



A.D. MDLXII

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI

SCUOLA DI DOTTORATO IN SCIENZE BIOMEDICHE

Dir. Prof. E. Tolu

INDIRIZZO “ODONTOSTOMATOLOGIA PREVENTIVA”

Coordinatore: Prof. G.Chessa

XXI CICLO

Salute dentoparodontale in gravidanza. Studio epidemiologico trasversale multicentrico nella donna puerpera al termine del periodo di gravidanza e correlazioni con l'esito della gravidanza

Tutor

Chiar.^{mo} Prof. Silvio Abati

Tesi di Dottorato del Dott.

Giovanni Maria Luzi

Anno Accademico 2007-08

L'Autore: Dott. Giovanni Maria Luzi

Il Coordinatore: Prof. G. Chessa

Il Tutor: Prof. S. Abati

Dott. Giovanni Maria Luzi, "Salute dentoparodontale in gravidanza. Studio epidemiologico trasversale multicentrico nella donna puerpera al termine del periodo di gravidanza e correlazioni con l'esito della gravidanza", Tesi di dottorato in Odontostomatologia Preventiva, Università degli studi di Sassari

INDICE

INTRODUZIONE	5
CAPITOLO I - LA PARODONTITE.....	7
CAPITOLO II - MALATTIA PARODONTALE ED EFFETTI SISTEMICI.....	10
2.1 MALATTIA PARODONTALE E PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI.....	11
2.2 MALATTIA PARODONTALE E DIABETE MELLITO	13
2.3 MALATTIA PARODONTALE E MALATTIE RESPIRATORIE	16
2.4 MALATTIA PARODONTALE E OBESITA'	17
2.5 MALATTIA PARODONTALE ED OSTEOPOROSI.....	19
CAPITOLO III - MALATTIA PARODONTALE E GRAVIDANZA	20
3.1 TRASLOCAZIONE DI PATOGENI PARODONTALI.....	26
3.2 AZIONE DI LPS PARODONTALI SULL'UNITA' FETOPLACENTARE.....	30
3.3 AZIONE DI UN SERBATOIO PARODONTALE DI MEDIATORI DELL'INFIAMMAZIONE SULL'UNITÀ FETOPLACENTARE.....	33
CAPITOLO IV - LA FISILOGIA DELLA GRAVIDANZA.....	35
4.1 MODIFICAZIONI DEL SISTEMA CARDIOCIRCOLATORIO	36
4.2 MODIFICAZIONI EMATOLOGICHE	37
4.3 MODIFICAZIONI DEL SISTEMA RESPIRATORIO	38
4.4 MODIFICAZIONI DELL'APPARATO GASTRO-ENTERICO	38
4.5 MODIFICAZIONI DELL'APPARATO GENITO-URINARIO.....	40
4.6 MODIFICAZIONI DELL'APPARATO ENDOCRINO.....	41
CAPITOLO V - GRAVIDANZA E CAVITA' ORALE.....	42
CAPITOLO VI - PARTE SPERIMENTALE.....	64
SCOPO DELLO STUDIO	64
MATERIALI E METODI.....	64
A. SOGGETTI	64

B. PROCEDURA SPERIMENTALE.....	65
RISULTATI	69
DISCUSSIONE.....	76
CONCLUSIONI.....	79
BIBLIOGRAFIA.....	80

INTRODUZIONE

Il fenomeno delle nascite pretermine in Italia rappresenta il 13,5% di tutte le nascite (Ministero della Salute, 2003).

Questo evento (nascita prima della trentasettesima settimana di gestazione) è uno dei fattori che maggiormente influenzano il peso del neonato alla nascita: infatti, la maggioranza di questi registra un peso inferiore ai 2500 g (W.H.O., 1977).

Questi due aspetti sono i principali fattori predittivi di mortalità e morbosità perinatale (Lopez, 2002), che catalizzano l'interesse scientifico e clinico circa questo fenomeno ancora così diffuso.

Fra i fattori di rischio si annoverano: precedente parto pretermine (ricorrenza triplicata, Jeffcoat, 2001), razza, età, cure pre e perinatali, ipertensione della gestante, infezioni, bassa statura della madre, stress fisico e psicologico, status socio-economico-culturale basso, dieta povera, tabagismo e consumo di alcool (Offenbacher, 2001).

Un'ulteriore aggravante risiede nel fatto che il parto pretermine continua ad avere un impatto economico negativo sulle famiglie e sul sistema sanitario non solo italiano (Morrison, 2001): ciò non è trascurabile se si considera che, nonostante i numerosi studi fatti in questo campo e i tentativi di riduzione dei fattori di rischio, il numero di soggetti con basso peso alla nascita è rimasto essenzialmente invariato negli ultimi trenta anni (Lu, 2003).

Congiuntamente a questa casistica, in apparenza solo negativa, recenti studi scientifici (Goepfert, 2004) hanno documentato che il trattamento di infezioni materne del tratto genitale superiore ed inferiore e di siti distanti dalla pelvi possono positivamente influenzare l'esito del parto (a termine).

Si ipotizza che anche le infezioni orali siano incluse tra quelle patologie trattabili in termini di prevenzione.

Infatti, Offenbacher nel 1996 fu fra i primi a considerare la malattia parodontale come un fattore di rischio significativo (80%) per il basso peso alla nascita ed il parto pretermine.

In particolare, sembrerebbe che l'eccesso dei patogeni orali associati alla malattia parodontale vengano coinvolti nella risposta infiammatoria materna o fetale (Bogges, 2006). La verifica di questo nuovo fattore di rischio e dell'esito del suo trattamento seppur di recente definizione (circa 10 anni) ha comunque permesso la raccolta di dati a livello scientifico. Purtroppo questi ultimi, a causa di differenze nella selezione del campione, tempistica e protocollo di cura non permettono il raggiungimento di considerazioni univoche (Agueda, 2008) e si ritengono, a tal proposito, necessari ulteriori studi (Xiong, 2006).

A questo livello si prefigge di inserirsi la presente tesi nell'intento di dare, seppur nei limiti che la possono caratterizzare, un ulteriore apporto in merito al suddetto argomento, al fine di ampliare gli orizzonti della professione dell'odontoiatra.

CAPITOLO I

LA PARODONTITE

Le parodontiti sono un gruppo di patologie infiammatorie che colpiscono il 10-15% della popolazione (*American Academy of Periodontology*, 2005). Esse sono caratterizzate dalla distruzione delle strutture di supporto dei denti e si manifestano con perdita del legamento parodontale, riassorbimento dell'osso alveolare e formazione di tasche. La distruzione è un processo irreversibile. Il segno patognomonico di questa patologia è la perdita d'attacco. Le parodontiti causano anche una riduzione della funzione masticatoria, una compromissione dell'aspetto estetico e perdita degli elementi dentari. Le conseguenze sono problemi psicologici, costi terapeutici e potenziali rischi per patologie sistemiche (Kinane et al., 2007). Le parodontiti sono una conseguenza diretta delle gengiviti, sebbene il meccanismo patogenetico che spieghi questa evoluzione non sia ancora del tutto chiaro.

La parodontite è una patologia con molteplici fattori di rischio. La presenza di un fattore di rischio porta ad un aumento della probabilità che la malattia possa manifestarsi.

L'inizio e la progressione della parodontite dipendono dalla presenza di microrganismi in grado di determinare la patologia. Sebbene siano stati isolati più di 300 specie di microrganismi nelle tasche parodontali, è probabile che solo pochi di essi siano implicati nell'eziologia delle parodontiti (Moore, 1994).

Tra gli agenti eziologici vi sono anche i fattori di virulenza batterici. Questi sono costituenti o metaboliti batterici in grado di causare la distruzione dell'equilibrio omeostatico, turbare i meccanismi di difesa dell'ospite o sono in grado di causare la malattia stessa e la sua progressione. Pertanto la modifica di questi fattori di virulenza dovrebbe portare ad un miglioramento del quadro clinico del paziente.

Sono state identificate tre caratteristiche dei microrganismi parodontali che li rendono capaci di agire come patogeni: la capacità di colonizzare, l'abilità di eludere i meccanismi di difesa dell'ospite e la capacità di

produrre sostanze che possono portare direttamente alla distruzione tessutale.

I principali patogeni parodontali sono l'*Actinomyces actinomycetemcomitans* e il *Porphyromonas gingivalis*. Questi due batteri sono in grado di invadere i tessuti penetrando attraverso le cellule epiteliali ed interagire con il sistema di difesa dell'organismo ospite.

I granulociti neutrofili formano una barriera all'interfaccia placca-tessuto controllando il numero di batteri ed impedendo l'ingresso degli stessi o dei loro prodotti sulla superficie dei tessuti.

Il sistema immunitario produce anticorpi che opsonizzano i batteri. Questi anticorpi permetterebbero ai neutrofili di riconoscere, ingerire e distruggere i batteri. La risposta locale di questi anticorpi è il fluido crevicolare gengivale (GCF), un essudato infiammatorio modificato che scorre attraverso l'epitelio sulcolare dentro la tasca gengivale. Alcuni batteri come l'*Actinomyces actinomycetemcomitans* o il *Campylobacter rectus* producono delle leucotossine che possono uccidere direttamente i neutrofili e di conseguenza indebolire il meccanismo di difesa nel solco gengivale.

Altri microrganismi come il *Porphyromonas gingivalis* producono enzimi proteolitici che degradano direttamente gli anticorpi e le proteine del complemento o impediscono l'accumulo di queste molecole sulla superficie batterica.

Questa attività impedirebbe l'accumulo di fattori chemotattici complemento-derivati che solitamente reclutano ulteriori neutrofili nel sito d'infezione.

Infine alcuni batteri possono invadere le cellule tessutali ed impedire il contatto con i neutrofili e con le molecole del sistema immunitario. Pertanto quando il meccanismo di difesa dell'organismo ospite viene attaccato ed indebolito dai batteri patogeni si ha un inizio e progressione della distruzione del tessuto.

Esistono poi degli effetti indiretti da parte dei batteri sui tessuti parodontali. Gli stessi polimorfonucleati (PMN) durante il processo di fagocitosi possono rilasciare degli enzimi che degradano il tessuto

circostante, in particolar modo il collegene e i costituenti della membrana basale.

I lipopolisaccardi batterici stimolano la produzione di citochine infiammatorie e mediatori dell'infiammazione, incluso l'acido arachidonico e metaboliti come la prostaglandina E2 (PGE2).

Questi ultimi promuovono il rilascio di enzimi tessuto derivati e il rilascio delle metalloproteinasi della matrice che distruggono l'osso e la matrice extra cellulare.

Tra le citochine e i mediatori dell'infiammazione le più comuni sono l'IL-1, IL-6, IL-8, il TNF-alfa e la PGE2.

L'interleuchina 1 è una citochina pro-infiammatoria che promuove l'ingresso di cellule infiammatorie nel sito d'infezione, il riassorbimento osseo e stimola il rilascio di eicosanoidi. L'interleuchina 6 stimola la proliferazione di plasmacellule e quindi una secondaria produzione anticorpale; nei tessuti infiammati sono stati trovati alti livelli di IL-6. L'interleuchina 8 possiede una capacità di attrazione chemotattica, mentre la prostaglandina E2 è un eicosanoide vasoattivo prodotto dai monociti e fibroblasti che induce il riassorbimento osseo.

Come in tutte le patologie infettive, la suscettibilità dell'ospite gioca un ruolo importante nel determinare o meno la patologia da parte dei microrganismi. Recenti studi indicano che il polimorfismo del gene che codifica per l'interleuchina 1 è associato alla gravità delle parodontiti. Questi polimorfismi sono variazioni della sequenza di DNA dei geni che codificano per l'IL-1 alfa e per l'IL-1 beta. Ulteriori ricerche sono comunque necessarie per verificare il contributo genetico all'inizio e alla progressione della parodontite.

Anche il fumo è stato dimostrato essere un fattore di rischio per le parodontiti dell'adulto.

Il meccanismo patologico proposto include un'alterazione del tessuto vascolare del parodonto, effetti diretti sulla microflora batterica, effetti inibitori sui livelli di immunoglobuline e sulla risposta anticorpale alla placca batterica.

Molte condizioni sistemiche sono associate o predispongono ad una perdita di attacco. Tutte queste malattie hanno in comune un difetto della funzione dei granulociti neutrofili.

Sono state riscontrate parodontiti gravi nei pazienti affetti da agranulocitosi, neutropenia ciclica, Sindrome di Chediak-Higashi.

Il diabete mellito, la Sindrome di Down e la Sindrome di Pappilon-Lefevre hanno come effetti secondari dei deficit funzionali dei neutrofili e pertanto sono spesso associate a parodontiti.

I pazienti con infezione da virus dell'HIV possono sviluppare la parodontite necrotico-ulcerativa nella quale si ha una distruzione del parodonto con sanguinamento, necrosi tessutale e dolore (*American Academy of Periodontology*, 1999).

CAPITOLO II

MALATTIA PARODONTALE ED EFFETTI SISTEMICI

Negli ultimi dieci anni sono stati pubblicati numerosi studi riguardanti una possibile associazione tra la malattia parodontale ed alcuni disordini sistemici.

Sono state riportate importanti correlazioni tra le parodontiti e alcune patologie cardiovascolari, l'infarto cerebrale, il diabete, l'artrite reumatoide e *all-cause* mortalità (Lagervall, 2003).

Affermare che le "infezioni orali", come nel caso delle parodontiti, possano interessare la salute generale del paziente, non è un concetto nuovo. Il secolo scorso fu proposta una teoria che enunciava che "foci" di infezione locale erano responsabili dell'inizio e della progressione di varie condizioni infiammatorie quali l'artrite, l'appendicite e le ulcere peptiche.

L'essenza di questa teoria era che i prodotti di una infezione locale in una parte del corpo potevano interessare organi bersaglio a distanza.

Durante l'inizio del ventesimo secolo furono provati trattamenti estremi basati proprio sulla teoria dell'infezione focale. Ad esempio ci fu una

diffusione di quella che era chiamata la “bonifica preventiva” o “bonifica terapeutica” (Scannapieco, 1998), includendo anche estrazioni di denti sani per tentare di prevenire o trattare vari disordini sistemici.

Tuttavia, questa teoria sembra avere un razionale: i microrganismi o i loro prodotti possono entrare nel circolo sanguigno e quindi interessare altri siti; un esempio di “infezione focale” con conseguenze sistemiche é l’ormai accettato meccanismo che causa l’endocardite batterica. Durante un episodio di batteremia, i patogeni orali possono aderire e colonizzare superfici danneggiate dell’endocardio portando ad endocarditi batteriche sub acute. Nei casi di fonti di infezione orale, queste batteremie transitorie sono ben documentate e possono essere innescate da procedure dentali, spazzolamento degli elementi dentari e anche dalla stessa masticazione. A livello delle valvole cardiache infettate sono infatti stati isolati Streptococchi e un numero di batteri gram-negativi appartenenti alla flora orale. Proprio per questo *L’American Heart Association* (Wilson W, 2008) raccomanda di somministrare una profilassi antibiotica agli individui suscettibili all’endocardite batterica così da prevenire una potenziale colonizzazione da parte dei patogeni orali del tessuto cardiaco vulnerabile.

2.1 MALATTIA PARODONTALE E PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

Le patologie cardiovascolari comprendono l’infarto del miocardio, l’aterosclerosi, l’*angina pectoris*, l’infarto del miocardio, le aritmie cardiache e l’*ictus*.

Queste malattie secondo i dati forniti dall’Organizzazione Mondiale della Sanità sono responsabili di 16,6 milioni di morti nel mondo (Kapp, 2002). Sia l’aterosclerosi che la malattia parodontale hanno caratteristiche simili. Entrambe hanno cause genetiche e predisposizione legate al sesso; condividono alcuni fattori di rischio come il fumo ed inoltre sono ambedue malattie croniche e multifattoriali. Sta diventando sempre più chiaro che le infiammazioni e le infezioni croniche quali certe parodontiti possono influenzare il processo di aterosclerosi (Kinane DF, 2000). Le parodontiti

gravi e croniche forniscono una ricca risorsa di flora sottogengivale e prodotti dell'inflammatione che possono esercitare il loro effetto per un lungo periodo.

Sono state proposte tre modalità secondo le quali i batteri parodontopatogeni possono contribuire alla eziopatogenesi di malattie non-orali:

- infezione metastatica causata dalla traslocazione dei batteri;
- danni metastatici provocati dalle tossine batteriche orali circolanti nel torrente ematico;
- inflammatione metastatica con meccanismo immunopatologico.

Nella teoria infettiva le infezioni batteriche croniche come quelle causate dalla *Chlamydia pneumoniae* e dalle infezioni dentali sembrano essere veri e propri fattori di rischio per alcune patologie aterosclerotiche. È stato riportato che in pazienti con inflammatione del parodonto una proteina dello *Streptococcus Sanguis* induce l'aggregazione piastrinica contribuendo ad alcuni eventi tromboembolici (Meurman, 2004).

Inoltre il *Porphyromonas Gingivalis* può moltiplicarsi localmente e attivare le cellule endoteliali fornendo così un supporto meccanico al processo dell'aterosclerosi (Meyer, 1998).

Nel caso della teoria della "sepsi focale" il danno potrebbe derivare dagli effetti delle tossine o prodotti dei microrganismi orali circolanti associati ad una batteremia. Sebbene il meccanismo molecolare rimanga ancora poco chiaro, una possibilità sembra essere quella che i lipopolisaccaridi batterici inneschino una risposta iper-reattiva dei leucociti promuovendo la patologia cardiovascolare.

È stato suggerito che l'infezione parodontale possa indurre cambiamenti delle funzioni immunitarie, con il risultato di una disregolazione del metabolismo del siero lipidico attraverso citochine pro infiammatorie. Queste citochine localmente prodotte, quali IL-1 β e il TNF-alfa, possono sortire effetti sistemici predisponendo il paziente a disordini sistemici quali l'aterosclerosi. Questa ipotesi è supportata da recenti scoperte che dimostrano come il colesterolo totale, le LDL e i trigliceridi siano

significativamente più alti nei soggetti con parodontite che nei controlli (Losche 2000).

Qualunque sia il meccanismo coinvolto è evidente che le parodontiti influenzano la suscettibilità dell'ospite predisponendo il soggetto a malattie sistemiche attraverso una riserva di batteri gram-negativi sottogengivali e causando batteremie transitorie attraverso il rilascio di tossine microbiche e mediatori dell'infiammazione.

2.2 MALATTIA PARODONTALE E DIABETE MELLITO

Recenti studi hanno focalizzato la loro attenzione sulle problematiche legate al diabete e la malattia parodontale.

Il diabete è una malattia metabolica del disturbo produttivo di insulina. L'attuale classificazione del diabete si basa sulla fisiopatologia della malattia. Il diabete di tipo I è causato da una distruzione autoimmune di cellule β -pancreatiche che porta solitamente ad una perdita di secrezione di insulina. I *marker* di questa autodistruzione sono stati identificati e possono essere utili per la diagnosi e per la valutazione del rischio. Solitamente il diabete di tipo I è presente nei bambini e negli adolescenti sebbene alcuni studi dimostrino che dal 15% al 30% dei casi sono diagnosticati dopo i 30 anni d'età. La mancanza d'insulina in questi pazienti fa sì che sia loro necessario l'uso d'insulina esogena. Da qui il nome di "diabete insulino-indipendente" (*American Diabetes Association, 2005*).

Il diabete di tipo II è caratterizzato da una resistenza dell'insulina nei confronti delle cellule bersaglio. A questi pazienti, a differenza di quelli affetti dal diabete di tipo II, rimane la capacità di produrre dell'insulina. La maggior parte dei soggetti affetti da questa tipologia di diabete sono obesi con una percentuale di grasso aumentata distribuita principalmente nella zona addominale. Il tessuto adiposo gioca un ruolo importante nello sviluppo della resistenza dell'insulina. Infatti elevati livelli di acidi grassi liberi circolanti derivanti dagli adipociti contribuiscono alla resistenza

all'insulina inibendo l'*uptake* del glucosio, la sintesi del glicogeno, la glicolisi e aumentando la produzione epatica di glucosio (Bergman, 2000).

Nelle pazienti gravide è talvolta possibile riscontrare il diabete mellito gestazionale. La prevalenza di questa patologia varia dall'1% al 14%, secondo il tipo di popolazione studiata. Il diabete gestazionale di solito ha il suo esordio nel terzo trimestre di gravidanza. Le donne ad alto rischio sono quelle maggiori di 25 anni, con una storia familiare positiva per il diabete, una precedente storia di diabete mellito, una marcata obesità e membri di certi gruppi etnici quali gli Afro-Americani, gli Ispanici agli Indiani d'America. Le donne appartenenti a questo gruppo dovrebbero essere poste ad uno *screening* il più presto possibile. La maggior parte delle donne con diabete mellito gestazionale ritornano ad un livello di glicemia normale dopo il parto.

In condizioni normali la secrezione di insulina durante la gravidanza aumenta da 1,5 fino a 2,5 volte, riflettendo uno stato di insulino-resistenza. Un soggetto con un numero limitato di cellule β pancreatiche potrebbe essere incapace di compensare l'aumento di produzione di insulina richiesto.

Le donne affette da diabete gestazionale hanno un'aumentata frequenza di disordini ipertensivi; inoltre il diabete mellito aumenta il rischio per anomalie fetali congenite, microsomia, ipoglicemia, sindrome da *distress* respiratorio, policitemia e ipocalcemia (Kjos SL, 1999).

Esistono poi altri tipi specifici di diabete legati a difetti genetici delle cellule β pancreatiche, ad endocrinopatie (come Acromegalia, Sindrome di Cushing, glucagonoma, feocromocitoma), nei pazienti in terapia con alcuni farmaci (come terapie steroidee prolungate nel tempo), ad infezioni virali che portano alla distruzione delle cellule β pancreatiche (*Coxsackievirus B*, *Cytomegalovirus*, *Adenovirus*) e altre sindromi genetiche quali la Sindrome di Down, La Sindrome di Klinefelter, la Sindrome di Turner e la Sindrome di Wolfram.

Il diabete ha inoltre un importante impatto sulla salute orale. Esso è infatti fattore di rischio per candidosi, *lichen planus* orale, leucoplachia e lesioni maligne (Goutzannis, 2007).

Dott. Giovanni Maria Luzi, "Salute dentoparodontale in gravidanza. Studio epidemiologico trasversale multicentrico nella donna puerpera al termine del periodo di gravidanza e correlazioni con l'esito della gravidanza", Tesi di dottorato in Odontostomatologia Preventiva, Università degli studi di Sassari

Numerosi lavori della letteratura internazionale dimostrano che il diabete rappresenta un fattore di rischio per gengiviti e parodontiti. È stato osservato che i pazienti con un basso controllo della loro glicemia avevano una maggiore prevalenza e maggior gravità di infiammazione gengivale con una distruzione del parodonto. Il diabete, infatti, aumenta il rischio di perdita di osso alveolare e perdita d'attacco di circa tre volte rispetto ai soggetti non diabetici (Skamagas, 2008).

Il meccanismo con cui il diabete influenza il parodonto è simile alla fisiopatologia delle complicanze vascolari tipiche del paziente diabetico. Con il diabete diminuisce l'aderenza, la chemotassi e la fagocitosi dei neutrofili e questo potrebbe facilitare la persistenza dei batteri nella tasca aumentando così la distruzione parodontale da parte degli stessi batteri. Inoltre questi pazienti hanno una risposta iper-reattiva da parte dei monociti con una conseguente aumentata produzione di citochine e mediatori pro-infiammatori. Questa iper-risposta pro-infiammatoria è visibile negli elevati livelli di citochine pro-infiammatorie nel fluido gengivale crevicolare (Salvi GE, 1997). L'IL-1 β , il *tumour necrosis factor-alfa* e la prostaglandina E2 (PGE2) portano ad uno stato pre infiammatorio e ad una successiva distruzione del tessuto connettivo (Mealey, 2003).

Altri studi hanno mostrato che i pazienti diabetici con infezione parodontale hanno un rischio aumentato di peggiorare il controllo glicemico nel tempo rispetto ai soggetti senza parodontite. Sembra che il mantenimento della salute parodontale con terapia causale nei soggetti diabetici porti a significativi miglioramenti nel controllo della glicemia.

Alcuni meccanismi possono spiegare l'impatto della malattia parodontale sul controllo glicemico; l'evidenza scientifica suggerisce che la malattia parodontale possa indurre o perpetuare uno stato di infiammazione cronica. L'infiammazione induce insulino resistenza e aggrava a sua volta il controllo della glicemia. Inoltre l'infezione parodontale può portare ad elevati livelli di IL-6 e TNF alfa nel siero inducendo o aumentando l'insulino resistenza. Il TNF alfa, infatti, prodotto in abbondanza dagli adipociti, impedisce l'autofosforilazione dei recettori dell'insulina e l'IL-6 stimola a sua volta la produzione di TNF alfa (Mealey, 2007).

Dott. Giovanni Maria Luzi, "Salute dentoparodontale in gravidanza. Studio epidemiologico trasversale multicentrico nella donna puerpera al termine del periodo di gravidanza e correlazioni con l'esito della gravidanza", Tesi di dottorato in Odontostomatologia Preventiva, Università degli studi di Sassari

2.3 MALATTIA PARODONTALE E MALATTIE RESPIRATORIE

Le patologie respiratorie causano morbosità e mortalità nella popolazione, specialmente nell'ambiente ospedaliero. Le infezioni del tratto respiratorio inferiore e le malattie cronico ostruttive polmonari sono state classificate nel 1990 rispettivamente come la terza e sesta causa di morte mondiale (Murray, 1997).

La polmonite batterica è una comune infezione del parenchima polmonare, causata da una vasta gamma di specie batteriche. Sebbene vi siano parecchi meccanismi con cui i microrganismi possono entrare nelle basse vie respiratorie, è stato riportato che la più comune via di infezione sia l'inspirazione oro faringea. Alcuni studi dimostrano che il 50% dei soggetti sani inspirano aerosol di particelle durante il sonno e che questa percentuale è più alta negli individui che hanno problemi di deglutizione cronici, o nei pazienti portatori di tubi endotracheali o naso-gastrici.

Normalmente, la difesa dell'ospite è in grado di eliminare i batteri. Se il corpo umano fallisce nell'eliminazione di questi microrganismi patogeni, i batteri della polmonite possono prendere il sopravvento.

Anche i batteri orali sono implicati nella patogenesi della polmonite batterica ed è stato ipotizzato che la placca dentale possa essere un'importante riserva di questi patogeni potenzialmente dannosi per il sistema respiratorio. Nel 1998 Limeback, nella sua revisione della letteratura, ha identificato negli sputi infetti e negli ascessi polmonari alcuni batteri orali quali l'*Actinomyces israelii*, l'*Actinomyces actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga* e *Eikella corrodens*. È stato anche ipotizzato che soggetti con infezione parodontale possano essere a maggior rischio per polmoniti batteriche. Alcuni patogeni come lo *Staphylococcus aureus*, lo *Pseudomonas* e gli *Entrobacteriaceae* di solito rappresentano meno dell'1% dei batteri della placca in pazienti con malattia parodontale; tuttavia, dopo un trattamento con antibiotico, la prevalenza di questi patogeni aumenta. Questi batteri possono essere ispirati e causare malattie respiratorie negli individui con difese immunitarie compromesse come nei pazienti ospedalizzati.

Dott. Giovanni Maria Luzi, "Salute dentoparodontale in gravidanza. Studio epidemiologico trasversale multicentrico nella donna puerpera al termine del periodo di gravidanza e correlazioni con l'esito della gravidanza", Tesi di dottorato in Odontostomatologia Preventiva, Università degli studi di Sassari

Nel 1998 Scannapieco ha osservato che pazienti con malattie respiratorie croniche (bronchiti croniche o enfisema) avevano una peggiore igiene orale rispetto ai soggetti senza patologie respiratorie. Dopo aver controllato l'età, la razza, il genere e le abitudini di fumo, è stato riscontrato che i pazienti con la peggior igiene orale avevano una probabilità quattro volte e mezzo maggiore di sviluppare patologie a carico dell'apparato respiratorio, rispetto ai soggetti con la miglior igiene orale.

Nel 1994 Travis ed i suoi collaboratori hanno descritto un plausibile meccanismo biologico per spiegare un'associazione tra la malattia parodontale e le malattie polmonari cronico ostruttive. È stato notato che sia l'enfisema che la malattia parodontale hanno un processo fisiopatologico simile, in particolare in entrambe queste patologie c'è un coinvolgimento dei granulociti neutrofili nei siti infiammatori con una conseguente distruzione del tessuto.

La malattia parodontale può quindi essere un fattore di rischio per lo sviluppo di queste patologie (Garcia, 2001)

2.4 MALATTIA PARODONTALE E OBESITA'

L'obesità è un problema medico sempre più diffuso.

Il primo lavoro sulla relazione tra obesità e malattia parodontale è stato pubblicato nel 1977 e mostra come i ratti obesi hanno maggior probabilità di avere un deterioramento del tessuto parodontale rispetto ai ratti normali (Perlstein, 1977).

Una dieta ad alto contenuto di colesterolo è stata associata con la proliferazione di epitelio giunzionale e un aumentato riassorbimento osseo nelle parodontiti dei ratti.

L'accumulo di grasso viscerale aumenta il rischio di patologie cardiovascolari e del diabete di tipo II. Inoltre, un aumento del grasso viscerale è associato ad insulino resistenza ed accumulo di grasso a livello epatico con rischio di steatosi (Banerji MA, 1995).

Il grasso viscerale potrebbe anche aumentare il rischio di malattia parodontale.

Recenti studi hanno mostrato che il tessuto adiposo, specialmente quello viscerale, è un organo importante che secerne alcune sostanze bioattive, le adipocitochine, che includono il TNF alfa. Il TNF alfa è un mediatore dell'infiammazione di vari organi, incluso il tessuto parodontale. Pertanto il TNF alfa secreto dal tessuto adiposo potrebbe aumentare la degradazione parodontale. Il livello di TNF alfa nel fluido crevicolare gengivale è stato associato al BMI (*Body Mass Index*) nei soggetti senza malattia parodontale, dimostrando così che il TNF alfa del fluido crevicolare deriva dal tessuto adiposo dei soggetti obesi.

Ma l'obesità è una patologia che coinvolge anche altri distretti corporei. L'inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno, che è fortemente presente nel grasso viscerale, induce emoaagglutinazione aumentando così il rischio di danni ischemici vascolari. Inoltre l'inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno potrebbe anche diminuire il flusso sanguigno nel parodonto dei soggetti obesi promuovendo lo sviluppo della malattia parodontale. Quindi il sistema di attivazione del plasminogeno sembra giocare un ruolo importante nell'infiammazione gengivale.

Un'altra sostanza secreta dal tessuto adiposo è la leptina. La leptina stimola il sistema immunitario ed aumenta la produzione di citochine e la fagocitosi da parte dei macrofagi. Inoltre recentemente è stato riportato che la leptina gioca un ruolo nella formazione ossea; la leptina è presente nel tessuto all'interno dei margini di gengiva sana e diminuisce di concentrazione all'aumentare della profondità di tasca (Johnson, 2001). Da ciò, ne deriva che la leptina potrebbe giocare un ruolo importante nello sviluppo delle parodontiti.

Tuttavia, tutti questi studi sono caso-controllo o cross-sezionali; studi di coorte e di laboratorio sono necessari per chiarire se l'obesità sia uno dei fattori di rischio per la malattia parodontale o semplicemente un indicatore di rischio (Saito, 2007).

2.5 MALATTIA PARODONTALE ED OSTEOPOROSI

L'osteoporosi é una comune malattia caratterizzata da una diminuita densità minerale dell'osso, elemento che predispone ad un maggior rischio di fratture.

I fattori di rischio per l'osteoporosi includono molti fattori tra cui la malattia parodontale avanzata.

Poiché sia l'osteoporosi che la malattia parodontale sono caratterizzate da un riassorbimento osseo, é stato ipotizzato che l'osteoporosi possa essere un fattore di rischio per la progressione della malattia parodontale. É stata pertanto studiata la correlazione tra la densità minerale ossea sistemica e quella delle ossa del massiccio orale.

La bassa densità minerale ossea é stata associata ad una maggiore perdita dentaria e la maggior parte degli studi hanno mostrato una correlazione tra la ridotta densità minerale ossea ed un aumento della gravità della malattia parodontale.

La locale produzione di citochine associate alle parodontiti potrebbe accelerare il riassorbimento osseo sistemico modulando la risposta dell'ospite. L' IL-6, prodotta dagli osteoblasti, potrebbe giocare un ruolo chiave in questo meccanismo; nella normale omeostasi ossea la produzione di IL-6 stimola l'attività osteoclastica con un conseguente riassorbimento osseo. Tra i fattori che inibiscono l'espressione del gene dell'IL-6 ci sono gli estrogeni e il testosterone. Dopo la menopausa i livelli di IL-6 sono elevati anche in assenza di infezione, trauma o stress. Questo aumento potrebbe essere proprio la ragione per la quale l'osteoporosi e la malattia parodontale cronica sono associate (Kuo, 2008).

Ulteriori valutazioni sono però necessarie per approfondire meglio questa eventuale correlazione (Geurs NC, 2007).

CAPITOLO III

MALATTIA PARODONTALE GRAVIDANZA

Negli ultimi venti anni la comunità scientifica ha mostrato un crescente interesse nel determinare se la malattia parodontale sia associata a complicanze della gravidanza.

Queste ricerche derivano dal fatto che sebbene ci siano stati importanti progressi nel campo delle cure prenatali gli esiti avversi in gravidanza rappresentano ancora il maggior problema di salute pubblica nel mondo.

Infatti il fenomeno delle nascite pretermine in Italia rappresenta ancora il 13,5% di tutte le nascite (Ministero della Salute, 2003). I neonati pretermine sono immaturi e piccoli: questi due fattori contribuiscono ad aumentare il rischio di mortalità e morbosità neonatale.

I neonati possono anche nascere piccoli per la loro età gestazionale (SGA), una condizione questa solitamente definita come peso alla nascita minore del decimo percentile del peso normale. Pertanto anche i nati a termine possono essere SGA riflettendo così una condizione di ridotta crescita e sviluppo intra uterino. Infine anche l'aborto e la preeclampsia (aumentata pressione sanguigna della madre con proteinuria durante la gravidanza) sono delle condizioni comuni di esiti avversi in gravidanza.

All'incirca un terzo di tutti i nati pretermine nascono a causa di una prematura rottura delle membrane (PROM) ed un altro terzo nasce prematuramente a causa di un parto prematuro. La restante porzione include tutte le altre complicanze.

Le complicanze legate alla gravidanza impongono un rischio non solo per la madre, ma soprattutto per il nuovo nato. La maggioranza di questi bambini entra nelle Unità di Terapia Intensiva a causa di un aumentato rischio di mortalità perinatale, specialmente dovuta ad una deficienza di sviluppo e funzionalità polmonare. Fortunatamente le nuove modalità di cura perinatale, come il trattamento con surfattanti polmonari ed iniezioni di

steroidi alla madre per velocizzare lo sviluppo polmonare del feto, hanno migliorato sensibilmente la percentuale di sopravvivenza dei nati pretermine (Yiorgos, 2006).

Tuttavia, oggi questi neonati hanno un rischio 40 volte superiore di morire durante il periodo neonatale, rispetto ai bambini con normale peso alla nascita (Mc Gaw, 2002).

Nei nati pretermine, la probabilità di sopravvivenza è direttamente proporzionale al valore del peso alla nascita; i neonati con peso compreso tra 2000 e 2500 grammi hanno una probabilità di sopravvivere superiore al 95%, mentre nei bambini con peso alla nascita di circa 700-800 grammi, questa scende al 50% (Seow, 1997).

Il rischio di mortalità neonatale diminuisce in modo non lineare con il crescere dell'età gestazionale. Questo rischio è elevato fino a 27 settimane di età gestazionale, tra la 28° e la 34° settimana, ma decresce per poi ridursi fortemente fino alla 36° settimana, dove il rischio è paragonabile a quello della popolazione nata a termine. Si è visto che circa l'80% dei parti pretermine avviene dopo la 30° settimana di età gestazionale; in questo periodo la probabilità di sopravvivenza è superiore al 90% (Seow, 1997).

I neonati nati pretermine e quelli nati sotto peso che sopravvivono al periodo neonatale hanno un aumentato rischio di sviluppare problemi neuronali (paralisi cerebrale, cecità, sordità), respiratori (asma, infezioni respiratorie, displasia bronco polmonare, malattie polmonari croniche), problematiche comportamentali (deficit di attenzione, iperattività), difficoltà all'apprendimento, disordini cardiovascolari e metabolici (obesità, diabete mellito di tipo II) (Hattersley, 1990).

L'eziologia del parto pretermine è generalmente multifattoriale ed è solitamente legata a patologie a carico del feto o della madre, anche se in molti casi l'eziologia appare del tutto sconosciuta.

La crescita fetale fino al momento del parto è influenzata da fattori che agiscono sulla progressione generale della gravidanza. Questi fattori sembrano favorire, ma non determinare, la nascita pretermine e molti di questi agirebbero da cofattori.

I fattori di rischio possono essere distinti in fattori legati all'ambiente e allo stile di vita della madre, fattori genetici e fattori ostetrici, a cui si aggiungono i processi infettivi e l'esposizione a sostanze tossiche.

Fattori genetici: il ruolo di questi fattori è difficile da valutare, per l'influenza dell'ambiente sul genotipo. Secondo uno studio di Kramer et al. (1987) vi sarebbe un controllo genico sulla crescita intrauterina e sulla durata della gestazione. Inoltre la componente genetica ha, indubbiamente, influenza sulle dimensioni corporee materne e, a loro volta, altezza e peso materno influenzano le dimensioni del neonato.

Fattori demografici: l'età inferiore a 18 anni o maggiore di 36 anni sembra poter ostacolare la crescita intrauterina e la durata della gravidanza. Si ritiene che nei soggetti molto giovani ciò sia da correlare alla bassa statura; d'altra parte però questi soggetti sarebbero meno esposti ad altri fattori di rischio.

Fattori tossici: il fumo di sigarette e l'assunzione di bevande alcoliche sono importanti fattori di rischio per il parto prematuro e/o il basso peso alla nascita. L'assunzione di bevande alcoliche però, sembra rappresentare un fattore di rischio solamente se associata al fumo (Brooke, 1989).

Fattori ostetrici: La tendenza di alcune donne ad avere ripetute aborti e nascite pretermine, sembra avere una componente genetica come dimostra l'anamnesi, di numerosi soggetti, di parto prematuro, aborto spontaneo, natimortalità, incompetenza cervicale. Sembra inoltre che l'esito del parto sia più favorevole nelle donne multipare rispetto alle primipare; questa tendenza può, però, essere influenzata dalla minor età delle donne primipare. Inoltre complicazioni materne quali la preeclampsia e lo stress fetale possono portare a parto pretermine.

Fattori nutrizionali: la crescita fetale è influenzata dall'apporto di ossigeno e dai nutrimenti della madre. Il peso materno è uno dei determinanti per la capacità di nutrire il feto ed è, a sua volta, determinato durante la vita fetale e attraverso la dieta durante l'infanzia e la gioventù. Si è visto che le

Dott. Giovanni Maria Luzi, "Salute dentoparodontale in gravidanza. Studio epidemiologico trasversale multicentrico nella donna puerpera al termine del periodo di gravidanza e correlazioni con l'esito della gravidanza", Tesi di dottorato in Odontostomatologia Preventiva, Università degli studi di Sassari

donne con basso indice di massa corporea (BMI) e ridotto aumento di peso durante la gravidanza, sono a maggior rischio per avere basso peso alla nascita o ritardato accrescimento intrauterino (IUGR) (Neggers, 2003).

Cure prenatali: è stato dimostrato che le cure prenatali possono influenzare positivamente l'esito del parto. Particolare importanza è da attribuire all'educazione alla salute, mirata a modificare comportamenti e abitudini che possano agire come fattori di rischio (es. fumo) (Williams, 2000).

Fattori infettivi: per molti anni il parto prematuro è stato correlato alla presenza di infezioni sintomatiche quali infezioni del tratto urinario e respiratorio. È stato osservato che più del 40% dei casi di parto prematuro si verifica in soggetti con infezione intrauterina. Questa associazione sembra essere più forte al crescere della prematurità (Romero, 2002).

Le infezioni sistemiche quali infezioni respiratorie, malaria, febbre tifoide, sono state associate a parto prematuro; il rischio attribuibile a queste infezioni è tuttavia basso, in quanto molte di queste patologie sono rare nei paesi sviluppati dove la prevalenza di parto prematuro resta elevata.

Nonostante siano stati individuati molti fattori che predispongono al parto pretermine, l'incapacità di risolvere tale situazione attraverso un intervento medico è da attribuire probabilmente alla presenza di altri fattori e cofattori non ancora identificati (Yeo, 2005).

Nell'ultima decade, l'ipotesi che un'alterazione della flora batterica vaginale e le infezioni subcliniche possano rappresentare un'importante causa di parto prematuro, ha suscitato molto interesse. Secondo questa ipotesi i microrganismi, o le tossine da essi prodotte, possono raggiungere la cavità uterina nel corso della gravidanza attraverso diverse vie d'accesso:

- via ascendente attraverso vagina e cervice;
- infezione transplacentare (disseminazione ematogena attraverso la placenta);
- via retrograda dalla cavità peritoneale attraverso le tube di Falloppio;

- via iatrogena (es. amniocentesi, prelievo di sangue fetale per via percutanea).

Successivamente i microrganismi ed i loro prodotti interagirebbero con la decidua o con le membrane, portando alla produzione di prostaglandine o direttamente alla contrazione della muscolatura uterina. Questa interazione è probabilmente mediata da una cascata di citochine (Gibbs, 2001).

Una delle osservazioni più consistenti, che dimostrano un'associazione tra infezioni subcliniche ed il parto pretermine, è l'osservazione che la prevalenza di corioamniosite istologica è maggiore nei casi di parto prematuro rispetto ai parti a termine. La maggior parte dei casi di corioamniosite istologica sono dovuti ad infezioni e sono istologicamente caratterizzati da un infiltrato di polimorfonucleati nella membrana. È stato osservato che tra i neonati con peso superiore a 3000 g la percentuale di placenti che presentava corioamniosite istologica era inferiore al 20%, mentre tra i neonati con peso inferiore a 1500 g la percentuale superava il 60%. Oltre a questo un consistente numero di informazioni epidemiologiche, cliniche e di laboratorio suggeriscono che le infezioni del tratto urinario siano causa di nascita pretermine (Gibbs, 2001).

Anche la malattia parodontale rappresenta una infezione che coinvolge più del 23 % delle donne tra i 30 e i 54 anni (*American Academy of Periodontology*, 2006)

In assenza di adeguata igiene orale, i batteri parodontali si accumulano nel solco gengivale e formano una struttura organizzata chiamata "biofilm batterico". Nei biofilm maturi i batteri possiedono una grossa quantità di fattori di virulenza quali i lipopolisaccaridi (LPS) che causano una distruzione diretta dei tessuti parodontali o stimolano l'ospite ad attivare una risposta infiammatoria locale che, sebbene sia per eliminare l'infezione, può portare ad una successiva perdita delle strutture parodontali.

Inoltre i batteri e i loro fattori di virulenza possono entrare nel circolo sanguigno, disseminare in tutto il corpo e scatenare l'induzione di risposte infiammatorie sistemiche o infezioni ectopiche.

Dott. Giovanni Maria Luzi, "Salute dentoparodontale in gravidanza. Studio epidemiologico trasversale multicentrico nella donna puerpera al termine del periodo di gravidanza e correlazioni con l'esito della gravidanza", Tesi di dottorato in Odontostomatologia Preventiva, Università degli studi di Sassari

La capacità dei patogeni parodontali e dei loro fattori di virulenza di disseminare e indurre sia risposte infiammatorie sistemiche che locali aveva portato all'ipotesi che la malattia parodontale potesse avere conseguenze oltre gli stessi tessuti parodontali. Questo concetto fu introdotto da Miller nel 1891, quando pubblicò la "teoria dell'infezione focale". Sulla base di questa teoria le foci di infezione orale furono considerate responsabili di un numero di malattie sistemiche o locali come le tonsilliti, polmoniti, endocarditi e setticemia. Tuttavia la mancanza di evidenza scientifica condannò questa teoria.

Solo cento anni dopo, agli inizi degli anni '90, Collins e colleghi (Collins, 1994) ipotizzarono che le infezioni orali, come le parodontiti potevano essere una riserva di batteri e di mediatori dell'infiammazione che potevano disseminare nel corpo umano fino all'unità feto placentare tramite la circolazione sanguigna e indurre complicanze della gravidanza.

Sono stati condotti studi su animale in cui a criceti in gravidanza veniva iniettato *Porphyromonas gingivalis*. Da questi lavori si trovò che l'infezione portava allo sviluppo feti più piccoli (all'incirca il 20 % di peso in meno rispetto alla norma) e ad un aumento di mediatori dell'infiammazione (TNF alfa e PGE₂) nel sito d'infezione e nel liquido amniotico.

Questo fu la prima prova che suggerì una possibile associazione tra la malattia parodontale ed esiti avversi in gravidanza.

Negli ultimi anni sono stati identificati tre possibili meccanismi secondo i quali l'infezione parodontale e il PLBW sono correlati:

- traslocazione di patogeni parodontali all'unità fetoplacentare;
- azione di LPS parodontali sull'unità fetoplacentare;
- azione di un serbatoio parodontale di mediatori dell'infiammazione (IL-1, IL-6, TNF alfa, PGE₂) sull'unità fetoplacentare (Mc Gaw, 2002; Romero, 2002).

3.1 TRASLOCAZIONE DI PATOGENI PARODONTALI ALL'UNITA' FETOPLACENTARE

Nel 2001, Mitchell-Lewis ed altri studiosi hanno preso in esame la composizione della placca sottogengivale nei gruppi PLBW e NB (parto a termine).

Sono stati prelevati 4 campioni di placca sottogengivale (uno su ogni primo molare) a 145 dei 164 soggetti inclusi nello studio ed analizzati focalizzando l'attenzione su 12 specie batteriche (*Campylobacter rectus*, *Peptostreptococcus micros*, *Eubacterium nodatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus intermedius*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*).

Sebbene non sia stata riscontrata alcuna differenza negli indici parodontali tra i soggetti con parto prematuro e i soggetti con parto a termine, i due gruppi differivano nella composizione della placca sottogengivale; i soggetti con parto pretermine, mostravano livelli più alti delle specie *Bacteroides forsythus* e *Campylobacter rectus* e livelli maggiori (statisticamente non significativi) di *Prevotella nigrescens*, *Eikenella corrodens* ed *Eubacterium nodatum*.

Da alcuni studi risulta che molti casi di anamnesi positiva per coriamniosite non sono associati ad infezioni attive del tratto urogenitale e le colture hanno esito negativo; nell'analisi istologica delle membrane corioamniotiche infiammate, non si identificano organismi batterici nel 18-49% dei casi (Hillier, 1998).

Si è ipotizzato che nei soggetti affetti da malattia parodontale possano essere presenti batteremie transitorie, che raggiungendo la placenta possano indurre una risposta infiammatoria tale da portare al parto.

La maggioranza delle specie batteriche associate ad infezione parodontale sono però anaerobie e troverebbero condizioni sfavorevoli, nell'entrare in circolo ed infettare l'unità fetoplacentare (Mc Gaw, 2002).

Madianos et al. (2001) hanno ipotizzato che l'infezione parodontale porti alla diffusione dei microrganismi parodontali. Questi ultimi una volta raggiunta l'unità feto-placentare inducono una risposta materna e/o fetale con conseguente parto prematuro. Gli autori hanno studiato la relazione tra malattia parodontale materna ed esito avverso del parto, prendendo in esame 15 specie dei complessi Rosso ed Arancione, le IgG materne contro tali microrganismi e le IgM fetali (come indice di esposizione fetale a tali microrganismi).

Sono stati prelevati 386 campioni di placca materna e 367 campioni di siero materno entro 48 ore dal parto e 339 campioni di siero fetale al momento del parto.

Gli autori non hanno evidenziato differenze significative nella prevalenza di patogeni dei complessi Rosso ed Arancione nella placca sottogengivale delle gestanti con parto a termine rispetto alle gestanti con parto pretermine. In generale gli organismi del complesso Rosso erano meno frequenti rispetto agli organismi del complesso Arancione e presenti solo in associazione a quest'ultimi.

La sieropositività materna (IgG) era maggiore per gli organismi del complesso Arancione rispetto agli organismi del complesso Rosso. Vi era inoltre la tendenza per le madri con figli nati a termine ad avere una maggior prevalenza di anticorpi sierici per i batteri dei complessi Rosso ed Arancione rispetto alle madri con figli nati pretermine.

La sieropositività fetale (IgM) ai patogeni parodontali materni era più alta tra i nati pretermine rispetto ai nati a termine; la prevalenza di sieropositività per uno o più organismi dei complessi Rosso ed Arancione era 2,9 volte maggiore nei nati pretermine rispetto ai nati a termine. In particolare il ritrovamento di IgM fetali contro *C. rectus* e *P. intermedia* (complesso Arancione) era maggiore nei nati pretermine con differenze statisticamente significative. La prevalenza di sieropositività tendeva ad essere maggiore (ma statisticamente non significativa) anche per i microrganismi del complesso Rosso, in particolare per *B. forsythus* e *T. denticola*. I patogeni parodontali materni sembrano quindi in grado di presentare una *antigenic*

challenge al feto; questo avverrebbe più frequentemente nelle gravidanze il cui esito è un parto pretemine.

Gli autori hanno notato che il modello di sieropositività fetale ai patogeni dei complessi Rosso ed Arancione era opposto a quello visto nel siero materno. Il 63% dei feti sieropositivi possedeva anticorpi per i patogeni del complesso Rosso in assenza di IgM per i patogeni del complesso Arancione; non vi erano invece IgM contro i patogeni del complesso Arancione in assenza di IgM contro i patogeni del complesso Rosso. Questi due dati, secondo gli autori, suggeriscono che i microrganismi materni appartenenti al complesso Rosso procurano la prima esposizione transplacentare al feto; in seguito l'esposizione può essere estesa ai patogeni del complesso Arancione con risultante sieropositività ad entrambi i complessi.

L'esposizione fetale ai microrganismi del complesso Rosso, seguita dagli organismi del complesso Arancione, sembra essere associata al parto prematuro. La risposta fetale (IgM) agli organismi del complesso Arancione era presente nel 20% dei feti con madre sieronegativa e solo nell'8% dei feti con madre sieropositiva ad almeno 1 microrganismo del complesso Arancione. La risposta anticorpale materna sembra quindi proteggere il feto dall'esposizione a tali microrganismi. La presenza di microrganismi materni associata alla mancanza di IgG materne porterebbe quindi all'esposizione del feto ai suddetti microrganismi ed a parto prematuro.

L'assenza di IgG materne contro i patogeni del complesso Rosso era associata ad un maggior rischio di parto prematuro (OR = 2,2). Anche la sieropositività fetale ad uno o più patogeni del complesso Arancione era associata ad un aumentato rischio di prematurità (OR = 4,3). Gli autori hanno quindi osservato che il 66,7% delle gestanti che possedevano questi due fattori di rischio mostravano parto prematuro (OR = 10,3).

Orange complex	Red complex
<i>Campylobacter gracilis</i>	<i>Bacteroides forsythus</i>
<i>Campylobacter rictus</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Campylobacter showae</i>	<i>Treponema denticola</i>
<i>Eubacterium nodatum</i>	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	
<i>Fusobacterium periodonticum</i>	
<i>Peptostreptococcus micros</i>	
<i>Prevotella intermedia</i>	
<i>Prevotella nigrescens</i>	
<i>Streptococcus constellatus</i>	

Tabella 1 - Specie batteriche appartenenti ai complessi Rossi ed Arancione

È stata poi studiata (Buduneli et al., 2005) una popolazione di 181 donne divise in un gruppo controllo (128 donne con parto a termine) e in un gruppo caso (53 donne con parto prematuro). Nei soggetti in studio sono stati prelevati due campioni di placca sottogengivale da un elemento molare ed un incisivo, per la ricerca di 12 specie batteriche, rilevando gli indici parodontali e costruendo una raccolta anamnestica. Sono emerse alcune differenze tra i due gruppi dai campioni di placca sottogengivale:

- i valori medi e la mediana del gruppo controllo delle seguenti specie batteriche era maggiore:

Actinobacillus actinomycetemcomitans

Porphyromonas gingivalis

Prevotella intermedia

Prevotella nigrescens

Streptococcus intermedius

- le seguenti specie erano associate ad una riduzione del rischio di parto prematuro:

Actinobacillus actinomycetemcomitans

Prevotella nigrescens

- le specie che aumentavano il rischio di parto prematuro erano:
Campylobacter rectus
Peptostreptococcus micros.

Per le altre specie batteriche in studio non è invece stata riscontrata alcuna differenza (*Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Selenomonas noxia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*).

3.2 AZIONE DI LPS PARODONTALI SULL'UNITA' FETOPLACENTARE

In uno studio del 1992 di Gibbs si è ipotizzato che un'infezione distante dal complesso placentare e dal tratto urogenitale potesse rappresentare un fattore di rischio in quanto legata alla traslocazione di prodotti batterici quali mediatori dell'infiammazione (in particolare IL-1, IL-6, TNF alfa e PGE₂) o endotossine (in particolare LPS).

Durante il normale processo riproduttivo, i tessuti gestazionali sintetizzano una varietà di mediatori, tra cui citochine e prostaglandine. Il parto (sia pretermine sia a termine) è associato ad un'aumentata produzione di citochine infiammatorie da parte dei tessuti riproduttivi.

Nelle corioamniositi, identificate nel 20-33% delle donne con parto prematuro, è stato osservato un aumento di concentrazione di citochine (interleuchine IL-6, IL-8, IL-10 e fattore di necrosi tumorale TNF-alfa) che testimonia un'attivazione patologica della cascata di citochine. In particolare è stato dimostrato che i prodotti batterici come i lipopolisaccaridi (LPS), riscontrabili nel fluido amniotico di donne con corioamniosite, aumentano la produzione di interleuchine da parte dell'amnio, del corion e delle cellule della decidua (Griesinger et al. 2001).

Un'aumentata produzione di questi mediatori, dovuta alla presenza di infezioni, può indurre il parto portando a nascita pretermine e basso peso alla nascita.

Alcuni studiosi hanno postulato che alcune molecole biologicamente attive quali PGE₂ ed TNF alfa, possono raggiungere concentrazioni molto elevate a causa dei processi infettivi e mantenute tali per una costante fonte di batteri e componenti batteriche (quali LPS e molecole modulatrici della risposta immune) provenienti dall'infezione parodontale (Mc Gaw, 2002).

A supporto di questa teoria, vi è la prova che molti casi di corioamniosite sono associate a colture negative (Hillier, 1998); questo indica che non è necessaria un'infezione batterica locale per raggiungere livelli di mediatori dell'infiammazione in grado di indurre il parto, ma che sia sufficiente un'azione indiretta dei prodotti batterici (es. endotossine) trasportati a distanza.

Altri studi mostrano (Romero, 1988) che le endotossine (in particolare le LPS) possono stimolare la produzione di prostaglandine da parte del corioamnio e della placenta; inoltre, in molti casi di parto prematuro, sono state misurate alte concentrazioni di LPS nel liquido amniotico. Pertanto è possibile ipotizzare che i batteri responsabili dell'infezione parodontale, rappresentino una riserva continua di LPS che potrebbero influenzare l'esito del parto.

Secondo Dörtbudak et al. (2004) le infezioni parodontali sarebbero un fattore di rischio per il parto prematuro e agirebbero secondo due meccanismi:

- la produzione di citochine a livello delle tasche gengivali causata dall'infezione parodontale, porterebbe ad elevati livelli di queste citochine nel siero che potrebbero quindi essere presenti nel liquido amniotico;
- i lipopolisaccaridi (LPS) dei patogeni parodontali potrebbero indurre il rilascio di TNF alfa ed IL-1 da parte della placenta.

Questi ricercatori valutano pertanto se esiste un'associazione tra la presenza di citochine nel fluido amniotico e l'infezione parodontale negli stadi iniziali della gravidanza, se l'infezione parodontale è associata ad un maggior rischio di parto prematuro in una

popolazione a rischio, e valutano l'eventuale associazione tra la conta batterica nelle tasche parodontali e la presenza di citochine nel fluido amniotico.

Sono state studiate 36 donne tra la 15° e la 20° settimana di età gestazionale; a tutti i soggetti sono stati prelevati uno striscio batterico vaginale (per valutare la presenza di un'eventuale infezione batterica ascendente) e un campione di liquido amniotico (per la ricerca di citochine e batteri parodontali).

A livello orale è stato prelevato un campione di placca sottogengivale nei due siti con profondità di sondaggio maggiore e sono state fatte le rilevazioni parodontali quali profondità di tasca e sanguinamento al sondaggio.

I soggetti venivano considerati affetti da parodontite sulla base di dati clinici e microbiologici. Per la diagnosi era necessaria la presenza di:

- almeno un sito per quadrante con profondità di sondaggio maggiore o uguale a 5 mm;
- livelli di patogeni dei complessi Rosso ed Arancione maggiori di 60 CFU (colonie formanti unità), nei campioni di placca prelevati nei due siti con profondità al sondaggio maggiore.

Gli autori hanno evidenziato alcune differenze tra il gruppo CONTROLLO (soggetti con parto a termine) ed il gruppo CASO (soggetti con parto pretermine).

Nel gruppo controllo, la prevalenza di parodontite era del 20%, significativamente inferiore al gruppo caso dove la prevalenza raggiungeva i 5/6 della popolazione (83%). Anche la profondità di sondaggio era significativamente minore nel gruppo caso. Il rischio di parto prematuro in un soggetto con parodontite rispetto ad un soggetto del gruppo controllo era 20 volte maggiore. I campioni di placca sottogengivale mostravano una proporzione di risultati positivi nella ricerca di patogeni dei *cluster* Rosso ed Arancione 5 volte maggiore nel gruppo caso, rispetto al gruppo controllo. Anche la

conta (in CFU) dei patogeni parodontali era significativamente maggiore nel gruppo caso (OR=32,5).

Gli autori analizzando il fluido amniotico hanno evidenziato livelli di IL-8 maggiori nel gruppo controllo e livelli delle citochine IL-6 e PGE₂ significativamente maggiori nel gruppo caso. I livelli di IL-6 e PGE₂ erano inoltre maggiori nei soggetti con diagnosi di parodontite rispetto ai soggetti con parodonto sano (1,8 e 1,5 volte rispettivamente).

Inoltre c'era un'associazione tra i livelli di IL-6 e PGE₂ nel liquido amniotico ed i valori di CFU dei campioni di placca sottogengivale; considerando il valore soglia di 60 CFU, i livelli di queste citochine erano significativamente maggiori nel gruppo con CFU>60 rispetto al gruppo CFU<60.

Nessuna differenza era stata invece riscontrata nei livelli di TNF-alfa, IL-1, IL-4, IL-10 ed INF-gamma tra gruppo caso e controllo.

3.3 AZIONE DI UN SERBATOIO PARODONTALE DI MEDIATORI DELL'INFIAMMAZIONE SULL'UNITÀ FETOPLACENTARE

Le citochine proinfiammatorie IL-1, IL-6 e TNF-alfa stimolano la sintesi, da parte della placenta e del coriamnio, di PGE₂ (Romero, 1988, 1989).

Altri studi dimostrano inoltre che le donne con parto prematuro hanno nel liquido amniotico livelli di citochine più alti rispetto ai soggetti con parto a termine (Romero, 1993). Questi mediatori possono attraversare le membrane fetali ed è quindi possibile che alte concentrazioni di citochine prodotte nei siti di infezione parodontale,

possano influenzare l'unità fetoplacentare e contribuire al parto prematuro (Page 1991, 1998; Loos, 2000).

Offenbacher et al. (1998) hanno evidenziato una relazione tra i livelli di PGE₂ nel fluido crevicolare e l'esito del parto. Gli autori hanno misurato i livelli di PGE₂, di IL-1 e di quattro patogeni parodontali (*Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) nel fluido crevicolare di 48 donne con parto prematuro (gruppo CASO).

I livelli dei patogeni studiati erano significativamente maggiori nel gruppo CASO. Le donne con parto prematuro mostravano livelli significativamente più alti di PGE₂ rispetto alle donne con parto a termine (gruppo CONTROLLO). È stata inoltre osservata un'associazione inversa tra peso alla nascita, età gestazionale e livelli di PGE₂ nel fluido crevicolare, che suggerivano una relazione di tipo dose-effetto tra i livelli di PGE₂ e parto prematuro. Questo suggerisce che un aumento di PGE₂ nel fluido crevicolare possa essere considerato un marker di attività dell'infezione parodontale e di ridotto peso alla nascita.

Damare et al. (1997) hanno indicato che i livelli intramniotici di molti mediatori dell'infiammazione, come la prostaglandina E₂, aumentano durante la gravidanza e raggiungono il massimo livello al momento del parto, giocando un ruolo importante nel parto fisiologico. Secondo gli autori i livelli di PGE₂ nel fluido crevicolare gengivale, sono correlati ai livelli amniotici di PGE₂, e possono essere utilizzati per stimare il rischio di parto pretermine.

Nonostante gli sforzi effettuati per ridurre gli effetti dei fattori di rischio noti, attraverso interventi preventivi durante le cure prenatali, la frequenza di parto prematuro, nelle ultime due decadi, non è cambiata. Circa il 25% dei casi di parto pretermine avvengono in assenza di fattori di rischio noti; questi dati hanno indotto la comunità scientifica ad incrementare gli sforzi nella ricerca di possibili fattori causali (Mc Gaw, 2002).

Dati epidemiologici, studi sperimentali su animali e documentazioni riguardo la risposta del feto e della madre ai batteri parodontali sembrano supportare la correlazione tra infezione parodontale e parto.

Questa associazione dagli studi effettuati e pubblicati nella letteratura internazionale sembra avere anche delle basi biologiche (Armitage, 2001).

CAPITOLO IV

LA FISIOLOGIA DELLA GRAVIDANZA

La gravidanza coinvolge una serie di complesse interazioni ormonali che causano profondi cambiamenti fisiologici. Alcuni cambiamenti sono più evidenti di altri. Le mutazioni che avvengono sono il risultato di un aumento di richieste da parte della madre e del feto per la sua crescita e per la preparazione al parto. Per il giusto procedere della gravidanza, è necessaria una crescita nella secrezione degli ormoni sessuali femminili: gli estrogeni ed il progesterone. Nella fattispecie, gli estrogeni aumentano di dieci volte, mentre il progesterone di circa trenta volte.

L'aumento di secrezione ormonale e la crescita del feto stesso inducono alcuni cambiamenti sistemici sia fisici sia fisiologici nella donna in gravidanza.

Le principali modifiche sistemiche si manifestano a livello dell'apparato cardiocircolatorio, ematologico, respiratorio, renale, gastroenterico, endocrino e genitourinario.

I cambiamenti fisici locali coinvolgono diverse parti del corpo, inclusa la cavità orale. Questi mutamenti interessano l'odontoiatria nella misura in cui le pazienti in stato di gravidanza necessitano di particolari attenzioni. Pertanto conoscere gli esatti cambiamenti fisiologici del corpo, gli effetti delle radiazioni e le terapie farmacologiche usate in ambito odontoiatrico è essenziale per la cura delle donne in gravidanza o durante il periodo dell'allattamento (Suresh, 2004).

4.1 MODIFICAZIONI DEL SISTEMA CARDIOCIRCOLATORIO

Il sistema cardiocircolatorio subisce importanti cambiamenti durante la gravidanza. I principali mutamenti consistono in un aumento del volume sanguigno totale e della gittata cardiaca, una diminuzione della pressione sanguigna, ed un potenziale evento della sindrome ipotensiva.

Il volume sanguigno totale aumenta dal 40% al 50% entro la 32^a settimana di gestazione, e parallelamente all'aumento del volume plasmatico si assiste anche ad un innalzamento del 30% dei globuli rossi del sangue.

Tra la 25^a e la 33^a settimana di gravidanza, si assiste ad un incremento della gittata cardiaca dal 30% al 50%, secondario ad un aumento del volume di eiezione.

Questi cambiamenti producono un murmure cardiaco funzionale ed una tachicardia in circa il 90% delle gestanti. I suddetti effetti scompaiono in breve tempo dopo il parto.

Inoltre l'aumento della gittata cardiaca produce un innalzamento della frequenza cardiaca da 10 a 20 battiti/minuto, in risposta all'aumentata richiesta metabolica (della madre e del feto).

La pressione sanguigna diminuisce brevemente e raggiunge il suo minimo tra la 16^a e 24^a settimana circa.

Dopo la 16^a settimana, la pressione sanguigna risale ad un livello base. Nel contempo, si assiste ad un calo della resistenza sistemica vascolare dovuta al rilassamento della muscolatura liscia delle vene, regolata dal progesterone.

La sindrome ipotensiva da clinostatismo (SHS) è una condizione che colpisce fino all'8% delle gravide, manifestandosi principalmente nel secondo trimestre. Quando la donna gravida si trova in posizione supina, si ha un ritorno venoso al cuore non equilibrato generato dalla compressione della vena cava inferiore da parte del feto; questo effetto produce un meccanismo compensatorio (registrato dai baro recettori) per mantenere la

gittata cardiaca costante. Questa risposta porta all'ipotensione, alla nausea, a capogiri e svenimenti.

Per prevenire la SHS, durante le visite odontoiatriche la paziente dovrebbe essere posizionata con l'anca destra sollevata o ruotata sul lato sinistro, affinché l'utero sia sollevato dalla vena cava inferiore (Bhagwat, 2004).

4.2 MODIFICAZIONI EMATOLOGICHE

Significativi cambiamenti ematologici includono un aumento dei globuli rossi, dei leucociti, della velocità di eritrosedimentazione e di tutti i fattori della coagulazione, ad eccezione fatta per i fattori XI e XIII; si assiste inoltre a un decremento di emoglobina nel sangue.

Poiché l'aumento totale del plasma è di gran lunga superiore all'aumento del volume dei globuli rossi, si ha una emodiluizione e quindi una anemia fisiologica.

L'aumento di catecolamine endogene e di cortisolo porta a leucocitosi.

I fattori della coagulazione VII e X aumentano ed i fattori anti-aggreganti XI e XIII diminuiscono. Pertanto la gravidanza è considerata come uno stato di ipercoagulabilità, con associato un incremento del rischio di tromboembolismo.

Le donne gravide che hanno la sindrome da antifosfolipidi presentano un rischio significativo di tromboembolismo e vengono sottoposte a terapia con eparina sottocutanea per la prevenzione di eventi embolici. Queste pazienti necessitano di ospedalizzazione per le eventuali cure odontoiatriche, ed è utile misurare i livelli plasmatici di eparina per meglio stabilire i livelli di coagulazione delle stesse.

Il tempo parziale di tromboplastina attivato (aPPT), che viene solitamente usato per monitorare i livelli di eparina nei soggetti non in gravidanza, è di scarsa utilità per stabilire i livelli di coagulazione nelle pazienti gravide. Il meccanismo secondo il quale gli anticorpi antifosfolipidi alterino l'emostasi resta ancora conosciuto.

La sindrome da antifosfolipidi (APS) nella gravidanza è caratterizzata dalla presenza di auto anticorpi in associazione con ricorrenti perdite fetali

(aborti) e complicanze gravi come la preeclampsia, piastrinopenia, il ritardo di crescita fetale o l'insufficienza placentare.

I marker sierologici più importanti sono il lupus anticoagulante, gli anticorpi anti-cardiolipina e gli anticorpi anti-beta-2-glicoproteina.

Il trattamento con aspirina, eparina, o immunoglobuline per via endovenosa diminuiscono la percentuale di perdita fetale (Branch, 1992).

4.3 MODIFICAZIONI DEL SISTEMA RESPIRATORIO

I cambiamenti che coinvolgono il sistema respiratorio assecondano lo sviluppo (grandezza) del feto e delle esigenze di ossigeno materno-fetali.

Tali cambiamenti sono ascrivibili al fenomeno di dispnea, di iperventilazione, ad atti respiratori e *reservoir*, o ad un aumento del volume corrente e della frequenza respiratoria.

In particolare, la dispnea (meccanismo non ancora spiegato) colpisce dal 60% al 70% delle puerpere, mentre gli atti respiratori decrementano del 20%.

Il meccanismo che porta alla dispnea non è ancora del tutto chiaro. L'*intake* di ossigeno da parte della madre aumenta del 20% mentre la riserva di ossigeno diminuisce: ciò espone sia il feto che la madre ad un potenziale rischio di ipossia.

L'effetto dell'aumento di estrogeni circolanti causa un allargamento dei capillari nasali e la sopravvenienza di riniti nel 30% delle donne in gravidanza. Ciò potrebbe portare a sanguinamento nasale o predisporre ad infezioni del tratto respiratorio superiore (O'Day, 1997).

4.4 MODIFICAZIONI DELL'APPARATO GASTRO-ENTERICO

Le alterazioni gastrointestinali sono dovute ad un allargamento del feto e ad una serie di cambiamenti ormonali.

Le principali modifiche sono nausea, vomito e pirosi. Si possono poi riscontrare disfunzioni epatiche e deficienze di ferro.

Nausea e vomito si manifestano in circa il 66% delle donne in gravidanza e tipicamente appaiono a partire dalla quinta settimana dopo l'ultima mestruazione con un picco tra la 8^a e 12^a settimana di gestazione.

L'iperemesi della paziente gravida si ha di solito in meno dell'1% dei soggetti. Se queste pazienti dovessero necessitare di interventi odontoiatrici sarebbe opportuno evitare appuntamenti mattutini. Inoltre è necessario informare preventivamente le pazienti di evitare bevande acide o cibi grassi che potrebbero ritardare lo svuotamento gastrico o causare disturbi gastrici.

Sebbene la patogenesi di nausea e vomito non sia ancora del tutto chiara, essa sembra essere correlata agli effetti ormonali di estrogeni e progesterone.

Per prevenire la disidratazione dovuta agli episodi di emesi ricorrente, le donne in gravidanza dovrebbero bere piccoli sorsi di bevande ricche di sali minerali quali, ad esempio, le bevande degli sportivi.

Durante le procedure odontoiatriche le pazienti dovrebbero essere messe in posizione semisupina. In caso di vomito, qualsiasi terapia deve essere sospesa, e la paziente dovrebbe essere messa in posizione eretta. Al termine degli episodi di emesi, è bene far fare degli sciacqui con acqua fredda.

La pirosi accade solitamente in circa il 40 % delle pazienti gravide. A causa dell'allargamento fetale e del rallentamento dello svuotamento gastrico si ha un aumento della pressione intragastrica con un conseguente reflusso.

Durante la gravidanza si assiste ad un aumento delle richieste di energia affinché il feto e la placenta possano crescere. Questo comporta una diminuzione del ferro e dell'acido folico nella madre con conseguente sofferenza fetale. Il ferro è necessario per l'eritropoiesi fetale e l'acido folico per la sintesi degli amminoacidi e acido nucleico; pertanto sono necessari degli integratori.

Talvolta si assiste ad una alterazione di alcuni parametri della funzionalità epatica (AST, ALT, bilirubina); solitamente questi tre valori sono aumentati

Dott. Giovanni Maria Luzi, "Salute dentoparodontale in gravidanza. Studio epidemiologico trasversale multicentrico nella donna puerpera al termine del periodo di gravidanza e correlazioni con l'esito della gravidanza", Tesi di dottorato in Odontostomatologia Preventiva, Università degli studi di Sassari

durante la gravidanza, mentre i livelli di albumina diminuiscono a causa di un secondario aumento del volume plasmatico.

I livelli di fosfatasi alcalina si innalzano dalla 15° settimana di gravidanza fino al parto: questo aumento è dovuto ad un passaggio della fosfatasi alcalina placentare al sangue materno.

Le disfunzioni epatiche potrebbero portare a colestasi ostruttiva, preeclampsia (triade di proteinuria, ipertensione ed edema placentare), sindrome HELLP (elevati livelli di enzimi epatici, emolisi, piastrinopenia) e stesosi epatica acuta della gravidanza.

La preeclampsia coinvolge circa il 5% delle pazienti in gravidanza.

L'ipertensione in gravidanza può essere classificata in due gruppi: quella riguardante le donne che hanno un'ipertensione prima di diventare gravide e quella che colpisce la paziente per la prima volta nella seconda metà della gravidanza. La pressione sanguigna di solito scende durante il primo e secondo trimestre. Pertanto nelle donne con un'alta pressione prima della 20° settimana si presume che abbiano già una storia di ipertensione precedente alla gravidanza.

In entrambi i casi, le pazienti gravide dovrebbero essere inviate dal proprio medico curante per evitare il possibile svilupparsi di preeclampsia (Koch, 2002).

4.5 MODIFICAZIONI DELL'APPARATO GENITO-URINARIO

I principali cambiamenti che interessano l'apparato genito-urinario sono l'aumento di filtrazione glomerulare (GFR), pollachiuria, stasi urinaria ed infezioni del tratto urinario.

L'aumento del flusso plasmatici renale è dovuto all'aumento generalizzato del volume sanguigno.

Questo aumento della funzione renale provoca una caduta dell'azotemia a valori, di solito, minori di 10 mg/dl (< 3,6 mmol urea/l), mentre i valori della creatinina scendono contestualmente a 0,7 mg/dl (62 mmol/l). Gli

ureteri sono molto dilatati a causa delle influenze ormonali (soprattutto del progesterone) e per l'ostacolo esercitato dalla pressione esercitata dall'utero aumentato di volume sugli ureteri.

La funzionalità renale è molto influenzata dalla postura in corso di gravidanza. Normalmente, è maggiore nella posizione supina e diminuisce in quella eretta; queste modificazioni sono accentuate durante la gravidanza.

Si verifica inoltre una attivazione del sistema renina-angiotensina per riduzione della pressione di perfusione del rene, secondaria alla compressione dei grossi vasi da parte dell'utero, per ostacolo al deflusso urinario lungo gli ureteri e riduzione della sodiemia. Si ha poi una inibizione del sistema renina-angiotensina per aumento del volume plasmatici ed aumento dei liquidi interstiziali.

In gravidanza vi è un'aumentata escrezione urinaria di varie sostanze quali: gli aminoacidi, il glucosio, le vitamine idrosolubili, i farmaci. L'aumento della glicosuria che talvolta si verifica è dovuto all'aumento del volume di filtrazione glomerulare ed in minore misura al ridotto riassorbimento tubulare: un incremento eccessivo della glicosuria non deve essere interpretato come indice di diabete gestazionale, ma come possibile danno tubulare (Davidson, 2001).

4.6 MODIFICAZIONI DELL'APPARATO ENDOCRINO

Gli ormoni femminili (estrogeni, progesterone e gonadotropine) sono secrete principalmente dalla placenta. Questi ormoni sono responsabili della maggior parte dei cambiamenti fisiologici durante la gravidanza. Gli estrogeni ed il progesterone sono insulino-antagonisti. Questo porta ad insulino-resistenza con un conseguente aumento di livelli di insulina per compensare la resistenza stessa. Il 45% delle pazienti in gravidanza non sono in grado di produrre insulina sufficiente per contrastare l'azione antagonista degli ormoni e come risultato si sviluppa il diabete gestazionale. Le pazienti obese e con una storia familiare positiva per il

diabete mellito di II tipo hanno una maggiore possibilità di sviluppare il diabete gestazionale.

Durante la gravidanza si può avere un aumento del volume della tiroide per aumento della escrezione urinaria di sodio, ipervascolarizzazione della ghiandola o stimolazione della tireotropina corionica placentare.

La funzione tiroidea in gravidanza non si modifica: un aumento dei livelli plasmatici di T3 e T4 ed un parallelo aumento della TBG (*thyroid binding globulin*) per azione degli elevati livelli di estrogeni non comportano alcuna variazione a carico della quota attiva, libera di T3 e T4. Si realizza inoltre una ipertrofia ed una iperplasia delle cellule lattotrope che secernono la prolattina, per effetto dei livelli aumentati degli estrogeni. I livelli più elevati di prolattina in gravidanza si ritrovano nel liquido amniotico e nella decidua: la PRL avrebbe un ruolo nel metabolismo delle prostaglandine e nel mantenimento della osmolarità del liquido amniotico. Nella seconda metà della gravidanza si verifica un aumento dei livelli plasmatici di paratormone ed un aumento dei livelli plasmatici di calcitonina (Suresh, 2004).

CAPITOLO V

GRAVIDANZA E CAVITA' ORALE

I cambiamenti fisiologici che prendono luogo nella cavità orale durante la gravidanza sono stati ben documentati.

Le cellule gengivali posseggono dei recettori sia per gli estrogeni che per il progesterone ed elevati livelli di questi ormoni portano ad un aumento della vascolarizzazione, permeabilità, essudazione e friabilità della gengiva.

Questi effetti ormonali sembrano anche causare un aumento della mobilità dentaria durante la gravidanza e gengiviti gravidiche. Le gengiviti gravidiche sono principalmente dovute all'influenza degli estrogeni che

portano ad infiammazione, edema, sensibilità e una facile tendenza al sanguinamento.

Inoltre durante la gravidanza si assiste ad un aumento della risposta infiammatoria alla placca batterica e l'alterata produzione del collagene porta ad una diminuita capacità da parte dell'organismo di riparare il tessuto gengivale.

L'aumento della friabilità delle gengive fornisce una porta d'ingresso per i batteri che invadono il tessuto locale con una conseguente e possibile diffusione per via ematica.

Questi microrganismi, tipicamente Gram negativi, possono servire come risorsa di endotossine e lipopolisaccaridi (Barak, 2003). Come conseguenza di questo i livelli dei mediatori dell'infiammazione come le prostaglandine (PGE2) e le citochine (IL-1) aumentano localmente nel fluido gengivale crevicolare e potenzialmente anche a livello sistemico nella donna gravida.

Sebbene non sia ancora stato stabilito un processo di causalità diretta, la relazione tra parto pretermine e malattia parodontale sembra coinvolgere questa aumentata risposta infiammatoria ai batteri. In pazienti parodontalmente sane non sussistono tasche parodontali e la flora batterica presente risulta essere innocua.

I problemi insorgono quando c'è una crescita batterica maggiore del normale o quando vi è un cambio nella tipologia delle specie batteriche che occupano questi spazi.

In generale la malattia parodontale inizia con la formazione di placca batterica, uno spesso biofilm che ricopre i denti ed il tessuto gengivale. Questo porta ad una pronunciata risposta infiammatoria locale ed una attivazione dei neutrofili. Questa infiammazione può poi portare a distruzione del legamento parodontale con successiva perdita d'attacco e sviluppo di tasche tra il dente e la gengiva del paziente (Offenbacher, 1998).

Le donne gravide sono più suscettibili a sviluppare sia gengiviti che parodontiti secondarie all'esagerata o accelerata risposta agli agenti infettivi.

Durante la gravidanza si ha una temporanea soppressione delle funzioni immunologiche umorali e cellulo-mediate; in particolare si ha soppressione dei T-helper (Th) 1 e dei T-citotossici (Tc) e una conseguente down regolazione di alcune citochine. Si ha inoltre una up regolazione delle cellule Th-2 ed un aumento dei livelli di IgA, IgG ed IL-1 β . Sembra che questi mediatori possano giocare il principale ruolo nella risposta delle pazienti gravide alle comuni infezioni orali.

Molti microrganismi sono responsabili della malattia parodontale; questi includono *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *B. forsythus*, *T. denticola*, *T. sokranskii* e *P. intermedia*, alcune specie di Streptococchi ed alcuni virus (in generale possono essere raggruppati nella categoria dei batteri Gram negativi anaerobi).

Nel 1998 Offenbacher et al. hanno analizzato a fondo 4 microrganismi tipicamente associati alla malattia parodontale. Dopo aver studiato un gruppo di 812 donne questi ricercatori hanno trovato che il *B. forsythus*, *A. actinomycetemcomitans* e *T. denticola* erano in grande quantità nel cavo orale di pazienti che avevano partorito pretermine rispetto ai controlli ($p < 0,05$).

Inoltre, nello stesso gruppo di donne, si è riscontrato che i livelli di PGE2 erano significativamente più alti nel fluido crevicolare gengivale nelle donne che avevano partorito rispetto ai soggetti con neonati con peso normale ($p = 0,02$). Questi risultati hanno stabilito una possibile associazione tra i batteri parodontopatogeni, mediatori dell'infiammazione e nascita pretermine.

Ulteriori studi hanno dimostrato che le risposte materne agli elevati livelli dei mediatori dell'infiammazione e delle citochine variano secondariamente al polimorfismo genetico trovato nelle citochine stesse e/o nei recettori delle citochine (Moore, 2004).

Nel 2004 Moore et al. hanno raccolto campioni di fluido vaginale da 212 donne tra la 18 e la 22 settimana di gestazione e l'hanno analizzato per:

- il polimorfismo di un introne del recettore antagonista per l'IL-1 tramite PCR;

- le caratteristiche qualitative e quantitative della microflora vaginale;
- le concentrazioni di IL-1 β ed IL-1 tramite test ELISA.

È stato trovato che le pazienti che portavano un certo allele per il recettore antagonista per l'IL-1 (IL1RN*2) avevano un pH vaginale elevato ed una risposta ridotta dell' IL-1 β ai batteri Gram-negativi e alla *Gardnerella Vaginalis* ed un diminuito tasso di parti spontanei pretermine. Questi risultati suggeriscono che due diverse pazienti di diverso corredo genetico che subiscono una infezione da parte degli stessi microrganismi durante la gravidanza potrebbero rispondere all'infezione in diversi modi.

Allo stesso modo queste risposte così diverse all'infezione potrebbero avere anche differenti effetti sugli esiti del parto.

Successivamente Macones et al. (Macones, 2004) hanno cercato di determinare se la presenza di infezioni, come le vaginosi batteriche, potessero amplificare il rischio di nascita pretermine in quelle pazienti con un genotipo "TNF suscettibile". Questi autori hanno reclutato 125 donne che hanno partorito dopo 37 settimane e hanno seguito 250 pazienti che hanno partorito dopo la 37 settimana. Sono stati raccolti ed analizzati campioni di DNA dal sangue materno per il genotipo TNF ed è stato verificato se queste pazienti avevano avuto una vaginosi batterica durante la loro gravidanza. Dai risultati è emerso che le madri portatrici dell'allele (TNF-2) avevano un significativo aumento del rischio per parto spontaneo (Odds ratio=2,7) e quelle pazienti con genotipo suscettibile e vaginosi batteriche avevano un rischio aumentato per il parto pretermine (Odds ratio=6,1) rispetto a quelle senza. Questo suggerisce che le infezioni potrebbero amplificare il rischio di parto spontaneo in quelle donne già predisposte da fattori genetici.

La malattia parodontale, così come altre infezioni durante la gravidanza, ha anche un potenziale rischio per le tante problematiche neonatali quali *distress* respiratori, patologie polmonari croniche secondarie alla prematurità, ritardo mentale, cecità, paralisi cerebrale da emorragia intracranica (Dasanayke, 1998).

È pertanto importante valutare un eventuale collegamento tra la malattia parodontale e il parto pretermine così come un possibile intervento che potrebbe aiutare a ridurre la percentuale di parto pretermine e di nascite di neonati sotto peso.

Autore	Modello e periodo di studio	Campione ed esame orale	Risultati
Offenbacher et al. (1996)	Caso-controllo	124 soggetti (93 caso e 31 controllo) CAL, PD (6 siti/dente), BOP	Infezione parodontale più severa nei soggetti con PLBW e nelle pazienti primipare con PLBW (OR = 7,5 e 7,9 rispettivamente)
Offenbacher et al. (1998)	Caso-controllo	40 soggetti (25 caso e 15 controllo) CAL, PD (6 siti/dente), BOP. Misurazione dei livelli di PGE2, IL-1 e di quattro patogeni parodontali nel fluido crevicolare	Livelli di GFC_PGE2 maggiori nei soggetti con PLBW rispetto ai soggetti con NB. Livelli maggiori di 4 organismi associati ad infezione parodontale nei soggetti con PLBW (<i>Bacteroides forsythus</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> e <i>Treponema denticola</i>)
Dasanayake (1998)	Caso-controllo	110 soggetti (55 caso e 55 controllo). DMFT, CPITN	Lo scarso stato di salute orale della madre è un potenziale fattore di rischio indipendente per il PLBW
Dasanayake et al. (2001)	Caso-controllo Secondo trimestre	80 soggetti (17 caso e 63 controllo) IgG specifiche per <i>P. gingivalis</i> nel siero materno	Durante il secondo trimestre alti livelli di IgG nel siero materno contro <i>P. gingivalis</i> sono associati ad un rischio di PLBW maggiore

Autore	Modello e periodo di studio	Campione ed esame orale	Risultati
Offenbacher et al. (2001)	<p>Prospettico</p> <p>Due visite: entro la 26° settimana di gravidanza ed entro 48 ore dal parto</p>	<p>814 soggetti</p> <p>PD (6 siti/dente), CAL, BOP</p>	<p>Prevalenza di parodontite severa o moderata aumenta al diminuire dell'età gestazionale (4,5% nelle madri con parto a termine, 9% per GA <37 sett, 10,2% per GA <35 sett, 13,6% per GA <32 sett e 18,4% per GA <28 sett). Prevalenza di parodontite severa o moderata aumenta al diminuire del peso alla nascita</p> <p>Incidenza/progressione di parodontite più frequente nei soggetti con PB rispetto ai soggetti con NB.</p> <p>Mortalità neonatale più frequente nei soggetti con parodontite</p>
Jeffcoat et al. (2001)	<p>Prospettico</p> <p>Tra la 21° e la 24° settimana di gravidanza</p>	<p>1313 soggetti</p> <p>PD, CAL, presenza di carie</p>	<p>Associazione tra parodontite e PB più forte nelle classi di prematuri più severe (OR cresce all'aumentare della prematurità). Maggior rischio di PB nei soggetti con parodontite "grave" (OR = 4,45 per GA<37 settimane e 7,07 per GA<32 settimane)</p>

Autore	Modello e periodo di studio	Campione ed esame orale	Risultati
Madianos et al. (2001)	<p>Longitudinale</p> <p>Due visite: al parto ed entro 48 ore dal parto</p>	<p>400 soggetti (386 campioni di placca, 367 di siero materno e 339 di siero fetale)</p> <p>Placca e siero materno prelevato entro 48 ore dal parto e siero dal cordone ombelicale durante il parto. Individuazione quantitativa di 15 specie batteriche nella placca sottogengivale. Quantificazione dei livelli di IgG contro 15 specie presenti nella placca. Ricerca nel siero fetale di IgM contro 15 organismi parodontali</p>	<p>Siero fetale ed IgM: sieropositività fetale per i patogeni parodontali materni più frequente nei nati pretermine (in particolare <i>Campylobacter rectus</i> e <i>Prevotella intermedia</i>). Prevalenza di sieropositività ad IgM per uno o più organismi dei complessi Rosso ed Arancione 2,9 volte maggiore nei nati pretermine. Assenza di IgG verso gli organismi del complesso Rosso associati ad un aumento del tasso di PB (OR = 2,2). PB più frequente nei casi con assenza di IgG verso il complesso Rosso ed esposizione del feto ai microrganismi del complesso Arancione (OR = 10,3)</p>

Autore	Modello e periodo di studio	Campione ed esame orale	Risultati
Mitchell-Lewis et al. (2001)	Intervento Durante la gravidanza (107 soggetti) o entro 3 mesi dal parto (106 soggetti)	213 soggetti Numero di denti presenti, DMFT, indice di placca, PD e BOP e presenza/assenza di tartaro (2 siti/dente). Campioni di placca batterica prelevati da ogni primo molare in 145 soggetti (86 in gravidanza, 59 post-parto). Intervento: istruzioni di igiene orale, scaling e root planing	PD media maggiore nel gruppo di soggetti in gravidanza rispetto al gruppo post-parto. Incidenza di PLBW minore nei soggetti che avevano ricevuto cure parodontali durante la gravidanza. Profilo microbiologico sottogengivale: livelli più alti di <i>Bacteroides forsythus</i> e <i>Campylobacter rictus</i> nei campioni di placca batterica nel gruppo PLBW. Livelli maggiori (ma statisticamente non significativi) di <i>Prevotella nigrescens</i> , <i>Eikenella corrodens</i> ed <i>Eubacterium nodatum</i> nel gruppo PLBW
Davenport et al. (2002)	Caso-controllo Entro 24 ore dal parto e follow up 6 settimane dopo il parto	743 soggetti (236 caso/ 507 controllo) PD, BOP e CPITN, CAL nei 10 peggiori elementi	Associazione inversa ma statisticamente non significativa tra profondità di tasca media e PLBW. Riduzione PD dopo il parto

Autore	Modello e periodo di studio	Campione ed esame orale	Risultati
Lopez et al. (2002 a)	Intervento Prima visita entro la 21° settimana di gravidanza, rivalutazione tra la 28° e la 30° settimana	881 soggetti (639 fino alla fine dello studio) Livello di igiene orale, infiammazione gengivale, PD, BOP e CAL, rubor gengivale. Modello: istruzioni igiene orale, scaling, root planing e coluttorio CHX 1 volta al giorno nei soggetti con gengivite. Monitoraggio nei soggetti con parodontite Trattamento di lesioni cariose ed estrazioni in tutti i soggetti	PLBW più frequente nei soggetti con parodontite rispetto al controllo (RR = 3,5). Infiammazione più severa e peggior stato di salute parodontale nel gruppo PLBW
Lopez et al. (2002 b)	Intervento Prima visita entro la 21° settimana di gravidanza, rivalutazione tra la 28° e la 30° settimana.	351 soggetti Indice di placca, PD, CAL, BOP, rubor gengivale e DMFT. Modello: terapia parodontale prima della 28° settimana (gruppo caso) e terapia parodontale solo dopo il parto (gruppo controllo). Intervento: istruzioni igiene orale, coluttorio CHX 1 volta al giorno, scaling e root planing	Peso medio alla nascita e numero di visite prenatali maggiori nel gruppo caso. Valori di tutti i parametri parodontali inferiori nel gruppo caso rispetto al gruppo controllo. Stato parodontale e infiammazione gengivale peggiori nei soggetti con PLBW. PLBW associato a: parodontite (OR = 4,70), precedente PLBW (OR = 3,98), meno di 6 visite prenatali (OR = 3,70), ridotto aumento di peso durante la gravidanza (OR = 3,42). PD associata a PB e LB indipendentemente. Diminuzione rischio di PLBW dopo terapia

Autore	Modello e periodo di studio	Campione ed esame orale	Risultati
Radnai et al. (2004)	Caso-controllo Entro 3 giorni dal parto	85 soggetti (41 caso / 44 controllo) Indice di placca, mobilità degli elementi, BOP, PD, presenza/assenza di tartaro, recessioni gengivali	BOP più frequente nel gruppo PB. Rischio di PB maggiore nei soggetti con parodontite, rispetto ai soggetti sani (OR = 5,46). Peso medio e peso minimo alla nascita minori nei soggetti con parodontite rispetto ai soggetti sani
Dörtbudak et al. (2004)	Caso-controllo Tra la 15° e la 20° settimana	36 soggetti BOP e PD in 4 siti per dente. Campione di placca sottogengivale nei 2 siti con PD maggiore. Campione di liquido amniotico e striscio vaginale. PCR, colture batteriche e determinazione quantitativa della crescita batterica nei campioni di placca e liquido amniotico. Analisi delle citochine nel liquido amniotico tramite test ELISA	Parodontite cronica più frequente nel gruppo PB. Profondità di sondaggio maggiore nel gruppo PB. Rischio di PLBW 20 volte maggiore nei soggetti con segni di parodontite rispetto ai sani. Profilo microbiologico sottogengivale: positività nella ricerca di patogeni dei complessi Rosso ed Arancione 5 volte maggiore nel gruppo PLBW. Conta (CFU) dei patogeni parodontali maggiore nel gruppo PLBW. Analisi del liquido amniotico: livelli amniotici di IL-6 e PGE2 maggiori nel gruppo PLBW. Livelli di IL-8 maggiori nel gruppo con parto a termine. Livelli di IL-6 e PGE2 maggiori nei soggetti con diagnosi di parodontite. Livelli amniotici di IL-6 e PGE2 maggiori nel gruppo con CFU>60 nei campioni di placca sottogengivale rispetto al gruppo con CFU<60

Autore	Modello e periodo di studio	Campione ed esame orale	Risultati
Mokeem et al. (2004)	Caso-controllo Entro 24 ore dal parto	90 soggetti (30 caso e 60 controllo) PD, BOP, presenza di tartaro, CPITN (0-4)	PD media, BOP e CPITN maggiori nei soggetti con PLBW. Presenza di tartaro, di tasche profonde più frequenti nei soggetti con PLBW. Rischio di PLBW maggiore nei soggetti con segni di parodontite rispetto ai sani (OR = 4,21)
Holbrook W.P. et al (2004)	Pilota Prima visita al 3° trimestre	96 soggetti PD, valutazione presenza flora patogena per la parodontite nel solco gengivale, presenza di vaginosi batterica	Nessuna delle pazienti con PD ≥ 4 mm ha partorito pre-termine
Moore et al. (2004)	Prospettico Tra la 11° e la 14° settimana	3738 soggetti Indice di placca, PD, CAL e BOP	Indice di placca maggiore nel gruppo LBW. PD media, CAL media, proporzione di siti con almeno 2mm di CAL e proporzione di siti con PD di almeno 4mm maggiori nei soggetti con parto tardivo
Moore et al. (2005)	Caso-controllo Entro 5 giorni dal parto	154 soggetti (61 caso e 93 controllo) Indice di placca, PD, CAL e BOP	Proporzione di siti con PD ≥ 5mm minore nel gruppo PB (associazione inversa). PD media e proporzione di siti con PD ≥ 4mm minore nel gruppo PB (associazione inversa) ma con differenze statisticamente non significative

Autore	Modello e periodo di studio	Campione ed esame orale	Risultati
Buduneli et al. (2005)	Caso-controllo Entro 3 giorni dal parto	181 soggetti (53 caso e 128 controllo) DMFT, BOP, PD, 2 campioni di placca sottogengivale per la ricerca quantitativa di 12 specie batteriche	Nessuna differenza negli indici parodontali tra gruppo caso e controllo. Profilo microbiologico sottogengivale: quantità media e mediana di <i>P. gingivalis</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>P. nigrescens</i> , <i>A. Actinomycescomitans</i> , <i>S. intermedius</i> , maggiore nel gruppo controllo. <i>C. rectus</i> e <i>P. micros</i> aumentano il rischio di PLBW, <i>P. nigrescens</i> e <i>A.A.</i> lo riducono
Marin et al. (2005)	Cross-sectional 2 visite: durante la gravidanza (55% nel 2° trimestre) e dopo il parto	152 soggetti Indice di placca, BOP, PD, CAL	BOP più frequente nel gruppo PLBW. Il peso alla nascita diminuisce con l'aumentare della severità della parodontite (variabile continua). Nei soggetti con parodontite il rischio di PLBW è doppio rispetto ai soggetti con salute parodontale (OR = 1,97)
Moliterno et al. (2005)	Caso-controllo Entro 3 giorni dal parto	151 soggetti (76 caso, 75 controllo) PD, CAL in 6 siti/dente	Rischio di PLBW per un soggetto con parodontite 3,48 volte maggiore rispetto ad un soggetto sano. Proporzione di siti con PD≥4 mm e CAL≥3 mm 2 volte maggiore nei soggetti con PLBW

Autore	Modello e periodo di studio	Campione ed esame orale	Risultati
Moreu et al. (2005)	Longitudinale 3 visite: durante il 1°, 2° e 3° trimestre	96 soggetti GI, indice di placca e PD	Nessuna correlazione tra indice di placca, GI ed età gestazionale. Un aumento di 10 punti percentuali nella proporzione di siti con PD>3 mm tra 1° e 3° trimestre corrisponde ad un aumento di rischio di PLBW del 48,2%
Noack et al. (2005)	Caso-controllo Prima del parto o entro 3 giorni dal parto	59 soggetti ad alto rischio per PLBW visitati prima del parto e 42 controlli visitati dopo il parto Indice di placca, BOP, PD, CAL. Campioni di placca sottogengivale per la ricerca di 5 specie batteriche	Indici parodontali non associati a PLBW. L'infezione parodontale non è un fattore di rischio per PLBW. Profilo microbiologico: nella placca sottogengivale non vi sono differenze nei livelli di patogeni tra gruppo caso e gruppo controllo. Livelli di interleuchina-1 β nel fluido crevicolare maggiori nel gruppo caso ma con differenze statisticamente non significative
Lunardelli et al (2005)	Cross-sectional Entro 48 ore dal parto	449 soggetti BOP, PD, BMI	Presenza di tasche con PD >3,5 mm in almeno un sito e PD >3,5 in almeno 4 siti associate a PLBW (OR 2,0 e 2,2 rispettivamente)

Autore	Modello e periodo di studio	Campione ed esame orale	Risultati
Bosnjak et al (2006)	Caso-controllo Entro due giorni dal parto	81 soggetti (17 casi e 64 controllo) CAL, PD, recessioni gengivali, PBI, DMFT	Indici parodontali maggiori nel gruppo caso (PB) rispetto ai controlli (NB) (p=0.008). La malattia parodontale è un fattore di rischio significativo e indipendente per PB; OR = 8,13 per il gruppo PB
Farrel et al. (2006)	Prospettico Prima visita alla 12° settimana di gravidanza	1793 soggetti mai fumatrici Indice di placca, PD, LA, BOP	Il 7,3 % dei soggetti ha avuto PB e lo 0,9% aborto tardivo. Nessuna associazione tra la presenza di malattia parodontale e PLBW. I soggetti con parto tardivo presentavano una PD maggiore nei siti mesiali rispetto ai soggetti che avevano partorito al termine (2,69 mm e 2,41 mm rispettivamente, p<0,001)
Lopez et al. (2005)	Randomized controlled trial	870 pazienti con gengivite: 580 pazienti hanno ricevuto trattamento parodontale prima della 28 settimana di gravidanza (gruppo caso); 290 dopo il parto (gruppo controllo). 36 pazienti escluse dallo studio Intervento: scaling, istruzioni IOD, collutorio CHX 0,12 % 1/die, terapia di mantenimento ogni 2-3 settimane	Incidenza di PB/LBW nel gruppo trattamento è 2,14%, nel controllo 6,71%. Le donne con gengivite sono a più alto rischio per PLBW rispetto alle donne che hanno subito un trattamento parodontale (OR 2.76; 95%CI 1.29 to 5.88; P = 0.008)

Autore	Modello e periodo di studio	Campione ed esame orale	Risultati
Hujoel et al. (2006)	Caso-controllo	<p>3965 soggetti 793 casi (BW < 2500 g) 3172 controlli (BW > 2500g)</p> <p>Scaling e levigatura radicolare Delle 3965 donne, 3613 (91.9%) non hanno ricevuto alcun trattamento parodontale, 236 donne hanno ricevuto un trattamento parodontale prima della gravidanza, 34 durante la gravidanza e 82 sia prima che durante la gravidanza</p>	<p>Nessuna associazione tra la presenza di parodontite ed il rischio di LBW. Rispetto alle donne che non hanno ricevuto alcun trattamento, la sospensione del trattamento parodontale non ha portato ad un aumento del rischio di LBW (OR = 1.06; CI = 95%; 0.70-1.61)</p>
Radnai et al. (2006)	<p>Caso-controllo</p> <p>Visita entro 3 giorni dal parto</p>	<p>161 soggetti (77 caso e 84 controlli)</p> <p>Indici di placca, recessioni, BOP, PD, mobilità, tartaro</p>	<p>57 pazienti con diagnosi di parodontite (PD ≥ di 4mm e BOP > 50%) di cui 39 casi e 18 controlli. Nelle madri con diagnosi di parodontite (gruppo caso) il peso medio dei neonati era minore rispetto al gruppo controllo (2834.5 e 3180.3 rispettivamente). Esiste una associazione tra PB e la presenza di parodontite cronica localizzata.</p>

Autore	Modello e periodo di studio	Campione ed esame orale	Risultati
Michalowicz et al. (2006)	Caso-controllo Prima visita tra 13 e 17 settimana di gravidanza	823 soggetti (413 caso e 410 controllo) PD, BOP, CAL, indici di placca Intervento: scaling, polishing e root planning entro la 21 settimana di gravidanza; istruzioni IOD una volta al mese nel gruppo caso	PB in 49 soggetti dei 407 caso e 52 soggetti dei 405 controlli. 5 aborti spontanei nel gruppo caso e 14 nel gruppo controllo. Nessuna differenza significativa tra i due gruppi per LBW (3239 g versus 3258 g, P=0,64)
Sadatmansouri et al. (2006)	Caso-controllo Prima visita tra la 13° e la 20° settimana di gravidanza	30 soggetti (15 caso e 15 controllo) PD, CAL, BOP Intervento: scaling, levigature radicolari, collutorio CHX per una settimana	Incidenza di PLBW = 26,7 % nel gruppo controllo e PLBW = 0 nel gruppo caso
Offenbacher et al. (2006)	Studio prospettico Esame clinico parodontale completo prima e dopo il parto per 891 pazienti (entro la 26 settimana di gravidanza ed entro 72 ore dal parto)	1020 soggetti Indice di placca, GI, BOP, PD, CAL	PB nell' 11,2 % dei pazienti con salute parodontale. PB nel 28 % dei pazienti con parodontite grave-moderata

Autore	Modello e periodo di studio	Campione ed esame orale	Risultati
Offenbacher et al. (2006)	Studio Pilota SRP e polishing prima della 22 settimana di gestazione alle pazienti gruppo intervento. Follow-up a 4 e 6 settimane dalla terapia	109 soggetti (56 gruppo intervento e 53 controlli) GI, PI, PD, Recessione, BOP, campione di fluido gengivale crevicolare, placca sotto gengivale (raccolti prima di ogni intervento) e siero materno	Il 25,7 % del gruppo intervento ha partorito pre-termine (<37 settimana) contro il 43,8% del gruppo controllo. L'intervento parodontale ha portato ad una diminuzione di odds ratio di parto pre-termine (OR=0,26)
Bogges et al. (2006)	Prospettico Visita prima della 26 settimana	1017 soggetti PD, CAL, BOP	67 pazienti (6,6 %) hanno partorito SGA (small-for-gestational age) e 143 (14,3 %) avevano parodontite grave o moderata. La SGA era più alta tra le pazienti con malattia parodontale grave o moderata, rispetto a quelle in salute o con parodontite lieve (13,8 % vs 3,2% vs 6,5%, P<0.001)
Skuldbøl et al. (2006)	Caso-controllo Visita per i controlli 8 giorni dopo il parto e per i casi entro 11 mesi dal parto	21 pazienti con parto pre-termine (prima della 35 settimana) e 33 pazienti con parto a termine (tra la 38 e 41 settimana) Indice di placca, BOP, PD, distanza dalla giunzione smalto-cemento alla cresta ossea. In 31 pazienti (16 casi e 15 controlli) è stata analizzata anche la placca sub-gengivale con DNA-DNA ibridazione	Nessuna misurazione parodontale ha mostrato alcuna associazione tra parodontiti e parto pre-termine

Autore	Modello e periodo di studio	Campione ed esame orale	Risultati
J. H. Meurman (2006)	Retrospettivo	207 soggetti (età media 30 anni) DMF, CPI, DHI (dental health index)	Il 7,1 % dei soggetti ha avuto ipertensione gestazionale e l'1,8 % pre-eclampsia. 15 bambini sono nati pre-termine (<37 settimana) e 8 sotto peso (< 2,500 g). Il DHI medio era 2,07 nelle donne senza parto pre-termine, 2,13 nelle pazienti con complicazioni al parto e 2,23 con complicazioni in gravidanza. Non esiste pertanto associazione tra bassa salute dentale e complicanze della gravidanza o del parto
Alves et al. (2006)	Visita entro 48 ore dal parto	59 pazienti (19 con parto pre-termine e basso peso alla nascita e 40 con parto a termine e peso normale) PSR	Delle 19 pazienti con PLBW l'84,21% aveva malattia parodontale, mentre delle 40 pazienti con parto a termine e peso normale il 37,5% aveva malattia parodontale
DG Bassani et al. (2007)	Caso-controllo Intervista dopo il parto	915 soggetti (304 casi e 611 controlli) PD, CAL, BOP, PI	Tra i casi 106 erano parti a termine, 197 erano parti pre-termine. Quasi il 59% dei casi e il 55 % dei controlli erano nati da madri con lo stesso grado di parodontite. L'associazione tra la malattia parodontale e LBW on era statisticamente significativa

Autore	Modello e periodo di studio	Campione ed esame orale	Risultati
Santos Pereira et al. (2007)	Cross sectional Visita ed esame parodontale dopo 36-48 dal parto	124 pazienti di cui 68 con parto pre-termine e 56 con parto a termine PD, CAL, BOP, Indice di placca (tutti sei siti per dente) Vengono considerate pazienti con parodontite cronica (CP) quelle con CAL \geq 1mm in almeno un sito dei sei esaminati e BOP nel medesimo sito	CAL (p < 0.0001) e BOP (p= 0.012) sono stati osservati maggiormente nel gruppo parto pre-termine. La presenza di parodontite cronica (CP) aumenta il rischio di parto pre-termine (OR: 4.7) e basso peso alla nascita (OR: 4.2)
Lin (2007)	Caso-controllo Esame parodontale pre e post partum	31 pazienti con malattia parodontale Valutazione della presenza di batteri patogeni nelle pazienti con parto a termine (controllo) e in quelle con parto pre-termine (caso)	Il livello di batteri patogeni tende ad essere più elevato nelle pazienti con parto pre-termine (gruppo caso). Alti livelli di batteri parodontale e una bassa risposta di anticorpi IgG materni sono associati ad un rischio aumentato per il parto pre-termine
Gazolla et al. (2007)	Caso-controllo Terapia parodontale nel secondo trimestre di gravidanza	450 pazienti (122 senza malattia parodontale e 328 con malattia parodontale) PD, CAL, BOP per 6 siti di ogni elemento dentario	Nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. L'educazione, precedenti parti pre-termine e la malattia parodontale erano significativamente correlati a parti pre-termine (P<0.001)

Autore	Modello e periodo di studio	Campione ed esame orale	Risultati
Zadeh-Modarres (2007)	Caso-controllo Esame clinico odontoiatrico entro 72 ore dal parto	201 pazienti (99 con parto a termine e 102 con parto pre-termine) PD, BOP, Indice di placca	Dall'analisi dei dati di PD, BOP e indice di placca si evince una differenza statistica significativa tra il gruppo caso e controllo ($p < 0.05$)
Tarannum et al (2007)	Caso-controllo Terapia parodontale entro la 28esima settimana di gestazione nel gruppo "trattamento"	200 pazienti (100 gruppo trattamento e 100 gruppo controllo) PD, CAL, BOP, Oral Hygiene Index Le pazienti trattate hanno subito scaling e root planing, istruzioni di igiene orale, ed è stato loro prescritto CHX 0,2% coll fino al termine della terapia parodontale	Ci sono stati 53 PTB e 26 LBW nelle pazienti trattate e 68 PTB e 48 LBW nel gruppo controllo. Si può concludere che la terapia parodontale può ridurre il rischio di parto pre-termine nelle donne affette da parodontite
Uslu Toygar et al. (2007)	Visita parodontale entro 24 ore dal parto	3576 pazienti PD, BOP	566 pazienti hanno avuto un esito avverso. Il tasso di PTB con LBW era del 4, 2%. La percentuale di PTB con peso normale alla nascita era 8.3%. I neonati a termine con LBW erano il 3.3%. I nati a termine con peso normale erano 84.2%. Il tasso di PTB totale era 12.5% (447), e il tasso di LBW era 7.5% (269). La malattia parodontale potrebbe essere un fattore di rischio per avere esiti avversi in gravidanza

Autore	Modello e periodo di studio	Campione ed esame orale	Risultati
Agueda et al. (2008)	Studio Prospettico	<p>1096 pazienti</p> <p>PD, CAL, BOP, REC</p> <p>Le pazienti con almeno 4 denti con un sito con PPD\geq 1mm e CAL\geq 3mm nello stesso sito vengono considerate con malattia parodontale</p>	<p>85 soggetti hanno partorito neonati pre-termine, 76 sottopeso e 43 PLBW.</p> <p>Nessuna relazione tra PLBW e malattia parodontale e tra LBW e malattia parodontale é stata trovata</p>
Pitiphat et al. (2008)	Studio prospettico	<p>1635 pazienti</p> <p>I dati sono stati ottenuti da precedenti cartelle cliniche e da radiografie fatte prima del parto</p>	<p>Il 6,4 % delle pazienti ha partorito pre-termine. La maggior parte delle donne che hanno avuto esiti avversi avevano una storia di parodontite, erano di razza nera, fumavano. I risultati suggeriscono che la parodontite sia un fattore di rischio indipendente per gli esiti avversi in gravidanza tra le pazienti appartenenti ad una classe sociale media</p>

Legenda	
GA	gestational age
NB	normal birth
BW	birth weight
LBW	low birth weight
PB	preterm birth
PLBW	pre-term low birth weight
PD	probing depth
CAL	clinical attachment level
BOP	bleeding on probing
GI	gingival index
DMFT	decayed missing filled teeth
CPITN	community periodontal index for treatment needs
BMI	body mass index
IOD	igiene orale domiciliare
OR	Odds Ratio
RR	rischio relativo

CAPITOLO VI

PARTE SPERIMENTALE

SCOPO DELLO STUDIO

Valutare le condizioni di salute orale di 750 donne puerpere provenienti da tre diversi grandi centri urbani italiani e considerare l'esistenza di eventuali correlazioni con esiti avversi della gravidanza.

MATERIALI E METODI

Soggetti

Il campione era caratterizzato da un totale di 750 donne puerpere che avevano appena partorito presso tre cliniche universitarie di altrettante grandi città italiane:

- Clinica Ginecologica Mangiagalli dell'Università degli studi di Milano
- Clinica Ginecologica dell'Università degli Studi di Sassari
- Clinica Ginecologica dell'Università degli Studi "la Sapienza " di Roma

Tutte le pazienti sono state informate degli scopi dello studio e hanno acconsentito alla partecipazione.

Dott. Giovanni Maria Luzi, "Salute dentoparodontale in gravidanza. Studio epidemiologico trasversale multicentrico nella donna puerpera al termine del periodo di gravidanza e correlazioni con l'esito della gravidanza", Tesi di dottorato in Odontostomatologia Preventiva, Università degli studi di Sassari

Procedura Sperimentale

Tutte le pazienti sono state sottoposte ad un questionario anamnestico ed intervista diretta per ottenere dati relativi alle loro abitudini e allo stile di vita durante la gravidanza, informazioni mediche e demografiche.

Il questionario era suddiviso in diverse sezioni. In particolare nella prima parte venivano indagati i dati demografici delle pazienti. In un'altra sezione venivano richieste informazioni riguardanti il consumo di bevande alcoliche, abitudine al fumo (sia durante la gravidanza sia negli anni precedenti ad essa) ed altre domande volte a valutare il livello socioculturale del soggetto.

Nella terza parte alle pazienti venivano rivolte domande specifiche riguardo lo stato di salute generale e l'eventuale assunzione di farmaci. In una quarta sezione venivano raccolte informazioni sulle abitudini di igiene orale domiciliare, sul consumo di cibi dolci, su sanguinamento e gonfiore gengivali, sulla presenza di mobilità dentaria e sulla personale percezione di alitosi.

Un'ultima sezione riguardava le informazioni sulle precedenti gravidanze, quella attuale ed i relativi esiti.

Le pazienti venivano quindi visitate durante il ricovero ospedaliero a letto, da 1 a 5 giorni dopo il parto, con l'aiuto di una lampada portatile e di un set da visita monouso (comprensivo di sonda periodontale graduata, specchietto e pinzette). Gli operatori lavoravano in coppia, e, durante le rilevazioni, l'esaminatore dettava al secondo operatore che annotava tutti i valori in un'apposita sezione della scheda: l'esame clinico parodontale a cui venivano sottoposte tutte le pazienti prevedeva la misurazione del livello di attacco clinico (CAL), dell'entità delle recessioni gengivali (REC) e della profondità al sondaggio (PD). Per ciascun elemento dentario sono stati presi in esame 4 siti (vestibolare, mesio-vestibolare, mesio-distale e palatale), utilizzando una sonda parodontale millimetrata di diametro 0,5 mm in punta. Sono stati esclusi dalla valutazione i denti mancanti, quelli parzialmente erotti, gli elementi protesizzati ed i terzi molari.

Le profondità delle tasche venivano registrate misurandole a partire dal margine gengivale sino al fondo della tasca.

Il sanguinamento al sondaggio (BOP/BI) veniva registrato nei 4 siti dove era stata misurata la profondità di sondaggio (PD); se il sanguinamento avveniva entro 15 secondi dal momento del sondaggio, il sito riceveva un punteggio positivo pari a 1; il BOP è stato espresso come percentuale di siti che mostravano sanguinamento.

Il livello di attacco clinico (CAL) è stato misurato dalla giunzione amelocementizia al bordo gengivale libero.

Oltre a questi parametri sono stati anche registrati il numero di denti presenti, assenti, cariati, fratturati, otturati e protesizzati, secondo l'indice DMFT (Tabella n°1). È stata inoltre valutata la presenza di affollamento dentario, di restauri debordanti e di lesioni cariose radicolari.

Infine sono state esaminate le mucose orali, prestando particolare attenzione all'eventuale presenza di alterazioni facilmente riscontrabili in gravidanza, quali epulidi e ipertrofia delle papille dentali. Delle eventuali lesioni riscontrate sono state riportate sede e caratteristiche.

Esito della gravidanza

L'esito della gravidanza è stato indagato mediante intervista diretta operatore-paziente eseguita durante il ricovero post-partum.

Le informazioni ottenute riguardavano:

- il sesso del neonato;
- il tipo di parto (vaginale, cesareo, gemellare, ecc.);
- il peso del neonato;
- le settimane di gestazione;
- l'indice APGAR (tabella n°2);
- diagnosi ostetrica (rottura prematura delle membrane, iposviluppo fetale, preclampsia, morte endouterina, aborto, neonato prematuro);

- eventuale assunzione di terapie antibiotiche, della durata superiore a 2 giorni, durante la gravidanza.

Analisi dei dati

Per tutte le pazienti è stato calcolato l'indice DMFT. Questo indice dà un'indicazione della storia di carie del soggetto (Tabella n°1). Il DMFT si ottiene sommando il numero di denti cariati (D), denti mancanti (M) e denti otturati (F).

CODICE	DIAGNOSI
0	Sano
1	Presenza di carie
2	Otturazione e carie secondaria
3	Otturazione
4	Assente per carie
5	Assente
6	Sigillatura dei solchi e delle fossette
7	Protesizzato
8	Non eretto
T	Traumatizzato o fratturato
9	Non registrato

Tabella 2 - DMFT (Decayed Missing Filled Tooth)

In accordo con le definizioni adottate dalla *World Health Organization* (W.H.O.,1984) il parto pretermine è stato definito come un parto spontaneo avvenuto prima del completamento della 36° settimana di età gestazionale (età gestazionale <37 settimane).

L'età gestazionale delle pazienti prese in esame è stata determinata in base all'ultimo periodo mestruale riferito.

Se alla nascita il neonato presentava un peso inferiore a 2500 g veniva considerato di basso peso.

Oltre ad analizzare i valori medi dei vari parametri considerati, in base all'esito del parto in termini di peso ed età gestazionale le pazienti di questi

due gruppi sono state suddivise in CASI (parto avvenuto prima della trentasettesima settimana di gestazione e neonati con peso minore di 2500 g) e CONTROLLI (parto avvenuto dopo 37 settimane di gestazione e neonati con peso maggiore o uguale a 2500 g).

Infine è stato registrato l'indice APGAR (Tabella n°2). Questo indice è il risultato di una serie di controlli che servono a valutare la vitalità del neonato e l'efficienza delle principali funzioni dell'organismo. Per la sua determinazione vengono presi in considerazione 5 parametri vitali, che sono indicativi della capacità del neonato di sopravvivere in modo autonomo; ad ognuno di questi fattori, viene attribuito un punteggio da 0 a 2. L'indice che si ottiene è la somma dei punteggi ottenuti nei 5 parametri vitali e può quindi variare da un minimo di 0 (indice di gravissime difficoltà al momento del parto) ad un massimo di 10 (neonato in ottime condizioni). L'indice viene calcolato in due tempi diversi: subito dopo il parto ed a cinque minuti dal parto. Sono considerati normali i neonati con punteggio compreso tra 7 e 10, moderatamente depressi i neonati con punteggio tra 4 e 6 (necessitano di assistenza e vigilanza con determinazione di un nuovo punteggio ogni 5 minuti); infine i neonati con punteggio minore di 4 sono considerati gravemente depressi (necessitano quindi di rianimazione primaria immediata).

SINTOMI - SEGNI	0 punti	1 punto	2 punti
<i>Colore della cute</i>	Cianotico o pallido	Tronco roseo, estremità cianotiche	Uniformemente roseo
<i>Respirazione</i>	Assente	Debole irregolare	Vigorosa con vagito
<i>Battito cardiaco</i>	Assente	Minore di 100 battiti/min	Maggiore di 100 battiti/min
<i>Tono muscolare</i>	Assente	Debole (flessione accennata delle estremità)	Atteggiamento in flessione, movimenti attivi
<i>Riflessi (risposta al catetere nasofaringeo)</i>	Assente	Scarsa	Pianto vivace, tosse, starnuto

Tabella 3 - Indice APGAR

Elaborazione dei dati

I dati così raccolti venivano poi immagazzinati a livello informatico mediante foglio elettronico di calcolo Microsoft Excel e quindi elaborati su piattaforma MacIntosh utilizzando software statistici quali STATA e JMP.

RISULTATI

L'analisi finale ha coinvolto un campione costituito da settecentocinquanta donne puerpere (230 CASI e 520 CONTROLLI).

Dati demografici (Tabella 3)

Le pazienti presentavano un'età compresa tra i sedici e i quarantasette anni, con un'età media calcolata di 32,9 anni.

Riguardo la nazionalità, i soggetti visitati erano principalmente italiani (81,4%, pari a 611 soggetti), mentre il 7,2 % (54 soggetti) proveniva da stati dell'Unione Europea e l'11,3% (85 soggetti) proveniva da paesi extra-comunitari.

Delle 750 pazienti, il 62,4% (468 soggetti) risiedeva in aree urbane, il 23,3 % (175 soggetti) viveva in aree sub-urbane ed il 14,3 % (107 soggetti) proveniva da zone extra-urbane o rurali.

Inoltre, la maggior parte delle appartenenti al campione complessivo possedeva un diploma di scuola superiore (il 46,5%, pari a 349 persone), seguite dal 26,9% (202 persone) con la licenza media, un 2,9% (22 persone) con la sola licenza elementare, mentre il 23,6 % (177 persone) era in possesso di un diploma di laurea universitaria.

DATI		
Età	16-47 anni	Media: 32.9 anni
Nazionalità	Italia	81.4%
	Unione Europea	7.2%
	Extra-UE	11.3%
Provenienza	Urbana	62.4%
	Sub-Urbana	23.3%
	Extra-Urbana/Rurale	14.3%
Istruzione	Laurea	23.6%
	Superiori	46.5%
	Medie	26.9%
	Elementari	2.9%

Tabella 3-Dati demografici

Salute generale ed abitudini di igiene orale (Tabella 4)

Dalle informazioni raccolte riguardo le abitudini di igiene orale domiciliare é emerso che il 99.1% delle pazienti eseguiva manovre di igiene orale almeno una volta al giorno e che il tempo medio dedicato all'igiene orale domiciliare (IOD) era compreso per lo più tra uno e tre minuti al giorno (tempo riferito dal 60.8% delle intervistate), quando il 21.7% impiegava meno di un minuto e il rimanente 17.5% ne impiegava più di 3.

Il 77.9% dei soggetti presi in esame utilizzava unicamente spazzolino e dentifricio per le normali manovre di igiene orale personale, mentre solo il 22.1%

implementava tali manovre mediante utilizzo di filo interdentale e collutori per la prevenzione.

Oltre un terzo delle pazienti del campione dichiarava di assumere cibi dolci più di una volta al giorno (35.2%), il 31.6% solo una volta al giorno, mentre il 22% dichiarava di assumerne più di una volta alla settimana e l'8.9% meno di una volta alla settimana. Vi era inoltre un 2.3% del campione che dichiarava di non assumere mai cibi dolci.

Fumo

Per quanto riguarda l'abitudine al fumo, soltanto il 3.6% delle pazienti fumava in maniera importante (oltre 10 sigarette al giorno), il 7.7% fumava in maniera leggera (meno di 10 sigarette al giorno), mentre il 33.7% si dichiarava ex-fumatrice. Fortunatamente il 54.9% delle pazienti del campione non aveva mai fumato.

DATI		
Lava i denti dopo ogni pasto?	SI	63.2%
	NO	36.8%
Fuma?	SI	11.3%
	NO	88.7%
Assume cibi dolci...	< 1 / settimana	8.9%
	>1 / settimana	22%
	>1 / giorno	35.2%
	1 / giorno	31.6%
	Mai	2.3%

Tabella 4-Dati demografici / Fumo

Dati dento-parodontali

Su tutto il campione delle 750 donne puerpere visitate, il 66.4% (498 pazienti) riferiva un'aumentato sanguinamento gengivale durante la gravidanza, il 30.1% (226 pazienti) riferiva gonfiore delle gengive e il 35% (263 pazienti) avvertiva la sensazione di avere l'alito cattivo durante questo periodo.

Status Parodontale

Analizzando i dati parodontali raccolti, si decise di suddividere lo status parodontale rilevato in tre categorie:

- SANO, se tutti i siti sondati presentavano un AL (Attachment loss=perdita di attacco) inferiore a 4 mm;
- MODERATAMENTE COMPROMESSO, se veniva rilevato almeno un sito con un AL compreso fra 4 mm e 6 mm;
- GRAVEMENTE COMPROMESSO, se veniva rilevato almeno un sito con un AL maggiore o uguale a 6 mm.

In base a tale suddivisione, si è evidenziato che la percentuale di pazienti con tutti i siti sondati caratterizzati da AL minore di 4 mm era del 22.9% (172 pazienti); le pazienti con almeno un sito con AL compreso tra 4 mm e 6 mm rappresentavano il 55.2% (414 pazienti) del campione; infine, le 164 pazienti recanti almeno un sito con un AL maggiore di 6 mm componevano il restante 21.9%.

Status Parodontale	SANO	22.9%
	MODERATAMENTE COMPROMESSO	55.2%
	GRAVEMENTE COMPROMESSO	21.9%

Tabella 5- Status Parodontale

Status Dentale

Il numero mediano di denti permanenti presenti rilevato nel campione era pari a 27 elementi, andando da un minimo di 4 ad un massimo di 28 (esclusi i quattro ottavi, non tenuti in considerazione dal nostro studio).

L'indice DMFT medio della popolazione in studio era pari a 8, essendo il range compreso tra 5 e 10: dai dati inoltre emergeva il fatto che il 51.7% delle pazienti esaminate presentava almeno un sito carioso.

DATI		
Aumento del Sanguinamento	SI	66.4%
	NO	33.6%
Gonfiore Gengivale	SI	30.1%
	NO	69.9%
Alitosi	SI	35.1%
	NO	64.9%
Bleeding Index		5.2
DMFT	Range: 5-10	Median: 8

Tabella 6-Dati dento-parodontali

Esiti avversi della Gravidanza

Per quanto riguarda gli esiti avversi della gravidanza il 47.8% dei CASI aveva partorito prima del termine normale (PTB), il 36.5% aveva partorito un neonato con basso peso alla nascita (LBW), mentre il 18.3% aveva avuto problemi alla crescita neonatale intrauterina (IUGR), il 17.8% aveva avuto preeclampsia (HDP) e nel 32.2% si era verificata la rottura prematura delle membrane (PROM).

DATI	numero	% sul totale	% CASI
<i>PTB (Pre-Term Birth)</i>	110	14.7%	47.8%
<i>LBW (Low Birth Weight)</i>	84	11.2%	36.5%
<i>IUGR (Intra-Uterine Growth restrictions)</i>	42	5.6%	18.3%
<i>HDP (Preeclampsia)</i>	41	5.5%	17.8%
<i>PROM (Rottura prematura delle membrane)</i>	74	9.9%	32.2%

Tabella 7 Esiti avversi della Gravidanza

L'età gestazionale media dei neonati nei casi era pari a 259 giorni (Range InterQuartile 245-273 giorni) con un minimo di 168 giorni e un massimo di 294 giorni, mentre nei controlli era di 273 giorni (Range InterQuartile 266-280) con un minimo di 259 giorni e un massimo di 294 giorni.

Il Peso del neonato alla Nascita nei CASI variava tra 480 gr e 4800 gr (Mediana: 2740 grammi, Range InterQuartile 2300 gr-3200 gr), mentre nei CONTROLLI variava tra 2510 gr e 5090 gr (Mediana: 3275 grammi, Range InterQuartile 3010 gr-3537.5 gr).

DATI		CASI N=230	CONTROLLI N=520	TOTALE N=750
<i>Età Gestazionale</i>	Median	259 gg	273 gg	273 gg
	IQR	245-273 gg	266-280 gg	266-280 gg
	Min-max	168-294 gg	259-294 gg	168-294 gg
<i>Peso Nascita</i>	Median	2740 gr	3275 gr	3200 gr
	IQR	2300-3200gr	3010-3537.5gr	2817.5-3480gr
	Min-max	480-4800gr	2510-5090gr	480-5090gr

Tabella 8 -Età gestazionale e Peso alla Nascita

Status Dento-Parodontale correlato agli esiti della gravidanza

Dopo l'analisi e il confronto dei dati raccolti abbiamo osservato che non vi erano particolari differenze tra CASI e CONTROLLI riguardo ad abitudini di igiene orale, sintomi parodontali e indici di salute dento-parodontale rilevati clinicamente, come si può vedere consultando le due Tabelle qui di seguito:

DATI		CASI N=230	CONTROLLI N=520	TOTALE N=750
Numero Denti Permanenti	Median	27	27	27
	IQR	25-28	25-28	25-28
	Min-max	4-28	7-28	4-28
Indice Sanguinamento	Median	4.8	5.2	5.2
	IQR	0.9-20.5	0.9-18.9	0.9-19.2
Perdita di Attacco (AL)	Median	2.1	2.1	2.1
	IQR	1.8-2.5	1.7-2.5	1.8-2.5
Status Parodontale	SANO	17.8% (n 41)	18.3% (n 95)	18.1% (n 136)
	MODERATAMENTE COMPROMESSO	60.9% (n 140)	59.6% (n 310)	60% (n 450)
	GRAVEMENTE COMPROMESSO	21.3% (n 49)	22.1% (n 115)	21.9% (n 164)
DMFT	Median	8	8	8
	IQR	5-10.2	5-10	5-10
D +	numero	122	266	388
	%	53%	51.2%	51.7%

Tabella 9 -Confronto Dati Dento-Parodontali

Risultano pertanto evidenti sia la mancanza di variazioni significative tra i due gruppi sia la sovrapposibilità di tutti i relativi valori con i valori riferiti all'intera popolazione di studio. Tale considerazione viene confermata dall'Elaborazione Statistica al computer:

Pairwise Correlations				
Variable	by Variable	Correlation	Count	Signif Prob
CASE-CONTROL	birthplace	0,0268	750	0,4644
CASE-CONTROL	AGE	0,0480	750	0,1888
CASE-CONTROL	residence	-0,0067	750	0,8541
CASE-CONTROL	EDU	-0,0019	750	0,9578
CASE-CONTROL	SMOKER STATUS	-0,0034	750	0,9255
CASE-CONTROL	brusher	0,0218	750	0,5507
CASE-CONTROL	VISITS	0,0296	750	0,4179
CASE-CONTROL	no of TEETH	0,0102	750	0,7804
CASE-CONTROL	BOP	0,0151	750	0,6806
CASE-CONTROL	AL mm	0,0223	750	0,5413
CASE-CONTROL	LEVEL MP	-0,0027	750	0,9414
CASE-CONTROL	% sites <4	-0,0090	750	0,8065
CASE-CONTROL	% sites 4-5	0,0100	750	0,7849
CASE-CONTROL	% sites ≥6	0,0239	750	0,5140
CASE-CONTROL	DMFT	-0,0193	750	0,5971
CASE-CONTROL	active CARIES	0,0174	750	0,6335

Tabella 10: Elaborazione Statistica dei dati raccolti

DISCUSSIONE

Il campione analizzato nel presente studio è risultato omogeneo per quanto riguarda la nazionalità e la provenienza residenziale. Infatti oltre l'80% delle donne era di nazionalità Italiana e oltre il 60% risiedeva in area urbana. Questa caratteristica è certamente influenzata dal fatto che le pazienti sono state selezionate presso importanti Cliniche Universitarie delle città di Milano, Sassari e Roma, il cui bacino di utenza è prevalentemente cittadino.

Dai dati raccolti nella sezione del questionario inerente le abitudini alimentari e' emerso che tutte le pazienti avevano l'abitudine di consumare cibi dolci con una certa regolarità e che il 35.2% di queste lo facevano per una o più volte nella medesima giornata. Sebbene generalmente durante la gravidanza le donne ricevano informazioni alimentari al fine di evitare diete ipercaloriche, si può ipotizzare che le pazienti non vengano ancora istruite efficacemente riguardo agli effetti del consumo frequente di zuccheri sulla salute orale.

Sul fronte delle abitudini di igiene orale domiciliare il 63.2% dei soggetti dichiarava di lavare i denti dopo ogni pasto, sebbene le campagne per l'igiene orale condotte in Italia ribadiscano espressamente da anni l'importanza delle manovre di igiene orale dopo ogni pasto. In un'indagine londinese (Hullah, 2008) e in uno studio danese (Christensen, 2003) si e' visto che, rispettivamente, il 73,3 % e il 96% delle donne gravide intervistate si lavava i denti due volte al dì; mentre in uno studio condotto in Kuwait (Honkala, 2005) 650 pazienti in gravidanza hanno riportato una frequenza di spazzolamento di una volta al giorno nel 94% dei casi e di 2 volte al giorno nei due terzi dei casi. I risultati del nostro campione sono indicativi di abitudini di igiene orale migliorabili rispetto ad esempio ai dati danesi sopra riportati. Va sottolineato come, in paesi come quelli scandinavi, in cui l'odontoiatria di comunità è una realtà ben presente e assodata sul territorio, la capillarità nel fornire istruzioni di igiene orale e la maggiore possibilità di accesso alle cure odontoiatriche possano influenzare positivamente le abitudini domiciliari della popolazione rispetto alla situazione italiana. . E' però doveroso notare che il 99.1% delle donne intervistate eseguiva tali manovre almeno una volta al giorno. L'abitudine di non lavare i denti dopo ogni pasto probabilmente non è relativa ad una mancanza di motivazione della paziente, ma piuttosto alla difficoltà di poterle eseguire durante le giornate di lavoro.

Per quanto riguarda l'abitudine al fumo, i risultati emersi sono piuttosto confortanti: l'88% delle pazienti si dichiarava non fumatrice, e tale dato è sempre rilevante ai fini del buon esito della gravidanza in quanto il fumo e'

un fattore di rischio noto per gli esiti avversi (*American Academy of Periodontology*, 1999).

Bisogna inoltre sottolineare che secondo il presente studio nei casi di nascita pretermine la Perdita di Attacco (AL) e gli indici infiammatori parodontali delle pazienti (Status Parodontale e Indice di Sanguinamento) erano sovrapponibili a quelli delle pazienti con parto a termine. Questi dati non sono pertanto in linea con quanto evidenziato in letteratura in merito ad una possibile associazione tra malattia parodontale ed esiti avversi in gravidanza. Offenbacher e coll. nel 1996 hanno dimostrato che il rischio di parto pretermine nei soggetti con infezione parodontale grave era 7,5 volte maggiore rispetto ai soggetti parodontalmente sani. Moliterno in uno studio caso-controllo del 2005 ha ulteriormente evidenziato che il rischio di parto pretermine associato a basso peso alla nascita in un soggetto affetto da parodontite era di 3,48 volte superiore rispetto ad un soggetto sano.

In contrasto a questi studi altri autori (Noack, 2005) non hanno rilevato nella malattia parodontale un fattore di rischio per il parto pretermine, anche se un reale confronto tra studi e' di difficile realizzazione per la disomogeneità dei campioni esaminati e soprattutto per la diversa definizione di malattia parodontale e dei suoi indici adottati dai diversi autori (Manau, 2008).

Per concludere, nonostante il nostro studio non abbia dimostrato una associazione tra la presenza di malattia parodontale ed esiti avversi di gravidanza, considerati i nostri risultati e quelli dell'analisi della letteratura riguardo tale proposta associazione, appaiono comunque condivisibili le indicazioni suggerite dall'*American Academy of Periodontology* nel 2004 sull'argomento: visite odontoiatriche frequenti e regolari sedute di igiene orale nelle pazienti gravide contribuirebbero al mantenimento di un buon livello di salute orale nonché alla prevenzione di patologie oro-dentali la cui insorgenza in gravidanza può causare alle pazienti gravi problemi difficilmente gestibili o risolvibili prima del parto. Un buon livello di salute orale dovrebbe a pieno titolo essere considerato come un obiettivo fondamentale utile al raggiungimento del "benessere

Dott. Giovanni Maria Luzi, "Salute dentoparodontale in gravidanza. Studio epidemiologico trasversale multicentrico nella donna puerpera al termine del periodo di gravidanza e correlazioni con l'esito della gravidanza", Tesi di dottorato in Odontostomatologia Preventiva, Università degli studi di Sassari

psico-fisico, mentale e sociale” alla base del più recente concetto di salute secondo l’Organizzazione Mondiale della Sanità (1984).

La valutazione da parte di odontoiatri ed igienisti dentali dello stato parodontale all’inizio della gravidanza e la pianificazione di un programma d’intervento finalizzato a promuovere elevati standard di igiene orale potrebbero essere inseriti all’interno del pacchetto di visite e controlli medici routinari comunemente offerti alle donne durante il periodo gestazionale.

CONCLUSIONI

Il nostro studio non ha evidenziato né dimostrato l’esistenza di un’associazione tra presenza di malattia parodontale ed esiti avversi della gravidanza.

E’ doveroso però porre l’accento sul fatto che la nostra popolazione di studio fosse piuttosto disomogenea, proveniente da tre centri urbani piuttosto distanti tra loro e con particolari e diverse storie socio-culturali che certamente influenzano il *modus vivendi* dei propri abitanti. Pertanto possiamo affermare che la nostra popolazione di studio è radicalmente differente da quelle già studiate in letteratura, e questo fatto può aver influenzato decisamente l’esito del nostro lavoro.

Pertanto bisognerebbe raccogliere una quantità maggiore di dati, estendendo la popolazione di studio ad nuove pazienti e, auspicabilmente, a molti altri centri, urbani e non, prima di poter escludere la possibilità che esista un’associazione tra malattia parodontale ed esiti avversi della gravidanza.

BIBLIOGRAFIA

Agueda A, Ramon JM, Manau C, Guerriero A, Echeverria JJ. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 16-22.

AAP Academy report. Epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol* 2005;76:1406-1419.

AAP Position Papers. The Pathogenesis of Periodontal Diseases. *J Periodontol* 1999. 70:457-470.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Position Statement. *Diabetes Care* 2005; 29(Suppl.1):S37-S42.

Banerji MA, Buckley MC, Chaiken RL, Gordon D, Lebovitz HE, Kral JG. Liver fat, serum triglycerides and visceral adipose tissue in insulin-sensitive and insulin-resistant black men with NIDDM. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19:846-850.

Barak S, Oettinger-Barak O, Oettinger M, Machtei EE, Peled M, Ohel G. Common Oral Manifestation during pregnancy: a Review. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2003; 58(9):624-8.

Bergman RN, Ader M. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 2000;102:42-47.

Bhagwat AR, Engel PJ. Heart disease and pregnancy. *Cardiol Clin* 1995; 13:163-78.

Boggess KA, Beck JD, Murtha AP, Moss K, Offenbacher S. Maternal periodontal disease in early pregnancy and risk for a small-for-gestational-age infant. *AJOG* 2006; 194: 1316-22.

Branch DW. Physiologic adaptations of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28:120-2.

Brooke OG, Anderson HR, Bland JM, Peacock JL & Stewart CM. Effects of birth weight of smoking, alcohol, caffeine, socioeconomic factors and psychological stress. *British Medical Journal* 1989; 298:795-801.

Bunduneli N, Baylas H, Bunduneli E, Türkoglu O, Köse T, Dahlen G. Periodontal infections and pre-term low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2005; 32:174-181.

Christensen LB, Jeppe-Jensen D & Peterson PE. Self-reported gingival conditions and self-care in the oral health of Danish women during pregnancy. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 949-953.

Collins JG, Smith MA, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of *Escherichia Coli* and *Porphyromonas ingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamsters. *Infect Immun* 1994; 62(10):4652-5.

Damare SM, Wells S, Offenbacher S. Eicosanoids in periodontal diseases: Potential for systemic involvement. *Adv Exp Med Biol* 1997;433:23-35.

Dasanayake, AP. Poor Periodontal Health of the Pregnant Woman as a risk factor for Low Birth Weight. *Ann Periodontol* 1998; 3(1):206-12.

Dörtbudak O, Eberhardt R, Ulm M, Persson GR. Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *Journal of Clinical Periodontology* 2005; 32:45-52.

Donaldson AN, Everitt B, Newton T, Steele J, Sherriff M, Bower E. The effects of social class and dental attendance on oral health. *J Dent Res* 2008; 87(1):60-64.

Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontology* 2000 2001; 25:21-36.

Geurs NC. Osteoporosis and periodontal disease. *Periodontology* 2000 2007; 44:29-43.

Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infections. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(5):1515-28.

Gibbs RS. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes: an overview. *Ann Periodontol* 2001; 6:153-163.

Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW, Peterson OF, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal Disease and Upper Genital Tract Inflammation in Early Spontaneous Preterm Birth. *Obstetrics & Gynecology* 2004; 104(4):777-83.

Goutzanis L, VairaKtaris E, Yapijakis C. Diabetes may increase risk for oral cancer through the insulin receptor substrate-1 and focal adhesion kinase pathway. *Oral Oncol* 2007; 43:165-173.

Griesinger G, Saleh L, Bauer S, Husslein P, Knöffler M. Production of pro- and anti-inflammatory cytokines of human placental trophoblasts in response to pathogenic bacteria. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8:334-40.

Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999; 353:1789-92.

Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control study of chorioamnionitis infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1998; 319(15):972-8.

Honkala S, Al-Ansari J. Self-reported oral health, oral hygiene habits, and dental attendance of pregnant women in Kuwait. *J Clin Periodontol* 2005; 32:809-14.

Hullah E, Turok Y, Nauta M, Yoong W. Self-reported oral hygiene habits, dental attendance and attitudes to dentistry during pregnancy in a sample of immigrant women in North London. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277(5):405-9.

Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal infection and preterm birth. Results of a prospective study. *JADA* 2001; 132 :875-880.

Johnson RB, Serio FG. Leptin within healthy and diseased human gingival. *J periodontal* 2001; 72:774-778.

Kapp C. World Health Report charts way forward on CV disease prevention. *Lancet Neurol* 2002; 1:461.

Kinane DF, Lowe GD. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. *Periodontology* 2000 2000; 23:121-6.

Kinane DF, Mark Bartold P. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontol* 2000. 2007; 43:278-93.

Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341:1749-1756.

Koch KL. Gastrointestinal factors in nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 185(Suppl):s198-203.

Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987; 65: 663–737.

Kuo LC, Polson AM, Kang T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: A review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health* 2008; 122: 417-433.

Lagervall M, Jansson L, Bergstrom J. Systemic disorders in patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 293–299.

Limeback H. Implications of oral infections on systemic diseases in the institutionalized elderly with a special focus on pneumonia. *Ann Periodontol* 1998; 8:262-275.

Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the

peripheral blood of periodontitis patients. J Periodontol 2000; 71(10):1528-34.

Lopez, N et al. Higher Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight in Women with Periodontal Disease. J Dent Res 2002; 81(1):58-63.

Losche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. J Clin Periodontol 2000; 27(8):537-41.

Lu M, Tache V, Alexander GR, Kotelchuck M, Halfon N. Preventing Low Birth Weight: Is Prenatal Care the Answer?. J Matern Fetal Neonatal Med 2003; 3(6):362-80.

Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF 3rd. A Polymorphism in the Promotor Region of TNF and Bacterial Vaginosis: Preliminary Evidence of Gene-environment interaction in the Etiology of Spontaneous Preterm Birth. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2004; 190:1504-8.

Madianos PN, Lieff S, Murtha AP, Bogges KA, Auten RL Jr, Beck JD, Offenbacher S. Maternal Periodontitis and Prematurity. Annals of Periodontology 2001; 6(1): 164-74.

Madianos PN, Lieff S, Murtha AP, Bogges KA, Auten RL Jr., Beck JD, Offenbacher S. Maternal periodontitis and prematurity. Part II: maternal infection and fetal exposure. Ann Periodontol 2001; 6(1):175-182.

Manau C, Echeverria A, Agueda A, Guerriero A, Echeverria JJ. Periodontal disease definition may determine the association between periodontitis and pregnancy outcomes. J Clin Periodontol 2008; 35(5):385-97.

Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology* 2000 2007; 44:127-153.

Mealey BL, Rethman MP. Periodontal disease and diabetes mellitus. Bidirectional relationship. *Dent Today* 2003; 22:107-113.

Meurman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis and cardiovascular disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15(6):403-413.

Meyer MW, Gong K, Herzberg MC. Streptococcus sanguis-induced platelet clotting in rabbits and hemodynamic and cardiopulmonary consequences. *Infect Immun* 1998; 66(12):5906-14.

Miller WD. The human mouth as a focus of infection. *Dental Cosmos* 1891; 33:689-713.

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.

Moliterno LF, Monteiro B, Figueredo CM, Fischer RG. Association between periodontitis and low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2005; 32(8):886-90.

Moore S, Ide M, Randhawa M, Walker JJ, Reid JG, Simpson NA. An Investigation into the Association among Preterm Birth, Cytokine Gene Polymorphisms and Periodontal Disease. *BJOG* 2004; 111(2):125-32.

Moore WEC, Moore LVH. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol* 2000; 1994; 5:66-77.

Morrison J, Bergauer NK, Jacques D, Coleman SK, Stanziano GJ. Telemedicine: Cost Effective Management of High-Risk Pregnancy. *Manag Care* 2001; 10(11) 42-6, 48-9.

Dott. Giovanni Maria Luzi, "Salute dentoparodontale in gravidanza. Studio epidemiologico trasversale multicentrico nella donna puerpera al termine del periodo di gravidanza e correlazioni con l'esito della gravidanza", Tesi di dottorato in Odontostomatologia Preventiva, Università degli studi di Sassari

Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349:1269-76.

Neggens Y, Goldenberg RL. Some thoughts on Body Mass Index, micronutrient intakes and pregnancy outcomes. *J Nutr* 2003; 133:1737S-1740S.

Noack B, Klingenberg J, Weigelt J, Hoffmann T. Periodontal status and preterm low birth weight: a case control study. *J Periodontal Res* 2005; 40(4): 339-45.

O'Day MP. Cardio-respiratory physiological adaptation of pregnancy. *Semin Perinatol* 1997; 21:268-75.

Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP, and other. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998; 3(1):233-50.

Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996; 67:1103-13.

Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irvin 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, 77(12):2011-24.

Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998; 3(1):108-20.

Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodont Res* 1991; 26(3Pt2):230-42.

Perlstein MI, Bissada NF. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43:707-719.

Pitiphat W, Joshipura KJ, Gillman MW, Williams PL, Douglass CW, Richardson JW. Maternal periodontitis and adverse pregnancy outcomes. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008; 36 (1):3-11.

Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol* 2002; 7:259-274.

Saito T, Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontology* 2000 2007; 43:254-266.

Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, Offenbacher S. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol* 1997; 24:8-16.

Scannapieco FA, Papandonatos GD, Dunford RG. Associations between oral conditions and respiratory disease in a national sample survey population. *Ann Periodontol* 1998; 3:251-256.

Scannapieco FA. Position paper of the American Academy of Periodontology: Periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontol* 1998; 69: 841-850.

Seow KW. Effects of preterm birth on oral growth and development. *Australian Dental Journal* 1997; 42:(2):85-91.

Skamagas M, Breen TL, Le Roith D. Update on diabetes mellitus: prevention, treatment and association with oral diseases. *Oral Diseases* 2008; 14:105-114.

Teng AY, Taylor GW, Scannapieco FA, Kinane DF, Curtis M, Beck JD, Kogon S. Periodontal health and systemic disorders. J Can Dent Assoc 2002; 68(3):188-92.

Travis J, Pike R, Imamura T, Potempa J. The role of proteolytic enzymes in the development of pulmonary emphysema and periodontal disease. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150 143-146.

Williams CECS, Davenport ES, Sterne JAC, Sivapathasundaram V, Fearne JM, Curtis MA. Mechanism of risk in preterm low-birthweight infants. Periodontology 2000; 23:142-150.

Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. J Am Dent Assoc 2008; 139:3S-24S.

World Health Organization (1977) Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death. 9th Rev, p.773. Geneva: World Health Organization.

www.istat.it

www.ministerosalute.it

www.perio.org

Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. BJOG 2006; 113(2):135-43.

Yeo BK, Lim LP, Pasquette DW, Williams RC. Periodontal disease –The emergence of a risk for systemic conditions: Pre-term Low Birth Weight. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 111-6.

Yiorgos A, Bobetsis, Barros SP, Offenbacher S. Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications. *JAMA* 2006; 137 (10 supplement):7S-13S.