

Diabetes mellitus og oral sundhed

Olav J. Bergmann

Forekomsten af diabetes mellitus stiger. Der findes i Danmark ca. 130.000 diagnosticerede diabetikere, og det skønnes at yderligere 100.000 har sygdommen uden at vide det. Diabetes mellitus vil kunne manifestere sig i mundhulen ved nedsat spytsekretionshastighed, og længerevarende sukkersyge er associeret med forekomst af øget parodontalt fæstetab. Hertil vil der kunne forekomme glossodynii - antagelig som en manifestation af diabetisk neuropati - og sårhelingsevnen kan være nedsat. Omvendt synes tandrensning kombineret med antibakteriel behandling at kunne påvirke den metaboliske status ved sukkersyge. Der foreligger et behov for at klarlægge effekten af en målrettet tandplejeindsats hos patienter med diabetes mellitus.

Artiklen publiceres som parallelpublikation i Ugeskrift for Læger 2004; 166 (48).

WHO forudså allerede for ca. 10 år siden at verden stod over for en global diabetesepidemi. Man estimerede at antallet af diabetikere ville stige fra 135 mio. i 1995 til 300 mio. i 2005 (1). Denne forudsigtelse kan vise sig at blive sand, idet *International Diabetes Federation* har estimeret antallet til 177 mio. i 2001. Alene i Danmark findes ca. 130.000 diagnosticerede diabetikere, og det skønnes at yderligere 100.000 har sygdommen uden at vide det (2).

En mulig relation mellem diabetes mellitus og mundhulen har været kendt længe. Således postulerede *Niles* (3) allerede i 1932 at tab af interstitiel alveoleknogle er en af de tidligste konsekvenser af diabetes mellitus.

Formålet med denne artikel er at redegøre for interaktionen mellem diabetes mellitus og mundhulen, dvs. dels hvorledes diabetes mellitus manifesterer sig i mundhulen, dels hvorvidt mundpleje kan reducere eventuelle komplikationer i mundhulen eller påvirke reguleringen af diabetes mellitus.

Diabetes mellitus og mundhulen

Diabetes mellitus kan defineres som et syndrom karakteriseret ved hyperglykæmi, utilstrækkelig insulinsekretion, metaboliske abnormiteter i protein- og fedtstofskiftet og tendens til udvikling af mikrovaskulære, makrovaskulære og neurologiske komplikationer. Syndromet inddeles i type 1 diabetes (insulinkrævende diabetes mellitus) opstået pga. destruktion af de insulinproducerende betaceller i pancreas, og i type 2 diabetes (ikke-insulinkrævende diabetes mellitus) opstået pga. en i vævene reduceret effekt af insulin, som ikke kompenseres ved en øget insulinproduktion. I Danmark er type 2 diabetes fem gange hyppigere end type 1 diabetes. Diabetiske komplikationer optræder selv i tilfælde af optimal behandling af sygdommen. Inden for de seneste år er der dog leveret endeligt bevis for at stram blodsukkerregulering forhælder udviklingen af sendiabetiske komplikationer (øjne, nyrer og nerver).

Der foreligger en række undersøgelser over den mulige association mellem diabetes mellitus og hhv. spytsekretionshastighed, parodontitis, caries, sårheling og smertefulde tilstande i mundhulen.

Spytsekretionshastighed

Nedsat spytsekretionshastighed er en velkendt risikofaktor for udvikling af øget oral mikrobiel kolonisationstæthed og dermed en øget forekomst af specielt caries.

Flere forfattere har påvist en øget forekomst af en subjektiv fornemmelse af xerostomi. Dette gælder for såvel type 1 diabetes, hvor *Moore et al.* (4) fandt en prævalens på 16% blandt 406 patienter med mindst 10 års diabetesvarighed som for type 2 diabetes, hvor *Sandberg et al.* (5) blandt 102 pa-

Tabel 1. Diabetes mellitus og parodontium (ja/nej angiver statistisk signifikante forskelle).

Forfattere	Diabetes Type	Design	Antal/kontroller	Gingivitis	Plak (flader)	Mild (4/5 mm) parodontitis	Svær (>5 mm) parodontitis	Pochedybde	Fæstetab	Tandtab
Hugoson et al., 1989 (11)	Type 1	Tværsnit, kontrolleret	154/77	Ja, 51-7% vs 38%	Nej	Nej	Ja, ved lang diabetes-varighed (gennemsnitlig 29 år), 3 vs 1%	?	Ja, kun hos 40-49-årige	Nej
Thorstenson & Hugoson, 1993 (12)	Type 1	Tværsnit, kontrolleret	83/99	Nej	Ja, hos 60-69-årige 36 vs 20%	Nej	Ja, hos 40-49-årige 7 vs 1%	?	Ja, kun hos 40-49-årige	Nej
Firatli et al., 1996 (13)	Type 1	Tværsnit, kontrolleret	77/77	Nej	Nej	Nej	Nej	Ja, 1,74 vs 1,21***	Ja, 2,40 vs 1,53***	?
Moore et al., 1999 (14)	Type 1	Tværsnit, ukontrolleret	320	Ingen aldersforskel	Ingen aldersforskel	?	?	?	Stigende med alderen	?
Sbordone et al., 1998 (10)	Type 1	Prospektiv, kontrolleret	16/16	Nej *	Nej	Nej	Nej	?		
Schlossman et al., 1990 (15)	Type 2	Tværsnit, kontrolleret	736/2483	?	?	?	?	?	Ja, BLS** fra 97% til 7% vs 79 til 2% stigende alder	Ja, 0 til 21% vs 0 til 58% tandløse med stigende alder
Löe, 1993 (9)	Type 2	Prospektiv, kontrolleret	693/1487	?	?	?	?	?	Ja, 2,9 x hyppigere	Ja, med stigende diabetes-varighed
Collin et al., 1998 (16)	Type 2	Tværsnit, kontrolleret	25/40	Nej	Nej	Nej	Nej	?	Ja (kun for »avance-ret«)	Nej
Sandberg et al., 2000 (59)	Type 2	Tværsnit, kontrolleret	102/102	Ja, 41 vs 27%	Ja, 49 vs 32%	Ja, 8 vs 5%	Nej	+	+	Nej

*: I kontrolgruppen faldt det mediale *sulcus bleeding* indeks efter 1 og 2 års observation;

**BLS: *bone loss score* (højt score ved få tænder med fæstetab);

***: mean-værdier i mm

tienter med en gennemsnitlig sygdomsvarighed på 9,9 år og Lin *et al.* (6) blandt 72 patienter med mindst 10 års sygdomsvarighed fandt en hyppighed på hhv. 54% og 50%. En verifikation heraf vha. spytksekretionshastighedsmålinger har kunnet bekræfte forekomsten af hyposalivation ved type 1 diabetes (4).

Ved type 2 kunne Meurman *et al.* (7) i en kontrolleret undersøgelse af en kohorte af 45 type 2 diabetikere med 10 års sygdomsvarighed ikke finde forskelle, hverken mht. ustimuleret eller stimuleret spytksekretionshastighed, hvorimod Lin *et al.* (6) ved en skintigrafisk og kontrolleret undersøgelse af spytksekretionen kunne påvise en signifikant nedsat aktivitet hos en undergruppe af 36 (50%) patienter med xerostomi.

Årsagen til xerostomi og nedsat spytksekretionshastighed hos diabetikere er ukendt. Moore *et al.* (4) fandt nedsat (ustimuleret) spytksekretionshastighed hos diabetikere med perifer neuropati, men associationen svækkes af at patienter med neuropati hyppigere end andre diabetespatienter i undersøgelsen blev behandlet med xerogene farmaka. Meurman *et al.* (7) har påvist en association mellem nedsat (stimuleret) spytksekretionshastighed og autonom neuropati, et fund der dog ikke har kunnet bekræftes af andre (4,8).

Parodontitis

Parodontitis er blevet kaldt »den sjette komplikation til diabetes mellitus« (9), en følgevirkning, som mht. alvorlighedsgrad dog ikke kan sammenlignes med sendiabetiske komplikationer som diabetisk makroangiopati, diabetisk nefropati, diabetisk neuropati og diabetisk retinopati.

En association mellem parodontitis og diabetes mellitus er påvist ved både type 1 og type 2 diabetes (Tabel 1). Associationen er dog ikke éntydig. For type 1 diabetes kunne Sbordone *et al.* (10) i en prospektiv kontrolleret søskendeundersøgelse således ikke finde forskelle mht. hverken gingivitisgrad, forekomst af dybe pocher eller tab af knoglefæste. En svaghed ved undersøgelsen er dog et lille patientantal (n = 16), at patienternes alder var lav (9-17 år), samt at observationstiden kun var tre år. Patienternes alder har vist sig at være relevant, fordi andre forfattere kun har fundet en association mellem fæstetab og diabetes hos ældre, dvs. overvejende efter 40-årsalderen (Tabel 1).

Observationstiden er relevant fordi andre forfattere har påvist en association mellem diabetesvarighed – op til gennemsnitlig 29 år – og svær parodontitis (Tabel 1). Betydningen af parodontiets sygdomsgrad understreges af at kun få

Tabel 2. Diabetes mellitus og caries (ja/nej angiver statistisk signifikante forskelle).

Forfattere	Diabetes type	Design	Antal/ kontroller	Plak(flader)	Risikofaktorer	Caries
Tenovuo <i>et al.</i> , 1986 (23)	Type 1	Tværsnit, kontrolleret	35/35	?	Ja, øget andel af <i>Streptococcus</i> <i>mutans</i>	Nej hos yngre (≤30 år, n=18) Ja hos ældre (>30 år, n=17)
Swanljung <i>et al.</i> , 1992 (24)	Type 1	Tværsnit, kontrolleret	85/85	?	Nej	Nej
Bacic <i>et al.</i> , 1989 (25)	Type 1 + Type 2	Tværsnit, kontrolleret	109+113/ 189	?	Nej	Nej
Närhi <i>et al.</i> , 1996 (26)	Type 2	Tværsnit, kontrolleret	32/32	?	Nej	Nej
Collin <i>et al.</i> , 1998 (27)	Type 2	Tværsnit, kontrolleret	25/40	Nej	Nej	Nej
Lin <i>et al.</i> , 1999 (28)	Type 2	Tværsnit, kontrolleret	24/18	?	Nej	Nej
Sandberg <i>et al.</i> , 2000 (5)	Type 2	Tværsnit, kontrolleret	102/102	Ja, 41 vs 27%	Nej Nej	Nej mht. manifest caries; Ja mht. initial caries

Tabel 3. Parodontal behandling og diabetes mellitus (*: ja/nej angiver statistisk signifikante forskelle).

Forfattere	Diabetes type	Design	Antal/kontroller	Behandlingstype	Antibiotica	Effekt? *
Seppälä & Ainamo, 1994 (34)	Type 1 (median varighed: 18 år)	Prospektivt over 2 år, ukontrolleret	38	Løbende (?) instruktion og tandrensning	Nej	Nej, Ingen bedring af HbA1c hos dårligt kontrollerede diabetikere
Aldridge et al., 1995 (35)	Type 1 (mindst 1 års varighed)	Prospektivt over 6-8 uger, kontrolleret	16+12/15+10	Instruktion og tandrensning på dag 1	Nej	Nej, Ingen forskel i HbA1c mellem studiegruppe og kontrolgruppe
Smith et al., 1996 (36)	Type 1 (median varighed: 17 år)	Prospektivt over 8 uger, ukontrolleret	18	Instruktion og tandrensning på dag 1	Nej	Nej, Ingen bedring af HbA1c hos diabetespatienter
Grossi et al., 1997 (37)	Type 2	Prospektivt over 6 måneder, kontrolleret	113	Tandrensning på dag 1 + i 2 uger: +/- chlorhexidinskylning +/- jodholdig skyllevæske +/- vand-skyllvæske	Ja, Doxycyclin 100 mg peroralt eller placebo i 2 uger	Ja, Efter 3 måneder: Reduktion af HbA1c-niveauet med gennemsnitlig 0,5 – 0,9% fra dag 1 hos doxycyclin-behandlede Efter 6 måneder: Ingen forskelle i forhold til dag 1
Christgau et al., 1998 (38)	Type 1 + Type 2	Prospektivt over 16 uger, ukontrolleret	20	Instruktion og tandrensning på dag 1, efter 2 og efter 16 uger	Nej	Nej, Ingen bedring af HbA1c hos diabetespatienter
Iwamoto et al., 2001 (39)	Type 2	Prospektivt over 4 uger, ukontrolleret	13	Tandrensning på dag 1, herefter én gang ugentligt i 3 uger	Ja, Lokal applikation af minocyclin i alle pocher ved hver tandrensning	Ja, Reduktion af HbA1c-niveauet med gennemsnitlig 0.8%
Al-Mubarak et al., 2002 (40)	Type 1 + Type 2 (varighed ≥1 år)	Prospektivt over 12 uger, kontrolleret	26/26	Instruktion og tandrensning på dag 1 + skylning af alle pocher med vand 2 x daglig efter hver tandbørstning	Nej	Nej, Ingen forskel i HbA1c mellem studiegruppe og kontrolgruppe

forfattere finder en øget forekomst af gingivitis ved diabetes mellitus (Tabel 1).

Målgruppen for de talmæssigt to største undersøgelser (9,15) var Pima-indianere, der som population er karakteriseret ved verdens højeste prævalens af type 2 diabetes. Schlossman et al. (15) fandt ved en tværsnitsundersøgelse en med alderen stigende prævalens af fæstetab, og Løe (9) be-

kræftede dette ved et prospektivt undersøgelsesdesign, hvor der påvist en øget incidens af fæstetab med alderen hos type 2 diabetikere (Tabel 1).

Patogenesen bag en øget forekomst af parodontal infektion hos diabetikere er ukendt. En association mellem avanceret parodontitis og dårlig metabolisk diabeteskontrol (bedømt ved koncentrationen af glykeret hæmoglobin, HbA1c)

er fundet af nogle (16), men ikke af andre (5). Andre muligheder er følger af nedsat spyttsekretionshastighed, øget vægtykkelse af kar i parodontiets mikrocirkulation, resulterende i et ændret stofskifte med deraf følgende skadelig ophobning af metabolitter og nedsat infektionsforsvar (17-20), samt ændret mikrobiel flora som følge af et forhøjet glukoseindhold i saliva. Dette gælder især en øget forekomst af *Staphylococcus epidermidis* (21) og af *Capnocytophaga* (22).

Caries

Sandberg *et al.* (5) fandt en øget forekomst af initial caries, men ikke af manifest caries, hos type 2 diabetikere. Dette fund har imidlertid ikke kunnet bekræftes af en række andre forfattere (Tabel 2). Der foreligger således ikke sikre holdepunkter for en øget cariesaktivitet hos diabetespatienter. Dette understøttes af manglende konsensus mht. plakforekomst (Tabel 1) samt af manglende konsensus mht. en øget forekomst af specielt *Streptococcus mutans* og af laktobaciller hos diabetespatienter (Tabel 2).

Sårheling

Sårheling er bl.a. afhængig af vækstfaktorer som *epidermal growth factor* (EGF). Det er vist at patienter med diabetes har en reduceret forekomst af EGF i spyttet (29). I en kontrolleret undersøgelse (30) udført på mus med type 1 diabetes fandtes en nedsat EGF-koncentration i spyt og en nedsat heling af mekanisk inducerede tungesår.

Efterfølgende intervention i form af eksogent tilført EGF kunne øge helingshastigheden hos de diabetiske mus, men ikke hos de raske kontrolmus (30). Effekten af eksogent tilført EGF er hidtil ikke afprøvet på diabetespatienter.

Mundhulesmerter

Den hyppigste sendiabetiske komplikation er neuropati, som kan ses hos mere end 50% af patienterne efter 10 års sygdom (31,32). En mulig oral manifestationsform heraf er glossodyn, som Collin *et al.* (33) kunne påvise hos 18% blandt en gruppe af type 2 diabetikere med 13 års sygdomsvarighed.

Mundhulen og diabetes mellitus

Det er velkendt at infektion og især feber kan påvirke blodsukkerniveauet ved diabetes mellitus. Dette rejser nødvendigvis det spørgsmål om også parodontal inflammation kan påvirke den metaboliske status ved diabetes mellitus. Hypotesen er søgt afklaret indirekte gennem interventionsstudier. En gennemgang af disse viser (Tabel 3) at mekanisk tandrensning *per se* ikke påvirker den metaboliske status, bedømt ved insulinbehov eller måling af HbA1c, hvorimod

mekanisk tandrensning kombineret med samtidig antibiotikum-behandling (doxycyclin peroralt gennem to uger eller lokal applikation af minocyclin én gang ugentlig i fire uger) kan reducere HbA1c-niveauet i op til tre mdr. Det er uafklaret hvorvidt den fundne effekt alene kan tilskrives de anvendte antibiotica.

Konklusion

Diabetes mellitus kan påvirke mundhulen på flere måder:

1. Op mod 50% udvikler xerostomi efter 10 års sygdomsvarighed, et fund som kan underbygges gennem måling af spyttsekretionshastighed eller ved spytkirtelskintografi.
2. Parodontiet vil kunne påvirkes med alderen, især efter 40-års-alderen, i form af fæstetab.
3. Salivas indhold af *epidermal growth factor* er nedsat hos nogle diabetikere, et fund der if. dyreforsøg åbner mulighed for påvirkning af en nedsat sårheling ved en eksogen tilførsel af *epidermal growth factor*.
4. Forekomst af glossodyn kan være en manifestation af diabetisk neuropati.
5. Der er ikke holdepunkter for en øget cariesaktivitet.

Omvendt synes intervention i form af kombineret mekanisk tandrensning og antibakteriel behandling at kunne påvirke den metaboliske kontrol hos diabetespatienter. Effekten af en målrettet tandplejeindsats i form af randomiserede undersøgelser bør derfor klarlægges over for netop denne patientgruppe.

English summary

Diabetes mellitus and oral health

This review highlights the possible interrelationship between diabetes mellitus and oral health. The occurrence of oral manifestations is strongly associated with the duration of the diabetic disease. The most frequently occurring complications are xerostomia, periodontal attachment loss, reduced wound healing, and glosso-dynia. No association has been found between diabetes and dental caries. Intervention studies have been performed in order to evaluate if periodontal treatment affects the metabolic control of diabetes. Results show that when mechanical periodontal treatment alone is provided, regardless of the severity of periodontal disease or degree of diabetes control, the treatment outcome is strict improvement in periodontal status, i.e. a local effect. However, when systemic or locally applied antibiotics are included with mechanical therapy, an improvement in diabetes control, measured as a reduction in glycated hemoglobin, is achieved. In conclusion, there is a need for well-conducted trials to clarify the future role of dentists in the management of patients with diabetes mellitus.

Litteratur

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2005: prevalence numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
2. Lendal U, Christiansen JS, Lauritsen T. *Diabeteshåndbog for insulinbehandlede diabetikere*. Odense: Diabetes Foreningen; 1995.
3. Niles JC. Early recognition of diabetes mellitus, through interstitial alveolar resorption. *Dental Cosmos* 1932; 74: 161-4.
4. Moore PA, Guggenheimer J, Etzel KR, Weyant RJ, Orchard T. Type 1 diabetes mellitus, and salivary flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92: 281-91.
5. Sandberg GE, Sundberg HE, Fjellstrom CA, Wikblad KF. Type 2 diabetes and oral health. A comparison between diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50: 27-34.
6. Lin C-C, Sun S-S, Kao A, Lee C-C. Impaired salivary function in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus with xerostomi. *J Diabetes Complications* 2002; 16: 176-9.
7. Meurman JH, Collin H-L, Niskanen L, Töyry J, Alakujala P, Keinänen S, et al. Saliva in non-insulin-dependent diabetic patients and control subjects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 69-76.
8. Srebny LM, Yu A, Green A, Valdini A. Xerostomia in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15: 900-4.
9. Løe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16: 329-34.
10. Sbordone L, Ramaglia L, Barone R, Ciaglia RN, Iacono VJ. Periodontal status and subgingival microbiota of insulin-dependent juvenile diabetics: A 3-year longitudinal study. *J Periodontol* 1998; 69: 120-8.
11. Hugoson A, Thorstensson H, Falk H, Kuylenstierna J. Periodontal conditions in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 215-23.
12. Thorstensson H, Hugoson A. Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 352-8.
13. Firatli E, Yilmaz O, Onan U. The relationship between clinical attachment loss and the duration of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in children and adolescents. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 362-6.
14. Moore PA, Weyant RJ, Mongelluzzo MB, Myers DE, Rossie K, Guggenheimer J, et al. Type 1 diabetes mellitus and oral health: Assessment of periodontal disease. *J Periodontol* 1999; 70: 409-17.
15. Schlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ, Genco RJ. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assoc* 1990; 121: 532-6.
16. Collin H-L, Uusitupa M, Niskanen L, Kontturi-Närhi V, Markkanen H, Koivisto A-M, et al. Periodontal findings in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1998; 69: 962-6.
17. Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R, et al. Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingival: A potential mechanism. *J Periodontol* 1996; 31: 508-15.
18. Seppälä B, Sorsa T, Ainamo J. Morphometric analysis of cellular and vascular changes in gingival connective tissue in long-term insulin-dependent diabetes. *J Periodontol* 1997; 68: 1237-45.
19. Nishimura F, Takahashi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. *Ann Periodontol* 1998; 3: 20-9.
20. Oghi S, Johnson PW. Glucose modulates growth of gingival fibroblasts and periodontal ligament cells: correlation with expression of basic fibroblast growth factor. *J Periodontol Res* 1996; 31: 579-88.
21. Sanchez Corderos P, Hoffman H, Stahl S. Occurrence of Staphylococcus in periodontal pockets of diabetic and non-diabetic adults. *J Periodontol* 1986; 50: 109-11.
22. Mashimo P. Subgingival microflora in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). *J Dent Res* 1981; 60: 459-62.
23. Tenovuo J, Alanen P, Larjava H, Viikari J, Lehtonen O-P. Oral health of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Dent Res* 1986; 94: 338-46.
24. Swanljung O, Meurman JH, Torkko H, Sandholm L, Kaprio E, Mäenpää J. Caries and saliva in 12-18-year-old diabetics and controls. *Scand J Dent Res* 1992; 100: 310-3.
25. Bacic M, Ciglar I, Granic M, Plancak D, Sutalo J. Dental status in a group of adult diabetic patients. *Community Dent Oral Epidemiol* 1989; 17: 313-6.
26. Närhi TO, Meurman JH, Ainamo A, Tilvis R. Oral health in the elderly with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Spec Care Dent* 1996; 16: 116-22.
27. Collin H-L, Uusitupa M, Niskanen L, Koivisto A-M, Markkanen H, Meurman JH. Caries in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85: 680-5.
28. Lin B P-J, Taylor GW, Allen DJ, Ship JA. Dental caries in older adults with diabetes mellitus. *Spec Care Dent* 1999; 19: 8-14.
29. Oxford GE, Tayari I, Barfoot MD, Peck AB, Tanaka Y, Humphreys-Beher MG. Salivary EGF levels reduced in diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 140-5.
30. Nagy A, Nagashima H, Cha S, Oxford GE, Zelles T, Peck AB, et al. Reduced oral wound healing in the NOD Mouse Model for type 1 autoimmune diabetes and its reversal by epidermal growth factor supplementation. *Diabetes* 2001; 50: 2100-4.
31. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 89-94.
32. Töyry JP, Niskanen LK, Mäntysaari MJ, Länsimies EA, Uusitupa M. Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes* 1996; 45: 308-15.
33. Collin H-L, Niskanen L, Uusitupa M, Töyry J, Collin P, Koivisto A-M, et al. Oral symptoms and signs in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 299-305.
34. Seppälä B, Ainamo J. A site-by-site follow-up study on the effect of controlled versus poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 161-5.
35. Aldridge JP, Lester V, Watts TLP, Collins A, Viberti G, Wilson RF. Single-blind studies of improved periodontal health on me-

- tabolic control in Type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 271-5.
36. Smith GT, Greenbaum CJ, Johnson BD, Persson CR. Short-term responses to periodontal therapy in insulin-dependent diabetic patients. *J Periodontol* 1996; 67: 794-802.
37. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol* 1997; 68: 713-9.
38. Christgau M, Palitzsch K-D, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 112-24.
39. Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, et al. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2001; 72: 774-8.
40. Al-Mubarak S, Ciancio S, Aljada A, Awa H, Hamouda W, Ghanim H, et al. Comparative evaluation of adjunctive oral irrigation in diabetics. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 295-300.

Forfatter

Olav J. Bergmann, adjungeret professor, overlæge, dr.med. et cand. odont.

Afdeling for Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi & Anatomi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, og Medicinsk hæmatologisk afd. L, Københavns Amts Sygehus i Herlev