

POGLAVLJE II. ORALNO I KARDIOVASKULARNO ZDRAVLJE

Prof. dr. med. sci. Senka Mesihović-Dinarević
prof. dr. med. sci. Lutvo Sporišević

Korelacija oralnog zdravlja i kardiovaskularnih bolesti je evaluirana u prošlosti, ali ne i uticaj majčine ishrane, njenog oralnog zdravlja na kardiovaskularni fetalni razvoj, koji može dovesti do:

- sporijeg razvoja fetusa,
- manje porođajne težine,
- kao i razlike u razvoju krvnih sudova.

Trudnoća je stanje u kome su prisutne kompleksne fizičke i psihološke promjene, koje imaju važne efekte na multiple organske sisteme.

Neki autori ukazuju na mogućnost veze između periodontalne bolesti trudnica s rizikom prijevremenog poroda, novorođenčadi male tjelesne mase i mogućih kardiovaskularnih bolesti.

Stoga je cilj istraživanja, čije rezultate predstavljemo na stranicama koje slijede, evaluacija odnosa između oralnog zdravlja majki, njihove ishrane tokom trudnoće s razvojem koronarnih i karotidnih arterija i kardiovaskularnog sistema.

Razmatranje nastanka bolesti kardiovaskularnog sistema, počecemo kratkim osvrtom razvoja bolesti ateroskelroze.

Ateroskleroza

Kardiovaskularna bolest, ateroskleroza, multifaktorijalna u svojoj etiopatogenezi, toku, posljedicama, zahtijeva djelovanje: porodičnog ljekara, ljekara, pedijatra, kardiologa, pedijatra kardiologa, neurologa, dijabetologa, endokrinologa, kardio i vaskularnog hirurga, neurohirurga, radiologa, specijalistu nuklearne medicine, epidemiologa, nutricionista, patologa, biohemičara, sa ciljem ranog otkrivanja i tretmana ateroskelroze kao i smanjenja razvoja riziko faktora za nastanak bolesti koronarnih arterija.

Patofiziologija bolesti predstavljena je oštećenjem ćelija koje su locirane u unutrašnjoj površini arterija, gdje je endotel izložen hemijskom ili mehaničkom oštećenju.

Povišen krvni kolesterol, pušenje ili povišeni homocistein (danas jedan od istraživanih uzroka ateroskleroze) su primjeri hemijskog oštećenja ćelija, kao i mehaničkog, zbog visokog krvnog pritiska, oštećenja kateterom tokom dijagnostičkih procedura čak i infekcije.

Kao prvi stepen razvoja ateroskleroze javi se “masna pruga”.

Ona je totalno reverzibilna, što znači da s prestankom aktivnosti štetnih patogena, endotelijalne ćelije se potpuno oporave. Međutim, ako se izloženost nastavi, aterosklerozni plak raste i još više sužava lumen krvnog suda.

Posljedično, smanjen protok krvi i snabdjevanje tkiva kisoenikom postaje insuficijentno. U samom krvnom sudu zbog smanjenog elasticiteta, javi se povećan krvni pritisak. Povišen krvni pritisak vodi do: pucanja krvnog suda ili njegovog raslojavanja sa stvaranjem aneurizmi ili plaka, koji mogu kalcificirati te stanjiti zid krvnog suda uz sposobnost stvaranja krvnog ugruška.

Za ateroskleroznu bolest značajniji je sastav plaka, nego njegova veličina. Rani prekursor vaskularnih promjena *subklinička ateroskleroza*, je veoma važna i upozoravajuća, jer se sam proces može stabilizirati ili čak postati reverzibilan, ukoliko je na vrijeme tretiran.

Sonografsko mjerenje zadebljanja Intime medije karotidne arterije (eng. cIMT: carotid Intima-Media-Thickness) smatra se za validan surogatni marker procjene kardiovaskularnog rizika, čime se omogućava procjena aterosklerotskih promjena, u vrlo ranom stadiju.

Oralno zdravlje

Udružnost oralnog zdravlja s aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti

Oralne bolesti su među najčešćim hroničnim nezaraznim bolestima. Oralno zdravlje je ključni pokazatelj dobrobiti i kvalitete života i usko je povezano s opštim zdravljem.

Parodontopatija je progresivno oboljenje potpornog aparata zuba. Potporni aparat zuba –parodontcijum, ima ulogu u potpori zuba i njihovom učvršćivanju u kosti. U parodontcijum spadaju: cement zuba, kost, peridontalni ligament i gingiva.

Ukoliko je i jedan od ovih elemenata ugrožen, cijeli potporni aparat ulazi u fazu propadanja. To se dešava postepeno, stoga je ovo zato progresivno oboljenje. Uzročnik parodontopatije jesu bakterije iz zubnog plaka.

Parodontopatija koja nije dijagnosticirana i liječena, postaje hronična upalna, imunološki posredovana bolest, koju karakterizira pogoršanje parodontalnog ligamenta i pridružene alveolarne kosti. Povezanost oralnih bolesti s općim zdravljem, složena je i višestruka.

Najveći broj oralnih bolesti ima zajedničke faktore rizika, uključujući:

- nezdravu prehranu s visokim udjelom šećera,
- pušenje duhana i
- prekomjernu konzumaciju alkohola osoba s kardiovaskularnim bolestima, zloćudnim tumorima, hroničnim bolestima dišnog sistema i diabetes melitusom.

Usna šupljina sastavni je dio ljudskog organizma, stoga postoji velika povezanost između oralnog zdravlja i sistemskog zdravlja. Ne samo da neke sistemske bolesti poput: dijabetesa, osteoporoze, HIV infekcije, trisomije 21 imaju predispoziciju za parodontitis, nego vrijedi i suprotno.

Sklonost ka određenim sistemskim bolestima veća je u bolesnika s parodontitisom nego u zdravih ljudi:

- hronični parodontitis faktor je rizika za buduće kardiovaskularne bolesti,
- trudnice s hroničnim parodontitisom imaju češći prijevremeni porod i
- novorođenčad imaju nisku porođajnu težinu.

Objašnjenje patofizioloških *mehanizama fokusa paradonta i sistemske bolesti* povezano je s povišenim nivoima cirkulirajućih proinflatonih citokina i prostaglandina koji potječu od: oboljelog paradonta, gram-negativnih bakterija i njihovih tvari sličnih endotoksinima, koji se pojavljuju iz subgingivalnih biofilmova, koji odmah ulaze u krvotok.

Dominantni problemi svakodnevne stomatološke prakse su: *karijes, parodontopatija, okluzijske abnormalnosti, kao i odnosa oralnog i opšteg zdravlja, te cjelovitog pristupa pacijentu.*

Karijes i parodontopatija su infektivne etiologije, stoga prevencija karijesa i parodontopatije znači sprječavanje odontogenih žarišta.

Parodontni džep faktor je rizika za razvoj ili pogoršanje sistemsko-žarišne bolesti, jer je infekcija u njemu uvijek prisutna; džepna flora je raznolika, masivna, virulentna i prodire u meku stijenu džepa, džep je pod stalnom mehaničkom stimulacijom tijekom žvakanja, gutanja i govora, a sve to pogoduje prodiranju bakterija u cirkulaciju i stvaranju prolazne bakterijemije.

Interdisciplinarna saradnja u uklanjanju mogućih negativnih učinaka parodontnih infekcija, rezultirat će boljim sistemskim zdravljem.

Dentalni karijes i peridontalna bolest najčešća su značajna oralna oboljenja, ona mogu uzrokovati i pogoršati brojne druge bolesti:

- kardiovaskularnog sistema (infektivni endokarditis, ateroskleroza, miokarditis i infarkt miokarda),
- respiratorni sistem (upala pluća, hronična opstruktivna plućna bolest, bronhijalna astma i plućni apsces),
- neurološki poremećaji (cerebralni infarkt i cerebralni apsces),
- diabetes melitus, reumatoidni artritis,
- Alzheimerova bolest,
- komplikacije trudnoće (preeklampsija, mrtvorodenče, pobačaj),
- prijevremeni porodi i niska porođajna težina, osteoporoza.

Trudnoća

Trudnoća je stanje u kojem dolazi do složenih fizičkih i fizioloških promjena koje imaju važne učinke na više organskih sistema. Visoke razine cirkulirajućeg estrogena tokom trudnoće povezane su s velikom učestalošću gingivitisa i hiperplazije gingive ili određenih oblika parodontalne bolesti. Vjeruje se da približno 40% trudnica ima određeni oblik parodontalne bolesti. Offenbacher i sur. (1996) prvi su sugerirali moguću vezu između parodontalne bolesti i rizika za porođaj djeteta male gestacijske dobi ili male porođajne težine. Mnogi istraživači sugeriraju moguću vezu između parodontalne bolesti u trudnica s rizikom od prijevremenog poroda, odnosno rođenja djece s niskom porođajnom težinom. Istraživanja pokazuju da kod trudnica s parodontalne bolesti postoji 2–7 puta veći rizik od prerano rođene djece.

Stoga, stomatolozi moraju motivirati, educirati i uputiti trudnice na viši nivo oralne higijene i popraviti sve dento-oralne lezije stomatološkim terapijskim postupcima, osobito parodontalne džepove, čime se smanjuje broj prijevremenih poroda.

Smatra se da bi u razvoju parodontalne bolesti nasljedni faktori rizika mogli imati značaj. Znanstvenici vjeruju da varijacije dezoksiribonukleinske kiseline /DNK/ sekvence utiču na individualni rizik za razvoj parodontalne bolesti, jer su otkrili da zbog varijacije genskih sekvenci, aktivnost alfa defenzina (antimikrobnih peptida prisutnih u neutrofilnim granulocitima) koja je odgovorna za uništavanje parodontopatogenih bakterija, mogla biti onemogućena. Munz i sur. otkrili su genetske lokuse povezane s osjetljivošću na

hroničnu i agresivnu parodontnu bolest gdje zbog poremećaja u kongenitalnom i stečenom imunitetu, dolazi do razvoja parodontalne bolesti.

Prematuritet

Učestalost rođenja nedonoščadi i novorođenčadi male porođajne težine je između 5–18%, ovisno o geografskom području i karakteristikama stanovništva.

Uzroci prijevremenog poroda u više od 50% slučajeva nisu poznati, a kao mogući uzroci, između ostalog, navode se: socioekonomski faktori, akutne i hronične bolesti majki, višeploidna trudnoća, akušerski uzroci, nasljedne bolesti i placentni uzroci.

Važno je identificirati *moguće faktore rizika* za prijevremeni porođaj i rođenje djece niske porođajne težine, jer je na taj način moguće značajno smanjiti učestalost prijevremenog poroda i rođenja djece niske porođajne težine, što smanjuje stopu perinatalnog mortaliteta i moguće perinatalne komplikacije.

Nedonoščad i dojenčad niske porođajne težine imaju veću učestalost faktora rizika za kardiovaskularne bolesti u odnosu na nedonoščad i djecu željene porođajne težine.

Faktori rizika za prematuritet su:

- Prethodni prijevremeni porod, višeploidne trudnoće, problemi s maternicom ili grlicem maternice /infekcije maternice, nekompetentan cerviks maternice, abrupcija posteljice, hronično visoki krvni pritisak, preeklampsija/, dijabetes, pušenje, konzimiranje alkohola, dob, nedostatak prenatalne njege, loša prehrana, neliječena infekcija. Utvrđeno je da su majke koje su rodile nedonoščad ili djeca male porođajne težine, imale značajno povišenu razinu PGE2 u gingivalnoj tekućini za razliku od majki koje su rodile djecu na vrijeme ili djecu s odgovarajućom porođajnom težinom. Tokom trudnoće postoji povećana osjetljivost na karijes zbog:
 - povećane kiselosti usne šupljine,
 - povećane potrošnje rafiniranih šećera i
 - loše oralne higijene.

Bakterije karijesa kod djece obično se prenose direktnom transmisijom putem majčine salive. Majke s visokim titrom *Streptococcus mutans* u njihovoj pljuvački, značajno će prenijeti bakterije na svoju bebu – vertikalnim prijenosom, stvarajući uslove za nastanak karijesa u ranom djetinjstvu.

Naravno, vrijeme i učestalost prijenosa bakterija, sklonost djeteta nakupljanju bakterija na zubima, sastav i protok pljuvačke djeteta, količina

rafiniranog šećera u dječjoj hrani, sve su to značajni prediktori ranog razvoja dječjeg karijesa.

Zbog nezrelosti njihovih organskih sustava, nedonošćad i dojenčad male porođajne težine spadaju u ranjivu skupinu dojenčadi – komplikacije zbog nedonošćadi vodeći su uzrok smrti djece mlađe od 5 godina. Prerano rođena djeca ili dojenčad male porođajne težine pokazuju veću učestalost kardiovaskularnih faktora rizika (pretilost, hipertenzija, dislipidemija) i diabetes melitus tipa 2.

Epidemiološke studije na životinjama ukazuju da u uslovima povišenog nivoa glukokortikoida unutar maternice tokom života programiraju osovину hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda koja igra ključnu ulogu u većoj učestalosti kardiovaskularnog rizika u nedonošćadi i djece male porođajne težine.

Osim uloge mikrobioma u ustima (mikrobiom – svi mikrobi, njihov genom i međusobna interakcija u određenom okruženju) kao faktora rizika za prijevremeni porođaj ili rođenje novorođenčeta male porođajne težine, moguće je da *mikroorganizmi usne šupljine u stanju hronične upale mogu predstavljati aterosklerotski kardiovaskularnog riziko faktor*.

Odgovarajuća prenatalna njega trebala bi uključivati oralnu njegu trudnica, tj. za trudnice, stoga je potrebno ukazati na važnost redovitog održavanja oralne higijene i potrebu za periodičnim ili onoliko često ili koliko je god potrebno, stomatoloških pregleda.

Značajan broj trudnica održava neodgovarajuće oralno zdravlje zbog: nedovoljnih posjeta stomatologu, neodgovarajuće oralne higijene, konzumacija nezdrave hrane, kao i svega što tiče na pojavu karijesa i na parodontnu bolest u trudnica.

Dostatan pregled/skrining oralnog zdravstvenog stanja trudnica, ne provodi se u svakodnevnom radu, pa bismo s pregledom statusa oralnog zdravlja u većeg broja trudnica, uključujući procjenu oralne higijene, mogli pravovremeno identificirati trudnice koje imaju zubni karijes odnosno peridontalnu bolest.

Pravovremenim liječenjem zuba mogli bismo smanjiti učestalost karijesa i peridontalne bolesti kod trudnica, a mogli bismo smanjiti i učestalost prijevremenog poroda i rođenja novorođenčadi male porođajne težine, karijesa u ranom djetinjstvu i prediktora ranog aterosklerotskog kardiovaskularnog rizika (povećan indeks tjelesne mase, krvni pritisak i zadebljanje karotidnog intima-media kompleksa).

U skupini djece koja su prerano rođena ili imaju nisku porođajnu težinu, određeni broj djece u dobi od 3 godine ima veći indeks tjelesne mase, veću vrijednost sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, kao i zadebljanje kompleksa intima-media karotidne arterije s početnim znacima bolesti kardiovaskularnog sustava.

Nedovoljan uvid u moguće patološke implikacije oralnog zdravstvenog stanja trudnica, njihovih prehrambenih navika s preuranjenom ekspresijom kardiovaskularnih faktora rizika kod djece, pokrenuo je ovo istraživanje.

Reference

1. Pezelj-Ribarić i sur. Oralno zdravlje – uvjet za opće zdravlje. Rijeka; medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2013.
2. Teles R, Wang CY. Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease. *Oral Dis* 2011;17:450–461.
3. Zoellner H. Dental infection and vascular disease. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:181–192.
4. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement* 2008;4:242–250.
5. Boggess KA, Edelstein BL. Oral health in women during preconception and pregnancy: implications for birth outcomes and infant oral health. *Matern Child Health J* 2006; 10 (5 Suppl):S169-174.
6. Hemaltha V, Manigandan T, Sarumathi T, Aarthi Nisha V, Amudhan A. Dental considerations in pregnancy – a critical review on the oral care. *J Clin Diagn Res* 2013; 7:938.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Oral health care during pregnancy and through the lifespan. Committee Opinion No. 569. *Obstet Gynecol* 2013;122:417–422.
8. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Mynor G i sur. Periodontal infection as a possible risk factor of preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996;67:1103-1113.
9. Soroey M, Avandadejo P, Savage K, Oluwole A. Association between periodontal disease and pregnancy outcomes. *Odontostomatol. Trop.* 2015; 38 (152):5-16.
10. Turton M, Africa CW. Further evidence for periodontal disease as a risk indicator for adverse pregnancy outcomes. *Int Dent J.* 2016 Dec 17. doi: 10.1111/idj.12274.
11. Trivedi S, Lal N, Singhal R. Periodontal disease during pregnancy. *J Orofacial Sci* 2015; 7:67.
12. Govindaraju P, Venugopal S, Shivakumar MA, Sethuraman S, Ramaiah SK, Mukundan S. Maternal periodontal disease and preterm birth: A case-control study. *J Indian Soc Periodontol.* 2015;19(5):512-515. doi: 10.4103/0972-124X.164751
13. Reza Karimi M, Hamissi JH, Naeini SR, Karimi M. The Relationship Between Maternal Periodontal Status of and Preterm and Low Birth Weight Infants in Iran: A Case Control Study. *Glob J Health Sci.* 2015 ;8(5):184-188. doi: 10.5539/gjhs.v8n5p184.
14. Moore S, Ide M, Coward PY, Randhawa M, Borkowska E, Baylis R, Wilson RF. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *Br Dent J.* 2004 Sep 11;197(5):251-258.

15. Ali TB, Abidin KZ. Relationship of periodontal disease to pre-term low birth weight infants in a selected population--a prospective study. *Community Dent Health*. 2012; 29(1):100-105.
16. Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Murad S, Sivapathasundram V, Curtis MA. Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *J Dent Res*. 2002;81(5):313-318.
17. Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP et al. Potential pathogenic mechanism of periodontitis pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998; 3:233-250.
18. Jeffcoat MK, Guers NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc* 2001; 132:875-880.
19. Silk H, Douglass AB, Douglass JM, Silk L. Oral health during pregnancy. *Am Physician* 2008; 77:1139-1144.
20. Haake SK, Newman MG, Nisengard RJ, Sanz M: Periodontal microbiology. *Clinical Periodontology*. Edited by: Newman MG, Takei HH, Carranza FA. 2002, Philadelphia: Saunders, 96-112.
21. Nair PNR: Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004, 15: 348-381.
22. Škrinjaric I. Prevencija oralnih bolesti u djece: U: Bralić I. i sur. Prevencija bolesti u dječjoj dobi. Medicinska naklada. Zagreb, 2014. str. 412-431.
23. World Health Organization. Preterm birth. Fact sheet. Reviewed November 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/> (pristup 10. 1. 2017).
24. Mardešić D., Benjak V. Nedonošče. U: Mardešić D. i sur. *Pedijatrija. Školska knjiga; Zagreb*, 2016. str. 389-397.
25. Crispi F, Bijmens B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F et al. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation* 2010; 121 (22): 2427-2436.
26. Barker DJ. Human growth and cardiovascular disease. *Nestle Nutr Work-shop Ser Pediatr program* 2008; 61:21-38.
27. Mitchell RN, Schoen FJ. Atherosclerosis. U: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, (ur.). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*, 8 izd. Philadelphia: WB Saunders; 2010. str. 1020-35.
28. Al-Ghamdi A, Jiman-Fatani AA, El-Banna H. Role of Chlamidia pneumoniae, helicobacter pylori and cytomegalovirus in coronary artery disease. *Pak J Pharm Sci* 2011; 24(2):95-101.
29. Bearfield C, Davenport ES, Sivapathasandaram V, Allaker RP. Possible association between amniotic fluid micro-organism infection and microflora in the mouth. *BJOG*. 2002; 109:527-533.
30. Dunlop AL, Mulle JG, Ferranti EP, Edwards S, Dunn AB, Corwin EJ. The Maternal Microbiome and Pregnancy Outcomes that Impact Infant Health: A Review. *Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses*. 2015;15(6):377-385. doi:10.1097/ANC.0000000000000218.
31. Boggess KA, Urlaub DM, Moos MK, Polinkovsky M, El-Khorazaty J, Lorenz C. Knowledge and beliefs regarding oral health among pregnant women. *J Am Dent Assoc* 2011; 142(11):1275-1282.
32. Glaziou Philippe. Samsize. Computer sample size and power. Version 06.2003. Dostupno s URL: <http://samsize.sourceforge.net/> (pristup 10.1.2017).

33. WHO. Child growth standards. WHO Anthro (version 3.2.2., January 2011) <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>
34. World Health Organization. BMI-for - age BOYS. Birth to 5 years (percentiles) Dostupno s URL: http://www.who.int/childgrowth/standards/cht_bfa_boys_p_0_5.pdf?ua=1 (pristup 10. 1. 2017).
35. World Health Organization. BMI-for - age GIRLS. Birth to 5 years (percentiles) Dostupno s URL: http://www.who.int/childgrowth/standards/cht_bfa_girls_p_0_5.pdf?ua=1 (pristup 10. 1. 2017)
36. Baylor College of medicine. USDA/ARS Children's Nutrition Research Center, Houston, Texas. Age-based Pediatric Blood Pressure Reference Charts. Dostupno s URL: <https://www.bcm.edu/bodycomplab/Flashapps/BPVAgeChartpage.html> (dostupno 10. 1. 2017).
37. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114 (2 Suppl 4 th Report) 555-576. (dostupno 10. 1. 2017).
38. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K et al: Heart disease and stroke, statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115-e 69-e171.
39. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P et al: The American Journal Cardiology and Journal of Periodontology editor's consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J. Periodontol* 2009; 80:1021-32.
40. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systemic review and meta-analyses on C reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 277-90.
41. Humphrey Li, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systemic review and meta-analyses. *J Gen Inter Med* 2008; 23:2079-86.
42. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nihali L, Donald A, Storry C, Parkae M et al: Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007; 356:911-20.
43. Pizzo G, La Cara M, Conti Nibali M, Guiglia R. Periodontitis and preterm delivery. A review of the literature. *Minerva. Stomatol* 2005; 54:1-14.
44. Srinivas SK, Sammel MD, Stamilio DM, Cothier B, Jeffcoat MK; Perry S et al: Periodontal disease and adverse pregnancy outcome: Is there an association? *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:497-e491-98.
45. Meqa et al: Periodontal disease, preterm delivery and preterm low gestational mass. *Acta stomatol Croat.* 2017; 51(1):33-40. DOI: 10.15644/asc51/1/4.
46. Mesihović-Dinarević S: "Prevention of Cardiovascular Disease from an Early Age", *Journal of Cardiovascular Disease/Diagnosis*, 2017; S:3, vol 5, issue 3, DOI: 10.4172/2329-9517.1000268, p 2-5.
47. Berenson GS, Blonde CV, Faris RP: Cardiovascular disease risk factor variable during the first year of life. *American Journal of Disease in Children*, 1979; 133:1049-1057.
48. Berenson GS, Srinivasan SR, Mac D et al: Risk factors in early life as predictors of adult heart disease: The Bogalusa heart study, *Am.J.Med.Sci.* 1989; 298:141-151.
49. Geer JC, McGill, He Strong JP: The fine structure of human atherosclerotic lesions, *An. J. Pathol.* 1961; 38:263-9.
50. Dhuper S, Buddha S, Patel S. Managing Cardiovascular Risk in Overweight Children and Adolescents. *Paediatric Drugs*, 2013, 15(3):181-90. doi: 10.1007/s40272-013-0011-y.

51. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao, Newman WP, III, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338:1650–6.
52. Vt H, T M, T S, Nisha V A, A A. Dental considerations in pregnancy-a critical review on the oral care. *J Clin Diagn Res.* 2013;7 (5):948-53.
53. Offenbacher S, Katz V, Fertik G et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol.* 1996 ; 67 (10 Suppl):1103-13.
54. Soroye M, Ayanbadejo P, Savage K, Oluwole A. Association between periodontal disease and pregnancy outcomes. *Odontostomatol Trop.* 2015 ; 38 (152):5-16.
55. Turton M, Africa CWJ. Further evidence for periodontal disease as a risk indicator for adverse pregnancy outcomes. *Int Dent J.* 2017; 67(3):148-56. doi: 10.1111/idj.12274.
56. Govindaraju P, Venugopal S, Shivakumar MA, Sethuraman S, Ramaiah SK, Mukundan S. Maternal periodontal disease and preterm birth: A case-control study. *J Indian Soc Periodontol.* 2015;19(5):512-5. doi: 10.4103/0972-124X.164751.
57. American College of Obstetricians and Gynecologists. Oral health care during pregnancy and through the lifespan. Committee Opinion No.569. *Obstet Gynecol.* 2013; 122:417-22.
58. Reza Karimi M1, Hamissi JH, Naeini SR, Karimi M. The Relation Between Maternal Periodontal Status and Preterm and Low Birth Weight Infants in Iran: A Case Control Study. *Glob J Health Sci.* 2015;8(5):184-8. doi: 10.5539/gjhs.v8n5p184.
59. Boggess KA, Edelstein BL. Oral health in women during preconception and pregnancy: implications for birth outcomes and infant oral health. *Matern Child Health J.* 2006;10 (5 Suppl):S169-74.
60. World Health Organization. Oral health. Key facts. 2018. (pristupljeno 15.1.2019) Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>
61. NSW Ministry of Health. Oral Health 2020: A Strategic Framework for Dental Health in NSW. 2014. (pristupljeno 15. 1. 2019) Dostupno na: <https://www.health.nsw.gov.au/oralhealth/Publications/progress-on-oral-health-2020.pdf>
62. Bale BF, Doneen AL, Vigerust DJ. High-risk periodontal pathogens contribute to the pathogenesis of atherosclerosis. *Postgrad Med J.* 2017;93(1098):215-20. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134279.
63. Karami S, Ghobadi N, Pakravan A, Dabirian M, Sobouti F. Periodontal Diseases and Possible Future Cardiovascular Events, Are they Related? An Overview. *J. Pediatr. Rev.* 2018; 6 (1): 44-8. doi: 10.5812/jpr.11144
64. Dörfer C, Benz C, Aida J, Campard G. The relationship of oral health with general health and NCDs: a brief review. *Int Dent J.* 2017; 67(Suppl 2):14-8. doi: 10.1111/idj.12360.
65. Munz M, Willenborg C, Richter GM et al. A genome-wide association study identifies nucleotide variants at SIGLEC5 and DEFA1A3 as risk loci for periodontitis. *Hum Mol Genet.* 2017. 26(3): 2577-88. doi: 10.1093/hmg/ddx151.
66. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD et al. American Journal of Cardiology; Journal of Periodontology. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol.* 2009 ; 80(7):1021-32. doi: 10.1902/jop.2009.097001
67. Boggess KA, Edelstein BL. Oral health in women during preconception and pregnancy: implications for birth outcomes and infant oral health. *Matern Child Health J.* 2006;10 (5 Suppl):S169-74.
68. Horton AL, Boggess KA. Periodontal disease and preterm birth. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(1):17-23, vii. doi: 10.1016/j.ogc.2011.12.008.

POGLAVLJE II.

69. Mardešić D. i Benjak V. Nedonošče. In: Mardešić D. i sur., editors. Pedijatrija. osmo prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga.; 2016. str. 389-90.
70. Crispi F, Bijmens B, Figueras F et al. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation*. 2010; 121 (22): 2427-36. doi: 10.1161/Circulation.AHA.110.937995.
71. Atherosclerosis. 2015 Feb;238(2):380-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.029. Epub 2014 Dec 24. Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology