

## Σακχαρώδης διαβήτης και περιοδοντίτιδα - Παθοφυσιολογικά και ανοσολογικά δεδομένα

ΦΟΙΒΟΣ ΜΑΔΙΑΝΟΣ

Αν. Καθηγητής Περιοδοντολογίας

Γ. ΧΑΡΑΛΑΜΠΑΚΗΣ

Οδοντίατρος

ΠΑΝ. ΚΟΡΟΜΑΝΤΖΟΣ

Οδοντίατρος

### Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αυξανόμενο κλινικό, επιδημιολογικό και ανοσοβιολογικό ενδιαφέρον στη σχέση μεταξύ σακχαρώδη διαβήτη και περιοδοντικής νόσου. Και οι δύο νόσοι έχουν ομοιότητες στην παθοφυσιολογία, κάτι που μπορεί να εξηγήσει την αυξημένη επικράτηση και σοβαρότητα της περιοδοντικής νόσου σε κάποιους διαβητικούς ασθενείς. Οι προτεινόμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί με τους οποίους ο διαβήτης επηρεάζει την περιοδοντική νόσο περιγράφονται εκτενώς. Η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία έχει άμεση επίδραση στα κύτταρα, στα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης και στο τοπικό περιβάλλον, οδηγώντας σε μειωμένη λειτουργία και άμεση κυτταρική βλάβη. Με τον τρόπο αυτό, ενοχοποιείται, στην περίπτωση των στηρικτικών ιστών γύρω από το δόντι, για την έναρξη και προοδευτική επιδείνωση της περιοδοντικής νόσου. Η ανάστροφη σχέση έχει επίσης μελετηθεί χωρίς σαφή συμπεράσματα. Επιπρόσθετες και μεγαλύτερες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές απαιτούνται για να καθορίσουν με σαφήνεια και να ποσοτικοποιήσουν τις ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις μεταξύ σακχαρώδη διαβήτη και περιοδοντικής νόσου.

**Λέξεις κλειδιά:** περιοδοντική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, υπεργλυκαιμία.

### Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα χρόνιο μεταβολικό νόσημα, ο επιπολασμός του οποίου αυξάνεται ραγδαία στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρό-

μου. Περίπου 150 εκατομμύρια περιστατικά εκτιμώνται διεθνώς και γι' αυτό συχνά γίνεται λόγος για παγκόσμια επιδημία. Πρόκειται για μια κλινικά και γενετικά ετερογενή ομάδα μεταβολικών διαταραχών, με κοινή συνιστώσα την παθολογική αύξηση του σακχάρου στο αίμα, η οποία πηγάζει από διαταραχή στην έκκριση ή στη δράση της ινσουλίνης ή και στα δύο.

Ως γνωστόν ο σακχαρώδης διαβήτης συνοδεύεται από σοβαρές επιπλοκές όπως τύφλωση, γάγγραινα, νεφροπάθεια, διαταραχή στην επούλωση, καρδιοαγγειακές παθήσεις και θάνατο. Η περιοδοντική νόσος θεωρείται η έκτη συχνότερη επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη.

Η περιοδοντίτιδα είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος μικροβιακής αιτιολογίας, η οποία προσβάλλει τους στηρικτικούς ιστούς του δοντιού και αν αφηθεί χωρίς θεραπεία οδηγεί σε οδοντική απώλεια. Επιδημιολογικά και κλινικά στοιχεία καταδεικνύουν ότι η περιοδοντική νόσος εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα και σε πιο σοβαρή μορφή, σε διαβητικούς ασθενείς παρά σε μη διαβητικούς.

Ο μικροβιακός παράγοντας δε φαίνεται να παρουσιάζει ουσιαστικές διαφορές μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών, οπότε το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει στραφεί σε διαφορές στην ανοσολογική απάντηση για να εξηγήσει την αυξημένη συχνότητα και σοβαρότητα της νόσου στον πληθυσμό των διαβητικών.

Πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την επίδραση του διαβήτη και της παρατεταμένης υπεργλυκαιμίας στο περιοδόντιο και οι οποί-

οι επιβεβαιώνουν την αλληλεπίδραση διαβήτη και περιοδοντικής νόσου.

### Παθοφυσιολογικά και ανοσολογικά δεδομένα

Οι μηχανισμοί με τους οποίους ο σακχαρώδης διαβήτης επιδρά στην περιοδοντίτιδα περιγράφονται αμέσως παρακάτω. Σχετίζονται άμεσα και με τις κλασσικές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη, γιατί ως εκδηλώσεις του ίδιου μεταβολικού συνδρόμου έχουν την ίδια παθοφυσιολογία.

Υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης μπορεί να οδηγήσει σε άμεση κυτταρική βλάβη μέσω της διέγερσης ενδοκυτταριων οδών και σε έμμεση βλάβη, μέσω της χημικά μη αναστρέψιμης παραγωγής σύνθετων τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End products – AGEs). Τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης (AGEs) είναι μόρια που σχηματίζονται κατά τη διάρκεια μιας μη ενζυματικής αντίδρασης, στην οποία προστίθενται εξόζες σε πρωτεΐνες ή λιπίδια κάτω από υπεργλυκαιμικές καταστάσεις. Η υπεργλυκαιμία πυροδοτεί απευθείας κυτταρικές αλλαγές και αλλαγές στο κολλαγόνο.

Στους διαβητικούς ασθενείς παρατηρείται δυσλειτουργία των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων. Ο διαβήτης ως γνωστό μειώνει την αντίσταση του ξενιστή σε μολύνσεις μέσω διαταραχών στη λειτουργία των λευκοκυττάρων, όπως η χημειοταξία, η φαγοκυττάρωση, η ενδοκυττάρια βακτηριοκτόνος δράση και η οψωνινοποίηση<sup>15,25,26</sup>.

Διαβητικοί ασθενείς με προχωρημένη περιοδοντίτιδα παρουσιάζουν μειωμένη χημειοταξία λευκοκυττάρων σε σύγκριση με διαβητικούς με αρχό-



**Εικόνα 1.** Κλινική ενδοστοματική εικόνα διαβητικού ασθενούς. Διακρίνεται η χαρακτηριστική απώλεια της φυσιολογικής χροιάς των ούλων, τα οποία είναι ερυθρά και διογκωμένα, καθώς και γενικευμένες εναποθέσεις πλάκας, απόρροια της απώλειας πρόσφυσης.

μενη περιοδοντίτιδα ή περιοδοντίτιδα μέσης βαρύτητας<sup>25,3</sup>. Η αυξημένη συχνότητα και σοβαρότητα της περιοδοντικής νόσου στους διαβητικούς μπορεί να δικαιολογηθεί από τη μειωμένη δραστηριότητα των λευκοκυττάρων και τη μειωμένη χυμική ανοσοαπάντηση, που αυξάνουν την ευπάθεια στις λοιμώξεις.

Αλλαγές στη σύνθεση, στην ωρίμανση και στην αναδόμηση του κολλαγόνου είναι επίσης συχνές στους διαβητικούς. Μειωμένη σύνθεση του κολλαγόνου από τους ινοβλάστες οδηγεί σε δυσχέρεια στο σχηματισμό εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και καθυστέρηση στην επουλωτική διεργασία. Επιπρόσθετα, το νεοσχηματιζόμενο κολλαγόνο διασπάται εύκολα από την κολλαγενάση (μεταλλοπρωτεϊνάση), η οποία είναι αυξημένη στους διαβητικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου και του περιοδοντίου<sup>6,7,30,36,31</sup>. Μεγαλύτερο ποσοστό της κολλαγενάσης είναι σε ενεργό μορφή στους διαβητικούς σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς<sup>36</sup>.

Η υπεργλυκαιμία, εκτός από ελαττωματική αναδιοργάνωση του κολλαγόνου, οδηγεί και σε ελαττωματική αναδόμηση του οστού, προκαλώντας μειωμένη οστική σύνθεση, οστεοπενία και μειωμένες μηχανικές ιδιότητες του νεοσχηματιζόμενου οστού<sup>2,22,23</sup>. Τα γεγονότα αυτά καταλήγουν σε αυξημένα κατάγματα των δοντιών.

Χαρακτηριστικό στοιχείο των διαβητικών επιπλοκών είναι οι εκφυλιστικές μικροαγγειακές αλλαγές που συμπεριλαμβάνουν ανώμαλη ανάπτυξη και ελαττωματική αναγέννηση των αγγείων<sup>12,20,34</sup>. Η μικροαγγειοπάθεια οδηγεί σε μειωμένη ανταλλαγή κυττάρων, οξυγόνου, μεταβολικών προϊόντων και

άλλων μορίων μεταξύ ενδοκυττάρου και εξωκυττάρου τμήματος, επηρεάζοντας δυσμενώς την αντίσταση του ξενιστή και την ιστική επούλωση<sup>29</sup>. Συνδετικός κρίκος μεταξύ υπεργλυκαιμίας και μικροαγγειακής εκφύλισης είναι η μη αναστρέψιμη γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών σε τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης (AGEs).

Τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης (AGEs) έχουν πολύπλευρες λειτουργίες, οι οποίες ασκούν καταλυτική επίδραση στο περιοδόντιο. Εκτός από το ρόλο τους στις αλλαγές του κολλαγόνου, προκαλούν την απόπτωση των περιοδοντικών ινοβλαστών και οστεοβλαστών. Η απόπτωση οδηγεί σε μείωση των ζωτικών κυττάρων, που μπορεί εν μέρει να εξηγηθεί τη μειωμένη οστική αναδόμηση που παρατηρείται σε διαβητικούς περιοδοντικούς ασθενείς. Αλληλεπίδραση των σύνθετων τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης με ενδοθηλιακά κύτταρα αυξάνει το οξειδωτικό στρες στους ουλικούς ιστούς των διαβητικών, κατάσταση που έχει συσχετιστεί με τις αγγειακές βλάβες που χαρακτηρίζουν τις διαβητικές επιπλοκές. Τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης (AGEs) αυξάνουν τη συγκέντρωση των μεσολαβητών της φλεγμονής, ιδιαίτερα του παράγοντα νέκρωσης όγκου TNF-α και ιντερλευκίνης (IL) 1β και 6. Η συσσώρευση των AGEs επηρεάζει τη μετανάστευση και τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα των αμυντικών κυττάρων εξαιτίας της αγγειακής έμφραξης που πηγάζει από την πάχυνση της ενδοθηλιακής βασικής μεμβράνης, η οποία πυροδοτεί την οδό ανιούσας ρύθμισης κυτταροκινών και αυξάνει περαιτέρω τη συγκέντρωση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Η δυσλειτουργία

των κυτταροκινών και η επερχόμενη διατάραξη της ισορροπίας καταλήγουν σε παρατεταμένη φλεγμονή και καταστροφή συνδετικού ιστού.

Η υπεργλυκαιμία προκαλεί και αλλαγές στο τοπικό περιβάλλον, το οποίο, στην περίπτωση του περιοδοντίου, μπορεί να συνδράμει στην έναρξη ή επιδείνωση της χρόνιας περιοδοντικής νόσου. Σε ερευνητικό επίπεδο διαπιστώθηκε ότι η περιοδοντίτιδα και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1 έχουν σχέση με αυξημένα επίπεδα μεταλλοπρωτεϊνών (MMP-8) που είναι ένζυμο του σάλιου και η προχωρημένη περιοδοντίτιδα σε διαβητικούς τύπου 2 μπορεί να σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα του εν λόγω ενζύμου<sup>5,35</sup>.

Η δραστηριότητα της σιαλικής υπεροξειδάσης μπορεί να λειτουργεί ως δείκτης ουλικής φλεγμονής σε διαβητικούς ασθενείς<sup>13,35</sup>. Έρευνες έχουν δείξει αυξημένες συγκεντρώσεις σιαλικής IgA και IgG σε διαβητικούς τύπου 1 και 2 με περιοδοντίτιδα σε σύγκριση με μη διαβητικούς που έχουν περιοδοντίτιδα και με υγιείς που δεν έχουν περιοδοντίτιδα<sup>1,39</sup>. Επιπλέον, επειδή το υγρό της ουλοδοντικής σχισμής είναι προϊόν διαπίδυσης ορού, αυξημένα επίπεδα των μεσολαβητών της φλεγμονής στον ορό σχετιζόμενων με το σακχαρώδη διαβήτη υποδηλώνουν αυξημένα επίπεδα των ίδιων μεσολαβητών στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής<sup>32</sup>.

Λαμβάνοντας υπόψη τα ευρήματα από μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα, οι τελικές συνέπειες της υπεργλυκαιμίας στο περιοδόντιο είναι μειωμένη αντίσταση του ξενιστή σε παθογόνα μικρόβια, παρατεταμένη φλεγμονώδη απάντηση, μικροαγγειακές αλλαγές, μειωμένος σχηματισμός νέου οστού και μειωμένη επούλωση τραύματος<sup>8,9,14,18,29</sup>.

Ο ρόλος του σακχαρώδη διαβήτη ως παράγοντα κινδύνου για την περιοδοντική νόσο έχει μελετηθεί εκτενώς κλινικά και ερευνητικά. Ωστόσο, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν και την αντίστροφη σχέση. Παρότι έχει εκταμεί αναφερθεί ότι ο ρυθμισμένος σακχαρώδης διαβήτης οδηγεί σε βελτιωμένη περιοδοντολογική κατάσταση και ότι ο ασταθής μεταβολικός έλεγχος

▶ σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα και σοβαρότητα της περιοδοντικής νόσου, είναι ακόμα ασαφές αν ο έλεγχος της περιοδοντικής φλεγμονής βελτιώνει τη μεταβολική κατάσταση του σακχαρώδη διαβήτη. Το σκεπτικό πίσω από την υπόθεση ότι η περιοδοντική νόσος δυνητικά επηρεάζει το σακχαρώδη διαβήτη είναι ότι το 40% των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 εκτιμάται να παρουσιάζει αστάθεια στο γλυκαιμικό έλεγχο, ακόμα και με πλήρη συμμόρφωση στη δίαιτα και στην προτεινόμενη θεραπευτική αγωγή. Αυτό υποδηλώνει ότι άλλοι παράγοντες επηρεάζουν το γλυκαιμικό έλεγχο του διαβήτη, όπως και η περιοδοντίτιδα.

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι οξειές μικροβιακές λοιμώξεις μπορούν να προκαλέσουν αντίσταση στην ινσουλίνη σε μη διαβητικούς ασθενείς, που μπορεί να κρατήσει μέχρι και 3 μήνες μετά το πέρας της λοίμωξης<sup>33</sup>. Ο *Porphyromonas gingivalis* ανήκει στα μικρόβια που χαρακτηρίζονται «περιοδοντο-παθογόνα». Ένα λιποπολυσακχαρίδιο που παράγεται από τον *P. gingivalis* δυνητικά πυροδοτεί την απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής, ιντερλευκίνης 1β (IL-1b), παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF-a) και προσταγλανδίνης E2 (PGE2). Ο TNF-a έχει ενοχοποιηθεί ως μεσολαβητής στην αντίσταση της ινσουλίνης σε λοιμώξεις, συντελώντας έτσι στην ανεπαρκή δράση της ινσουλίνης στην περιφέρεια<sup>28</sup>. Επιπρόσθετα, οι μικροβιακές λοιμώξεις μπορούν να μειώσουν την πρόσληψη γλυκόζης από τους σκελετικούς μυς και να προάγουν την αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>11</sup>.

Στη βιβλιογραφική ανασκόπηση<sup>37</sup> υπάρχουν στοιχεία από διάφορες μελέτες που υποστηρίζουν την άποψη ότι σοβαρής μορφής περιοδοντική φλεγμονή έχει αρνητική επίδραση στο γλυκαιμικό έλεγχο. Σε μια μελέτη πληθυσμού Ινδιάνων, φάνηκε ότι οι διαβητικοί τύπου 2 με σοβαρή περιοδοντική νόσο είχαν έξι φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη μετά από παρακολούθηση 2 ετών<sup>38</sup>. Μια άλλη κλινικο-στατιστική μελέτη κατέγραψε τη σχέση αλληλεξάρτησης μεταξύ προχωρημένης περιοδοντικής νόσου και επιδείνω-

σης του μεταβολικού ελέγχου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2<sup>4</sup>.

Αντικρουόμενες είναι και οι απόψεις σχετικά με το ρόλο της περιοδοντικής θεραπείας στο γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Σε μια κλινική μελέτη τριών μηνών αποδείχτηκε ότι η συντηρητική περιοδοντική θεραπεία συσχετίζεται με στατιστικά σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 σε σχέση με μη θεραπευμένους περιοδοντικά διαβητικούς<sup>17</sup>. Σε μελέτη στην οποία η μηχανική περιοδοντική θεραπεία συνοδεύτηκε και από τη συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών (ιδίως τετρακυκλίνης και δοξυκυκλίνης), καταγράφηκε βελτίωση τόσο της περιοδοντικής, όσο και της γλυκαιμικής κατάστασης των διαβητικών<sup>21</sup>. Άλλες μελέτες, στις οποίες εφαρμόστηκε μονάχα μηχανική περιοδοντική θεραπεία, έδειξαν βελτίωση της περιοδοντικής κατάστασης χωρίς πρόσθετο όφελος από πλευράς γλυκαιμικού ελέγχου<sup>37</sup>. Επιπρόσθετα, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση<sup>16</sup> κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η περιοδοντική θεραπεία δεν επηρέασε το γλυκαιμικό έλεγχο των διαβητικών ασθενών.

Μέχρι σήμερα και παρά το πλήθος των δημοσιευμένων κλινικών και ερευνητικών εργασιών, δεν είναι εφικτό να καθοριστεί πλήρως η σχέση και η αλληλεπίδραση σακχαρώδη διαβήτη και περιοδοντικής νόσου. Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση περιοδοντικής νόσου. Παράγοντες που καθορίζουν το βαθμό συσχέτισης είναι το επίπεδο μεταβολικού ελέγχου των διαβητικών ασθενών (καλό, μέτριο, φτωχό), η ηλικία και η διάρκεια της ινσουλινοανεπάρκειας. Ωστόσο, οι μελέτες που έχουν εξετάσει τη σχέση διαβήτη και περιοδοντικής νόσου είναι ετερογενείς στο σχεδιασμό και στο σκοπό. Χρειάζεται σκεπτικισμός κατά την αξιολόγηση της έρευνας και την εξαγωγή γενικευμένων συμπερασμάτων γιατί οι μελέτες εξετάζουν διαφορετικούς πληθυσμούς, συχνά στερούνται ομάδων ελέγχου ή συμπεριλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών, ορίζουν το διαβήτη και το γλυκαιμικό έλεγχο με διαφορετικούς τρόπους και χρησιμοποιούν διαφορετικές περι-

οδοντολογικές παραμέτρους για να περιγράψουν την περιοδοντολογική κατάσταση των ασθενών. Συνεπώς, δεν είναι μόνο ο γλυκαιμικός έλεγχος αλλά και πολλοί συνεπικουρικοί παράγοντες που καθορίζουν αν και σε ποιο βαθμό οι διαβητικοί ασθενείς θα αναπτύξουν περιοδοντική νόσο. Επιπρόσθετες και μεγαλύτερες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές απαιτούνται για να καθορίσουν με σαφήνεια και να ποσοτικοποιήσουν τις ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις μεταξύ σακχαρώδη διαβήτη και περιοδοντικής νόσου.

## Summary

### Diabetes mellitus and periodontitis. Pathophysiology and immunology

F. Madianos, G. Charalampakis, P. Koromantzios

In recent years there has been an emerging clinical, epidemiological and immunobiological interest in the association between diabetes and periodontal disease. Both diseases share similarities in the pathophysiology which can explain the increased prevalence and severity of periodontal disease in some diabetic patients. The proposed pathogenic pathways by which diabetes affects periodontal disease are described extensively. Sustained hyperglycaemia has a direct effect on cells, AGEs and the local environment leading to impaired function and encouraging, in the case of the supporting tissues around the teeth, the initiation and progression of periodontitis. The inverse relationship has also been studied without clear conclusions. Additional and larger randomized clinical trials are required to clearly establish and quantify the potential effects.

**Key words:** periodontitis, diabetes mellitus, hyperglycaemia.

## Βιβλιογραφία

1. Anil S, Remani P, Beena VT, Nair R, Vijayakumar T. Immunoglobulins in the saliva of diabetic patients with periodontitis. *Ann Dent* 1995; 54:30-33.
2. Beam HA, Parsons JR et al. The effects of blood glucose control upon fracture healing in the BB Wistar rat with diabetes mellitus. *J Orthop Res* 2002; 20(6):1210-6.
3. Bissada NF, Manouchehr-Pour M et al. Neutrophil

- functional activity in juvenile and adult onset diabetic patients with mild and severe periodontitis. *J Periodontol Res* 1982; 17(5):500-2.
4. Collin HL, Uusitupa M et al. Periodontal findings in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1998; 69(9):962-6.
5. Collin HL, Sorsa T, Meurman JH, Niskanen L, Salo T, Ronka H, Konttinen YT, Koivisto AM, Uusitupa M. Salivary matrix metalloproteinase (MMP-8) levels and gelatinase (MMP-9) activities in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodont Res* 2000; 35:259-265.
6. Golub LM, Lee HM et al. Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes. Preliminary observations and a proposed new mechanism of action. *J Periodontol Res* 1983; 18(5):516-26.
7. Golub LM, Schneir M et al. Enhanced collagenase activity in diabetic rat gingiva: in vitro and in vivo evidence. *J Dent Res* 1978; 57(3):520-5.
8. Graves DT, Al-Mashat H et al. Evidence that diabetes mellitus aggravates periodontal diseases and modifies the response to an oral pathogen in animal models. *Compend Contin Educ Dent* 2004; 25(7Suppl 1):38-45.
9. Graves DT, Liu R et al. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis: impact on periodontal pathosis. *Periodontol* 2000; 45:128-37.
10. Grossi SG. Treatment of periodontal disease and control of diabetes: an assessment of the evidence and need for future research. *Ann Periodontol* 2001; 6(1):138-45.
11. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol* 1998; 3(1):51-61.
12. Gul N, Ozsoy N. The ultrastructure of the capillaries in the gingiva of alloxan-induced diabetic rats. *Cell Biochem Funct* 2003; 21(4):311-5.
13. Guven Y, Satman I, Dinccag N, Alpteckin S. Salivary peroxidase activity in whole saliva of patients with insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1996; 23:879-881.
14. Hayashi A, Shinohara M et al. Effect of insulin on naturally occurring gingivitis rats with diabetes. *J Osaka Dent Univ* 1999; 33(1):1-7.
15. Hill HR, Sauls HS et al. Impaired leukotactic responsiveness in patients with juvenile diabetes mellitus. *Clin Immunol Immunopathol* 1974; 2(3):395-403.
16. Janket SJ, Wightman A et al. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J Dent Res* 2005; 84(12):1154-9.
17. Kiran M, Arpak N et al. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2005; 32(3):266-72.
18. Lalla E, Lamster IB et al. Receptor for advanced glycation end products, inflammation, and accelerated periodontal disease in diabetes: mechanisms and insights into therapeutic modalities. *Ann Periodontol* 2001; 6(1):113-8.
19. Leeper SH, Kalkwarf KL et al. Oral status of "controlled" adolescent type 1 diabetics. *J Oral Med* 1985; 40(3):127-33.
20. Listgarten MA, Ricker FH Jr et al. Vascular basement lamina thickness in the normal and inflamed gingiva of diabetics and non-diabetics. *J Periodontol* 1974; 45(9):676-84.
21. Llambes F, Silvestre FJ et al. Effect of non-surgical periodontal treatment with or without doxycycline on the periodontium of type 1 diabetic patients. *J Clin Periodontol* 2005; 32(8):915-20.
22. Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1988; (232):210-6.
23. Lu H, Kraut D et al. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. *Endocrinology* 2003; 144(1):346-52.
24. Manouchehr-Pour M, Spagnuolo PJ et al. Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. *J Periodontol* 1981; 52(8):410-5.
25. Manouchehr-Pour M, Spagnuolo PJ et al. Impaired neutrophil chemotaxis in diabetic patients with severe periodontitis. *J Dent Res* 1981; 60(3):729-30.
26. McMullen JA, Van Dyke TE et al. Neutrophil chemotaxis in individuals with advanced periodontal disease and a genetic predisposition to diabetes mellitus. *J Periodontol* 1981; 52(4):167-73.
27. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol* 2000; 44:127-53.
28. Mealey BL, Rethman MP. Periodontal disease and diabetes mellitus. Bidirectional relationship. *Dent Today* 2003; 22(4):107-13.
29. Pontes Andersen CC, Flyvbjerg A et al. Relationship between periodontitis and diabetes: lessons from rodent studies. *J Periodontol* 2007; 78(7):1264-75.
30. Ramamurthy NS, Golub LM. Diabetes increases collagenase activity in extracts of rat gingiva and skin. *J Periodontol Res* 1983; 18(1):23-30.
31. Ryan ME, Ramamurthy NS et al. MMP-mediated events in diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 878:311-34.
32. Salvi GE, Yalda B et al. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol* 1997; 68(2):127-35.
33. Sammalkorpi K. Glucose intolerance in acute infections. *J Intern Med* 1989; 225(1):15-9.
34. Seppala B, Sorsa T et al. Morphometric analysis of cellular and vascular changes in gingival connective tissue in long-term insulin-dependent diabetes. *J Periodontol* 1997; 68(12):1237-45.
35. Sahingur SE, Cohen RE. Analysis of host responses and risk for disease progression. *Periodontology* 2000, 2004; 34:57-83.
36. Sorsa T, Ingman T et al. Cellular source and tetracycline-inhibition of gingival crevicular fluid collagenase of patients with labile diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1992; 19(2):146-9.
37. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol* 2001; 6(1):99-112.
38. Taylor GW, Burt BA et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996; 67(10 Suppl):1085-93.
39. Tenovuoj J, Lehtonen O-P, Viikari J, Larjava H, Vilja P, Tuohimaa P. Immunoglobins and innate antimicrobial factors in whole saliva of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Dent Res* 1986; 65:62-66.
40. Weringer EJ, Arquilla ER. Wound healing in normal and diabetic Chinese hamsters. *Diabetologia* 1981; 21(4):394-401.
41. Willershausen-Zonnchen B, Lemmen C et al. Influence of high glucose concentrations on glycosaminoglycan and collagen synthesis in cultured human gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol* 1991; 18(3):190-5.