S, Serra G; CODE-2 Italian Advisory Board. The costs of type 2 diabetes mellitus in Italy: a CODE-2 sub-study. **Treat Endocrinol** 2:121-33, 2003
26. Manouchehr-pour M, Spagnuolo PJ, Rodman HM, Bissada NF Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease **J Periodontol** 52:410-414, 1981
27. Mealey BL, Moritz AJ Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. **Periodontol** 2000 32:120-128, 2003
28. Mealey BL. Periodontal disease and diabetes. A two-way street. **JADA** 137(10 supplement)26S-31-S, 2006
29. Mealey BL, Oates T Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. **J Periodontol** 8: 1289-1303, 2006
30. National Institute of Health U.S. Department of Health and Human Services, Small Steps, big rewards: your game plan for preventing type 2 diabetes-information for patients. Bethesda, MD: National Institute of Health **NIH publication** 03-5334, 2003
31. Papapanou PN Periodontal Disease: epidemiology **Ann Periodontol** 1:1-36, 1996
32. Saito T, Sakamoto M. Obesity and Periodontitis **N Engl J Med** 339:482-483, 1998
33. Saito T, Shimazaki Y Metabolic Disorders related to obesity and periodontal disease. **Periodontology** 2000 43:254-266, 2007
34. Saydah SH, Chandra A, Eberhardt MS. Pregnancy experience among women with and without gestational diabetes in U.S. 1995 national survey of family growth. **Diabetes Care** 28:1035-1040, 2005
35. Semenovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. **J Clin Invest** 116, 1813-1822, 2006
36. Shoelson S The Two Faces of Fat **Nature** 447:525-7, 2007
37. Tan WC, Tay FBK, Lim LP Diabetes as a Risk Factor for Periodontal Disease: current Status and Future Considerations **Am Acad Med Singapore** 35:571-581, 2006)
38. Taylor G.W The effects of periodontal treatment on diabetes **JADA** 134:415-476, 2006
39. Tsai C, Hayes C, Taylor GW Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal diseases in the US adult population. **Community Dent Oral Epidemiol** 30:182-192, 2002
40. Westfelt E, Rylander H, Blohmè G, Jonasson P, Lidhe J The effect of periodontal therapy in diabetics: results after 5 years. **J Clin Periodontol** 23:92-100, 1996
41. WHO-Preventing chronic diseases: a vital investment-**WHO GLOBAL REPORT**, 2006
42. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care** 27: 1047-1053, 2004
43. World Health Organization The World Health Report Reducing risks, Promoting Healthy Life, **WHO** Geneva, 2002
44. World Health Organization Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva **World Health Organization**, 1999
45. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Pridjian G. Periodontal disease and gestational diabetes mellitus. **Am J Obstet Gynecol** 195:1086-1089, 2006
46. Yalda B, Offenbacher S, Collins JG. Diabetes as a modifier of periodontal disease expression. **Periodontology** 2000 6:37-49, 1994
47. Zimmer P, Alberti KG, Shaw J. Global and social implications of the diabetes epidemic. **Nature** 414:782-787, 2001



## Malattie Parodontali e Parto prematuro

Pierpaolo Cortellini

La nascita di bambini pre-termine è responsabile di quasi il 50% dei casi di patologie neurologiche congenite (Vohr et al 2000, Bibby & Stewart 2004) e di disordini del comportamento (Bhutta et al 2002) e di quasi due terzi dei casi di mortalità perinatale (McCormick 1985, Mc Dorman et al 2005). L'organizzazione Mondiale della Sanità definisce "prematuro" la nascita di un bambino vivo prima della 37° settimana, "molto prematuro" prima della 32° settimana ed "estremamente prematuro" prima della 28° settimana. Il peso del neonato, che è fortemente associato con l'età di gestazione, viene considerato "basso" se inferiore a 2500g, "molto basso" se inferiore a 1500g, "estremamente basso" se inferiore a 1000g.

Nel 2003, negli USA, il 12.3% delle nascite era classificata pre-termine (Martin et al 2005), con un incremento del 16% rispetto al 1990 e del 30% rispetto al 1981. Sebbene molti parti prematuri fossero imputabili ad un crescente numero di parti plurimi, anche nei parti singoli la percentuale era salita del 9% dal 1990 al 2003 (10.6% del totale delle nascite nel 2003). In Italia, uno studio effettuato su tutti i parti singoli di primipare (n = 2.356.365) avvenuti fra il 1990 e il 1998 riporta che le nascite di bambini con età di gestazione normale (40 settimane o più) sono diminuite dal 60.7% al 51.7% (Astolfi et al 2007). Gli autori evidenziano l'incremento progressivo dell'incidenza delle nascite premature non gravi (fra le 32 e le 36 settimane di gestazione).

L'eziologia del parto pre-termine è multifattoriale, riconducibile a molteplici fattori individuali, genetici ed ambientali. Goffinet (2005) definisce primari i fattori presenti prima della gravidanza e secondari quelli che si sviluppano durante la gravidanza (Tabella 1).

**Tabella 1:** Predittori primari e secondari del parto prematuro (modificata da Goffinet).

Predittori primari	Predittori secondari
Razza nera	Attenzione prenatale inadeguata o assente
Madre giovane	Inseminazione <i>in vitro</i>
Violenza domestica	Ridotto incremento di peso in gravidanza
Stato socio-economico basso	Anemia da carenza di ferro
Stress o depressione	Pre-eclampsia
Fumo di sigaretta	Lunghezza cervicale ridotta
Uso di cocaina o eroina	Contrazioni precoci
Basso indice di massa corporea	Sanguinamento vaginale 1° e 2° trimestre
Ridotto incremento di peso prima della gravidanza	Elevati valori di fibronectina fetale, $\alpha$ -fetoproteina, fosfatasi alcalina.
Precedente parto pre-termine o interruzione della gravidanza al secondo trimestre	Vaginosi batterica, soprattutto precoce nella gravidanza
Precedente aborto indotto	Corio-amniosite
Storia familiare	Rottura della placenta
Malattia polmonare cronica	Placenta previa
Iperensione cronica	Idro-amniosi
Diabete e Malattia renale	Feti multipli

Il principale problema che insorge nella valutazione delle cause del parto prematuro è rappresentato dalla quantità di variabili note: a tutt'oggi non esiste uno studio con potenza sufficiente per valutare simultaneamente i molteplici fattori genetici, ambientali, sociali, psicologici e biologici. Perciò non è chiaro in che modo i vari fattori si correlano fra loro, se esistono sinergie che incrementano il rischio e se alcuni fattori si comportano come fattori di confusione piuttosto che come veri fattori causali o predittivi. Per questo motivo le teorie sull'eziologia del parto pre-termine sono molteplici. Fra le varie ipotesi esplorate, esiste crescente evidenza scientifica che una delle cause principali, in particolare dei casi molto precoci, sia da

ricercare nei processi infiammatori acuti della madre, sia intra-uterini che localizzati in distretti del corpo lontani dal tratto genito-urinario (Goldenberg et al 2000, Lockwood 2002). Circa il 50% dei parti prematuri sarebbero, infatti, riconducibili ad infezioni del tratto genito-urinario (Lockwood 2002). La risposta immunitaria materna e del feto agli insulti di tipo batterico sembra causare una serie di modificazioni della cavità uterina che possono portare al parto prematuro.

### Malattia parodontale e parto pre-termine

Il legame fra le malattie parodontali ed il parto pre-termine di bambini sotto peso è stato riportato per la prima volta in uno studio clinico da Offenbacher e coll. (1996). Dal 1996 a oggi sono stati pubblicati numerosi studi clinici controllati che hanno confermato (Offenbacher et al. 1996, Jeffcoat et al. 2001, Goepfert et al. 2004, Radnai et al. 2004, Molitermo et al 2005, Bosniak et al 2006, Radnai et al 2006,) o confutato (Davenport et al. 2002, Moore et al. 2004, Buduneli et al. 2005, Jarjoura et al. 2005, Moore et al. 2005, Noack et al. 2005, Bassani et al 2007) l'esistenza di una correlazione fra la presenza di malattia parodontale della madre e parto prematuro di bambini sotto-peso (Tabella 2).

**Tabella 2.** Studi controllati di parti pretermine e/o bambini sottopeso da madri con (Test) o senza (Contr) malattia parodontale

Studi clinici	N Test	N Contr	Rilievi	Definizioni
Offenbacher et al. 1996	93	31	<b>OR significativi</b> da 7.5 (95% CI=1.9-28.8) a 7.9 (95% CI=1.5-28.8) Compara parodontite ( $\geq 60$ siti con CAL $\geq 3$ mm) a salute	Peso neonato <2500g e PTB <37 sett o PTL o PROM
Jeffcoat et al. 2001 (N=1,313 pax)	NS	NS	<b>OR significativi:</b> compara parodontite severa ( $\geq 90$ siti con CAL $\geq 3$ mm) a salute (<3 sites with CAL >3 mm) per: PTB <37 (4.5), <35 (5.3) e <32 sett (7.1)	PTB <37, <35, e <32 sett
Davenport et al. 2002	236	507	<b>No differenze</b> significative in PD, indice sanguinamento o indice CPITN fra PTB e parti a termine	PTB <37 sett e peso neonato <2500 g
Goepfert et al. 2004	59	44	<b>OR significativi:</b> parodontite severa (almeno 1 sito con CAL >5 mm) in 49% di SPTB e 30% madri con parto a termine	PTB <32 sett
Moore et al. 2004	286	3452	<b>No differenze</b> significative nei parametri parodontali fra PTB e madri con parto a termine	PTB <37 sett
Radnai et al. 2004	41	44	<b>OR significativi</b> (5.5) per PTB<37 weeks (comparando parodontite precoce con salute)	Peso neonato <2500 g e/o PTL, PROM, o parto spontaneo prima di 37 sett
Buduneli et al. 2005	53	128	<b>No differenze</b> in PD, BOP o frazioni di siti malati	PTB <37 weeks o peso neonato <2500 g
Jarjoura et al. 2005	83	120	<b>No differenze</b> in PD, quantità di PD $\geq 5$ mm o BOP	PTB <37 sett
Molitermo et al 2005	76	75	<b>OR significativi</b> (3.48, 95% CI 1.17-10.36). Parodontite: almeno 4 siti con PD $\geq 4$ mm e CAL $\geq 3$ mm	PTB <37 weeks o peso neonato <2500 g
Moore et al. 2005	61	93	<b>No differenze</b> in PD o CAL o in severità malattia	PTB <37 sett
Noack et al. 2005	16 e 43	42	<b>No differenze</b> in PD, CAL o in severità malattia	PTL (n=59) e PTB <37 sett Peso neonato <2500 g (n=16)
Bosniak et al 2006	17	64	<b>OR significativi</b> (8.13, 95% CI 2.73-54.9). Test con stato parodontale più grave ( $p=0.008$ vs C)	PTB <37 sett
Radnai et al 2006	77	84	<b>OR significativi</b> (3.32). Parodontite cronica ( $\geq 50\%$ dei denti esaminati con almeno 1 sito con PD $\geq 4$ mm)	PTL, PTB prima di 37 sett e/o peso neonato <2500
Bassani et al 2007	304	611	<b>No differenze</b> in prevalenza e severità parodontite (almeno 3 siti con CAL $\geq 3$ mm, in denti diversi)	PTB>27 sett, peso neonato <2500

BOP, sanguinamento al sondaggio; CAL, perdita di attacco clinico; CPITN, Community Periodontal Index of Treatment Needs; NS, non specificato; PD, profondità sondaggio; PROM, rottura prematura di membrane; PTB, parto pretermine; PTL, travaglio pretermine; SPTB, nascita spontanea pretermine.

Uguualmente, diversi studi osservazionali su serie di casi clinici hanno confermato l'esistenza di una correlazione (Lopez 2002, Dortbudak 2005, Moreou 2005, Rajapakse 2005, Offenbacher 2006, Santos-Pereira 2007), mentre altri la hanno confutata (Marin 2005, Lunardelli 2005).

Informazioni molto importanti provengono da studi controllati che coinvolgono anche la terapia parodontale. Questi studi possono chiarire se esiste un rapporto vero di causalità fra l'esposizione alla patologia (parodontite) e l'effetto sistemico (parto prematuro).

Due studi controllati forniscono evidenza che il miglioramento delle condizioni di igiene orale e dello stato di salute parodontale delle donne durante la gravidanza può ridurre il rischio di parto prematuro. Mitchel-Lewis e Coll. (2001) hanno riportato che 74 donne trattate con profilassi orale durante la gravidanza presentava meno parti prematuri (18.9%) rispetto ad un gruppo non trattato (N=90, 13.5%). Gli autori non rilevavano differenze di gravità ed estensione di parodontite fra le donne che avevano avuto parto prematuro e quelle con parto a termine, ma le prime presentavano livelli significativamente più elevati di *B. Forsythus* e *C. Rectus*.

Lopez e Coll. (2005) hanno esaminato 870 donne con gengivite, randomizzandole in 2 gruppi: un gruppo (N=580) trattato con profilassi, scaling sopragengivale, clorexidina 0.12% (uno sciacquo al giorno), e visite di controllo per rimotivazione e profilassi ogni 2-3 settimane fino al parto; un secondo gruppo (N=290) trattato dopo il parto. Il gruppo trattato durante la gravidanza presentava meno parti prematuri (2.14%) rispetto al gruppo non trattato (6.71%; OR 3.26, 95% CI 1.29-5.88; P=0.008).

Alcuni studi controllati randomizzati suggeriscono che la terapia parodontale non chirurgica durante la gravidanza può ridurre il rischio di nascite premature.

Lopez e Coll (2002) hanno trattato 200 donne prima della 28° settimana di gestazione con scaling e levigatura radicolare (SRP). Questo gruppo (test) è stato controllato mensilmente con igiene e profilassi. Il gruppo controllo (N=200) è stato trattato dopo il parto. Nel gruppo test l'incidenza di parti prematuri (prima della 37° settimana) e/o la nascita di bambini sotto peso (>2.500g) era significativamente inferiore rispetto al gruppo controllo (1,84% vs 10.11%; OR 5.49, 95% CI 1.65-18.22; P=0.001).

Jeffcoat e Coll (2003) hanno randomizzato 366 donne in 3 gruppi (profilassi dentale + capsule placebo, SRP + capsule placebo, SRP + capsule di metronidazolo). La frequenza di parti prematuri a >35 settimane e a > 37 settimane era inferiore nel gruppo trattato con SRP + placebo (4.1% e 0.8%, rispettivamente) rispetto al gruppo trattato con SRP + metronidazolo (12.5% e 3.3%) e al gruppo trattato con profilassi e placebo (8.9% e 4.9%). Le differenze non erano statisticamente significative.

Offenbacher e Coll (2006) in uno studio pilota hanno trattato 40 donne con SRP nel secondo trimestre di gestazione. Questo gruppo ha ricevuto precise istruzioni per l'igiene orale domiciliare (con spazzolino elettrico). Il gruppo controllo (N=34) è stato trattato con scaling sopragengivale e nessuna istruzione specifica all'igiene orale. Il gruppo test, trattato con terapia parodontale, presentava una riduzione significativa dell'incidenza di parti prematuri (OR 0.26; 95% CI 0.08-0.85; P=0.026).

Gazolla e Coll (2007) hanno valutato 450 donne, di cui 122 sane da un punto di vista parodontale. Delle 328 donne con parodontite, 266 sono state trattate con SRP nel secondo trimestre, hanno ricevuto istruzioni per l'igiene orale domiciliare e hanno usato clorexidina 2 volte al giorno per tutto il periodo di gravidanza; le rimanenti 62 non hanno ricevuto alcun trattamento (per averlo volontariamente rifiutato). I parti pretermine (prima della 37° settimana) e/o la nascita di bambini di peso >2.500g, risultavano significativamente più frequenti nel gruppo con parodontite non trattata (79%, OR 116.7) rispetto sia al gruppo con parodontite trattata (7.5%, OR 1.02) che al gruppo sano (4.1%, OR 1.0). Non c'era alcuna differenza significativa fra il gruppo malato e sottoposto a terapia parodontale ed il gruppo sano.

Uno studio controllato e randomizzato, invece, non supporta l'esistenza di un legame causale fra parodontite e parto pretermine. Michalowicz e Coll (2006) hanno

trattato 413 pazienti ammalate di parodontite con SRP nel secondo trimestre. Queste pazienti sono state visitate ogni mese per profilassi orale e rimotivazione fino al parto. Le pazienti del gruppo controllo (N=410) sono state controllate una volta al mese e hanno ricevuto la terapia parodontale (SRP) dopo il parto. Il parto pretermine avveniva nel 12% del gruppo trattato e nel 12.8% del gruppo non trattato. La differenza fra test e controlli non era significativa (OR 0.93; 95% CI 0.63-1.37; P=0.70). Il gruppo test presentava comunque meno episodi di aborti spontanei e di nascite di bambini morti rispetto al gruppo controllo (5 vs 14, P=0.08).

La correlazione fra parodontiti materne e parto prematuro di bambini sotto-peso è stata indagata in varie revisioni sistematiche della letteratura (*Scannapieco et al 2003, Kader & Ta'ani 2005, Xiong et al 2006-2007*). La più recente (*Xiong et al 2007*) è stata condotta su 44 studi: 26 studi caso - controllo, 13 serie di casi clinici, 5 studi controllati e randomizzati. 29 dei 44 studi hanno riportato una associazione fra malattie parodontali ed eventi negativi della gravidanza (basso peso di nati pretermine, basso peso di nati a termine, parto pretermine, aborto spontaneo, pre eclampsia, a diabete mellito in gravidanza) con OR che variavano da 1.10 a 20.0; 15 studi, invece, non hanno rilevato alcun incremento significativo del rischio (OR da 0.78 a 2.54). Una meta analisi condotta su 4 studi randomizzati (Fig 1) suggerisce che la profilassi dentale e la terapia parodontale possono ridurre il rischio di nascite di bambini prematuri sotto peso (rischio cumulativo RR: 0.53; 95% CI 0.30-0.95; P<0.05), ma non riducono in modo significativo l'incidenza di parti prematuri (RR: 0.79; 95% CI 0.55-1.11; P>0.05) e la nascita di bambini sottopeso (RR: 0.86; 95% CI 0.58-1.29; P>0.05). Gli autori concludono che la malattia parodontale può essere associata con un incremento del rischio di eventi negativi durante la gravidanza, ma l'evidenza attualmente disponibile è insufficiente per supportare il concetto che la terapia parodontale possa portare ad una significativa riduzione di tali eventi negativi.

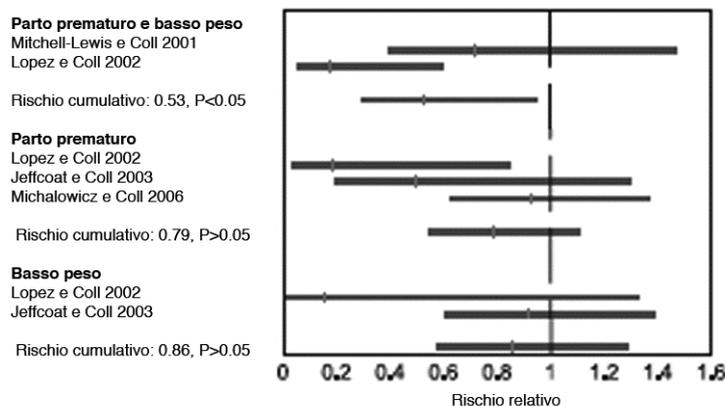


Figura 1. Meta-analisi di 4 studi clinici sulla relazione fra malattie parodontali ed eventi negativi della gravidanza (modificata da Xiong e Coll 2007).

### Considerazioni e conclusioni

Il parto prematuro riconosce numerose e differenti "cause" eterogenee (Tab 1) ed è essenzialmente un evento multifattoriale. La maggior parte degli studi pubblicati, soprattutto quelli condotti su popolazioni di paesi poveri e con un sistema sanitario sociale carente, indicano una associazione fra malattie parodontali e parto pretermine e/o nascita di bambini sotto peso. D'altro canto alcuni studi condotti in paesi socialmente più evoluti in Europa e in Canada non rilevano questa associazione. C'è comunque ampia evidenza che indica che le malattie parodontali possono svolgere un ruolo, perlomeno aspecifico, in diversi eventi negativi associati alla gravidanza (*Offenbacher e Coll 1998, Gibbs e Coll 2001, van Dadelszen & Magee 2002*). Da un punto di vista eziopatogenetico, infatti, la correlazione è supportata da 2 ipotesi sperimentali (*Gibbs 2001*). La prima si fonda sulla possibilità che le donne con malattia parodontale possano essere soggette a frequenti batteriemie. La cavità

uterina sarebbe esposta a colonizzazione diretta di batteri o dei loro sottoprodotti che attivano una cascata infiammatoria a livello dell'unità feto-placentare causando il parto pre-termine (*Bearfield et al 2002, Goepfert et al 2004, Bogges et al 2005*). La seconda, ipotizza che l'infezione parodontale causi un incremento sistemico di citochine pro-infiammatorie. Queste citochine provocano modificazioni placentari che possono portare alla perdita di peso corporeo del feto e dare inizio a contrazioni uterine premature causando il parto pre-termine (*McGregor et al 1988, Collins et al 1994, Paquette et al 1999, Mc Gaw 2002*).

Queste considerazioni supportano l'opportunità di controllare lo stato di salute delle donne in età fertile, con l'obiettivo di prevenire e trattare le malattie parodontali per ridurre gli effetti negativi delle infezioni del cavo orale sul decorso della gravidanza, anche se i risultati discrepanti di alcuni studi pubblicati suggeriscono cautela nel "pesare" gli effetti della terapia parodontale.

Possibili spiegazioni delle "differenze" in termini di risultati fra i diversi studi clinici pubblicati sono da innanzitutto da ricercare nella disomogeneità con cui gli eventi della gravidanza e l'esposizione alle malattie parodontali sono stati definiti e misurati nei vari studi (*Xiong et al 2006, 2007, Michalowicz & Durand 2007*). Per esempio, l'influenza della parodontite materna è stata studiata in rapporto alla nascita prima della 37° settimana, o prima della 32° settimana, e/o in rapporto alla nascita di bambini sottopeso, o in casi in cui si è usato un indice composito di questi eventi, includendo il travaglio, la pre eclampsia e la rottura delle membrane pretermine. Allo stesso modo la definizione di "parodontite" differisce nei criteri e nelle valutazioni degli indici utilizzati: alcuni autori hanno utilizzato la profondità di tasca, altri la perdita di attacco clinico, altri ancora indici di infiammazione o il CPITN. Un altro punto importante è rappresentato dall'effetto di confusione che deriva da altre variabili che si sovrappongono a quella in esame. Le più importanti sono il livello socio-economico, il fumo, storie pregresse di problemi in gravidanza, ipertensione e diabete della madre (tabella 1). Molti autori nelle loro analisi multivariate hanno preso in considerazione i fattori di confusione, ma ognuno in modo personale, includendone alcuni e dimenticandone altri. Questo porta ancora una volta a risultati variamente "viziati" da fattori diversi da quelli testati. La presenza di tanti fattori comporta anche la necessità di campioni sperimentali molto ampi per raggiungere il potere statistico sufficiente: in molti studi il campione sperimentale era inferiore a 100 pazienti e, in queste condizioni, cresce la probabilità che le associazioni rilevate dipendano dal caso. Tutti i ricercatori coinvolti in questo campo concordano sulla necessità di ulteriori studi ampi, rigorosi ed omogenei per chiarire in modo inequivocabile l'associazione fra malattie parodontali ed eventi negativi della gravidanza (*Scannapieco et al 2003, Kader & Ta'ani 2005, Michalowicz & Durand 2007, Xiong et al 2006-2007*). Alcuni studi clinici randomizzati sono in corso di esecuzione e forse porteranno ulteriori contributi scientifici.

## Bibliografia

1. Astolfi P, De Pasquale A, Zonta LA. Gestational age shortening in single birth at term. Italy 1990-1998. *European Journal of Epidemiology* 2007; 22: 263-265.
2. Bassani DG, Olinto MTA, Kreiger N. Periodontal disease and perinatal outcomes: a case control study. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 31-39.
3. Bearfield C, Davenport ES, Sivapathasundaram V, Allaker RP. Possible association between amniotic fluid micro-organism infection and microflora in the mouth. *BJOG* 2002; 109: 527-533.
4. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioural outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 728-37.
5. Bibby E, Stewart A. The epidemiology of preterm birth. *Neuroendocrinol Lett* 2004; 15: 469-477.
6. Bogges KA, Moss K, Madianos P, Murtha AP, Beck J, Offenbacher S. Fetal

- immune response to oral pathogens and risk of pre-term birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1121-1126.
7. Bosnjak A, Relja T, Vucic'evic'-Boras V, Plasaj H, Planc'ak D. Pre-term delivery and periodontal disease: a case-control study from Croatia. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 710-716.
  8. Buduneli N, Baylas H, Buduneli E, Turkoglu O, Kose T, Dahlen G. Periodontal infections and pre-term low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 174-181.
  9. Collins JG, Windley HW, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of a *Porphyromonas Gingivalis* infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamster. *Infect Immun* 1994; 62: 4356-4361.
  10. von Dadelszen P, Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:642-648.
  11. Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Murad S, Sivapathasundram V, Curtis MA. Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *J Dent Res* 2002; 81: 313-318.
  12. Dortbudak O, Eberhardt R, Ulm M, Persson GR. Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 45-52.
  13. Gazolla CM, Ribeiro A, Moyses MR, Oliveira LA, Pereira LJ, Sallum AW. Evaluation of the incidence of preterm low birth weight in patients undergoing periodontal therapy. *J Periodontol*. 2007 May;78(5):842-8.
  14. Gibbs RS. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes: an overview. *Ann Periodontol* 2001; 6: 153-163.
  15. Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW, Faye-Petersen O, Clive SP, Goldenberg RL, Haut JC. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Ostet Gynecol* 2004; 104: 777-783.
  16. Goffinet F. Primary predictors of preterm labour. *BJOG* 2005; 112 (suppl. 1): 38-47.
  17. Goldenberg RL, Haut JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500-7.
  18. Khader YS, Ta'ani Q. Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. *J Periodontol* 2005; 76: 161-165.
  19. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Haut JC. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 875-880.
  20. Jeffcoat MK, Haut JC, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Hodgkins PM, Goldenberg RL. Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *J Periodontol* 2003; 74: 1214-1218.
  21. Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res* 2002; 81: 58-63.
  22. Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol* 2002; 73: 911-924.
  23. Lopez NJ, Da Silva I, Ipinza J, Gutierrez J. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *J Periodontol* 2005; 76: 2144-2153.
  24. Lockwood CJ. Predicting premature delivery – No easy task. *N Engl J Med* 2002; 346: 282-284.
  25. Lunardelli AN, Peres MA. Is there an association between periodontal disease, prematurity and low birth weight? A population-based study. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 938-946.
  26. Marin C, Segura-Egea JJ, Mart'inez-Sahuquillo A', Bullo'n P: Correlation between infant birth weight and mother's periodontal status. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 299-304.
  27. McCormick. The contribution of low weight birth to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985; 312: 82-90.

28. McDorman MF, Martin JA, Mathews TJ, Hoyert DL, Ventura SJ. Explaining the 2001-02 infant mortality increase: data from the linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2005; 53: 1-22.
29. McGaw T. Periodontal disease and preterm delivery of low-birth-weight-infants. *J Can Dent Assoc* 2002; 68: 188-192.
30. McGregor JA, French JI, Lawellin D, Todd JK. Preterm birth and infection: pathogenic possibilities. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988; 16: 123-132.
31. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep* 2005; 53: 1-22.
32. Michalowicz BS, Durand R. Maternal periodontal disease and spontaneous preterm birth. *Periodontology* 2000, 2007; 44: 103-112.
33. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE, Buchanan W, Bofill J, Papapanou PN, Mitchell DA, Matseoane S, Tschida PA. OPT Study. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 2006; 355: 1885-1894.
34. Mitchell-Lewis D, Engebretson SP, Chen J, Lamster IB, Papapanou PN. Periodontal infections and pre-term birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. *Eur J Oral Sci* 2001; 109: 34-39.
35. Noack, B., Klingenberg, J., Weigelt, J. & Hoffmann, T. Periodontal status and preterm low birth weight: a case control study. *Journal of Periodontal Research* 2005; 40: 339-345
36. Moliterno LFM, Monteiro B, da Silva Figueredo CM, Fischer RG. Association between periodontitis and low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 886-890.
37. Moore S, Ide M, Coward PY, Randhawa M, Borkowska E, Baylis R, Wilson RF. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *Br Dent J* 2004; 197: 251-258; discussion 247.
38. Moore S, Randhawa M, Ide M. A case-control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1-5.
39. Moreu G, Tellez L, Gonzalez-Jaranay M. Relationship between maternal periodontal disease and low-birth-weight pre-term infants. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 622-627.
40. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996; 67: 1103-1113.
41. Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998;3:233-250.
42. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, Jared HL, Lieff S, McKaig RG, Mauriello SM, Moss KL, Beck JD. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 29-36.
43. Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irving J, Barros SP, Moss K, Barrow DA, Hefti A, Beck JD. Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. *J Periodontol*. 2006 Dec;77(12):2011-24.
44. Paquette DW, Madianos P, Offenbacher S, Beck JD, Williams RD. The concept of "risk" and the emerging discipline of periodontal medicine. *J Contemp Dent Pract* 1999; 1: 1-8.
45. Radnai M, Gorzo I, Nagy E, Urban E, Novak T, Pal A. A possible association between preterm birth and early periodontitis. A pilot study. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 736-741.
46. Radnai M, Gorzo I, Urban E, Eller J, Novak T, Pal A. Possible association between mother's periodontal status and preterm delivery. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 791-796.
47. Rajapakse PS, Nagarathne M, Chandrasekera KB, Dasanayake AP. Periodontal disease and prematurity among non-smoking Sri Lankan women. *J Dent Res* 2005; 84: 274-277.

48. Santos-Pereira SA, Giraldo PC, Saba-Chujfi E, Amaral RLG, Morais SS, Fachini AM, Gonçalves AKS: Chronic periodontitis and pre-term labour in Brazilian pregnant women: an association to be analysed. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 208-213.
49. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 21: 205-218.
50. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000; 105: 1216-26.
51. Xiong X, Buekens P, Fraser WW, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG* 2006; 113: 135-143.
52. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Yu SM. Periodontal disease and pregnancy outcomes: State of the science. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 605-615.