

Cukrzyca a choroby przyzębia: nowe informacje dla lekarzy

G. Rutger Persson, DDS, PhD (Odont Dr)

W SKRÓCIE

Zapalenie przyzębia uznano za szóste powikłanie cukrzycy. Obecność końcowych produktów zaawansowanej glikacji, zmiany mechanizmów lipidowych, stres oksydacyjny oraz zwiększone stężenia cytokin w krążeniu systemowym u chorych na cukrzycę z zapaleniem przyzębia wskazują, że leczenie prowadzone przez stomatologów oraz lekarzy zajmujących się leczeniem cukrzycy powinno być skoordynowane.

Zapalenie przyzębia

Zapalenie przyzębia jest przewlekłą chorobą zapalną jamy ustnej, która obejmuje dziąsła, zęby oraz podtrzymujące je kości. Zapalenie przyzębia definiuje się klinicznie jako utratę umocowania zębów w tkance łącznej oraz utratę kości zębodołowej. Jeżeli zapalenie przyzębia pozostanie nieleczone, zęby objęte procesem chorobowym wypadną.

W wielu przypadkach zapalenie przyzębia jest drugim stadium procesu zapalnego, który rozpoczyna się od zapalenia dziąseł. Zapalenie dziąseł klinicznie objawia się obrzękiem i zaczerwienieniem tkanek, ale nie dochodzi do utraty łącznotkankowego umocowania powierzchni korzeni zębów do kości. Naciek z komórek zapalnych w zapaleniu dziąseł składa się głównie z granulocytów obojętnochłonnych z jądrem wielopłatkowym (ostre zapalenie), natomiast w obrazie histopatologicznym zapalenia przyzębia dominuje naciek z plazmacytów (przewlekłe zapalenie).¹

Objawy kliniczne zapalenia przyzębia obejmują obrzęk, zaczerwienienie i krwawienia z dziąseł, pojawienie się przerw między zębami, obłuzowanie zębów oraz odsłonięcie powierzchni korzeni w następstwie utraty kości wokół zębów. Choroba może występować lokalnie, zajmując kilka zębów, ale może też być uogólniona. Na rycinie 1 przedstawiono ciężkość zapalenia dziąseł u chorego, u którego 3 miesiące przed wykonaniem tego zdjęcia zastosowano początkowe niechirurgiczne leczenie zapalenia przyzębia.

U pacjentów z chorobami układowymi, takimi jak cukrzyca, choroba jest często bardziej uogólniona. Chorzy ze złą kontrolą glikemii często trafiają do stomatologa z powodu ciężkiego zapalenia tkanek dziąseł z cechami utraty podparcia zębów, które z reguły objawia się rozsunięciem zębów, co powoduje, że między zębami pojawiają się szpary (diastemy). Mimo podobnego nasilenia powstawania płytki nazębnej (stanowiącej miejsce gromadzenia się bakterii) u chorych ze źle kontrolowaną cukrzycą typu 2 obserwuje się bardziej nasilone krwawienia z dziąseł w porównaniu z chorymi z dobrą lub umiarkowaną kontrolą glikemii.² Chorzy

ze źle kontrolowaną cukrzycą typu 2 są bardziej narażeni na progresję choroby przyzębia niż pacjenci, u których kontrola cukrzycy jest prowadzona skuteczniej.³

Leczenie przewlekłego zapalenia przyzębia obejmuje zazwyczaj instrukcje dotyczące higieny jamy ustnej, informacje na temat roli diety, a także profesjonalne czyszczenie zębów i dziąseł za pomocą ręcznych instrumentów lub urządzeń ultradźwiękowych. Leczenie może również obejmować stosowanie przeciwbakteryjnych płynów do płukania jamy ustnej, antybiotyków podawanych miejscowo lub systemowo, a także interwencji chirurgicznych.

Częstość występowania zapalenia dziąseł i przyzębia związanych z cukrzycą

Częstość występowania zapalenia przyzębia w Stanach Zjednoczonych jest kontrowersyjną kwestią. Najnowsze dane pozwalają sądzić, że częstość występowania zapalenia przyzębia w różnych grupach w zależności od pochodzenia etnicznego, płci i wieku zmniejszyła się do <10%.⁴ Na podstawie odmiennej interpretacji tych samych danych wyciągnięto natomiast wniosek, że zapalenie przyzębia o różnym nasileniu może występować nawet u 50% dorosłych w Stanach Zjednoczonych.⁵

Częstość występowania zapalenia przyzębia jest istotnie większa wśród osób w średnim wieku chorych na cukrzycę niż wśród osób w podobnym wieku bez cukrzycy.⁶ Analiza danych z trzeciego badania National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) ujawniła, że podawanie przez uczestników w wywiadzie rodzinnym cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii w połączeniu z klinicznymi cechami choroby przyzębia wiąże się z 27-53% prawdopodobieństwem, że u danego pacjenta występuje nierozpoznana cukrzyca.⁷ Analiza stanu przyzębia u chorych na cukrzycę typu 1 lub 2 w badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Niemczech wykazała związek między obydwoimi typami cukrzycy a utratą zębów.⁸

Zwracanie uwagi na choroby jamy ustnej w połączeniu z innymi stanami chorobowymi przez stomatologów i internistów zwiększy zdolność wykrywania cukrzycy u osób nieświadomych tego rozpoznania. Stomatolodzy powinni mieć

G. Rutger Persson, DDS, PhD (Odont Dr), jest profesorem w Department of Oral Medicine and Periodontics na University of Washington w Seattle oraz emerytowanym profesorem University of Bern w Szwajcarii.

ustalone procedury kierowania pacjentów do internistów i diabetologów, pozostawać w kontakcie z lekarzami tych specjalności, a także wykorzystywać przesiewową ocenę stanu uzębienia jako narzędzie służące odpowiedniemu kierowaniu chorych z nasilonym zapaleniem dziąseł lub przyzębia.⁹ Korzystne byłoby, gdyby w gabinetach stomatologicznych oznaczano stężenie glukozy we krwi u chorych z grupy ryzyka cukrzycy typu 2. Z kolei lekarze zajmujący się leczeniem cukrzycy powinni kierować chorych na cukrzycę typu 2 do stomatologów w celu leczenia zapalenia dziąseł lub przyzębia. Jest to szczególnie ważne, ponieważ patofizjologia zapalenia przyzębia nie jest ograniczona do jamy ustnej i może istotnie wpływać na kontrolę glikemii. W istocie zapalenie przyzębia uznano za szóste powikłanie cukrzycy.¹⁰

Patofizjologia zapalenia przyzębia jako powikłania cukrzycy

Jama ustna jako część przewodu pokarmowego jest zasiedlona przez zróżnicowaną i liczną populację drobnoustrojów. Stwierdzono, że jest to miejsce większej kolonizacji bakteryjnej niż jakikolwiek inny narząd. Zęby stanowią niezłuszczającą się powierzchnię pokrytą złożonym biofilmem zawierającym bakterie, które pozostają w równowadze z organizmem gospodarza, ale można tam również wykryć gatunki bakterii cechujące się dużą zjadliwością.

Zapalenie przyzębia ma złożoną etiologię zakaźną, a rozwój zakażenia jest zwykle powolny. W kieszonkach dziąsłowych dookoła zębów można znaleźć biofilm bakteryjny zawierający >500 gatunków bakterii tlenowych i beztlenowych.¹¹ W przebiegu zapalenia przyzębia rzadko stwierdza się bakterie, jednak endotoksyny bakterii wykrywanych w kieszonkach dziąsłowych i wiążących się z zapaleniem przyzębia można wykryć w surowicy u ponad 30% pacjentów bez cukrzycy, którzy zgłaszają się z powodu wczesnych objawów zapalenia przyzębia.¹²

Ogólnie zakażenie bakteryjne w zapaleniu przyzębia nie różni się między pacjentami bez cukrzycy a chorymi na cukrzycę typu 2. U chorych na cukrzycę typu 2 różni się natomiast odpowiedź immunologiczna na bakteryjne zapalenie przyzębia, gdyż nie pojawiają się przeciwciała przeciwko patogenom związanym z zapaleniem przyzębia.¹² Wiele spośród bakterii beztlenowych wiążących się z zapaleniem przyzębia ma otoczkę lipopolisacharydową, która zawiera endotoksyny i białka szoku cieplnego. Na podstawie stwierdzanego przed leczeniem profilu miana przeciwciał w surowicy przeciwko różnym białkom szoku cieplnego oraz stężenia lipopolisacharydu *Porphyromonas gingivalis*, bakterii beztlenowej spotykanej często w zmianach rozwijających się w przebiegu zapalenia przyzębia, można przewidywać wyniki leczenia przyzębia u chorych na cukrzycę, ponieważ są one korzystniejsze przy większym mianie przeciwciał.¹⁴

Nieopublikowane dane uzyskane u 282 osób, z których u 9,3% występowała cukrzyca typu 2, ale ciężkość zapalenia przyzębia była podobna, wskazują, że u chorych na cukrzycę typu 2 liczba bakterii w kieszonkach dziąsłowych może być mniejsza, natomiast ciężkość choroby taka sama. Na podstawie tych danych można sądzić, że odpowiedź zapalna na zakażenie u chorych na cukrzycę typu 2 jest bardziej nasiloną



RYCINA 1. Przykład nasilonego zapalenia przyzębia u Afroamerykanina ze źle kontrolowaną cukrzycą (wartość hemoglobiny A_{1c} >9,0%), który nie zareagował na początkowe leczenie zmian w przyzębiu.

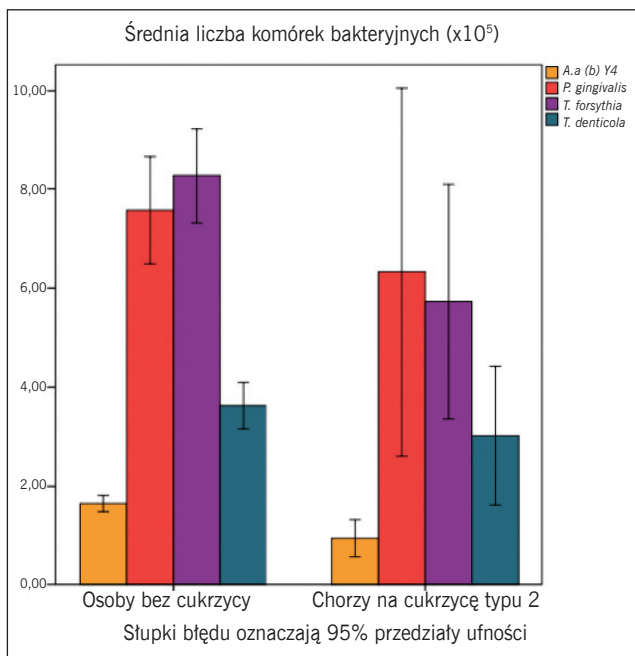
Zwraca uwagę wielkość szpar między zębami, ciężkość zapalenia (zaczerwienienie tkanek dziąseł) oraz obecność płytek nazębnych (stanowiących miejsca gromadzenia się bakterii).

niz u osób bez cukrzycy (G.R.P., nieopublikowane obserwacje). Można to wytłumaczyć niezdolnością do wytwarzania czynnościowych przeciwciał przeciwko bakteriom w zakażeniu przyzębia. Ilustruje to wykres na rycinie 2, który odnosi się do czterech gatunków bakterii związanych z zapaleniem przyzębia. Ta obserwacja jest zgodna z ogólnym wrażeniem zwiększonej podatności na zakażenia wśród chorych na cukrzycę typu 2.

Zakażenie przyzębia inicjuje uwalnianie cytokin prozapalnych zarówno w miejscu zakażenia przyzębia, jak i w całym układzie komórek śródłonka.¹⁵ Badania dotyczące zapalenia dziąseł u chorych na cukrzycę typu 1 i bez cukrzycy wykazały, że obie grupy reagują zapaleniem dziąseł na odkładanie się płytek nazębnych w warunkach eksperymentalnych. U chorych na cukrzycę typu 1 występuje jednak wcześniejsza i bardziej nasiloną miejscową odpowiedź zapalna na podobny bodziec bakteryjny.¹⁶

W dalszych badaniach wykazano, że dwa biologiczne wskaźniki zapalenia, interleukina 1β (IL-1β) i metaloproteaza macierzy typu 8 (MMP-8), których stężenie w płynie pobranym z kieszonek dziąsłowych w zapaleniu przyzębia jest typowo zwiększone, wykazują większy wzrost u chorych na cukrzycę.¹⁷ U chorych na cukrzycę typu 2 w miejscu zakażenia przyzębia stwierdza się również większe stężenie kilku innych cytokin (interferonu γ, osteoprotegryny, czynnika martwicy nowotworów α [TNFα] oraz interleukin 17 i 23), ale obserwuje się też zmniejszenie aktywności interleukiny 4.¹⁸

Zwiększającą się ciężkość zapalenia przyzębia powiązano z rozwojem nietolerancji glukozy.¹⁹ Ten związek wynika prawdopodobnie z tego, że nasilenie zapalenia prowadzi do wzrostu stężenia interleukiny 6 (IL-6). Ważnym celem działania IL-6 jest wątroba, co prowadzi do zwiększonej odpowiedzi zapalnej z zaburzeniem szlaków sygnałowych insuliny oraz działania tego hormonu i w rezultacie zmniejszenia wytwarzania insuliny.²⁰ Chorzy z upośledzonym wytwarzaniem insuliny nie są w stanie przeciwdziałać aktywacji IL-6 i nasilonemu



RYCINA 2. Wielkość kolonizacji wybranymi bakteriami związanymi z zapaleniem przyzębia – liczba bakterii stwierdzanych w kieszkach dziąsłowych u osób bez rozpoznania cukrzycy oraz chorych na cukrzycę typu 2.

U chorych na cukrzycę stwierdzono podobną ciężkość zapalenia przyzębia, ale mniejszą liczbę bakterii *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, szczep b, serotyp Y4 (A.a (b) Y4), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) i *Treponema denticola* (*T. denticola*), wszystkich wiążących się z zapaleniem przyzębia.

zapaleniu indukowanemu przez IL-6.²⁰ U osób z nieleczonym przewlekłym zapaleniem przyzębia stwierdzono zwiększone stężenie IL-6 w surowicy.²¹ Te badania wskazują, że zwiększone stężenia cytokin prozapalnych w surowicy chorych na cukrzycę typu 2, które są spowodowane przez zapalenie przyzębia, mogą nasilać odpowiedzi zapalne w innych narządach, w których często dochodzi do zmian w przebiegu cukrzycy.

Inne czynniki patologiczne w cukrzycy, które wpływają na tkanki przyzębia, powiązane ze zwiększeniem stężenia glukozy w surowicy, ponieważ hiperglikemia wiąże się z powstawaniem końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGE), zmianami mechanizmów lipidowych oraz stresem oksydacyjnym. Uzyskano dane wskazujące, że AGE występujące w dziąsłach u chorych na cukrzycę mogą się wiązać ze stresem oksydacyjnym.²² Dane kliniczne pozwalają również sądzić, że obecność AGE u chorych na cukrzycę wiąże się z występowaniem biofilmu na powierzchni zębów, co wskazuje na zwiększone ryzyko uszkodzenia przyzębia.²³

Wpływ leczenia zmian w przyzębiu na kontrolę glikemii

Autorzy przeglądu danych z bazy Cochrane²⁴ doszli do wniosku, że uzyskano pewne dowody poprawy kontroli metabolicznej u chorych na cukrzycę po leczeniu choroby

przyzębia, ale stwierdzili również, że dowody te są słabe ze względu na małą moc statystyczną dostępnych badań. Dane z innej metaanalizy dostępne w piśmiennictwie dotyczącym wpływu leczenia zmian w przyzębiu na kontrolę metaboliczną u chorych na cukrzycę typu 2²⁵ wskazują, że interwencja obejmująca przyzębie ma korzystny wpływ na stężenie glukozy we krwi. U chorych z wartością hemoglobiny A_{1c} (HbA_{1c}) >9,0% leczenie zmian w przyzębiu może spowodować zmniejszenie tej wartości o 0,6% w przypadku braku zmian stosowanych leków przeciwcukrzycowych, natomiast o 1,4%, jeśli wprowadzi się również zmiany w farmakoterapii cukrzycy.²⁶ Wykazano, że po leczeniu zmian w przyzębiu u chorych na cukrzycę można zaobserwować tendencję do zmniejszania stężenia TNF α , rozpuszczalnej selektyny E, białka C-reaktywnego oznaczanego metodą o dużej czułości oraz wartości HbA_{1c}.^{27,28}

Leczenie zmian w przyzębiu w połączeniu z uzupełniającym układowym leczeniem przeciwbakteryjnym może poprawić kontrolę glikemii u chorych ze źle kontrolowaną cukrzycą typu 2, zmniejszając o 0,2% wartość HbA_{1c}, która przed leczeniem wynosiła przeciętnie 9,9%.²⁹

Te wyniki zostały potwierdzone przez innych autorów, którzy stwierdzili, że chociaż niechirurgiczne leczenie periodontologiczne eliminuje miejscowe i układowe zakażenie i zapalenie przez zmniejszenie stężenia TNF α , to samo w sobie jest niewystarczające, aby bez działań mających na celu uzyskanie ścisłej kontroli glikemii spowodować istotne zmniejszenie wartości HbA_{1c} u chorych ze źle kontrolowaną cukrzycą.³⁰ Kliniczna współpraca między lekarzami zajmującymi się leczeniem cukrzycy a stomatologami jest więc ważnym elementem składowym skutecznego holistycznego leczenia chorych na cukrzycę.

Podsumowanie

Chorzy na cukrzycę wiedzą zazwyczaj niewiele na temat zależności między zapaleniem przyzębia a cukrzycą.³¹ Personel medyczny opiekujący się chorymi na cukrzycę powinien więc zdawać sobie sprawę z tego związku i informować pacjentów o potrzebie utrzymywania dobrego stanu zdrowia jamy ustnej. Kierowanie chorych ze źle kontrolowaną cukrzycą na ocenę stomatologiczną i leczenie periodontologiczne może spowodować poprawę kontroli stężenia glukozy we krwi.

Mimo że przesiewowa ocena jamy ustnej powinna być elementem składowym dokładnego badania przedmiotowego, inni pracownicy opieki zdrowotnej poza personelem stomatologicznym zwykle nie wiedzą, na jakie objawy kliniczne zapalenia przyzębia należy zwracać uwagę. Zaczerwienienie tkanek dziąseł wzdłuż linii zębów jest klasycznym objawem zapalenia dziąseł, stanu wskazującego na aktywną odpowiedź zapalną na zakażenie bakteryjne. Jeśli występuje takie zapalenie, to u chorych na cukrzycę delikatne dotyknięcie dziąseł za pomocą szczoteczki do zębów lub wykałaczki wywołuje krwawienie, które ustaje w ciągu kilku minut. W przypadku występowania takich krwawień w wielu miejscach jamy ustnej chorego personel opieki zdrowotnej powinien zwrócić mu uwagę na konieczność dokładnej oceny stomatologicznej. Również obecność białego lub szarego nalotu na zębach wskazuje, że potrzebne może być leczenie

stomatologiczne. Do innych objawów zapalenia przyzębia należą szpary między górnymi przednimi zębami oraz obluźowanie zębów.

Z kolei stomatolodzy i higieniści stomatologiczni powinni kierować na przesiewowe badania w kierunku cukrzycy tych chorych, którzy słabo reagują na początkowe leczenie periodontologiczne lub u których występuje zaawansowane zapalenie przyzębia bez oczywistych objawów nieodpowiedniej higieny jamy ustnej. W rzeczywistości korzystne mogłoby być oznaczanie stężenia glukozy we krwi u tych chorych, których można zaliczyć do grupy ryzyka cukrzycy.

Podsumowując:

- Zarówno cukrzyca, jak i zapalenie przyzębia są częstymi przewlekłymi chorobami u dorosłych, występującymi zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.
- Uzyskano wiele dowodów wpływu zapalenia przyzębia na układowe wskaźniki zapalenia.
- Leczenie zmian w przyzębiu u chorych na cukrzycę może mieć ograniczony wpływ na tylko nieco zwiększone wartości HbA_{1c}, ale u chorych na bardziej nasiloną cukrzycę takie leczenie może sprzyjać istotnemu zmniejszeniu tej wartości, jeśli zostanie skoordynowane z kontrolą stężenia glukozy we krwi.
- Objawy zapalenia tkanek przyzębia, w tym zapalenia dziąseł, mogą być łatwo oceniane przez lekarzy wszystkich specjalności.
- U chorych z zapaleniem tkanek przyzębia, u których występuje nasilonie zapalenie dziąseł niereagujące na rutynowe leczenie periodontologiczne, należy przesiewowo poszukiwać cukrzycy.
- Dzięki lepszemu kontaktowi i skoordynowaniu leczenia chorych na cukrzycę stomatolodzy oraz lekarze mają możliwość zapewnienia swoim pacjentom lepszej opieki.

Diabetes Spectrum, Vol. 24, No 4, 2011, p.195. Diabetes and Periodontal Disease: An Update for Health Care Providers.

Piśmiennictwo

1. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS: Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology* 2000 14:216–248, 1997
2. Ervasti T, Knuuttila M, Pohjamo L, Haukipuro K: Relation between control of diabetes mellitus and gingival bleeding. *J Periodontol* 56:154–157, 1985
3. Bandyopadhyay D, Marlow NM, Fernandes JK, Leite RS: Periodontal disease progression and glycaemic control among Gullah African Americans with type-2 diabetes. *J Clin Periodontol* 37:501–509, 2010
4. Borrell LN, Crawford ND: Social disparities in periodontitis among United States adults 1999-2004. *Community Dent Oral Epidemiol* 36:383–391, 2008
5. Albandar JM: Underestimation of periodontitis in NHANES surveys. *J Periodontol* 82:337–341, 2011
6. Wang TT, Chen TH, Wang PE, Lai H, Lo MT, Chen PY, Chiu SY: A population-based study on the association between type 2 diabetes and periodontal disease in 12,123 middle-aged Taiwanese (KCIS No. 21). *J Clin Periodontol* 36:372–379, 2009
7. Borrell LN, Kunzel C, Lamster I, Lalla E: Diabetes in the dental office: using NHANES III to estimate the probability of undiagnosed disease. *J Periodontol Res* 42:559–565, 2007
8. Kaur G, Holtfreter B, Rathmann W, Schwahn C, Wallaschofski H, Schipf S, Nauck M, Kocher T: Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. *J Clin Periodontol* 36:765–774, 2009
9. Strauss SM, Russell S, Wheeler A, Norman R, Borrell LN, Rindskopf D: The dental office visit as a potential opportunity for diabetes screening: an analysis using NHANES 2003–2004 data. *J Public Health Dent* 70:156–162, 2010
10. Løe H: Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 16:329–334, 1993
11. Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE: The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol* 2000 42: 80–87, 2006
12. Ebersole JL, Stevens J, Steffen MJ, Dawson III D, Novak MJ: Systemic endotoxin levels in chronic indolent periodontal infections. *J Periodontol Res* 45: 1–7, 2010
13. Ebersole JL, Holt SC, Hansard R, Novak MJ: Microbiologic and immunologic characteristics of periodontal disease in Hispanic Americans with type 2 diabetes. *J Periodontol* 79:637–646, 2008
14. Sims TJ, Lernmark A, Mancl LA, Schifferle RE, Page RC, Persson GR: Serum IgG to heat shock proteins and Porphyromonas gingivalis antigens in diabetic patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 29:551–562, 2002
15. Koegozlu L, Elkaim R, Tenenbaum H, Werner S: Variable cell responses to P. gingivalis lipopolysaccharide. *J Dent Res* 88:741–745, 2009
16. Salvi GE, Kandylaki M, Troendle A, Persson GR, Lang NP: Experimental gingivitis in type 1 diabetics: a controlled clinical and microbiological study. *J Clin Periodontol* 32:310–316, 2005
17. Salvi GE, Franco LM, Braun TM, Lee A, Persson GR, Lang NP, Giannobile WV: Pro-inflammatory biomarkers during experimental gingivitis in patients with type 1 diabetes mellitus: a proof-of-concept study. *J Clin Periodontol* 37: 9–16, 2010
18. Ribeiro FV, de Mendon A AC, Santos VR, Bastos MF, Figueiredo LC, Duarte PM: Cytokines and bone-related factors in systemically healthy and type 2 diabetic subjects with chronic periodontitis. *J Periodontol* Electronically published ahead of print on 22 August 2011. doi:10.1902/jop.2011.110324
19. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Koga T: The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in nondiabetics: the Hisayama study. *J Dent Res* 83:485–490, 2004
20. Wallerstedt E, Sandqvist M, Smith U, Andersson CX: Anti-inflammatory effect of insulin in the human hepatoma cell line HepG2 involves decreased transcription of IL-6 target genes and nuclear exclusion of FOXO1. *Mol Cell Biochem* 332: 47–55, 2011
21. Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H: The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *J Periodontol* 81:1118–1123, 2010
22. Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R, Brett JG, Lamster IB: Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontol Res* 31:508–515, 1996
23. Yoon MS, Jankowski V, Montag S, Zidek W, Henning L, Schlüter H, Tepel M, Jankowski J: Characterisation of advanced glycation endproducts in saliva from patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 15: 377–381, 2004
24. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ: Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD004714, 2010
25. Darré L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M: Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: a metaanalysis of interventional studies. *Diabetes Metab* 34:497–506, 2008
26. Madden TE, Herriges B, Boyd LD, Laughlin G, Chiodo G, Rosenstein D: Alterations in HbA_{1c} following minimal or enhanced nonsurgical, non-antibiotic treatment of gingivitis or mild periodontitis in type 2 diabetic patients: a pilot trial. *J Contemp Dent Pract* 9:9–16, 2008
27. Lalla E, Kaplan S, Yang J, Roth GA, Papananou PN, Greenberg S: Effects of periodontal therapy on serum C-reactive protein, E-selectin, and tumor necrosis factor-α secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes: a pilot study. *J Periodontol Res* 42:274–282, 2007
28. Correa FO, Gonçalves D, Figueiredo CM, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SR: Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol* 37:53–58, 2010
29. Promsudthi A, Pimapsri S, Deerochanawong C, Kanchanasavita W: The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Dis* 11:293–298, 2005
30. Dag A, Firat ET, Arian S, Kadiroglu AK, Kaplan A: The effect of periodontal therapy on serum TNF-α and HbA_{1c} levels in type 2 diabetic patients. *Aust Dent J* 54:17–22, 2009
31. Yuen HK, Wolf BJ, Bandyopadhyay D, Magruder KM, Salinas CF, London SD: Oral health knowledge and behavior among adults with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 86:239–246, 2009