

# L'aumento della PCR e dello spessore intima media della carotide comune come indici precoci di aterosclerosi nelle paradontopatie in età giovanile

S. CASTELLANI<sup>1</sup>, E. TESI<sup>1</sup>, M. BACCI<sup>1</sup>, F. CAIRO<sup>2</sup>, M. NIERI<sup>2</sup>, A.M. GORI<sup>3</sup>, R. ABBATE<sup>3</sup>, G.P. PINI PRATO<sup>2</sup>

**In patients with periodontal disease (PD) cardiovascular morbidity has been shown to be higher. It is not known whether even in the young PD may lead to early signs of atherosclerotic disease. To evaluate the effects of PD on early atherosclerosis, we measured carotid intima-media thickness (IMT) (high resolution ultrasound machine ATL HDI 3000; 4-7 MHz linear probe); and high sensitivity C-reactive protein (PCR) (nephelometric method) in 41 patients with PD (mean age 35.5 yrs) and in 16 age matched healthy volunteers (HV). In PD patients IMT was higher: the mean difference in IMT values between PD and HV averaged +0.11mm (p=0.0016 ANOVA test, IC al 95% +0.04 +0.18); PCR concentration was significantly higher in PD than in HV (0.38 mg/dl + 0.29 vs 0.09 mg/dl + 0.09 in HV; p< 0.01). These data suggests that in young patients with PD carotid IMT is increased and is associated higher PCR concentrations.**

Il ruolo dell'infiammazione nella patogenesi dell'aterosclerosi era già stato ipotizzato nell'800<sup>1</sup> ma solo nel secolo scorso Russel Ross ha delineato con maggior dettaglio la cascata di eventi che verosimilmente precedono la formazione dell'ateroma<sup>2</sup>. L'elemento scatenante sembra essere uno o una serie di agenti patogeni in grado di determinare un danno strutturale o funzionale dell'endotelio (agenti infettivi, riduzione focale dello shear stress, aumento delle lipoproteine ossidate a basso peso molecolare); quest'ultimo perdendo il suo ruolo "protettivo", diviene permeabile al passaggio di esteri del colesterolo circolanti e ne permette l'accumulo a livello subintimale. Questo meccanismo di danno si accompagna costantemente a reazioni flogistiche locali e sistemiche essenziali alla formazione, crescita e attivazione della placca<sup>3</sup>. Solo negli ultimi decenni questa teoria è stata confermata da solide evidenze cliniche e bioumorali<sup>4,5</sup>. In particolare in pazienti con aterosclerosi è stata segnalata la presenza, a titolo significativamente più elevato, di anticorpi rivolti verso agenti patogeni quali la Chlamydia, l'Helicobacter Piloni ed il Cytomegalovirus ed i virus dell'herpes simplex<sup>6,7</sup>. In generale, vari studi hanno prodotto dati molto discordanti sull'associazione tra Chlamydia Pneumoniae e

<sup>1</sup>Unità Funzionale di Angiologia  
Clinica e Sperimentale-Dipartimento di Area Critica  
Medico-Chirurgica Università degli Studi di Firenze,  
<sup>2</sup>Reparto di Parodontologia,  
Dipartimento di Odontostomatologia,  
Università degli Studi di Firenze;  
<sup>3</sup>Centro Trombosi,  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

malattie coronariche o vascolari periferiche; sono inoltre emersi dati negativi sull'associazione tra malattie cardiovascolari ed H. Piloni e Cytomegalovirus<sup>8-12</sup>. Mentre il legame tra l'aterosclerosi e questi agenti infettivi non ha trovato univoche conferme, l'attivazione della flogosi, ed in particolare l'aumento della proteina C reattiva (PCR), sono stati costantemente rilevati sia nelle coronaropatie che nelle arteriopatie periferiche<sup>5,13-15</sup>. Oltre che nella fase attiva dell'aterosclerosi la PCR è significativamente aumentata dalle parodontiti, processi infiammatori cronici di ampia diffusione nella popolazione generale, dovute ad agenti batterici multipli<sup>7,16</sup>. Data l'eziologia infettiva complessa non sono disponibili né realizzabili studi di correlazione tra il titolo degli anticorpi rivolti ai batteri del cavo orale e prevalenza di malattie cardiovascolari. Esistono peraltro dati clinici ed epidemiologici significativi sull'associazione esistente fra parodontite e cardiopatia coronarica e arteriopatie periferiche<sup>17-21</sup>, anche indipendentemente da altri fattori di rischio come l'età, il colesterolo, l'ipertensione il diabete e il fumo. Questi dati sembrano avvalorare un possibile importante ruolo delle paradontopatie croniche come fattore di rischio autonomo di patologia cardiovascolare.

Nonostante le dimostrazioni epidemiologiche dell'associazione tra parodontiti e prevalenza di aterosclerosi, non è noto se le malattie parodontali (PD) possano influire sulla comparsa di aterosclerosi già in età giovanile<sup>22</sup>. Lo scopo del nostro studio è stato pertanto quello di valutare se esiste un'associazione tra la parodontite in giovani adulti e le variazioni dello spessore del complesso intima-media carotideo (IMT), un indice precoce e molto sensibile di aterosclerosi sistemica e carotidea<sup>23</sup>. I valori in giovani

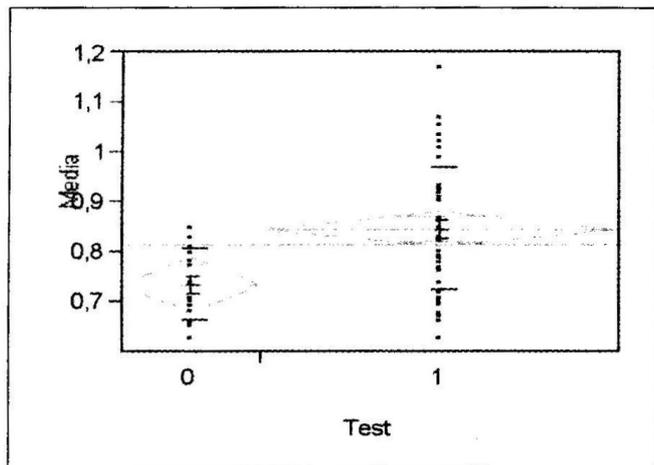


Figura 1. - Media dello spessore intimale della carotidi.

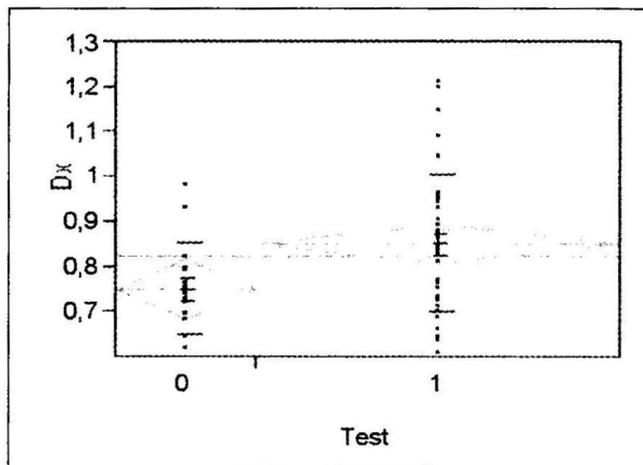


Figura 2. - Spessori intimali della carotide di destra.

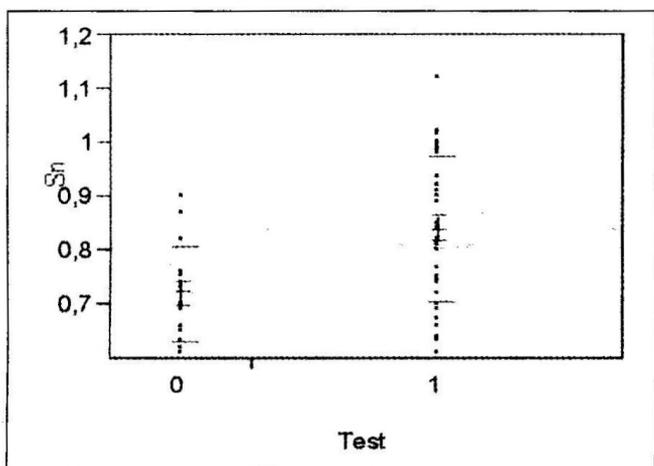


Figura 3. - Spessori intimali della carotide di sinistra.

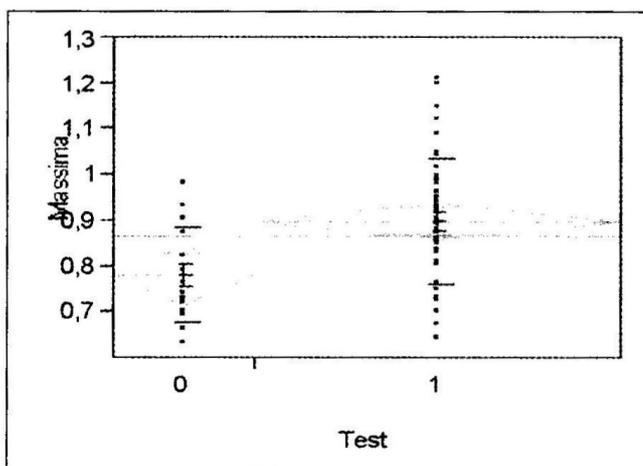


Figura 4. - Massimo dello spessore intimale della carotide.

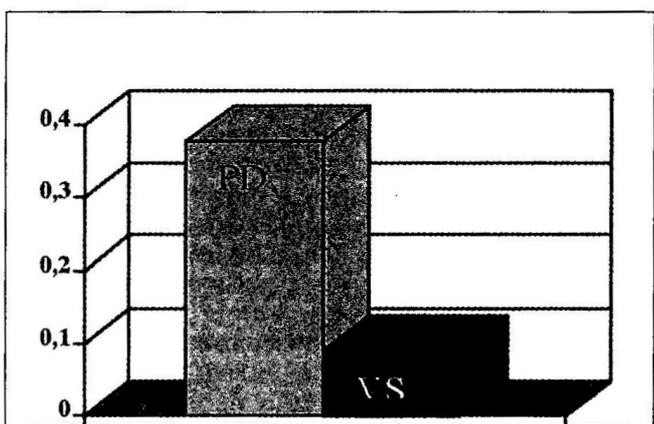


Figura 5. - Valori della PCR in PD e VS destra e sinistra (Valori normali della PCR < 0,9 mg/dl).

affetti da parodontite sono stati confrontati con quelli di un gruppo di controlli sani di pari età, in assenza di altri fattori di rischio aterosclerotico. Inoltre, è stata misurata la proteina C reattiva (PCR) un indice sensibile di attività flogistica.

Sono stati arruolati 41 pazienti con PD (età media 35,5 anni) e 16 volontari sani (VS) (età media 33,3 anni) e sono stati sottoposti a esame clinico radiografico della cavità orale e intervistati circa le caratteristiche sociodemografiche, fattori di rischio cardiovascolari, e altre condizioni patologiche. Al fine di eliminare l'influenza di altri fattori di rischio associati per lo sviluppo della aterosclerosi sono stati esclusi dallo studio i pazienti diabetici, ipertesi, fumatori e dislipidemici. Ogni soggetto è stato sottoposto ad una valutazione dello spessore del complesso intima-media utilizzando uno strumento ad ultrasuoni ad alta risoluzione (ATL HDI 3000) con sonda lineare di 4-7 MHz.

In un piu' ristretto gruppo di soggetti non selezionati giunti consecutivamente alla nostra osservazione (17 pazienti e 8 controlli sani) è stata inoltre misurata l'attività flogistica mediante dosaggio ematico della PCR ("High sensitivity CRP"- metodo nefelometrico). Tale valutazione preliminare è stata effettuata per saggiare la possibile influenza della parodontite sull'attività flogistica e le possibili correlazioni con lo spessore di parete.

Risultati: i pazienti con PD hanno un valore di IMT significativamente piu' elevato rispetto ai VS sani. La differen-

za di IMT tra pazienti PD e VS è risultata mediamente di +0,11 mm ( $p=0,0016$  ANOVA test, IC al 95% +0,04 +0,18) (Fig. 1). I valori di IMT della carotide di destra e di sinistra sono sovrapponibili ai precedenti: nella carotide destra la differenza nello spessore intima tra pazienti con PD e VS è risultata mediamente di +0,10 mm ( $p=0,0153$  ANOVA test, IC 95% +0,02 a +0,18) (Fig. 2). Nella carotide di sinistra la differenza è risultata mediamente di +0,12 mm ( $p=0,0017$  ANOVA test, IC al 95% da +0,05 a +0,19) (Fig. 3).

Le medie dei valori massimi di IMT rilevati in ogni paziente con PD, indipendentemente dal lato della carotide, sono anch'esse aumentate in maniera significativa. La differenza è risultata mediamente di +0,12 mm ( $p=0,0028$  ANOVA test, IC al 95% da +0,04 a +0,19) (Fig. 4). La PCR è stata dosata in un campione numericamente minore (17 pazienti con PD e 8 VS ottenendo valori di PCR più alti nei PD che negli VS ( $0,38$  mg/dl  $\pm$   $0,29$  vs  $0,09$  mg/dl  $\pm$   $0,09$  in VS;  $p<0,01$ ) (Fig. 5).

Questi dati suggeriscono che le malattie parodontali risultano associate ad un significativo aumento dello spessore intima media rispetto ai soggetti sani.

I nostri risultati indicano inoltre che in pazienti con PD in cui è stata valutata l'attività di flogosi l'aumento dello spessore intima media è accompagnato da un parallelo aumento dello PCR. I risultati incoraggianti finora ottenuti ci spingono a completare la valutazione nella rimanente popolazione di soggetti sottoposti alla misurazione dello spessore intima media.

Se i risultati saranno confermati è possibile ipotizzare che un efficace trattamento della parodontopatia possa modificare la storia naturale della malattia aterosclerotica al suo esordio attraverso un meccanismo patogenetico.

#### Bibliografia

- Virchow R. Phlogose und thrombose in gefasssystem in: Virchow R (Ed). Gesammelte abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin. Berlin: Meidinger Sohn, 1856; 458-92.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis - a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362:801-9.
- Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley ann, *et al.* C reactive protein, Interleukin-6 and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population. *Circulation* 2005;112:976-83.
- Neri Sernerì GG, Gensini GF, Carnovali M, *et al.* Association between time of increased Fibrinopeptide A levels in plasma and episode of spontaneous angina: a controlled prospective study. *Am Heart J* 1987;113:672.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331:417-24.
- Offenbacher S. Periodontal disease: Pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996;1:821-78.
- Cairo F, Gaeta C, Oggioni M, Dorigo W, Pratesi C, Pini Prato GP, Pozzi G. Periodontal pathogens in atheromatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial. *J Periodontol* (in press).
- Haider AW, Wilson PWF, Larson MG, O'Donnel CJ, Wolf PA, D'Agostino RA, Michelson EL, Levy D. Association of *H. Pylori*, *C. pneumoniae* and cytomegalovirus seropositivity with cardiovascular disease in the Framingham Heart Study (1999). *Circulation* 2000;100:1-232.
- Ossewaarde JM, Feskens EJ, De Vreies A, Vallinga CE, Kromhout D. Chlamydia pneumoniae is a risk factor for coronary heart disease in symptom-free elderly men, but *Helicobacter pylori* and cytomegalovirus are not. *Epidemiol Infect* 1998; 120: 93-9.
- Ridker PM, Kundsinn RB, Stampfer MJ, Poulin S, Hennekens CH. Prospective study of Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1161-4.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Kundsinn R, Shih J. Baseline IgG antibody titers to Chlamydia pneumoniae, *Helicobacter pylori*, herpes simplex virus, and cytomegalovirus and the risk for cardiovascular disease in women. *Ann Intern Med* 1999;131:573-7.
- Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, Toivanen P, Leinonen M, Saikku P, Tenkanen L, Manninen V, Hovi T, Manttari M. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:252-7.
- Ridker P, Cushman M, *et al.* Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97:425-8.
- Jialal I, Devaraj S. Inflammation and atherosclerosis: the value of the high-sensitivity C reactive protein assay as a risk marker. *Am J Clin Pathol* 2001;116(Suppl): S108-15.
- Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, Valikovics *et coll.* Early-Onset Carotid Atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke* 2003;34:58-63.
- Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol* 1997;107:347-52.
- Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, *et al.* Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J* 1989;298:779-82.
- Mattila KJ, Valle MS, Nieminen MS, Valtonen VV, Hietaniemi KL. Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1993;103:205-11.
- DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Med J* 1993;306:688-91.
- Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1123-37.
- Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Examining the link between coronary heart disease and the elimination of chronic dental infections. *JADA* 2001;132:883-9.
- Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, *et al.* Periodontal Microbiota and carotid intima media thickness. *Circulation* 2005;111:576-582.
- de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, *et al.* Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(suppl III):33-8.