

ABSTRACT

Metabolisk syndrom og diabetes mellitus

Metabolisk syndrom udgøres af en gruppe insulinresistensmedierede præmorbidetilstande, herunder øget taljemål, triglyceridniveau, blodtryk, fasteplasmaglukose og nedsat mængde high density lipoprotein-kolesterol, der tilsammen øger risikoen for udvikling af diabetes mellitus (DM) type 2 og hjerte-kar-sygdom. Diagnosen metabolisk syndrom, bruges som et screeningsværktøj til prædiktion af ovennævnte sygdomme, og tidlig diagnostik hos egen læge er derfor vigtig, hvis udviklingen af senkomplikationer skal minimeres.

DM er den hyppigste endokrine sygdom og omfatter en heterogen gruppe af kroniske metaboliske sygdomme, og de mest prævalente er DM type 1 og 2. Trods forskellige ætiologiske faktorer deler DM type 1 og 2 symptomer, herunder hyperglykæmi, som opstår, såfremt patienternes insuliniveau er insufficiant reguleret og medfører en række senfølger i form af mikro- og makrovaskulære komplikationer, og marginal parodontitis anses nu for at være en senfølge til DM. Behandling af DM tilsigter at normalisere blodglukoseniveauerne, hvilket opnås ved farmakologisk behandling og indlæring af sundhedsfremmende adfærd.

Diabetes' disponerende rolle for marginal parodontitis skyldes hyperglykæmis negative effekt i de gingivale bindevæv og kapillærerne heri, samt et ubalanceret værtsrespons ved kontakt med orale mikroorganismer. Disse forhold reducerer tilsammen vævenes helingspotentialer og modstandsdygtighed over for inflammationsmedieret vævsnedbrydning.

Diabetikere oplever oftere xerostomi og *Candida albicans* infektioner, hvilket kan hænge sammen med nedsat spyttflow samt ændring i spyttets sammensætning. Infektionerne kan påvirke den metaboliske balance; derfor er det vigtigt, at disse behandles.

Metabolisk syndrom, diabetes mellitus og disse tilstandes betydning for mundhulen

Morten Grauballe, cand.odont., ph.d.-studerende, Afdelingen for Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet

Joakim Rydnert, skolarstipendiat, Afdeling for Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Line Groth Clausen, cand.odont., Afdeling for Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Palle Holmstrup, professor, ph.d., dr.odont., odont.dr. (h.c.), Afdelingerne for Parodontologi, Tandlægeskolerne, Københavns og Aarhus Universiteter

Allan Flyvbjerg, dekan, professor, MD, dr.med., Medicinsk-Endokrinologisk Afdeling, Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet

Søren Schou, professor, ph.d., dr.odont., Afdeling for Kæbekirurgi & Oral Patologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet

Som tandlæge er det væsentligt at kunne forholde sig til sygdomme som metabolisk syndrom og diabetes mellitus, da enhver tandklinik vil have flere patienter med disse sygdomme. Populationen af udiagnosticerede type 2-diabetikere og patienter med metabolisk syndrom forventes at vokse i takt med den stigende prævalens af overvægtige personer, og derfor må tandlægen, som hyppigt ser patienterne oftere end disses egen læge, ud over at være opmærksom på forandringer i mundhulen også observere ændringer i vægt samt kende til andre symptomer på diabetes og metabolisk syndrom, således at patienterne hjælpes bedst muligt.

Metabolisk syndrom

I 1988 beskrev Reaven en tilstand, hvor en øget mængde insulin

i blodet hos insulinresistente individer var prædisponerende for hypertension, hyperlipidæmi og type 2-diabetes (T2D) og derfor en medvirkende årsag til kardiovaskulær sygdom (CVD) (1). På denne baggrund blev metabolisk syndrom (MetS) defineret som en sammensat

EMNEORD

Diabetes mellitus; metaboliske sygdomme; general practice, dental; humans; complications, oral

Patogeneseforslag for metabolisk syndrom

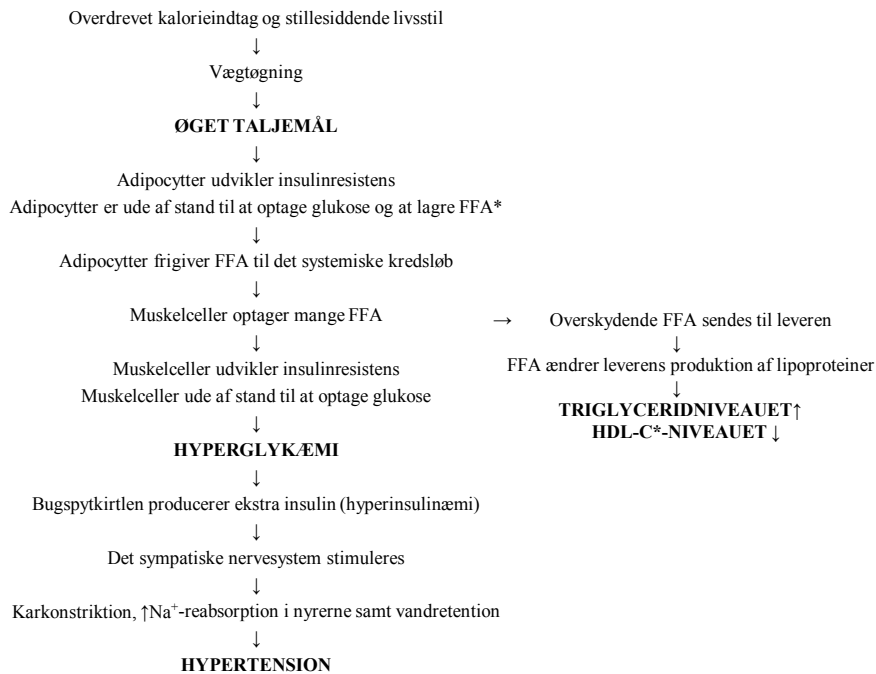


FIG. 1. Foreslået patogenese for MetS, med tilladelse fra Friedlander et al. (17).
*FFA: frie fedtsyrer, HDL-c: high density lipoprotein-cholesterol.

FIG. 1. Suggested pathogenesis for the MetS, with permission from Friedlander et al. (17).
* FFA: free fatty acids, HDL-c: high density lipoprotein cholesterol.

gruppe af stofskiftetilstande, der øger risikoen for at udvikle T2D og CVD. Rationalet bag MetS-diagnosen er, at den kan bruges som en simpel måde at vurdere risikoen for, at en patient udvikler T2D eller CVD (2). Definitionen har været diskuteret, og i den nyeste version indgår grænseværdier for en række risikofaktorer. Disse risikofaktorer er øget taljemål, øget triglycerid og reduceret high density lipoprotein-kolesterol (HDL-c) i blodet, hypertension samt øget plasmaglukose (Tabel 1).

Insulin-resistens (IR) anses for at være en fællesnævner for disse risikofaktorer, og undersøgelser peger på, at forløbet debuterer med patologiske mængder visceralt fedtvæv. Ætiologien bag MetS er dog stadig usikker, men der er i det væsentlige enighed om, at insulinresistens og øget taljemål (visceral fedme) er to af de vigtigste parametre for MetS (Fig. 1).

Andre årsager til, at disse risikofaktorer samles hos den samme patient, er bl.a. kronisk aktivering af immunsystemet, kronisk stress, signalstoffer udskilt fra fedtceller samt multiple gen-kombinationer (3,4). I tidligere definitioner indgik diabetes som et nødvendigt kriterie for MetS-diagnosen (5). Den nuværende konsensus indebærer, at MetS er en pre-morbid til-

stand, hvorved patienter med en CVD- eller T2D-diagnose skal udelukkes, og MetS-diagnosen beskriver herved individer, der er i risiko for at udvikle sygdom (3). Prævalensen generelt er 10-20 % for mænd og 10-15 % for kvinder, og i aldersgrupper over 50 år kan prævalensen være op til 45 % (1).

Betydningen af MetS

MetS har ikke vist sig at være en bedre prædiktionsmodel for CVD og T2D end andre kendte risikomodeler (1,7,8). Litteraturen viser således med få undtagelser (9), at MetS-diagnosens værdi som prædiktionsmiddel for CVD er uklar. Prædiktionsværdien er stærkere for T2D, men litteraturen er ikke entydig (4,10-13). Forskningen er også uafklaret med hensyn til, om MetS-diagnosen giver en bedre mulighed for at forudsige CVD og total dødelighed end summen af de indgående komponenter (4,14).

MetS er dog et udbredt og anvendt hjælpemiddel til identifikation af risikopersoner i klinikken, og jo tidligere MetS bliver identificeret og adækvat behandling iværksat, jo mindre er risikoen for udvikling af sygdom (14). Li et al. har udarbejdet

Parametre og grænseværdier

Parametre	Grænseværdier
Øget taljemål	Populationsspecifikt, i Danmark 88 cm for kvinder og 102 cm for mænd. Målt midt mellem nederste ribben og toppen af hoftebenet.
Øget triglycerid	≥ 1,7 mmol/L (150 mg/dL)
Reduceret HDL-c	< 1,0 mmol/L (40 mg/dL) for mænd; < 1,3 mmol/L (50 mg/dL) for kvinder
Øget blodtryk	Systolisk ≥ 130 og/eller diastolisk ≥ 85 mmHg
Øget fasteplasmaglukose	> 5,5 mmol/L (100 mg/dL)

Tabel 1. Kliniske diagnostiske kriterier for MetS (3).

Table 1. Clinical diagnostic criteria for MetS (3).

kliniske retninglinjer for, hvordan tandlæger kan identificere udiagnostiserede diabetikere. De nævner en række risikofaktorer, hvori alle MetS-kriterier indgår (for kliniske guidelines, (15)). Da der ofte er flere MetS-risikofaktorer til stede hos en given person, er det vigtigt at undersøge personen yderligere, når én af risikofaktorerne er konstateret (2,10,12,16). Simmons et al. konkluderer, at MetS er anvendeligt ud fra et uddannelsesperspektiv, men angiver, ligesom den øvrige litteratur, at MetS har sine begrænsninger som et praktisk diagnostisk instrument.

Forfatterne beskriver rationalet for anvendelse af MetS således:

1. MetS er en god baggrund for forskning med henblik på identifikation af en mulig fælles patofysiologisk årsag for den observerede gruppe af risikofaktorer.
2. MetS kvantiterer den vedvarende risiko for en sygdom i befolkningen og fremmer mulighed for sammenligninger af forskellige undersøgelser.
3. MetS understøtter vurdering af relativ risiko, prognose og behandlingsmuligheder.
4. MetS indebærer et letforståeligt folkesundhedsbudskab og minder sundhedspersonale om, at hvis en risikofaktor er til stede, skal der undersøges for de andre (3).

Behandling

Behandlingen af MetS indebærer behandling af hver enkelt komponent (17,18). Livsstilsforandring med mindre kalorieindtag og mere motion er det primære behandlingsvalg, og det har vist sig, at vægttab, uanset metode, ofte reducerer IR (4). Livsstilsforandringer er dog ikke altid tilstrækkeligt til at opnå kontrol over den metaboliske balance. Derfor skal der undertiden suppleres med medikamentel behandling med fokus på hver enkelt risikofaktor (17,18).

I klinikken

Da tandlæger ser patienter regelmæssigt, har de mulighed for medvirken til tidlig diagnostik af sygdomme, der ellers er upåagtede. I den forbindelse kan tandlægen anvende MetS-kriteri-

erne til at identificere patienter, der bør undersøges yderligere via egen læge.

Jo større BMI/taljemål, jo større er risikoen for IR og dermed risikoen for at udvikle diabetes (16,19-21). Fedme er ikke et resultat af IR, og langt fra alle overvægtige/svært overvægtige individer (BMI > 25) har IR (18). Da overvægtige/svært overvægtige mennesker kan være insulinsensitive, og normalvægtige kan have IR, er det vigtigt at identificere IR-individer med et BMI > 25, idet de har den største risiko for at udvikle T2D og CVD (20,22).

I klinikken er det derfor vigtigt at informere om sund kost og livsstil og at være opmærksom over for ændringer i taljemål og blodtryk. Jo tidligere MetS bliver diagnosticeret hos egen læge, jo større er muligheden for at undgå sen-komplikationer. Usund kost kan føre til overvægt og til høj cariesaktivitet, og undersøgelser viser, at et velfungerende tandsæt fører til et sundere valg af kost (17). På det seneste er aggressiv parodontitis blevet sammenkoblet med MetS. Resultaterne er ikke entydige, dog fandt D'Aiuto F et al., at ikke-rygere over 45 år med aggressiv parodontitis havde en odds ratio (OR) på 2,3 for at have MetS sammenlignet med en ikke-afficeret kontrolgruppe (23). En anden undersøgelse har kun vist begrænset sammenhæng (24).

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) er den hyppigste endokrine sygdom og omfatter en heterogen gruppe af kroniske metaboliske sygdom-

Faktaboks

Normalværdier

Normalværdier

Normalt plasmaglukose 4-6 mmol/L

Normal faste plasma insulin 15-55 pmol/L

HbA1c normal 4,1-6,4 % (20-48 mmol/mol)

me, som i vekslende grad involverer utilstrækkelig insulinsekretion, nedsat insulinfølsomhed og nedsat glukosetolerance, der medfører hyperglykæmi. De to mest prævalente typer DM er T2D og type 1-diabetes (T1D), men desuden findes svangerskabs-DM og andre specifikke typer, herunder genetiske defekter i β -cellernes funktion og insulinvirkning, eksokrine pancreas sygdomme og endokrinopati med sekundær diabetes, samt infektionssygdomme og nogle genetiske syndromer, som kan ledsages af diabetes (25). Det følgende omhandler T1D og T2D.

Ved T1D ses en autoimmun destruktion af de insulinproducerende β -celler i pancreas med reduceret eller ophørt insulinsekretion til følge. Destruktionen af β -cellerne skyldes formentlig T-celle anomalier. T1D er bl.a. genetisk betinget og er den hyppigste autoimmune sygdom hos børn og unge og udgør ca. 10 % af alle tilfælde af diabetes (26-28). Patienterne oplever ved sygdomsdebut symptomer som tørst, polyuri, kløe, vægttab, sult, træthed, pyrodermi og forbigående perioder med sløret syn samt infektioner i hud og slimhinder. På grund af forbigående neuropatier kan tillige opleves lægkramper, paræstesier og smerter. På grund af en forøget fedtforbrænding og ketonstoffdannelse kan forekomme en acetonelugt fra patienternes ånde, og mange patienter har ansigtsrødme. Hos børn ses reduceret vækst og udvikling (25).

T2D er karakteriseret ved IR, hvilket bevirker, at insulins evne til at facilitere glukoseoptag i de insulinfølsomme celler, herunder celler i lever-, fedt- og muskelvæv, er nedsat, hvorved hyperglykæmi opstår. De insulinproducerende β -celler i pancreas forsøger at kompensere for denne IR ved at øge insulinproduktionen. Med tiden vil β -cellerne dog ikke kunne opretholde denne overproduktion, og de beskadiges med reduceret insulinproduktion og hyperglykæmi til følge (25).

T2D udgør 85-90 % af alle diabetes tilfælde, og antallet af tilfælde forventes at stige i takt med den stigende prævalens af overvægtige (28). T2D opstår således oftest hos stærkt overvægtige midaldrende personer med lavt aktivitetsniveau og hypertension, men en egentlig årsag til sygdommen er endnu ikke fuldstændigt klarlagt (27). En af hypoteserne involverer inflammation som udløsende faktor for insulinresistens (28,29). T2D er endvidere udtalt arvelig, idet førstegradsslægtninges risiko for at udvikle T2D er over 40 %. T2D er ved sygdomsdebut ofte symptomløs og diagnosticeres ofte tilfældigt, når patienten søger læge af anden årsag, herunder diabetesrelaterede symptomer som synsforstyrrelser, træthed og neuropatier (25).

På trods af forskellige ætiologiske forhold deler patienter med T1D og T2D visse symptomer, herunder hyperglykæmi, glukoseintolerance, hyperlipidæmi, som opstår, såfremt patienterne er insufficiënt regulerede (30). De nævnte symptomer medfører en række senfølger i form af mikro- og makrovaskulære ændringer, herunder nefropati, retinopati, neuropati, hjerte-kar-sygdom, og siden 2003 har marginal parodontitis (MP) også været anset for en senfølge til diabetes, idet patienter med T2D har signifikant forøget risiko for at udvikle MP (31,32). MP påvirker den metaboliske kontrol, idet prædiabetiske samt T2D-

rotter med MP viser nedsat glukosetolerance, og desuden viser T2D-patienter med MP forbedret HbA1C efter behandling af MP (33,34,35).

Diagnosen diabetes stilles ud fra to kriterier:

1. Måling af fasteplasmaglukose. Er denne $\geq 7,0$ mmol/L efter otte timers faste, gentages målingen en anden dag, og er resultatet det samme, er diagnosen verificeret.
2. Hos personer med fasteplasmaglukose mellem 6,1-6,9 mmol/L udføres en oral glukosebelastningstest (OGTT). Er totimers værdien $\geq 11,0$ mmol/L, er diagnosen verificeret (25).

Hyperglykæmi medfører non-enzymatisk, irreversibel glykosylering af erythrocytternes hæmoglobin. Ved at måle niveauerne af glykosyleret hæmoglobin (HbA1c) fås et troværdigt udsagn om patientens glykæmiske kontrol over de seneste 6-8 uger. HbA1c-koncentrationen hos raske er 20-48 mmol/mol (svarende til 4,1-6,4 %). Hos diabetikere med længere tids hyperglykæmi øges niveauerne markant, men de overstiger sjældent 139 mmol/mol (17 %) (25).

Behandling

Behandling af diabetes tilsigter normalisering af blodglukoseniveauet (4-6 mmol/L), så hyperglykæmi og ovennævnte symptomer mindskes. Ydermere reduceres risikoen for senkomplikationer, og hos børn normaliseres vækst og udvikling. Behandlingen er både non-farmakologisk og farmakologisk. Den non-farmakologiske behandling af både T1D og T2D består primært i motivation og undervisning af patienterne, så sundhedsfremmende adfærd kan indlæres. Sundhedsfremmende

KLINISK RELEVANS



Fremtidens tandlæger bør indgå i et tættere samarbejde med patienternes praktiserende læger. Tandlægerne ser patienter regelmæssigt, og mundhulen samt kropsbygning kan indikere, om patienten lider af tilstande som metabolisk syndrom og diabetes mellitus. Har patienten indikation for dette, bør tandlægen henvise patienterne til videre udredning.

Faktaboks

DM-Værdier

Normalværdier

Insulinresistente personer har øget insulinsekretion som kompensation for den lave følsomhed, hvorfor værdierne stiger til 55 pmol/L S-insulin

Overstiger HbA1c 9 mmol/mol, indikerer det insufficiënt reguleret blodsukker, og der vil være brug for DM-behandling

Trods længere tids svær hyperglykæmi stiger HbA1c sjældent til over 17 % hos diabetikere



Faktaboks

Body Mass Index

	kg/m ²	Regneeksempel
Normal vægt	18,5-25	70 kg/1,8 m ² = 21,1 kg/m ²
Moderat overvægt	≥25-30	90 kg/1,8 m ² = 27,2 kg/m ²
Svær overvægt	≥30	105 kg/1,8 m ² = 31,7 kg/m ²

adfærd omfatter ændret livsstil med vægttab hos overvægtige, kostregulering og fysisk aktivitet, som kan reducere behovet for insulin. Eventuelle rygere opfordres til rygestop. Den farmakologiske behandling af T1D omfatter, grundet den nedsatte eller totalt ophørte insulinsekretion og deraf følgende insulinafhængighed, flere daglige subkutane injektioner med insulin eller insulinpumpebehandling (25). For at undgå store udsving i blodsukkerkoncentrationen i forbindelse med måltider samt fysisk og psykisk stress bør diabetikere flere gange dagligt måle deres blodsukker, så insulinosis kan tilpasses herefter og såvel hyper- som hypoglykæmi undgås (36).

T2D kan medicinsk behandles med flere antihyperglykæmiske præparatyper, herunder antidiabetika, som øger insulinfølsomheden og hæmmer hepatisk glykosedannelse (metformin), antidiabetika, der øger beta-cellefunktionen (sulfonylurinstoffer) og -glykosidase-hæmmere, som forsinket kulhydratabsorptionen (25,36). Insulinbehandling anvendes ved behandling af T2D i kombination med per-orale droger eller alene, såfremt resultaterne af non-farmakologisk og tabletbehandling ikke er tilfredsstillende (25). En ny gruppe af antidiabetika har vundet indpas de senere år. Det drejer sig om stoffer, der virker som glucagon-like peptide 1 (GLP-1), de såkaldte GLP-1 analoger (herunder Extendin) eller stoffer, der hæmmer enzymet DPP-IV (DPP-IV hæmmere). Denne gruppe af droger anvendes typisk i perioden mellem peroral behandling med de velkendte og velafprøvede tabletformer og insulinbehandling (37).

Diabetikere bør hyppigt indkaldes til kontrol og undersøgelse hos egen læge, så HbA1c, triglycerider og fasteglukoseværdier kan monitoreres (36).

Diabetes og marginal parodontitis

En lang række epidemiologiske undersøgelser har de seneste år fokuseret på diabetes' betydning for sygdomsaktiviteten i de parodontale støttevæv. Diabetes er påvist relateret til et signifikant større marginalt fæstetab (38-48), øget pochedybde (39-41,49-51) og øget knoglesvind (44,50) i forhold til ikke-diabetikere. Desuden er progressionshastigheden af MP forøget hos personer med diabetes (52-54), og prævalensen af svær MP er signifikant forøget hos dårligt regulerede diabetikere (55). Hertil kommer, at gingivitis også findes hyppigere hos børn, unge og voksne med dårligt reguleret diabetes, såvel T1D som

T2D (56). Grundet diabetikers unormale metabolisme sker en mitokondriel overproduktion af frie iltradikaler. Frie iltradikaler bidrager til aktivering af flere mekanismer, heriblandt produktion af proinflammatoriske cytokiner og vaskulære senkomplikationer. Derudover påvirkes dannelsen af advanced glycation endproducts (AGE) samt ekspressionen af disses receptorer (RAGE) (57).

Dannelsen af AGE er således relateret til kronisk hyperglykæmi, som medfører en non-enzymatisk irreversibel glykosylering og oxidation af proteiner, lipider og kollagen i vævene (27,56,58,59). Bindningen af AGE til RAGE påvirker makrofager, monocytter og endotelceller med ændringer i det inflammatoriske respons, bindevæv og endotel til følge (27).

Monocytter og makrofagers reaktion på RAGE-aktivering indebærer ændringer i disses fænotype. De fænotypiske ændringer består i øget følsomhed over for stimuli grundet en stigning i gentranskription af gener kodende for proinflammatoriske cytokiner, herunder interleukinerne IL-1, IL-6 samt tumour necrosis factor alpha (TNF-) (59), samt øget produktion af prostaglandin E2, som muligvis er medvirkende til yderligere destruktion af de parodontale støttevæv (60). En anden fænotypisk ændring består i hæmning af monocytternes uddifferentiering til makrofager, som spiller en rolle i sårhelingsprocessen, formentlig resulterende i forringet sårheling og dermed en prædisponering for vævsnedbrydning (59). Således er det vist, at produktionen af essentielle vækstfaktorer fra monocytterivede makrofager fra diabetiske patienter og fra rotter var signifikant reducerede. Denne reduktion kan lokalt hæmme vævenes regenerative potentiale og modstandsdygtighed mod proinflammatorisk medieret vævsnedbrydning (61).

De neutrofile granulocytters (NG) funktion i det innate immunforsvar udgør en essentiel del af værtsforsvaret i de parodontale støttevæv. Hos diabetikere med insufficient glykæmisk kontrol har NG vist nedsat kemotaksi, migration og baktericid effekt samt ændret apoptotidspunkt (62) og ændret adhæsionsmønster (56,62). Den reducerede baktericide effekt beror bl.a. på reducerede fagocytotiske egenskaber og en lavere udskillelse af lysosomale enzymer, som kan relateres til stigende niveauer af blodglukose (62). NG er genetisk bestemt til at undergå apoptose inden for 24 timer. Kommer NG imidlertid i kontakt med lipopolysaccharid (LPS), kan apoptosen forsinkes med et forlænget værtsforsvar til følge. Denne forsinkelse af apoptose har vist sig i nogle undersøgelser at udeblive hos diabetikere, hvilket kan medføre, at patogener unddrager sig NG's værtsforsvar med risiko for en mere omfattende infektion (63). Det ændrede migrationsmønster af NG menes at skyldes en generel nedregulering af endotelcellernes adhæsionsmolekyler, som er observeret hos diabetikere, og dermed en reduceret facilitering af NG til de inflammære væv hos denne patientkategori (62).

I de gingivale bindevæv bevirker hyperglykæmi både en hæmning af sårhelingsprocessen samt en kvalitativ og kvantitativ ændring i syntesen af kollagenfibre (56,64). I gingiva-

biopsier fra type 1-diabetikere fra regioner uden klinisk tegn på inflammation adskilte vævsprofilerne sig markant fra de raske kontroller, idet både antal og volumen af plasmaceller var signifikant forøget hos personer med langvarig, dårligt kontrolleret T1D, mens fibroblaster og kollagen optog langt mindre plads, hvilket indikerer en subklinisk inflammationstilstand i bindevævet (65). Ændringerne i volumen af kollagen kan skyldes en reduceret proliferation og vækst af fibroblaster i hyperglykæmiske miljøer (59) samt glykosylering af kollagenfibre, som øger disses opløselighed ved kontakt med matrix metalloproteinase (64). Sårheling er generelt kompromitteret hos diabetikere (56), og hæmning af RAGE har vist sig at kunne bevirke hurtigere sårlukning og kollagenproduktion (58).

Hyperglykæmi bevirker også strukturelle ændringer i de kar, som forsyner gingiva. Jo mere udtalt hyperglykæmi, og jo længere denne tilstand persisterer, jo værre bliver de vaskulære ændringer (56). Endotelet regulerer bl.a. nødvendige funktioner som koagulation og permeabilitet (66), som er essentielle for migration af PMN, oxygen diffusion, antistofdiffusion og fjernelse af metabolitter fra vævene (56,59). Ændringer i disse funktioners balance kan medføre forværring af destruktionen af de parodontale støttevæv samt nedsætte vævets helingspotentiale (56). Vaskulære ændringer forekommer langt hyppigere hos diabetikere og omfatter bl.a. fortykkelse af endotelets basalmembran samt degeneration af karrene i gingiva (67). Endvidere vil bindingen af AGE til endotelceller øge risikoen for dannelsen af mikrotromber, som kan okkludere kapillærerne og reducere perfusionen i vævene (66).

Den øgede sværhedsgrad af MP hos diabetikere, trods plaks-corer der ikke afviger fra non-diabetikerens (67), har medført en hypotese om, at ændringer i den subgingivale mikroflora kan være bidragende årsag hertil. Der er i denne forbindelse fundet en forøget forekomst af Capnocytophaga-arter hos patienter med T1D (68), og hos T2D er ligeledes fundet større andele af parodontale patogener end hos non-diabetikere (59). Der er imidlertid ikke enighed om denne hypotese, idet andre studier ikke har kunnet eftervise disse fund (69,70).

Diabetes' øvrige påvirkning af mundhulen

Spytflow

Diabetikere lider oftere af xerostomi. Symptomet skyldes hypo-salivation med nedsat ustimeret og stimuleret spytflow (71). Specielt har patienter med T2D problemer, hvilket kan forklares ved, at de ofte har flere ledsage-sygdomme, og de tager oftest mere medicin end T1D (72). Nedsat spytflow kan også delvist forklares med dehydrering. Dehydreringen skyldes længevarende hyperglykæmi, som leder til polyuri. Diabetikere får desuden autonome neuropatier og mikroangiopatier, hvorved innervationen og gennemblødning af kirtelvævet mistes, hvilket også kan medføre nedsat spytflow (73).

Det er vigtigt for tandlæger at være opmærksomme på xerostomi/hypo-salivation, da symptomet kan skyldes, at patienten ikke er velreguleret eller ikke diagnosticeret (71).

Glukosekoncentrationen i saliva stiger ved blodglukosekoncentrationer liggende på 10-15 mmol/L (74). Ud over glukosekoncentrationer er elektrolytter, proteiner, pH og bufferkapacitet blevet undersøgt, men der er ikke klare tendenser for ændringer af disse hos diabetikere (71).

Ændret smagsopfattelse er også et fænomen, der forekommer hos diabetikere. Ved manglende smag af sødt kan det give trang til øget kostindtag, hvilket kan påvirke den metaboliske status negativt (75). En anden klinisk observation er, at 10-15 % af diabetikere udvikler forstørrede spytkirtler, specielt gl. parotidea (76).

Caries

Cariesprævalensen hos diabetikere afhænger af mange faktorer, og litteraturen er ikke entydig. Således afhænger cariesaktiviteten af, hvor velreguleret patienten er og andre tidligere kendte risikofaktorer som carieserfaring, mundhygiejne, brug af fluorid, glukoseindtag, nedsat spytflow og plak (77). Kosten er blevet tillagt stor betydning, og personer med T2D indtager generelt en højenergiholdig kost med mange kulhydrater (78). Undersøgelser tyder dog på, at børn og unge med T1D har en højere prævalens af caries (79,80). For tandlæger er det vigtigt at følge patienternes dentale nedbrydning regelmæssigt samt evt. iværksætte nødvendige profylaktiske tiltag.

Øvrige infektioner

Ikke-velregulerede diabetikere er, som tidligere beskrevet, i højrisiko for at udvikle infektioner, hvorimod velregulerede diabetikere ikke har en større tilbøjelighed end ikke-diabetikere. Ved akutte infektioner kan behovet for insulin øges hos diabetikere, da blodglukoseniveauet øges (71).

Oral candidose

Det er ikke helt klarlagt, hvorledes diabetes prædisponerer for *Candida albicans*-infektion, men det menes, at en høj glukosekoncentration i saliva er en medvirkende årsag (78). Det er derudover vist, at *C. albicans* adhærer bedre til epitelceller fra diabetikere, hvilket kan være en konsekvens af den øgede mængde glukose i blodet, som kan føre til glykosyleringer af proteiner på epitelceller, som derved virker som bindingsreceptorer for *C. albicans* (81).

Lavt salivafloer er en anden faktor, som kan have betydning, da salivas egenskaber derved kompromitteres. Herved øges risikoen for opportunistiske infektioner som candidose. Saliva har således antibakteriel, antiviral og antifungal effekt. I saliva findes fx sekretorisk IgA, som kan mindske bindingen af *C. albicans* til epitelceller (82). Høje niveauer af sekretorisk IgA ses ved infektioner, og hos patienter med T1D er der fundet forhøjede niveauer af sekretorisk IgA (83).

Når *C. albicans* har bundet sig til epitelcellerne, er værtsforsvaret hos diabetikere reduceret. Dette kan skyldes, at NG hos diabetikere har nedsat fagocytiseringssevne (84). For protesebærere med diabetes kan der være yderligere problemer. →

C. albicans, som adhærer til protesens akryl, virker som et ekstra reservoir og kan hermed forværre infektionen. Ydermere kan protesen virke traumatiserende på det underliggende væv og herigennem påvirke infektionen yderligere. Dårligt regulerede patienter med T2D har således oftere *C. albicans*-infektioner, når de anvender proteser (85).

Diabetikere klager oftere over en brændende fornemmelse i munden, og denne brænden er blevet sat i forbindelse med *C. albicans*-infektioner. Der er desuden vist en sammenhæng mellem brændende fornemmelser og ukontrolleret diabetes (86). Patienter, som har været diagnosticeret med diabetes i mange år, lider også oftere af smerter fra tungen, hvilket er relateret til neuropatier (36).

Tandtab

Patienter med diabetes mister flere tænder i et livsforløb og bliver oftere tandløse (87). Dette kan være et særligt problem, da det er vigtigt for diabetikere at indtage en sund kost, og derfor er erstatning af tænder væsentlig. Proteser er ikke optimale, da der er sværere infektioner med *C. albicans* samt flere ulcerationer hos diabetikere (88). Fast protetik er således at foretrække, men behandling med implantater er en udfordring, da der er større risiko for mislykket osseintegration hos ikke-velregulerede diabetikere. I velregulerede patienter med normalt HbA1c-niveau kan prognosen for implantatindsættelse sidestilles med ikke-diabetikeres (89). Ved indsættelse af implantater hos diabetikere er der brug for en livslang vedligeholdelsesplan (90).

I klinikken

For ikke at ændre patientens glukosebalance er det tilrådeligt at opnå aftaler om morgenen efter indtagelse af medicin og morgenmad. Dårligt regulerede diabetespatienter (HbA1c > 75 mmol/mol eller > 9 %) har en højere risiko for at udvikle komplikationer ved tandbehandling og vil derfor i højere grad have brug for supplerende antibiotikum. Ved akutte infektioner bør man hurtigt iværksætte relevant behandling, herunder drænage af abscesser, ekstraktioner, endodontisk behandling og antibiotikum samt have et stramt kontrolregime (36). Ved antibiotikumbehandling uden effekt er det vigtigt at foretage dyrkning og resistensbestemmelse hurtigt.

Ved første konsultation tages en medicinsk anamnese, og den glykæmiske kontrol vurderes. Patientens HbA1c journaliseres ligesom seneste hjemme-glukosemåling (36). Det er derudover vigtigt at få klarlagt, hvilken medicin patienten indtager, da salicylater og sulfonamider kan medvirke til hypoglykæmi. Adrenalin og kortikosteroider medvirker derimod til hyperglykæmi (91).

Afhængigt af patientens sygehistorie og medicinering kan det være nødvendigt at gennemføre en glukosemåling før et operativt indgreb. Dette kan gøres med en elektronisk blodglukosemåler. Ved plasmaglukose på under 3,9 mmol/L (70 mg/dL) er det nødvendigt at give patienten en dosis glukose for at undgå hypoglykæmiske komplikationer. Ved meget forhøjede glukose-

værdier bør patienten henvises til læge, og tandbehandlingen udskydes, hvis det er muligt (91).

Den mest almindelige komplikation til diabetes, som optræder i klinikken, er hypoglykæmi (blodglukose < 3 mmol/L), der kan udvikles inden for minutter og kan medføre humørsvingninger, koncentrationsbesvær, sult og svaghed/træthed. Dette kan efterfølges af perspiration, usammenhængende tale, rysten og hjertebanken, som igen kan føre til bevidstløshed, krampes, koma og død (36,71). Ved mistanke om hypoglykæmi behandles patienten med glukose (15 g), som lettest gives i form af juice eller anden sukkerholdig drik. Hvis patienten er i behandling med glukosidasehæmmere, gives ren glukose. Hvis patienten ikke kan synke, skal patienten have injiceret 1 mg glucagon intravenøst, subkutant eller intramuskulært. Dette er nogle patienter trænede i, ellers tilkaldes ambulance, som også kan sørge for intravenøs glukose. Situationen optræder oftest som følge af overdosering af medicin, eller hvis patienten har spist minimalt. Derudover har fysisk aktivitet og alkohol en hypoglykæmisk effekt.

Tandlæger vil sjældnere opleve T1D med hyperglykæmi/ketoacidose (blodglukose > 20-40 mmol/L), da denne tilstand hyppigst er lang tid om at udvikle sig, dvs. timer-dage (71). Den høje mængde glukose i blodet ændrer organismens metabolisme, og det vil føre til en øget forbrænding af fedtstoffer, som medfører ophobning af syre og ketonstoffer, hvilket igen medfører pH-fald i blodet. Disse ændringer skyldes mangel på insulin. De hyppigste symptomer er kvalme, opkastning, tørst, tørre slimhinder, hyppig vandladning, slaphed, hyperventilation, synsforstyrrelser, acetone lugt, mavesmerter og diarré. Uden behandling kan situationen udvikle sig til bevidstløshed, koma og død. Situationen kan forekomme på grund af en infektion. Behandlingen er indgift af hurtigtvirkende insulin, intensiv rehydrering og behandling af den udløsende årsag (71).

Da symptomerne er svære at adskille fra hypoglykæmi, vil den første behandling være administrering af glukose (juice eller lignende). Den lille ekstra mængde glukose giver ikke yderligere bivirkninger, hvis det drejer sig om hyperglykæmi (71). Måling af blodglukose bruges som kontrol for behandling. Hvis blodglukose stadig er forhøjet, tilkaldes ambulance.

En anden tilstand er hyperosmolær hyperglykæmi. Denne tilstand kan forekomme i alle aldre, men ses oftest hos ældre med T2D. Tandlæger vil sjældent møde patienter med hyperosmolær glykæmi. Tilstanden er livstruende og skal behandles på hospitalet. Den er kendetegnet ved stærk dehydrering og blodglukose på over 30 mmol/L. Dette bevirker dog ikke, som ved ketoacidose, at pH i blodet falder (71).

Efter behandling er det vigtigt, at tandlæger er opmærksomme på den øgede risiko for infektioner og langsom heling, kontrol og eftersyn er derfor vigtige. Hvis patientens normale fødeindtag kompromitteres, er det også vigtigt at kontakte patientens læge for at få justeret insulin eller antidiabetisk medicin. Derudover bør man undgå at udskrive medicin, som interagerer med glukosebalancen (91).

Udiagnosticerede diabetikere og personer med MetS udgør en stor og voksende population. Det er ud fra et sundheds- og økonomisk perspektiv meget vigtigt, at patienterne diagnosticeres tidligst muligt i deres sygdomsforløb, så relevant behandling kan iværksættes. Screening af patienter kan derfor være af stor betydning, og samarbejdet mellem læger og tandlæger bør udvikles mere, end hvad vi ser i dag. En ny undersøgelse viser eksempelvis, at patienter, som mangler fire eller flere tænder eller har $\geq 26\%$ pøcher på 5 mm eller derover samtidig med et HbA1C på $\geq 36,5$ mmol/mol (5,7 %), er prædiabetiske eller diabetiske med 92 % sikkerhed (92). Derudover er der udviklet kliniske guidelines for tandlæger til at identificere udiagnosticerede diabetikere (15).

ABSTRACT (ENGLISH)

Metabolic syndrome, diabetes mellitus and their impact on oral health

Metabolic syndrome comprises a group of insulin resistance mediated premorbid conditions, including increased waist circumference, triglyceride level, blood pressure, fasting plasma glucose and decreased levels of high density lipoprotein cholesterol. The combined presence of these conditions increases the risk of developing diabetes mellitus (DM) type 2 and cardiovascular disease (CVD). The diagnosis of metabolic syndrome, is used as a screening tool for prediction of DM type 2 and CVD, and early diagnosis by the general practitioner may minimize the development of late complications.

DM is the most common endocrine disease, and includes a heterogeneous group of chronic metabolic diseases, and the most prevalent are DM type 1 and 2. Despite different etiologic factors, DM type 1 and 2 share symptoms including hyperglycemia, which occurs when patients' insulin levels are insufficiently regulated and result in a number of sequelae in the form of micro- and macrovascular complications. Periodontitis is now considered one of the late complications of DM. Treatment of DM aims at normalizing blood glucose levels, which is achieved by medical therapy and education in health-promoting behaviours.

The predisposing role of diabetes for development of periodontitis is thought to be due to hyperglycemias' impairment of the inflammatory reactions as well as changes in the periodontal tissues resulting in predominance of catabolic processes in connective tissue and bone.

Diabetic patients are more likely to experience xerostomia and infections, which may be associated with reduced salivary flow and changes in saliva composition. Because infections can affect the metabolic balance infection control is extremely important. Dentists see patients regularly, and body type, smoking habits and oral health may be indicative of need for further investigation. Therefore, closer collaboration between dentists and patients' general practitioners is essential.

Litteratur

1. Reaven GM. The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round? *J Intern Med* 2011; 269: 127-36.
2. Kahn R, Buse J, Ferrannini E et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-304.
3. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologica* 2010; 53: 600-5.
4. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM et al. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010; 375: 181-3.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
6. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 351-75.
7. Cameron AJ, Magliano DJ, Zimmet, PZ et al. The metabolic syndrome as a toll for predicting future diabetes: the AusDiab study. *J Intern Med* 2008; 264: 177-86.
8. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004; 27: 2676-81.
9. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH et al. Association of the metabolic syndrome with history and myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 109: 42-46.
10. Kahn R. Metabolic syndrome – what is the clinical usefulness? *Lancet* 2008; 371: 1892-3.
11. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769-78.
12. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L et al. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2644-50.
13. Eddy DM, Schlessinger L, Heikes K. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: implications for clinical practice. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32 (Suppl 2): S5-10.
14. Malik S, Wong ND, Franklin SS et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States Adults. *Circulation* 2004; 110: 1245-50.
15. Li S, Williams PL, Douglass CW. Development of a clinical guideline to predict undiagnosed diabetes in dental patients. *Tandlægebladet* 2011; 115: 454-63.
16. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem* 2005; 51: 931-8.
17. Friedlander AH, Weinreb J, Friedlander I et al. Metabolic syndrome: pathogenesis, medical care and dental implications. *J Am Dent Assoc* 2007; 138: 179-87.
18. Kahn R. Metabolic Syndrome: is it a syndrome? Does it matter? *Circulation* 2007; 115: 1806-10.
19. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM et al. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol* 1985; 248: E286-91.
20. Abbasi F, Brown BW Jr, Lamendola C et al. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 937-43.
21. Farin HM, Abbasi F, Reaven GM. Body mass index and waist circumference both contribute to differences in insulin-mediated glucose disposal in nondiabetic adults. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 47-51.
22. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C et al. Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in obese individuals: effect of differences in insulin sensitivity. *Arch Intern Med* 2007; 167: 642-8.
23. D'Aiuto F, Sabbah W, Netuveli G et al. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large US population-based survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3989-94.
24. Timonen P, Niskanen M, Suominen-Taipale L. Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries. *J Dent Res* 2010; 89: 1068-73.
25. Schaffalitzky de Muckadell OB, Hamsø S, Vilstrup H. *Medicinsk kompendium*. 17th ed. København: Nyt Nordisk Forlag, 2009; 2334-81.
26. Borchers AT, Uibo, Gershwin ME. The geoepidemiology of type 1 diabetes. *Autoimmun Rev* 2010; 9: A355-65.
27. Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol* 2008; 35 (Suppl 8): 398-409.
28. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol* 2008; 79: 1527-34.
29. Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis *Diabetes Care* 2010; 33: 421-7.
30. Kahn B, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473-81.
31. Chávarry NG, Vettore MV, Sansone

- C et al. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent* 2009; 7: 107-27.
32. Preshaw PM. Periodontal disease and diabetes. *J Dent* 2009; 37: 575-7.
33. Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X et al. A randomized, controlled trial on the effect of non-surgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes. Part I: effect on periodontal status and glycaemic control. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 142-7.
34. Pontes Andersen CC, Flyvbjerg A, Buschard K et al. Periodontitis is associated with aggravation of prediabetes in Zucker fatty rats. *J Periodontol* 2007; 78: 559-65.
35. Pontes Andersen CC, Buschard K, Flyvbjerg A et al. Periodontitis deteriorates metabolic control in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *J Periodontol* 2006; 77: 350-6.
36. Ship JA. Diabetes and oral health: an overview. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 4-10.
37. Sundhed.dk. Lægehåndbogen. Endokrinologi: Tilstande og sygdomme: Type 1-diabetes. (Set 2011 juni). Tilgængelig fra: URL: http://laegehaandbogen.dk/default.aspx?document=1173#doc_heading_IDOEGBA.
38. Rylander H, Ramberg P, Blohm G et al. Prevalence of periodontal disease in young diabetics. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 38-43.
39. 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.
40. Guthmiller JM, Hassebroek-Johnson JR, Weenig DR et al. Periodontal disease in pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *J Periodontol* 2001; 72: 1485-90.
41. Yucekil-Tuncer B, Uygur C, Firatli E. Gingival crevicular fluid levels of aspartate amino transferase, sulfide ions and N-benzoyl-DL-arginine-2-naphthylamide in diabetic patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 1053-60.
42. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1991; 62: 123-31.
43. Morton AA, Williams RW, Watts TL. Initial study of periodontal status in non-insulin-dependent diabetics in Mauritius. *J Dent* 1995; 23: 343-5.
44. Fontana G, Lapolla A, Sanzari M et al. An immunological evaluation of type II diabetic patients with periodontal disease. *J Diabetes Complications* 1999; 13: 23-30.
45. Orbak R, Tezel A, Canakci V et al. The influence of smoking and non-insulin-dependent diabetes mellitus on periodontal disease. *J Int Med Res* 2002; 30: 116-25.
46. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y et al. The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study. *J Dent Res* 2004; 83: 485-90.
47. Mattout C, Bourgeois D, Bouchard P. Type 2 diabetes and periodontal indicators: epidemiology in France 2002-2003. *J Periodontol Res* 2006; 41: 253-8.
48. Ünlü F, Güneri PG, Hekimgil M et al. Expression of vascular endothelial growth factor in human periodontal tissues: comparison of healthy and diabetic patients. *J Periodontol* 2003; 74: 181-7.
49. Hugoson A, Thorstenson H, Falk H et al. Periodontal conditions in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 215-23.
50. Thorstenson H, Hugoson A. Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 352-8.
51. Thorstenson H, Dahlén G, Hugoson A. Some suspected periodontopathogens and serum antibody response in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 449-58.
52. Firatli E. The relationship between clinical periodontal status and insulin-dependent diabetes mellitus. Results after 5 years. *J Periodontol* 1997; 68: 136-40.
53. Novaes AB Jr, Gutierrez FG, Novaes AB. Periodontal disease progression in type II non-insulin-dependent diabetes mellitus patients (NIDDM). Part I – Probing pocket depth and clinical attachment. *Braz Dent J* 1996; 7: 65-73.
54. Taylor GW, Burt BA, Becker MP et al. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J Periodontol* 1998; 69: 76-83.
55. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002; 30: 182-92.
56. Ryan ME, Carnu O, Kamer A. The influence of diabetes on the periodontal tissues. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 34-40.
57. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010; 107: 1058-70.
58. Graves DT, Liu R, Alikhani M et al. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis – implact on periodontal pathology. *J Dent Res* 2006; 85: 15-21.
59. Lindhe J, Lang NP, Karring T. Clinical eriodontology and implant dentistry. 5th ed. Oxford: Blackwell Munksgaard, 2008; 307-27.
60. Lindhe J, Lang NP, Karring T. Clinical periodontology and implant dentistry. 5th ed. Oxford: Blackwell Munksgaard, 2008; 285-306.
61. Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann Periodontol* 2001; 6: 125-37.
62. Alba-Loureiro TC, Munhoz CD, Martins JO et al. Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 1037-44.
63. Preshaw PM, Foster N, Taylor JJ. Cross-susceptibility between periodontal disease and type 2 diabetes mellitus: an immunobiological perspective. *Periodontol* 2000 2007; 45: 138-57.
64. Mealey BL. Periodontal disease and diabetes. A two-way street. *J Am Dent Assoc* 2006; 137 (Suppl): S26-31.
65. 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.
66. Esposito C, Gerlach H, Brett J et al. Endothelial receptor-mediated binding of glucose-modified albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *J Exp Med* 1989; 170: 1387-407.
67. Grant-Theule D. Periodontal disease, diabetes, and immune response: a review of current concepts. *J West Soc Periodontol Periodontol Abstr* 1996; 44: 69-77.
68. Mashimo PA, Yamamoto Y, Slots J et al. The periodontal microflora of juvenile diabetics. Culture, immunofluorescence, and serum antibody studies. *J Periodontol* 1983; 54: 420-30.
69. Sastrywijoto SH, Hilleman P, van Steenberghe TJ et al. Periodontal condition and microbiology of healthy and diseased periodontal pockets in type 1 diabetes mellitus patients. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 316-22.
70. Collin HL, Uusitupa M, Niskanen L et al. Periodontal findings in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1998; 69: 962-6.
71. Pedersen, AML. Diabetes mellitus and related oral manifestations. *Oral Biosci Med* 2004; 1: 229-48.
72. Meurman JH, Collin HL, Niskanen L et al. Saliva in non-insulin-dependent diabetic patients and control subjects: The role of the autonomic nervous system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 69-76.
73. Moore PA, Guggenheimer J, Etzel KR. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92: 281-91.
74. Reuterving CO, Reuterving G, Hägg E et al. Salivary flow rate and salivary glucose concentration in patients with diabetes mellitus influence of severity of diabetes. *Diabetes Metab* 1987; 13: 457-62.
75. Hardy SL, Brennand CP, Wyse BW. Taste thresholds of individuals with diabetes mellitus and of control subjects. *J Am Diet Assoc* 1981; 79: 286-9.
76. Russotto SB. Asymptomatic parotid gland enlargement in diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 52: 594-8.
77. Twetman S, Johansson I, Birkhed D et al. Caries incidence in young type 1 diabetes mellitus patients in relation to metabolic control and caries-associated risk factors. *Caries Res* 2002; 36: 31-5.
78. Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS et al. The relationship between oral health and diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc* 2008; 139 (Suppl): S19-24.
79. Karjalainen KM, Knuuttila ML, Käär ML. Relationship between caries and level of metabolic balance in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Caries Res* 1997; 31: 13-8.
80. Miko S, Ambrus SJ, Sahafian S et al. Dental caries and adolescents with type 1 diabetes. *Br Dent J* 2010; 208: E12.
81. Darwazeh AM, Lamey PJ, Samaranyake LP et al. The relationship between colonization, secretor status and in-vitro adhesion of *Candida albicans* to buccal epithelial cells from diabetics. *J Med Microbiol* 1990; 33: 43-9.
82. Elguezabal N, Maza JL, Moragues MD et al. Monoclonal antibody-mediated inhibition of adhesion of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* to human epithelial cells. *Eur J Oral Sci* 2009; 117: 474-8.
83. Ben-Aryeh H, Serouya R, Kanter Y et al. Oral health and salivary composition in diabetic patients. *J Diabetes Complications* 1993; 7: 57-62.
84. Ueta E, Osaki T, Yoneda K et al. Prevalence of diabetes mellitus in odontogenic infections and oral candidiasis: an analysis of neutrophil suppression. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 168-74.
85. Dorocka-Bobkowska B, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Wierusz-Wysocza B et al. *Candida*-associated denture stomatitis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90: 81-6.
86. Gibson J, Lamey PJ, Lewis M et al. Oral manifestations of previously undiagnosed non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 284-7.
87. Felton DA. Edentulism and comorbid factors. *J Prosthodont* 2009; 18: 88-96.
88. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. I. Prevalence and characteristics of non-candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 563-9.
89. Javed F, Romanos GE. Impact of diabetes mellitus and glycemic control on the osseointegration of dental implants: a systematic literature review. *J Periodontol* 2009; 80: 1719-30.
90. Anner R, Grossmann Y, Anner Y et al. Smoking, diabetes mellitus, periodontitis, and supportive periodontal treatment as factors associated with dental implant survival: a long-term retrospective evaluation of patients followed for up to 10 years. *Implant Dent* 2010; 19: 57-64.
91. Lalla RV, D'Ambrosio JA. Dental management considerations for the patient with diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 1425-32.
92. Lalla E, Kunzel C, Burkett S et al. Identification of unrecognized diabetes and pre-diabetes in a dental setting. *J Dent Res* 2011; 90: 855-60.