

PARODONTITE E PARTO PRETERMINE: ESISTONO CORRELAZIONI?

Nicolino Calabrese*, Antonio Calabrese*, Luigi Nibali***, Alessia Rosati**,
Evelina Ribiani**, Laura Cruciani**, Gian Carlo Di Renzo**

* NAC Ambulatorio Odontoiatrico Perugia, Italia

** Centro di Medicina Perinatale e della Riproduzione S.C. di Clinica Ostetrica e Ginecologica Università degli Studi di Perugia
Perugia, Italia

*** UCL Eastman Dental Institute Periodontology Unit' London, United Kingdom

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Nicolino Calabrese

NAC Ambulatorio Odontoiatrico, Perugia

Via Brunamonti 51, 06122 Perugia (PG) Italia

tel: +39 0755720574; fax: +39 0755729271; e-mail: nicperiodoc@hotmail.com

ABSTRACT

ABSTRACT AIM: to evaluate the association between periodontitis and preterm low birth weight **DESIGN:** observational study on 120 healthy pregnant women attending the Department of Obstetric and Gynecology at the University Hospital of Perugia, Italy.

RESULTS: all patients' teeth were examined by a single examiner, a periodontist. Two different definitions of periodontitis were adopted: they identified, respectively, 29 women (24%) and 4 women (3%) as having periodontitis. During follow-up, six patients dropped out. Out of the remaining 114 patients, one had an abortion, 20 (17%) had a preterm delivery and 13 (11%) delivered a low birth weight baby. Finally, 10 women (9%) had a preterm low birth weight baby. No association was found between any of the two adopted definitions of periodontitis and pregnancy outcome.

CONCLUSIONS: this study failed to demonstrate any association between periodontitis and preterm low birth weight. **Key words:** Preterm Low Birth Weight, Periodontitis, observational study, risk factor.

Key words: *preterm low birth weight; periodontitis; observational study; risk factor*

RIASSUNTO

Valutare la correlazione tra parodontite e parto pretermine. **STUDIO:** studio osservazionale su una popolazione di 120 gestanti, in condizioni di buona salute, che hanno partorito presso la S.C. della Clinica Ostetrica e Ginecologica, del Policlinico Monteluca (Perugia, Italia).

RISULTATI: tutte le pazienti sono state esaminate dallo stesso specialista in parodontologia. Per la definizione di parodontite sono stati utilizzati due criteri che hanno rilevato rispettivamente 29 donne (24%) e 4 (3%) affette da parodontite. Sei pazienti sono uscite dallo studio durante il follow-up. Delle rimanenti, una gravidanza è esitata in aborto mentre 20 (17%), sono esitate in parto pretermine. L'11% delle donne che hanno partorito ha avuto un bambino di basso peso. 10 donne (9%) hanno avuto un parto pretermine con basso peso. Non è stata riscontrata alcuna correlazione tra le due definizioni di parodontite e l'esito delle gravidanze.

CONCLUSIONI: questo studio non ha mostrato evidenza di correlazione tra parodontite e parto pretermine con nati di basso peso. **Parole chiave:** basso peso in parto pretermine, parodontite, studio osservazionale, fattore di rischio.

Parole chiave: *basso peso in parto pretermine; parodontite; studio osservazionale; fattore di rischio*

INTRODUZIONE

In ogni parte del mondo il peso alla nascita è uno degli elementi più importanti per determinare le possibilità di sopravvivenza, crescita e salute del neonato. La definizione internazionale di basso peso (LBW), adottata dalla 19 World Health Assembly nel '76, è quella di un peso inferiore a 2500 g. Questa complicazione ostetrica può essere la conseguenza di un parto pretermine (PTB, prima delle 37 settimane complete di gestazione) e si definisce parto pretermine con basso peso alla nascita (PLBW).

PLBW è un'importante condizione gravata da alti costi per la sanità sia a breve termine (per l'assistenza intensiva neonatale) sia a lungo

termine (per l'aumentato rischio di vari deficit neurosensoriali e problemi di sviluppo e salute in epoca adulta). Solo nel Nord America il costo delle cure mediche per questi individui supera i 5 bilioni di \$ USA ogni anno (1).

PLBW ha un'eziologia multifattoriale (combinazione di fattori genetici ambientali e sociali).

Tra i fattori di rischio materni vi sono: età (< 18 e > 36 anni), etnia africana e americana (2), basso stato socio-economico e fattori stressanti (3), scarso aumento ponderale gravidico (4), pregresso parto pretermine, aborto spontaneo e nati morti, gravidanze multiple, fumo di sigaretta durante la gravidanza (5), abuso di alcolici (6), infezioni sistemiche o locali (7).

Nonostante le migliorate conoscenze la prevalenza di PLBW nel mondo non è cambiata (8) perché nel 25-50% non è possibile identificare una causa e quindi effettuare un'efficace prevenzione (9).

La parodontite (PD) è una infezione batterica opportunistica che, causando infiammazione del parodonto (= apparato di supporto dei denti) di soggetti suscettibili, è responsabile della perdita di osso alveolare e di legamento parodontale e, in ultimo, della esfoliazione dentale. Anche la PD ha un'eziologia multifattoriale. Sono state proposte molte possibili associazioni tra infezione parodontale e salute sistemica: una sicura associazione esiste con il diabete mellito, mentre una probabile associazione potrebbe esistere con aterosclerosi ed eventi cardiovascolari (10).

La parodontite è considerata una delle infezioni che potrebbe influenzare l'outcome della gravidanza. Riportando la teoria "dell'infezione focale" originariamente nell'articolo di Miller (11), Collins e coll. (12) dimostrarono in un modello animale (criceto) che la parodontite sperimentale può portare ad LBW. Da quel momento si focalizzò la ricerca su questo argomento e vennero pubblicati molti articoli nella letteratura internazionale, con risultati conflittuali (13, 14). L'evidenza sull'associazione tra parodontite e PLBW non è univoca; come confermato in una review l'evidenza è limitata, e i migliori studi mostrano una scarsa forza di associazione (15).

Una metanalisi recentemente pubblicata (16) ha concluso che c'è bisogno di altri studi osservazionali per confermare o smentire l'associazione tra parodontite e PLBW riportata da alcuni autori. In particolare, nuovi studi osservazionali, dovrebbero adottare delle più aggiornate ed omogenee definizioni e misurazioni di parodontite e PLBW poiché esistono criteri di esclusione stretti per selezionare la popolazione dello studio. Inoltre questi studi dovrebbero tener conto di importanti fattori confondenti come l'etnia e lo stato socio-economico delle gestanti.

Considerando le raccomandazioni di March of Dimes (17), abbiamo disegnato il protocollo di questo studio osservazionale con l'obiettivo di valutare la possibile associazione tra PD e PLBW tra le gestanti che hanno partorito nel dipartimento di Medicina Perinatale del Policlinico di Monteluce (Perugia - Italia).

MATERIALI E METODI

Questo studio è di tipo cross-sectional. La popolazione è costituita da gestanti affette al servizio di Medicina Perinatale della S.C. di Clinica Ostetrica e Ginecologica, nel periodo compreso tra il 1-1-2005 e il 30-9-2006, per l'assistenza standard in gravidanza. Le pazienti sono state selezionate in base ai seguenti criteri di inclusione:

1. motivazione a partecipare allo studio
2. gruppo sanguigno Rh+
3. buone condizioni generali di salute
4. non trattamenti farmacologici in gravidanza (esclusi supplementi dietetici e terapie antibiotiche locali e/o sistemiche che, in accordo con i protocolli del dipartimento, sono state ritenute necessarie in caso di infezioni genito-urinarie)
5. gravidanza singola
6. gravidanza naturale, non trattamenti per sterilità
7. almeno 3 visite prenatali presso il dipartimento
8. normale sviluppo del feto rilevato mediante ecografia al II-III trimestre
9. presenza di almeno 3 denti in ogni quadrante (esclusi i terzi molari).

Su un totale di 559 gestanti visitate nel periodo dello studio, 120 sono state selezionate secondo i criteri di inclusione elencati sopra ed hanno preso parte al nostro studio, previo consenso scritto.

Un singolo esaminatore ha raccolto mediante un questionario i dati demografici di ogni paziente: età, gruppo etnico, storia familiare di malattie periodontali, livello soggettivo di stress, livello di istruzione, stato di fumatore e consumatore di alcol. Per ogni paziente, sono state estrapolate dalla cartella ostetrica le seguenti informazioni: numero di pregresse gravidanze, numero di gravidanze giunte a termine, numero di aborti e numero di nati vivi. In relazione alla gravidanza in corso, sono state raccolte le seguenti informazioni per ogni paziente: body mass index (BMI), epoca gestazionale, numero di visite prenatali. Inoltre, in accordo con le linee guida del Dipartimento, le pazienti sono state sottoposte ad esami del sangue di routine e tamponi microbiologici vaginali e uretrali, effettuati da personale qualificato.

In relazione alle condizioni parodontali, è stato eseguito uno esame parodontale di tutti i denti per ogni donna arruolata nello studio (analisi parziali tendono a sottostimare la prevalenza di parodontite e possono pregiudicare i risultati dello studio). Un singolo operatore specialista in parodontologia ha misurato i seguenti parametri parodontali utilizzando una sonda parodontale UNC15 (Hu-Friedy Mfg. Inc., Chicago Illinois): Indice di placca (PI) e Indice di sanguinamento marginale (BI); Profondità di sondaggio (PPD), Recessioni (REC), sanguinamento al sondaggio (BOP). In accordo con le citate misurazioni, è stato calcolato il livello clinico di attacco parodontale (CAL).

In accordo con le definizioni della 19 World Health Assembly, il parto è definito a termine quando avviene dopo la 37° settimana completa di gestazione e pretermine prima di tale epoca. I neonati vengono considerati di peso normale se al di sopra dei 2500 g, a basso peso se al di sotto di tale peso. Queste due variabili insieme definiscono il "basso peso pretermine" ovvero bambini nati prima della 37° settimana e con peso inferiore a 2500 g. Le gestanti sono state considerate affette da parodontite in base alla definizione dell'European Consensus del 2005 (18). Per la definizione sono stati considerati due criteri:

1. perdita di legamenti interprossimali $\geq$ di 3 mm in almeno 2 denti non adiacenti
2. perdita di legamenti interprossimali $\geq$ di 5 mm in $\geq$ 30% dei denti presenti.

Tutte le donne sono state seguite fino al parto e sono stati registrati i vari esiti e i pesi alla nascita. Tutti i dati sono stati inseriti in file Excel e controllati per eventuali errori. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il programma "SPSS 12.0" ed è stato fissato a 0,05 il valore "alpha". Le variabili normalmente distribuite sono state riportate come medie $\pm$ deviazioni standard e intervalli di confidenza del 95%. Le differenze tra i due gruppi (gestanti con parodontite e gestanti parodontalmente sane), in termini di outcome sono state esaminate mediante il Chi-square test. Per eliminare i fattori confondenti come l'età, il genere, l'etnia, lo stato di fumatore, il grado di istruzione e il body mass index (BMI), l'ipotesi nulla di mancanza di associazione tra parodontite ed esito della gravidanza è stata analizzata mediante "analisi multivariata". Le differenze nei parametri demografici, nei risultati ematici e microbiologici, sono state valutate mediante t-test indipendente (variabili continue) e chi-square test (variabili categoriali).

RISULTATI

Un totale di 120 gestanti ha preso parte allo studio. Di queste, 6 si sono dirette in altri ospedali per il parto e quindi non sono state sottoposte a follow-up (drop-outs). Il 68% è stato esaminato tra 21 e 31 settimane di gestazione. Le caratteristiche demografiche vengono presentate nella tabella I.

Tabella I. Caratteristiche demografiche delle pazienti arruolate nello studio.

PARAMETRI		
Età (Media ± D.S.)		29.3 ± 6.0
Etnicità (%)	Caucasica	69 (57.5%)
	Africana	22 (18.3%)
	Asiatica	8 (6.7%)
	Ispanica	21 (17.5%)
Livello di istruzione (%)	Licenza media	32 (26.7%)
	Diploma di maturità	66 (55.0%)
	Laurea	22 (18.3%)
Attività lavorativa (%)	Disoccupato	56 (46.7%)
	Lavoratore	64 (53.3%)
Fumo (%)	Mai	94 (78.3%)
	Prima della gravidanza	23 (19.2%)
	Anche in gravidanza	3 (2.5%)
Alcool (%)	Mai	92 (76.7%)
	Raramente	28 (23.3%)
BMI (Media ± D.S.)		22.4 ± 4.0

L'età media delle pazienti era 3 anni.

Il nostro studio non è omogeneo per etnia, rispecchiando la composizione multirazziale del gruppo di pazienti che afferiscono al nostro dipartimento. In particolare, la maggioranza delle donne è caucasica (57,5%), il 18,3% delle pazienti è di origine nera africana, il 6,7% è asiatica e il 17,5% di origine ispanica.

Per quanto riguarda il livello di istruzione, il 26,7% delle donne ha studiato per 8 anni o meno, il 55% ha completato le scuole superiori e il 18,3% ha una laurea.

Il 53% al momento dello studio svolgeva ancora attività lavorativa.

Le fumatrici rappresentavano una bassa percentuale: 2,5%. Il 19,2%

ha smesso di fumare subito dopo il concepimento.

Il 23% ha ammesso di bere alcolici moderatamente (e solo in occasioni sociali) e tutte le altre gestanti non hanno riferito di bere alcolici.

Il BMI medio è di 22,4.

Nella tabella II vengono riassunti i parametri clinici parodontali della popolazione in analisi. Emerge chiaramente che mentre 29 donne

(24%) sono state definite affette da parodontite in base al primo criterio dell'European Workshop on Periodontitis, solo 4 (3%) rientrano nel secondo criterio.

Su 114 gestanti, una ha avuto un aborto, 20 (17%) hanno avuto un parto pretermine. L'11% di tutte le pazienti ha avuto un neonato a basso peso. Un totale di 10 donne (9%) ha avuto un PLBW. Non si sono riscontrate associazioni tra le due definizioni di parodontite e gli esiti delle gravidanze (tabella III).

Comunque, la percentuale di parto pretermine e basso peso alla nascita aumenta tra le donne che fumano in gravidanza, che hanno un più basso grado di scolarizzazione e che presentano tamponi vaginali positivi per micoplasma (tabella IV). A causa del basso numero di partecipanti allo studio e della natura esplorativa dello stesso, non è stata possibile un'analisi statistica di questi ultimi dati.

DISCUSSIONE

In questo studio non si è riscontrata alcuna associazione tra parametri parodontali ed esiti della gravidanza, in una popolazione sana di gestanti di varie etnie. Il campione preso in esame è stato estremamente selezionato, quindi molti fattori confondenti sono stati eliminati dall'inizio o quanto meno considerati nell'analisi statistica finale. Applicando alla popolazione le due differenti definizioni di PD

(entrambi riferite ad un sondaggio completo della bocca), abbiamo provato a testare meglio la nostra ipotesi e produrre risultati più comparabili. Comunque, il nostro studio ha avuto la limitazione di includere un piccolo numero di soggetti ed un ancor più piccolo numero di donne con PD (solo 4 presentavano la malattia grave, in accordo con la seconda definizione). Di conseguenza non possiamo escludere che la parodontite grave possa associarsi a PLBW.

Gli unici fattori che sembrano associarsi all'esito della gravidanza sono il fumo ed il livello educativo (3, 5).

Inoltre abbiamo trovato associazione tra positività del tampone vaginale per micoplasma ed esito della gravidanza. In particolare, 5 su 15

Tabella II. Parametri clinici parodontali delle pazienti incluse nello studio.

PARAMETRI	MEDIA $\pm$ D.S.
Denti presenti alla prima visita	28.3 $\pm$ 3.1
Numero denti cariati	1.3 $\pm$ 1.7
Numero denti curati	4.5 $\pm$ 3.8
Numero tasche profonde $\geq$ 5 mm	64.0 $\pm$ 30.8
Profondità di sondaggio parodontale (mm)	2.3 $\pm$ 0.4
Perdita di attacco parodontale totale (LCAL) (mm)	2.9 $\pm$ 0.6
Punteggio di sanguinamento al sondaggio completo della bocca (FMBS)	44.6 $\pm$ 18.0
Punteggio di sanguinamento marginale di tutta la bocca (BI)	44.9 $\pm$ 15.1
Punteggio di placca di tutta la bocca (FMPS)	54.4 $\pm$ 13.7

(33%) donne, positive per micoplasma, hanno partorito pretermine, rispetto alle 10 su 55 (18%) donne negative per il microorganismo. Inoltre, 3 su 15 (20%) donne positive al micoplasma hanno partorito un bambino pretermine con basso peso (PLBW) rispetto a 3 su 65 (5%) delle donne negative al micoplasma. Questo è in accordo con le evidenze emerse recentemente in altri studi (19).

Offenbacher e coll. pubblicarono i primi dati clinici a supporto dell'associazione tra PLBW e parodontite: nel loro studio caso controllo su 124 gestanti o puerpere, le donne che hanno partorito un neonato PLBW, avevano una malattia parodontale molto più grave rispetto ai controlli, sebbene la classificazione del problema parodontale di queste pazienti non fosse ben chiara (20).

Tra i possibili meccanismi eziopatogenetici alla base dell'associazione tra parodontite e PLBW, Offenbacher e coll. (21) ipotizzarono un'infezione cronica asintomatica da Gram-negativi. In particolare, la traslocazione di prodotti batterici, come endotossine (LPS o lipopolisaccaridi) e l'azione di mediatori infiammatori materni come prostaglandine (PGE_2) e tumor necrosis factors (TNF- α) potrebbero determinare insorgenza del travaglio (22).

Uno studio caso-controllo incrociato su una popolazione di 110 donne thailandesi confermò che la scarsa salute parodontale materna può essere un fattore di rischio indipendente per LBW (23). Comunque, ad una più vicina osservazione, sembra che lo stato parodontale di queste donne sia stato descritto solo attraverso il CPITN (screening parziale) e quindi non in modo sufficientemente dettagliato.

Da uno studio di coorte su 213 donne, Mitchell-Lewis concluse che la terapia parodontale (istruzioni di igiene orale, detartrasi e lucidatura) riduce di circa il 29% i casi di PLBW (24). Questo studio venne condotto su una popolazione di donne molto giovani (età media 16,7 anni) provenienti da condizioni socio-economiche sfavorevoli e mostrò un alto numero di drops-out (circa il 25% delle pazienti).

Lo studio osservazionale di Jeffcoat e coll. (25), su una popolazione di 1313 donne, riporta una chiara associazione tra la presenza e la gravità della PD e conseguente parto pretermine, con una O.R. tra 4,45 e 7,07 (95% C.I.) dopo la correzione per vari fattori di rischio noti. Vanno comunque considerate le definizioni poco chiare e soggettive di gravità di malattia utilizzate dagli autori.

In un trial clinico controllato e randomizzato, Lopez e coll. (26) hanno evidenziato che la PD è un fattore di rischio indipendente per PLBW e che la terapia parodontale riduce significativamente il tasso di PLBW. Questo studio è stato interrotto precocemente (dopo aver ottenuto il risultato di 160 su 200 pazienti arruolate in ogni gruppo) e non venne completato per motivi etici. Fondamentale è che tutte le donne incluse presentavano una PD avanzata (meno di 18 denti naturali rimanenti) e provenivano da basse classi sociali.

D'altro canto, molti altri studi non hanno mostrato associazione tra parodontiti ed outcome della gravidanza.

Uno studio caso-controllo su 151 gestanti ha evidenziato che la PD poteva solo essere considerata un indicatore di rischio per LBW, così come altri fattori già noti agli ostetrici (27). Il maggiore svantaggio

Tabella III. Esito della gravidanza in relazione alle due diverse definizioni di parodontite (Chi-square-test).

		Parodontite Criterio 1			Parodontite Criterio 2		
		No parodontite	Parodontite	p=	No parodontite	Parodontite	p=
Esito della gravidanza	<i>Pretermine/ aborto (n=21)</i>	15 (71.4%)	6 (28.6%)	0.715	20 (95.2%)	1 (4.8%)	0.730
	<i>Normale (n=93)</i>	70 (75.3%)	23 (24.7%)		90 (96.8%)	3 (3.2%)	
Peso del neonato	<i>Basso peso (n=13)</i>	10 (76.9%)	3 (23.1%)	0.820	12 (92.3%)	1 (7.7%)	0.389
	<i>Normale (n=100)</i>	74 (74.0%)	26 (26.0%)		97 (97.0%)	3 (3.0%)	
PLBW	<i>Sì (n=10)</i>	7 (7.0%)	3 (3.0%)	0.742	9 (9.0%)	1 (1.0%)	0.247
	<i>No (n=103)</i>	77 (74.8%)	26 (25.2%)		100 (97.1%)	3 (2.9%)	
Totale		85 (74.6%)	29 (25.4%)		110 (96.5%)	4 (3.5%)	

Tabella IV. Esito della gravidanza in relazione a tabagismo, livello di istruzione e presenza di micoplasmi nel secreto vaginale.

		FUMO			ISTRUZIONE			PRESENZA DI MICOPLASMA	
		Mai	Pre- gravidico	Durante gravid.	Licenza media	Diploma	Laurea	Non rilevato	Rilevato
Esito della gravidanza	<i>Pretermine/ aborto (n=21)</i>	18 (85.7%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	8 (38.1%)	7 (33.3%)	6 (28.6%)	10 (66.7%)	5 (33.3%)
	<i>Normale (n=93)</i>	71 (76.3%)	21 (22.6%)	1 (1.1%)	23 (24.7%)	54 (58.1%)	16 (17.2%)	55 (84.6%)	10 (15.4%)
Peso del neonato	<i>Basso peso (n=13)</i>	11 (84.6%)	0 (0%)	2 (15.4%)	8 (61.5%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)
	<i>Normale (n=100)</i>	77 (77.0%)	22 (22.0%)	1 (1.0%)	23 (23.0%)	57 (57.0%)	20 (20.0%)	61 (84.7%)	11 (15.3%)
PLBW	<i>Sì (n=10)</i>	8 (80.0%)	0 (0%)	2 (20.0%)	5 (50.0)	4 (40.0%)	1 (10.0%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)
	<i>No (n=103)</i>	80 (77.7%)	22 (21.4%)	1 (1.0%)	26 (25.2%)	57 (55.3%)	20 (19.4%)	62 (83.8%)	12 (16.2%)

di questo tipo di studio caso-controllo è che non si può mostrare l'ordine temporale tra fattore di rischio ed evento (cioè la PD era già presente prima del PTL?)

Uno studio pilota condotto da Holbrook e coll. (28), su 96 donne sane non fu in grado di mostrare nessun legame tra malattia parodontale a basso grado e parto pretermine. In entrambi gli studi, piccoli campioni hanno influenzato il risultato finale. Inoltre, nello studio di Holbrook, a causa del tempo limitato e delle scarse risorse, tutti i parametri parodontali sono stati misurati solo su pochi denti per ogni paziente (i cosiddetti "denti di Ramfjord") (29).

I due più grandi studi prospettici sulla relazione tra PD ed outcome sfavorevoli della gravidanza sono stati condotti a Londra: il primo al Guy's and St Thomas' Hospital su una popolazione di 3738 donne (30) e il secondo al King's College Hospital su 1793 donne (31). In entrambi gli studi non è stata messa in evidenza l'associazione tra PD e PTB o LBW.

Recentemente, Michalowicz e coll. (32) hanno pubblicato i risultati di uno studio randomizzato su 823 gestanti, dal quale emergeva che il trattamento della parodontite nelle gestanti (levigatura radicolare)

migliora la salute parodontale, è sicuro ma non modifica significativamente i tassi di PTB, LBW e IUGR.

In sostanza, l'evidenza disponibile relativa alla associazione tra PD e PLBW è discordante e inconclusiva. La discrepanza tra i risultati dei vari studi si spiega con la mancanza di informazioni dettagliate sullo stato parodontale delle pazienti e con l'eterogeneità degli stati socio-economici e dei fattori etnici nelle popolazioni arruolate.

Sono, quindi, necessarie ulteriori ricerche per chiarire l'associazione tra PD e outcome sfavorevoli della gravidanza e, soprattutto studi interventzionali che stabiliscano il potenziale beneficio della terapia parodontale prima e durante la gravidanza.

Il nostro studio non è pertanto in grado di mostrare alcuna evidenza di associazione tra PD e outcome della gravidanza. Comunque, non si può escludere del tutto l'esistenza di tale associazione, magari solo in un sottogruppo di pazienti affette da parodontite grave.

Infine, questo studio conferma l'associazione tra fumo, fattori socio-economici e PLBW e mostra alcune evidenze sulla associazione tra presenza di micoplasma vaginale/uretrale e outcome della gravidanza.

BIBLIOGRAFIA

1. U.S. Congress, Office of Technology Assessment. *Neonatal intensive care for low birth infants. Costs and Effectiveness. Health Technology Case Study 38. OTA-HCS-38.* Washington, DC: OTA, 1987
2. David RJ & Collins JW. Differing birth weight among infants of US-born blacks, African-born blacks and US-born whites. *N Engl J Med* 1997; 337: 1209-14
3. Kramer MS, Seguin L, Lydon J, Goulet L. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paed Perinat Epidemiol* 2000; 14: 194-210
4. Lawoyin TO. The relationship between maternal weight gain in pregnancy, hemoglobin level, stature, antenatal attendance and low birth weight. *South-east Asian J Trop Med and Publ Health* 1997; 28: 873-76
5. Committee to Study the Prevention of Low Birthweight, Division of Health Promotion and Disease Prevention, Institute of Medicine. *Preventing Low Birthweight.* Washington, DC: National Academy Press: 1985
6. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological, stress, smoking, alcohol and caffeine. *Brit Med J* 1995; 311: 531-35
7. McDonald HM, O'Loughlin JA, Jolley P, Vigneswaran P, McDonald PJ. Vaginal infection and preterm labor. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98(5): 427-35
8. Challis JR. Understanding preterm birth. *Clin Invest Med* 2001; 24: 60-7
9. Haram K, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. *Acta Obst Gynecol Scand* 2003; 82: 687-704
10. Mattila KJ, Asikainen S, Wolf J, Jousimies-Somer H, Valtonen V, Nieminen M. Age, dental infections and coronary heart disease. *J Dent Res* 2000; 79: 756-60
11. Miller WD. The human mouth as a focus of infection. *Dental Cosmos* 1891; 33: 689-713
12. Collins JG, Smith MA, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of *Escherichia coli* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. *Infect Immun* 1994; 62: 4652-55
13. Radnai M, Gorzó I, Nagy E, Urbán E, Novák T, Pál A. A possible association between preterm birth and early periodontitis. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 736-41
14. Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Murad S, Sivapathasundram V, Curtis MA. Maternal periodontal disease and preterm low birth weight: case-control study. *J Dent Res* 2002; 81 (5): 313-18
15. Madianos PN, Bobetsis GA, Kinane DF. Is periodontitis associated with an increased risk of coronary heart disease and preterm and/or low birth weight births? *J Clin Periodontol* 2002; 29 (Suppl 3): 22-36
16. Vergnes J-N and Sixou M. Preterm low birthweight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *AJOG* 2007; 196: 135.e1-135.e7
17. Green NS, Damus KRN, Simpson JL, Iams J, Reece EA, Hobel CJ et al. and the March of Dimes Scientific Advisory Committee on Prematurity. Research agenda for preterm birth: Recommendations from the March of Dimes. *Am J Obstet Gynaecol* 2005; 193: 626-35
18. Tonetti MS, Claffey N on behalf of the European Workshop in Periodontology group C. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (Suppl. 6): 210-13
19. Kataoka S, Yamada T, Chou K, Nishida R, Morikawa M, Minami M et al. Association between preterm birth and vaginal colonization by mycoplasmas in early pregnancy. *J Clin Microbiol* 2006; 44 (1): 51-5
20. Offenbacher S, Katz bV, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R et al.. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996; 67 (Suppl 10): 1103-13
21. Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998; 3 (1): 233-50
22. Williams CE, Davenport ES, Sterne JA, Sivapathasundram V, Fearne JM, Curtis MA. Mechanism of risk in preterm low-birth weight infants. *Perio* 2000 2000; 23: 142-50
23. Dasanayake AP. Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Ann Periodontol* 1998; 3 (1): 206-11
24. 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 (1): 34-9
25. 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: 875-80
26. Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol* 2002; 73 (8): 911-24
27. Moliterno LFM, Monteiro B, da Silva Figueredo CM, Guimaraes Fisher RG. Association between periodontitis and low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 886-90
28. Holbrook WP, Oskarsdóttir A, Fridjónsson T, Einarsson H, Hauksson A, Geirsson RT. No link between low-grade periodontal disease and preterm birth: a pilot study in a healthy Caucasian population. *Acta Odontol Scand* 2004; 62: 177-79
29. Fleiss JL, Park MH, Chilton NW, Alman JE, Feldman RS, Chauncey HH. Representativeness of the "Ramfjord teeth" for epidemiologic studies of gingivitis and periodontitis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1987 Aug;15(4):221-4
30. Moore S, Ide M, Coward PY, Randhawa M, Borkowska E, Baylis R et al. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *Brit Dent J* 2004; 197: 251-58
31. Farrell S, Ide M, Wilson RF. The relationship between maternal periodontitis, adverse pregnancy outcome and miscarriage in never smokers. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 115-20
32. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE et al. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 2006; 355 (18): 1925-27