



Η αμφίδρομη σχέση ανάμεσα στην περιοδοντική νόσο και το σακχαρώδη διαβήτη

The bidirectional relationship between periodontal disease and diabetes mellitus

Παναγιώτης Κορομάντζος¹, Φοίβος Μαδιανός²

¹Λέκτορας, ²Αναπληρωτής Καθηγητής,
Εργαστήριο Περιοδοντολογίας, Οδοντιατρική
Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

Panagiotis Koromantzios¹, Phoebus Madianos²

¹Lecturer, ²Associate Professor,
Department of Periodontology, School of
Dentistry, University of Athens, Athens, Greece

Περίληψη

Τόσο η περιοδοντική νόσος, όσο και ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), είναι χρόνια νοσήματα που προσβάλλουν μεγάλο ποσοστό του παγκόσμιου πληθυσμού. Η σχέση μεταξύ των δύο νοσημάτων και πιο συγκεκριμένα ο τρόπος με τον οποίο το ένα επηρεάζει το άλλο, έχει διερευνηθεί εκτενώς. Στα μέσα της δεκαετίας του '60 δημοσιεύτηκαν οι πρώτες εργασίες για την επίδραση του ΣΔ στην περιοδοντική υγεία των ασθενών και από τότε, ένας μεγάλος όγκος δεδομένων έχει αποδείξει ότι η βαρύτητα, η έκταση και ο ρυθμός εξέλιξης της περιοδοντικής φλεγμονής αυξάνονται στους ασθενείς με ΣΔ. Η φλεγμονή συνοδεύεται από βαρύτερη και ταχύτερη καταστροφή του φατνιακού οστού σε σχέση με αυτήν που παρατηρείται σε μη διαβητικά άτομα. Οι βιολογικοί μηχανισμοί που αιτιολογούν τη σχέση ανάμεσα στην περιοδοντική νόσο και το ΣΔ έχουν διευκρινιστεί σε μεγάλο βαθμό. Επιπρόσθετα, έχει αποδειχτεί ότι ο γλυκαιμικός έλεγχος παίζει σημαντικό ρόλο στην περιοδοντική κατάσταση των διαβητικών ασθενών.

Την τελευταία δεκαετία, η ερευνητική κοινότητα επικεντρώθηκε στην επίδραση της περιοδοντικής νόσου στο γλυκαιμικό έλεγχο. Μελέτες έχουν επιδείξει ότι οι διαβητικοί ασθενείς με προχωρημένη περιοδοντική νόσο παρουσιάζουν χειρότερο γλυκαιμικό έλεγχο και εμφανίζουν περισσότερες διαβητικές επιπλοκές συγκριτικά με άτομα που έχουν μέτρια ή καθόλου περιοδοντίτιδα. Η επίδραση της μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας στο γλυκαιμικό έλεγχο των διαβητικών ασθενών έχει επίσης μελετηθεί και τα αποτελέσματα δείχνουν ευνοϊκή επίδραση της περιοδοντικής θεραπείας, εδραιώνοντας τη συσχέτιση μεταξύ περιοδοντικής νόσου και ΣΔ. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η παράθεση σύγχρονων δεδομένων για την αμφίδρομη φύση αυτής της σχέσης με έμφαση στο ΣΔ τύπου 2, αφού προσβάλλει το 80-85% του συνόλου των διαβητικών.

Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα 2009; 20:71-84

Λέξεις κλειδιά: περιοδοντική νόσος, περιοδοντίτιδα, περιοδοντική θεραπεία, σακχαρώδης διαβήτης, υπεργλυκαιμία, γλυκαιμικός έλεγχος, φλεγμονώδεις μεσολαβητές

Abstract

Both periodontal disease and diabetes mellitus (DM) are chronic conditions that affect a large percentage of the global population. The relationship between these two disease entities, and more specifically the way one affects the other, has been researched extensively. In the mid 1960s, the first reports were published on the effect of DM on the periodontal health of patients, and since then a large body of evidence has proved that the severity, extent, and progression of periodontal inflammation is increased in patients with DM. Inflammation is accompanied by more severe and faster destruction of alveolar bone than occurs in non-diabetic subjects. The biological mechanisms that explain the relationship between periodontal disease and DM have been clarified to a large extent. In addition, glycemic control has been shown to play an important role in the periodontal condition of diabetic patients.

During the last decade, the research community has focused on the effect of periodontal disease on glycemic control. Studies have demonstrated that diabetic patients with severe periodontal disease have worse glycemic control than do those with mild or no periodontitis and that they even experience more diabetic complications. The effect that nonsurgical periodontal treatment has on the glycemic control of diabetic patients has also been studied, and the results show a favorable effect of periodontal therapy, thus establishing the association between periodontal disease and DM. The purpose of this review is to present contemporary evidence for the bidirectional nature of this relationship with emphasis on type 2 DM, as it affects 80-85% of all diabetics.

Analecta Periodontologica 2009; 20:71-84

Key words: periodontal disease, periodontitis, periodontal therapy, diabetes mellitus, hyperglycemia, glycemic control, inflammatory mediators

Εισαγωγή

Τόσο η περιοδοντική νόσος, όσο και ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελούν χρόνια νοσήματα που προσβάλλουν μεγάλο ποσοστό του παγκόσμιου πληθυσμού. Η περιοδοντική νόσος είναι μια χρόνια φλεγμονώδης πάθηση που εκδηλώνεται ως αντίδραση στα μικρόβια των οδοντικών βιοϋμένων. Η περιοδοντική νόσος μπορεί να προσβάλλει ένα μέρος ή το σύνολο των στηρικτικών περιοδοντικών ιστών με αποτέλεσμα τη φλεγμονή και την καταστροφή του φατνιακού οστού (Μαντζαβίνος και Βρότσος 2002). Ο ΣΔ είναι ένα μεταβολικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών με κύριο αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία. Ο ΣΔ αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας αφού ο αριθμός των διαβητικών ασθενών αυξάνεται συνεχώς. Στις ανεπτυγμένες χώρες προσβάλλει κατά μέσο όρο 6-8% του πληθυσμού. Το 1990, η συχνότητα εμφάνισης ΣΔ σε Έλληνες ηλικίας 50-79 ετών ήταν 7,7-19,5%, με τάσεις αύξησης (Katsilambros και συν. 1993). Επίσης, στα ποσοστά αυτά θα πρέπει να προστεθεί και ο σχετικά υψηλός αριθμός των περιπτώσεων με αδιάγνωστο ΣΔ. Στο 30% των ασθενών που πάσχουν από ΣΔ τύπου 2, η διάγνωση γίνεται τυχαία στα πλαίσια άλλου ελέγχου (π.χ. προεγχειρητικά) ή λόγω εμφάνισης μίας διαβητικής επιπλοκής (π.χ. διαταραχή όρασης) (Κατσιλάμπρος 2005). Ο αριθμός των διαβητικών ασθενών αυξάνει συνεχώς και σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, θα έχει διπλασιαστεί μέχρι το 2025 σε παγκόσμια κλίμακα. Σύμφωνα με την πρόσφατη ταξινόμηση της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA), διακρίνονται τέσσερις τύποι ΣΔ: ο ΣΔ τύπου 1, ο ΣΔ τύπου 2, ο διαβήτης κύησης και άλλοι ειδικοί τύποι (ADA 2009b).

Η σχέση μεταξύ περιοδοντικής νόσου και ΣΔ, και πιο συγκεκριμένα ο τρόπος με τον οποίο η μία πάθηση επηρεάζει την άλλη, έχει διερευνηθεί εκτενώς. Από τη δεκαετία του '60 και μετά, έχουν δημοσιευτεί στη διεθνή βιβλιογραφία εργασίες που αποδεικνύουν την επίδραση του ΣΔ στην εξέλιξη και στη βαρύτητα της περιοδοντικής νόσου και σχολιάζουν τους πιθανούς μηχανισμούς που διέπουν αυτή την αλληλεπίδραση (Glavind και συν. 1968, Cohen και συν. 1970, Sznajder και συν. 1978). Το 1993, αναφέρθηκε για πρώτη φορά ότι η περιοδοντική νόσος αποτελεί επιπλοκή του ΣΔ (Löe 1993). Επίσης, μελετήθηκε σε μικρότερη κλίμακα ο τρόπος με τον οποίο ο γλυκαιμικός έλεγχος επηρεάζει την περιοδοντική κατάσταση των διαβητικών ασθενών. Την τελευταία δεκαετία το ενδιαφέρον της έρευνας έχει στραφεί στην μελέτη της επίδρασης της περιοδοντικής νόσου στο ΣΔ, εάν δηλαδή η παρουσία φλεγμονής στους περιοδοντικούς ιστούς επηρεάζει τη βαρύτητα του ΣΔ και δυσχεραίνει το γλυκαιμικό έλεγχο των διαβητικών ασθενών, καθώς και εάν η περιοδοντική θεραπεία οδηγεί στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου.

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η παράθεση δεδομένων για την αμφίδρομη σχέση των δύο νοσημάτων και πιο συγκεκριμένα η παρουσίαση των πιο πρόσφατων στοιχείων για την επίδραση της μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας στη γλυκαιμική ρύθμιση των ασθενών με ΣΔ. Επίσης, θα γίνει σύντομη αναφορά στην επίδραση του ΣΔ και της γλυκαιμικής ρύθμισης των διαβητικών ασθενών στην περιοδοντική κατάσταση, έτσι ώστε να καταστεί σαφής η προφανής ανάγκη για περιοδοντική θεραπεία στους διαβητικούς ασθενείς. Ιδιαίτερη έμφαση θα δοθεί σε μελέτες ασθενών με ΣΔ τύπου 2, καθώς αυτός ο τύπος ΣΔ προσβάλλει το 80-85% των διαβητικών ασθενών.

Introduction

Periodontal disease and diabetes mellitus (DM) are chronic diseases that affect a large percentage of the world's population. Periodontal disease is a chronic inflammatory condition that occurs in response to dental biofilm bacteria. Periodontal disease may affect part or all of the supporting periodontal tissues, resulting in inflammation and destruction of alveolar bone (Mantzavinos and Vrotsos 2002). DM is a metabolic syndrome that is characterized by a carbohydrate, fat, and protein metabolism disorder; hyperglycemia is the main result. DM constitutes a major health problem, as the number of diabetic patients is constantly increasing. In developed countries, it affects 6-8% of the population on average. In 1990, the frequency of DM in Greek people 50-79 years of age was reported to be 7.7-19.5%, with an increasing trend (Katsilambros et al. 1993). Furthermore, the relatively high number of undiagnosed DM cases should be added to these percentages. In 30% of patients with type 2 DM, the diagnosis is made by chance as part of another check (e.g., presurgical) or because of the presence of a diabetic complication (e.g., sight disorder) (Katsilambros 2005). The number of diabetic patients continuously increases; the World Health Organization has estimated that by 2025 the number will have doubled worldwide. According to the latest classification of the American Diabetes Association (ADA), there are four types of DM: type 1 DM, type 2 DM, gestational diabetes, and other specific types (ADA 2009b).

The relationship between periodontal disease and DM, and more specifically, how the one condition affects the other, has been researched extensively. From the 1960s onwards, papers have been published in the international literature demonstrating the effect of DM on the progress and severity of periodontal disease and discussing the possible mechanisms through which this interaction takes place (Glavind et al. 1968, Cohen et al. 1970, Sznajder et al. 1978). In 1993, periodontal disease was reported for the first time as a complication of DM (Löe 1993). In addition, the way in which glycemic control affects the periodontal condition of DM patients was studied on a smaller scale. In the last decade, research interest has turned to the study of the effect of periodontal disease on DM, whether the presence of inflammation in the periodontal tissues affects the severity of DM and impedes glycemic control of diabetic patients, and whether periodontal treatment can result in better glycemic control.

The aim of this paper is to present data on the bidirectional relationship of the two diseases, more specifically, the most recent data on the effect that nonsurgical periodontal treatment has on the glycemic control of patients with DM. A short report will also be included on the effect of DM and glycemic control in diabetic patients, on the periodontal condition so as to make clear the unprecedented need for periodontal treatment in diabetic patients. Particular emphasis will be on studies of patients with type 2 DM, as this DM type affects 80-85% of diabetic patients.

Πίνακας 1. Μελέτες επίδρασης του ΣΔ τύπου 2 στην περιοδοντική κατάσταση των ασθενών

Δημοσίευση	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός (ΣΔ/μάρτυρες)	Περιοδοντολογικές παράμετροι	Εκτίμηση ΣΔ	Συμπεράσματα
Nelson και συν. 1990	Προοπτική	720/1.553	Οστική απώλεια		Αρνητική επίδραση του ΣΔ
Schlossman και συν. 1990	Συγχρονική	736/2.483	EΚΠ, οστική απώλεια		Αρνητική επίδραση του ΣΔ
Emrich και συν. 1991	Συγχρονική	254/1.088	EΚΠ, οστική απώλεια		Αρνητική επίδραση του ΣΔ
Grossi και συν. 1994	Συγχρονική	1.426/69	EΚΠ		Αρνητική επίδραση του ΣΔ
Morton και συν. 1995	Συγχρονική	24/24	ΑΑ, ΒΘ, EΚΠ		Αρνητική επίδραση του ΣΔ
Novaes και συν. 1996	Προοπτική	30/30	ΒΘ, EΚΠ	HbA1c	Αρνητική επίδραση του ΣΔ
Taylor και συν. 1998a	Προοπτική	21/338	Οστική απώλεια	HbA1c	Αρνητική επίδραση του ΣΔ
Sandberg και συν. 2000	Συγχρονική	102/102	ΑΑ, ΒΘ, οστική απώλεια	HbA1c	Αρνητική επίδραση του ΣΔ
Almas και συν. 2001	Προοπτική	20/20	CPITN	FPG	Αρνητική επίδραση του ΣΔ
Tsai και συν. 2002	Συγχρονική	4.343	ΒΘ, EΚΠ	HbA1c	Αρνητική επίδραση του ΣΔ
Campus και συν. 2005	Προοπτική	71/141	ΑΑ, ΒΘ, EΚΠ, PI	HbA1c	Αρνητική επίδραση του ΣΔ

ΑΑ: αιμορραγία στην ανίχνευση, ΒΘ: βάθος θυλάκου, EΚΠ: επίπεδα κλινικής πρόσφυσης, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, CPITN: δείκτης περιοδοντικών θεραπευτικών αναγκών κοινότητας, FPG: γλυκόζη πλάσματος νηστείας, HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, PI: δείκτης πλάκας.

Table 1. Studies on the effect of type 2 DM on the periodontal status of patients

Reference	Study design	Study population (DM/controls)	Periodontal parameters	DM assessment	Conclusions
Nelson et al. 1990	Prospective	720/1,553	Bone loss		Negative effect of DM
Schlossman et al. 1990	Cross-sectional	736/2,483	CAL, bone loss		Negative effect of DM
Emrich et al. 1991	Cross-sectional	2,54/1,088	CAL, bone loss		Negative effect of DM
Grossi et al. 1994	Cross-sectional	1,426/69	CAL		Negative effect of DM
Morton et al. 1995	Cross-sectional	24/24	BoP, CAL, PD		Negative effect of DM
Novaes et al. 1996	Prospective	30/30	CAL, PD	HbA1c	Negative effect of DM
Taylor et al. 1998a	Prospective	21/338	Bone loss	HbA1c	Negative effect of DM
Sandberg et al. 2000	Cross-sectional	102/102	BoP, PD, bone loss	HbA1c	Negative effect of DM
Almas et al. 2001	Prospective	20/20	CPITN	FPG	Negative effect of DM
Tsai et al. 2002	Cross-sectional	4,343	CAL, PD	HbA1c	Negative effect of DM
Campus et al. 2005	Prospective	71/141	BoP, CAL, PD, PI	HbA1c	Negative effect of DM

BoP: bleeding on probing, CAL: clinical attachment level, CPITN: community periodontal index of treatment needs, DM: diabetes mellitus, FPG: fasting plasma glucose, HbA1c: glycosylated hemoglobin, PI: plaque index, PD: pocket depth.

Επίδραση του ΣΔ στην περιοδοντική νόσο

Η πρώτη αναφορά για την επίδραση του ΣΔ στην περιοδοντική νόσο δημοσιεύτηκε το 1960 (Sandler και Stahl 1960). Η πλειονότητα των μελετών μέχρι και τη δεκαετία του '80 αφορούσε το ΣΔ τύπου 1 (ινσουλινοεξαρτώμενο ή νεανικό διαβήτη σύμφωνα με προηγούμενες ταξινομήσεις), κυρίως σε παιδιά και εφήβους, αν και πιο συχνά δε διευκρινιζόταν ο τύπος του ΣΔ. Λιγότερες μελέτες στη βιβλιογραφία αναφέρονται αποκλειστικά σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Στον πίνακα 1 παρατίθενται οι εργασίες που αφορούν στην επίδραση του ΣΔ τύπου 2 στην περιοδοντική νόσο.

Οι περισσότερες μελέτες που ασχολούνται αποκλειστικά με το ΣΔ τύπου 2 δεν είναι απευθείας συγκρίσιμες, λόγω διαφορών στις περιοδοντικές παραμέτρους που αξιολογήθηκαν. Ανάλογα με τη μελέτη, οι μετρήσεις αυτές περιλαμβάνουν το βάθος θυλάκου (ΒΘ), τα επίπεδα κλινικής πρόσφυσης (ΕΚΠ), την αιμορραγία στην ανίχνευση (ΑΑ), το δείκτη πλάκας (PI), το δείκτη αιμορραγίας (BI), το δείκτη περιοδοντικών θεραπευτικών αναγκών της κοινότητας (CPITN), και την ακτινογραφική οστική απώλεια. Θεωρούνται όμως επαρκείς για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων αφού οι περισσότερες χρησιμοποίησαν ικανοποιητικό πληθυσμιακό δείγμα και σωστή μεθοδολογία (Mealey και Ocampo 2007). Η δοκιμασία της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) που θεωρείται ο πιο αξιόπιστος δείκτης γλυκαιμικού ελέγχου (ADA 2009a), χρησιμοποιήθηκε στις περισσότερες μελέτες, ενώ σε μια εργασία εφαρμόστηκε και η μέτρηση γλυκόζης πλάσματος νηστείας. Η αρνητική επίδραση του ΣΔ 2 και η επιδείνωση της περιοδοντικής κατάστασης παρατηρήθηκαν σε όλες τις μελέτες (Πίνακας 1). Πιο συγκεκριμένα, αύξηση στη βαρύτητα της περιοδοντίτιδας που εκφράζεται με αυξημένο ΒΘ και απώλεια πρόσφυσης, παρατηρήθηκε σε τέσσερις μελέτες (Emrich και συν. 1991, Morton και συν. 1995, Novaes και συν. 1996, Almas και συν. 2001). Αύξηση στην επίπτωση της περιοδοντίτιδας σε διαβητικούς ασθενείς παρατηρήθηκε σε επτά μελέτες (Nelson και συν. 1990, Shlossman και συν. 1990, Emrich και συν. 1991, Morton και συν. 1995, Sandberg και συν. 2000, Tsai και συν. 2002, Campus και συν. 2005), ενώ τρεις εργασίες ανέφεραν ταχύτερη εξέλιξη περιοδοντικής βλάβης στους ασθενείς με ΣΔ (Novaes και συν. 1996, Taylor και συν. 1998a, 1998b).

Οι Emrich και συν. (1991) ανέφεραν ότι οι διαβητικοί ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο για απώλεια περιοδοντικής πρόσφυσης με αναλογία σχετικών πιθανοτήτων (OR) 2,81 (95% CI 1,9-4,1) και αυξημένη πιθανότητα απώλειας φατνιακού οστού (OR 3,43 με 95% CI 2,3-5,1) σε σχέση με μη διαβητικά άτομα, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, και στοματική υγιεινή. Σε μία εξαετή μελέτη σε ινδιάνους Pima (Βορειοαμερικανικός πληθυσμός ινδιάνων με τη μεγαλύτερη επίπτωση ΣΔ τύπου 2 στον κόσμο), αρχικά παρατηρήθηκε παρουσία περιοδοντικής νόσου στο 60% των διαβητικών ενώ για τους υγιείς το ποσοστό ήταν 36% (Nelson και συν. 1990). Μετά από παρακολούθηση 2,5 ετών, αναφέρθηκε μεγαλύτερη επίπτωση της περιοδοντικής νόσου ($\times 2,6$) σε διαβητικούς από ότι σε μη διαβητικούς ασθενείς, χωρίς διαφοροποίηση ανάμεσα σε άντρες και γυναίκες. Αν και η περιοδοντική νόσος ήταν επίσης συχνή στους μη διαβητικούς ινδιάνους Pima, ο ΣΔ τύπου 2 θεωρήθηκε ως υπολογίσιμος παράγοντας κινδύνου για την περιοδοντική νόσο. Σε άλλη μελέτη διάρκειας 2 χρόνων, οι ερευνητές συμπέραναν ότι οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 διατρέχουν τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για περαιτέρω ακτινογραφι-

Effect of DM on periodontal disease

The first report on the influence of DM on periodontal disease was published in 1960 (Sandler and Stahl 1960). The majority of studies until the 1980s generally dealt with type 1 DM (insulin-dependent or juvenile diabetes according to past classifications), mainly on children or teenagers, although most often the type of diabetes was not clarified. Fewer trials in the literature refer to patients with type 2 DM only. Table 1 shows the studies that address the influence of type 2 DM on periodontal disease.

Most of the studies addressing type 2 DM only are not directly comparable because of differences in the periodontal parameters assessed. Depending on the study, these measures include pocket depth (PD), clinical attachment level (CAL), bleeding on probing (BoP), plaque index (PI), bleeding index (BI), community periodontal index of treatment needs (CPITN) and radiographic bone loss. However, enough studies have been conducted to draw safe conclusions because most of them analyzed an adequate sample population and used correct methodology (Mealey and Ocampo 2007). Tests for glycosylated hemoglobin (HbA1c), considered the most reliable measure of metabolic control (ADA 2009a), were used in most trials; in only one study, fasting plasma glucose was also measured. A negative effect of type 2 DM and a deterioration of periodontal status were reported in all studies (Table 1). More specifically, an increase in the severity of periodontal disease expressed by elevated PD and attachment loss, was observed in four studies (Emrich et al. 1991, Morton et al. 1995, Novaes et al. 1996, Almas et al. 2001). An increase in the incidence of periodontal disease in patients with DM was observed in seven studies (Nelson et al. 1990, Shlossman et al. 1990, Emrich et al. 1991, Morton et al. 1995, Sandberg et al. 2000, Tsai et al. 2002, Campus et al. 2005), and three studies reported an enhanced rate of periodontal destruction in patients with DM (Novaes et al. 1996, Taylor et al. 1998a, 1998b).

Emrich et al. (1991) reported that patients with DM have an increased risk of periodontal attachment loss with an odds ratio (OR) of 2.81 (95% CI 1.9-4.1) and an increased risk for alveolar bone loss (OR 3.43, 95% CI 2.3-5.1) in comparison with nondiabetic patients, independent of age, sex, and oral hygiene. In a 6-year study on Pima Indians (a North American Indian population with the greatest incidence of type 2 DM in the world), periodontal disease was initially observed in 60% of people with DM, whereas it was observed in only 36% of those without DM (Nelson et al. 1990). After a 2.5-year observation period, without differentiating between sexes, a greater incidence of periodontal disease (2.6 \times) was reported in patients with DM than in those without DM. Although periodontal disease was also common in nondiabetic Pima Indians, type 2 DM was considered an accountable risk factor for periodontal disease. In another 2-year study, researchers concluded that patients with type 2 DM run a 4-fold greater risk for further radiographic

κή οστική απώλεια σε σύγκριση με υγιή άτομα (Taylor και συν. 1998a). Ένα ενδιαφέρον συμπέρασμα προέκυψε από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ τύπου 1 (Lalla και συν. 2006, 2007a, 2007b). Οι ερευνητές υποστήριξαν ότι η καταστροφή των περιοδοντικών ιστών σε ασθενείς που πάσχουν από ΣΔ, αρχίζει πολύ νωρίτερα στη διάρκεια της ζωής από ότι πιστευόταν αρχικά. Έτσι, αναφέρθηκε ότι σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ τύπου 1, η περιοδοντική καταστροφή ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με άτομα της ίδιας ηλικίας χωρίς ΣΔ (η OR κυμάνθηκε από 1,84 έως 3,72). Η διαφορά παρέμεινε στατιστικά σημαντική, ακόμα και όταν έγινε ηλικιακός διαχωρισμός (6-11 και 12-18 έτη) των παιδιών με ΣΔ.

Οι κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί μέσω των οποίων ο ΣΔ επιδρά αρνητικά στην περιοδοντική κατάσταση των διαβητικών ασθενών έχουν μελετηθεί και αποσαφηνιστεί σε μεγάλο βαθμό. Οι ίδιοι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τις μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ ισχύουν και στην αρνητική επίδραση του ΣΔ στους περιοδοντικούς ιστούς (Mealey και Rose 2008). Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι περιοδοντικές νόσοι είναι χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις μικροβιακής αιτιολογίας που προσβάλλουν τους στηρικτικούς περιοδοντικούς ιστούς και ότι η υποουλική χλωρίδα είναι παρόμοια σε άτομα με και χωρίς ΣΔ (Zambon και συν. 1988), γίνεται αντιληπτό ότι η αντίδραση του ξενιστή στα περιπαθογόνα βακτήρια είναι η αιτία για τις επιβλαβείς επιδράσεις του ΣΔ στους περιοδοντικούς ιστούς. Η παραπάνω υπόθεση υποστηρίζεται από το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΣΔ εμφανίζουν μειωμένη χημειοταξία, προσκόλληση και φαγοκυτταρική ικανότητα των ουδετερόφιλων (Karima και συν. 2005), σε συνδυασμό με αύξηση της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών και βιολογικών μεσολαβητών της φλεγμονής (Salvi και συν. 1994a, 1997b, Muller και συν. 2002, Engebretson και συν. 2004, Gyurko και συν. 2006). Η αυξημένη έκφραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (advanced glycosylation end products, AGEs) με τους αντίστοιχους υποδοχείς (RAGEs) στους περιοδοντικούς ιστούς. Η διαδικασία αυτή προκαλεί την ενεργοποίηση των RAGEs, που έχει ως αποτέλεσμα την έντονη αντίδραση του ξενιστή στα περιπαθογόνα βακτήρια, την εμφάνιση εντονότερης φλεγμονής και την ταχύτερη αποδόμηση του φατνιακού οστού. Με βάση τους προαναφερθέντες μηχανισμούς, πολλοί ερευνητές πρότειναν την υπόθεση της μειωμένης επανορθωτικής ικανότητας των περιοδοντικών ιστών σε ασθενείς με ΣΔ (Lalla και συν. 2001, Graves και συν. 2006, Liu και συν. 2006, Nassar και συν. 2007).

Ο σχηματισμός των AGEs που είναι μη αντιστρεπτός και ευθύνεται για πολλές επιπλοκές του ΣΔ, φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου. Η συσσώρευση των AGEs στους περιοδοντικούς ιστούς των διαβητικών ασθενών και η σύνδεση τους με τους RAGEs στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, των μακροφάγων και των ινοβλαστών, προκαλούν αυξημένη διαπερατότητα του τοπικού τριχοειδικού δικτύου και ενεργοποίηση των φαγοκυττάρων (Lalla και συν. 2000). Οι μεταβολές αυτές οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα μεταλλοπρωτεϊνών και προφλεγμονωδών κυτοκινών που περιλαμβάνουν την ιντερλευκίνη (IL)-6 και τον ογκονεκρωτικό παράγοντα (TNF), ενισχύοντας τη φλεγμονώδη αντίδραση του ξενιστή στα περιπαθογόνα βακτήρια.

bone loss compared with healthy people (Taylor et al. 1998a). An interesting conclusion emerged from studies that were carried out on children and teenagers with type 1 DM (Lalla et al. 2006, 2007a, 2007b). Researchers stated that the periodontal destruction in diabetic patients starts at a much earlier stage in life than was initially believed. They reported that in children and teenagers with type 1 DM, the periodontal destruction was higher in relation to people of the same age without DM (OR ranged from 1.84 to 3.72). The difference remained statistically significant, even with an age differentiation (6-11 and 12-18 years) of children with DM.

The cellular and molecular mechanisms through which DM negatively affects the periodontal condition of diabetic patients have been studied and clarified to a great extent. The same mechanisms that are in effect for the micro- and macrovascular complications of DM also apply to the negative effect of DM on periodontic tissues (Mealey and Rose 2008). Taking into account that periodontal diseases are chronic inflammatory conditions of microbial etiology that affect the supportive periodontal tissues, and because the subgingival microbiota are similar in subjects with and without DM (Zambon et al. 1988), it becomes apparent that the host reaction to the periopathogenic bacteria is the reason for the detrimental effect of DM on the periodontal tissues. This hypothesis is supported by the fact that patients with DM exhibit reduced chemotaxis and impaired activity of the neutrophils (Karima et al. 2005), paired with an increase in the production of proinflammatory cytokines and biological mediators of inflammation (Salvi et al. 1994a, 1997b, Muller et al. 2002, Engebretson et al. 2004, Gyurko et al. 2006). The increased cytokine expression is a result of the interaction between advanced glycosylation endproducts (AGEs) and the receptors of AGEs (RAGEs) on the periodontal tissues. This process causes the activation of RAGEs, which results in a severe reaction to periopathogenic bacteria, the presence of more severe inflammation, and a faster rate of alveolar bone destruction. Based on the aforementioned mechanisms, many researchers proposed the hypothesis of the impaired repair concept of periodontal tissues in patients with DM (Lalla et al. 2001, Graves et al. 2006, Liu et al. 2006, Nassar et al. 2007).

The formation of AGEs, which is nonreversible and responsible for many complications of DM, appears to play an important role in the progression of periodontal disease. The accumulation of AGEs in the periodontal tissues of diabetic patients and their binding to RAGEs on the surface of endothelial cells, macrophages, and fibroblasts, induces increased permeability of the local vasculature and activation of phagocytes (Lalla et al. 2000). These alterations result in increased levels of metalloproteinases and proinflammatory cytokines, including interleukin (IL)-6 and tumor necrosis factor (TNF), boosting the inflammatory response of the host to the periopathogenic bacteria.

Επίδραση του γλυκαιμικού ελέγχου στην περιοδοντική νόσο

Ο όρος γλυκαιμικός έλεγχος αναφέρεται στη διατήρηση της γλυκόζης πλάσματος σε φυσιολογικά επίπεδα. Υπάρχουν διάφοροι τρόποι αξιολόγησης του γλυκαιμικού ελέγχου που περιλαμβάνουν την εκτίμηση της γλυκόζης πλάσματος στο σπίτι και τη δοκιμασία της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Το γλυκόμετρο παρέχει στο σπίτι μια άμεση μέτρηση της γλυκόζης αίματος με παρακέντηση στο ακροδάχτυλο. Η μέτρηση της HbA1c αποτελεί τον πιο αξιόπιστο τρόπο παρακολούθησης και εκτίμησης του γλυκαιμικού ελέγχου, αφού παρέχει στους κλινικούς τη μέση τιμή της γλυκόζης αίματος για το τελευταίο τρίμηνο. Η φυσιολογική HbA1c είναι 6% ή λιγότερο, ενώ ο στόχος για ασθενείς με ΣΔ είναι η διατήρηση των τιμών HbA1c <7% (ADA 2009a). Οι διαβητικοί ασθενείς με HbA1c >8% χρειάζονται άμεση θεραπευτική παρέμβαση για βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (ADA 2009a).

Η συσχέτιση μεταξύ γλυκαιμικού ελέγχου των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 και έκτασης ή βαρύτητας της περιοδοντικής νόσου έχει τύχει μικρότερης προσοχής απ' ό,τι άλλες πτυχές της σχέσης των δύο νοσημάτων. Αν και οι περισσότερες σχετικές μελέτες αφορούν σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, ο Πίνακας 2 περιέχει τις μελέτες που πραγματεύονται τη σχέση μεταξύ γλυκαιμικού ελέγχου και περιοδοντικής νόσου σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.

Όπως φαίνεται από τον πίνακα 2, όλες οι μελέτες εκτός από μία (Sandberg και συν. 2000) συσχετίζουν το γλυκαιμικό έλεγχο με την έκταση της περιοδοντικής νόσου: όσο χειρότερος είναι ο γλυκαιμικός έλεγχος, τόσο αυξημένη είναι η έκταση της περιοδοντικής νόσου. Ωστόσο, οι μελέτες δεν είναι απευθείας συγκρίσιμες, κυρίως λόγω διαφορών στις περιοδοντικές παραμέτρους που αξιολογήθηκαν, αφού οι εργασίες εκτός από δύο (Ainamo και συν. 1990, Unal και συν. 1993), χρησιμοποιούν τη δοκιμασία HbA1c για το γλυκαιμικό έλεγχο. Οι Ainamo και συν. (1990) επισήμαναν ότι με την αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης πλάσματος επιδεινώνεται και η οστική απώλεια των ασθενών, αν και η δημοσίευση αφορά την παρουσίαση δύο μόνο περιστατικών.

Οι Tsai και συν. (2002) ανέλυσαν στοιχεία από την Εθνική Μελέτη Υγείας και Διατροφής των ΗΠΑ (NHANES III, 1988-1994) και συμπεριέλαβαν 4.343 άτομα ηλικίας άνω των 45 ετών. Οι ασθενείς με κακό γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c >9%) είχαν υψηλότερο επιπολασμό προχωρημένης περιοδοντικής νόσου συγκριτικά με υγιή άτομα (OR 2,9 με 95% CI 1,4-6,0), ενώ οι ασθενείς με ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο παρουσίαζαν μικρότερο κίνδυνο (OR 1,5 με 95% CI 0,9-2,7).

Επίδραση της περιοδοντικής θεραπείας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2

Κλινικές περιοδοντολογικές παράμετροι

Η δυσμενής επίδραση του ΣΔ τύπου 2 στην περιοδοντική υγεία έχει τεκμηριωθεί και αποδείχτηκε ότι σχετίζεται με το γλυκαιμικό έλεγχο. Προκύπτει λοιπόν το ερώτημα, κατά πόσο η θεραπεία της περιοδοντικής νόσου είναι αποτελεσματική σε διαβητικούς ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψη το ιατρικό υπόβαθρο και τις επιπλοκές του ΣΔ. Οι περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες για την αποτελεσματικότητα της περιοδοντικής θεραπείας σε διαβητικούς ασθενείς, αποτελούν μέρος ευρύτερων μελετών που αφορούν στη σχέση των δυο παθολογικών καταστάσεων

Effects of glycemic control on periodontal disease

Glycemic control refers to the maintenance of plasma glucose at normal concentrations. There are different ways to determine the level of glucose control, including the home blood glucose monitoring and the glycosylated hemoglobin (HbA1c) test. The glucometer provides at home an instant blood glucose level with a puncture in the fingertip. HbA1c measurement constitutes the most reliable method of monitoring and assessing glycemic control, as it gives clinicians the average blood glucose levels for the past 3 months. The normal HbA1c is 6% or less, whereas the goal for patients with DM is to maintain HbA1c values <7% (ADA 2009a). Diabetic patients with HbA1c >8% require immediate treatment to improve glycemic control (ADA 2009a).

The correlation between glycemic control of patients with type 2 DM and the extent or severity of periodontal disease has received less attention than other aspects of the relationship between the two conditions. Although most related trials refer to patients with type 1 DM, Table 2 includes the studies on the relationship between glycemic control and periodontal disease in patients with type 2 DM.

As it is evident from Table 2, all but one study (Sandberg et al. 2000) correlate glycemic control with the extent of periodontal disease: the worse the glycemic control of the patients, the greater the extent of periodontal disease. However, the studies are not directly comparable mostly because of differences in the periodontal parameters assessed, as all articles with the exception of two (Ainamo et al. 1990, Unal et al. 1993) use the HbA1c test for glycemic control. Ainamo et al. (1990) noted that alveolar bone loss is correlated with elevated plasma glucose level, although the paper is a report of only two cases.

Tsai et al. (2002) analyzed data from the US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988-1994) and included 4,343 participants over 45 years old. Patients with poorly controlled DM (HbA1c >9%) presented a higher prevalence of severe periodontal disease compared with people without DM (OR 2.9, 95% CI 1.4-6.0), whereas patients with satisfactory glycemic control had a lower risk (OR 1.5, 95% CI 0.9-2.7).

Effect of periodontal treatment on patients with type 2 DM

Clinical periodontal parameters

The negative effect of type 2 DM on periodontal health has been established and proven to be correlated to glycemic control. The question that therefore arises is whether the treatment of periodontal disease is effective in diabetic patients, considering the medical background and complications of DM. Most studies published on the effectiveness of periodontal treatment in diabetic patients are parts of broader trials on the relationship between the two pathologic

Πίνακας 2. Μελέτες συσχέτισης γλυκαιμικού ελέγχου και περιοδοντικής νόσου

Δημοσίευση	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός (ΣΔ/μάρτυρες)	Περιοδοντολογικές παράμετροι	Εκτίμηση ΣΔ	Συσχέτιση περιοδοντίτιδας και γλυκαιμικού ελέγχου
Ainamo και συν. 1990	Περιστατικά	2	ΒΘ, ΕΚΠ	Γλυκόζη πλάσματος	NAI
Unal και συν. 1993	Συγχρονική		ΒΘ	Φρουκτοζαμίνη	NAI
Novaes και συν. 1996	Προοπτική	30/30	ΒΘ, ΕΚΠ	HbA1c	NAI
Taylor και συν. 1998a	Προοπτική	21/338	Οστική απώλεια	HbA1c	NAI
Sandberg και συν. 2000	Συγχρονική	102/102	BI, ΒΘ, οστική απώλεια	HbA1c	OXI
Tsai και συν. 2002	Συγχρονική	4.343	ΒΘ, ΕΚΠ	HbA1c	NAI

ΒΘ: βάθος θυλάκου, ΕΚΠ: επίπεδα κλινικής πρόσφυσης, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, BI: δείκτης αιμορραγίας, HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

Table 2. Studies on the correlation of glycemic control and periodontal disease

Reference	Study design	Study population (DM/controls)	Periodontal parameters	DM assessment	Correlation of periodontitis and glycemic control
Ainamo et al. 1990	Case report	2	CAL, PD	Plasma glucose	YES
Unal et al. 1993	Cross-sectional		PD	Fructosamine	YES
Novaes et al. 1996	Prospective	30/30	CAL, PD	HbA1c	YES
Taylor et al. 1998a	Prospective	21/338	Bone loss	HbA1c	YES
Sandberg et al. 2000	Cross-sectional	102/102	BI, PD, bone loss	HbA1c	NO
Tsai et al. 2002	Cross-sectional	4,343	CAL, PD	HbA1c	YES

BI: bleeding index, CAL: clinical attachment level, DM: diabetes mellitus, HbA1c: glycosylated hemoglobin test, PD: pocket depth.

Πίνακας 3. Μελέτες επίδρασης περιοδοντικής θεραπείας στην περιοδοντική κατάσταση ασθενών με ΣΔ τύπου 2

Δημοσίευση	Τύπος μελέτης (διάρκεια)*	Πληθυσμός (ΣΔ/μάρτυρες)	Περιοδοντική θεραπεία	Περιοδοντολογικές παράμετροι	Αποτελέσματα
Tervonen και συν. 1991	Προοπτική (4)	34/45	SRP	ΒΘ, ΕΚΠ	Καμία διαφορά
Westfelt και συν. 1996	Προοπτική (60)	20/20	SRP	ΒΘ, ΕΚΠ, PI	Καμία διαφορά
Tervonen και συν. 1997	Προοπτική (12)	36/10	SRP	AA, ΒΘ, ΕΚΠ, PI υποουλική τρυγία	Ταχεία υποτροπή σε αρρυθμιστο ΣΔ
Christgau και συν. 1998	Προοπτική (4)	20 ΣΔ τύπου 1/20	SRP	AA, ΒΘ, ΕΚΠ, BI, PI	Καμία διαφορά
Faria-Almeida και συν. 2006	Προοπτική (6)	10/10	SRP	AA, ΒΘ, ΕΚΠ, ΥΦ, PI	Στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο στο ΒΘ
Da Cruz και συν. 2008	Προοπτική (3)	10/10	SRP (1 συνεδρία)	ΒΘ, ΕΚΠ, ΥΦ, GI, PI	Καμία διαφορά

*Διάρκεια σε μήνες, AA: αιμορραγία στην ανίχνευση, ΒΘ: βάθος θυλάκου, ΕΚΠ: επίπεδα κλινικής πρόσφυσης, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, ΥΦ: υφίζηση ούλων, BI: δείκτης αιμορραγίας, GI: ουλικός δείκτης, PI: δείκτης πλάκας SRP: αποτρίγωση και ριζική απόξεση.

Table 3. Studies on the effect of periodontal treatment on the periodontal status of patients with type 2 DM

Reference	Study design (duration)*	Study population (DM/controls)	Periodontal therapy	Periodontal parameters	Results
Tervonen et al. 1991	Prospective (4)	34/45	SRP	CAL, PD	No difference
Westfelt et al. 1996	Prospective (60)	20/20	SRP	CAL, PD, PI	No difference
Tervonen et al. 1997	Prospective (12)	36/10	SRP	BoP, CAL, PD, PI subgingival calculus	Fast recurrence in poorly controlled DM
Christgau et al. 1998	Prospective (4)	20 type 1 DM/20	SRP	BoP, CAL, PD, BI, PI	No difference
Faria-Almeida et al. 2006	Prospective (6)	10/10	SRP	BoP, CAL, PD, PI, REC	Statistically significant difference only in PD
Da Cruz et al. 2008	Prospective (3)	10/10	SRP (1 session)	CAL, PD, GI, PI, REC	No difference

*Duration in months, BI: bleeding index, BoP: bleeding on probing, CAL: clinical attachment level, DM: diabetes mellitus, GI: gingival index, PI: plaque index, PD: pocket depth, REC: gingival recession, SRP: scaling and root planing.

και συνεπώς υπάρχει μεγάλη διαφοροποίηση στη μεθοδολογία που ακολουθείται. Αν και ο αριθμός των διαθέσιμων εργασιών θεωρείται σχετικά μικρός, όλες συμπεραίνουν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην ανταπόκριση στην περιοδοντική θεραπεία μεταξύ ρυθμισμένων διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών (Πίνακας 3). Μόνο μία μελέτη ανέφερε στατιστικά καλύτερα αποτελέσματα ΒΘ για την ομάδα ελέγχου των μη διαβητικών ασθενών μετά από περίοδο επανάκλησης 6 μηνών (Faria-Almeida και συν. 2006). Ωστόσο, η συγκεκριμένη μελέτη δεν ήταν τυχαιοποιημένη και περιέλαβε μικρό δείγμα πληθυσμού (10 υγιείς και 10 διαβητικούς ασθενείς). Σε μία προοπτική μελέτη με καλά ελεγχόμενους διαβητικούς, τα αποτελέσματα της περιοδοντικής θεραπείας που περιλάμβανε συνδυασμό μη χειρουργικής και χειρουργικής θεραπείας διατηρήθηκαν για διάστημα 5 ετών, εφόσον οι ασθενείς ακολουθούσαν σχολαστικά την υποστηρικτική περιοδοντική θεραπεία (Westfelt και συν. 1996). Η μακροχρόνια διατήρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος είναι δυσκολότερη σε ασθενείς χωρίς αποτελεσματικό γλυκαιμικό έλεγχο (Tervonen και Karjalainen 1997).

Γλυκαιμικός έλεγχος

Με δεδομένη, όπως προαναφέρθηκε την αρνητική επίδραση που έχει η παρουσία του ΣΔ, και ειδικότερα του ΣΔ τύπου 2 στην επίπτωση, βαρύτητα και εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου, οι ερευνητές διατύπωσαν υποθέσεις εργασίας και πραγματοποίησαν μελέτες για να αποσαφηνίσουν την επίδραση της περιοδοντικής θεραπείας στο γλυκαιμικό έλεγχο των διαβητικών ασθενών. Οι ερευνητές θεώρησαν ότι η άρση ή μείωση της φλεγμονής από τους περιοδοντικούς ιστούς μπορεί να βοηθήσει στον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο των διαβητικών ατόμων. Επίσης, προτάθηκε ότι οι φλεγμαίνοντες περιοδοντικοί ιστοί λειτουργούν ως ένας «ενδοκρινής αδένας» που παράγει βιολογικούς μεσολαβητές της φλεγμονής όπως ο TNF- α και η IL-1, οι οποίοι, με τη σειρά τους, έχει αποδειχτεί ότι παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό των λιπών και μειώνουν τη δράση της ινσουλίνης (Grossi και Genco 1998). Αυτή η διαδικασία έχει σαν αποτέλεσμα την αρνητική επίδραση της περιοδοντικής νόσου στη βαρύτητα του ΣΔ και τη δυσκολία διατήρησης ικανοποιητικού γλυκαιμικού ελέγχου.

Σε μία μελέτη διάρκειας 6 ετών με δύο ομάδες 39 διαβητικών ασθενών, οι Thorstensson και συν. (1996) ανέφεραν ότι η ομάδα με την προχωρημένη περιοδοντική νόσο παρουσίασε περισσότερες διαβητικές επιπλοκές (καρδιαγγειακές και νεφρικές παθήσεις) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου των διαβητικών ασθενών που είχαν ουλίτιδα ή μέτρια περιοδοντίτιδα. Σε άλλη μελέτη με πληθυσμό 80 ασθενών, οι Taylor και συν. (1996) διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και προχωρημένη περιοδοντική νόσο είχαν 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν δυσχέρεια στο γλυκαιμικό έλεγχο σε σχέση με διαβητικούς ασθενείς χωρίς προχωρημένη περιοδοντίτιδα.

Σε προοπτική έρευνα 11 ετών με 628 τύπου 2 διαβητικούς ινδιάνους Pima που είχε σκοπό να καθορίσει εάν η περιοδοντική νόσος αποτελεί προγνωστικό παράγοντα θανάτου σε διαβητικούς ασθενείς, οι Saremi και συν. (2005) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με προχωρημένη περιοδοντική νόσο είχαν 3,2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα (95% CI 1,1-9,3) θανάτου από καρδιακή ή νεφρική νόσο σε σχέση με ασθενείς που παρουσίασαν καθόλου, αρχόμενη, ή μέτρια περιοδοντική νόσο. Η επίδραση της περιοδοντικής νόσου θα πρέπει να θεωρείται ως συμπληρω-

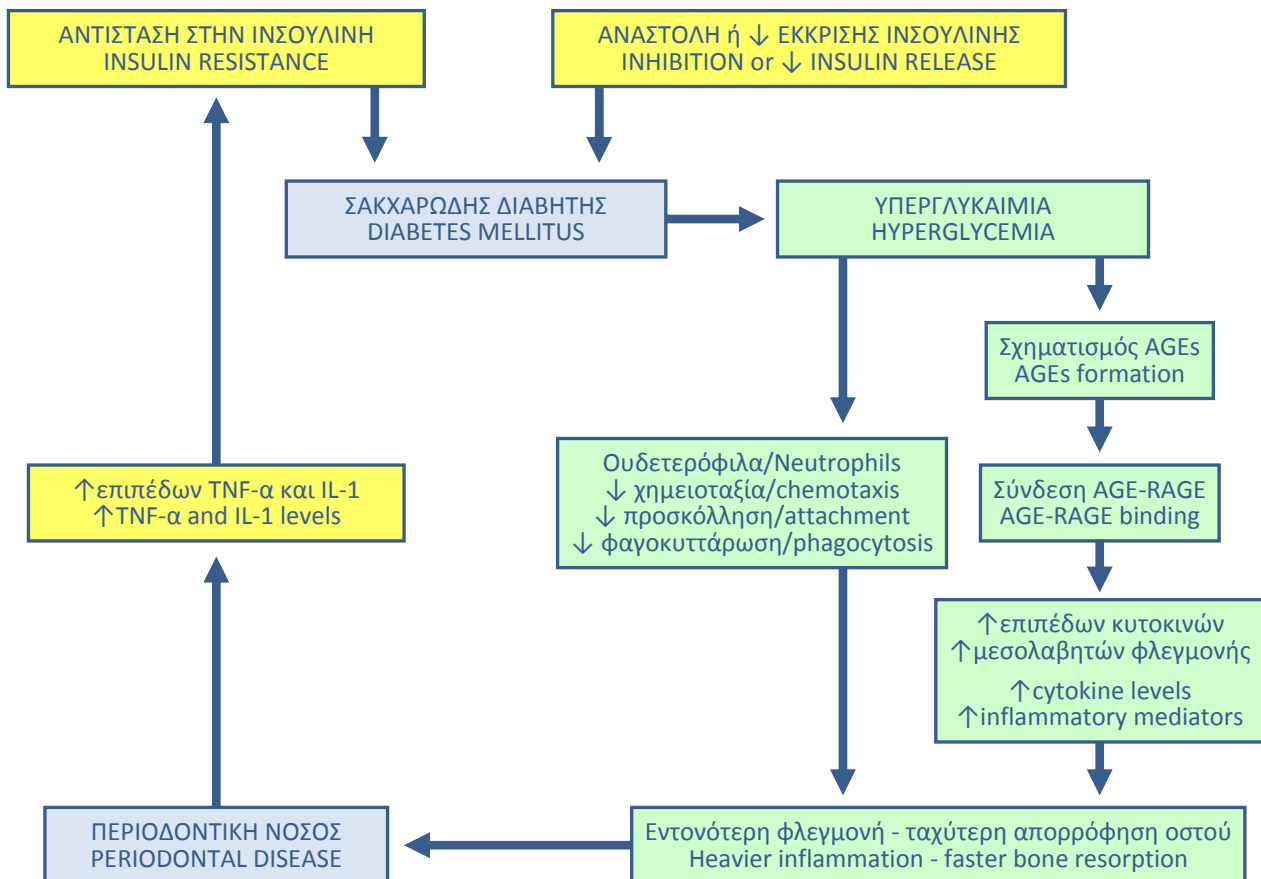
conditions, and, therefore, there is a great diversity in the methodology employed. Although the number of available studies is considered relatively low, they all conclude that there is no statistically significant difference in the response to periodontal treatment between controlled diabetic patients and nondiabetic patients (Table 3). Only one study reported statistically better PD outcomes for the control group of nondiabetic patients after a 6-month reexamination period (Faria-Almeida et al. 2006). However, this study was not randomized and included a small sample size (10 healthy and 10 diabetic patients). In a prospective study on well-controlled diabetic patients, the results of periodontal treatment that included a combination of surgical and nonsurgical therapy could be maintained for 5 years if the patients strictly followed the supportive periodontal therapy (Westfelt et al. 1996). Long-term maintenance of the therapeutic result is more difficult in patients who do not maintain good glycemic control (Tervonen and Karjalainen 1997).

Glycemic control

Given the above-mentioned negative effect of DM, and more specifically type 2 DM, on the extent, severity, and progression of periodontal disease, researchers developed working hypotheses and undertook investigations to study the effect of periodontal treatment on the glycemic control of diabetic patients. Investigators considered that the elimination or reduction of inflammation from the periodontal tissues can assist in the glycemic control of the diabetic patients. It was also suggested that the inflamed periodontal tissues appeared to be functioning as an “endocrine gland” that produces biological mediators of inflammation such as TNF- α and IL-1, which, in turn, have been shown to intervene in the metabolism of lipids and decrease insulin action (Grossi and Genco 1998). This process results in a negative effect of periodontal disease on the severity of DM and difficulty in maintaining satisfactory glycemic control.

In a 6-year study with two groups of 39 DM patients, Thorstensson et al. (1996) reported that the group with severe periodontal disease exhibited more diabetic complications (cardiovascular and kidney conditions) compared with the control group of diabetic patients with gingivitis or mild periodontitis. In another study carried out on 80 patients, Taylor et al. (1996) noted that patients with type 2 DM and severe periodontal disease had a sixfold risk of experiencing difficulty in glycemic control compared with patients who have DM without severe periodontal disease.

In a prospective 11-year study with 628 type 2 diabetic Pima Indians that aimed to determine whether periodontal disease is a prognostic factor for death in patients with DM, Saremi et al. (2005) concluded that patients with severe periodontal disease had 3.2 times the risk (95% CI 1.1-9.3) of cardiorenal mortality compared with the reference group that presented with no, mild, and moderate periodontal disease. The effect of periodontal disease should be considered as



Εικόνα 1: Απλοποιημένο σχεδιάγραμμα των μηχανισμών που διέπουν την αμφίδρομη σχέση μεταξύ περιοδοντικής νόσου και σακχαρώδη διαβήτη. AGEs: τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, IL-1: ιντερλευκίνη-1, RAGE: υποδοχέας των AGEs, TNF-α: ογκοκρωτικός παράγοντας-α, ↑: αύξηση, ↓: μείωση.

Figure 1: Simplified chart of the mechanisms underlying the bidirectional relationship between periodontal disease and diabetes mellitus. AGEs: advanced glycosylation end products, IL-1: interleukin-1, RAGE: AGE receptor, TNF-α: tumor necrosis factor-α, ↑: increase, ↓: decrease.

ματική επίπτωση στην ισχαιμική καρδιοπάθεια ή στη νεφροπάθεια, που αποτελούν και οι δύο διαβητικές επιπλοκές.

Τέλος, σε αναδρομική μελέτη διάρκειας 20 ετών με 9.296 μη διαβητικούς ασθενείς (τμήμα από τη σειρά δεδομένων της μελέτης NHANES I), οι Demmer και συν. (2008) συμπέραναν ότι η αρχική περιοδοντική κατάσταση των ασθενών μπορεί να θεωρηθεί ως προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση ΣΔ τύπου 2 αργότερα στη ζωή (OR 2,26 με 95% CI 1,56-3,27). Οι μηχανισμοί που διέπουν την αμφίδρομη σχέση μεταξύ περιοδοντικής νόσου και ΣΔ παρουσιάζονται στην Εικόνα 1.

Λίγες κλινικές μελέτες πραγματεύονται την επίδραση της περιοδοντικής θεραπείας στο γλυκαιμικό έλεγχο των διαβητικών ασθενών και οι περισσότερες αναφέρονται σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 ή δεν κάνουν διάκριση ανάμεσα στους τύπους του ΣΔ. Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί αποκλειστικά σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 αναφέρονται στον Πίνακα 4. Όλες αυτές οι μελέτες αναφέρουν βελτίωση των επιπέδων της HbA1c μετά από μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία, με ή χωρίς τη χρήση τοπικών ή συστηματικών αντιβιοτικών. Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 4, όλες οι κλινικές μελέτες εκτός από δύο (Promsudthi και συν. 2005, Jones και συν. 2007) έδειξαν ότι παρατηρείται στατιστικά σημαντική βελτίωση των επιπέδων του γλυκαιμικού ελέγχου που εκτιμάται με τη δοκιμασία μέτρησης της HbA1c. Δύο μελέτες

an additional effect on ischemic heart disease or nephropathy, both of which are diabetic complications.

Finally, in a retrospective 20-year study with 9,296 nondiabetic participants (part of the NHANES I data set), Demmer et al. (2008) concluded that the baseline periodontal status of patients can be considered as a prognostic factor for the presence of type 2 DM later in life (OR 2.26, 95% CI 1.56-3.27). The mechanisms underlying the bidirectional relationship between periodontal disease and DM are illustrated in Figure 1.

Few clinical studies address the effect of periodontal treatment on the glycemic control of diabetic patients and most refer to patients with type 1 DM or do not differentiate between the types of DM. Trials that have been exclusively conducted in patients with type 2 DM are presented in Table 4. All these studies report an improvement of HbA1c levels after nonsurgical periodontal therapy with or without the use of topical or systemic antibiotics. As evident from Table 4, all clinical studies, with the exception of two (Promsudthi et al. 2005, Jones et al. 2007) showed that a statistically significant improvement is observed in the level of glycemic control, as assessed by the HbA1c test. Two studies carried out on Pima Indians reported

που πραγματοποιήθηκαν σε πληθυσμό ινδιάνων Pima ανέφεραν σημαντική μείωση της HbA1c κατά 1%, 3 μήνες μετά την περιοδοντική θεραπεία, αλλά επαναφορά στην προηγούμενη κατάσταση μετά από ένα χρόνο (Grossi και συν. 1996, 1997). Οι ασθενείς αυτών των δύο μελετών κατανεμήθηκαν τυχαία σε ομάδες που εκτός από την αποτρύγωση/ριζική απόξεση και τη συστηματική λήψη δοξυκυκλίνης, έκαναν τοπική χρήση ιωδιούχου ποβιδόνης, χλωρεξιδίνης ή εικονικού σκευάσματος. Σε μία μη τυχαιοποιημένη μελέτη, οι Stewart και συν. (2001) διερευνήσαν την επίδραση της μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας στο γλυκαιμικό έλεγχο ασθενών με ΣΔ τύπου 2, συγκριτικά με τους διαβητικούς ασθενείς της ομάδας ελέγχου που δε θεραπεύτηκαν περιοδοντικά. Μετά από μια περίοδο παρακολούθησης 9 μηνών, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της HbA1c στην ομάδα θεραπείας (από $9,2 \pm 2,2\%$ σε $7,6 \pm 1,4\%$) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (από $8,5 \pm 2,1\%$ σε $7,7 \pm 1,4\%$). Δύο ακόμα μελέτες που προέρχονται από την ίδια ερευνητική ομάδα, έδειξαν επίσης στατιστικά σημαντική βελτίωση στα επίπεδα της HbA1c 6 μήνες μετά από την περιοδοντική παρέμβαση (Faria-Almeida και συν. 2006, Navarro-Sanchez και συν. 2007). Ωστόσο, το πληθυσμιακό δείγμα περιορίστηκε σε 20 ασθενείς και οι ομάδες ελέγχου αποτελούνταν από μη διαβητικά άτομα. Τέλος, στη μελέτη με το μεγαλύτερο μέχρι σήμερα πληθυσμιακό δείγμα (165 διαβητικοί ασθενείς), οι Jones και συν. (2007) παρατήρησαν βελτίωση της HbA1c στην ομάδα θεραπείας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική (η μέση απόλυτη μεταβολή της HbA1c ήταν $-0,65\%$ και $-0,51\%$, αντίστοιχα). Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου είχαν διπλάσια πιθανότητα να αυξήσουν τη δόση ινσουλίνης στο χρονικό διάστημα από την αρχική εξέταση μέχρι την επανεξέταση μετά από 4 μήνες, σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν περιοδοντική θεραπεία μετά την αρχική εξέταση (Jones και συν. 2007).

Πραγματοποιήσαμε πρόσφατα μια αντίστοιχη μελέτη στο Εργαστήριο Περιοδοντολογίας της Οδοντιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών σε συνεργασία με το Διαβητολογικό Κέντρο της Α' Παθολογικής Προπαιδευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών (Koromantzios και συν., αδημοσίευτα στοιχεία). Το δείγμα πληθυσμού αποτελούνταν από 60 μη ικανοποιητικά ρυθμισμένους τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς με HbA1c >7 , που κατανεμήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες των 30 ατόμων. Η ομάδα θεραπείας έλαβε μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία χωρίς τη χρήση αντισηπτικών ή αντιβιοτικών, ενώ η ομάδα ελέγχου αντιμετωπίστηκε θεραπευτικά με παρόμοιο τρόπο μετά την ολοκλήρωση της μελέτης. Σημειώθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση ($p < 0,05$) των επιπέδων της HbA1c στην ομάδα θεραπείας (από 7,89 σε 7,09) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (από 7,51 σε 7,36) στην εκτίμηση μετά από 6 μήνες.

Από τις εννέα 9 κλινικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν στη βιβλιογραφία μέχρι σήμερα, οι πέντε χρησιμοποίησαν συστηματικά αντιβιοτικά που περιλάμβαναν τη δοξυκυκλίνη και το συνδυασμό αμοξυκιλλίνης με κλαβουλανικό οξύ (Grossi και συν. 1996, 1997, Rodrigues και συν. 2003, Promsudthi και συν. 2005, Jones και συν. 2007). Η βοηθητική χορήγηση συστηματικών αντιβιοτικών έχει αποδειχτεί ότι συμβάλλει στην εξάλειψη της φλεγμονής στους περιοδοντικούς ιστούς, όμως στην συγκεκριμένη υπόθεση ότι η περιοδοντική θεραπεία μπορεί να βελτιώσει το γλυκαιμικό

a significant 1% reduction in HbA1c levels 3 months after periodontal treatment, but a return to the previous condition within a year (Grossi et al. 1996, 1997). Patients in these two studies were randomized into groups that, apart from scaling and root planing (SRP) and systemic use of doxycycline, were also administered local povidone-iodine, chlorhexidine, or placebo. In a nonrandomized study, Stewart et al. (2001) investigated the effect of nonsurgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 DM, whereas diabetic patients in the control group did not receive any periodontal treatment. After a 9-month observation period, the levels of HbA1c decreased significantly in the treatment group ($9.2 \pm 2.2\%$ to $7.6 \pm 1.4\%$) compared with the control group ($8.5 \pm 2.1\%$ to $7.7 \pm 1.4\%$). Two more studies, conducted by the same research team, also indicated statistically significant improvements in the levels of HbA1c 6 months after periodontal therapy (Faria-Almeida et al. 2006, Navarro-Sanchez et al. 2007). However, the sample population was limited to 20 patients and the control groups were comprised of nondiabetic individuals. Finally, in the study with the greatest sample population to date (165 diabetic patients), Jones et al. (2007) observed improvement of HbA1c in the treatment group compared with the control group, but without statistical significance (mean absolute HbA1c change: -0.65% and -0.51% , respectively). Particularly interesting is the observation that the control group patients had double the possibility of increasing their insulin dosage in the time span from the initial examination until reexamination 4 months later, in comparison with the patients that received periodontal treatment after the initial examination (Jones et al. 2007).

We recently conducted a related study in the Department of Periodontology, University of Athens Dental School, in collaboration with the Diabetologic Center of the 1st Pathology Propedeutic Clinic, University of Athens Medical School (Koromantzios et al., unpublished data). The sample population consisted of 60 poorly controlled type 2 DM patients with HbA1c >7 , randomly assigned into two groups of 30 subjects. The treatment group received nonsurgical treatment without the use of antiseptics or antibiotics, whereas the control group was treated in a similar manner after the completion of the study. A statistically significant improvement ($p < 0.05$) of the HbA1c levels was reported in the treatment group (from 7.89 to 7.09) compared with the control group (from 7.51 to 7.36) at the 6-month evaluation.

Among the nine clinical studies published in the literature to date, five used systemic antibiotics including doxycycline and a combination of amoxicillin with clavulanic acid (Grossi et al. 1996, 1997, Rodrigues et al. 2003, Promsudthi et al. 2005, Jones et al. 2007). The use of adjunctive antibiotics has been proven to contribute to the resolution of inflammation in the periodontal tissues, but in the specific hypothesis that periodontal treatment can improve the glycemic con-

Πίνακας 4. Μελέτες επίδρασης περιοδοντικής θεραπείας στο γλυκαιμικό έλεγχο ασθενών με ΣΔ τύπου 2

Δημοσίευση	Τύπος μελέτης (διάρκεια)*	Πληθυσμός (ΣΔ/μάρτυρες)	Περιοδοντική θεραπεία	Περιοδοντολογικές μετρήσεις	Γλυκαιμικός έλεγχος	Αποτελέσματα
Grossi και συν. 1996	RCT (12)	85 (5 ομάδες)	SRP, CHX, PVI, DOX	ΒΘ, ΕΚΠ	HbA1c	1% βελτίωση της HbA1c σε 3Μ, ΚΔ σε 12Μ
Grossi και συν. 1997	RCT (6)	113 (5 ομάδες)	SRP, CHX, PVI, DOX	ΒΘ, ΕΚΠ	HbA1c	1% βελτίωση της HbA1c σε 3Μ, ΚΔ σε 12Μ
Stewart και συν. 2001	Μη RCT (9)	72	SRP	ΒΘ, ΕΚΠ, GI	HbA1c	ΣΣ βελτίωση
Rodrigues και συν. 2003	RCT (3)	30 (2 ομάδες)	SRP, AMC	ΑΑ, ΒΘ, ΕΚΠ	HbA1c	Βελτίωση
Janket και συν. 2005	Μετα-ανάλυση	456			HbA1c	ΜΣΣ βελτίωση
Kiran και συν. 2005	RCT (3)	44	SRP	ΑΑ, ΒΘ, ΕΚΠ, ΒΙ, ΡΙ	HbA1c	0.8% μείωση της HbA1c
Promsudthi και συν. 2005	RCT (3)	52	SRP, DOX	ΑΑ, ΒΘ, ΕΚΠ, ΡΙ	HbA1c	ΜΣΣ βελτίωση
Faria-Almeida και συν. 2006	Προοπτική (6)	10/10	SRP	ΑΑ, ΒΘ, ΕΚΠ, ΡΙ	HbA1c FPG	ΣΣ βελτίωση
Jones και συν. 2007	RCT (4)	165 (4 ομάδες)	SRP, DOX		HbA1c	ΜΣΣ βελτίωση
Navarro-Sanchez και συν. 2007	Προοπτική (6)	10/10	SRP	ΑΑ, ΒΘ, ΕΚΠ, ΡΙ	HbA1c	ΣΣ βελτίωση
Koromantzios και συν. (αδημοσίευτα στοιχεία)	RCT (6)	60 (30/30)	SRP	ΑΑ, ΒΘ, ΕΚΠ, ΒΙ, ΡΙ	HbA1c	ΣΣ βελτίωση

*Διάρκεια σε μήνες, ΑΑ: αιμορραγία στην ανίχνευση, ΒΘ: βάθος θυλάκου, ΕΚΠ: επίπεδα κλινικής πρόσφυσης, ΚΔ: καμία διαφορά, Μ: μήνες, (Μ)ΣΣ: (μη) στατιστικά σημαντική, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, AMC: συστηματική αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ, ΒΙ: δείκτης αιμορραγίας, CHX: χλωρεξιδίνη, DOX: συστηματική δοξυκυκλίνη, FPG: γλυκόζη πλάσματος νηστείας, HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ΡΙ: δείκτης πλάκας, PVI: ιωδιούχος ποβιδόνη, RCT: τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, SRP: αποτρίγωση και ριζική απόξεση.

Table 4. Studies on the effect of periodontal treatment on the glycemic control of patients with type 2 DM

Reference	Study design (duration)*	Study population (DM/controls)	Periodontal therapy	Periodontal parameters	Glycemic control	Results
Grossi et al. 1996	RCT (12)	85 (5 groups)	SRP, CHX, PVI, DOX	CAL, PD	HbA1c	1% improvement in HbA1c at 3M, ND at 12M
Grossi et al. 1997	RCT (6)	113 (5 groups)	SRP, CHX, PVI, DOX	CAL, PD	HbA1c	1% improvement in HbA1c at 3M, ND at 12M
Stewart et al. 2001	NonRCT (9)	72	SRP	CAL, PD, GI	HbA1c	SS improvement
Rodrigues et al. 2003	RCT (3)	30 (2 groups)	SRP, AMC	BoP, CAL, PD	HbA1c	Improvement
Janket et al. 2005	Meta-analysis	456			HbA1c	NSS improvement
Kiran et al. 2005	RCT (3)	44	SRP	BoP, BI, CAL, PD, PI	HbA1c	0.8% reduction in HbA1c
Promsudthi et al. 2005	RCT (3)	52	SRP, DOX	BoP, CAL, PD, PI	HbA1c	NSS improvement
Faria-Almeida et al. 2006	Prospective (6)	10/10	SRP	BoP, CAL, PD, PI	HbA1c FPG	SS improvement
Jones et al. 2007	RCT (4)	165 (4 groups)	SRP, DOX		HbA1c	NSS improvement
Navarro-Sanchez et al. 2007	Prospective (6)	10/10	SRP	BoP, CAL, PD, PI	HbA1c	SS improvement
Koromantzios et al. (unpublished data)	RCT (6)	60 (30/30)	SRP	BoP, BI, CAL, PD, PI	HbA1c	SS improvement

*Duration in months, AMC: systemic amoxicillin/clavulanic acid, BI: bleeding index, BoP: bleeding on probing, CAL: clinical attachment level, CHX: chlorhexidine, DM: diabetes mellitus, DOX: systemic doxycycline, FPG: fasting plasma glucose, HbA1c: glycosylated hemoglobin test, M: months, ND: no difference, (N)SS: (not) statistically significant, PI: plaque index, PD: pocket depth, PVI: povidone-iodine, RCT: randomized controlled trial, SRP: scaling and root planing.

έλεγχου των διαβητικών, μπορεί να λειτουργεί ως συγχυτικός παράγοντας. Σε μια μετα-ανάλυση που περιλαμβάνει πρωτογενείς μελέτες μέχρι το 2005, οι Janket και συν. (2005) σημειώνουν ότι η σταθμισμένη μέση βελτίωση HbA1c στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 που αντιμετωπίστηκαν μόνο με ριζική απόξεση ήταν 0,44%, ενώ για τους ασθενείς που έλαβαν ριζική απόξεση και αντιβιοτικά, η αντίστοιχη μείωση ήταν 0,71%.

control of diabetics, it may be a confounding factor. In a meta-analysis that includes clinical trials up to 2005, Janket et al. (2005) noted that the weighted average improvement in HbA1c for the type 2 diabetic patients who were treated only with SRP was 0.44%, whereas for the patients who received both SRP and antibiotics the respective decrease was 0.71%.

Συμπεράσματα

Είναι αυτονόητο από την παράθεση των παραπάνω δεδομένων ότι η βαρύτητα, η έκταση και η εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου είναι μεγαλύτερες σε διαβητικούς ασθενείς συγκριτικά με υγιή άτομα. Η σχέση μεταξύ περιοδοντικής νόσου και ΣΔ έχει εδραιωθεί με κλινικές μελέτες, ενώ οι κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί που τη διέπουν έχουν αποσαφηνιστεί σε μεγάλο βαθμό. Έτσι λοιπόν, η περιοδοντική νόσος θεωρείται σήμερα ως μία από τις διαβητικές επιπλοκές. Έχει επίσης τεκμηριωθεί ότι το επίπεδο του γλυκαιμικού ελέγχου των διαβητικών ασθενών είναι κύριος ρυθμιστής της παραπάνω σχέσης. Επιπλέον, οι δημοσιευμένες κλινικές μελέτες αποδεικνύουν ότι σε σχέση με τους καλά ρυθμισμένους διαβητικούς, οι ασθενείς με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο παρουσιάζουν περιοδοντική νόσο μεγαλύτερης βαρύτητας, έκτασης και ταχύτερης εξέλιξης. Όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της περιοδοντικής θεραπείας, δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε καλά ρυθμισμένους διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς, αν και οι λιγότερες διαθέσιμες μελέτες της βιβλιογραφίας δεν έχουν τεκμηριωθεί επαρκώς.

Τέλος, οι εργασίες που αναφέρονται στην αμφίδρομη σχέση ανάμεσα στα δύο νοσήματα, αποδεικνύουν ξεκάθαρα μια θετική επίδραση της περιοδοντικής θεραπείας στο γλυκαιμικό έλεγχο. Όλες οι κλινικές μελέτες επιδεικνύουν μείωση των επιπέδων της HbA1c μετά την περιοδοντική θεραπεία, χωρίς να είναι στατιστικά σημαντική σε κάποιες από αυτές. Περισσότερες τυχαioποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με επαρκή πληθυσμιακά δείγματα απαιτούνται για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων με μεγαλύτερη στατιστική ισχύ.

Δηλώσεις/Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχουν οικονομικές ή άλλες αντιθέσεις συμφερόντων σε σχέση με την παρούσα δημοσίευση.

Conclusions

It is evident from the data presented that the severity, extent, and progression of periodontal disease are greater in patients with DM compared with healthy individuals. The relationship between periodontal disease and DM has been established with clinical studies, and the underlying cellular and molecular mechanisms have been clarified to a great extent. As a result, periodontal disease is considered today one of the diabetic complications. It has also been documented that the level of glycemic control is the main determinant in this relationship. In addition, published clinical studies prove that, compared with well-controlled diabetic individuals, DM patients with unsatisfactory glycemic control present greater severity, extent, and progression of periodontal disease. Regarding the effectiveness of periodontal therapy, a statistically significant difference between well-controlled diabetic patients and healthy people has not been established, although the few studies in the literature have not been adequately substantiated.

Finally, the studies that refer to the bidirectional relationship of the two diseases clearly demonstrate a positive effect of periodontal treatment on glycemic control. All clinical trials show a reduction in HbA1c after treatment, although it is not statistically significant in some of them. More randomized controlled clinical trials that include an adequate sample population are necessary to draw safe conclusions with greater statistical power.

Acknowledgments

The authors declare that there are no financial or other conflicts of interest related to this publication.

Βιβλιογραφία - References

- American Diabetes Association (2009a) International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* **32**, 1327-1334.
- American Diabetes Association (2009b) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **32** (Suppl. 1), S62-67.
- Ainamo, J., Lahtinen, A. & Uitto, V. J. (1990) Rapid periodontal destruction in adult humans with poorly controlled diabetes. A report of 2 cases. *Journal of Clinical Periodontology* **17**, 22-28.
- Almas, K., Al-Qahtani, M., Al-Yami, M. & Khan, N. (2001) The relationship between periodontal disease and blood glucose level among type II diabetic patients. *The Journal of Contemporary Dental Practice* **2**, 18-25.
- Campus, G., Salem, A., Uzzau, S., Baldoni, E. & Tonolo, G. (2005) Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *Journal of Periodontology* **76**, 418-425.
- Christgau, M., Palitzsch, K. D., Schmalz, G., Kreiner, U. & Frenzel, S. (1998) Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results. *Journal of Clinical Periodontology* **25**, 112-124.
- Cohen, D. W., Friedman, L. A., Shapiro, J., Kyle, G. C. & Franklin, S. (1970) Diabetes mellitus and periodontal disease: two-year longitudinal observations. I. *Journal of Periodontology* **41**, 709-712.
- da Cruz, G. A., de Toledo, S., Sallum, E. A., Sallum, A. W., Ambrosano, G. M., de Cássia Orlandi Sardi, J., da Cruz, S. E. & Gonçalves, R. B. (2008) Clinical and laboratory evaluations of non-surgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. *Journal of Periodontology* **79**, 1150-1157.
- Demmer, R. T., Jacobs, D. R. Jr. & Desvarieux, M. (2008) Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care* **31**, 1373-1379.
- Emrich, L. J., Shlossman, M. & Genco, R. J. (1991) Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Periodontology*, **62**, 123-131.
- Engelbreton, S. P., Hey-Hadavi, J., Ehrhardt, F. J., Hsu, D., Celenti, R. S., Grbic, J. T. & Lamster, I. B. (2004) Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *Journal of Periodontology* **75**, 1203-1208.
- Faria-Almeida, R., Navarro, A. & Bascones, A. (2006) Clinical and metabolic changes after conventional treatment of type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology* **77**, 591-598.
- Glavind, L., Lund, B. & Löe, H. (1968) The relationship between periodontal state and diabetes duration, insulin dosage and retinal changes. *Journal of Periodontology* **39**, 341-347.
- Graves, D. T., Liu, R., Alikhani, M., Al-Mashat, H. & Trackman, P. C. (2006) Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis-impact on periodontal pathology. *Journal of Dental Research* **85**, 15-21.
- Grossi, S. G. & Genco, R. J. (1998) Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Annals of Periodontology* **3**, 51-61.
- Grossi, S. G., Skrepcinski, F. B., DeCaro, T., Robertson, D. C., Ho, A. W., Dunford, R. G. & Genco, R. J. (1997) Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. *Journal of Periodontology* **68**, 713-719.
- Grossi, S. G., Skrepcinski, F. B., DeCaro, T., Zambon, J. J., Cummins, D. & Genco, R. J. (1996) Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. *Journal of Periodontology* **67**, 1094-1102.
- Grossi, S. G., Zambon, J. J., Ho, A. W., Koch, G., Dunford, R. G., Machtei, E. E., Norderyd, O. M. & Genco, R. J. (1994) Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *Journal of Periodontology* **65**, 260-267.
- Gyurko, R., Siqueira, C. C., Caldon, N., Gao, L., Kantarci, A. & Van Dyke, T. E. (2006) Chronic hyperglycemia predisposes to exaggerated inflammatory response and leukocyte dysfunction in Akita mice. *Journal of Immunology* **177**, 7250-7256.
- Janket, S. J., Wightman, A., Baird, A. E., Van Dyke, T. E. & Jones, J. A. (2005) Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *Journal of Dental Research* **84**, 1154-1159.
- Jones, J. A., Miller, D. R., Wehler, C. J., Rich, S. E., Krall-Kaye, E. A., McCoy, L. C., Christiansen, C. L., Rothendler, J. A. & Garcia, R. I. (2007) Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *Journal of Clinical Periodontology* **34**, 46-52.
- Karima, M., Kantarci, A., Ohira, T., Hasturk, H., Jones, V. L., Nam, B. H., Malabanan, A., Trackman, P. C., Badwey, J. A. & Van Dyke, T. E. (2005) Enhanced superoxide release and elevated protein kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: association with periodontitis. *Journal of Leukocyte Biology* **78**, 862-870.
- Katsilambros, N. (2005) *Diabetes Mellitus in Clinical Practice* (in Greek), Litsas Medical Publications, Athens, Greece.
- Katsilambros, N., Aliferis, K., Darviri, C., Tsapogas, P., Alexiou, Z., Tritos, N. & Arvanitis, M. (1993) Evidence for an increase in the prevalence of known diabetes in a sample of an urban population in Greece. *Diabetic Medicine* **10**, 87-90.
- Kiran, M., Arpak, N., Unsal, E., Erdoğan, M. F. (2005) The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 266-272.
- Lalla, E., Cheng, B., Lal, S., Kaplan, S., Softness, B., Greenberg, E., Goland, R. S. & Lamster, I. B. (2007a) Diabetes-related parameters and periodontal conditions in children. *Journal of Periodontal Research* **42**, 345-349.
- Lalla, E., Cheng, B., Lal, S., Kaplan, S., Softness, B., Greenberg, E., Goland, R. S. & Lamster, I. B. (2007b) Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. *Journal of Clinical Periodontology* **34**, 294-298.
- Lalla, E., Cheng, B., Lal, S., Tucker, S., Greenberg, E., Goland, R. & Lamster, I. B. (2006) Periodontal changes in children and adolescents with diabetes: a case-control study. *Diabetes Care* **29**, 295-299.
- Lalla, E., Lamster, I. B., Drury, S., Fu, C. & Schmidt, A. M. (2000) Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontology 2000* **23**, 50-62.
- Lalla, E., Lamster, I. B., Stern, D. M. & Schmidt, A. M. (2001) Receptor for advanced glycation end products, inflammation, and accelerated periodontal disease in diabetes: mechanisms and insights into therapeutic modalities. *Annals of Periodontology* **6**, 113-118.
- Liu, R., Bal, H. S., Desta, T., Krothapalli, N., Alyassi, M., Luan, Q. & Graves, D. T. (2006) Diabetes enhances periodontal bone loss through enhanced resorption and diminished bone formation. *Journal of Dental Research* **85**, 510-514.

- Löe, H. (1993) Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **16**, 329-334.
- Mantzavinos, Z. & Vrotsos, I. (2002) Diseases of the periodontium. *Clinical Periodontology* (in Greek), Litsas Medical Publications, Athens, Greece, pp. 147-189.
- Mealey, B.L. & Ocampo, G. L. (2007) Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology 2000* **44**, 127-153.
- Mealey, B. L. & Rose, L. F. (2008) Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity* **15**, 135-141.
- Morton, A. A., Williams, R. W. & Watts, T. L. (1995) Initial study of periodontal status in non-insulin-dependent diabetics in Mauritius. *Journal of Dentistry* **23**, 343-345.
- Müller, S., Martin, S., Koenig, W., Hanifi-Moghaddam, P., Rathmann, W., Haastert, B., Giani, G., Illig, T., Thorand, B. & Kolb, H. (2002) Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF-alpha or its receptors. *Diabetologia* **45**, 805-812.
- Nassar, H., Kantarci, A. & van Dyke, T. E. (2007) Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontology 2000* **43**, 233-244.
- Navarro-Sanchez, A. B., Faria-Almeida, R. & Bascones-Martinez, A. (2007) Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **34**, 835-843.
- Nelson, R. G., Shlossman, M., Budding, L. M., Pettitt, D. J., Saad, M. F., Genco, R. J. & Knowler, W. C. (1990) Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care* **13**, 836-840.
- Novaes, A. B. Jr., Gutierrez, F. G. & Novaes, A. B. (1996) Periodontal disease progression in type II non-insulin-dependent diabetes mellitus patients (NIDDM). Part I—Probing pocket depth and clinical attachment. *Brazilian Dental Journal* **7**, 65-73.
- Promsudthi, A., Pimapsanri, S., Deerochanawong, C. & Kanchanasita, W. (2005) The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Diseases* **11**, 293-298.
- Rodrigues, D. C., Taba, M. J., Novaes, A. B., Souza, S. L. & Grisi, M. F. (2003) Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Periodontology* **74**, 1361-1367.
- Salvi, G. E., Collins, J. G., Yalda, B., Arnold, R. R., Lang, N. P. & Offenbacher, S. (1997a) Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **24**, 8-16.
- Salvi, G. E., Yalda, B., Collins, J. G., Jones, B. H., Smith, F. W., Arnold, R. R. & Offenbacher, S. (1997b) Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Journal of Periodontology* **68**, 127-135.
- Sandberg, G. E., Sundberg, H. E., Fjellstrom, C. A. & Wikblad, K. F. (2000) Type 2 diabetes and oral health: a comparison between diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes Research and Clinical Practice* **50**, 27-34.
- Sandler, H. C. & Stahl, S. S. (1960) Prevalence of periodontal disease in a hospitalized population. *Journal of Dental Research* **39**, 439-449.
- Saremi, A., Nelson, R. G., Tulloch-Reid, M., Hanson, R. L., Sievers, M. L., Taylor, G. W., Shlossman, M., Bennett, P. H., Genco, R. & Knowler, W. C. (2005) Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **28**, 27-32.
- Shlossman, M., Knowler, W. C., Pettitt, D. J. & Genco, R. J. (1990) Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *Journal of the American Dental Association* **121**, 532-536.
- Stewart, J. E., Wager, K. A., Friedlander, A. H. & Zadeh, H. H. (2001) The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Periodontology* **28**, 306-310.
- Sznajder, N., Carraro, J. J., Rugna, S. & Sereyday, M. (1978) Periodontal findings in diabetic and nondiabetic patients. *Journal of Periodontology* **49**, 445-448.
- Taylor, G. W., Burt, B. A., Becker, M. P., Genco, R. J. & Shlossman, M. (1998a) Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Annals of Periodontology* **3**, 30-9.
- Taylor, G. W., Burt, B. A., Becker, M. P., Genco, R. J., Shlossman, M., Knowler, W. C. & Pettitt, D. J. (1996) Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Periodontology* **67**, 1085-1093.
- Taylor, G. W., Burt, B. A., Becker, M. P., Genco, R. J., Shlossman, M., Knowler, W. C. & Pettitt, D. J. (1998b) Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *Journal of Periodontology* **69**, 76-83.
- Tervonen, T. & Karjalainen, K. (1997) Periodontal disease related to diabetic status. A pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes. *Journal of Clinical Periodontology* **24**, 505-510.
- Tervonen, T., Knuutila, M., Pohjamo, L. & Nurkkala, H. (1991) Immediate response to nonsurgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. *Journal of Clinical Periodontology* **18**, 65-68.
- Thorstensson, H., Kuylentierna, J. & Hugoson, A. (1996) Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *Journal of Clinical Periodontology* **23**, 194-202.
- Tsai, C., Hayes, C. & Taylor, G. W. (2002) Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **30**, 182-192.
- Unal, T., Firatli, E., Sivas, A., Meric, H. & Oz, H. (1993) Fructosamine as a possible monitoring parameter in non-insulin dependent diabetes mellitus patients with periodontal disease. *Journal of Periodontology* **64**, 191-194.
- Westfelt, E., Rylander, H., Blohmé, G., Jonasson, P. & Lindhe, J. (1996) The effect of periodontal therapy in diabetics. Results after 5 years. *Journal of Clinical Periodontology* **23**, 92-100.
- Zambon, J. J., Reynolds, H., Fisher, J. G., Shlossman, M., Dunford, R. & Genco, R. J. (1988) Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Periodontology* **59**, 23-31.

Επικοινωνία: Φοίβος Μαδιανός, Εργαστήριο Περιοδοντολογίας, Οδοντιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Θηβών 2, 115 27 Αθήνα, Ελλάδα, Τηλ: 210-7461203, e-mail: pmadian@dent.uoa.gr

Correspondence: Dr. Phoebus Madianos, Department of Periodontics, School of Dentistry, University of Athens, 2 Thivon Street, 115 27 Athens, Greece, Tel: +30 210-7461203, e-mail: pmadian@dent.uoa.gr