

Asociación entre periodontitis crónica, interleuquina -6 (IL-6) e índice de masa corporal (IMC) en embarazadas

Association between chronic periodontitis, interleukin-6 (IL-6) and body mass index (BMI) in pregnant women

Mella S¹, Inostroza C², Sanz A³, Quintero A³, Illanes S⁴, Carrión F⁵, Ramírez V⁶, Chaparro A³

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la condición clínica periodontal materna, el índice de masa corporal (IMC) y su variación durante el embarazo, se asocian con marcadores de inflamación sistémica: interleuquina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y proteína C reactiva (PCR) a nivel plasmático. **Material y Método:** Estudio clínico que analizó una cohorte de 56 embarazadas entre 18 y 38 años de edad (promedio 27.9 \pm 7.04 años), derivadas de la unidad de medicina perinatal en el centro de salud docente asistencial (CESA) de la Universidad de los Andes. Todas ellas consintieron voluntariamente su participación en el estudio. En cada trimestre de embarazo, se les realizó un examen periodontal completo, consistente en la determinación de los niveles de inserción clínica, profundidad al sondaje, índice de higiene y sangrado en seis sitios por cada pieza dentaria, excluyendo terceros molares. Adicionalmente, en cada control se obtuvieron muestras de sangre periférica para la determinación de los mediadores proinflamatorios mediante técnica de ELISA. El diagnóstico periodontal y los niveles de mediadores inflamatorios fueron relacionados con la variación del IMC durante el embarazo. **Resultados:** Las embarazadas con periodontitis crónica presentaron una mayor variación y aumento del índice de masa corporal ($p=0.039$) y niveles de IL-6 ($p=0.026$) en comparación con las mujeres embarazadas con gingivitis. **Conclusiones:** En esta serie de pacientes, se demostró una asociación entre el diagnóstico clínico de periodontitis durante el embarazo con un aumento plasmático de IL-6, así como también una asociación entre un aumento del IMC con los niveles plasmáticos de PCR.

Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral Vol. 4(3); 97-101, 2011.

Palabras clave: Gingivitis, periodontitis, índice de masa corporal, interleuquina-6, factor de necrosis tumoral alfa, proteína C reactiva.

ABSTRACT

Objective: To determine if maternal periodontal clinical status, body mass index (BMI) and its variation during pregnancy are associated with increased levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and C-reactive protein (CRP) in plasma. **Material and Methods:** This clinical study included a total of 56 pregnant women between 18 and 38 years old (mean 27.9 \pm 7.04 years), referred from perinatal medicine unit at health care center Universidad de los Andes. All pregnant patients consented to voluntarily participate in the study. In each trimester of pregnancy, they underwent a complete periodontal examination, involving the determination of clinical attachment levels, probing depth, bleeding and hygiene index at six sites of each tooth, excluding third molars. Additionally, in each clinical check, peripheral blood samples were taken for determination of pro-inflammatory mediators with ELISA immunoassay. Periodontal diagnosis and inflammatory mediators were the variables analyzed in relation to changes in BMI during pregnancy. **Results:** Pregnant women with chronic periodontitis had an increase and more variation of BMI ($p=0.039$) and higher levels of IL-6 ($p=0.026$) in comparison with pregnant women with gingivitis. **Conclusions:** In this series of pregnant patients the clinical diagnosis of periodontitis, with an increase in BMI are associated with increased plasma levels of IL-6 and CRP.

Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral Vol. 4(3); 97-101, 2011.

Key words: Gingivitis, periodontitis, body mass index, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, C reactive protein.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades periodontales son un conjunto de patologías que afectan a los tejidos de soporte y protección de las piezas dentarias, producidas principalmente por bacterias anaerobias gram negativas⁽¹⁾. Actualmente y según la última clasificación vigente, estas entidades claramente diferenciables tanto clínica como histológicamente se dividen a grandes rasgos en dos categorías: gingivitis y periodontitis⁽²⁾. Según lo anterior, la gingivitis es la inflamación reversible de los tejidos periodontales sin que exista pérdida de inserción conectiva y que afecta solamente a los tejidos blandos. En cambio, la periodontitis, se caracteriza por una inflamación gingival asociada a la pérdida de tejido conectivo de inserción y óseo alveolar, con la subsecuente migración apical de los

tejidos de inserción periodontal, formación de saco periodontal y pérdida de las piezas dentarias⁽³⁾.

Las bacterias ubicadas a nivel subgingival, estimulan una respuesta inmune inflamatoria en el periodonto, aumentando la síntesis y liberación de citoquinas proinflamatorias a nivel local y con capacidad de ingresar a la circulación sanguínea. El aumento sistémico de mediadores proinflamatorios, como interleuquina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y proteína C reactiva (PCR), ha sido vinculado con múltiples patologías, tales como: diabetes mellitus, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, estrés, enfermedades cardiovasculares, obesidad, y reacciones adversas durante el embarazo, que incluyen pre-eclampsia, restricción del crecimiento, parto prematuro y bajo peso al nacer del neonato⁽⁴⁻¹⁰⁾.

1. Cirujano Dentista. Universidad de los Andes. Santiago. Chile.

2. Bioquímica. Magíster en Microbiología. Centro de Investigación en Biología y Regeneración Oral (CIBRO). Facultad de Odontología, Universidad de los Andes. Santiago. Chile.

3. Cirujano Dentista. Especialista en Periodoncia. Facultad de Odontología, Universidad de los Andes. Santiago. Chile.

4. Médico Cirujano. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Santiago. Chile.

5. Bioquímico. Doctor en Inmunología. Laboratorio de Inmunología. Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Santiago. Chile.

6. Cirujano Dentista. Magíster en Salud Pública. Facultad de Odontología, Universidad de los Andes. Santiago. Chile.

Correspondencia autor: Alejandra Chaparro Padilla. chaparro.ale@gmail.com. Av. San Carlos de Apoquindo 2.200, Las Condes, Santiago, Chile. Trabajo recibido el 30/05/2011. Aprobado para su publicación el 21/08/2011. **Financiamiento:** Este estudio fue financiado por fondos de ayuda a la investigación (FAI ODO 002-08) de la Universidad de los Andes. Santiago. Chile.

Recientes investigaciones han demostrado una relación entre periodontitis y obesidad^(9,11,13,41,42,43). El tejido adiposo actuaría como órgano endocrino, secretando múltiples moléculas bioactivas, con la capacidad de actuar como citoquinas proinflamatorias y causando a nivel sistémico una inflamación de grado variable. Esto sugiere que la secreción de mediadores proinflamatorios, tales como IL-6, TNF- α y PCR, sintetizadas a nivel del tejido adiposo, podrían participar como factores co-destructivos en el daño de los tejidos de inserción periodontal a nivel local, y conjuntamente, mediadores sintetizados a nivel periodontal favorecer un estado inflamatorio de bajo grado a nivel sistémico, sugiriendo un mecanismo patofisiológico similares entre la obesidad y la periodontitis^(14,41,43).

Por otra parte, la evidencia científica sugiere que la presencia de periodontitis en embarazadas podría desencadenar parto prematuro y bajo peso al nacer del neonato^(6,8,16,17,18,19). La racionalidad de esta asociación se sustenta en el efecto proinflamatorio de las citoquinas producidas localmente en el periodonto, que al ingresar a la circulación periférica aumentarían sistémicamente la inflamación. Otra hipótesis planteada involucra los fenómenos de bacteremias causadas por patógenos periodontales ubicados a nivel del saco periodontal, con la potencialidad de colonizar órganos a distancia⁽²⁰⁾. Ambos mecanismos estimularían reacciones en cadena a nivel de la unidad feto-placentaria que podrían gatillar efectos adversos durante el embarazo^(20,21).

La periodontitis entonces, no sólo repercutiría a nivel oral con un aumento de mediadores inflamatorios producidos por el hospedero asociado a una inherente destrucción de los tejidos de soporte dentario, sino que además, presentaría efectos detectables a nivel sistémico, aumentando el riesgo de sufrir patologías de tipo crónica inflamatorias.

El objetivo del presente estudio fue determinar si existe una asociación entre la condición clínica periodontal materna, el índice de masa corporal (IMC) y su variación durante el embarazo, con los niveles plasmáticos de IL-6, TNF- α y PCR.

MATERIAL Y MÉTODO

Pacientes

Del universo de pacientes embarazadas que acudieron a control prenatal en la unidad de Medicina Perinatal del Hospital Parroquial de San Bernardo y en el Centro de Salud Docente Asistencial Universidad de los Andes (CESA) entre los años 2009 y 2010, se preseleccionaron 112 embarazadas, que se ajustaban a los criterios de inclusión de este estudio; embarazadas (primigestas o multíparas), controladas durante cada trimestre del embarazo (Semanas 11-14, 20-24 y 30-34), con factibilidad de realizarles u obtener un examen clínico periodontal completo, valores de talla, masa corporal y muestras de sangre periférica en cada trimestre del embarazo.

Los criterios de exclusión determinados fueron: ausencia de cualquier patología sistémica que contraindicara su participación, ausencia de embarazo múltiple por el riesgo inherente de parto prematuro, presencia de al menos 18 piezas dentarias, uso de cualquier tipo de terapia antimicrobiana y/o antiinflamatoria sistémica o tópica en los últimos 3 meses e historia de tratamiento periodontal previo. Cumplieron con todos los criterios de inclusión y exclusión un total de 56 embarazadas con edades entre los 18 y 38 años (promedio 27.9 ± 7.04 años).

El ingreso al estudio se desarrolló de forma voluntaria, previa firma de un consentimiento informado. Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de los Andes y todos los procedimientos realizados respetaron las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983.

Examen Periodontal

En forma posterior al primer control ginecológico y previa confirmación de embarazo mediante ecografía, se realizó un examen clínico periodontal completo (Semana de gestación: 11-14, 20-24 y 30-34).

El diagnóstico periodontal fue determinado de acuerdo a los criterios de la American Academy of Periodontology⁽⁴⁴⁾ (Tabla 1). Debido a la condición especial de las pacientes, no se tomaron radiografías. El número de dientes y los parámetros clínicos periodontales se tomaron en cada paciente. Los terceros molares se excluyeron de la evaluación porque no erupcionan adecuadamente y dificultan el registro. Todas las mediciones fueron realizadas por un periodoncista entrenado, quien fue ciego para los objetivos del estudio. Cada pieza dentaria fue evaluado para determinar la profundidad de bolsa en milímetros y el nivel de

inserción clínica (en milímetros 6 mediciones por diente-mesio bucal, bucal, distobucal, mesiolingual, lingual y distolingual con una sonda periodontal Carolina del norte (Hu-Friedy® n° 15, Chicago, IL, USA).

La profundidad del saco se determinó por la distancia entre el margen gingival hasta el fondo del surco/saco periodontal. El nivel de inserción clínica se determinó por la distancia entre la línea esmalte cemento en la corona dental y la profundidad del surco/saco periodontal. El sangrado gingival fue determinado en los mismos seis sitios que se usaron para determinar la profundidad del sondeo y fue positivo si el mismo ocurrió 15 segundos después del sondeaje. El sangrado al sondeaje se determinó como un porcentaje de los sitios con sangrado.

Tabla 1. Criterios utilizados para determinar el diagnóstico clínico periodontal según la American Academy of Periodontology⁽⁴⁴⁾.

DIAGNÓSTICO PERIODONTAL	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
Salud	Sangramiento al sondeaje < 20%. Ausencia de sacos periodontales \geq 4 mm.
Gingivitis	Sangramiento al sondeaje > 20%. Menos de 4 piezas dentarias con profundidad al sondeaje \geq 4 mm.
Periodontitis	Profundidad al Sondeaje \geq 4 mm en al menos 4 piezas dentarias.

Determinación del IMC

Durante el primer y último control ginecológico se obtuvieron la talla y la masa de cada embarazada. Luego se calcularon los valores de IMC inicial, final y el incremento en la masa corporal (Delta IMC).

Determinación del Estado Nutricional

Se realizó la obtención del estado nutricional basándose en los valores iniciales de IMC, y clasificándose según indicadores numéricos (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del estado nutricional según el índice de masa corporal (IMC).

ESTADO NUTRICIONAL	IMC (Kg/m ²)
0 Peso Normal	18.5-24.9
1 Sobrepeso o Preobesidad	25.0-29.9
2 Obesidad	\geq 30.0

Muestra de Sangre Periférica

Se obtuvo una muestra de sangre periférica por punción venosa estándar en cada trimestre del embarazo. La sangre venosa fue recolectada en tubos separadores de suero sin anticoagulante y se permitió la coagulación durante 30 minutos. El tubo se centrifugó a 2.300 rpm durante 15 minutos para separar el suero y fue almacenado a -80°C hasta su posterior análisis.

Determinación de IL-6, TNF- α y PCR Mediante Técnica de Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (ELISA)

Se realizó el análisis cuantitativo de los niveles de IL-6, TNF- α y PCR de las muestras de suero. Fueron utilizados los siguientes kit de ELISA de acuerdo a las recomendaciones del fabricante:

- Kit ELISA IL-6 (Human IL-6 ELISPOT, eBioscience, San Diego, California, USA). El límite de detección del kit fue de 2 pg/ml y el rango de la curva estándar fue de 200 pg/ml-2 pg/ml, con una sensibilidad del 98.3%.
- Kit ELISA TNF- α (Human TNF- α , eBioscience, San Diego, California, USA). El límite de detección del kit fue de 4 pg/ml y el rango de la curva estándar fue de 500 pg/ml-4 pg/ml, con una sensibilidad del 98.3%.
- Kit ELISA PCR (Human C reactive Immunoassay, R&D Systems, Minneapolis, USA). El límite de detección del kit fue de 0.010 ng/ml y el rango de la curva estándar fue de 0 ng/ml-50 ng/ml, con una sensibilidad del 98.3%.
- La lectura de todas las placas se realizó a una longitud de onda de 450 nm en un lector automático de ELISA (Microplate Reader, Elx808, BioTek Instruments, USA).

Análisis Estadístico

Las variables continuas fueron resumidas según la media y desviación estándar. Las variables categóricas fueron descritas por tablas de frecuencias. Un valor $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Los datos fueron analizados en STATA v. 10.1.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 56 mujeres embarazadas, con una edad promedio de 27.9 ± 7.04 años. El 100% de las mujeres fue diagnosticada con enfermedad periodontal. Basado en su diagnóstico clínico periodontal se subdividieron en dos grupos: el 26.8% de ellas presentó gingivitis ($n=15$) y el 73.2% periodontitis ($n=41$). La cohorte de embarazadas reclutadas se conformó por primigestas (27%) y multiparas (73%).

Al analizar la variable del IMC, existió una asociación significativa, entre el aumento de IMC en el tercer trimestre de embarazo con el diagnóstico periodontal ($p=0.039$) (Tabla 3), es decir, las embarazadas con diagnóstico de periodontitis, presentaron un aumento del IMC entre los controles del primer y tercer trimestre de embarazo (Delta IMC), mayor al de las embarazadas diagnosticadas con gingivitis (Figura 1). A su vez, también existió una asociación significativa para el estado nutricional con el diagnóstico periodontal ($p=0.028$) (Tabla 4), en otras palabras, embarazadas con diagnóstico de periodontitis, presentaron una tendencia a sobrepeso/obesidad en comparación a las embarazadas con diagnóstico de gingivitis. En general, las embarazadas con diagnóstico de periodontitis aumentaron su masa corporal en 3.0 kg más que las embarazadas que diagnosticadas con gingivitis (Figura 2).

Tabla 3. Incremento promedio del IMC entre el primer y el tercer control ginecológico, según diagnóstico periodontal.

Diagnóstico Periodontal	IMC (1) (Kg/m ²)	IMC (3) (Kg/m ²)	Delta IMC (Kg/m ₂)
Gingivitis	25.5 ± 4.8	29.6 ± 4.7	4.1 ± 0.8
Periodontitis	27.9 ± 5.1	34.1 ± 5.2	6.2 ± 1.7
			$p=0.039$

Tabla 4. Variación promedio de la masa corporal durante el embarazo, según el diagnóstico periodontal.

Diagnóstico Periodontal	Incremento Kg Embarazo
Gingivitis	11.6 ± 2.1
Periodontitis	14.6 ± 2.5
	$p=0.028$

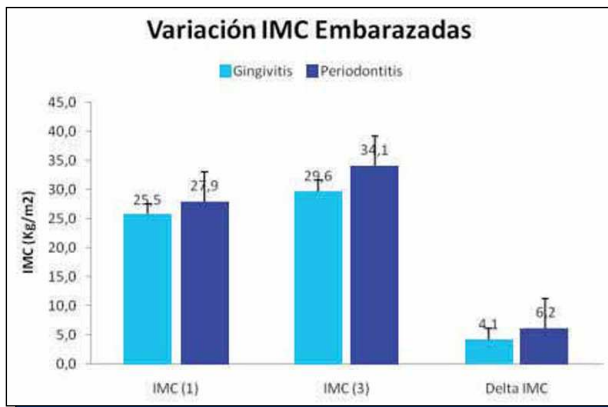


Figura 1. Incremento promedio del IMC entre el primer y el tercer control ginecológico, según diagnóstico periodontal.

IMC (1) = Índice de masa corporal 1^{er} trimestre.
 IMC (3) = Índice de masa corporal 3^{er} trimestre.
 Delta IMC = IMC (3) – IMC (1): Variación promedio del IMC entre el primer y tercer control ginecológico.

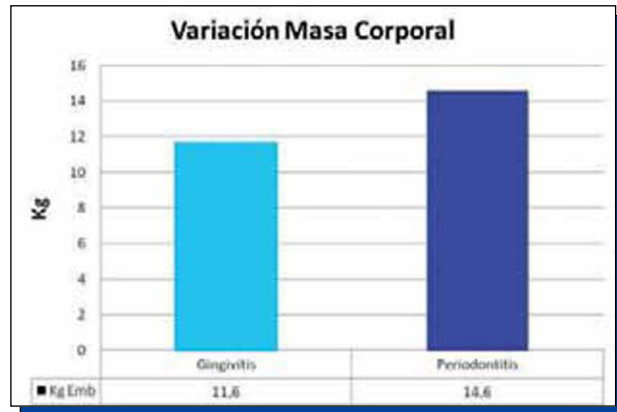


Figura 2. Variación promedio de la masa corporal durante el embarazo, según el diagnóstico periodontal.

Kg Emb = Número de kilogramos aumentados durante el embarazo.

En relación al análisis de los niveles de citoquinas a nivel plasmático, se observó una asociación significativa entre los niveles plasmáticos de IL-6 (pg/ml) con el diagnóstico periodontal ($p=0.026$) (Tabla 5), es decir, aquellas embarazadas con diagnóstico de periodontitis, presentaron niveles plasmáticos aumentados de IL-6 en relación a las embarazadas con diagnóstico de gingivitis, en forma independiente del trimestre de gestación y del IMC de las pacientes (Figura 3).

Tabla 5. Asociación entre los niveles séricos promedio de IL-6, TNF- α y PCR y el diagnóstico periodontal.

Suero	Gingivitis	Periodontitis	p
IL-6 (pg/ml)	7.1 ± 2.7	20.7 ± 3.3	0.026
TNF- α (pg/ml)	31.5 ± 4.7	29.3 ± 4.7	0.766
PCR (ng/ml)	29.3 ± 3.2	42.0 ± 3.5	0.081
LR Test vs. Linear Regression			

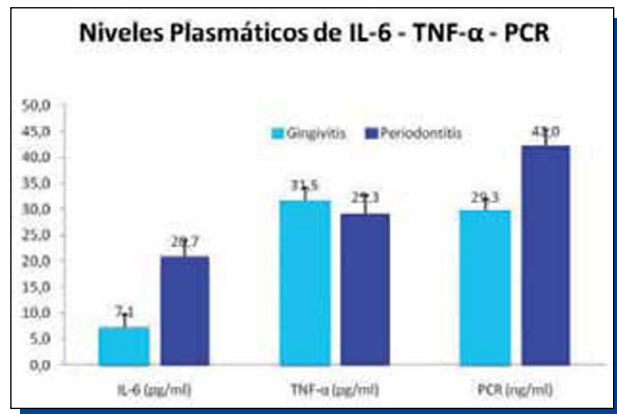


Figura 3. Asociación entre los niveles séricos promedio de IL-6, TNF- α y PCR y el diagnóstico periodontal.

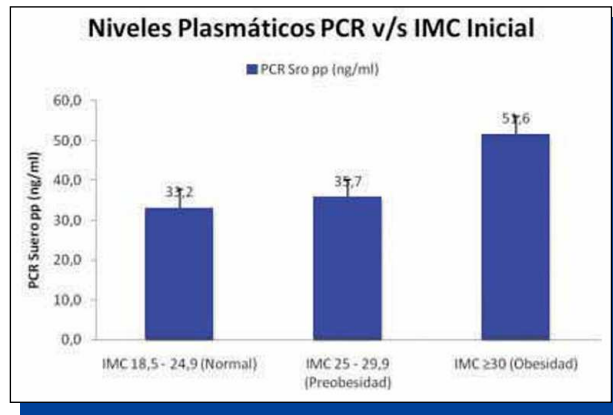
IL-6 = Interleuquina-6.
 TNF- α = Factor de necrosis tumoral alfa.
 PCR = Proteína C reactiva.

No se observó asociación significativa entre los niveles plasmáticos de TNF- α (pg/ml) con el diagnóstico periodontal (Tabla 5). Sin embargo, descriptivamente se aprecia un aumento de los niveles de TNF- α durante el tercer trimestre de embarazo en las pacientes con gingivitis y un descenso del mediador en las embarazadas con periodontitis (Figura 3).

El incremento plasmático de PCR (ng/ml), fue asociado significativamente con un IMC inicial mayor de las embarazadas ($p=0.007$) (Tabla 6), y este resultado fue independiente del diagnóstico periodontal y del trimestre de gestación (Figura 4).

Tabla 6. Asociación entre los valores de IMC inicial y los niveles séricos promedio de PCR.

IMC (Kg/m ²)	PCR Suero (ng/ml)
18.5-24.9 (Normal)	33.2 ± 5.3
25-29.9 (Preobesidad)	35.7 ± 5.2
≥30 (Obesidad)	51.6 ± 3.2
	p=0.007

**Figura 4.** Asociación entre los valores de IMC inicial y los niveles séricos promedio de PCR. IMC = Índice de Masa Corporal.

DISCUSIÓN

La asociación entre enfermedad periodontal y distintas complicaciones sistémicas es una línea de investigación actual, la cual ha generado resultados controversiales variables de la patología investigada. Específicamente, los estudios en relación a la asociación entre la enfermedad periodontal y los efectos adversos durante el embarazo, no han sido concluyente. Estos se han orientado al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en responder cómo la enfermedad periodontal podría afectar el curso del embarazo y el desarrollo de complicaciones como pre-eclampsia, parto prematuro y bajo peso al nacer^(6,8,16,18,19).

Paralelamente, evidencia científica reciente ha demostrado una asociación entre la severidad de la periodontitis con el síndrome metabólico y la obesidad, en la cual, tanto la periodontitis como el tejido adiposo visceral almacenado en la región abdominal, causarían

un aumento de moléculas plasmáticas proinflamatorias, generando inflamación sistémica de bajo grado^(41,42,43).

Sin embargo, el rol de la obesidad durante el embarazo y su relación con la enfermedad periodontal es un problema escasamente explorado.

Nuestra investigación sugiere que en esta cohorte de embarazadas, las mujeres diagnosticadas con periodontitis, presentaron mayores niveles plasmáticos de IL-6, mayor ganancia de peso, aumento en la variación del IMC y un estado nutricional asociado a una condición de preobesidad/obesidad, en comparación con las pacientes diagnosticadas con gingivitis.

Estudios reportan que pacientes con periodontitis severa se correlacionan con niveles aumentados de IL-6⁽³²⁾. Además, el aumento plasmático de IL-6 también ha sido asociado con reacciones adversas durante el embarazo como parto prematuro⁽³¹⁾. Ambos hallazgos están en concordancia con los resultados obtenidos en la presente investigación.

Adicionalmente, se observó una asociación significativa entre los mayores valores iniciales de IMC con un incremento plasmático de PCR, pero esto fue independiente del diagnóstico periodontal de las embarazadas. Esto concuerda con los reportes de niveles séricos aumentados de PCR en relación un mayor IMC y presencia de obesidad abdominal, presente tanto en hombres como en mujeres y en diversos grupos étnicos^(38,39,40).

Dentro de las limitaciones del presente estudio, se encuentra la alta prevalencia de enfermedad periodontal en el nivel socioeconómico estudiado (Niveles C3 y D), por este motivo, no fueron incluidas mujeres embarazadas sanas desde un punto de vista periodontal. Por lo tanto, es recomendable aumentar el tamaño muestral con el fin de incluir un grupo sociocultural mayor y más diverso de embarazadas, con un grupo control compatible con un estado de salud periodontal.

Frente a los resultados obtenidos en nuestro estudio, planteamos que pacientes embarazadas con diagnóstico de periodontitis y un estado nutricional de preobesidad/obesidad, podrían representar un grupo con mayor riesgo de sufrir complicaciones durante el embarazo. Sin embargo, este es un estudio de tipo preliminar y exploratorio, el cual no es concluyente y conformará parte de un estudio de mayor tamaño muestral, con un diseño apropiado y análisis exhaustivo de los mecanismos biológicos y mediadores sistémicos involucrados en la potencial asociación entre la enfermedad periodontal con el estado nutricional y efectos adversos durante el embarazo.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ninguna vinculación financiera en relación con cualquiera de los productos involucrados en este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kinane DF. Causas y etiopatogenia de la enfermedad periodontal. *Periodontol 2000* (Ed. Esp), 2002; 1: 8-20.
- Armitage G. Diagnóstico y clasificación de las enfermedades periodontales. *Periodontol 2000* (Ed. Esp), 2005; 9: 9-21.
- Jin LJ, Chiu GK, Corbet EF. Are periodontal diseases risk factors for certain systemic disorders - What matters to medical practitioners? *Hong Kong Med J*, 2003; 9: 31-37.
- Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawski EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol*, 2003; 74(5): 610-615.
- Li X, Kolltveit M, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*, 2000; 13(4): 547-558.
- Polyzos NP et al. Effect of periodontal disease treatment during pregnancy on preterm birth incidence: A metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*, 2009; 200(3): 225-232.
- Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: An overview. *Ann Periodontol*, 2001; 6: 91-98.
- Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: A systematic review. *BJOG*, 2006; 113: 135-143.
- Ylöstalo P, Suominen-Taipale L, Reunanen A, Knuutila M. Association between body weight and periodontal infection. *J Clin Periodontol*, 2008; 35: 297-304.
- Zaremba M, Górska R, Suwalski P, Kowalski J. Evaluation of the incidence of periodontitis associated bacteria in the atherosclerotic plaque of coronary blood vessels. *J Periodontol*, 2007; 78(2): 322-327.
- Formolo C, Susin C, Kuchenbecker C, Oppermann RV, Albandar J. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *Periodontol*, 2005; 76: 1721-1728.
- Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *J Dent Res*, 2001; 80(7): 1631-1636.
- Berglundh T, Donati M, Zitzmann N. Los linfocitos B en la periodontitis: ¿Amigos o enemigos? *Periodontol 2000* (Ed. Esp), 2008; 20: 33-41.
- Boesing F, Patiño J, da Silva V, Moreira E. The interface between obesity and periodontitis with emphasis on oxidative stress and inflammatory response. *International Association for the Study of Obesity*, 2009; 10: 290-297.
- Mealey BL, Moritz AJ. Influencias hormonales: Efectos de la diabetes mellitus y las hormonas sexuales esteroideas endógenas femeninas en el periodonto. *Periodontol 2000* (Ed. Esp), 2004; 7: 59-81.
- Águeda A, Echeverría A, Manau C. Association between periodontitis in pregnancy and preterm or low birth weight: Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2008; 13(9): 609-615.
- Khader YS, Ta'ani Q. Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: A meta-analysis. *J Periodontol*, 2005; 76: 161-165.
- López NJ, Smith PC, Gutiérrez J. Higher risk of preterm birth and

- low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res*, 2002; 81: 58-63.
19. Vergnes J-N, Sixou M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 196: 135.e1-135.e7.
 20. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Goldenberg RL, Hauth JC. Current evidence regarding periodontal disease as a risk factor in preterm birth. *Ann Periodontol*, 2001; 6(1): 183-188.
 21. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med*, 2008; 14: 741-751.
 22. Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol*, 2004; 31(7): 515-521.
 23. Moutsopoulos NM, Madianos PN. Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: Paradigm of periodontal infections. *Ann N Y Acad Sci*, 2006; 1088: 251-264.
 24. García RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontol 2000*, 2001; 25: 21-36.
 25. Genco R, Grossi S, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol*, 2000; 76: 2075-2084.
 26. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: A bidirectional relationship. *Odontology*, 2006; 94(1): 10-21.
 27. Laine MA. Effect of pregnancy on periodontal and dental health. *Acta Odontol Scand*, 2002; 60: 257-264.
 28. Dalla Vecchia CF, Susin C, Rösing CK, Oppermann RV, Albandar JM. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *J Periodontol*, 2005; 76: 1721-1728.
 29. Reeves AF, Rees JM, Schiff M, Hujuel P. Total body weight and waist circumference associated with chronic periodontitis among adolescents in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2006; 160: 894-899.
 30. Saito T, Shimazaki Y. Trastornos metabólicos relacionados con la obesidad y enfermedad periodontal. *Periodontol 2000* (Ed. Esp), 2008; 18: 162-170.
 31. Greig PC et al. Maternal serum interleukin-6 during pregnancy and during term and preterm labor. *Obstet Gynecol*, 1997; 90(3): 465-469.
 32. Saxlin T, Suominen-Taipale L, Leiviskä J, Jula A, Knuutila M, Ylöstalo P. Role of serum cytokines tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the association between body weight and periodontal infection. *J Clin Periodontol*, 2009; 36(2): 100-105.
 33. Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 2003; 31: 167-180.
 34. Lee HJ, Kang IK, Chung CP, Choi SM. The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol*, 1995; 22(11): 885-890.
 35. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1998; 9: 248-266.
 36. Lamster IB, Novak MJ. Host mediators in gingival crevicular fluid: Implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1992; 3(1-2): 31-60.
 37. Markou E, Eleana B, Lazaros T, Antonios K. The influence of sex steroid hormones on gingiva of women. *Open Dent J*, 2009; 3: 114-119.
 38. Khaodhiar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistrian BR. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *J Parenter Enteral Nutr*, 2004; 28(6): 410-415.
 39. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005; 69(1): 29-35.
 40. Rexrode KM, Pradhan A, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol*, 2003; 13(10): 674-682.
 41. Suvan J, D' Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obes Rev*, 2011; 12(5): 381-404.
 42. Pataro AL, Costa FO, Cortelli SC, Cortelli JR, Abreu MH, Costa JE. Association between severity of body mass index and periodontal condition in women. *Clin Oral Investig*, 2011.
 43. Morita I, Okamoto Y, Yoshii S, Nakagaki H, Mizuno K, Sheiham A, Sabbah W. Five-year incidence of periodontal disease is related to body mass index. *J Dent Res*, 2011; 90(2): 199-202.
 44. Armitage G. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology/The American Academy of Periodontology*, 1999; 4(1): 1-6.