



# DENTAL Evidence



Review della letteratura internazionale

## EVIDENCE BASED MEDICINE

### I legami causali: come la ricerca individua i veri fattori di rischio

La proteina C reattiva (PCR) è tra i più utilizzati e studiati marker sistemici di infiammazione e soprattutto è un importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari.

In un recente numero del *British Medical Journal* è stato pubblicato uno studio le cui conclusioni sono state che, nonostante le concentrazioni di PCR siano significativamente associate con il rischio di incidenti cardiovascolari, è da ritenere improbabile un ruolo causale della proteina, anche modesto.

Un passaggio necessario per capire questa apparente contraddizione consiste nel chiarire il **concetto di fattore di rischio**: affermare che un incremento dei valori plasmatici di questa proteina rappresenti un fattore di rischio, equivale a dire che un soggetto con livelli circolanti di PCR superiori alla media, ha più probabilità del normale di andare incontro ad un accidente cardiovascolare.

Questo però non significa necessariamente una relazione causale tra fattore di rischio e malattia: si potrebbe invece trattare di una **relazione spuria**, in cui cioè esiste un elemento associato al fattore di rischio e alla malattia, senza che le stesse facciano parte di una catena patogenetica.

Per fare un esempio un po' banale, ma semplice da capi-

re, se decidessimo di condurre una ricerca che volesse indagare la relazione tra denti gialli e cancro orale, potremmo facilmente giungere alla conclusione che i primi sono un fattore di rischio per il secondo (vedi immagine in questa pagina). Le possibili spiegazioni potrebbero allora comprendere l'esistenza di un meccanismo eziopatologico del cancro orale in cui i denti gialli sono coinvolti e quindi concludere (piuttosto ingenuamente) che sbiancare i denti protegge dal cancro orale.

Andrebbe invece considerata la presenza di un fattore che non abbiamo analizzato, comune ad entrambe le condizioni, che ne spieghi l'associazione anche in assenza di un processo patologico comune. Nell'esempio appena illustrato questo fattore potrebbe essere facilmente identificato nel fumo e verrebbe indicato come **fattore confondente** per la sua capacità di confondere i risultati, facendoci prendere lucciole per lanterne.

#### La statistica in aiuto della ricerca medica

Se il potenziale fattore confondente è noto, è possibile ricorrere a particolari analisi statistiche capaci di svelarne il ruolo (regressione multipla): l'ipotetico fattore di rischio **denti gialli** non è

più tale se lo si analizza alla luce del fattore confondente **fumo**.

Nella maggior parte dei casi però non è così facile evidenziare la presenza e gli effetti dei fattori confondenti, spesso perché neanche li si conosce.

Una possibile soluzione è il ricorso ad un tipo di studio detto **randomizzazione mendeliana**. Il nome fa riferimento al grande biologo e padre della genetica, e in particolare alla seconda delle sue leggi, secondo cui gli alleli di differenti geni si trasmettono indipendentemente uno dagli altri.

Questo disegno di studio si basa sulla presenza di varianti genetiche capaci di determinare alterazioni non modificabili (perché geneticamente determinate) di fattori di rischio noti.

Esiste per esempio una malattia genetica detta ipercolesterolemia familiare che determina un sensibile aumento del colesterolo plasmatico, anch'esso importante fattore di rischio di incidenti cardiovascolari. Ebbene, studi di questo tipo hanno mostrato come in questi soggetti l'incidenza di malattia cardiovascolare risulti particolarmente elevata, confermando il ruolo causale dell'ipercolesterolemia.

Stessa cosa invece non sembra applicarsi alla PCR. Anche in questo caso esistono individui affetti da altera-

zioni genetiche capaci di determinarne una iperproduzione ma, al contrario del colesterolo, gli studi che hanno messo a confronto la frequenza di malattia coronarica in soggetti con livelli elevati di PCR per cause genetiche e in gruppi di controllo, non hanno mostrato differenze sostanziali.

L'unico problema era che i numeri relativamente piccoli di soggetti studiati lasciavano qualche dubbio sulla validità dei risultati. Dubbi dissipati dall'articolo del *BMJ* che, radunando questi studi di randomizzazione mendeliana in un'unica meta-analisi, ha potuto analizzare un campione di quasi 200.000 soggetti, confermando che nei soggetti con PCR aumentata per motivi genetici, la malattia cardiovascolare non è più frequente e di conseguenza che la PCR non appare coinvolta nella patogenesi della malattia.

Sembra quindi probabile l'esistenza di fattori o processi capaci di condizionare indipendentemente rischio di coronaropatie e PCR, per esempio condizioni infiammatorie locali o sistemiche persistenti, sul cui ruolo la letteratura sembra fornire prove convincenti.

Un'altra spiegazione potrebbe essere che la PCR sia conseguenza e non causa della malattia, per effetto ad esempio della sua produzione da parte delle placche ateromatose, risultandone così un indicatore della loro estensione e della instabilità.

Sulla base di queste conclusioni un'importante ricaduta di questo studio riguarda il possibile ruolo della PCR come bersaglio di eventuali terapie preventive.

Sembra infatti improbabile che un trattamento specificamente mirato ad abbassare i livelli circolanti della proteina, sia in grado di determinare una modifica del rischio di coronaropatia. Come per i denti gialli (o le tasche parodontali).

Giovanni Lodi  
Università degli Studi di Milano

## MEDICINA ORALE

### Apparecchi di contenzione e microrganismi patogeni



Dopo la fase di terapia ortodontica attiva, vengono in genere applicati apparecchi fissi o mobili di contenzione che, per parecchi mesi, mantengono i denti allineati nella posizione corretta.

Un articolo pubblicato su *Letters in Applied Microbiology* solleva preoccupazioni in merito alla possibilità che intorno agli apparecchi di contenzione si sviluppi una flora batterica ricca e potenzialmente pericolosa. Jonathan Pratten e i suoi colleghi dell'UCL Eastman Dental Institute hanno controllato questi apparecchi in un gruppo di pazienti allo scopo di determinare la prevalenza e le proporzioni dei patogeni opportunisti ospitati. Prima di tutto, i ricercatori hanno isolato i microrganismi (*Staphylococcus* spp e *Candida* spp) dalla superficie interna degli apparecchi di contenzione e da altre superfici mucosali delle cavità orali dei pazienti esaminati, per poi sottoporli alle comuni procedure di coltura batterica. In circa il 67 per cento di questi soggetti è stato rinvenuto lo stafilococco e nel 50 per cento la candida.

Va detto che non si tratta di una scoperta allarmante per la maggior parte delle persone, perché raramente *Candida* e *Staphylococcus* creano problemi nei soggetti sani, ma il discorso assu-

me una criticità ben diversa se si è in presenza di individui con il sistema immunitario indebolito.

Per tutti vale naturalmente il consiglio di sottoporre a pulizia accurata e regolare i propri apparecchi di contenzione ortodontica.

Jonathan Pratten ritiene che «di fronte alla crescente consapevolezza della possibilità di contrarre infezioni in ambienti ospedalieri e in studi medici, sia importante conoscere l'esistenza di questi depositi nascosti di microrganismi potenzialmente pericolosi per il paziente».

Renato Torlaschi

Al Groosh D, Roudsari GB, Moles DR, Ready D, Noar JH, Pratten J. The prevalence of opportunistic pathogens associated with intraoral implants. *Lett Appl Microbiol* 2011 Feb 18.

#### fattore confondente

una variabile associata al **fattore di rischio** indagato, capace di influenzare la **malattia**, senza essere correlata alla **ipotetica eziopatogenesi** che li mette in relazione

