



Översikt. Del av den nordiska artikelserien Sambanden munhälsa–allmänhälsa. Godkänd för publicering den 10 juni 2019. Artikeln är översatt från engelska av Cecilia Hallström, Köpenhamn, Danmark.

# Kopplingen mellan diabetes mellitus typ 2 och parodontal sjukdom

**Diabetiker har gravare parodontit än icke-diabetiker, men alla detaljer om parodontitens inverkan på diabetes är inte klarlagda. Det förefaller som om diabetes är vanligare förekommande hos parodontitpatienter än hos individer med god parodontal hälsa. Det finns dock behov av fler studier för att stärka den vetenskapliga evidensen av ett orsakssamband. Betydelsen av klinisk prevention och behandlingsövervakning av diabetes mellitus och parodontit understryks.**

Diabetes mellitus är en vanligt förekommande sjukdom vars prevalens ökar dramatiskt världen över, och diabetespatienter är vanligt förekommande besökare på tandvårdskliniker.

Omfattande studier har genomförts för att utforska diabetes påverkan på den orala hälsan. Av de orala sjukdomar som har undersökts för ett möjligt samband med diabetes är förhållandet mellan parodontal sjukdom och typ 2-diabetes mellitus (T2DM) väletablerat och baserat på evidens av hög kvalitet.

Parodontit och diabetes mellitus är båda inflammationssjukdomar och världens inflammatoriska svar anses vara den huvudsakliga mekanismen bakom majoriteten av båda tillståndens modifierbara riskfaktorer. Ett ”tvåvägsförhållande” har föreslagits. En dysbiotisk biofilm gingivalt skulle kunna inducera ett inflammatoriskt svar i den omgivande parodontala vävnaden. Hos en mottaglig individ kan detta accelerera och slutligen leda till förlust av parodontal stödjevävnad. Hos en diabetespatient kan hyperglykemi (för högt blodsocker) förvärra den parodontala inflammationen och bidra till reducerad läkningsförmåga i den inflammerade vävnaden. Man kan inte heller utesluta att parodontit har en effekt på diabeteskontrollen.

Den ökade risken för parodontal och periimplantar inflammation liksom försämrade vävnadsläkning hos patienter med hyperglykemi är ett av de

ämnen som behandlas i den här artikeln, där den biologiska bakgrunden också kommer att diskuteras. Behovet av omsorgsfull parodontal stödbehandling understryks.

## DIABETES

Diabetes mellitus är en kronisk metabol sjukdom som kännetecknas av förhöjda glukosnivåer i blodet, så kallad hyperglykemi. Typ 1-diabetes (T1DM) och T2DM är de vanligast förekommande formerna med en prevalensfördelning på 10 procent respektive 90 procent [1]. Medan T1DM är en konsekvens av en autoimmun nedbrytning av pancreas betaceller vilket leder till bristfällig insulinproduktion, orsakas T2DM av en oförmåga hos betacellerna att producera tillräckligt med insulin för att upprätthålla normoglykemi och/eller ökad cellresistens mot kroppseget insulin. Hyperglykemi är skadligt för många av kroppens system och är kopplat till både direkta och indirekta komplikationer.

Till vilken grad diabetesen är under kontroll har för det mesta uppskattats genom att mäta procenten glykerat hemoglobin (HbA1c) i blodet. Glukos är irreversibelt bundet till hemoglobinet i de röda blodkropparna under hela deras livstid, vilken är ungefär 120 dagar. Långtidsblodsocker (HbA1c) återspeglar det genomsnittliga blodsockret under de senaste 2–3 månaderna. Nyligen har man förändrat hur man rapporterar HbA1c; i stället för att ange det i procent har man övergått till att rapportera i mmol glykerat hemoglobin per mol hemoglobin (mmol/mol). HbA1c  $\geq$  48 mmol/mol ( $\geq$  6,5 procent) i två separata test indikerar T2DM.

## EPIDEMIOLOGI

### Prevalens av diabetes och parodontit

Diabetes och parodontit är vanliga kroniska inflammationstillstånd vars prevalens varierar beroende på kön, population och ålder samt sjukdoms-



## Författare

**Dagmar Fosså Bunæs\*** (till vänster), DDS, PhD, Instituttt för klinisk odontologi, Det medicinske fakultet, Universitetet i Bergen, Norge.

**Anders Verket\*** (till höger), DDS, PhD, Instituttt för klinisk odontologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo, Norge.

**Anne Merete Aass**, DDS, PhD, prof, Instituttt för klinisk odontologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo, Norge.

**Anne Isine Bolstad**, DDS, PhD, prof, Instituttt för klinisk odontologi, Det medicinske fakultet, Universitetet i Bergen, Norge.

E-post: anne.bolstad@uib.no

\*Dessa författare har båda bidragit likvärdigt till artikeln.

definition och hur data samlas in. Grav parodontit var 2010 det sjätte vanligast förekommande hälsotillståndet i världen och påverkade ungefär 11 procent av världens vuxna befolkning [1]. Incidensen förväntas öka på grund av ökad livslängd och mindre tandförluster. Globalt drabbar diabetes mer än 425 miljoner människor i åldrarna 20–79 år och varje år kommer uppskattningsvis 9 miljoner nya fall att diagnostiseras [2]. Trots att diabetesprevalensen ökar, rapporterade en färsk studie att incidensen av T2DM sjönk i Norge med 10,1 procent per år 2009–2014 [3].

### Parodontit i relation till diabetes och vice versa

Det har föreslagits att det existerar ett tvåvägsförhållande mellan diabetes och parodontit, vilket skulle betyda att diabetes ökar risken för parodontit och vice versa. Epidemiologiska studier har visat att diabetes är en riskfaktor för parodontit och parodontit har kallats ”den sjätte diabeteskomplikationen” [4]. Parodontit är mera prevalent hos individer med diabetes. Siffror gällande amerikanska vuxna (65 år och äldre) indikerar att 83 procent av diabetespatienterna och 73 procent av icke-diabetikerna har parodontit [5]. Andra forskare har funnit att risken för parodontit är ungefär tre gånger högre hos diabetiker jämfört med icke-diabetiker [6].

Dåligt kontrollerad diabetes har starkare association till parodontit än vad välkontrollerad diabetes har och ökar också risken för initiering eller progression av parodontit med 86 procent [7]. Patienter med diabetes har mer marginal benförlust än icke-diabetiker [8]. Individer med prediabetes – HbA1c-nivåer mellan 42 och 47 mmol/mol (6,0–6,4 procent), det vill säga med blodglukosnivåer högre än normalvärdena men under diabetesnivån – ligger i riskzonen för att utveckla diabetes. Individer med prediabetes uppvisar en parodontal fästeförlust någonstans mellan patienter med diabetes och de med normoglykemiska nivåer [9].

Diabetiker har gravare parodontit än icke-diabetiker [5], men parodontitens inverkan på diabetes är inte klarlagd. Det förefaller som om diabetes är vanligare förekommande hos parodontitpatienter än hos individer med god parodontal hälsa. En ny studie beräknade förekomsten av diabetes vid parodontal hälsa och sjukdom till 9,6 procent respektive 13,1 procent [10]. Dessutom uppvisar parodontitpatienter som behöver parodontalkirurgi 19 procent högre risk att insjukna i diabetes inom två år jämfört med dem som har en parodontit som inte behöver opereras [11]. Parodontit associeras med förhöjda nivåer av HbA1c och fastande blodsockernivåer samt en försämring av den glykemiska kontrollen [12], vilket tycks öka den parodontala nedbrytningen och försämrade resultaten vid parodontal behandling [13].

Förlust av tänder eller parodontit har associerats



Foto: Colourbox

**”... det föreligger betydande evidens för en oberoende association mellan diabetes och parodontit.”**

med ökad risk för insjuknande i diabetes [14–16]. I en större studie av manliga och kvinnliga icke-diabetiker i åldersgruppen 25–74 år med en uppföljningstid på mer än två årtionden identifierades parodontit som en oberoende prediktor för insjuknande i diabetes [16]. Detta bekräftades i en färsk prospektiv kohortstudie där moderat till svår parodontit var en oberoende riskprediktor för insjuknande i T2DM i en grupp av män i åldersgruppen 58–72 år. [15].

Sammanfattningsvis kan man konstatera att det föreligger betydande evidens för en oberoende association mellan diabetes och parodontit. Dock är de flesta studier som rapporterar en koppling mellan diabetes och parodontit tvärsnittsstudier. Därmed finns det ett behov av fler prospektiva longitudinella studier för att stärka den vetenskapliga evidensen av ett orsakssamband [17]. Dessutom är det anmärkningsvärt att nästan ingen av studierna har tagit hänsyn till andra orala inflammationspatologier, till exempel periapikal patologi av endodontiskt ursprung.

### Periimplantär sjukdom och diabetes

Metaanalyser har identifierat diabetes mellitus som en riskfaktor för periimplantit, men undermålig glykemisk kontroll har inte kopplats till periimplantär mukositis [18]. Prevalensen av periimplantit ökar i ett dos-respons samband med HbA1c. Patienter med hyperglykemi var två till tre gånger mer benägna att utveckla periimplantit jämfört med icke-diabetiker [18–20]. Det finns emellertid också studier som inte rapporterar diabetes mellitus som en riskfaktor för periimplantit [21, 22]. På grund av att det endast finns ett fåtal studier och att det tidigare saknades en globalt accepterad definition av pe-

”Det är samverkan mellan den patogena bakteriefloran och värdens inflammations-svar som är avgörande för utfallet.”

riimplantär sjukdom är den vetenskapliga evidensen begränsad.

### PATOGENES

Diabetes är starkt kopplat till mikrovaskulära (diabetesnefropati, neuropati och retinopati) och makrovaskulära komplikationer [23]. Med tiden har hyperglykemi en skadlig inverkan på endotelcellerna, vilket leder till en förtjockning av det mikrovaskulära basalmembranet, försämrad elasticitet i kärlväggarna och minskat lumen, vilket har konsekvenser för cirkulationen. Långsammare fibroblastproliferation och minskad kollagensyntes parat med ökad kollagenasaktivitet leder till ökad förlust av kollagen. Inflammationssvaret kan försvagas av neutrofil dysfunktion, försämrad kemotaxis, fagocytos och vidhäftning, vilket leder till en ökad infektionsrisk (Fakta I). Den centrala patologiska mekanismen i mikrovaskulära sjukdomar är ateroskleros, som tros orsakas av kronisk inflammation.

### Vilken biologisk mekanism kopplar diabetes till parodontit?

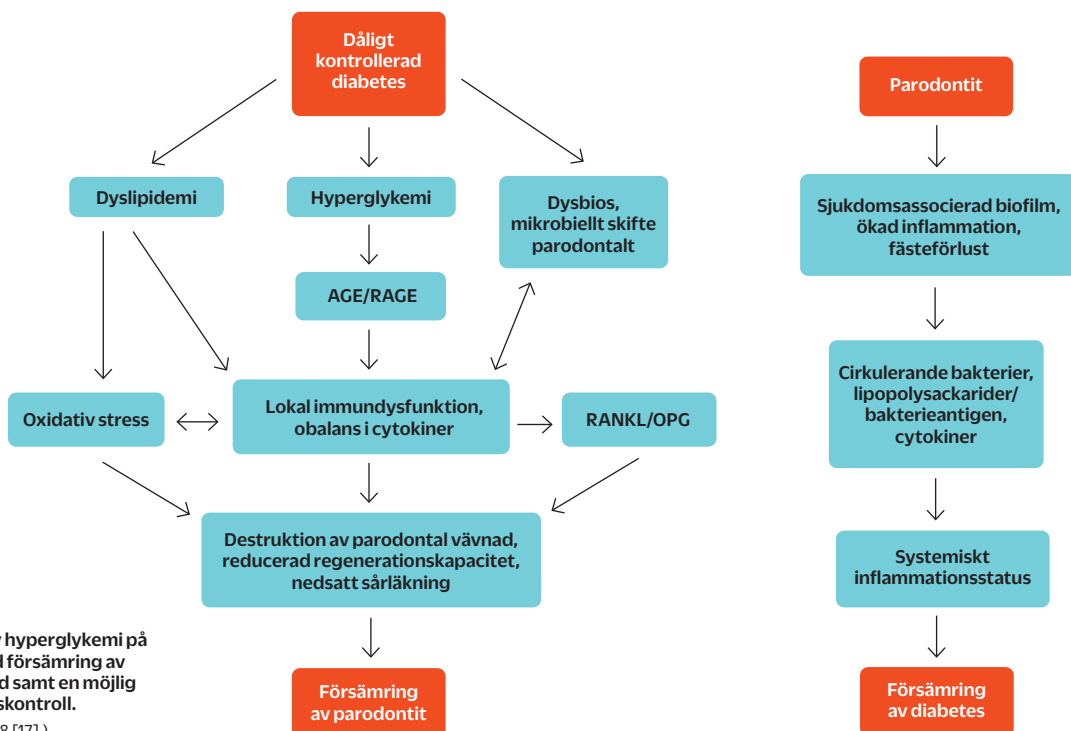
Parodontit och diabetes mellitus är kroniska inflammationssjukdomar och värdens inflammations-svar anses vara den huvudsakliga mekanismen bakom de flesta av de modifierbara riskfaktorerna för båda tillstånden.

Parodontit kännetecknas av nedbrytning av bindväv, parodontal fästeförlust och resorption

### Fakta I. Molekylära och cellulära händelser vid hyperglykemi

- Glykering av proteiner och kollagener till avancerade glykerade slutprodukter (AGEs).
- AGEs binder till receptorer på monocyter, makrofager, endotelceller.
- Ökad produktion av proinflammatoriska cytokiner; IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , RANKL/OPG.
- Aktivering av immunceller.
- Neutrofil dysfunktion.
- Reducerad kemotaxi.
- Hämmat inflammatoriskt svar.
- Vaskulära förändringar.
- Långsammare fibroblastförökning.
- Reducerad kollagensyntes.
- Ökad kollagenasaktivitet.
  - Nedbrytning av vävnad.
  - Reducerad regenerativ förmåga.
  - Reducerad sårhäkning.

av alveolärt ben (figur I). Sjukdomen initieras av en dysbiotisk mikrobiota i den dentala biofilmen [24], vilket hos en mottaglig värd leder till nedbrytning av tandens stödjande strukturer. Sålunda är dentalt plack en nödvändig komponent men inte ensamt tillräckligt för att inducera parodontit. Det är samverkan mellan den patogena bakteriefloran



Figur I. Möjliga konsekvenser av hyperglykemi på det parodontala tillståndet med försämring av parodontiten i en mottaglig värd samt en möjlig effekt av parodontit på diabeteskontroll.

(Modifierat från Polak och Shapira, 2018 [17].)



och världens inflammationssvar som är avgörande för utfallet [25].

De parodontala bakterierna och/eller dess nedbrytningsprodukter kan penetrera värdvävnaden och utlösa en komplex ospecifik-specifik immuninteraktion. Ett systemiskt inflammationssvar mot subgingivala bakterier leder till systemiskt förhöjda nivåer av proinflammatoriska mediatorer, såsom interleukiner (IL)-1 $\beta$ , IL-6, C-reaktivt protein (CRP), tumörnekrosfaktor alfa (TNF $\alpha$ ), RANKL/OPG ratio och syremetaboliter (figur 1) [17, 26]. Förhöjda nivåer av dessa cytokiner och markörer som främjar insulinresistens är också närvarande vid dåligt kontrollerad diabetes där ett kvantitativt förhållande med glykemisk kontroll har påvisats. Patienter med både parodontit och diabetes har högre nivåer av proinflammatoriska mediatorer jämfört med de patienter som enbart har parodontit. Förhöjda proinflammatoriska faktorer systemiskt och i gingiva hos patienter med dåligt kontrollerad diabetes indikerar en biologisk reaktionsväg som skulle kunna förvärra parodontit.

Såväl djurstudier, cellkulturstudier som humanstudier visar tydligt att hyperglykemiska förhållanden förstärker den proinflammatoriska responsen i den parodontala miljön [17]. Emellertid föreligger endast en måttlig evidensnivå för att biologiska mekanismer medierar effekten av parodontit på diabeteskontrollen.

#### Avancerade glykerade slutprodukter

En viktig kronisk effekt av hyperglykemi innefattar den irreversibla icke-enzymatiska glykeringen av proteiner och lipider till bildandet av avancerade glykerade slutprodukter (AGEs) [5, 17]. Monosackarider, till exempel glukos, fruktos och glyceraldehyd, kan reagera icke-enzymatiskt med aminogrunder hos proteiner, lipider och nukleinsyror och bildar åldersförändrade makromolekyler som kallas AGE. AGE-modifikation förändrar den strukturella integriteten och funktionen hos olika typer av makromolekyler och har betydande effekter på cell-cell, cell-matrix och matrix-matrix-interaktioner [27].

Receptorer för AGEs, RAGEs, återfinns på ytan hos flera typer av celler, till exempel hos monocytter, makrofager och endotelceller. Växelverkan mellan AGE och RAGE har visats kunna framkalla oxidativ stress, inflammatoriska, trombotiska och fibrotiska reaktioner i flera av de olika celltyperna. Detta resulterar i ökad permeabilitet hos blodkärlen, ökad produktion av proinflammatoriska cytokiner, ökad osteoklastaktivitet och reducerad förmåga att regenerera.

AGE-modifierade makromolekyler metaboliseras och elimineras knappt från kroppen, vilket orsakar ett hyperreaktivt inflammationstillstånd. AGEs bindning till kollagen kan också förvärra den parodontala inflammationen och bidra till minskad läkning av den parodontala vävnaden, speciellt hos

diabetespatienter med dålig glykemisk kontroll.

#### Det subgingivala mikrobiomet vid diabetes

T2DM-patienter kan ha en högre glukoskoncentration i gingivalexsudatet (GCF). Följaktligen kan man förvänta sig att finna en annan typ av bakteriepopulation i en så glukosrik miljö. Ny sekvenseringsteknologi och nya identifikationsmetoder har visat vissa skillnader i den subgingivala mikrobiomprofilen mellan kronisk parodontit med och utan T2DM [28]. Molekylära parodontala mikrobiomstudier indikerar en möjlig association mellan förändrad glykemisk status vid T2DM och förändringar i det parodontala mikrobiomet, men det finns inga bevis för ett orsakssamband [17, 29, 30]. Än så länge ska fynden därför behandlas med viss försiktighet eftersom de tillgängliga studierna varierar betydligt gällande metodik, falldefinition, diagnoskriterier och mikrobiologiska analyser samt är småskaliga [28, 31].

#### BEHANDLING

##### Effekten av parodontalbehandling hos diabetespatienter

Under de senaste åren har parodontalbehandlingens effekt på reduktionen av HbA<sub>1c</sub> hos patienter med diabetes debatterats. I ett antal kliniska randomiserade kontrollstudier har en reduktion observerats och effekten av parodontalbehandling på hyperglykemi har framhållits som likvärdig med tilläggande av ett andra läkemedel i en farmakologisk diabetesbehandlingsrutin [32].

Ett krav för att parodontal sjukdom ska visats ha en kausal effekt på diabetes är att parodontalbehandling reducerar hyperglykemi och i förlängningen diabeteskomplikationer. I en ny studie rapporterades genomsnittliga reduktioner av HbA<sub>1c</sub> 3-4 månader efter parodontalbehandling på mellan -0,27 procent till -1,03 procent [33]. Huruvida denna effekt kvarstår vid sex månader och senare är inte känt även om en färsk studie indikerade små förbättringar långsiktigt [34]. Även om en reduktion av HbA<sub>1c</sub> på 1,0 procent eller mindre kan förefalla försumbar, kan en sådan reduktion ändå ha en signifikant klinisk inverkan. Varje 1 procent reduktion av HbA<sub>1c</sub> har beräknats minska risken för diabeteskomplikationens "end points": 21 procent för diabetesassocierade dödsfall, 14 procent för hjärtinfarkt och 37 procent för mikrovaskulära komplikationer [35]. Det är viktigt att notera att studier som undersökt effekten av parodontalbehandling på HbA<sub>1c</sub>-nivåer hos patienter med diabetes inte har varit entydiga i sina slutsatser.

Sammantaget har översikten av parodontalbehandlingens effekt på hyperglykemi dragit slutsatsen att ytterligare studier behövs för att klargöra förhållandet. Det förefaller som att ju sämre glykemisk status och ju svårare parodontit, desto troligare är en reduktion i HbA<sub>1c</sub>-nivåer efter parodontalbehand-

**"Sammanfattningsvis skulle behandling av parodontit hos patienter med diabetes kunna förbättra hyperglykemi ..."**



**”I dag finns det ett flertal studier som indikerar att implantat är en säker behandling för individer med diabetes ...”**

ling, beroende på att det då finns större utrymme för förbättringar i sjukdomsstatus [34, 36].

Sammanfattningsvis skulle behandling av parodontit hos patienter med diabetes kunna förbättra hyperglykemi och möjligtvis till och med kunna förhindra några av komplikationerna beskrivna här. Det kanske viktigaste resultatet av parodontitbehandlingar hos diabetespatienter är förbättrad oral hälsa, bibehållande av tänder och förutsättningarna till rehabilitering av undermålig tuggfunktion, vilka alla förbättrar livskvaliteten och kanske underlättar den glykemiska kontrollen. Det finns ingen evidens som stödjer någon överlägsen parodontal behandlingsmetod gällande glykemisk reduktion och därför bör behandlingen utföras på ett liknande sätt som hos icke-diabetiker. Likväl bör behovet av en regelbunden noggrann parodontal stödbehandling understrykas.

**Effekten av hyperglykemisk behandling hos patienter med parodontit**

Parodontal sjukdom har en negativ inverkan på livskvaliteten och kan leda till förlust av tänder [37], och kontroll av den glykemiska statusen är ett viktigt mål vid omfattande parodontitbehandling. Glykemins viktiga roll i parodontal sjukdom belystes speciellt vid den senaste ”World workshop on the classification of periodontal diseases”, vilket resulterade i att patienters glykemiska status nu är en nyckelkomponent i det parodontala diagnosystemet [38].

Trots att diabetes är en etablerad riskfaktor för parodontal sjukdom råder det brist på kliniska studier som demonstrerar att kontroll av diabetes kan förbättra det parodontala statuset. Rent biologiskt är det inte orimligt att en systemisk minskning av inflammationsmarkörer efter diabetesbehandling skulle kunna reducera parodontal inflammation, men kliniska data för detta saknas. Att designa sådana kliniska studier kan innebära etiska utmaningar. Men det finns mekanistisk evidens som kopplar hyperglykemisk status till parodontal status [39–41].

**Hyperglykemi hos individer med tandimplantat**

Diabetes mellitus har tidigare ansetts vara en kontraindikation för oral implantatbehandling och nivån på den glykemiska kontrollen har understruktats [42, 43]. Implantatmisslyckanden har rapporterats vara mera prevalenta hos individer med T1DM än hos icke-diabetiker [44, 45]. Andra studier har inte kunnat bekräfta detta [8]. I dag finns det ett flertal studier som indikerar att implantat är en säker behandling för individer med diabetes och då speciellt för välskötta patienter [46].

**KLINISK RELEVANS**

Behandlingsråd:

- Fråga patienterna om deras glykemiska kontroll.
- Informera patienter med diabetes och prediabetes om den ökade risken för parodontit och vikten

av regelbunden stödbehandling och förebyggande behandling.

- Diabetespatienter bör ingå i ett program med förebyggande behandling och monitorering i syfte att upptäcka parodontala förändringar.
- Noggrann stödbehandling är särskilt viktigt för parodontitpatienter med diabetes.
- Periimplantit och avsaknad av osseointegration förefaller vara mer prevalent hos patienter med dåligt kontrollerad diabetes än hos patienter utan diabetes. Den här skillnaden har inte observerats mellan icke-diabetespatienter och patienter med välkontrollerad diabetes.

**SLUTSATS**

Parodontit och diabetes mellitus är mycket prevalenta kroniska sjukdomar med inflammation som den främsta gemensamma komponenten. Diabetes ökar uppenbarligen risken för parodontit medan parodontits inverkan på glykemisk kontroll är mindre tydlig. Betydelsen av klinisk prevention och behandlingsövervakning av DM och parodontit understryks.

**ENGLISH SUMMARY**

*A cross-link between diabetes mellitus type II and periodontal disease*

*Dagmar Fosså Bunæs, Anders Verket, Anne Merete Aass and Anne Isine Bolstad*

*Tandläkartidningen 2020; 112 (1): 48–53*

Diabetes mellitus is a frequently occurring disease and its prevalence is dramatically rising worldwide. Diabetic patients are commonly encountered in the dental office. Extensive research has been conducted to explore the impact of diabetes on oral health. Among oral diseases examined for a possible relationship to diabetes, the association of periodontal disease with diabetes mellitus type 2 is well established and is based on high quality evidence.

Periodontitis and diabetes mellitus are both inflammation-based diseases, and host inflammatory response is considered as the main mechanism underlying most of the modifiable risk factors in both conditions. A two-way relationship is proposed. A dysbiotic biofilm on the tooth surface in the gingival area may induce an inflammatory response in the surrounding periodontal tissue, which in a susceptible host can accelerate and eventually result in loss of attachment. In a diabetes patient hyperglycemia can aggravate the periodontal inflammation and contribute to reduced repair of inflamed tissue. Conversely, an effect of periodontitis on diabetes control cannot be ruled out.

The increased risk of periodontal and peri-implant inflammation, and impaired tissue healing in patients with hyperglycemia are among the issues elaborated in this review, in addition to discussing the biological background. The need for a careful supportive periodontal therapy is underscored. ●



## Referenser

- Kassebaum NJ et al. Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res* 2014; 93 (11): 1045–53.
- Ogurtsova K et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 128: 40–50.
- Ruiz PLD et al. Decreasing incidence of pharmacologically and non-pharmacologically treated type 2 diabetes in Norway: a nationwide study. *Diabetologia* 2018; 61 (11): 2310–8.
- Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16 (1): 329–34.
- Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Periodontol* 2013; 84 (4 Suppl): S113–34.
- Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol* 2000 2007; 44: 127–53.
- Nascimento GG et al. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol* 2018; 55 (7): 653–67.
- Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Diabetes and oral implant failure: a systematic review. *J Dent Res* 2014; 93 (9): 859–67.
- Lamster IB et al. Periodontal findings in individuals with newly identified pre-diabetes or diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2014; 41 (11): 1055–60.
- Ziukaite L et al. Prevalence of diabetes among patients diagnosed with periodontitis: A retrospective cross-sectional study. *Int J Dent Hyg* 2018; 16 (2): 305–11.
- Lin SY et al. Association between periodontitis needing surgical treatment and subsequent diabetes risk: a population-based cohort study. *J Periodontol* 2014; 85 (6): 779–86.
- Graziani F et al. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes. An update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol* 2018; 45 (2): 167–87.
- Sanz M et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol* 2018; 45 (2): 138–49.
- Liljestrand JM et al. Missing teeth predict incident cardiovascular events, diabetes, and death. *J Dent Res* 2015; 94 (8): 1055–62.
- Winning L et al. Periodontitis and incident type 2 diabetes: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol* 2017; 44 (3): 266–74.
- Demmer RT, Jacobs DR Jr, Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care* 2008; 31 (7): 1373–9.
- Polak D, Shapira L. An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol* 2018; 45 (2): 150–66.
- Monje A, Catena A, Borgnakke WS. Association between diabetes mellitus/hyperglycaemia and peri-implant diseases: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2017; 44 (6): 636–48.
- Dreyer H et al. Epidemiology and risk factors of peri-implantitis: A systematic review. *J Periodontol Res* 2018; 53 (5): 657–81.
- Aguilar-Salvaterra A et al. Peri-implant evaluation of immediately loaded implants placed in esthetic zone in patients with diabetes mellitus type 2: a two-year study. *Clin Oral Implants Res* 2016; 27 (2): 156–61.
- Dalago HR et al. Risk indicators for peri-implantitis. A cross-sectional study with 916 implants. *Clin Oral Implants Res* 2017; 28 (2): 144–50.
- Renvert S et al. Factors related to peri-implantitis – a retrospective study. *Clin Oral Implants Res* 2014; 25 (4): 522–9.
- Cade WT. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. *Phys Ther* 2008; 88 (11): 1322–35.
- Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol* 2018; 16 (12): 745–59.
- Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol* 2014; 35 (1): 3–11.
- Kocher T et al. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontol* 2000 2018; 78 (1): 59–97.
- Yamagishi SI, Matsui T. Role of Hyperglycemia-Induced Advanced Glycation End Product (AGE) Accumulation in Atherosclerosis. *Ann Vasc Dis* 2018; 11 (3): 253–8.
- Liu LS et al. Differences in the subgingival microbial population of chronic periodontitis in subjects with and without type 2 diabetes mellitus – a systematic review. *Clin Oral Invest* 2018; 22 (8): 2743–62.
- Graves DT, Correa JD, Silva TA. The oral microbiota is modified by systemic diseases. *J Dent Res* 2018; 22034518805739.
- Longo PL et al. Glycaemic status affects the subgingival microbiome of diabetic patients. *J Clin Periodontol* 2018.
- Demmer RT et al. The subgingival microbiome, systemic inflammation and insulin resistance: The Oral Infections, Glucose Intolerance and Insulin Resistance Study. *J Clin Periodontol* 2017; 44 (3): 255–65.
- Chapple IL, Genco R; Working group 2 of joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol* 2013; 40 Suppl 14: S106–12.
- Madianos PN, Koromantzos PA. An update of the evidence on the potential impact of periodontal therapy on diabetes outcomes. *J Clin Periodontol* 2018; 45 (2): 188–95.
- Merchant AT et al. Effect of Long-Term Periodontal Care on Hemoglobin A1c in Type 2 Diabetes. *J Dent Res* 2016; 95 (4): 408–15.
- Stratton IM et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321 (7258): 405–12.
- Quintero AJ et al. Effect of two periodontal treatment modalities in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2018; 45 (9): 1098–1106.
- Buset SL et al. Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life. *J Clin Periodontol* 2016; 43 (4): 333–44.
- Papapanou PN et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol* 2018; 45 Suppl 20: S162–70.
- Kurtis B et al. IL-6 levels in gingival crevicular fluid (GCF) from patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), adult periodontitis and healthy subjects. *J Oral Sci* 1999; 41 (4): 163–7.
- Engbretson SP et al. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol* 2004; 75 (9): 1203–8.
- Duarte PM et al. Diabetes modulates gene expression in the gingival tissues of patients with chronic periodontitis. *Oral Dis* 2007; 13 (6): 594–9.
- 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 (11): 1719–30.
- Marchand F et al. Dental implants and diabetes: conditions for success. *Diabetes Metab* 2012; 38 (1): 14–9.
- Alsaadi G et al. Impact of local and systemic factors on the incidence of late oral implant loss. *Clin Oral Implants Res* 2008; 19 (7): 670–6.
- Daubert DM et al. Prevalence and predictive factors for peri-implant disease and implant failure: a cross-sectional analysis. *J Periodontol* 2015; 86 (3): 337–47.
- Kotsakis GA et al. A systematic review of observational studies evaluating implant placement in the maxillary jaws of medically compromised patients. *Clin Implant Dent Relat Res* 2015; 17 (3): 598–609.