LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

Alma Pranckevičienė

1 IR 2 TIPO CUKRINIU DIABETU SERGANČIŲ PACIENTŲ PERIODONTITO SUNKUMO IR CHIRURGINIO GYDYMO EFEKTYVUMO ILGALAIKIS TYRIMAS

Daktaro disertacija
Biomedicinos mokslai,
odontologija (07B)

Kaunas, 2017

Disertacija rengta 2010–2016 metais Lietuvos sveikatos mokslų universitete Medicinos akademijos Dantų ir burnos ligų klinikoje.

Mokslinė vadovė

prof. dr. Vita Mačiulskienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, odontologija – 07B)

Disertacija ginama Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Odontologijos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkas

prof. habil. dr. Ričardas Kubilius (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, odontologija – 07B)

Nariai:

prof. dr. Gintaras Juodžbalys (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, odontologija – 07B)

prof. dr. Alina Pūrienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, odontologija – 07B)

dr. Lina Radzevičienė (Lietuvos sveikatos mokslų univesitetas, Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

prof. dr. Elena Figuero (Madrido Komplutensės universitetas, biomedicinos mokslai, odontologija – 07B)

Disertacija ginama viešame Odontologijos mokslo krypties tarybos posėdyje 2017 m. balandžio 7 d. 11 val. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Rektorato posėdžių salėje.

Disertacijos gynimo vietos adresas: Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas, Lietuva.

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Alma Pranckevičienė

SEVERITY OF CHRONIC PERIODONTITIS AND LONG-TERM EFFECT OF ITS SURGICAL TREATMENT IN TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

Doctoral Dissertation
Biomedical Sciences,
Odontology (07B)

Kaunas, 2017

Dissertation has been prepared at the Departament of Dental and Oral Pathology of Medical Academy of Lithuanian University of Health Sciences during the period of 2010–2016.

Scientific Supervisor

Prof. Dr. Vita Mačiulskienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Biomedical Sciences, Odontology – 07B)

Dissertation is defended at the Odontology Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences.

Chairperson

Prof. Dr. Habil. Ričardas Kubilius (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Biomedical Sciences, Odontology – 07B)

Members:

Prof. Dr. Gintaras Juodžbalys (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Biomedical Sciences, Odontology – 07B)

Prof. Dr. Alina Pūrienė (Vilnius University, Biomedical Sciences, Odontology – 07B)

Dr. Lina Radzevičienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Prof. Dr. Elena Figuero (Madrid Complutense University, Biomedical Sciences, Odontology – 07B)

Dissertation will be defended at the open session of the Lithuanian University of Health Sciences at 11 am, on the 7th of April 2017, at the Rectorate meeting room.

Address: Mickevičiaus 9, LT-44307 Kaunas, Lithuania.

TURINYS

PAGRINDINĖS SANTRUMPOS 7
ĮVADAS 8
1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI 10
2. MOKSLINIO DARBO NAUJUMAS 11
3. LITERATŪROS APŽVALGA 12
3.1. Lėtinio periodontito etiopatogenezė, požymiai ir rizikos veiksniai 12
3.2. Lėtinis periodontitas sergant cukriniu diabetu 16
3.3. Periodontito gydymo būdai ir jų efektyvumas sergant cukriniu diabetu 19
3.4. Periodontito ryšys su cukrinio diabeto eiga ir gliukozės kiekiu kraujyje 20
3.5. Periodontito gydymo ryšys su glikemijos kontrole sergant cukriniu diabetu 21
3.6. Literatūros apžvalgos apibendrinimas 23
4. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI 24
4.1. Tyrimo tipas 24
4.2. Tiriamieji 24
4.3. Tiriamųjų atrankos ir atmetimo kriterijai 26
4.4. Tyrimo imtis 27
4.5. Kontrolinių tiriamųjų atranka 27
4.6. Kraujo tyrimai tyrimo pradžioje 27
4.7. Tyrimo organizavimas 27
4.8. Tyrimo etika 28
4.9. Tyrimo instrumentai ir priemonės 28
4.10. Periodonto ištyrimas prieš gydymą 29
4.11. Periodontito gydymo protokolas 29
4.12. Periodonto ištyrimas po gydymo 30
4.13. Kraujo tyrimai po periodontito gydymo 30
4.14. Rezultatų vertinimas 30
4.15. Duomenų atkuriamumas 30
4.16. Statistinė duomenų analizė 30
5. REZULTATAI 33
5.1. Sergančiųjų cukriniu diabetu amžiaus ir bendros sveikatos rodikliai 33
5.2. Sergančiųjų cukriniu diabetu periodonto audinių būklė 33

5.3. Sunkaus lėtinio periodontito išsivystymo prognozė sergant cukriniu diabetu 34
5.4. Tiriamųjų, sergančių cukriniu diabetu, periodonto audinių pokyčiai po periodontito gydymo 34
5.5. Sergančiųjų cukriniu diabetu glikozilinto hemoglobino pokyčiai po periodontito gydymo 34
5.6. Sergančių ir nesergančių cukriniu diabetu tiriamųjų periodonto audinių būklės tyrimo metu lyginamoji analizė 35
6. REZULTATŲ APTARIMAS 37
6.1.Tiriamieji 37
6.2. Periodonto būklės vertinimas 37
6.3 Cukriniu diabetu sergančiųjų periodonto būklė ir jos ryšys su tiriamųjų amžiumi bei sveikatos rodikliais 38
6.4 Sunkaus lėtinio periodontito gydymas 41
6.5. Periodonto būklės pokyčiai po periodontito gydymo ir jų ryšys su glikemijos kontrole 43
IŠVADOS 46
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS 47
STRAIPSNIŲ IR MOKSLINIŲ KONFERENCIJŲ, KURIOSE BUVO PASKELBTI DISERTACIJOS TYRIMŲ REZULTATAI, SĄRAŠAS 48
BIBLIOGRAFIJOS SĄRAŠAS 49
SUMMARY 79
CURRICULUM VITAE 94
PADĖKA 96

PAGRINDINĖS SANTRUMPOS

CD – cukrinis diabetas
T1CD – pirmo tipo cukrinis diabetas
T2CD – antro tipo cukrinis diabetas
HbA1c – glikozilintas hemoglobinas

Statistinių rodiklių žymėjimas:
V – vidurkis
SN – standartinis nuokrypis
ŠS – šansų santykis
P – reikšmingumo lygmuo
χ^2 – chi kvadrato kriterijus

ĮVADAS

Vis daugiau žmonių visame pasaulyje kasmet suserga cukriniu diabetu ir periodontitu – lėtinėmis neužkrečiamomis ligomis, turinčiomis neigiamą poveikį jomis sergančių asmenų sveikatos būklei bei gyvenimo kokybei. Periodontitas – tai lėtinis bakterijų sukeltas uždegiminis procesas, pasireiškiantis dantenų kraujavimu, klinikinio dantenų prisitvirtinimo praradimu, patologinių kišenių formavimusi, dantį supančio kaulo nykimu [16]. Dažniausios periodonto patologijos formos yra lengvas periodontitas ir gingivitas, o sunkūs periodonto pažeidimai pasitaiko rečiau [45, 153]. Vienoje iš didžiausių pasaulio valstybių, JAV, periodontito paplitimas 2009–2010 metais tarp vyresnių nei 30 metų žmonių siekė 47 proc. (30 proc. vidutinio sunkumo ir apie 9 proc. sunkaus periodontito), tai yra, 64,7 milijono asmenų [44]. Tarp 65-mečių ir vyresnių periodontito paplitimas buvo žymiai didesnis ir siekė 64 proc. (sunkus ir vidutinio sunkumo periodontitas) [44]. Apie periodontito paplitimą tarp Lietuvos gyventojų duomenų nėra daug. Tyrimo, atlikto 2001 metais, duomenimis, periodontito (kuomet bent viename tarpdantyje buvo zonduojama periodonto kišenė ≥ 6 mm) paplitimas tarp 35–44 metų amžiaus asmenų siekė 47 proc., o tarp 65–74 metų asmenų – 75 proc. [152].

Cukrinis diabetas yra organizmo medžiagų apykaitos sutrikimas, pasireiškiantis padidėjusiu gliukozės kiekiu kraujyje (hiperglikemija), dėl ko sutrinka angliavandenių, riebalų ir baltymų apykaita [8]. Cukrinis diabetas 2011 metais buvo diagnozuotas 6 proc. Europos gyventojų, t. y. šia liga sirgo 52,6 milijono žmonių nuo 20 iki 79 metų amžiaus [177]. Prognozuojama, kad cukriniu diabetu sergančiųjų skaičius iki 2030 metų gali padidėti iki 7 proc. arba iki 64 milijonų [177]. Lietuvoje 2002 metais atlikto tyrimo duomenimis, 1 tipo cukrinio diabeto paplitimas siekė apie 2 proc., t. y. 173,3 atvejo 100 000 gyventojų [118].

Remiantis epidemiologiniais tyrimais, sergant cukriniu diabetu rizika išsivystyti periodonto ligai padidėja tris kartus [123]. Cukrinis diabetas yra laikomas vienu iš periodontito atsiradimo rizikos veiksnių [22]. Periodontito sunkumas, sergant cukriniu diabetu, priklauso nuo cukrinio diabeto trukmės bei gliukozės kiekio kraujyje kontrolės lygio [93]. Kai kurių klinikinių studijų duomenimis, sergant cukriniu diabetu, periodontito gydymo rezultatai taip pat būna blogesni [80]. Teigiama, kad periodontito gydymo efektyvumui didelę reikšmę turi cukrinio diabeto kontrolės lygis. Pacientų, gerai kontroliuojančių gliukozės kiekį kraujyje, periodontito gydymo rezultatai būna geresni nei tų, kurių gliukozės kiekis kraujyje yra blogai kontroliuojamas [80].

Daugumoje atliktų klinikinių tyrimų pacientams, sergantiems cukriniu diabetu ir periodontitu, buvo taikytas konservatyvus periodontito gydymas. Duomenų apie chirurginio periodontito gydymo tikslingumą ir efektyvumą cukriniu diabetu sergantiems pacientams beveik nėra. Chirurginis periodontito gydymas taikomas, esant sunkiai ligos formai (kai kraujuojančios periodonto kišenės gylis > 5 mm) [128]. Tokiu atveju reikalinga atkelti dantenų-antkaulio lopą tam, kad būtų galima pašalinti konkrementus, esančius po dantenomis, bei sukurti dantenų kontūrą, leidžiantį pacientui tinkamai išsivalyti dantis [6].

Tyrimai rodo, kad, sergant lėtiniu periodontitu, sunkiau kontroliuojamas gliukozės kiekis kraujyje [39]. Todėl daugelį pasaulio mokslininkų domina periodontito gydymo poveikis cukrinio diabeto eigai. Atliktų tyrimų duomenys yra prieštaringi. Vieni teigė, kad mažėjant uždegimui periodonto audiniuose, gerėja gliukozės kiekio kraujyje rodikliai, kiti tokio ryšio nenustatė [3, 51, 88]. Tačiau duomenų apie periodontito gydymo poveikį 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams vis dar yra nepakankamai.

1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas – ištirti 1 ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų lėtinio periodontito ir cukrinio diabeto ryšį bei chirurginio periodontito gydymo įtaką šių ligų eigai.

Darbo uždaviniai

1) ištirti bei palyginti 1 ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų periodonto audinių būklę;
2) įvertinti ryšį tarp periodonto ligos ir cukrinio diabeto rodiklių (cukrinio diabeto trukmės, cukrinio diabeto kompensacijos bei tipo), priklausomai nuo sergančiųjų amžiaus;
3) įvertinti prognostinę cukrinio diabeto bei periodonto ligos rodiklių reikšmę sunkaus periodontito išsivystymui;
4) įvertinti ilgalaikį (iki dvylikos mėnesių) chirurginio periodontito gydymo poveikį cukriniu diabetu sergančių pacientų periodontito eigai bei palyginti su sveikais asmenimis;
5) įvertinti diabetu sergančių pacientų chirurginio periodontito gydymo ilgalaikę (iki dvylikos mėnesių) įtaką glikemijos kontrolei.

2. MOKSLINIO DARBO NAUJUMAS

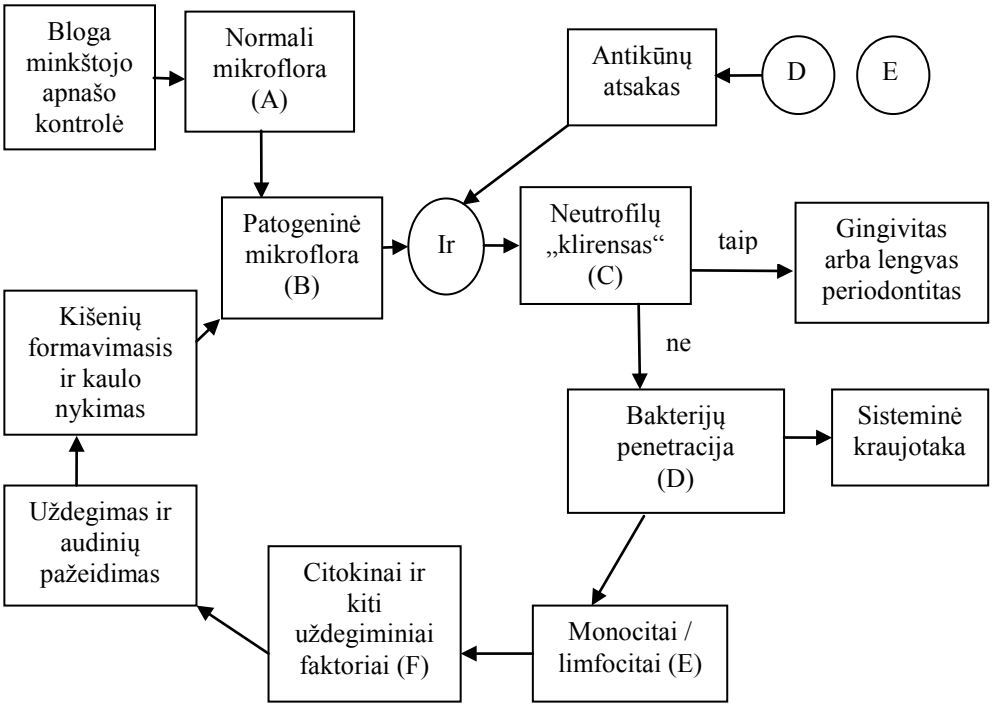
1) Dauguma iki šiol skelbtų tyrimų ieškojo ryšio tarp periodonto patologijos ir pasirinkto vieno cukrinio diabeto tipo, kadangi 1 ir 2 tipo cukrinio diabeto vystymosi mechanizmai yra skirtingi. Šiame tyrime dalyvavo 1 ir 2 tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai, todėl buvo galima palyginti periodontito eigą po gydymo, atsižvelgiant į cukrinio diabeto tipą.
2) Buvo tiriama chirurginio periodontito gydymo įtaka cukriniu diabetu sergančių pacientų periodonto audinių būklei bei glikemijos kontrolei. Tuo tarpu, dauguma anksčiau atliktų tyrimų nagrinėjo konservatyvaus periodontito gydymo poveikį cukriniu diabetu sergančių pacientų sveikatai.
3) Pacientai po chirurginio periodontito gydymo buvo stebimi vienerius metus (ilgalaikis tyrimas). Dauguma iki šiol atliktų tyrimų buvo trumpalaikiai (pacientai po periodontito gydymo buvo stebimi nuo trijų iki šešių mėnesių).
4) Tiriant, kaip skiriasi asmenų, sergančių cukriniu diabetu, periodontito eiga, palyginant su sveikais asmenimis, buvo remtasi porine duomenų analize (t. y. kontrolinę sveikųjų grupę sudarė kiekvieną cukriniu diabetu sergantį pacientą pagal amžių ir lytį atitinkantys porininkai), kuri leido tiksliau įvertinti galimus ligos rodiklių skirtumus.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1. Lėtinio periodontito etiopatogenezė, požymiai ir rizikos veiksniai

Bakterinis dantų apnašas sukelia uždegiminį atsaką dantenose, vadinamą gingivitu. Gingivitas yra pradinė periodonto audinių pažeidimo stadija ir gali būti visiškai išgydoma (grįžtamasis procesas) mechaniškai pašalinus bakterinį dantų apanašą. Jei bakterinis dantų apnašas nėra laiku pašalinamas, jis pradeda kauptis, tokiu būdu užsitęsęs uždegiminis procesas sukelia negrįžtamus periodonto audinių pažeidimus (dantenų jungiamojo audinio skaidulų, periodonto raiščio bei žandikaulio kaulo netekimą), vadinamus periodontitu. Vystantis periodontitui, sekli dantenų vagelė ima gilėti, formuojasi periodonto kišenė, kurioje ima dominuoti anaerobiniai mikroorganizmai [93]. Ligai progresuojant, organizmo gynybinės reakcijos, skirtos apsisaugoti nuo patogeninių mikroorganizmų, persitvarko į nekontroliuojamą procesą, kurio metu vyksta dideli dantį supančių audinių pažeidimai, lemiantys dantų paslankumą ir galiausiai netekimą [93].

Literatūroje aprašytas lėtinio periodontito vystymosi mechanizmas (3.1.1 pav.): esant nepakankamai minkštųjų dantų apnašų kontrolei, ima dominuoti patogeninė burnos mikroflora (B), o normalios mikrofloros mažėja (A). Jei neutrofilinių granuliocitų apsauginės savybės yra stiprios (neutrofilų „klirensas“) (C), tai liga apsiriboja dantenų uždegimu (gingivitu). Jei neutrofiliniams granuliocitams nepavyksta suvaldyti patogeninės mikrofloros, bakterijos įsiskverbia į audinius (D). Tuomet pradeda vystytis periodonto audinių uždegimas. Limfocitų infiltrate, kuriame iki tol dominavo T leukocitai, pradeda vyrauti B leukocitus ir antikūnus gaminančios plazmos ląstelės (E). Jei organizmas gamina pakankamai antikūnų, naikinančių patogeninius mikroorganizmus, uždegiminis procesas apribojamas ir toliau nebeplinta. Limfocitų / monocitų reaktyvumas lemia, ar uždegiminių faktorių (citokinų) veikiami imunologiniai bei uždegiminiai procesai peraugs į destrukcinį audinių pažeidimą (F) [62].



3.1.1 pav. *Lėtinio periodontito patogenezės schema*

Klinikiniai lėtinio periodontito požymiai:

dantenų kišenių formavimasis, žandikaulio kaulo netekimas, dantenų spalvos ir tekstūros pokyčiai bei kraujavimas ir/ar pūliavimas po zondavimo, dantenų recesijos atsiradimas, dantų paslankumas, blogas burnos kvapas [95].

Lėtinio periodontito paplitimas

Gingivito požymių galima aptikti beveik kiekvienam pacientui, o lengvas arba vidutinio sunkumo periodontitas dažniau diagnozuojamas vyresnio amžiaus žmonėms. Tuo tarpu sunkūs periodonto audinių pažeidimai sudaro 5–15 proc. visose populiacijose [43]. Šie procentai gali skirtis priklausomai nuo socialinės-ekonominės padėties bei tautybės (dažniau aptinkami blogos socialinės padėties bei juodosios rasės pacientams) [23].

Periodonto ligų diagnostikos kriterijai

Periodontito diagnozė paprastai nustatoma remiantis dantenų kraujavimu po zondavimo, periodonto kišenių gylio, klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimo matavimu ir rentgenologiškai matomu žandikaulio kaulo netekimu

[43, 119]. Papildomi veiksniai, diagnozuojant periodonto audinių pažeidimo sunkumą bei išplitimą, gali būti dantenų recesijos, dantų paslankumas, skausmas ar išopėjimai burnos gleivinėje bei mikrobinis apnašas [5, 97]. Periodonto kišenių gylis ir klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimo lygis matuojami naudojant periodontologinį zondą, pažymėtą kas 1 mm [119]. Periodonto kišenės gylis – atstumas nuo dantenų krašto iki dantenų vagelės ar periodonto kišenės dugno, o klinikinis dantenų prisitvirtinimas – atstumas nuo cemento-emalio jungties iki dantenų vagelės ar kišenės dugno [97]. Klinikinio dantenų prisitvirtinimo lygis yra laikomas auksiniu standartu diagnozuojant lėtinį periodontitą ir rodo anksčiau buvusį ligos aktyvumą [5, 65]. Nors šis parametras yra tikslesnis nei periodonto kišenių gylis, jo matavimas sudėtingas ir užima daugiau laiko. Todėl klinikinio dantenų prisitvirtinimo lygio matavimas dažniausiai naudojamas moksliniuose, epidemiologiniuose tyrimuose [119]. Tyrimo tikslumą dar labiau pagerina kompiuterizuoti zondai bei tyrėjų mokymas ir kalibravimas [41]. Dantenų recesijos gali apsunkinti tikslų periodonto kišenių bei klinikinio dantenų prisitvirtinimo lygio matavimą, nes klinikinio dantenų prisitvirtinimo lygis priklauso nuo periodonto kišenių ir/arba dantenų recesijų formavimosi [119]. Sergant kai kuriomis lėtinio periodontito formomis, klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimas pasireiškia dantenų recesijų atsiradimu, o ne periodonto kišenių formavimusi [124]. Kartais dantenų recesijos atsiranda buvusių periodonto kišenių vietose, bet, nepaisant to, vien tik periodonto kišenių gylio matavimas neparodo tikslaus periodontito sunkumo ir išplitimo [119]. Jaunesnio amžiaus pacientams abu parametrai (periodonto kišenių gylis bei klinikinio dantenų prisitvirtinimo lygis) tarpusavyje koreliuoja, tačiau vyresniame amžiuje ima daugėti dantenų recesijų, ir periodonto kišenių gylis nebeatspindi tikro klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimo [23]. Todėl vertinant periodonto audinių pažeidimo sunkumą rekomenduojama naudotis abiem parametrais [119]. Rentgenologinis periodonto audinių tyrimas papildo klinikinę apžiūrą ir tam tikslui pakanka ortopantomogramos [124]. Tačiau rentgenologinis periodontito sunkumo vertinimas yra netikslus todėl, kad rentgeno nuotraukoje pakitimai matomi tik netekus 30–50 proc. žandikaulio kaulo, o lengvesnio laipsnio pažeidimai nepastebimi [73].

Sunkus lėtinis periodontitas diagnozuojamas, kai periodonto kišenių gylis ir klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimas dviejuose ar daugiau tarpdančiuose yra ≥ 5 mm [119]. Matavimai tarpdančiuose reikalingi todėl, kad periodonto audinių pažeidimas prasideda ir sunkiausias būna būtent šiose srityse [119].

Kiti periodontito rizikos veiksniai

Mokslinėje literatūroje išskiriama eilė veiksnių, galinčių padidinti lėtinio periodontito išsivystymo riziką.

Cukrinis diabetas. Daugumos klinikinių tyrimų, atliekamų jau nuo 1960 metų, rezultatai parodė, kad cukrinis diabetas yra labai svarbus rizikos veiksnys, lemiantis gingivito ir periodontito išsivystymą [123]. Mokslo pasaulyje vienas labiausiai žinomų atliktų darbų, siejančių periodontitą bei cukrinį diabetą, yra Lawrence J. Emrich su bendraautoriais 1991 m. atliktas tyrimas tarp 1342 Pimos indėnų, priklausančių Gilos upės indėnų bendruomenei Arizonoje, JAV. Ši indėnų bendruomenė tuo metu pasižymėjo didžiausiu 2 tipo cukrinio diabeto paplitimu pasaulyje. Pacientų amžius buvo 15–55 metų ir daugiau, tyrimas truko dvejus metus. Tiriamiesiems buvo atliktas periodonto tyrimas ir gliukozės kiekio kraujyje matavimas. Tyrimo duomenimis, klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimas ≥ 5 mm dažniausiai buvo diagnozuojamas vyresniems tiriamiesiems. Taip pat didesnis periodonto audinių pažeidimas buvo nustatomas sergantiesiems cukriniu diabetu nepriklausomai nuo amžiaus. Sergantieji cukriniu diabetu turėjo reikšmingai daugiau netektų dantų nei cukriniu diabetu nesergantys tiriamieji. Nurodoma, kad periodonto audinių pažeidimo sunkumas reikšmingai koreliavo su cukrinio diabeto diagnoze, pacientų amžiumi bei dantų akmenų kiekiu. Minėti faktoriai svarbūs prognozuojant periodontito išsivystymą. Autoriai teigė, kad sergantiems cukriniu diabetu, rizika susirgti ir lėtiniu periodontitu buvo trigubai didesnė nei nesergant cukriniu diabetu. Dar daugiau, cukrinis diabetas padidino periodontito riziką nepriklausomai nuo tiriamojo amžiaus, lyties, burnos higienos ar kitų burnos audinių būklės [46].

Eilė naujesnių klinikinių tyrimų taip pat patvirtino, kad sergantiems cukriniu diabetu periodonto audinių pažeidimas būna sunkesnis nei nesergantiems cukriniu diabetu asmenims. Be to, yra duomenų, jog sunkūs periodonto audinių pažeidimai pablogina glikemijos kontrolę, sergant cukriniu diabetu [30, 123].

Rūkymas. Epidemiologinės, klinikinės ir *in vitro* sudijos pateikė svarių įrodymų, kad rūkymas neigiamai veikia periodonto audinių sveikatą. Rizika susirgti lėtiniu periodontitu rūkantiesiems išauga nuo 1,4 iki 5 kartų [144, 174]. Rūkymas taip pat pablogina periodontito gydymo efektyvumą [29].

Riziką susirgti lėtiniu periodontitu taip pat didina *stresas*, *genetinis paveldimumas*, *apsauginių organizmo savybių susilpnėjimas*, *osteoporozė*, kai kurios *įgimtos ligos* (*Higaši, Dauno, Papilon-Lefevro sindromai*), *vyresnis amžius*, *vyriška lytis* [40, 45, 60, 100, 112, 145, 155, 172].

3.2. Lėtinis periodontitas sergant cukriniu diabetu

Cukrinio diabeto ir periodontito tarpusavio sąveika gana plačiai nagrinėta mokslinėje literatūroje, tačiau šios temos aktualumas išlieka iki šiol. Jau atlikti moksliniai tyrimai gana skirtingi (skiriasi tiriamųjų grupių amžius, ligos trukmė, tiriamųjų skaičius, periodonto audinių pažeidimo sunkumas ir kt.), todėl jų rezultatai yra gana prieštaringi [104]. Be to, skiriasi 1 ir 2 tipo cukrinio diabeto patogenezė. Pirmo tipo cukrinis diabetas yra autoimuninė liga, paprastai pasireiškianti iki 30 metų, dėl kurios visiškai išnyksta kasos salelių β ląstelės ir nutrūksta insulino gamyba. Antro tipo cukrinis diabetas dažniausiai diagnozuojamas 30 metų ir vyresniems bei yra siejamas su nutukimu, nepakankamu fiziniu aktyvumu bei netaisyklinga mityba. Esant 2 tipo cukriniam diabetui insulino gamyba visiškai nenutrūksta, bet kūno audinių receptoriai įgauna atsparumą kasos išskiriamam insulinui [8]. Pagrindinis cukrinio diabeto simptomas yra padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje (hiperglikemija) [105]. Moksliniuose tyrimuose dažniausiai naudojamas glikozilinto hemoglobino (HbA1c) tyrimas, kuris tiksliai parodo vidutinį gliukozės kiekį kraujyje per paskutinius tris mėnesius [141]. Glikozilintas hemoglobinas formuojasi eritrocituose kaip hemoglobino ir gliukozės reakcijos produktas ir išlieka visą eritrocitų gyvavimo laikotarpį, t. y. 123 ± 23 dienas [173]. Sergant cukriniu diabetu rekomenduojama glikozilinto hemoglobino tyrimą atlikti bent du kartus per metus arba kas tris mėnesius, jei glikemijos kontrolė yra bloga [105]. Normalus suaugusio asmens glikozilinto hemoglobino kiekis kraujyje yra < 6 proc., o sergant cukriniu diabetu – < 7 proc. [7].

Sergant cukriniu diabetu, periodonto audinių pažeidimo sunkumą gali lemti keletas veiksnių: ilgalaikis glikemijos kontrolės lygis, cukrinio diabeto trukmė bei paciento amžius pirmą kartą nustačius šios ligos diagnozę, kitos (ne burnoje) esančios cukrinio diabeto komplikacijos [134].

Daugumos tyrėjų nuomone, bakterinio apnašo sudėtis sergančių ir nesergančių cukriniu diabetu bei lėtiniu periodontitu pacientų yra vienoda [162]. Kai kurių tyrimų duomenimis, tarp šių pacientų nesiskiria ne tik mikroorganizmų rūšys, bet ir kraujo serumo antikūnų kiekis [91]. Todėl galima daryti išvadą, kad sergant cukriniu diabetu pasikeičia organizmo apsauginės reakcijos, veikiančios prieš tos pačios sudėties ir kiekio mikroorganizmų bendruomenes. Padidėjęs uždegiminis audinių aktyvumas sergant cukriniu diabetu yra aiškinamas išankstinių glikacijos pabaigos produktų poveikiu. Šių išankstinės glikacijos produktų kiekis sergantiems cukriniu diabetu pacientams nustatomas didesnis nei įprasta, šie produktai turi įtakos ir kitų cukrinio diabeto komplikacijų vystymuisi, tokių kaip širdies ir kraujagyslių bei inkstų ligos [178]. Dar daugiau, išankstinių glikacijos pabaigos produktų

kiekiai kraujo serume buvo siejami su lėtinio periodontito sunkumu sergant 2 tipo cukriniu diabetu [159]. Išankstinės glikacijos produktų receptorių turi uždegiminiuose procesuose dalyvaujančios kraujo ląstelės, todėl sergantiems cukriniu diabetu pacientams sutrinka neutrofilinių leukocitų atsakas, o monocitai į bakterinius antigenus reaguoja per daug audringai, į dantenų vagelės skystį išskirdami didesnius uždegiminių faktorių kiekius [132]. Vėlesni tyrimai parodė, kad uždegiminė organizmo reakcija sergant cukriniu diabetu gali priklausyti nuo glikemijos kontrolės lygio. Neutrofilų atsako sutrikimas, siejamas su bloga arba vidutine glikemijos kontrole, yra sukeltas didesnio proteinkinazės C kiekio ir aktyvumo [76]. Remiantis eksperimentiniais tyrimais, dėl cukrinio diabeto padidėja kraujagyslių pralaidumas bei pablogėja neutrofilų chemotaksis [59, 148]. Sergant cukriniu diabetu, dantenų uždegimas būna didesnis nepriklausomai nuo bakterinių patogenų kiekio bei sudėties [133]. Be to, sergant cukriniu diabetu, periodonto audiniuose sumažėja kolageno skaidulų kiekis, nes pablogėja kolageno sintezė ir pagreitėja jo irimas [143]. Randama duomenų, kad pakitusi kolageno apykaita, sergant cukriniu diabetu, yra vienas iš mechanizmų, lemiančių greitesnį lėtinio periodontito progresavimą [36]. Periodonto audinių pažeidimą apsunkina ir greitesnė kaulinių ląstelių apoptozė, dėl to pagreitėja žandikaulio kaulo rezorbcija bei pablogėja jo atsistatymas po gydymo [61]. Didelė gliukozės koncentracija kraujyje pablogina periodonto raiščio kamieninių ląstelių virtimą osteoblastais, tai taip pat pablogina žandikaulio kaulo atsinaujinimą [79]. Sergant cukriniu diabetu pagreitėja ir fibroblastų apoptozė [98]. Todėl galima teigti, kad cukrinis diabetas suaktyvina uždegiminį atsaką vietiškai bei sistemiškai [99].

Daugumos klinikinių tyrimų duomenimis, sergant 2 tipo cukriniu diabetu, periodonto audinių pažeidimas būna reikšmingai sunkesnis nei nesergant cukriniu diabetu, tačiau 1 tipo cukrinio diabeto poveikis lėtinio periodontito vystymuisi nėra iki galo ištirtas [31, 82].

Periodontitas sergant 1 tipo cukriniu diabetu. Tyrimai rodo, kad 1 tipo cukrinis diabetas gali lemti dantį supančių audinių pažeidimą netgi jauname amžiuje (12–18 metų), nors šie pažeidimai dažniausiai apsiriboja gingivitu, periodontito rizika taip pat yra didesnė nei nesergantiems cukriniu diabetu [116]. Yra atliktų tyrimų, kurių duomenimis, klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimo rizika yra keturis kartus didesnė sergant cukriniu diabetu netgi vaikų amžiuje [91]. Tuo tarpu vyresniems pacientams (40–49 metų) sunkūs periodonto audinių pažeidimai diagnozuojami reikšmingai dažniau nei sveikiems tiriamiesiems [167]. Kitų autorių duomenimis, kaip papildomi veiksniai, lemiantys periodonto audinių pažeidimo sunkumą, sergant 1 tipo cukriniu diabetu, yra ne tik vyresnis pacientų amžius bet ir rūkymas, podanteniniai konkrementai, ilgesnė cukrinio diabeto trukmė, vyresniame

amžiuje (> 8 metų) pirmą kartą nustatyta cukrinio diabeto diagnozė bei kitos cukrinio diabeto komplikacijos (retinopatija, neuropatija) [2, 122, 134].

Glikemijos kontrolės lygio reikšmė, vystantis lėtiniam periodontitui 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, įvairių tyrimų duomenimis vertinama skirtingai. Vieni autoriai teigia nustatę ryšį tarp blogesnės glikemijos kontrolės ir sunkesnio periodonto audinių pažeidimo [39, 94, 131, 147]. Kiti autoriai tokio ryšio nenustatė [108, 168]. Kalbėdami apie glikemijos kontrolės ryšį su periodontito eiga, kai kurie autoriai nurodo, kad jį lengviau galima įžvelgti vertinant kelerių metų (5 ir daugiau) glikemijos kontrolės duomenis [77].

Įdomu tai, kad lyginant sveikų ir sergančių 1 tipo cukriniu diabetu pacientų po dantenomis esančią mikroflorą bei antikūnų, veikiančių prieš periodonto patogenus kiekius, skirtumų nebuvo rasta. Tačiau sergant 1 tipo cukriniu diabetu nustatyti reikšmingai didesni uždegiminių kraujo faktorių kiekiai bendrojoje kraujotakoje [91]. Tyrimo autoriai tai aiškina dėl cukrinio diabeto pakitusiu organizmo gynybos mechanizmu.

Periodontitas sergant 2 tipo cukriniu diabetu. Dauguma tyrimų, lyginančių 2 tipo cukriniu diabetu sergančių ir sveikų pacientų periodonto audinių būklę, nurodo neabejotinai reikšmingai didesnį periodontito paplitimą ir sunkumą sergant 2 tipo cukriniu diabetu [31, 158]. Kaip papildomi neigiamai periodonto audinių būklę veikiantys veiksniai dažniausiai nurodomi rūkymas bei ilgesnė cukrinio diabeto trukmė [28, 70]. Kai kurie autoriai papildomo rūkymo ar cukrinio diabeto trukmės poveikio periodontito vystymuisi neįžvelgė, tačiau nustatė, kad vyrams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, periodonto audinių pažeidimas būna sunkesnis [84, 165]. Amžiaus poveikio, vystantis lėtiniam periodontitui ir sergant 2 tipo cukriniu diabetu, daugelis autorių nerado. Tai aiškinama tuo, kad sergantys 2 tipo cukriniu diabetu pacientai bei jų kontroliniai porininkai paprastai yra vyresni (58–77 metų), todėl periodonto audinių pažeidimui daugiau įtakos turi cukrinio diabeto trukmė nei tiriamojo amžius [35]. Glikemijos kontrolės vaidmuo vystantis periodonto audinių pažeidimams vėlgi aiškinamas prieštaringai. Vieni autoriai teigė, kad gilesnės periodonto kišenės bei klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimas būna didesni, kai gliukozės kiekis kraujyje blogai kontroliuojamas [27, 70]. Kiti tyrėjai ryšio tarp periodonto audinių pažeidimo sunkumo ir glikemijos kontrolės lygio nenustatė [84]. Dar kitų tyrimų duomenimis, ilgiau sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu pacientams nebuvo nustatyti periodonto audinių pažeidimai arba jiems diagnozuotas tik lengvas periodontitas, palyginant su trumpiau cukriniu diabetu sergančiais tiriamaisiais [115]. Tai rodo, kad cukrinio diabeto diagnozė nebūtinai lemia ir periodonto audinių pažeidimus, o periodontito išsivystymas yra sudėtingas reiškinys, pasireiškiantis pusiausvyros tarp patogeninių bak-

terijų, organizmo imuninio atsako ir normalios burnos mikrofloros sutrikimu [115].

Daugėja epidemiologinių tyrimų, nustačiusių periodontito bei nutukimo ir metabolinio sindromo (šios dvi būklės siejamos su 2 tipo cukriniu diabetu) ryšį [86, 109, 140, 169]. Kita vertus, pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, ryšio tarp periodontito sunkumo ir kūno masės indekso nebuvo rasta [12]. Didėjant nutukimo problemai pasaulyje, reikalingi išsamesni tyrimai, galintys atskleisti šios patologijos sąsajas su burnos sveikata.

3.3. Periodontito gydymo būdai ir jų efektyvumas sergant cukriniu diabetu

Svarbiausias periodontito gydymo tikslas yra mikrobinio apnašo pašalinimas, kuris atliekamas mechaniškai nuvalant pažeisto danties šaknį (nugrandymas bei nulyginimas) virš ir po dantenomis [64]. Podanteniniai konkrementai formuojasi dantenų kišenėse ir, jei kišenė yra gili (> 5 mm), gali būti atliekama chirurginė procedūra atkeliant dantenų-antkaulio lopą, nuvalant danties šaknį bei pašalinant uždegimo pažeistus epitelį ir jungiamąjį audinį nuo vidinio lopo paviršiaus [63, 64]. Palyginus konservatyvaus bei chirurginio sunkaus lėtinio periodontito (kai periodonto kišenės gylis > 6 mm) gydymo rezultatus, paaiškėjo, kad, taikant chirurginį gydymą, klinikinis dantenų prisitvirtinimas reikšmingai daugiau padidėja bei periodonto kišenės reikšmingai daugiau sumažėja [63].

Taip pat svarbu neleisti bakterijoms rekolonizuoti nuvalytų paviršių, o tai pasiekiama laikantis taisyklingos ir reguliarios burnos higienos. Gydymo efektyvumą padidina teigiami paciento dantų valymosi pokyčiai bei metimas rūkyti [93]. Instrumentinis periodontito gydymas gali būti papildomas geriamaisiais arba vietiškai veikiančiais antibiotikais [93]. Vietiškai veikiantys antibiotikai ar dezinfekuojančiai veikiantys preparatai aplikuojami giliausiose dantenų kišenėse. Tam dažniausiai naudojami tetraciklinų grupės antibiotikai (minociklinas, ofloksacinas ir kt.) bei chlorheksidinas [64]. Geriamieji antibiotikai patenka į dantenų vagelės skystį, kuris veikia kaip transudatas ir tokiu būdu gali pasiekti bakterinius patogenus, esančius giliausiose dantenų kišenės vietose, kurių nepasiekia vietiškai veikiantys antibakteriniai preparatai [64]. Teigiama, kad sistemiškai veikiantys geriamieji antibiotikai veikia bakterijas, esančias ir ant liežuvio bei kitose burnos vietose, tokiu būdu sumažindami bakterijų rekolonizacijos tikimybę [64]. Tačiau reikia paminėti, jog papildomas sisteminių antibiotikų skyrimas gydant lėtinį periodontitą cukriniu diabetu sergantiems pacientams mokslinėje literatūroje vertinamas prieštaringai. Kai kurie tyrėjai neįžvelgė papildomo

teigiamo geriamųjų antibiotikų poveikio sergančiųjų cukriniu diabetu periodonto būklei bei glikemijos kontrolei [117, 125].

Daugelio klinikinių tyrimų duomenimis, periodontito gydymas yra vienodai efektyvus tiek sergant, tiek nesergant cukriniu diabetu: matuojami periodonto klinikiniai parametrai reikšmingai sumažėja visiems tiriamiesiems, nustatomi mažesni patogeninių bakterijų kiekiai [34, 37, 96]. Tačiau yra duomenų, kad blogai gliukozės kiekį kontroliuojantiems cukriniu diabetu sergantiems asmenims periodonto audiniai gyja blogiau nei nesergantiems cukriniu diabetu [80]. Kai kurie autoriai nurodo, kad sergantiems cukriniu diabetu pacientams po periodontito gydymo buvo nustatytas didesnis dantenų kraujavimas nei sveikiems pacientams [127]. Nustatyta, kad, esant blogai glikemijos kontrolei, ne tik sumažėja periodontito gydymo efektyvumas, bet ir greičiau atsinaujina periodonto liga [17]. Kita vertus, yra tyrimų, kurių duomenimis, blogesnė glikemijos kontrolė neturėjo reikšmingo poveikio periodontito gydymo rezultatams [106].

Svarbu paminėti, kad daugumoje atliktų klinikinių tyrimų cukriniu diabetu ir lėtiniu periodontitu sergantiems pacientams buvo taikomas konservatyvus periodontito gydymas (profesionali paviršinė burnos higiena ar gilus dantų šaknų nugrandymas bei nulyginimas po dantenomis) ir tik keliuose tyrimuose kai kuriems pacientams pagal indikacijas buvo atliktas chirurginis periodontito gydymas (podanteninis dantų šaknų grandymas bei lyginimas atkeliant dantenų-antkaulio lopą) [4, 142].

3.4. Periodontito ryšys su cukrinio diabeto eiga ir gliukozės kiekiu kraujyje

Pastaruosius kelis dešimtmečius pasaulio mokslininkus domina periodontito vaidmuo vystantis sisteminiam uždegiminiam procesui. Teigiama, kad bakterijų ir jų išskiriamų produktų bei pažeistuose periodonto audiniuose pasigaminusių uždegiminių faktorių patekimas į bendrąją kraujotaką per pažeistą periodonto kišenės epitelį sukelia uždegimines reakcijas kituose audiniuose, taip pat kraujagyslių endotelio funkcijos sutrikimą [81]. Tyrimo, atlikto tarp suaugusių, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, rezultatai parodė, kad uždegiminio faktoriaus TNF-α kiekis kraujyje tiesiogiai susijęs su lėtinio periodontito sunkumu (esant didesniam periodonto audinių pažeidimui, šio uždegiminio faktoriaus išsiskiria daugiau) [47]. Šis uždegiminis faktorius yra siejamas su audinių rezistentiškumu insulinui [85]. Be to, jo veikiami riebalinio audinio adipocitai išskiria riebalines rūgštis, susijusias su sumažėjusiu audinių jautrumu insulinui [113]. Labiausiai ištirtas uždegiminių kraujo faktorių ryšys su 2 tipo cukrinio diabeto vystymusi [89, 162]. Dėl infekcinės kilmės periodonto audinių pažeidimo į bendrąją kraujotaką

išsiskiriantys citokinai skatina audinių receptorių atsparumą kasos išskiriamam insulinui. Tai vyksta keletu būdų: 1) dėl insulino receptorių modifikacijos (fosforilinimo) [66]; 2) dėl pakitusios adipocitų funkcijos išsiskiriančio didesnio riebalinių rūgščių kiekio [21]; 3) dėl kraujagyslių endotelio natrio oksido išskyrimo sumažėjimo [171]. Be to, padidėjęs uždegiminių kraujo faktorių kiekis gali paveikti ir pačias kasos β ląsteles bei jų funkciją [25]. Daugėja duomenų, kad uždegiminiai citokinai dalyvauja ir vystantis 1 tipo cukriniam diabetui [19]. Sergant 1 tipo cukriniu diabetu ir lėtiniu periodontitu, dantenų vagelės skystyje randama daugiau uždegiminių faktorių IL-1β bei prostaglandino E2 [135].

Pirmuoju tyrėju, patvirtinusiu hipotezę, kad sunkus periodontitas gali pabloginti gliukozės kiekio kraujyje kontrolę, sergant cukriniu diabetu, laikomas George W. Taylor. Jis 1996 metais atliko tyrimą su jau minėtais Pima genties indėnais, gyvenančiais Arizonoje, JAV. Šiuo tyrimu buvo nustatyta, kad ne tik cukrinis diabetas padidina riziką susirgti periodontitu, bet ir sunkūs periodonto audinių pažeidimai gali neigiamai paveikti cukrinio diabeto eigą, pablogindami gliukozės kiekio kraujyje kontroliavimą [160].

Kiti autoriai nustatė, kad sergant sunkiu periodontitu padidėja rizika atsirasti kardiovaskulinėms cukrinio diabeto komplikacijoms [32, 70, 161]. Esant sunkiam periodonto audinių pažeidimui, sergant 2 tipo cukriniu diabetu, mirties nuo išeminių širdies ligų rizika gali padidėti daugiau nei dvigubai [138]. Esant vidutinio sunkumo periodontitui, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu pacientams, rizika mikroalbuminurijai bei inkstų ligoms išsivystyti gali padidėti du–tris kartus [146]. Dėl infekcijos periodonto audiniuose išsiskiriantis uždegiminis kraujo faktorius IL-6 dalyvauja retinopatijos, dar vienos cukrinio diabeto komplikacijos, patogenezėje [114].

Visa eilė mokslininkų teigia, kad sunkus periodontitas gali turėti įtakos didesniam gliukozės kiekiui kraujyje, uždegiminių kraujo serumo rodiklių pokyčiams ir audinių atsparumui insulinui net ir nesergant cukriniu diabetu [33, 55, 130].

Kita vertus, yra tyrimų, kurių duomenimis, esant gerai glikemijos kontrolei pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, periodonto pažeidimas nesiskiria nuo sveikų asmenų [90].

3.5. Periodontito gydymo ryšys su glikemijos kontrole sergant cukriniu diabetu

G. W. Taylorui 1996 metais nustačius, kad sunkūs periodonto pažeidimai gali neigiamai veikti gliukozės kiekio kraujyje kontrolę, sergantiems cukriniu diabetu pacientams, pasaulio mokslininkus ėmė dominti galimas teigiamas uždegimo periodonto audiniuose sumažėjmo poveikis cukrinio

diabeto eigai. Skirtingų klinikinių tyrimų duomenys yra nevienodi. Dauguma jų yra atlikti su 2 tipo cukriniu diabetu sergančiais pacientais. Glikemijos kontrolė, matuojama glikozilinto hemoglobino kiekiu kraujyje, po periodontito gydymo arba reikšmingai sumažėjo arba ne [24, 37, 48, 51, 72, 80, 166]. Glikozilinto hemoglobino kiekio kraujyje po periodontito gydymo mažėjimas buvo siejamas ir su papildomu antibiotikų arba antioksidacinių preparatų vartojimu, nors ne visais atvejais ši hipotezė buvo patvirtinta [9, 117, 129, 151]. Kai kurių atliktų tyrimų duomenimis, periodontito gydymas neturėjo teigiamo poveikio glikemijos kontrolei, tačiau tikimybė glikozilintam hemoglobinui sumažėti nors 0,5 proc. buvo 1,67 karto didesnė po periodontito gydymo [74]. Yra ir gana netikėtus duomenis pateikiančių tyrimų, pasak kurių, gilkozilintas hemoglobinas po periodontito gydymo reikšmingai sumažėjo blogai gliukozės kiekį kraujyje kontroliuojantiems pacientams, o gerai kontroliuojantiems – nepakito, tačiau uždegiminiai kraujo faktoriai sumažėjo tik pacientams su gera glikemijos konrole [75].

Glikemijos kontrolės pokyčiai yra aiškinami dėl pagerėjusios periodonto audinių būklės sumažėjusiu uždegiminių kraujo faktorių, sukeliančių audinių rezistentiškumą insulinui, kiekiu. Tyrimų rezutatai parodė, kad po periodontito gydymo sumažėjusi TNF-α koncentracija kraujo serume, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu pacientams, koreliavo su pagerėjusia glikemijos kontrole [69]. Kiti tyrimai nustatė teigiamą periodontito gydymo poveikį sumažinant C reaktyvinio baltymo, interleukino 6, fibrinogeno bei padidinant adiponektino kiekius sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu pacientams [157]. Sergant 1 tipo cukriniu diabetu, periodontito gydymas gali sumažinti TNF-α, C reaktyvinio baltymo ir E selektino kiekius kraujyje [92].

Glikozilinto hemoglobino kiekio mažėjimą po periodontito gydymo, kai kurių autorių nuomone, sukelia „Hawtrone“ efektas, kuomet gliukozės kiekis kraujyje sumažėja dėl dietos ar padidėjusio fizinio aktyvumo [175]. Tačiau atlikus kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų meta-analizes, paaiškėjo, kad vien tik periodonto būklės pagerėjimas gali sumažinti glikozilinto hemoglobino kiekį kraujyje vidutinškai iki 0,4 proc. [48, 163].

Tyrimų duomenimis, statistiškai reikšmingas glikozilinto hemoglobino sumažėjimas po periodontito gydymo yra nedidelis, tačiau to nuvertinti nereikėtų. Teigiama, kad kiekvienas procentinis HbA1c kiekio kraujyje sumažėjimas, sergant cukriniu diabetu, mikrokraujagyslinių komplikacijų riziką sumažina 35 proc. [156]. Šį teiginį papildo kiti duomenys, teigiantys, kad HbA1c sumažėjimas 0,2 proc. yra siejamas su mirtingumo sumažėjimu 10 proc. [83].

Periodontito gydymas, sergant cukriniu diabetu neabejotinai teigiamai veikia pacientų sveikatą ir gyvenimo kokybę, tačiau kai kuriems tyrėjams lieka klausimų, ar tas poveikis yra tik sergantiesiems 2 tipo cukriniu diabetu

(kadangi daugumoje tyrimų dalyvavo 2 tipo cukriniu diabetu sergantys tiriamieji) ir ar tas poveikis nėra pasiekiamas šalinant uždegimą ne tik periodontito gydymu, bet ir kitais būdais (šalinant nebepagydomus dantis, gydant viršūninius periodontitus) [93].

3.6. Literatūros apžvalgos apibendrinimas

Remiantis literatūroje paskelbtais duomenimis, suformulavome mūsų tyrimo hipotezes:

1. Cukrinis diabetas yra vienas iš veiksnių, skatinančių lėtinio periodontito progresavimą.
2. Lėtinis periodontitas gali turėti neigiamos įtakos sergančių cukriniu diabetu pacientų glikemijos kontrolei.
3. Periodontito gydymas, sergantiems cukriniu diabetu pacientams, gali padėti geriau kontroliuoti gliukozės kiekį kraujyje.

4. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

4.1. Tyrimo tipas

Tyrimas buvo atliekamas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Dantų ir burnos ligų klinikoje. Pirmasis tyrimo etapas truko nuo 2011 iki 2012 metų. Antrasis – nuo 2012 iki 2013 metų. Pirmojo etapo metu buvo tiriama 1 ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų periodonto audinių būklė bei pažeidimo sunkumas. Antrojo tyrimo etapo metu cukriniu diabetu sergantiems pacientams bei jų kontroliniams porininkams, nesergantiems cukriniu diabetu, buvo atliktas chirurginis periodontito gydymas bei stebima jų periodonto audinių būklė ir gliukozės kiekio kraujyje svyravimai (sergantiesiems cukriniu diabetu).

Tyrimo tipas – klinikinis perspektyvusis porinio dizaino tyrimas

4.2. Tiriamieji

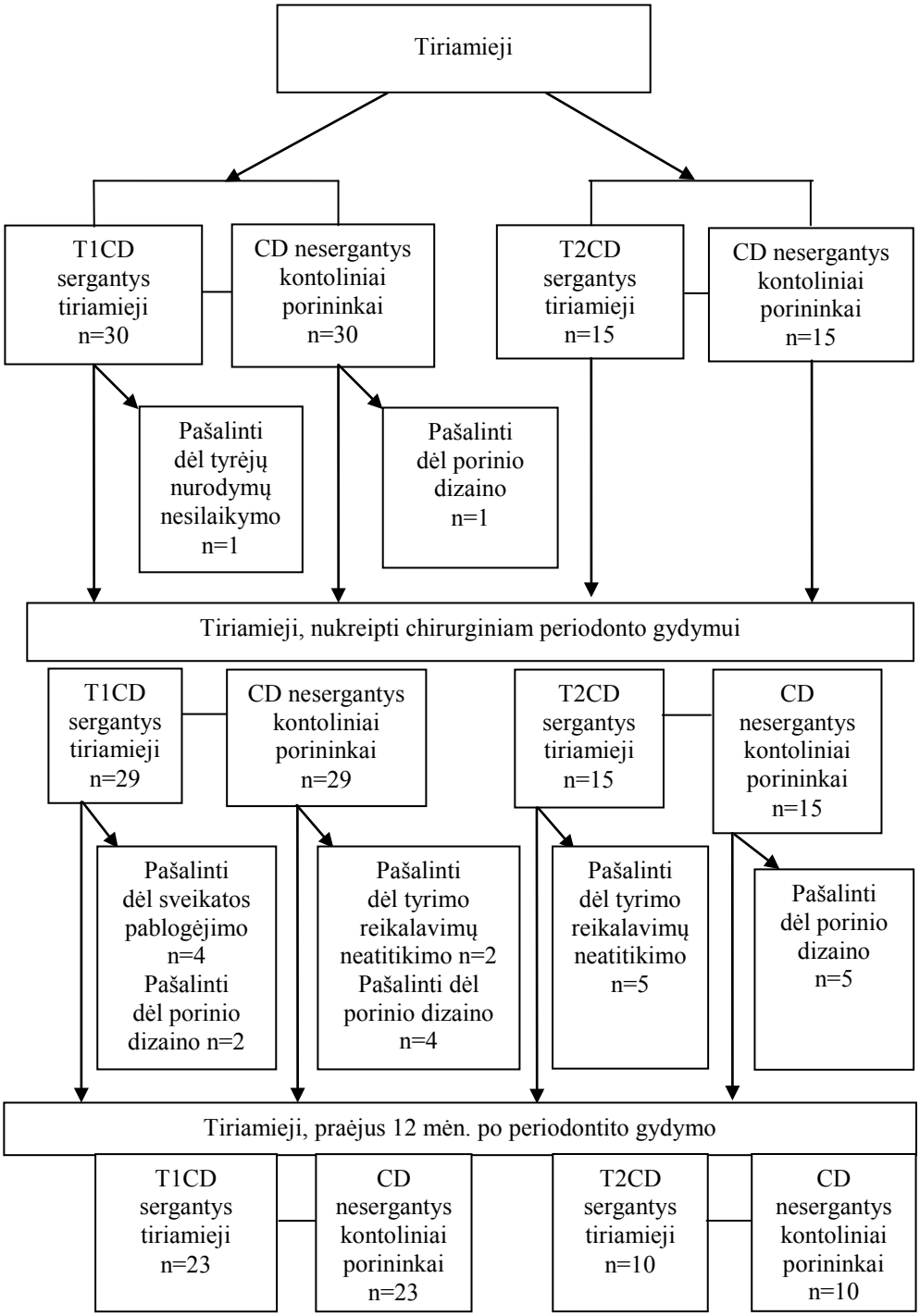
Tiriamųjų atranka išsamiai aprašyta paskelbtuose straipsniuose Pranckevičienė ir bendraaut. (2014); Pranckevičienė ir bendraaut. (2016).

Dalyvauti tyrime buvo kviečiami Kauno miesto gyventojai nuo 18 iki 70 metų amžiaus, ne mažiau kaip vienerius metus sergantys 1 arba 2 tipo cukriniu diabetu, išskyrus bedančius asmenis ir nėščias moteris. Pacientai buvo kviečiami vadovaujantis Kauno miesto suaugusiųjų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, registru (pradėtu 1991m.) bei LSMU Endokrinologijos klinikos pacientų ligos istorijomis.

Iš viso buvo ištirti 266 asmenys. Pacientai, dalyvaujantys tyrime, buvo suskirstyti į dvi grupes: 1) 179 sergantieji 1 tipo cukriniu diabetu; 2) 87 sergantieji 2 tipo cukriniu diabetu.

Ištirtieji pacientai, kurie atitiko tyrimo reikalavimus, buvo kviečiami chirurginiam periodontito gydymui bei periodonto būklės ir gliukozės kiekio kraujyje kontrolės lygio stebėjimui vienerius metus po atlikto chirurginio gydymo.

Iš viso tyrime dalyvauti sutiko ir reikalavimus atitiko 30 pacientų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, tačiau tyrimą pabaigė 23, bei 15 pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, tačiau tyrimą pabaigė 10. Dažniausiai pacientai tyrimą nutraukdavo dėl pablogėjusios sveikatos ir atsiradusių cukrinio diabeto komplikacijų. Pacientų atrinkimo tyrimui ir tyrimo eiga pavaizduota 4.2.1 pav.



4.2.1 pav. *Pacientų atrinkimo tyrimui ir tyrimo eigos schema*

4.3. Tiriamųjų atrankos ir atmetimo kriterijai

Atrankos kriterijai:
1) amžius nuo 18 iki 70 metų,
2) cukrinio diabeto trukmė ne mažiau kaip vieneri metai,
3) nesergantys sunkiomis cukrinio diabeto komplikacijomis (ketoacidozė, diabetinė pėda, miokardo infarktas, insultas, inkstų nepakankamumas),
4) turintys bent 6 nuolatinius dantis ir klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimą ≥ 6 mm bent dviejuose matuojamuose tarpdantiniuse paviršiuose.

Atmetimo kriterijai:
1) rūkymas,
2) periodontito gydymas, atliktas per paskutinius vienerius metus,
3) štampuoti vainikėliai ant periodonto patologiją turinčių dantų,
4) antibiotikų ar kitų priešuždegiminių vaistų vartojimas per pastaruosius šešis mėnesius,
5) sergantieji sisteminėmis ligomis, galinčiomis turėti įtakos tyrimo rezultatams,
6) kitos kilmės burnos gleivinės uždegimai,
7) dantų šaknų viršūnių periodontitai.

4.3.1 lentelė. *Visų tyrimo dalyvių amžiaus, lyties, cukrinio diabeto trukmės bei HbA1c požymiai*

	Pacientai, sergantys 1 tipo cukriniu diabetu	**Pacientai, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu**	**Kontroliniai pacientai, atitinkantys sergančius 1 tipo cukriniu diabetu**	**Kontroliniai pacientai, atitinkantys sergančius 2 tipo cukriniu diabetu**
Vidutinis amžius (V(SN))	39,9 (8,2)	55,1 (5,4)	40,6 (0,8)	54,9 (5,0)
Lytis proc. (vyrai / moterys)	13 (56,5 proc.) / 10 (43,5 proc.)	4 (40 proc.) / 6 (60 proc.)	13 (56,5 proc.) / 10 (43,5 proc.)	4 (40 proc.) / 6 (60 proc.)
Vidutinė cukrinio diabeto trukmė (V(SN))	22,3 (11,7)	10,6 (8,3)		
Paskutinių 3 mėn. HbA1c proc. (V(SN))	8,3 (0,8) proc.	7,6 (0,9) proc.		

4.4. Tyrimo imtis

Tiriamos imties skaičiavimai išsamiai aprašyti paskelbtuose straipsniuose Pranckevičienė ir bendraaut. (2014); Pranckevičienė ir bendraaut. (2016).

Pirmojoje tyrimo dalyje apskaičiuotas tyrimo galingumas buvo 1,0 su pasikliautinuoju intervalu

95 proc. ir antros rūšies klaida β 5 proc. (1 ir 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams).

Antrojoje dalyje apskaičiuotas tyrimo galingumas 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams buvo 0,8 su pasikliautinuoju intervalu 95 proc. ir antros rūšies klaida β 5 proc. Tyrimo galingumas 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientais buvo 0,89 su pasikliautinuoju intervalu 95 proc. ir antros rūšies klaida β 5 proc. Todėl viso tyrimo imtis laikoma pakankama.

4.5. Kontrolinių tiriamųjų atranka

Antrajame tyrimo etape kiekvienam cukriniu diabetu sergančiam tiriamajam pagal gimimo datą ir lytį buvo parenkamas cukriniu diabetu nesergantis (kontrolinis) porininkas. Pagrindiniai reikalavimai kontroliniams tiriamiesiems buvo tokie patys kaip ir sergantiems cukriniu diabetu, išskyrus cukrinio diabeto diagnozę. Kontroliniai tiriamieji buvo kviečiami iš dėl periodonto ligų besilankiusiųjų LSMU Dantų ir burnos ligų klinikoje ir sutikusių dalyvauti tyrime asmenų. Taigi, iš viso tyrime dalyvavo 23 pacientų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, porininkai bei 10 pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, porininkų (4.2.1 pav.).

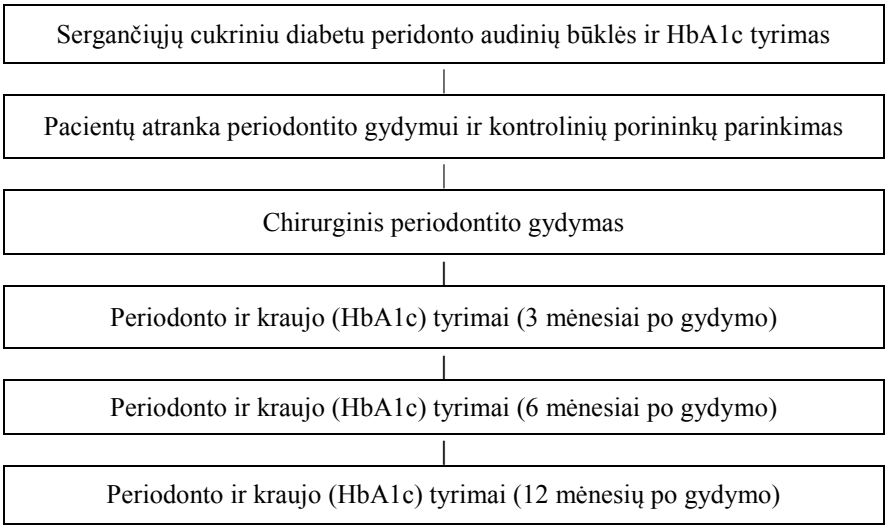
4.6. Kraujo tyrimai tyrimo pradžioje

Tyrimo pradžioje pacientams, sergantiems cukriniu diabetu, buvo nustatomas gliukozės kiekio kraujyje kontrolės lygis, matuojant glikozilinto hemoglobino procentinį kiekį kraujyje. Šiuo tikslu kraujas buvo imamas iš piršto ir tiriamas analizatoriumi DCA-2000 (Bayer Diagnostics, Vokietija) naudojant imunocheminę metodiką. Kraujo tyrimai buvo atliekami LSMU Endokrinologijos klinikoje.

4.7. Tyrimo organizavimas

Renkant medžiagą buvo kliniškai tiriama 1 ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų periodonto būklė, pažeidimo sunkumas, taip pat atrinktiems pacientams bei jų porininkams, nesergantiems cukriniu diabetu, periodontitas gydytas chirurgiškai. Visi tiriamieji po gydymo buvo stebimi vienerius

metus tiriant jų periodonto būklę, o sergantiems cukriniu diabetu – ir HbA1c pokyčius. Tyrimo eiga pavaizduota 4.7.2 pav. (tyrimo eigos schema).



4.7.2 pav. *Tyrimo eigos schema*

4.8. Tyrimo etika

Šiam klinikiniam tyrimui atlikti buvo gautas Kauno regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto leidimas (protokolo numeris BE-2-14) (1 priedas) ir valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos (ADA) leidimas (protokolo numeris 1R-666) (2 priedas).

Kiekvienas pacientas, sutikęs dalyvauti tyrime, pasirašė Informuoto asmens sutikimo formą.

4.9. Tyrimo instrumentai ir priemonės

Asmeniniai tyrimo dalyvių duomenys (gimimo data, gyvenamoji vieta), taip pat duomenys apie sveikatą (cukrinio diabeto trukmė, žalingi įpročiai) buvo surinkti iš Suaugusiųjų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, registro (pradėto 1991 metais) arba iš pacientų ligos istorijų, esančių LSMU Endokrinologijos klinikoje.

Klinikinis periodonto audinių būklės tyrimas bei chirurginis periodontito gydymas buvo atliekami LSMU Dantų ir burnos ligų klinikoje. Tam buvo naudojama standartinė odontologinė įranga su paciento kėde, šviesos bei oro šaltiniais, taip pat dentalinis veidrodėlis ir periodontologinis zondas

(Hu-Friedy) (specialus instrumentas užapvalintu galu ir sugraduotas kas 1 mm, skirtas periodonto audinių tyrimui), universalios American Eagle kiuretės bei ultragarso skaleris (Satelec), skirti mechaniniam dantų šaknų nugrandymui bei nulyginimui, 15c skalpelis bei 5-0 tirpstantis siūlas.

Kraujo tyrimai buvo atliekami LSMU Endokrinologijos klinikoje vadovaujantis gydytojo endokrinologo nurodymais.

4.10. Periodonto ištyrimas prieš gydymą

Visus burnos tyrimus atliko tas pats tyrėjas.

Periodonto tyrimo rodikliai išsamiai aprašyti paskelbtame straipsnyje Pranckevičienė ir bendraaut. (2014).

Buvo matuojama:

1) Supaprastintas dantų apnašų indeksas (DI-S) pagal Greene-Vermilion, rodantis minkštųjų apnašų kiekį bei asmeninės burnos higienos lygį [56],
2) Zonduojamų periodonto kišenių gylis,
3) Dantenų recesijos,
4) Klinikinis dantenų prisitvirtinimo netekimas,
5) Dantenų kraujavimas po zondavimo,
6) Netektų dantų skaičius.

Prieš periodontito gydymą pacientų atrankos tikslu buvo atliekamas rentgenologinis tyrimas (ortopantomograma), norint įvertinti esamus kaulinius pažeidimus apie šaknies viršūnę (viršūninius periodontitus), dėl kurių pacientai negalėtų dalyvauti tyrime.

4.11. Periodontito gydymo protokolas

Pradžioje visi tyrime dalyvavusieji pacientai buvo mokomi individualios burnos higienos (paaiškinta, kaip valytis dantis ir tarpdančius), po to buvo atliekama profesionali burnos higiena ir chirurginės procedūros (periodonto lopo operacijos), šalinant gydymui nebetinkamus dantis ir šaknis. Chirurginės procedūros buvo atliekamos taikant vietinį nuskausminimą 4 proc. ubistezino tirpalu. Jų metu buvo atkeliamas dantenų-antkaulio lopas, mechaniškai nugrandomos ir nulyginamos dantų šaknys, išvalomos granuliacijos bei uždegimo pažeisti epitelis ir jungiamasis audinys nuo vidinio lopo paviršiaus. Audiniai susiuvami 5-0 tirpstančiais siūlais. Po procedūros buvo skiriama skalavimų chlorhexidino tirpalu (0,12 proc. 2 kartus per dieną 10 dienų) bei geriamųjų antibiotikų (1000 mg amoksicilino po 1 tabletę 2 kartus per dieną, 6 dienas). Praėjus 3 ir 6 mėnesiams po chirurginio periodontito gydymo buvo kartojama profesionali burnos higiena.

4.12. Periodonto ištyrimas po gydymo

Prieš tai (4.10 skyriuje) aprašytas periodonto tyrimas visiems pacientams buvo pakartotas praėjus 3, 6 ir 12 mėnesių po gydymo.

4.13. Kraujo tyrimai po periodontito gydymo

Gliukozės kiekio kraujyje kontrolės lygis buvo skaičiuojamas matuojant glikozilinto hemoglobino kiekį kraujyje. Šiuo tikslu LSMU Endokrinologijos klinikoje visiems cukriniu diabetu sergantiems tiriamiesiems praėjus 3, 6 ir 12 mėnesių po periodontito gydymo (su gydytojo endokrinologo nukreipimu) buvo imamas kraujas iš venos ir analizuojamas naudojant skysčių chromatografijos metodiką.

4.14. Rezultatų vertinimas

Klinikiniai periodonto audinių būklės pokyčiai buvo vertinami praėjus 3, 6 ir 12 mėnesių po periodontito gydymo. Gliukozės kiekio kraujyje kontrolės ryšys su periodonto audinių pokyčiais buvo pasirinktas kaip papildomas matavimas.

4.15. Duomenų atkuriamumas

Siekiant įvertinti surinktų duomenų patikimumą, tas pats tyrėjas trisdešimčiai pacientų atliko pakartotinį (su 72 valandų pertrauka) periodonto būklės tyrimą. Koheno Kappa koeficientas buvo skaičiuojamas vertinant minkštojo dantų apnašo rodiklį, dantenų recesijas bei kraujavimą po zondavimo (Kappa – santykinė matavimų atkartojamumo išraiška, rodanti santykį tarp tikrojo ir atsitiktinio diagnozių sutapimo, matuojama nuo 0 iki 1) [102]. Gautos Kappa reikšmės svyravo nuo 0,87 iki 0,93, t. y. geras tyrimų atitikimo rodiklis.

4.16. Statistinė duomenų analizė

Statistinė duomenų analizė išsamiai aprašyta paskelbtuose straipsniuose Pranckevičienė ir bendraaut. (2014); Pranckevičienė ir bendraaut. (2016).

Surinkti duomenys buvo analizuojami naudojant duomenų kaupimo ir analizės programos paketą SPSS 19.0 (Čikaga III, JAV). Atliekant aprašomąją duomenų analizę pateiktas kiekybinių kintamųjų vidurkis kartu su standartiniu nuokrypiu V(SN). N rodo imtį, skaičiuojant kiekybinius duomenis.

Tolydaus kintamojo normalumo prielaida tikrinta naudojant Kolmogorovo-Smirnovo bei Šapiro-Vilko testus.

Jei kintamojo skirstinys tenkino skirstinio normališkumo prielaidą, dviejų nepriklausomų grupių kiekybiniams dydžiams palyginti buvo taikomas Stjudento (t) kriterijus, daugiau nei dviejų grupių – dispersinė analizė ANOVA, o daugiakartiniams poriniams palyginimams – aposteriorinis Bonferoni testas. Kai kintamieji netenkino pasiskirstymo normališkumo sąlygos, reikšmingumo lygmuo buvo tikrinamas neparametriniais metodais – Mann-Whitney U ir Kruskal-Walils.

Kiekybiniams kintamiesiems naudotas Stjudento (t) porinis testas.

Kokybinių požymių tarpusavio priklausomumas vertintas chi kvadrato (χ^2) kriterijumi.

Tiesinė kintamųjų priklausomybė vertinta naudojant Spearman koreliacijos koeficientą.

Remiantis binarinės logistinės regresinės analizės metodu nustatytas nagrinėjamų požymių šansų santykis (ŠS) su jų 95 proc. pasikliautinuoju intervalu (95 proc. PI) galutiniam rezultatui.

Rezultatų, statistinių hipotezių patikimumas, esant $p < 0,05$, vertintas kaip statistiškai reikšmingas.

Skaičiuojant pirmosios tyrimo dalies rezultatus, pacientai buvo sugrupuoti pagal: 1) amžių – < 45 metų ir > 45 metų; 2) pagal cukrinio diabeto trukmę – < 12 metų ir > 12 metų; 3) pagal glikemijos kontrolę – gera, kai HbA1c < 7 proc. ir bloga, kai HbA1c > 7 proc.

Periodonto parametrų vertinimui supaprastintas dantų apnašo indeksas (DI-S) buvo suskirstytas į reikšmes < 1, tai rodė gerą burnos higieną ir > 1, tai rodė blogą burnos higieną; dantenų recesijos matavimas > 1 mm rodė teigiamą dantenų recesijos diagnozę; klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimo bei periodonto kišenių matavimo reikšmės > 5 mm rodė teigiamą sunkaus lėtinio periodontito diagnozę, kraujavimo po zondavimo matavimas > 50 proc. rodė sunkaus lėtinio apnašų sukelto gingivito diagnozę.

Skaičiuojant tyrimo galingumą pacientams sergantiems 1 tipo cukriniu diabetu pirmojoje tyrimo dalyje rėmėmės kitų tyrėjų apskaičiuotu 60 proc. periodontito paplitimu tarp sergančiųjų cukriniu diabetu [104]. Taigi tyrimo galingumas buvo 1,0 su pasikliautinuoju intervalu 95 proc. ir antros rūšies klaida β 5 proc. Kadangi 2 tipo cukriniu diabetu sergančiųjų buvo mažiau nei sergančiųjų 1 tipo cukriniu diabetu, palyginome abiejų pacientų grupių periodonto kišenių gylį bei klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimo lygį. Tokiu atveju tyrimo galingumas buvo 1,0 su pasikliautinuoju intervalu 95 proc. ir antros rūšies klaida β 5 proc.

Skaičiuojant imtį 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams antrojoje tyrimo dalyje, rėmėmės tikėtinu 15 proc. periodonto kišenių gylio

sumažėjimu per du mėnesius po gydymo [154]. Tokiu atveju tikintis tyrimo galingumo 0,96 ($\alpha < 0,05$, $\beta < 0,1$) reikėjo ištirti 18 pacientų. Kadangi planavome ilgesnės trukmės tyrimą ir numatėme 15 proc. pacientų netekimą, į tyrimą kvietėme 30 tiriamųjų. Nors tyrimo pabaigoje liko tik 23 pacientai, sergantys 1 tipo cukriniu diabetu, tačiau periodonto kišenių gylis sumažėjo 50 proc. praėjus trims mėnesiams po gydymo. Taigi tyrimo galingumas buvo 0,8 ($\alpha < 0,05$, $\beta < 0,1$).

Panašiai tyrimo galingumą skaičiavome 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Šiuo atveju numatėme klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimo sumažėjimą 1,2 mm praėjus trim mėnesiams po gydymo [37]. Taigi tikintis tyrimo galingumo 0,96 ($\alpha < 0,05$, $\beta < 0,1$), turėjome ištirti 10 pacientų. Tyrimo metu paaiškėjo, kad klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimo sumažėjimas praėjus trims mėnesiams po gydymo buvo 1,36 mm (SN 1,09). Tyrimo galingumas ištyrus 10 pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, buvo 0,89 ($\alpha < 0,05$, $\beta < 0,1$).

Tyrmo pradžioje nustatyti cukrinio diabeto ir periodontito parametrai tarp pacientų likusių tyrime ir pašalintų iš jo, nesiskyrė.

5. REZULTATAI

5.1. Sergančiųjų cukriniu diabetu amžiaus ir bendros sveikatos rodikliai

Sergantieji 2 tipo cukriniu diabetu buvo reikšmingai ($p < 0,05$) vyresni už sergančius 1 tipo cukriniu diabetu. Sergančiųjų 1 tipo cukriniu diabetu buvo reikšmingai ($p < 0,05$) ilgesnė cukrinio diabeto trukmė ir didesnis glikozilinto hemoglobino vidutinis kiekis kraujyje. Be to, šie pacientai reikšmingai ($p < 0,05$) dažniau nei sergantys 2 tipo cukriniu diabetu, rūkė.

Lentelė su cukriniu diabetu sergančių pacientų amžiaus bei bendros sveikatos rodikliais pateikta paskelbtame straipsnyje Pranckevičienė ir bendraaut. (2014), 1 lentelė.

5.2. Sergančiųjų cukriniu diabetu periodonto audinių būklė

Visų tirtų periodonto būklės rodiklių reikšmės buvo nustatytos statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) didesnės tarp sergančiųjų 2 tipo cukriniu diabetu. Tai rodo, kad šių tiriamųjų periodonto audinių pažeidimas buvo sunkesnis nei sergančiųjų 1 tipo cukriniu diabetu. Visi tiriamųjų grupių periodonto būklės rodikliai pateikti 2 lentelėje Pranckevičienė ir bendraaut. (2014).

Pacientų, sergančių 1 ir 2 tipo cukriniu diabetu, periodonto būklės rodiklių ryšį su pacientų amžiumi, cukrinio diabeto trukme, glikemijos kontrole, rūkymu bei burnos higiena galima pamatyti 3 ir 4 lentelėse, pateiktose Pranckevičienė ir bendraaut. (2014).

Tiriamųjų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, periodonto būklė. Tiriamųjų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, kurių amžius > 45 metų, visi tirti periodonto rodikliai buvo statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) didesni negu jaunesnių nei 45 metai. Ilgiau (> 12 metų) sergantys cukriniu diabetu turėjo gilesnes periodonto kišenes, didesnį klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimą bei didesnį netektų dantų skaičių ($p < 0,05$). Bloga burnos higiena (DI-S > 1) buvo siejama su gilesnėmis periodonto kišenėmis, didesniu klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimu, kraujavimu po zondavimo bei netektų dantų skaičiumi ($p < 0,05$). Ryšio tarp periodonto audinių pažeidimo sunkumo, glikemijos kontrolės lygio bei rūkymo nebuvo nustatyta ($p > 0,05$).

Tiriamųjų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, periodonto būklė. Vyresniems (> 45 metų) pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, buvo nustatytos statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) gilesnės periodonto kišenės, didesnis klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimas, jiems daugiau kraujavo po zondavimo ir buvo daugiau dantenų recesijų. Taip pat buvo nu-

statyta, kad bloga burnos higiena (DI-S > 1) turėjo reikšmingos ($p < 0,05$) įtakos gilesnėms periodonto kišenėms, didesniam klinikiniam dantenų prisitvirtinimo netekimui ir kraujavimui po zondavimo atsirasti. Sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu pacientams cukrinio diabeto trukmė, glikemijos kontrolės lygis ir rūkymas įtakos periodonto audinių pažeidimo sunkumui neturėjo ($p > 0,05$). Nerūkantiesiems diagnozuotas reikšmingai ($p < 0,05$) didesnis klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimas ir kraujavimas po zondavimo.

5.3. Sunkaus lėtinio periodontito išsivystymo prognozė sergant cukriniu diabetu

Nustatėme, jog sergant 2 tipo cukriniu diabetu tikimybė susirgti sunkiu lėtiniu periodontitu buvo du kartus didesnė nei sergant 1 tipo cukriniu diabetu ($p < 0,05$). Ilgesnė (> 12 metų) cukrinio diabeto trukmė tikimybę susirgti sunkiu lėtiniu periodontitu padidino beveik du kartus, tuo tarpu bloga burnos higiena (DI-S > 1), matuojama minkštųjų apnašų kiekiu, bei didesnis kraujavimas po zondavimo (> 50 proc.) tikimybę sunkiam periodonto audinių pažeidimui atsirasti padidino tris kartus ($p < 0,05$). Bloga glikemijos kontrolė (> 7 proc.), matuojama glikozilinto hemoglobino kiekiu kraujyje, poveikio sunkaus lėtinio periodontito atsiradimui neturėjo ($p > 0,05$). Logistinės analizės modelis, prognozuojant sunkų lėtinį periodontitą, pateikiamas 5 lentelėje Pranckevičienė ir bendraaut. (2014).

5.4. Tiriamųjų, sergančių cukriniu diabetu, periodonto audinių pokyčiai po periodontito gydymo

Visi matuoti periodonto būklės rodikliai tyrimo metu reikšmingai ($p < 0,05$) pagerėjo tiek sergančiųjų 1, tiek 2 tipo cukriniu diabetu. Tik klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimas tarp 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų liko nepakitęs praėjus 3 mėnesiams po periodontito gydymo, tačiau praėjus 6 ir 12 mėnesių po gydymo jis reikšmingai ($p < 0,05$) sumažėjo. Burnos higienos būklė abiejų tipų cukriniu diabetu sergančių pacientų po periodontito gydymo reikšmingai ($p < 0,05$) pagerėjo ir tokia išliko viso tyrimo metu (2 pav., žr. Pranckevičienė ir bendraaut. (2016)).

5.5. Sergančiųjų cukriniu diabetu glikozilinto hemoglobino pokyčiai po periodontito gydymo

Vidutinis sergančių 1 tipo cukriniu diabetu pacientų glikozilinto hemoglobino kiekis kraujyje tyrimo pradžioje buvo 8,3 (SN 0,8). Po periodontito

gydymo nustatytas rodiklio sumažėjimas buvo nereikšmingas ($p > 0,05$) ir vėliau nebesikeitė: 8,1 (SN 0,8) po 3 mėnesių, 8,1 (SN 0,8) po 6 mėnesių ir 8,1 (SN 0,9) po 12 mėnesių.

Pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, glikemijos kontrolė, matuojant glikozilinto hemoglobino kiekiu kraujyje, po periodontito gydymo reikšmingai ($p < 0,05$) pagerėjo ir liko tokia viso tyrimo metu. Tyrimo pradžioje šių pacientų HbA1c buvo 7,6 (SN 0,9), po 3 mėnesių – 6,8 (SN 0,9), po 6 mėnesių – 6,9 (SN 0,9) ir po 12 mėnesių – 6,7 (SN 0,8); $p < 0,05$.

3 pav., pateiktame Pranckevičienė ir bendraaut. (2016), matome vidutinį glikozilinto hemoglobino kiekio sumažėjimą viso tyrimo metu, lyginant jo reikšmę tyrimo pradžioje su reikšmėmis praėjus 3, 6 ir 12 mėnesių po gydymo. Šios reikšmės buvo 0,86 (SN 0,72), 0,74 (SN 0,64) ir 0,89 (SN 0,68), $p < 0,05$.

Nustatėme statistiškai reikšmingą ($p < 0,05$) vidutinio glikozilinto hemoglobino kiekio ir klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimo sumažėjimo koreliaciją tarp pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, gautą palyginus šių parametrų reikšmes prieš periodontito gydymą ir 12 mėnesių po jo. Tai rodo ryšį tarp periodonto audinių būklės ir glikemijos kontrolės lygio, matuojamo glkozilinto hemoglobino kiekiu kraujyje (4 pav., žr. Pranckevičienė ir bendraaut. (2016)).

5.6. Sergančių ir nesergančių cukriniu diabetu tiriamųjų periodonto audinių būklės tyrimo metu lyginamoji analizė

Prieš periodontito gydymą visų tiriamųjų periodonto būklė (pagal pasirinktus parametrus) reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,05$) (1 lentelė, Pranckevičienė ir bendraaut. (2016)), išskyrus klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimo dydį tarp sergančiųjų 1 tipo cukriniu diabetu bei jų kontrolinių porininkų (sergantieji 1 tipo cukriniu diabetu turėjo reikšmingai ($p < 0,05$) didesnį klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimą).

Nesergančių cukriniu diabetu pacientų (kontrolinių) periodonto audinių būklė po gydymo taip pat reikšmingai ($p < 0,05$) pagerėjo ir išliko tokia viso tyrimo metu. Sergančių 2 tipo cukriniu diabetu kontrolinių tiriamųjų vidutinis apnašų indeksas nepakito praėjus 3 ir 6 mėnesiams po periodontito gydymo, tačiau praėjus 12 mėnesių, jis reikšmingai ($p < 0,05$) sumažėjo.

Poriniai skirtumai tarp 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų ir jų kontrolinių porininkų viso tyrimo metu buvo nereikšmingi ($p > 0,05$) (matuojant periodonto kišenių gylį, klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimą bei kraujavimą po zondavimo).

Tuo tarpu, sergančiųjų 1 tipo cukriniu diabetu kontrolinių porininkų buvo reikšmingai ($p < 0,05$) mažesnis vidutinis klinikinio dantenų prisitvirtinimo

netekimas bei periodonto kišenių gylis praėjus 6 mėnesiams po periodontito gydymo. Pranckevičienė ir bendraaut. (2016) pateiktoje 1 lentelėje matyti, kad matuotų periodonto parametrų skirtumų pokyčiai praėjus 12 mėnesių po periodontito gydymo nesiskyrė tarp cukriniu diabetu sergančių tiriamųjų ir jų kontrolinių porininkų ($p < 0,05$).

6. REZULTATŲ APTARIMAS

6.1.Tiriamieji

Ištyrėme 1 ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų periodonto audinių pažeidimų sunkumą ir analizavome tirtų klinikinių periodonto būklės parametrų sąsajas su cukrinio diabeto tipu, ligos trukme, gliukozės kiekio kraujyje kontrolės lygiu bei paciento amžiumi. Į tyrimą kvietėme Kaune gyvenančius pacientus, norėdami nustatyti šiame, antrame pagal dydį Lietuvos mieste, gyvenančių asmenų, sergančių 1 arba 2 tipo cukriniu diabetu, periodonto audinių būklę. Siekdami gauti tikslius cukrinio diabeto diagnozės, ligos trukmės bei glikemijos kontrolės duomenis, naudojomės Kauno miesto suaugusiųjų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, registro (duomenys registruojami nuo 1991 metų) duomenimis. Kadangi 2 tipo cukriniu diabetu sergančiųjų registro nėra, naudojomės LSMU Endokrinologijos klinikos pacientų ligos istorijų duomenimis. Į tyrimą pacientai buvo kviečiami remiantis nustatytais atrankos kriterijais bei pacientų noru dalyvauti. Daugumoje ankstesnių tyrimų pateikiami vieno tipo (1 arba 2) cukriniu diabetu sergančių pacientų periodonto audinių būklės duomenys, o duomenų, lyginančių 1 ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų periodonto audinių pažeidimo sunkumą bei išplitimą, trūksta. Todėl į šį tyrimą nusprendėme įtraukti 1 ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančius pacientus. Vienas iš šio tyrimo apribojimų buvo nevienodas tiriamųjų grupių asmenų skaičius, 1 tipo cukriniu diabetu sergančiųjų grupė buvo didesnė nei sergančiųjų 2 tipo cukriniu diabetu. Blogesnį 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų dalyvavimą tyrime galima būtų paaiškinti vyresniu amžiumi bei tuo, kad daugelis buvo stacionarizuoti LSMU Endokrinologijos klinikoje dėl įvairių cukrinio diabeto komplikacijų ir neatitiko atrankos kriterijų. Kitų autorių atliktuose tyrimuose dalyvavo panašus 2 tipo cukriniu diabetu sergančių tiriamųjų skaičius [68]. Minėtus tyrimo apribojimus sprendėme, vertindami tyrimo galią bei pasirinkdami tinkamus duomenų analizės metodus (porinė analizė).

6.2. Periodonto būklės vertinimas

Periodonto audinių būklės vertinimui pasirinkome pagrindinius parametrus, kurie plačiai naudojami visuose klinikiniuose tyrimuose ir laikomi auksiniu standartu vertinant dantį supančių audinių pažeidimo būklę. Tai periodonto kišenių gylis, klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimas, kraujavimas po zondavimo, dantenų recesijų dydis bei netektų dantų skaičius. Vertindami burnos higienos būklę, pasirinkome minkštojo dantų apnašo

kiekio matavimą, kadangi lėtinio periodontito išsivystymui labai didelį poveikį turi paciento burnos higienos įgūdžiai ir motyvacija [111]. Be to, minkštojo mikrobinio apnašo ant kietųjų danties paviršių formavimasis ir užsilaikymas yra siejamas su dantenų uždegimo atsiradimu, kuris ilgainiui, nepanaikinus dantų apnašo, gali išsivystyti į lėtinį periodontitą [170].

6.3. Cukriniu diabetu sergančiųjų periodonto būklė ir jos ryšys su tiriamųjų amžiumi bei sveikatos rodikliais

Tyrimo rezultatai parodė, kad periodonto audinių pažeidimas, remiantis minėtais parametrais, yra sunkesnis tarp pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu. Jie sutampa su kitų atliktų tyrimų išvadomis [31, 82]. Prancūzijoje atliktas tyrimas taip pat parodė, kad 2 tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai anksčiau netenka dantų, palyginti su cukriniu diabetu nesergančiais to paties amžiaus tiriamaisiais [101]. Mūsų tyrimo rezultatams taip pat įtakos galėjo turėti pacientų amžius, nes 2 tipo cukriniu diabetu sergantieji buvo statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) vyresni nei sergantys 1 tipo cukriniu diabetu. Tačiau tyrime dalyvavę 1 tipo cukriniu diabetu sergantys tiriamieji cukriniu diabetu sirgo reikšmingai ($p < 0,05$) ilgiau nei sergantys 2 tipo cukriniu diabetu, be to, jų glikozilinto hemoglobino kiekis kraujyje taip pat buvo reikšmingai ($p < 0,05$) didesnis. Visa tai prieštarauja vyraujančiam požiūriui, kad ilgesnė cukrinio diabeto trukmė ir blogesnė glikemijos kontrolė padidina riziką išsivystyti sunkiems periodonto audinių pažeidimams [28, 39, 70, 94].

Tiriant periodonto pažeidimo ryšį su amžiumi, nustatėme, jog jaunesnių nei 45 metų pacientų periodonto būklė buvo geresnė (matuojant pasirinktus parametrus) nei vyresnių, nepriklausomai nuo cukrinio diabeto tipo. Įtraukus pacientų amžių į binarinės logistinės analizės modelį, paaiškėjo, kad amžius yra svarbus sunkaus lėtinio periodontito išsivystymo rizikos veiksnys. Anksčiau atlikti moksliniai tyrimai taip pat parodė amžiaus ir periodonto audinių pažeidimų ryšį tarp pacientų, sergančių cukriniu diabetu. Atlikti tyrimai rodo, kad vyresniems nei 50 metų pacientams buvo nustatytas didesnis žandikaulio kaulo bei dantų netekimas, būdingas sunkiai periodonto audinių pažeidimo formai [28, 101, 108].

Su amžiumi blogėja apsauginėse organizmo reakcijose dalyvaujančių ląstelių (monocitų ir neutrofilų) funkcija, be to, laikui bėgant sunkėja įvairūs jau esantys periodonto audinių pažeidimai, todėl vyresniems asmenims diagnozuojamas sunkesnis lėtinis periodontitas [60]. Lyginant to paties amžiaus cukriniu diabetu sergančius ir nesergančius tiriamuosius, vyresnių pacientų, sergančių cukriniu diabetu, periodonto audinių pažeidimai yra sunkesni. Tai galima būtų paaiškinti ir progresuojančiu cukriniu diabetu,

kuris taip pat neigiamai paveikia neutrofilų bei monocitų apsaugines reakcijas [28, 42, 60].

Sunkesnis periodonto audinių pažeidimas pasitaikantis tarp 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, siejamas su antsvoriu, dažnai nustatomu sergant šia liga, bei padidėjusiu uždegiminių faktorių kiekiu bendrojoje kraujotakoje [93, 105]. Teigiama, kad antsvorio turintiems asmenims periodonto audinių pažeidimai gali būti sunkesni, buvo rastas ryšys tarp plazmoje esančių lipidų kiekio bei periodonto audinių pažeidimo [120]. Be to, riebalinio audinio adipocitai gali veikti kaip endokrininis audinys ir išskirti į kraujotaką tokius uždegiminius faktorius kaip TNF-α bei IL-6 [52]. Įdomu tai, kad sureguliavus gliukozės kiekį kraujyje, pacientams, sergantiems 1 tipo cukriniu diabetu, sureguliuojamas ir kraujo serumo lipidų balansas, tačiau sergantiesiems 2 tipo cukriniu diabetu geresnė glikemijos kontrolė neturi įtakos kraujo lipidų apykaitai [67].

Nagrinėjant cukrinio diabeto trukmės ryšį su periodonto audinių pažeidimo sunkumu, įvairių autorių tyrimų duomenys skiriasi [13, 53, 87]. Mūsų atliktoje studijoje ilgesnė cukrinio diabeto trukmė siejosi su gilesnėmis periodonto kišenėmis, didesniu klinikinio dantenų prisitvirtinimo bei dantų netekimu tarp 1 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų. Tačiau pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, cukrinio diabeto trukmė reikšmingo ryšio su klinikiniais periodonto būklės parametrais neturėjo. Tai galėjo lemti trumpesnė sergančių 2 tipo cukriniu diabetu pacientų ligos trukmė, kuri buvo < 10 metų. Panašūs rezultatai gauti ir kituose tyrimuose [13, 115]. Mokslinėje literatūroje yra teiginių, kad cukrinio diabeto trukmė yra labai svarbus rizikos veiksnys, lemiantis gilesnių periodonto kišenių, mažesnio klinikinio dantenų prisitvirtinimo bei dantenų recesijų atsiradimą ir dantų netekimą [53, 87, 107, 108, 147]. Sergančių 1 tipo cukriniu diabetu pacientų ilgesnė ligos trukmė yra siejama su didesniu uždegiminių kraujo faktorių kiekiu dantenų vagelės skystyje, taip pat galinčiu turėti įtakos periodonto audinių pažeidimo sunkumui [11].

Glikemijos kontrolės lygis, matuojamas glikozilinto hemoglobino kiekiu kraujyje, mūsų atliktame tyrime neturėjo reikšmingo poveikio lėtinio periodontito sunkumui tiek 1, tiek 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams.

Vadovaudamiesi standartiniu protokolu, vertinome tyrime dalyvavusių pacientų glikozilinto hemoglobino tyrimo reikšmes, kurios atspindi trijų mėnesių gliukozės kiekio kraujyje svyravimus. Pasak kitų tyrėjų, tik ilgai užsitęsusi bloga glikemijos kontrolė gali turėti reikšmingą poveikį pakitusiam periodonto audinių atsakui į patogeninius antigenus išsivystyti [77]. Todėl mūsų pasirinktas trijų mėnesių HbAc procentinis kiekis kraujyje gali būti vertinamas kaip vienas iš tyrimo trūkumų, dėl ko nebuvo rasta ryšio tarp tiriamųjų glikemijos kontrolės lygio ir periodonto būklės. Mokslinėje

literatūroje teigiama, kad tik individualios organizmo savybės lemia, kokio lygio glikemijos kontrolė turės reikšmingą poveikį periodonto audinių pažeidimui, todėl kartais pacientams, gerai kontroliuojantiems gliukozės kiekį kraujyje, gali būti nustatomi sunkūs periodonto audinių pažeidimai, o blogai kontoliuojantiems gliukozės kiekį kraujyje – pažeidimų periodonto audiniuose gali nebūti [103, 104, 105]. Mūsų tyrimo duomenys sutampa su kitų autorių, taip pat neradusių ryšio tarp glikemijos kontrolės lygio ir lėtinio periodontito sunkumo, duomenimis [42, 84]. Kai kurios mokslininkų grupės nurodo, kad glikemijos kontrolė yra svarbus veiksnys, turintis įtakos cukrinio diabeto ir lėtinio periodontito tarpusavio sąveikai. Sunkesni periodonto audinių pažeidimai dažnai pastebimi pacientams, blogai kontroliuojantiems gliukozės kiekį kraujyje [2, 87, 122]. Randama duomenų, kad vien tik glikemijos kontrolės pagerėjimas (be periodontito gydymo) gali teigiamai paveikti periodonto audinių būklę cukriniu diabetu sergantiems pacientams [78].

Priešingai vyraujančiai nuomonei, savo darbe nenustatėme reikšmingo rūkymo ryšio su lėtiniu periodontitu tarp 1 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų. Rūkantiems, 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems tiriamiesiems buvo nustatytas reikšmingai mažesnis kraujavimas po zondavimo ir mažesnis sričių su klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimu > 5mm kiekis. Daugumos autorių duomenimis, rūkantiems pacientams dažniausiai nustatomi reikšmingai sunkesni periodonto audinių pažeidimai ir blogesni periodontito gydymo rezultatai [57, 122]. Mažesnį kraujavimą po zondavimo rūkantiems asmenims galima būtų sieti su vazo-konstrikciniu nikotino poveikiu [110]. Kita vertus, mūsų tyrime dalyvavo tik 11 (12,6 proc.) rūkančių 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, todėl gautus resultatus reikėtų vertinti atsargiai. Panašias išvadas daro ir kiti tyrėjai, nepavykus nustatyti reikšmingo rūkymo ryšio su periodonto audinių pažeidimais dėl per mažo rūkančių tiriamųjų skaičiaus [42].

Esminis periodonto ligą įtakojantis veiksnys – mikrobinis apnašas – reikšmingai siejosi su 1 ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų periodonto audinių pažeidimais. Nors jau nuo 1965 metų yra teigiama, jog periodonto ligų vystymuisi svarbus dantų apnašo kiekis, kai kurie autoriai mano, kad mikrobinis apnašas turi didesnį poveikį dantenų uždegimo – gingivito vystymuisi. Tuo tarpu lėtinio periodontito patogenezę lemia ne vienas, o daugelis veiksnių (genetinis paveldimumas, žalingi įpročiai, kitos sisteminės ligos) [15, 103, 104, 105].

Kraujavimas po zondavimo taip pat pasirodė esantis periodonto audinių pažeidimo prognostinis veiksnys tarp visų tiriamųjų. Yra nuomonių, kad kraujavimas po zondavimo pirmiausia atspindi ne periodonto, o dantenų uždegimą, kuris atsiranda kaip reakcija į susikaupusį bakterinį apnašą ir

rodo tik padidėjusią riziką lėtiniam periodontitui išsivystyti [58]. Manome, jog nežiūrint į tai, kad lėtinio periodontito atsiradimą lemia daugelio veiksnių sąveika, o cukrinis diabetas sutrikdo imuninį organizmo atsaką, būtent burnos higienos būklė turi didžiausios reikšmės sunkiems periodonto audinių pažeidimams išsivystyti. Tai patvirtina ir Brian Mealey teigdamas, kad sisteminės ligos nėra pagrindinis lėtinio periodontito rizikos veiksnys ir jų poveikis turi įtakos tik organizmo atsako į bakterinius antigenus stiprumui [103]. Svarbų mikrobinio apnašo ir burnos higienos vaidmenį periodonto audinių patogenezėje nurodo ir kiti tyrėjai [42, 122]. Herbert Deppe ir bendraautoriai mikrobinio dantų apnašo kiekį išskiria kaip lemiamą faktorių periodontito vystymuisi pacientams, sergantiems cukriniu diabetu [42].

Taigi, mūsų tyrimo rezultatai rodo, kad prognozuojant sunkaus lėtinio periodontito išsivystymą, svarbią reikšmę turi cukrinio diabeto tipas, cukrinio diabeto trukmė, kraujavimas po zondavimo ir minkštųjų dantų apnašų kiekis.

Apibendrinant galima teigti, kad cukrinio diabeto poveikis periodonto audiniams yra panašus į kitas mikro- ir makro-kraujagyslines komplikacijas, tokias kaip širdies ir kraujagyslių ligos, nefropatija ir retinopatija [105]. Cukrinis diabetas neigiamai veikia neutrofilinių leukocitų adheziją, chemotaksį bei fagocitozę, dėl to padidėja bakterijų kaupimasis ir periodonto audinių pažeidimas [18]. Tuo tarpu, monocitai ir makrofagai tampa per daug reaktyvūs ir išskiria didesnius uždegiminių faktorių kiekius, kurie iš kraujo patenka į dantenų vagelės skystį [50]. Svarbų vaidmenį periodonto audinių pažeidimams išsivystyti turi išankstinės glikacijos pabaigos produktai, dalyvaujantys ir kitų cukrinio diabeto komplikacijų atsiradime [126]. Todėl kai kurie autoriai cukrinį diabetą laiko atskiru reikšmingu periodonto ligų išsivystymo rizikos veiksniu [14].

6.4 Sunkaus lėtinio periodontito gydymas

Chirurginiam periodontito gydymui buvo kviečiami pacientai, sergantys 1 arba 2 tipo cukriniu diabetu bei sunkiu lėtiniu periodontitu ir atitinkantys tyrimo reikalavimus. Cukrinio diabeto diagnozė buvo patvirtinta gydytojo endokrinologo, o sunkaus lėtinio periodontito – periodonto tyrimo metu, kurį atliko gydytojas periodontologas. Sunkiu lėtinį periodontitą laikėme tuomet, kai ne mažiau kaip dviejuose dantų kontaktiniuose paviršiuose nustatėme periodonto kišenių gylį bei klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimą ≥ 6 mm. Kontaktiniai paviršiai pasirinkti todėl, kad dantį supančių audinių pažeidimai prasideda būtent šiuose paviršiuose [119]. Tiriamiesiems, sergantiems cukriniu diabetu, pagal gimimo datą ir lytį buvo parenkami cukriniu diabetu nesergantys porininkai, kuriems diagnozuotas sunkus

lėtinis periodontitas. Tyrimo pradžioje cukriniu diabetu sergančiųjų ir jų kontrolinių porininkų periodonto audinių būklė, remiantis pasirinktais parametrais, reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,05$), išskyrus klinikinio dantenų prisitvirtinimo lygį tarp 1 tipo cukriniu diabetu sergančiųjų ir jų kontrolinių porininkų (sergantieji cukriniu diabetu turėjo reikšmingai didesnį klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimą).

Buvo stebima tyrimo dalyvių periodonto audinių būklė (matuojant minkštojo dantų apnašo kiekį, periodonto kišenių gylį, klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimą bei kraujavimą po zondavimo) prieš chirurginį periodontito gydymą ir 12 mėnesių po jo (po 3, 6 ir 12 mėnesių). Buvo stebimas sergančiųjų cukriniu diabetu periodonto parametrų pokyčio galimas ryšys su glikemijos kontrole, matuojant glikozilinto hemoglobino kiekį kraujyje prieš ir po gydymo (po 3, 6 ir 12 mėnesių). Taip pat buvo lyginama cukriniu diabetu sergančių ir nesergančių tiriamųjų periodonto audinių būklė prieš ir po periodontito gydymo. Sunkaus lėtinio periodontito gydymui savo tyrime pasirinkome chirurginį gydymą (periodonto lopo operacijas su gydymui nebetinkamų dantų bei šaknų šalinimu). Pagrindinė tokio pasirinkimo priežastis buvo ta, kad duomenų apie chirurginio periodontito gydymo poveikį periodonto audinių būklės pokyčiams sergant cukriniu diabetu nėra daug, o duomenų apie tokio gydymo poveikį glikemijos kontrolei iš viso nėra [97].

Tiriamųjų grupės buvo nedidelės – 23 pacientai, sergantys 1 tipo cukriniu diabetu, ir 10 pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu. Tai lėmė griežti atrankos kriterijai, porinis tyrimo dizainas bei pacientų motyvacija ir bendros sveikatos būklės pokyčiai. Tačiau remiantis statistine duomenų analize, tyrimo galia buvo pakankama.

Visiems tyrimo dalyviams, po chirurginių intervencijų buvo skiriami amoksicilino grupės antibiotikai. Reikia paminėti, kad įvairiuose tyrimuose skiriasi lėtinio periodontito gydymui skiriamų antibiotikų forma (vietiniai ar sisteminiai) bei grupė (doksiciklinas, azitromicinas), todėl vieno standartinio protokolo dėl antimikrobinio gydymo taikymo po periodontito gydymo cukriniu diabetu sergantiems pacientams kol kas nėra [20, 24, 71]. Kai kurių autorių duomenimis, po periodontito gydymo sergantiems cukriniu diabetu pacientams reikšmingai pagerėja periodonto audinių būklė bei sumažėja HbA1c kiekis kraujyje, tiek papildomai vartojant geriamųjų antibiotikų, tiek ir nevartojant [54, 72]. Reikia paminėti, kad mūsų tyrimo metu visi pacientai po periodontito gydymo buvo stebimi ilgą laiką (12 mėnesių) taigi, mažai tikėtina, jog pooperacinis antibiotikų kursas galėjo turėti įtakos ilgalaikiams gydymo rezutatams.

6.5. Periodonto būklės pokyčiai po periodontito gydymo ir jų ryšys su glikemijos kontrole

Visų tyrime dalyvavusių pacientų, nepriklausomai nuo cukrinio diabeto diagnozės, periodonto audinių būklė, matuojama pasirinktais periodonto parametrais, po chirurginio periodontito gydymo reikšmingai pagerėjo ir išliko tokia visus metus po periodontito gydymo. Vienas iš pagrindinių veiksnių, lėmusių teigiamus burnos sveikatos pokyčius, galėjo būti minkštojo dantų apnašo kiekio sumažėjimas, kuris buvo reikšmingas ($p < 0,05$) visose tiriamųjų grupėse per visą tyrimo laikotarpį. Profesionali burnos higiena tiriamiesiems buvo atliekama ne tik prieš periodontito gydymą, bet ir praėjus 3 bei 6 mėnesiams po jo. Tokiu būdu buvo ne tik palaikoma minkštojo dantų apnašo kontrolė, bet ir didinama pacientų motyvacija bei gerinamos jų individualios burnos higienos žinios ir įgūdžiai.

Labai svarbu pažymėti tai, kad, lyginant kitų periodonto parametrų (periodonto kišenių gylį, klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimą, kraujavimą po zondavimo) pokyčius po periodontito gydymo, tyrimo metu reikšmingų skirtumų tarp cukriniu diabetu sergančių ir nesergančių pacientų nustatyta nebuvo. Skyrėsi tik 1 tipo cukriniu diabetu sergančių tiriamųjų ir jų cukriniu diabetu nesergančių porininkų klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimo dydis. Šis skirtumas buvo nustatytas dar prieš periodontito gydymą ir išliko visą tyrimo laikotarpį, t. y. po 3, 6 ir 12 mėnesių. Tačiau vertinant periodonto parametrų pokytį po 12 mėnesių, skirtumo tarp tiriamųjų nebebuvo. Iš esmės, periodonto audinių būklės gerėjimas tarp visų pacientų buvo vienodas.

Sprendžiant iš to, kaip pagerėjo visų tyrimo dalyvių periodonto audinių būklė galima teigti, kad chirurginis periodontito gydymas buvo efektyvi priemonė gydant sunkiu lėtiniu periodontitu sergančius pacientus. Remiantis šio tyrimo duomenimis, cukrinio diabeto tipas (1 ar 2) įtakos chirurginio periodontito gydymo rezultatams neturėjo. Šio tyrimo rezultatai panašūs į kitų autorių gautus rezutatus [1, 34, 176]. Skirtumas toks, kad minėtuose tyrimuose pacientams buvo atliktas konservatyvus periodontito gydymas (profesionali burnos higiena ir podanteninis dantų šaknų nugrandymas bei nulyginimas) ir tik Elisabeth Westfelt su bendrautoriais kai kuriems tyrimo dalyviams pagal reikalingumą atliko chirurginio periodontito gydymo procedūras [176].

Pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, periodonto audinių būklės pagerėjimas sutapo su teigiamais jų glikemijos kontrolės pokyčiais. Glikozilinto hemoglobino kiekis šių pacientų kraujyje reikšmingai sumažėjo praėjus 3 mėnesiams po periodontito gydymo, taip pat po 6 ir 12 mėnesių. Kiekvienas glikozilinto hemoglobino matavimas reikšmingai ($p < 0,05$)

skyrėsi nuo tyrimo rezultato, buvusio tyrimo pradžioje. Teigiami 2 tipo cukriniu diabetu sergančiųjų glikemijos kontrolės pokyčiai išliko viso tyrimo metu (po 3, 6 ir 12 mėnesių). Periodonto audinių būklės ir cukrinio diabeto kontrolės tarpusavio sąsajas patvirtina duomenų analizės metu nustatytas ryšys tarp klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimo bei glikozilinto hemoglobino pokyčių.

Deja, tokių rezultatų negavome tirdami 1 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų glikozilinto hemoglobino kiekį kraujyje. Nepaisant reikšmingų teigiamų periodonto audinių būklės pokyčių, šių tiriamųjų glikemijos kontrolės lygis išliko nepakitęs. Praėjus trims mėnesiams po periodonto gydymo, 1 tipo cukriniu diabetu sergančiųjų glikozilinto hemoglobino kiekis nežymiai sumažėjo, tačiau šis pokytis nebuvo statistiškai reikšmingas. Toks rezultatas išliko nepakitęs po 6 ir 12 mėnesių.

Glikemijos kontrolės pokyčių skirtumus tarp 1 ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių tiriamųjų po chirurginio periodontito gydymo galėjo įtakoti keletas veiksnių. Vienas iš jų – skirtinga 1 ir 2 tipo cukrinio diabeto etiopatogenezė, aptarta literatūros apžvalgoje [8]. Be to, pacientų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, glikemijos kontrolės pokyčiams įtakos galėjo turėti ir reikšmingai ilgesnė nei 2 tipo cukriniu diabetu sergančiųjų ligos trukmė (1 tipo cukriniu diabetu sergančių ji buvo vidutiniškai 22 metai, o 2 tipo cukriniu diabetu sergančių – 10 metų) bei didesnis tyrimo pradžioje nustatytas glikozilinto hemoglobino kiekis kraujyje (1 tipo cukriniu diabetu sergančių 8,3 proc., o 2 tipo cukriniu diabetu sergančių – 7,6 proc.).

Mokslinėje literatūroje galima rasti nemažai tyrimų, kurių duomenimis, pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, po periodontito gydymo, pagerėja ne tik periodonto audinių būklė, bet ir sumažėja glikozilinto hemoglobino kiekis kraujyje [1, 51, 88, 117, 164]. Tuo tarpu pacientams, sergantiems 1 tipo cukriniu diabetu, periodonto būklės pagerėjimas po periodontito gydymo nesiejamas su glikemijos kontrolės pagerėjimu [26, 166]. Tačiau kiti tyrėjai neigia teigiamo periodonto audinių būklės pagerėjimo ryšį su glikemijos kontrole, sergant cukriniu diabetu [10, 37, 49, 139]. Yra nuomonių, jog glikemijos kontrolės lygis, savo ruožtu, gali turėti įtakos periodonto gydymo rezultatams, t. y. pacientams, blogai kontroliuojantiems gliukozės kiekį kraujyje, pasireiškia blogesnis periodonto audinių gijimas ir mažesni glikozilinto hemoglobino kiekio pokyčiai [80]. Remiantis anksčiau atliktais tyrimais buvo teigiama, kad sumažėjus periodonto uždegimui po gydymo, galima tikėtis glikozilinto hemoglobino kiekio mažėjimo kraujyje iki 0,4 proc. [149, 163]. Tačiau remiantis neseniai paskelbta klinikinių tyrimų metaanalize, glikozilinto hemoglobino kiekis kraujyje po periodontito gydymo sumažėja tik 0,29 proc. ir nėra pakankamai patikimų duomenų, įrodančių, kad šis poveikis išliktų ilgiau nei keturis mėnesius po gydymo

[150]. Reikia pažymėti, jog į šią metaanalizę įtraukti tyrimai, kuriuose pacientams, sergantiems cukriniu diabetu, buvo atliktas konservatyvus periodontito gydymas. Mūsų atlikto tyrimo duomenimis, glikozilinto hemoglobino kiekis kraujyje 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams reikšmingai ($p < 0,05$) mažėjo viso tyrimo metu, t. y. 12 mėnesių. Tam įtakos galėjo turėti ir palaikomasis periodontito gydymas bei pacientų burnos higienos būklės stebėjimas po gydymo.

Tai, kad periodonto audinių būklė galėjo turėti tam tikrą poveikį taip pat ir glikemijos kontrolei, rodo, mūsų tyrimo metu nustatyta glikozilinto hemoglobino ir klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimo dydžio pokyčių koreliacija. Šių rodiklių tarpusavio sąveika yra reikšminga, nes glikozilintas hemoglobinas yra vienas svarbiausių cukrinio diabeto kontrolės rodiklių, o klinikinio dantenų prisitvirtinimo netekimo dydis rodo periodonto audinių pažeidimo sunkumą [105, 119]. Remiantis tokiais tyrimo rezultatais galima teigti, kad į 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų gydymo bendrąjį protokolą turėtų būti įtraukiamas ir periodonto ištyrimas bei gydymas, nes periodonto audinių būklė gali turėti įtakos cukrinio diabeto eigai, vertinant glikemijos kontrolės pokyčius. Tai patvirtina ir kitų autorių tyrimai, kuriuose teigiama, jog dėl tankaus kraujagyslių tinklo, uždegimo pažeisti dantį supantys audiniai į bendrąją kraujotaką išskiria didelius uždegiminių kraujo faktorių kiekius, kurie sukelia audinių atsparumą insulinui [113, 121, 123]. Tuo tarpu dėl periodontito gydymo sumažėjęs uždegimas periodonto audiniuose turi teigiamą poveikį bendrai organizmo būklei, taip pat ir gliukozės kiekiui kraujyje [38]. Nors periodonto audinių būklės pagerėjimas neturi poveikio glikemijos kontrolei 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, o ryšys tarp bendrojoje kraujotakoje cirkuliuojančių uždegiminių kraujo faktorių ir gliukozės kiekio kraujyje nėra akivaizdus, kai kurie tyrėjai nustatė, kad uždegiminio faktoriaus IL-1β kiekis gali paveikti bendrą šių pacientų sveikatos būklę, todėl uždegiminių židinių burnoje šalinimas yra svarbus ir sergant 1 tipo cukriniu diabetu [135].

Apibendrinant visus tyrimo rezultatus, galima teigti, kad norint pagerinti lėtiniu periodontitu bei cukriniu diabetu sergančių pacientų sveikatą ir gyvenimo kokybę, svarbu siekti skirtingų sričių medicinos specialistų (odontologų, endokrinologų, šeimos gydytojų) bendradarbiavimo gydant tokius pacientus bei nuolat juos informuojant apie burnos higienos ir burnos sveikatos svarbą.

IŠVADOS

1. Periodonto audinių būklė, remiantis klinikiniais rodikliais (minkštojo dantų apnašo kiekis, kraujavimas po zondavimo, periodonto kišenių gylis, dantenų recesijų dydis bei klinikinis dantenų prisitvirtinimo netekimas) buvo reikšmingai blogesnė tarp 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, palyginti su sergančiais 1 tipo cukriniu diabetu.
2. Periodonto audinių būklė, sergant cukriniu diabetu, blogėjo didėjant pacientų amžiui, ilgėjant cukrinio diabeto trukmei bei didėjant minkštojo dantų apnašo kiekiui.
3. Didžiausią prognostinę reikšmę sunkaus periodontito išsivystymui tarp cukriniu diabetu sergančių pacientų turėjo blogi burnos higienos rodikliai, palaikantys uždegiminį procesą audiniuose (minkštojo dantų apnašo kiekis ir kraujavimas po zondavimo).
4. Chirurginis lėtinio periodontito gydymas turėjo reikšmingai teigiamą ilgalaikį poveikį tiek cukriniu diabetu sergančių, tiek nesergančių pacientų periodonto audinių būklei.
5. Chirurginis lėtinio periodontito gydymas turėjo teigiamos įtakos tyrime dalyvavusių pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, glikemijos kontrolei. Pacientams, sergantiems 1 tipo cukriniu diabetu, chirurginis lėtinio periodontito gydymas reikšmingos įtakos glikozilinto hemoglobino kiekiui kraujyje neturėjo.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Ilgai sergant cukriniu diabetu didėja periodontito išsivystymo rizika, be to jau esantys pažeidimai progresuoja greičiau nei nesergant cukriniu diabetu. Kita vertus, sunkus lėtinis periodontitas gali pabloginti glikemijos kontrolę ir padidinti komplikacijų tikimybę, ypač sergant 2 tipo cukriniu diabetu. Tačiau periodontito gydymas yra efektyvus gydant cukriniu diabetu ir periodontitu sergančius pacientus. Dar daugiau, sumažinus uždegimą periodonte, tikėtina, pagerėja ir cukrinio diabeto eiga bei kai kuriais atvejais (dažniau sergantiesiems 2 tipo cukriniu diabetu), glikemijos kontrolė.

Atsižvelgiant į atlikto tyrimo rezultatus, rekomenduojame:

1. Reguliarus periodonto būklės tyrimas turėtų būti cukriniu diabetu sergančių pacientų gydymo ir jų sveikatos stebėjimo dalis.
2. Gera burnos higiena yra labai svarbi gerai periodonto audinių sveikatai. Cukriniu diabetu sergančių pacientų švietimas bei profesionali burnos priežiūra turėtų būti neatsiejama bendro šių pacientų gydymo plano dalis.
3. Esant periodonto audinių pažeidimui, sergantiems cukriniu diabetu pacientams, rekomenduojama atlikti periodontito gydymą, atsižvelgiant į pažeidimo sunkumą (konservatyvų arba chirurginį).
4. Cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems sunkiai kontroliuojamas gliukozės kiekis kraujyje, rekomenduojama ir gydytojo periodontologo konsultacija dėl galimų periodonto pažeidimų.
5. Vyresnio amžiaus pacientus, ypač turinčius antsvorio, kuriems nustatomi sunkūs periodonto pažeidimai, rekomenduojama nukreipti gydytojo endokrinologo konsultacijai dėl galimų glikemijos svyravimų.

STRAIPSNIŲ IR MOKSLINIŲ KONFERENCIJŲ, KURIOSE BUVO PASKELBTI DISERTACIJOS TYRIMŲ REZULTATAI, SĄRAŠAS

Moksliniai straipsniai:

1. Pranckeviciene A, Siudikiene J, Ostrauskas R, Machiulskiene V. Severity of periodontal disease in adult patients with diabetes mellitus in relation to the type of diabetes. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2014;158(1):117-23.

2. Pranckeviciene A, Siudikiene J, Ostrauskas R, Machiulskiene V. Long-term effect of periodontal surgery on oral health and metabolic control of diabetics. Clin Oral Invest 2016;DOI 10.1007/s00784-016-1819-y.

Mokslinės konferencijos:

1. Pranckeviciene A, Siudikiene J, Ostrauskas R, Machiulskiene V. Long-term periodontal status and glycemic control in adult patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, in response to periodontal treatment. From June 3-6, 2015 at Europerio8 conference of the European Federation of Periodontology, London, UK.

BIBLIOGRAFIJOS SĄRAŠAS

1. Acharya AB, Thakur S, Muddapur MV. Effect of scaling and root planing on serum interlaukin-10 levels and glycemic control in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. J Indian Soc Periodontol 2015;19:188-93.
2. Ajita M, Karan P, Vivek G, Anand MS, Anuj M. Periodontal disease and type 1 diabetes mellitus: Association with glycemic control and complications: An Indian perspective. Diabetes & metabolic syndrome: Clinical Research & Reviews 2013;7:61-63.
3. Al-Mubarak S, Ciancio S, Aljada A, Mohanty P, Ross C, Dandona P. Comparative evaluation of adjunctive oral irrigation in diabetics. J Clin Periodontol 2002;29:295-300.
4. Altamash M, Klinge B, Engström PE. Periodontal treatment and HbA1c levels in in subjects with diabetes mellitus. J Oral Rehab 2015;43:31-8.
5. American Academy of Periodontology. Diagnosis of periodontal diseases (position paper). J Periodontol 2003;74:1237-1247.
6. American Academy of Periodontology. Comprhensive periodontal therapy: a statement by the American Academy of Periodontology. J Periodontol 2011;82:943-949.
7. American Diabetes Association. Diabetes management in correctional institutions. Diabetes Care 2014;37:S104-S111.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes- 2016. Diabetes Care 2016;39:S1-S71.
9. Al-Zahrani MS, Bamshmous SO, Alhassani AA, Al-Sherbini MM. Short-term effects of photodynamic therapy on periodontal status and glycemic control of patients with diabetes. J Periodontol 2009;80: 1568-73.
10. Artese HP, Longo PL, Gomes GH, Mayer MP, Romito GA. Supragingival biofilm control and systemic inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus. Braz Oral Res 2015;Doi:10.1590/1807-3107 BOR-2015.vol29.0071.
11. Aspriello SD, Zizzi A, Tirabassi G, Buldreghini E, Biscotti T, Faloia E, Stramazzotti D, Boscaro M, Piemontese M. Diabetes mellitus-associated periodontitis: differences between type 1 and type 2 diabetes mellitus. J Perodontol Res 2011;46:164-9.
12. Awad M, Rahman B, Hassan H, Ali H. The Realtionship betweem body mass index and periodontitis in Arab patients with type 2 diabetes mellitus. Oman Med J 2015;30:36-41.

13. Awartani F. Evaluation of the relationship between type 2 diabetes and periodontal disease. Odontostomatol Trop 2009;32:33-9.
14. Awuti G, Younusi K, Li L, Upur H, Ren J. Epidemiological survey on the prevalence of periodontitis and diabetes mellitus in Uyghur adults from rural Hotan area in Xinjiang. Exp Diabetes Res 2012;2012: 758921.
15. Bartold PM, Van-Dyke TE. Periodontitis: a host- mediated disruption of microbial homeostatsis. Unlearning learned concepts. Periodontol 2000 2013;62:203-217.
16. Bascones-Martinez A, Matesanz-Perez P, Escribano-Bermejo M, González-Moles MÁ, Bascones-Ilundain J, Meurman JH. Periodontal disease and diabetes-Review of the Literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2011;16:e722-9.
17. Bascones-Martinez A, Muňoz-Corcuera M, Bascones-Illundain J. [Diabetes and periodontitis: a bidirectional relationship]. Med Clin (Barc) 2015;145:31-35.
18. Battaglia M. Neutrophils and type 1 autoimmune diabetes. Curr Opin Hematol 2014;21(1):8-15.
19. Baumann B, Salem HH, Boehm BO. Anti-inflammatory therapy in type 1 diabetes. Current Diabetes Reports 2012;12:499-509.
20. Bharti P, Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Kobayashi H, Takeuchi Y et al. Periodontal treatment with topical antibiotics improves glycemic control in association with elevated serum adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus. Obes Res Clin Pract 2013;7:e129-e138.
21. Boden G. Interaction between free fatty acids and glucose metabolism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002;5:545-549.
22. Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: Systemic review of epidemiologic observational evidence. J Periodontol 2013;84:S135-S152.
23. Borrell LN, Papapanou PN. Analytic epidemiology of periodontitis. J Clin Periodontol 2005;32:132-158.
24. Botero JE, Yepes FL, Ochoa SP, Hincaple JP, Roldan N, Ospina CA et al. Effects of periodontal nonsurgical therapy plus azithromycin on glycemic control in patients with diabetes: a randomized clinical trial. J Periodont Res 2013;48:706-12.
25. Boyoko EJ, Leonetti DL, Bergstrom RW, Newell-Morris L, Fujimoto WY. Visceral adiposity, fasting plasma insulin, and blood pressure in Japanese-American. Diabetes Care 1995;18:174-181.
26. Buzinin SM, Alabsi AM, Tan AT, Vincent-Chong VK, Swaminathan D. Effects of nonsurgical periodontal therapy on clinical response,

microbiological profile, and glicemic control in Malaysian subjects with type 1 diabetes. ScientificWorld Journal 2014;2014:232535.
27. Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case control study. J Periodontol 2005;76:418-25.
28. Cerda J, Vázquez de la Torre C, Malacara JM, Nava LE. Periodontal disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). The effect of age and time since diagnosis. J Periodontol 1994;65:991-5.
29. Chambrone L, Preshaw PM, Rosa EF, Heasman PA, Romito GA, Pannuti CM et al. Effects of smoking cessation on the outcomes of non-surgical periodontal therapy: a systematic review and individual patient data meta-analysis. J Clin Periodontol 2013;40:607-615.
30. Chapple IL, Genco R; working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. J Periodontol 2013;84:S106-S112.
31. Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. Oral Health Prev Dent 2009;7:107-27.
32. Chen L, Wei B, Li J, Liu F, Xuan D, Xie B et al. Association of periodontal parameters with metabolic level and systemic inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. J Periodontol 2010; 81:364-71.
33. Choi YH, McKeown RE, Mayer-Davis EJ, Liese AD, Song KB, Merchant AT. Association between periodontitis and impaired fasting glucose and diabetes. Diabetes Care 2011;34:381-6.
34. 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;25:112-124.
35. Collin HL, Uusitupa M, Niskanen L, Kontturi-Närhi V, Markkanen H, Koivisto AM, Meurman JH. Periodontal findings in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. J Periodontol 1998;69:962-6.
36. Claudino M, Ceolin DS, Alberti S, Cestari TM, Spadella CD, Rubira-Bullen IR et al. Alloxan-induced diabetes triggers the development of periodontal disease in rats. PloS One 2007;2:e1320.
37. da Cruz GA, de Toledo S, Sallum EA, Sallum AW, Ambrosano GM, de Cassia Orlandi Sardi J Et al. Clinical and laboratory evaluations of non- surgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. J Periodontol 2008;79:1150-7.

38. D ‘Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with reduction in serum inflammatory markers. J Dent Res 2004;83:156-60.
39. Dakovic D, Pavlovic MD. Periodontal disease in children and adolescents with type 1 diabetes in Serbia. J Periodontol 2008;79:987-92.
40. Deas DE, Mackey SA, McDonell HT. Systemic disease and periodontitis: manifestation of neutrophil dysfunction. Periodontol 2000 2003;32:82-104.
41. Deepa R, Prakash S. Accuracy of probing attachment levels using a new computerized cemento-enamel junction probe. J Indian Soc Periodontol 2012;16:74-9.
42. Deppe H, Mücke T, Wagenpfeil S, Kesting M, Karl J, Noe S et al. Are selected IL-1 polymorphysms and selected subgingival microorganisms significantly associated to periodontitis in type 2 diabetes patients? A clinical study. BMC Oral Health 2015;15:143.
43. Demmer RT, Papapanou PN. Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. Periodontol 2000 2010;53:28-44.
44. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009-2010. J Dent Res 2012;91:914-920.
45. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. J Periodontol 2012;83:1449-1454.
46. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Periodontol 1991;62:123-130.
47. Engebretson S, Chertoq R, Nichols A, Hey-Hadavi J, Ceklenti R, Grbic J. Plasma levels of tumor necrosis factor –α in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. J Clin Periodontol 2007; 34:18-24.
48. Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol 2013;14:153-63.
49. Engebretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS, Schoenfeld ER, Gelato MC, Hou W, Seaquist ER et al. The effect of non-surgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. JAMA 2013;10: 2523-32.
50. Espinoza-Jimenez A, Peon AN, Terrazas LI. Alternatively activated macrophages intype 1 and type 2 diabetes. Mediators Inflamm 2012; 2012:815953.

51. Faria-Almeida R, Navarro A, Bascones A. Clinical and metabolic changes after conventional treatment of type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. J Periodontol 2006;77:591-8.
52. Festa A, D'Agostino RJ, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000;102:42-7.
53. Firatli E. The relationship between clinical periodontal status and insulin-dependent diabetes mellitus. Results after 5 years. J Periodontol 1997;68:136-40.
54. Gaikwad SP, Gurav AN, Shete AR, Desarda HM. Effect of scaling and root planning combined with systemic doxycycline therapy on glycemic control in diabetes mellitus subjects with chronic generalized periodontitis: a clinical study. J Periodontal Implant Sci 2013;43: 79-86.
55. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infection. J Periodontol 2005;76:2075-2084.
56. Greene JC, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index. J Am Dent Assoc 1964; 68:7-13.
57. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. J Periodontol 1994;65:260-7.
58. Gonzalez S, Cohen CL, Galvan M, Alonaizan FL, Rich SK, Slots J. Gingival bleeding on probing: relationship to change in periodontal pocket depth and effect of sodium hypochlorite oral rinse. J Periodontol Res 2015;50:397-402.
59. Gyurko R, Siqueira CC, Caldon N, Gao L, Kantarci A, Van Dyke TE. Chronic hyperglycemia predisposes to exaggerated inflammatory response and leukocyte dysfunction in Akita mice. J. Immunol 2006; 177:7250-7256.
60. Hajishengalis G. Aging and its impact of inate immunity and inflammation: implications for periodontitis. J Oral Biosci 2014;56:30-37.
61. He H, Desta T, Leone C, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes causes decreased osteoclastogenesis, reduced bone formation, and enhanced apoptosis of osteoblastis cells in bacteria stimulated bone loss. Endocrynology 2004;145:447-452.
62. Heidemann D, editor. Paradontologie. München Jena: Elsevier; 2005.
63. Heitz-Mayfield LJ, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridment vs non-surgical

debridment for the treatment of chronic periodontitis. J Clin Periodontol 2002;29:92-102.
64. Herring ME, Shah SK. Periodontal disease and control of diabetes mellitus. J Am Osteopath Assoc 2006;106:416-421.
65. Holtfreter B, Albandar JM, Dietrich T, Dye BA, Kenneth EA, Eke PI et al. Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies. J Clin Periodontol 2015;42:407-412.
66. Hotamisligi GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha-and obesity-indused insulin resistance. Science 1996;271:665-668.
67. Howard BV, Schneiderman N, Falkner B, Haffner SM, Laws A. Insulin, health behaviors, and lipid metabolism. Metabolism 1996;42: 25-35
68. Irani FC, Wassall RR, Preshaw PM. Impact of periodontal status on oral health-related quality of life in patients with and without type 2 diabetes. J Dent 2015;43:506-511.
69. Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Suqimoto H, Shikata K, Makino H et al. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulatint tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. J Periodontol 2001;72:774-8.
70. Jansson H, Lindholm E, Lindh C, Groop L, Bratthall G. Type 2 diabetes and risk for periodontal disease: a role for dental health awareness. J Clin Periodontol 2006;33:408-414.
71. Javed F, Ahmed HB, Mehmood A, Bain C, Romanos GE. Effect of nonsurgical periodontal therapy (with or without oral doxycycline delivery) on glycemic status and clinical periodontal parameters in patients with prediabetes: a short-term longitudinal randomized case-control study. Clin Oral Investig 2014;18:1963-8.
72. Javed F, Al Amri MD, Al-Kheraif AA, Qadri T, Ahmed A, Ghanem A et al. Effecacy of non-surgical periodontal therapy with adjunct Nd: YAG laser therapy in the treatment of periodontal inflammation among patients with and without type 2 diabetes mellitus: a short-term pilot study. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology 2015;149:230-234.
73. Jeffcoat MK, Wang I-C, Reddy MS. Radiographic diagnosis in periodontics. Periodontol 2000 1995;7:54-68.
74. Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich SE, Krall-Kaye EA, McCoy LC et al. Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans affairs dental diabetes study. J Clin Periodontol 2007;34:46-52.

75. Kardesler L, Buduneli N, Cetinkalp S, Kinane DF. Adipokines and inflammatory mediators after initial periodontal treatment in patients with type 2 diabetes and chronic peridontitis. J Periodontol 2010; 81:24-33.
76. Karima M, Kantarici A, Ohira T, Hasturk H, Jones VL, Nam BH et al. Enhanced superoxide release and elevated protein kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: association with periodontitis. J Leukoc Biol 2005;78:862-870.
77. Karjalainen KM, Knuuttila MLE, von Dickhoff KJ. Association of the severity of periodontal disease with organ complications in type 1 diabetic patients. J Periodontol 1994;65:1067-1072.
78. Katagiri S, Nitta H, Nagasawa S, Izumi Y, Kanazawa M, Matsuo A et al. Effect of glycemic control on periodontitis in type 2 diabetic patients with periodontal disease. J Diabetes Investig 2013;4:320-325.
79. Kato H, Taguchi Y, Tominaga K, Kimura D, Yamawaki I, Noguchi M, Yamauchi N, Tamura I, Tanaka A, Umeda M. High glucose concentration suppress the proliferation of human periodontal ligament stem cells and their differentiation into osteoblasts. J Periodontol 2015;5:1-20.
80. Kaur PK, Narula SC, Rajput R, Sharma RK, Tewari S. Periodontal and glycemic effects of nonsurgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes stratified at baseline HbA1c. J Oral Sci 2015; 57:201-11.
81. Kebshull K, Demmer RT, Papapanou PN. “Gum bug, leave my heart alone!”-epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. J Dent Res 2010;89:879-902.
82. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. J Diabetes Complications 2006;20:59-68.
83. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of haemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: The European prospective investigation into cancer in Norfolk. Ann Intern Med 2004;141:413-420.
84. Kiedrowicz M, Dembowska E, Banach J, Safranow K, Pynka S. A comparison of the periodontal status in patients with type 2 diabetes mellitus based on glycated hemoglobin levels and other risk factors. Adv Med Sci 2015;60:156-61.
85. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. J Periodontol 2008;79:1527-1534.

86. Kim E, Jin BH, Bae KH. Periodontitis and obesity: a study of the Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. J Periodontol 2011;82:533-542.
87. Kim E, Lee SG, Choi YH, Won KC, Moon JS, Merchant AT et al. Association between diabetes -related factors and clinical periodontal parameters in type 2 diabetes mellitus. BMC Oral Health 2013;13:64.
88. Kiran M, Arpak N, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. J Clin Periodontol 2005;32:266-72.
89. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as as consequence of life-style-induced low-grade inflammation. Diabetologia 2010;53:10-20.
90. Kowall B, Holtfreter B, Völzke H, Schipf S, Mundt T, Rathmann W et al. Pre-diabetes and well-controlled diabetes are not associated with periodontal disease: the SHIP trend study. J Clin Periodontol 2015; 42:422-430.
91. Lalla E, Kaplan S, Chanq SM, Roth GA, Celenti R, Hnckley K et al. Periodontal infection profiles in type 1 diabetes. J Clin Periodontol 2006;33:855-62.
92. Lalla E, Kaplan S, Yang J, Roth GA, Papapanou PN, Greenberg S. Effects of periodontal therapy on serum C reactive protein, sE-selectin, and tumor necrosis factor-alpha secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study. J Periodontol 2007;42:274-282.
93. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated 7diseases. Nat Rev Endocrinol 2011;7:38-48.
94. Lim LP, Tay FBK, Sum CF, Thai AC. Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus. J Clin Periodontol 2006; 34:118-123.
95. Lindhe J, Karring T, Lang NP, editors. Clinical periodontology and implant dentistry. Oxford: Blackwell Munksgaard, 2005.
96. Llambes F, Silvestre FJ, Hernandes-Mijares A, Guiha R, Caffesse R. The effect of periodontal treatment on metabolic control of type 1 diabetes mellitus. Clin Oral Invest 2008;12:37-343.
97. Llambes F, Arias-Herrera S, Caffesse R. Relationship between diabetes and periodontal infection. World J Diabetes 2015;6:927-935.
98. Liu R, Desta T, He H, Graves DT. Diabetes alters the response to bacteria by enhancing fibroblast apoptosis. Endocrynology 2004;145: 2997-3003.

99. Lu H, Raptis M, Black E, Stan M, Amar S, Graves DT. Influence of diabetes on the exacerbation of an inflammatory response in cardiovascular tissue. Endocrynology 2004;145:4934-4939.
100. Martinez-Maestre MA, Gonzalez-Cejudo C, Machuca G, Torrejon R, Castelo-Branco C. Periodontitis and osteoporosis: a systematic review. Climacteric 2010;13:523-9.
101. Mayard-Pons ML, Rilliard F, Libersa JC, Musset AM, Farge P. Database analysis of a French type 2 diabetic population shows a specific age pattern of tooth extractions and correlates health care utilization. J Diabetes Complications 2015;Doi:10.1016/j.diacomp. 2015.09.007.
102. McHugh ML. Interrater reliability:the kappa statistic. Biochem Med (Zagreb) 2012;22:276-282.
103. Mealey BL. Periodontal disease and diabetes. A two-way street. J Am Dent Assoc 2006;137:26S-31S.
104. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal disease. J Periodontol 2006;77:1289-303.
105. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. Periodontol 2000 2007;44:127-153.
106. Michalowicz BS, Hyman L. Hou W, Oates TWJr, Reddy M, Paquette DW et al. Factors associated with the clinical response to nonsurgical periodontal therapy in people with type 2 diabets mellitus. J Am Dent Assoc 2014;145:1227-39.
107. Mohamed HG, Idris SB, Ahmed MF, Boe OE, Mustafa K, Ibrahim SO et al. Association between oral health status and type 2 diabetes mellitus among Sudanese adults: a matched case-control study. PloS One 2013;8:e82158.
108. 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.
109. Morita T, Yamazaki Y, Mita A, Takada K, Seto M, Nishinoue N et al. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. J Periodontol 2010;81:512-519.
110. Morozumi T, Kubota T, Sato T, Okuda K, Yoshie H. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. J Clin Periodontol 2004;31:267-72.
111. Newton JT, Asimakopoulou K. Managing oral hygiene as a risk factor for periodontal disease: a systematic review of psychological approuches to behaviour change for improved plaque control in periodontal managemant. J Clin Periodontol 2015;16:S36-46.

112. Ng SK, Keung Leung W. A community study on the relationship between stress, coping, affective disposition and periodontal attachment loss. Community Dent Oral Epidemiol 2006;34:252-66.
113. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor alpha in a 2-way relationship. J Periodontol 2003;74: 97-102.
114. Noma H, Sakamoto I, Mochizuki H, Sugimoto H, Shikata K, Makino H et al. Relationship between periodontal disease and diabetic retinopathy. Diabetes Care 2004;27:615.
115. Novak MJ, Potter RM, Blodgett J, Ebersole JL. Periodontal disease in Hispanic Americans with type 2 diabetes. J Periodontol 2008;79:629-36.
116. Novotna M, Podzimek S, Broukal Z, Lencova E, Duskova J. Periodontal disease and dental caries in children with type 1 diabetes mellitus. Mediators of inflammation 2015. Doi: 10.1155/2015/379626.
117. O'Conell PA, Taba M, Nomizo A, Foss Freitas MC, Suaid FA, Uyemura SA et al. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. J Periodontol 2008;79:774-83.
118. Ostrauskas R. The prevelance of type I diabetes mellitus among adult population in towns and regions of Lithuania. Medicina (Kaunas) 2002;38:920-8.
119. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. J Periodontol 2007;78:1387-1399.
120. Penumarthy S, Penmetsa GS, Mannem S. Assessment of serum levels of triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol in periodontitis patients. J Indian Soc Periodontol 2013;17:30-5.
121. Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, Mittendorfer B, Zierath JR, Pedersen BK. Tumor necrosis factor-alpha induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. Diabetes 2005;54:2939-45.
122. Poplawska-Kita A, Siewko K, Szpak P, Krol B, Telejko B, Klimiuk PA et al. Association between type 1 diabetes and periodontal health. Adv Med Sci 2014;59:126-131.
123. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. Diabetologia 2012;55:21-31.
124. Preshaw PM. Detection and diagnosis of periodontal conditions amenable to prevention. BMC Oral Health 2015;15:S5.

125. Promsudthi A, Pimpansri S, Deerochanawong C, Kanchanavasita W. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. Oral Diseases 2005;11:293-8.
126. Rajeev K, Karthika R, Mythili R, Krishnan V, Nirmal M. Role of receptors of advanced glycation end- products (RAGE) in type 2 diabetic and non-diabetic individuals with chronic periodontal disease: an immunohistochemical study. J Investiq Clin Dent 2011;2:287-92.
127. Raslan SA, Cortelli JR, Costa FO, Aquino DR, Franco GCN, Cota LOM et al. Clinical, microbial, and immune responses observed in patients with diabetes after treatment for gingivitis: a three-month randomized clinical trial. J Periodontol 2015;86:516-526.
128. Rateitschak-Plüss EM, Schwarz J-P, Guggenheim R, Dügelin M, Rateitschak K. Non-surgical periodontal treatment: where are the limits? J Clin Periodontol 1992;19:240-244.
129. Reddy PV, Ambati M, Koduqanti R. Systemic lycopene as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus. J Int Soc Prev Community Dent 2015;5:S25-S31.
130. Saito T, Murakami M, Shimazaki Y, Matsumoto S, Ymashita Y. The extent of alveolar bone loss is associated with impaired glucose tolerance in japanese men. J Periodontol 2006;77:392-397.
131. Sakalauskiene J, Kubilius R, Gleiznys A, Vitkauskiene A, Ivanauskiene E, Šaferis V. Relationship between clinical and microbiological variables in patients with type 1 diabetes mellitus and periodontitis. Med Sci Monit 2014;8:1871-7.
132. Salvi GE, Beck JD, Offenbacher S. PGE2, IL-1β, and TNF-α response in diabetics as modifiers of periodontal disease expression. Ann Periodontol 1998;3:40-50.
133. Salvi GE, Kandylaki M, Troendle A, Persson GR, Lang NP. Experimental gingivitis in type 1 diabetics: a controlled clinical and microbiological study. J Clin Periodontol 2005;32:310-316.
134. Salvi GE, Carollo-Bitell B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risk. J Clin Periodontol 2008;35:398-409.
135. Salvi GE, Franco LM, Braun TM, Lee A, Rutger Person G, Lang NP et al. Pro-inflammatory biomarkers during experimental gingivitis in patients with type 1 diabetes mellitus: a proof-of-concept study. J Clin Periodontol 2010;37:9-16.
138. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28:27-32.

139. Schjetlein AL, Jorgensen ME, Lauritzen T, Pedersen ML. Periodontal status among patients with diabetes in Nuuk, Greenland. Int J Circumpolar Health 2014;73:26093.
140. Shimazaki Y, Eqami Y, MatsubaraT, Koike G, Akifusa S, Jinqu S et al. Relationship between obesity and physical fitness and periodontitis. J Periodontol 2010;81:1124-1131.
141. Selvin E, Crainiceanum CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. Arch Intern Med 2007;167:1545-51.
142. Sepälä B, Sepälä M, Ainamo J. A longitudinal study on insulin- dependent diabetes mellitus and periodontal disease. J Clin Periodontol 1993;20:161-165.
143. Sepälä 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;68:1237-1245.
144. Shereef M, Sanara PP, Karuppanan S, Noorudeen AM, Joseph K. The effect of cigarette smoking on the severity of periodontal desaeses among adults of Kothamangalam Town, Kerala. J Pharm Bioallied Sci 2015;7:S648-S651.
145. Shet U, Oh HK, Chung HJ, Kim YJ, Kim OS, Lim HJ et al. Humoral immune responses to periodontal pathogens in the elderly. J Periodontal Implant Sci 2015;45:178-83.
146. Shultis WA. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. Diabetes Care 2007;30:306-311.
147. Silvestre FJ, Miralles L, Llambes F, Bautista D, Solá-Izquierdo E, Hernández-Mijares A. Type 1 diabetes mellitus and periodontal disease: relationship to different clinical variables. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2009;14:E175-9.
148. Sima C, Rhourida K, Van Dyke TE, Gyurko R. Type 1 diabetes predisposes to enhanced gingival leukocyte margination and macromolecule extravasation in vivo. J Periodontal Res 2010;45:748-756.
149. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. Cohrane Database Syst Rev 2010;12:CD004714.
150. Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, Needleman I, Wild SH, Moles DR et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus (Review). Cohrane Database Syst Rev 2015;11:CD004714.
151. Singh S, Kumar V, Kumar S, Subbappa A. The effect of periodontal therapy on the improvement of glycemic control in patients with type

2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. Int J Diab Dev Ctries 2008;28:38-44.
152. Skudutytė R, Aleksiejūnienė J, Eriksen MH. Periodontal conditions among Lithuanian adults. Acta medica Lituanica 2001;8:57-62.
153. Slade GD, Akinkugbe AA, Sanders AE. Projections of U.S. Edentulism prevalence following 5 decades of decline. J Dent Res 2014 93:959-965.
154. Smith TG, Greenbaum CJ, Johnson BD, Persson GR. Short-term responses to periodontal therapy in insulin-dependent diabetic patients. J Periodontol 1996;67:794-802.
155. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and enviromental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. Periodontol 2000 2010;53:138-53.
156. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes. (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405-412.
157. Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Ren YZ, Qin GM. Changes of adiponectin and inflammatory cytokines after periodontal intervention in type 2 diabetes patients with periodontitis. Arch Oral Biol 2010; 55:970-974.
158. Susanto H, Nesse W, Dijkstra PU, Aqustina D, Vissink A, Abbas F. Periodontitis prevalence and severity in Indonesians with type 2 diabetes. J Periodontol 2011.82:550-7.
159. Takeda M, Ojima M, Yshioka H, Inaba H, Koqo M, Shizukuishi S et al. Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. J Periodontol 2006;77:15-20.
160. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Periodontol 1996;67:1085-1093.
161. Taylor GW, Borgnake WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. Oral Diseases 2008;14: 191-203.
162. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. J Clin Periodontol 2013;40:S113-S134.
163. Teeuw JW, Gerdes EAV, Loos GB. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients. Diabetes Care 2010;33:421-427.

164. Telgi RL, Tandon V, Tangade PS, Tirth A, Kumar S, Yadav V. Effecacy of nonsurgical periodontal therapy on glycemic control in type II diabetic patients: a Randomized clinical trial. J Periodontal Implant Sci 2013;43:177-82.
165. Tervonen T, Oliver RC. Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. J Clin Periodontol 1993;20:431-435.
166. Tervonen T, Lamminsalo S, Hiltunen L, Raunio T, Knuuttila M. Resolution of periodontal inflammation does not guarantee improved glycaemic control in type 1 diabetic subjects. J Clin Periodontol 2009; 36:51-7.
167. Thorstensson H, Hugoson A. Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetcs. J Clin Periodontol 1993;20: 352-358.
168. Thorstensson H, Kuylenstierna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. J Clin Periodontol 1996;23:194-202.
169. Timonen P, Niskanen M, Suominen-Taipale L, Jula A, Knuuttila M, Ylöstalo P. Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries. J Dent Res 2010;89:1068-1073.
170. Tonetti MS, Eickholz P, Loos BG, Papapanou P, van der Velden U, Armitage G et al. Consensus report of group 1 of the 11th European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. J Clin Periodontol 2015;42:S5-S11.
171. Vallance P. Exploring vascular nitric oxide in health and disease. The Goulstonian lecture 1996. J R Coll Physicians Lond 1997;31:321-7.
172. Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal disease. J Dent Res 2003; 82:82-90.
173. Virtue MA, Furne JK, Nuttall FQ, Levitt MD. Relationship between GHb concentration and erythrocyte survival determined from breath carbon monoxide concentration. Diabetes Care 2004;27:931-935.
174. Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, Casals Peidro E, Preshaw PM, Walter C et al. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. Int Dent J 2010;60:7-30.
175. Watts T. Periodontal treatment and glycemic control in diabetic patients: the problem of possible Hawthorne effect. J Dent Res 2006; 85:294.
176. Westfelt E, Rylander H, Blohme G, Jonasson P, Lindhe J. The effect of periodontal therapy in diabetics. Results after 5 years. J Clin Periodontol 1996;23:92-100.

177. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2011;94:311-21.
178. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Receptor for AGE(RAGE) and its ligands-cast into leading roles in diabetes and the inflammatory responses. J Mol Med 2009;87:235-247.

Severity of periodontal disease in adult patients with diabetes mellitus in relation to the type of diabetes

Alma Pranckeviciene[a], Jolanta Siudikiene[a], Rytas Ostrauskas[b], Vita Machiulskiene[a]

Background. The purpose of this study was to evaluate associations between diabetes mellitus - related factors and periodontal parameters among adult patients with diabetes mellitus, with respect to type of diabetes.
Methods. Study participants were 179 randomly selected 18-62-year-aged patients with type 1 diabetes mellitus and 87 randomly selected 32-70-year-aged patients with type 2 diabetes. Metabolic control of diabetes was determined by the values of glycosylated haemoglobin (HbA1c). The periodontal status of all patients was evaluated by simplifying oral debris index (DI-S), probing pocket depth (PPD), gingival recession (GR), clinical attachment level (CAL), and bleeding on probing (BOP). Data analysis was performed with respect to patients' age, diabetes duration, metabolic control level, and diabetes type. Binary regression was used to test relationship of various parameters with CAL.
Results. All periodontal estimates were significantly higher among patients with type 2 diabetes. The periodontal disease was more severe in >45-year-aged participants and with DI-S>1. In patients with type 1 diabetes, the disease duration >12 years was negatively related to most periodontal parameters. No significant correlation between the periodontal estimates and HbA1c was observed in either group. The significant predictors of severe periodontal disease were type 2 diabetes mellitus (OR = 2.356), duration of disease (OR = 1.827), high BOP (OR = 3.343) and DI-S (OR = 2.958).
Conclusions. Severity of periodontal disease is related to diabetes type, being more pronounced in patients with type 2 diabetes patients than in patients with type 1 diabetes. Dental plaque seems to be the major contributing factor for all patients with progressive periodontitis.

Key words: diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2, periodontitis

Received: October 22, 2013; Accepted: December 19, 2013; Available online: January 27, 2014
http://dx.doi.org/10.5507/bp.2013.098

[a]Department of Dental and Oral Pathology, Lithuanian University of Health Sciences, Eiveniu 2, 50009-Kaunas, Lithuania
[b]Institute of Endocrinology, Lithuanian University of Health Sciences, Eiveniu 2, 50009-Kaunas, Lithuania
Corresponding author: Alma Pranckeviciene, e-mail: alma_pranckeviciene@yahoo.com

INTRODUCTION

Periodontitis and diabetes mellitus (DM) are prevalent chronic diseases that influence patients' health and quality of life. Periodontitis is defined as a chronic bacterial inflammatory process with the symptoms of gingival bleeding, clinical attachment loss, formation of periodontal pockets and gingival recessions leading to destruction of alveolar bone[1]. Although mild forms such as gingivitis or initial loss of periodontal attachment are very common in all age cohorts, advanced stages of periodontitis usually affect a relatively small proportion of the population[1,2]. It seems that there is no direct correlation between chronic gingival inflammation and further progression of periodontal breakdown, and lack of evidence on prognostic indicators of severe periodontal disease in those people who develop rapidly progressing periodontal symptoms[2]. DM is a metabolic disorder characterized by hyperglycaemia, leading to impaired metabolism of glucose, lipids and proteins[3]. In 2011 DM affected 6% of the European population from 20 to 79 years, meaning 52.6 million people with DM(ref.[4]). According to the International Diabetes Federation this number may rise to 7.1%, or 64 million by 2030 (ref.[4]). Two types of DM differ with respect to physiopathology: type 1 DM (T1DM), an autoimmune disorder that leads to destruction of pancreatic β cells and thus total loss of insulin secretion; and type 2 DM (T2DM) that is linked to insulin resistance[5]. Chronic hyperglycaemia leads to long-term micro and macro vascular complications such as retinopathy, nephropathy, neuropathy and cardiovascular diseases, resulting in increased morbidity and premature mortality[6]. A large number of epidemiological studies have demonstrated that periodontitis is more prevalent and severe in patients with DM when compared to persons without DM (ref.[7]). Moreover, DM has been suggested as a significant risk factor for periodontal disease[8]. The mechanism of DM effect on the course of periodontal pathology is still not clear, but the severity of both diseases (DM and periodontitis) was shown to be dependent on various risk factors such as duration and metabolic control of DM as well as the patient's age, social behaviour, oral hygiene level and certain aggravating factors (e.g., smoking) (ref.[6,7]). The majority of research has focused on the relationship between periodontitis and DM of one particular type (either T1DM or T2DM) while the possible differences in the course of periodontal disease with respect to the different physiopathology of DM have not been studied. The aim of the study was to evaluate associations between DM - related factors and periodontal parameters among adult patients with DM, with respect to type of diabetes.

MATERIALS AND METHODS

Study population

The study participants were adult patients with diabetes mellitus, within the age range of 18 -70 years, and residing in the second largest city of Lithuania, Kaunas. All study participants were diagnosed with diabetes mellitus for at least, one year. Edentulous patients, pregnant and lactating women were excluded from the study.

Depending on the type of DM (T1DM and T2DM), two study groups were formed. The study sample calculation for patients with T1DM was based on the 60% prevalence of periodontitis in DM patients estimated in previous studies, with the margin of error 5% and confidence level 95% (ref.[9]). Only 87 patients with T2DM agreed to participate in the study. However, when the outcome parameters as clinical attachment level and periodontal pocket depth were evaluated and compared between the two study groups, with the 95% confidence interval and margin of error 5%, the study power was equal to 1.0, thus considered sufficient. The personal information such as date of birth, diagnosis of DM, the duration as well as deleterious habits, were retriever either from the Register database or from the medical records.

Ethical considerations

The informed consent of all subjects was obtained, and the study protocol was approved by the Ethical Committee of Biomedical Studies of Kaunas region, Lithuania (protocol Nr BE-2-14).

Clinical examinations

The level of metabolic control of DM of the study participants was determined by measuring the glycosylated haemoglobin (HbA1c) (ref.[5]). The blood samples were collected by finger stick and analysed using a immunochemical technique with the analyser DCA-2000, Bayer Diagnostics, Germany.

Periodontal examinations of all participants were performed under standardized conditions (a regular dental chair equipped with a light source and air spray), by the same examiner periodontologist (AP).

The following periodontal parameters were recorded using a dental mirror and a ball-pointed calibrated periodontal probe "Hu-Friedy" measured every millimeter:

1. The presence of dental plaque was determined using the simplified oral debris index (DI-S), as described by Greene and Vermillion[10]. The individual DI-S was calculated by adding the scores for six different tooth surfaces and dividing by the number of teeth examined. The nominal scale for evaluation of DI-S was: excellent - 0; good - 0.1-0.6; fair - 0.7-1.8; poor - 1.9-3.0.
2. Probing pocket depth (PPD). PPD was measured on every tooth (excluding the remaining roots), on six points (3 buccal and 3 lingual or palatal) from the gingival margin to the base of the pocket or crevice.
3. Gingival recession (GR) was measured from the cement-enamel junction to the margin of the gingiva (on the six points of every tooth).
4. Clinical attachment level (CAL). CAL was calculated as a mathematical sum of PPD and GR.
5. Bleeding on probing (BOP) was estimated as a dot of blood at the base of the pocket or crevice after 30 seconds of gentle probing with the periodontal probe and calculated as a percentage of all bleeding sites.

A calibration session was performed prior to the study for the clinical examiner (AP), by examining 30 subjects twice, with an interval of 72 h. Cohen's kappa for presence/absence of plaque, gingival bleeding, probing depth, clinical attachment loss and gingival recession was calculated. The resulting kappa values ranged between 0.87 and 0.93 showing a good intra-examiner agreement.

Statistical analysis

The data were analysed by means of Statistical Package for Social Sciences program (SPSS 19.0, Chicago III, USA). For the analysis, the patients were grouped by age as follows: <45 years and >45 years, and duration of DM was split into groups <12 years, and >12 years, HbA1c values were dichotomized to <7% (good/fair metabolic control) and >7% (poor metabolic control). For estimation of the periodontal parameters, DI-S values were defined as <1 and >1 (>1 indicating poor oral hygiene), the GR values >1 mm were assumed to indicate presence of gingival recession; the CAL values above 5 mm were assumed to indicate severe periodontal destruction. The threshold for PPD values was defined at 5 mm, assuming that the values greater than 5mm indicated severe periodontal destruction, and the threshold for BOP values was defined as 50% assuming that the values greater than 50% indicated severe gingivitis.

The mean values and standard deviations of the clinical parameters were calculated. The statistical significance of difference in proportion was tested by the Chi-square test. Continuous data were tested for normality with the Kolmogorov-Smirnov test. Statistical testing between the groups was performed using Student's *t* test. For the data that were not normally distributed, Mann-Whitney *U* test was applied. Binary regression analysis was used to test relationship of various parameters with CAL. The probability of >20 sites with CAL greater than 5mm was calculated using logistic regression analysis, including odds ratio (OR) and confidence interval (95% CI). For complex evaluation of probability, the multivariate logistic regression model was used. Two-sided p-values less than 0.05 were considered as statistically significant.

RESULTS

Patients with T2DM were significantly older than patients with T1DM.

The mean duration of the DM was significantly longer and the mean HbA1c values were higher in T1DM group, as compared to the T2DM group. Smoking was significantly more frequent among patients with T1DM than among patients with T2DM (Table 1).

As shown in Table 2, the mean and relative values of all the estimated periodontal parameters were significantly higher in T2DM group-indicating more severe periodontal pathology among patients with T2DM.

Tables 3 and 4 demonstrate that the estimated periodontal parameters were related to the patients' age and oral hygiene level in both T1DM and T2DM groups, for those older than 45 years and with DI-S >1 the periodontal disease was more severe. In T1DM group, the DM duration > 12 years had a negative impact on most of the estimated periodontal parameters as well. No significant correlation between the periodontal estimates and the HbA1c levels was observed in both groups of DM subjects.

Moreover, the T2DM smokers had significantly lower mean BOP and CAL values than non-smokers.

As shown in Table 5, the significant predictors of severe periodontal disease were the type of DM, duration of DM as well as bleeding on probing and oral hygiene level expressed by DI-S index.

Thus, for a T2DM patient, the risk of having severe periodontitis was two times higher than for T1DM.

Long duration of DM had almost a twofold risk, while the periodontal parameters DI-S >1 and extensive BOP (>50%) had a twofold risk to develop severe periodontal disease. However, the increased HbA1c above 7% did not seem to influence the course of periodontitis.

Table 1. Description of the study groups according to the parameters of diabetes mellitus and smoking habit.

		T1DM group	T2DM group	*P*
Age, years	Mean±SD	38.4±11.3	55.1±6.2	<0.001
Duration of diabetes (years)	Mean±SD	16.4±10.9	9.4±6.2	<0.001
HbA1c level , %	Mean±SD	8.3± 1.6	7.2±1.2	<0.001
Smoking	n (%)	58 (32.4)	11 (12.6)	<0.001

T1DM – type 1 diabetes mellitus; T2DM – type 2 diabetes mellitus; SD – standard deviation.

Table 2. Description of periodontal parameters in the study groups.

		T1DM group	T2DM group	*P*
DI-S	Mean±SD	1.1±0.6	1.2± (0.7)*	<0.05
BOP %	Mean±SD	46.7±29.3	54.5±29.3	<0.05
PPD>5 mm	n (%)	127 (70.9)	77 (88.5)	<0.001
CAL>5 mm	n (%)	137 (76.5)	83 (95.4)	<0.001
GR	n (%)	134 (74.9)	79 (90.8)	<0.001
No of missing teeth	Mean±SD	7.5±6.4	11.9±5.9	<0.001

T1DM – type 1 diabetes mellitus; T2DM – type 2 diabetes mellitus; DI-S -Debris index; BOP - Bleeding on probing; PPD - Probing pocket depth; CAL - Clinical attachment level; GR - Gingival recession.

Table 3. Relation of the periodontal parameters with type 1 diabetes mellitus patients' age, duration of diabetes, metabolic control, smoking and oral hygiene.

	PPD>5 mm n (%)	CAL>5 mm n (%)	BOP Mean±SD	GR n (%)	Tooth loss Mean±SD
Patient's age					
>45 years	47 (87.0)	50 (92.6)	58.9±30.9	51 (94.4)	12.1±7.8
<45 years	80 (64.0)**	87 (69.6)**	41.4±26.9**	83 (66.4)**	5.6±4.6**
Duration of diabetes					
>12 years	81 (78.6)	85 (82.5)	47.4±30.2	82 (79.6)	8.7 (6.6)
<12 years	46 (60.5)**	52 (68.4)*	45.7±28.1	52 (68.4)	5.9±5.9**
HbA1c level					
>7%	11 (67.6)	114 (78.6)	47.5±28.7	111 (76.6)	7.5±5.9
<7%	104 (71.7)	23 (67.6)	43.4±31.7	23 (67.6)	7.8± 8.2
Smoking					
Yes	39 (67.2)	43 (74.1)	47.4±30.1	50 (72.5)	7.6±6.9
No	88 (72.7)	94 (77.7)	46.3±28.9	163 (82.7)	7.5±6.3
DI-S					
>1	70 (87.5)	74 (92.5)	62.3±27.7	14 (82.5)	9.5±6.9
<1	57 (57.6)**	63 (63.6)**	34.1±23.9**	68 (68.7)*	5.9±6.9*

Statistically significant difference between the groups, with respect to age, DM duration, HbA1c level, smoking habit and DI-S, * *P*<0.05; ** *P*<0.001. DI-S -Debris index; BOP - Bleeding on probing; PPD - Probing pocket depth; CAL - Clinical attachment level; GR - Gingival recession.

Table 4. Relation of the periodontal parameters with type 2 diabetes mellitus patients' age, duration of diabetes, metabolic control, smoking and oral hygiene.

	PPD>5 mm n (%)	CAL>5 mm n (%)	BOP Mean±SD	GR n (%)	Tooth loss Mean±SD
Patient's age					
>45 years	70 (89.7)	76 (97.4)	56.8±29.0	73 (93.6)	12.2±5.9
<45 years	7 (77.8)	7 (77.8%)**	34.0±24.5*	6 (66.7)**	9.4±4.2
Duration of diabetes					
>12 years	18 (90.0)	19 (95.0)	56.4±29.5	19 (95.0)	11.6±5.5
<12 years	59 (88.1)	64 (95.5)	53.9±29.4	60 (89.6)	11.9±6.0
HbA1c level					
>7%	33 (86.8)	36 (94.7)	58.3±30.5	34 (89.5)	12.6±5.5
<7%	44 (89.8)	47 (95.9)	51.5±28.3	45 (91.8)	11.3±6.1
Smoking					
Yes	8 (72.7)	8 (72.1)	29.9±20.8	10 (90.9)	10.8±3.4
No	69 (90.8)	75 (98.7)**	58.0±8.7**	69 (90.8)	12.1±6.1
DI-S					
>1	46 (95.8)	48 (100)	69.0±24.9	43 (89.6)	12.8±5.9
<1	31 (79.5)*	35 (89.7)*	36.6±23.9**	36 (92.3)	10.8±5.7

Statistically significant difference between the groups, with respect to age, DM duration, HbA1c level, smoking habit and DI-S, * $P<0.05$; ** $P<0.001$. DI-S -Debris index; BOP - Bleeding on probing; PPD - Probing pocket depth; CAL - Clinical attachment level; GR - Gingival recession.

Table 5. Logistic regression models for predictors of severe periodontal disease (≥20 sites with clinical attachment (CAL) level >5 mm).

Covariate	Odds ratio	95% CI	*P*
T2DM	2.356	1.208-4.594	0.01
BOP (>50 %)	3.343	1.832-6.100	<0.001
HbA1c (> 7 %)	0.658	0.363-1.190	0.166
Duration of the disease (>12 yrs)	1.827	1.009-3.310	0.047
DI-S (>1)	2.958	1.625-5.382	0.001
		Constant=1.587; $P<0.001$	

T2DM – type 2 diabetes mellitus; BOP - Bleeding on probing; DI-S -Debris index.

DISCUSSION

The interrelationship of DM and periodontal disease is complex and, despite being extensively investigated, difficult to explain conclusively. As pointed out by Mealey and Oates, 2006, evaluation of the accumulated research should be done with caution as considerable diversity of populations, varying definitions of the parameters under investigation; small numbers of study subjects may play a role in interpretation of the results[9]. The mechanisms by which DM influences the periodontium are stated to be similar to the pathogenesis of the micro- and macro vascular complications of DM such as cardiopathy, nephropathy, and retinopathy[3]. DM negatively affects neutrophil adherence, chemotaxis, and phagocytosis which facilitates bacterial persistence and increases periodontal destruction[11]. On the other hand, monocytes and macrophages become hyper-responsive and produce increased amounts of pro-inflammatory cytokines and mediators which appear also in gingival crevice[12]. Formation of advanced *glycosylation* end-products are a critical link in many complications of DM, and their deleterious effects also appear in periodontal tissues[13].

We examined patients with both types of DM, and analysed possible associations of the periodontal parameters with the type of DM. The results have shown the periodontal disease to be significantly more severe in patients with T2DM with respect to all periodontal parameters estimated (DI-S, BOP, PPD, CAL, GR and tooth loss). These findings are in agreement with the data supported by the meta-analysis of earlier studies[14]. The first explanation at hand for these findings could be age of patients as T2DM patients were significantly older than the T1DM subjects. However, the patients with T1DM were observed to have longer duration of DM, and higher mean values of HbA1c which contradicts the commonly reported message about these factors increasing risk for periodontal disease.

Age of the patients did appear a significant parameter in our study, when both groups of patients (T1DM and T2DM) had been examined. Those above 45 years of age had generally lower values of the periodontal parameters, irrespective of what type of DM they had been diagnosed with. When age was entered into the binary logistic regression model, it appeared to be a significant risk factor for development of severe periodontal disease.

Previous studies of patients with DM have demonstrated a negative correlation of the periodontal state with age. They estimated greater bone loss in patients above the age of 55 years and found the older age to be

significantly associated with severity of periodontal disease[15-17]. Some studies indicated that patient's aging may have more impact on the development of periodontitis than the state of DM (ref.[18]). In contrast, Abdellatif and Burt, 1987, concluded that age was much less of a factor determining periodontal disease when oral hygiene status had been considered[19]. Some authors suggest another potential explanation for the increased severity of periodontal disease among patients with T2DM: this could be a low-grade chronic inflammatory state caused by obesity common among patients with T2DM (ref.[3,6]). It has been reported that subjects with hyperlipidaemia suffer significantly more severe periodontitis; moreover, periodontal destruction positively correlates to plasma lipid levels[20]. Adipocytes have a metabolic activity and produce proinflammatory cytokines such as TNF-α and IL-6 (ref.[21]). Effective management of hyperglycaemia allows ameliorating the serum lipid disbalance for T1DM subjects, but for T2DM patient's hyperlipidaemia still persists despite glycemic control[22].

Considering the importance of the duration of DM for the development of periodontal pathology in DM subjects, findings of various studies are controversial. Some studies indicate that the time since diagnosis of DM was the most significant factor associated with periodontal parameters such as PPD, GR and CAL (ref.[15]). These data receive support from some researchers[23], while others observed no significant relationship between duration of DM and the periodontal state[24]. In one study tooth loss was reported to be associated with extensive periodontal disease as well as with prolonged duration of DM (ref.[16]). In the present study, the duration of DM appeared to be a predictive factor for the development of severe periodontitis. However, the significance of this prediction was marginal, even though it had a significant correlation with high PPD, CAL values and with a mean number of lost teeth in patients with T1DM (Table 3). On the other hand, among patients with T2DM the impact of duration of DM on the periodontal parameters was not significant, perhaps due to the fact that the mean duration of disease was significantly shorter than among patients with T1DM, and less than 10 years.

Metabolic control as determined by the HbA1c value was found to have no significant influence on the periodontal state either among T1DM or among patients with T2DM in our study. However, in T1DM patients HbA1c values >7% tended to have increased CAL and BOP values, while in the T2DM group the same HbA1c values were linked to the increased BOP and tooth loss.

The degree of glycemic control is claimed to be an important variable in the relationship between DM and periodontal diseases, with more severe conditions being seen in those patients with poor control[25,26]. However, this is not a general rule. The data from several studies contradict this statement[27,28]. According to other study one, people with an increased mean PPD had significantly higher HbA1c values. However, no correlation of HbA1c levels with mean CAL, GR or BOP values was estimated[29]. In another study, HbA1c values were significantly associated with CAL, but not with other periodontal parameters[24].

The weakness of the present study is that we obtained the HbA1c values only for the past 3 months. According to studies in which the impact of metabolic control was proven, high blood glucose sustained over time gives rise to chronic inflammatory mediator secretion and therefore to increased periodontal response. Moreover, there is individual patient variability in the degree to which glycemic control influences periodontal state, therefore, patients with well-controlled DM can have periodontal diseases just as those with poorly controlled DM can have a healthy periodontium[30].

Researchers find smoking to be a risk factor for periodontal disease; smokers suffer more severe periodontitis and show more resistance to periodontal therapy[31].

In our study, the effect of smoking on periodontal destruction did not reach statistical significance in the T1DM group; however, in T2DM group smokers had a significantly lower mean BOP and percentage of CAL >5 mm. Lower levels of gingival bleeding could be explained by the vasoconstrictive effect of nicotine[32]. On the other hand, there were only 11 smokers (12.6%) among patients with T2DM in the present study and, therefore, a small number of the subjects may produce ambiguous results.

The role of microbial plaque in the aetiology of periodontal disease is undisputed. An overhelming evidence about the close relationship between dental plaque and gingivitis has been accumulated since 1965 when the first report was published[33]. However, a much less pronounced relationship between dental plaque and severe periodontitis has been demonstrated. Moreover, it has been stated that dental plaque by itself is a poor predictor of subsequent periodontitis disease activity, with many additional risk factors playing role in the pathogenesis[34]. In the present study, high values of the simplified oral debris index (DI-S) have been estimated to have the greatest risk to develop severe periodontal disease. The increased DI-S values were associated with all periodontal parameters measured in patients with T1DM as well as in patients with T2DM, except for the formation of gingival recessions in the latter group. Bleeding on probing for all patients with DM examined, was a significant predictor of severe periodontal destruction as well. However, bleeding on probing first of all, reflects gingival inflammation which is a common response reaction to microbial plaque accumulation[35]. Therefore, even considering the multifactorial nature of periodontal disease and possibly systemic mechanisms of DM involvement in pathogenesis of periodontitis, the major role of oral hygiene seems to be the key factor in progression of severe periodontal destruction. As pointed out by Mealey, 2006, systemic conditions play more modifying rather than a primary causative role[30].

CONCLUSIONS

The results demonstrate that severity of periodontal disease is more pronounced in patients with type 2 diabetes mellitus. However, along with potential systemic or time-related factors such as patient age and disease

duration, the dental plaque level seems to be the major contributing factor for all patients with progressing periodontal disease.

ACKNOWLEDGEMENTS

The study was supported by the Research Foundation of Lithuanian University of Health Sciences.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

Author's conflict of interest disclosure: The authors stated that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

REFERENCES

1. Bascones-Martinez A, Matesanz-Perez P, Escribano-Bermejo M, González-Moles MÁ, Bascones-Ilundain J, Meurman JH. Periodontal disease and diabetes-Review of the Literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2011;16(6):e722-9.
2. Sheiham A, Netuveli GS. Periodontal disease in Europe. Periodontology 2000 2002;29:104-21.
3. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. Periodontology 2000 2007; 44:127-53.
4. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2011;94(3):311-21.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2007. Diabetes Care 2007;30(Suppl 1):S4-S41.
6. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. Nat Rev Endocrinol 2011;7(12):738-48.
7. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. J Diabetes Complications 2006;20(1):59-68.
8. Löe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. Diabetes Care 1993;16(1):329-34.
9. Mealey B, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal disease. J Periodontol 2006; 77(8):1289-303.
10. Greene JC, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index. J Am Dent Assoc 1964;68:7-13.
11. Theule-Grant DA. Periodontal disease, diabetes, and immune response: a review of current concepts. J West Soc Periodontol Periodontal Abstr 1996;44(3):69-77.
12. Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S. Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. J Clin Periodontol 1997;24(1):8-16.
13. Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R, Brett JG, Lamster IB. Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. J Periodontal Res 1996;31(7):508-15.
14. Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. Oral Health Prev Dent 2009;7(2):107-27.
15. Cerda J, Vázquez de la Torre C, Malacara JM, Nava LE. Periodontal disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). The effect of age and time since diagnosis. J Periodontol 1994;65(11):991-5.
16. Moore PA, Weyant RJ, Mongelluzzo MB, Myers DE, Rossie K, Guggenheimer J, Block HM, Huber H, Orchard T. Type 1 diabetes mellitus and oral health: assessment of periodontal disease. J Periodontol 1999;70(4):409-17.
17. Choi YH, McKeown RE, Mayer-Davis EJ, Liese AD, Song KB, Merchant AT. Association between periodontitis and impaired fasting glucose and diabetes. Diabetes Care 2011;34(2):381-6.
18. Yalda B, Offenbacher S, Collins G. Diabetes as a modifier of periodontal disease expression. Periodontol 2000 1994;6:37-49.
19. Abdellatif HM, Burt BA. An epidemiological investigation into the relative importance of age and oral hygiene status as determinants of periodontitis. J Dent Res 1987;66(1):13-8.
20. Penumarthy S, Penmetsa GS, Mannem S. Assessment of serum levels of triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol in periodontitis patients. J Indian Soc Periodontol 2013;17(1):30-5.
21. Festa A, D'Agostino RJr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000;102(1):42-7.
22. Howard BV, Schneiderman N, Falkner B, Haffner SM, Laws A. Insulin, health behaviors, and lipid metabolism. Metabolism 1993;42(Suppl 1):25-35.
23. Silvestre FJ, Miralles L, Llambes F, Bautista D, Solá-Izquierdo E, Hernández-Mijares A. Type 1 diabetes mellitus and periodontal disease: relationship to different clinical variables. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2009;14(4):E175-9.
24. Bridges RB, Anderson JW, Saxe SR, Gregory K, Bridges SR. Periodontal status of diabetic and non-diabetic men: effects of smoking, glycemic control, and socioeconomic factors. J Periodontol 1996;67(11):1185-92.
25. Dakovic D, Pavlovic MD. Periodontal disease in children and adolescents with type 1 diabetes in Serbia. J Periodontol 2008; 79(6):987-92.
26. Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. J Periodontol 2005;76(3):418-25.
27. Noack B, Jachmann I, Roscher S, Sieber L, Kopprasch S, Lück C, Hanefeld M, Hoffmann T. Metabolic diseases and their possible link to risk indicators of periodontitis. J Periodontol 2000;71(6):898-903.
28. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Yamashita Y. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. J Periodontal Res 2005;40(4):346-53.
29. Chen L, Wei B, Li J, Liu F, Xuan D, Xie B, Zhang J. Association of periodontal parameters with metabolic level and systemic inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. J Periodontol 2010;81(3):364-71.
30. Mealey BL. Periodontal disease and diabetes. A two-way street. J Am Dent Assoc 2006;137(Suppl):26S-31S.
31. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. J Periodontol 1994;65:260-7.
32. Morozumi T, Kubota T, Sato T, Okuda K, Yoshie H. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. J Clin Periodontol 2004;31(4):267-72.
33. Löe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. J Periodontol 1965;36:177-87.
34. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. Periodontol 2000 2002;29:177-206.
35. Mariotti A. Dental plaque- induced gingival diseases. Ann Periodontol 1999;4(1):7-17.

Author's personal copy

Clin Oral Invest
DOI 10.1007/s00784-016-1819-y

ORIGINAL ARTICLE

Long-term effect of periodontal surgery on oral health and metabolic control of diabetics

Alma Pranckeviciene[1] · Jolanta Siudikiene[1] · Rytas Ostrauskas[2] · Vita Machiulskiene[1]

Received: 2 November 2015 / Accepted: 3 April 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Abstract
Objective The objective of this study was to evaluate impact of periodontal surgery on periodontal health and on glycaemia control of type 1 and type 2 (T1DM; T2DM) diabetics with severe periodontitis, during 12 months follow-up, in comparison with non-diabetic controls.
Materials and methods A total of 23 T1DM and 10 T2DM patients with respective number of matched non-diabetics were examined prior to, and 3, 6 and 12 months after periodontal surgery. Glycosylated haemoglobin (HbA1c) reflected control of DM. Periodontal parameters were oral debris (DI-S), probing pocket depth (PPD), clinical attachment loss (CAL) and bleeding on probing (BOP).
Results Periodontal status in all diabetics improved after 3 months and remained so during follow-up: mean (SD) DI-S > 1 (T1DM 1.1(0.5)/0.9(0.7); T2DM 1.2(0.4)/0.8(0.4)), PPD >5 mm (T1DM 35.1(32.2)/5.1(7.8); T2DM 46.3(24.2)/13.0(10.9)), CAL ≥6 mm (T1DM 44.4(37.0)/24.52(27.2)); mean % BOP >50 % (T1DM 57.1(25.1)/22.8(20.8)), T2DM 59.4(20.8)/18.9(15.7)), $p < 0.05$. Mean HbA1c values decreased in T2DM patients after 3 months and remained stable during follow-up. No improvement of glycaemia control was observed in T1DM patients. Positive correlation between mean HbA1c and CAL changes was observed ($r = 0.842$, $p < 0.05$). Mean changes of periodontal parameters did not differ between diabetics and controls.
Conclusion Periodontal surgery improved significantly periodontal status of all patients and metabolic control of T2DM patients.
Clinical relevance Research findings concerning long-term effect of periodontal surgery among patients with diabetes mellitus are scarce. We found that surgical periodontal treatment positively affects periodontal health of all diabetics and improves metabolic control of type 2 DM. There is a positive correlation between clinical attachment loss and glycosylated haemoglobin levels.

Keywords Diabetes mellitus, type 1 · Diabetes mellitus, type 2 · Periodontitis · Periodontal surgery

✉ Alma Pranckeviciene
alma_pranckeviciene@yahoo.com

[1] Faculty of Odontology, Lithuanian University of Health Sciences, Eiveniu 2, 50009 Kaunas, Lithuania

[2] Institute of Endocrinology, Lithuanian University of Health Sciences, Eiveniu 2, Kaunas 50009, Lithuania

Introduction

The relationship between periodontitis and diabetes mellitus (DM) has extensively been discussed in the scientific literature. A great number of epidemiological studies have demonstrated that periodontitis is more prevalent and severe in patients with diabetes mellitus when compared to non-diabetic patients [1]. Severity of periodontitis in diabetics is associated with duration, metabolic control of diabetes mellitus, as well as with patient's ageing, oral hygiene level and other aggravating factors [2]. Furthermore, earlier clinical studies suggest that presence of diabetes mellitus might negatively affect the outcomes of periodontal treatment. The success of the periodontal treatment is often related with the metabolic control of diabetes: the patients with poor control of glycaemia seem to benefit less from the periodontal treatment than the well controlled diabetics [3]. There have been reports about more frequent recurrence of dental calculus in diabetic patients with poor glycaemia control thus indicating more frequent professional hygiene procedures for such patients [4].

Published online: 11 April 2016

Author's personal copy

However, there is very little evidence of the effectiveness of surgical periodontal treatment in diabetic patients.

It has also been shown that diabetic patients with severe periodontitis may have difficulties to control glycaemia [5]. Many researchers have focused on the impact of periodontal treatment on the metabolic control of DM. The data overviewed in the latest two meta-analyses support the statement that improved periodontal health leads to significant reduction of glycosylated haemoglobin (HbA1c)—the main measure for determining an average balance of blood glucose [6, 7]. It was reported that every percentage reduction in HbA1c leads to 10 % lower mortality from the complications of DM [8]. However, most of the studies included in the meta-analyses were dealing with type 2 diabetic patients (T2DM) and there was limited clinical evidence from the studies with type 1 (T1DM) diabetic patients.

Thus, the purpose of our clinical study was to evaluate the impact of periodontal surgery on the parameters of periodontal health as well as on the control of glycaemia in type 1 and type 2 diabetic patients with severe periodontitis during the follow-up period of 12 months and to compare the findings with those obtained in non-diabetic controls.

Materials and methods

Study design

The study was set as a matched pairs, parallel group long-term clinical investigation to examine the effect of periodontal surgical treatment on the oral health and on the level of metabolic control of the diabetic patients. The study took place at Clinic of Dental and Oral Pathology of Lithuanian University of Health Sciences (LUHS) in Kaunas, from September 2012 to September 2013. Kaunas is the second largest city of Lithuania, with a population of 340,000 inhabitants. According to the earlier report about the prevalence of diabetes mellitus in Lithuania, the age adjusted prevalence frequencies for males and females in 2010 were correspondingly 193.75 and 182.01 (with male/female rate ratio 1.06) per 100,000 inhabitants [9].

The informed consent was obtained from all study subjects, and the study protocol was approved by the Ethical Committee of Biomedical Studies of Kaunas region, Lithuania (protocol Nr BE-2-14).

Study participants

The study participants were T1DM and T2DM patients and their age-and gender-matched non-diabetic controls.

All the diabetic patients met the following criteria: age range 18–60 years; diagnosed with DM for at least 1 year, no history of acute or major diabetic complications, at least 6 permanent teeth with clinical attachment loss ≥6 mm, periodontal pocket depth >5 mm and positive bleeding on probing on at least two different interproximal sites present. Smokers, patients with the history of periodontal treatment within the past year and the history of the use of antibiotics or other anti-inflammatory drugs within the last 6 months, diagnosed with systemic disease that could potentially influence the outcome of the treatment, having inflammation or chronic diseases of oral mucosa, were not included.

The participation criteria for the controls were the same as for the diabetic individuals, except for the diagnosis of diabetes mellitus. Only those who fulfilled the participation criteria and matched the diabetic participants with respect to age (date of birth) and gender were called to the study.

The patients with type 1 diabetes mellitus were invited for oral examinations, using the database of Lithuanian National T1DM registers of adults (patients numbered with even numbers were called for examination). Overall, 179 T1DM patients from Kaunas, within the age range 18–62 years, were examined for periodontitis. There were 30 patients fulfilling the participation criteria who agreed to participate, but only 23 of them completed the study (see Fig. 1). The baseline characteristics of the type 1 diabetic patients were mean age 39.9 (SD 8.2) years; gender distribution: 13 (56,5 %) women and 10 (43.5 %) men; mean duration of DM 22.3 (SD 11.7) years; mean % HbA1c value for the last 3 months 8.3 (SD 0.8).

T2DM patients were invited for oral examinations using the database of Endocrinology Clinic at the Hospital of LUHS. Of the total of 87 T2DM patients examined, only 15 individuals fulfilled the participation criteria and agreed to participate. However, five subjects were lost during the follow-up period (see Fig. 1). Baseline characteristics of type 2 diabetic patients were mean age 55.1 (SD 5.4) years, gender distribution: 4 (40 %) women and 6 (60 %) men; mean duration of DM 10.6 (SD 8.3) years; mean % HbA1c for the last 3 months 7.6 (SD 0.9).

The non-diabetic controls were selected from the patients attending Clinic of Dental and Oral Pathology, LUHS, for periodontal pathology, on the basis of their willingness to participate in the study. In total, there were 23 controls matching the T1DM patients and 10 controls matching the T2DM patients. The baseline characteristics of the non-diabetic controls of the type 1 and type 2 diabetics were as follows: mean age 40.6 (SD 8.0) years and 54.9 (SD 5.0) years, respectively, gender distribution: 13 (56,5 %) women and 10 (43.5 %) men; 4 (40 %) women and 6 (60 %) men, respectively.

Clinical protocol of periodontal treatment

Interventions

Before the baseline examination, all study participants received the instructions for individual oral hygiene. Then,

Author's personal copy

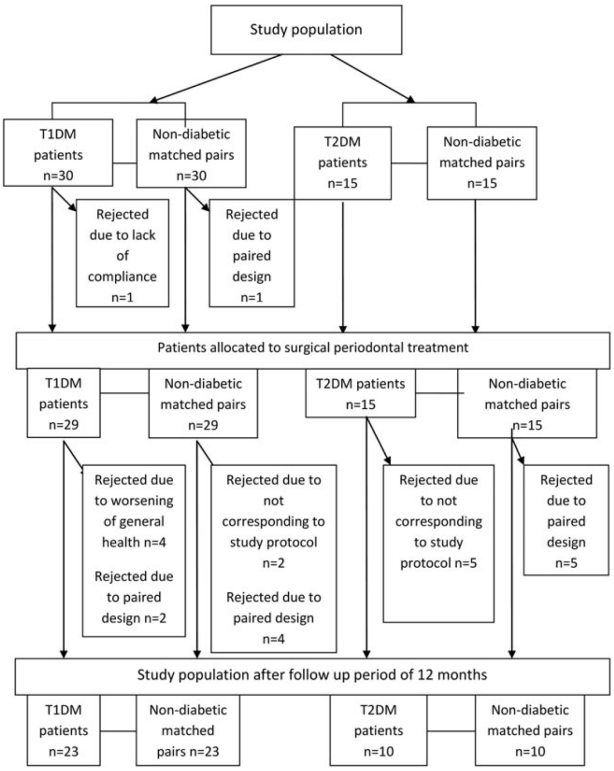


Fig. 1 Study population flow chart through the entire study period

supra-gingival scaling and polishing followed by the surgical intervention (Widman flap operations) with extractions of hopeless teeth or roots were performed. Widman flap operations were performed in quadrants (1–2 quadrants at a time) for every patient, depending on the number of remaining teeth. The operative periodontal procedures were performed using a No. 15c blade, ultrasonic scalier (Satelec, Switzerland), universal curettes (American Eagle, USA) and resorbable 5–0 sutures. The procedures were accomplished under the adjunctive use of systemic antibiotics of amoxicillin group (1.0 g twice a day for 6 days). Supra-gingival scaling and polishing was repeated to all study participants 3 and 6 months after the initial intervention.

Clinical examinations

All study participants were given a routine oral examination at baseline and during the follow-up period in 3, 6 and 12 months.

A detailed description of the oral examinations has been reported previously [10].

Briefly, one examiner under the standardized conditions recorded the periodontal parameters by means of the dental mirror and the ball-pointed calibrated periodontal probe (Hu-Friedy), measured every millimetre. The parameters were the following:

1) Presence of dental plaque (the simplified oral debris index, OHI-DI), [11].
2) Probing pocket depth, PPD was measured on every tooth (excluding the remaining roots), on six points (3 buccal and 3 lingual or palatal) from the gingival margin to the base of the pocket or crevice.
3) Clinical attachment loss, CAL was calculated as a mathematical sum of PPD and gingival recession.
4) Bleeding on probing, BOP was estimated as a dot of blood at the base of the pocket or crevice after 30 s of gentle probing with the periodontal probe and calculated as a percentage of all bleeding sites.

An intra-examiner agreement of the principal clinical examiner was assessed prior to the study, by recalling 30

Author's personal copy

subjects for an oral examination, with an interval of 72 h. The patients selected for repeatability test were asked not to change their toothbrushing habits within 3 days before the reexamination. The intra-examiner agreement was considered good, while Cohen's kappa for presence/absence of plaque was 0.87 and for gingival bleeding 0.93.

Monitoring of glycaemia status

The levels of glycaemia control of the subjects with diabetes mellitus were determined by measuring the HbA1c reflecting the average of blood glucose balance during the past 2–3 months [12].

All HbA1c measurements were performed by vein puncture and analysed using a high performance liquid chromatography technique in the Endocrinology Clinic. The baseline values for HbA1c were retrieved from the medical records of the diabetic patients, and the follow-up measurements (3, 6 and 12 months after the periodontal surgery) were performed under the prescription of the endocrinologist.

Outcome measures

The primary outcome measures of the present study were the changes in periodontal status of the diabetic patients during the follow-up period after the periodontal surgery. The relationship of periodontal status and the control of diabetes mellitus was chosen as a secondary outcome measure.

Statistical analysis

The data analyses were performed using SPSS statistical software (version 19.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois). For the final analysis, DI values were defined as <1 and >1 (>1 indicating poor oral hygiene), the CAL values above ≥6 mm were assumed to indicate severe periodontal destruction. The threshold for PPD values was defined at 5 mm, assuming that the values greater than 5 mm indicated severe periodontal destruction, and the threshold for BOP values was defined as 50 % assuming that the values greater than 50 % indicated severe gingivitis.

Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were applied to the data to examine for normality of variance. The means and standard deviations were calculated for all clinical parameters. *N* represented the number of samples from which the quantitative data were obtained. The paired differences were assessed using Student's *t* test or, Wilcoxon signed-rank test. The multi-group comparison of all the groups was tested for significance using one-way analysis of variance (ANOVA) and non-parametric Kruskal-Wallis or Mann-Whitney tests. The linear relationship of the variables was assessed using Spearmen's correlation coefficient. Linear regression analysis was performed to determine the relationship between CAL and HbA1c. Differences were considered significant when $p < 0.05$.

The sample size calculation for T1DM patients was estimated based on an expected difference in the mean PPD of 15 % in 2 months after the periodontal therapy (Smith at al, 1996). Given a power of 0.96, $\alpha < 0.05$, and $\beta < 0.1$, at least 18 patients were required for the study. Considering the longer study period and a drop out rate up of 15 %, a total of 30 patients were invited to participate. Thus, with the final sample of 23 patients, the decrease of the mean PPD was more than 50 % after 3 months from periodontal surgery, expressing the power of the study 0.8, $\alpha < 0.05$ and $\beta < 0.1$ Similarly, the sample size calculation for T2DM patients was estimated based on the expected decrease of the mean CAL of 1.2 mm, over 3 months after the periodontal therapy (da Cruz et al., 2008). Given a power of 0.96, $\alpha < 0.05$ and $\beta < 0.1$, at least 10 patients were required for the study. In the present study, the decrease of the mean CAL of 1.36 (SD 1.09) mm was estimated in 3 months after the periodontal surgery among the final sample of 10 patients, expressing the power 0.89, $\alpha < 0.05$ and $\beta < 0.1$.

There was no difference between those patients who dropped out from the study and those who completed it, with respect to the baseline parameters of DM and of periodontal health.

Results

There was a significant improvement of all the estimated periodontal parameters. The mean values of the examined sites with DI >1; PPD >5 mm, CAL ≥6 mm, BOP >50 % decreased significantly in both groups of the diabetic patients during the entire follow-up period (see Fig. 2). Only the mean CAL ≥ 6 mm value of T2DM patients did not change after 3 months, but after 6 and 12 months, it improved significantly. The oral hygiene status of all the diabetic patients expressed by OHI-DI index improved significantly after the periodontal surgery and remained so during 12 months of the follow-up.

The mean (SD) of HbA1c of T1DM patients was 8.3 (0.8) and remained nearly the same through the entire study period: 8.1 (0.8), 8.1 (0.8) and 8.1 (0.9), after 3, 6 and 12 months, respectively. However, the glycaemia control of T2DM patients improved significantly after the periodontal surgery and remained so during 12 months after the periodontal therapy. Thus, the baseline mean HBA1c in T2DM patients was 7.6 (0.9), and after 3, 6 and 12 months, it was 6.8 (0.9), 6.9 (0.9) and 6.7 (0.8), respectively ($p < 0.05$).

The mean reduction of HbA1c during the follow-up period was significant when the baseline values were compared with the values obtained 3, 6 and 12 months after the periodontal therapy ($p < 0.05$). It was 0.86 (0.72), 0.74 (0.64) and 0.89 (0.68), respectively (see Fig. 3).

Author's personal copy

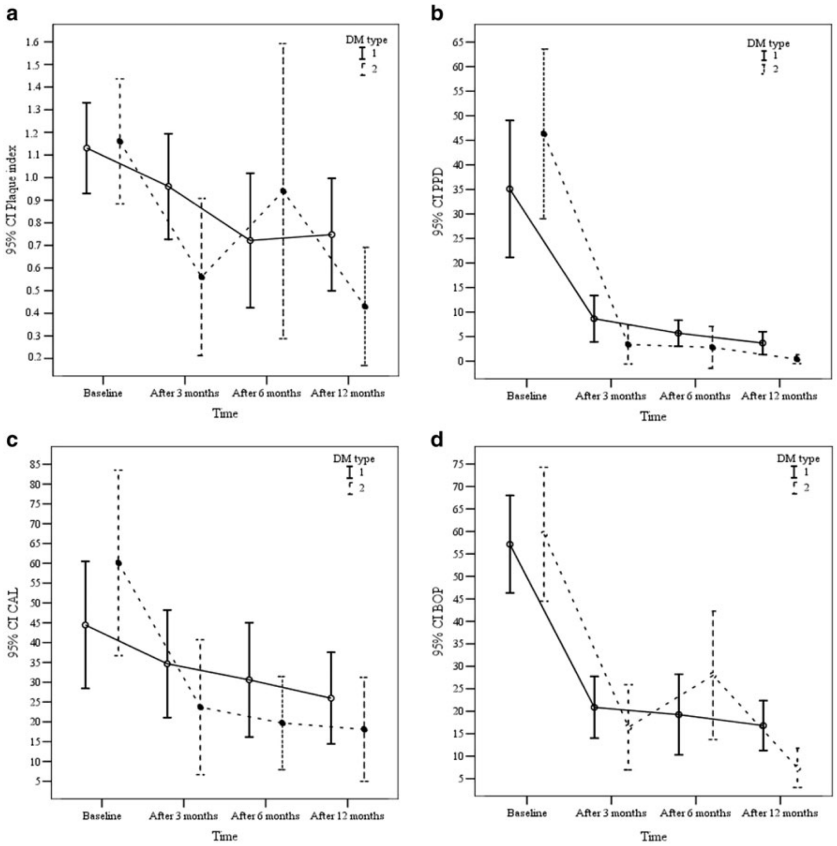


Fig. 2 Periodontal parameters in T1DM and T2DM patients at baseline and during the 12 month period after periodontal surgery **a** plaque index; **b** PPD (periodontal pocket depth); **c** CAL (clinical attachment loss); **d** BOP (bleeding on probing)

A statistically significant correlation between the mean reduction of HbA1c and CAL values in T2DM patients, when compared the baseline data with the data obtained 12 months after periodontal surgery, was observed, thus indicating a relationship between the improvement of periodontal status and metabolic control of these patients (see Fig. 4). Linear equation was found: $y = 0.343 + 0.022*x$, (y—the change of HbA1c, x—the change of CAL).

The periodontal status of the non-diabetic control patients improved significantly during the follow-up period as well. Only oral debris index (OHI-DI) in the non-diabetic matched controls of T2DM patients remained unchanged 3 and 6 months after the periodontal treatment; however, after 12 months, it decreased significantly.

The mean paired differences of T2DM patients and their non-diabetic matched pairs were not significant, for all periodontal parameters (PPD, CAL, BOP) at baseline and during the entire study period (Table 1). However, T1DM patients and their matched controls differed at baseline and after 3, 6 and 12 months with respect to CAL (the controls had significantly lower mean CAL values) and to PPD (the controls had significantly lower mean PPD values in 6 months after the periodontal surgery). Comparison of the changes of all periodontal parameters after 12 months of the follow-up period showed that no significant differences were observed between the diabetic patients and their matched controls (see Table 1).

Author's personal copy

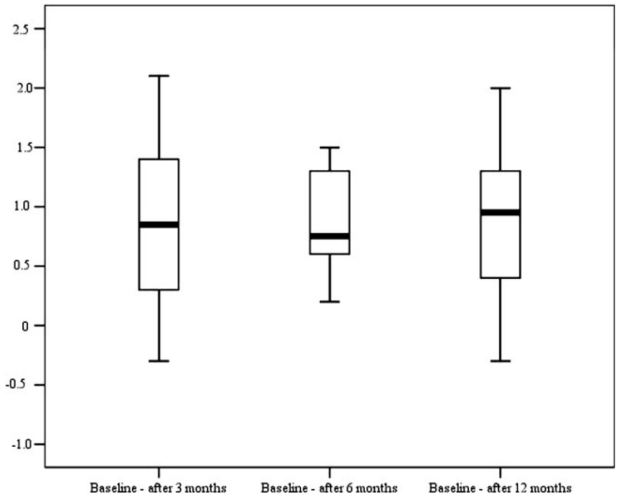


Fig. 3 The mean reduction of HbA1c during the study period (3, 6 and 12 months after periodontal surgery) in patients with T2DM

Discussion

Despite the numerous reports in the literature about the course of periodontal disease in diabetic patients, evaluation of the accumulated research should be done with caution as considerable diversity of populations, varying definitions of the parameters under investigation, small numbers of study subjects may play a role in interpretation of the results [14]. The present study has certain limitations as well due to a small sample size and to relatively broad differences in the subjects' age. These differences were determined by strict patient selection and entry requirements, the paired study design as well as compliance of the patients.

We have chosen to examine patients with both types of diabetes mellitus and to follow on their periodontal parameters during 12 months after the periodontal surgery as well as on possible associations of these parameters with the metabolic control of DM. Furthermore, the long-term changes of the periodontal parameters in the diabetic patients were compared with those observed among the non-diabetic controls.

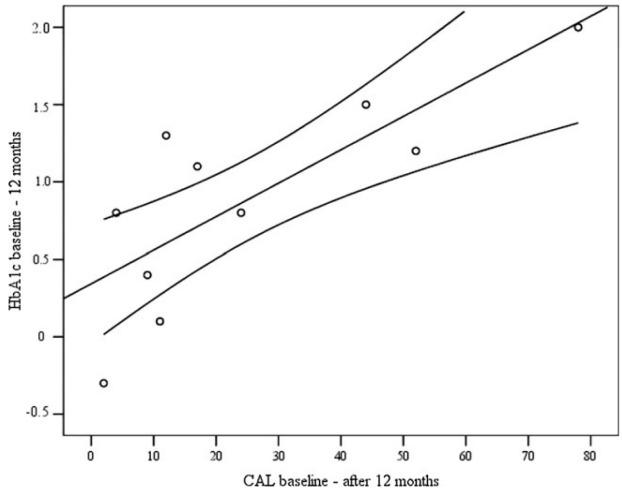


Fig. 4 Correlation between mean reduction of HbA1c and CAL values in patients with T2DM

Author's personal copy

Table 1 Mean paired differences of the periodontal parameters in T1DM and T2DM patients and their non-diabetic matched pairs at baseline and during the12-months follow-up period

Value	Study participants	Mean paired differences				Mean increments in 12 months
		At baseline	After 3 months	After 6 months	After 12 months	
OHI-DI	T1DM and non-diabetic	0.13 (−0.08; 0.33)	0.14 (−0.24; 0.52)	0.29 (−0.02; 0.61)	0 (−0.39; 0.39)	−0.11 (−0.47; 0.24)
	T2DM and non-diabetic	−0.18 (−0.66; 0.3)	−0.23 (−0.71; 0.25)	−0.09 (−0.58; 0.39)	−0.1 (−0.39; 0.25)	−0.07 (−0.34; 0.48)
PPD	T1DM and non-diabetic	11.22 (−3.69; 26.12)	−0.65 (−6.56; 5.26)	3.4 (0.88; 5.9)[a]	0.09 (−2.25; 2.25)	−10.14 (−25.32; 5.05)
	T2DM and non-diabetic	3.9 (−19.8; 27.6)	8.9 (−3.69; 21.49)	4.1 (−3.23; 11.43)	3.4 (−1.28; 8.08)	−3.0 (−31.3; 25.51)
CAL	T1DM and non-diabetic	17.26 (0.62; 33.9)[a]	47.96 (36.17; 59.74)[a]	15.65 (6.71; 24.59)[a]	8.73 (1.62; 15.83)[a]	−6.55 (−18.59; 5.50)
	T2DM and non-diabetic	5.3 (−23.0; 33.61)	38.9 (5.9; 71.89)	9.9 (−26.6; 46.35)	5.5 (−22.78; 33.78)	−0.8 (−27.16; 28.76)
BOP	T1DM and non-diabetic	6.37 (−5.91; 18.66)	3.69 (−5.99; 13.37)	6.69 (0.42; 12.95)	−3.4 (−13.46; 6.65)	−10.15 (−22.78; 2.48)
	T2DM and non-diabetic	−3.36 (−32.49; 25.77)	−0.1 (−14.17; 13.87)	0.79 (−14.47; 16.05)	−1.87 (−12.76; 9.02)	−2.82 (−19.66; 14.02)

95 % confidence interval limits in parenthesis

[a] p value by Wilcoxon <0.05

The use of antibiotics adjunctive to surgical periodontal treatment in diabetic patients is somewhat controversial. There are statements in the literature that the use of antibiotics can have an additional positive effect on periodontal health and in the metabolic control of DM [15]. However, other authors reported no reduction of HbA1c among the diabetic patients, regardless of the presence or absence of the adjunctive antimicrobial treatment [16, 17]. Thus, all participants of the present study followed the standard treatment protocol where the adjunctive use of amoxicillin after the periodontal surgery had been prescribed.

The study results showed that the periodontal health of all diabetic patients as well as of the non-diabetic matched pairs improved significantly after the periodontal surgery and remained so during 1 year after the procedure. All study participants also showed significant reduction of oral debris index; the improvement remained stable after 12 months of the observation. Since poor oral hygiene is well known to be associated with severity of periodontal disease, possibly, it was the most important determining factor for the improved periodontal parameters in all the patients, regardless their status of general health [18].

When the periodontal parameters of the diabetic patients and their matched non-diabetic controls after the periodontal surgery were compared, no significant differences were observed over the entire study period. Only the mean CAL value of the matched controls of T1DM patients was significantly lower at baseline and remained so during the follow-up. However, the mean increments of the parameters over 12 months period did not differ between the diabetics and their non-diabetic controls. The most important finding was that all study participants (diabetics and non-diabetic controls) had a significant reduction in all periodontal parameters after periodontal treatment; and this improvement remained throughout the year. It seems that diabetics, irrespective of the DM type, respond to periodontal therapy with similar positive outcomes as non-diabetic patients. Similar observations were reported from a few other clinical studies as well [19, 20]. However, in contrast to the present study, a non-surgical periodontal treatment was performed for the patients of the above-mentioned studies.

Moreover, the improved periodontal parameters were concurrent with better metabolic control in T2DM patients. These changes remained significant during the entire period of the study. A positive correlation between the mean changes of CAL and HbA1c values was found. However, we did not observe the improvement of periodontal parameters during the follow-up period to be related to the changes in HbA1c value in patients with T1DM. We can speculate that a number of factors related to type 1 diabetes mellitus, such as long duration of diabetes (mean duration, 22 years) and different patho-physiological mechanism of type 1 DM, may have had a restricting effect on improvement of glycaemia control. Although there was a slight decrease in the values of HbA1c in 3 months after the periodontal surgery, this difference was not statistically significant and did not change in 6 and 12 months after the treatment. These findings are in agreement with the results of several other studies [13, 15, 21–24].

In the present study, all the participants were diagnosed with severe periodontitis, and strong correlation between the

Author's personal copy

changes of clinical attachment lost (CAL) and the circulatory HbA1c values was observed in type 2 DM patients, thus confirming the relationship between the periodontal status and glycaemia control of DM. Since the improved level of metabolic control of DM generally is associated with the improvement of general health status of the diabetic patients, periodontal treatment could be suggested as part of the overall treatment protocol for the patients with type 2 diabetes mellitus.

As concerns the impact of periodontal therapy on the general health status, it seems that control of the periodontal inflammation is more beneficial for T2DM patients than for T1DM patients. Because of high vascularity, the inflamed periodontium produces huge amounts of the inflammatory mediators that can subsequently increase the insulin resistance [25]. Periodontal treatment leads to decrease of the circulatory amounts of serum inflammatory markers resulting in a positive systemic effect and the improved glucose balance [26]. As concerns patients with T1DM, the impact of the increased inflammatory state of the circulatory system in the metabolic control of DM is less evident; however, a few researchers found that changes in cytokine Il-1β may be important in these patients as well, thus indicating the need to control the inflammatory processes in periodontium [27].

This clinical study has shown that surgical periodontal treatment followed by better oral hygiene leads to significant improvement of periodontal status in all patients with severe periodontitis, regardless of the presence or absence of diabetes mellitus. Only in T2DM patients, the improved periodontal health is related to a long-term stability of the metabolic control of DM.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no competing interests.

Funding This study was funded by the Research Foundation of Lithuanian University of Health Sciences.

Ethical approval This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors. All procedures in this study performed with human participants were in accordance with the ethical standards of the national research committee (Ethical Committee of Biomedical Studies of Kaunas region, Lithuania (protocol Nr BE-2-14)) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A (2009) The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. Oral Health Prev Dent 7:107–127
2. Lalla E, Papapanou PN (2011) Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. Nat Rev Endocrinol 7: 738–748. doi:10.1038/nrendo.2011.106.Review
3. Sepälä B, Sepälä M, Ainamo J (1993) A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. J Clin Periodontol 20:161–165
4. Tervonen T, Karjalainen K (1997) Periodontal disease related to diabetic status. A pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes. J Clin Periodontol 24:505–510
5. Dakovic D, Pavlovic MD (2008) Periodontal disease in children and adolescents with type 1 diabetes in Serbia. J Periodontol 79: 987–992. doi:10.1902/jop.2008.070549
6. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ (2010) Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. Cohrane Database Syst Rev 5:CD004714. doi:10.1002/14651858.CD004714.pub2
7. Engebretson S, Kocher T (2013) Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol 40(Suppl. 14):S153–S163
8. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N (2004) Association of haemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. Ann Intern Med 141:413–420
9. Ostrauskas R (2015) The prevalence of type 1 diabetes mellitus among 15-34-year-aged Lithuanian inhabitants during 1991-2010. Prim Care Diabetes 9:105–111
10. Pranckeviciene A, Siudikiene J, Ostrauskas R, Machiulskiene V (2014) Severity of periodontal disease in adult patients with diabetes mellitus in relation to the type of diabetes. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 158:117–123. doi:10.5507/bp.2013.098
11. Greene JC, Vermillion JR (1964) The simplified oral hygiene index. J Am Dent Assoc 68:7–13
12. American Diabetes Association (2007) Standards of medical care in diabetes-2007. Diabetes Care 30(Suppl. 1):4S–41S
13. Faria-Almeida R, Navarro A, Bascones A (2006) Clinical and metabolic changes after conventional treatment of type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. J Periodontol 77:591–598
14. Mealey BL, Oates TW (2006) Diabetes mellitus and periodontal disease. J Periodontol 77:1289–1303
15. O'Conell PA, Taba M, Nomizo A, et al. (2008) Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. J Periodontol 79:774–783. doi:10.1902/jop.2008.070250
16. Al-Mubarak S, Ciancio S, Aljada A, Mohanty P, Ross C, Dandona P (2002) Comparative evaluation of adjunctive oral irrigation in diabetics. J Clin Periodontol 29:295–300
17. Promsudthi A, Pimpansri S, Deerochanawong C, Kanchanavasita W (2005) The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. Oral Dis 11:293–298
18. Ciancio S (2003) Improving oral health: current considerations. J Clin Periodontol 30(Suppl):4–6
19. Westfelt E, Rylander H, Blohme G, Jonasson P, Lindhe J (1996) The effect of periodontal therapy in diabetics. results after 5 years. J Clin Periodontol 23:92–100
20. Christgau M, Palitzsch KD, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S (1998) Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results. J Clin Periodontol 25:112–124
21. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH (2001) The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Periodontol 28:306–310
22. Kiran M, Arpak N, Erdogan MF (2005) The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. J Clin Periodontol 32:266–272
23. Tervonen T, Lamminsalo S, Hiltunen L, Raunio T, Knuuttila M (2009) Resolution of periodontal inflammation does not guarantee

Author's personal copy

improved glycaemic control in type 1 diabetic subjects. J Clin Periodontol 36:51–57. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01343.x

24. da Cruz GA, de Toledo S, Sallum EA, et al. (2008) Clinical and laboratory evaluations of non- surgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. J Periodontol 79:1150–1157. doi:10.1902/jop.2008.070503
25. Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, Mittendorfer B, Zierath JR, Pedersen BK (2005) Tumor necrosis factor-alpha induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. Diabetes 54:2939–2945
26. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Tonetti MS (2004) Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with reduction in serum inflammatory markers. J Dent Res 83:156–160
27. Salvi GE, Franco LM, Braun TM, Lee A, Rutger Persson G, Lang NP, Giannobile WV (2010) Pro-inflammatory biomarkers during experimental gingivitis in patients with type 1 diabetes mellitus: a proof-of-concept study. J Clin Periodontol 37:9–16. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01500.x

SUMMARY

ABBREVIATIONS

DM – diabetes mellitus
T1DM – diabetes mellitus type 1
T2DM – diabetes mellitus type 2
HbA1c – glycosylated haemoglobin
SD – standard deviation

INTRODUCTION

Periodontitis and diabetes mellitus are widespread chronic non-communicable diseases that negatively influence health and quality of life of the patients. Periodontitis is a chronic inflammatory disease with the symptoms of bleeding gums, clinical attachment loss, formation of periodontal pockets and loss of alveolar bone [16]. Mild forms such as gingivitis or moderate periodontitis are very common, although severe periodontitis can be found in a relatively small proportion of population [45, 153]. Prevalence of periodontitis in USA in 2009-2010 among the adult population was 47 % (about 30 % moderate periodontitis and about 9 % severe periodontitis) meaning 64.7 million people affected [44]. Periodontitis is much more prevalent among people older than 65 years and affects up to 70 % of the population [44]. The data concerning the prevalence of periodontitis in Lithuania is scarce. According to the study conducted in 2001, the prevalence of periodontitis (when at least one periodontal pocket ≥ 6 mm was diagnosed in the interdental area) among the people aged 35-44 years was about 47 % and among people aged 65-74 years the prevalence of periodontitis was about 75 % [152].

Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterised by hyperglycaemia, leading to impaired metabolism of glucose, lipids and proteins [8]. In 2011, diabetes mellitus affected 6 % of the European population from 20 to 79 years of age, meaning 52.6 million people with diabetes mellitus [177]. According to the data of International Diabetes Federation, this number will rise to 7.1 %, or 64 million by 2030 [177]. According to the earlier report about the prevalence of type 1 diabetes mellitus in Lithuania in 2002, this diagnosis was determined in about 2 % of the population, meaning 173.3 cases per 100.000 inhabitants [118].

Numerous epidemiological studies discovered that the risk of development of periodontitis in patients with diabetes mellitus is 3 times higher than

in non-diabetic patients [123]. Diabetes mellitus is considered as one of the risk factors of the periodontal disease [22]. Severity of periodontitis in diabetic patients is influenced by the duration of diabetes mellitus and the control of hyperglycaemia [93]. Some clinical studies have shown that diabetes mellitus can also negatively affect the results of periodontal treatment [80]. However, the periodontal treatment in diabetic patients with good glycaemia control is more successful than in patients with poor glycaemia control [80].

The majority of clinical studies reported about the non-surgical periodontal therapy in diabetic patients, however, data about the effecttiveness of surgical periodontal treatment in diabetic subjects are still limited. Surgical periodontal treatment is usually applied in the cases of severe chronic periodontitis when bleeding periodontal pockets are exceeded 5 mm in depth [128]. During the treatment procedure, the gingival-periosteum flap is raised up in order to remove subgingival calculus and to create a gingival contour that enables the suitable oral hygiene for the patient [6].

On the other hand, severe periodontal destruction can be related to poor glycaemia control. Some studies have observed that diabetic patients with severe chronic periodontitis have difficulties in controlling circulatory glucose amount [39]. Many scientists in the world are interested in the effect of periodontal treatment on the control of diabetes mellitus. However, the results of numerous studies done in this field are controversial. Some researchers have found the positive relationship between the reduction of periodontal inflammation and circulatory glucose amount, though others have denied the existence of such a relationship [3, 51, 88]. Moreover, in the majority of the clinical studies, patients with type 2 diabetes mellitus were included and the data considering the relationship between periodontitis and control of diabetes mellitus in type 1 diabetic patients is still insufficient.

1. AIM AND OBJECTIVES OF THE STUDY

Aim of the study

The aim of the study was to examine the relationship between periodontal status and diabetes mellitus and the effect of surgical periodontal treatment on the periodontal health and on glycaemia control of type 1 (T1DM) and type 2 (T2DM) diabetic patients.

Objectives of the study:

1) To examine and to compare the periodontal status of type 1 and type 2 diabetic patients.

2) To determine the relationship between the periodontal status and duration of diabetes mellitus, glycaemia control and type of diabetes in relation to the age of diabetic patients.
3) To determine the prognosis of severe periodontitis according to the parameters of periodontal status and diabetes mellitus.
4) To estimate the long-term (up to 12 months) effect of surgical periodontal treatment on the periodontal status of type 1 and type 2 diabetic patients in comparison with the non-diabetic control pairs.
5) To evaluate the long-term (up to 12 months) effect of surgical periodontal treatment on the glycaemia control of type 1 and type 2 diabetic patients.

2. NOVELTY OF THE STUDY

1) Because of different ethiopathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus, most of the clinical studies reported in the literature were concerned with the relationship between periodontitis and one particular type of diabetes mellitus. In the present study, both type 1 and type 2 diabetic patients were examined. The obtained data enabled comparison of the periodontal status of the diabetic patients after periodontal treatment, in relation to the type of diabetes mellitus.
2) The effect of surgical periodontal treatment on the periodontal status and glycaemia control of diabetic patients was determined, while most of the clinical reports available in the literature investigated the effect of non-surgical periodontal treatment on the health of diabetic patients.
3) Long-term follow-up (up to 12 months) of the study participants after surgical periodontal treatment was performed. This is in contrast to many previous clinical studies where patients have been observed for shorter periods (from 3 to 6 months).
4) A paired study design was applied in this study (each diabetic patient had a gender and age-matched non-diabetic pair). Such a study design enabled a more accurate comparison of the periodontal status of diabetic and non-diabetic patients, as well as the evaluation of possible differences.

3. MATERIALS AND METHODS

3.1. Type of the study

This was a clinical perspective, paired- design study. The study was performed at the clinic of Dental and Oral Pathology of the Lithuanian University of Health Sciences, during the period from 2011 till 2013. There were two stages of the study. During the first stage, the periodontal status of type 1 and type 2 diabetic patients was examined. During the second stage, surgical periodontal treatment was performed to those patients as well as to non-diabetic controls, followed by the one year follow up of their periodontal status and glycaemia control.

3.2. Study participants

Selection of the study participants is described in detail in the publiccations Pranckeviciene et al. (2014) and Pranckeviciene et al. (2016).

Type 1 and type 2 diabetic patients, 18-70 years of age, living in Kaunas city except of edentulous individuals and pregnant women were called into the study. Patients' selection was based on the Lithuanian National Register of type 1 diabetic adults, and on the database of Endocrinology Clinic at Lithuanian University of Health Sciences.

Overall, 266 patients were examined and divided into two study groups 1) 179 type 1 diabetic patients and 2) 87 type 2 diabetic patients.

The examined patients who complied with the requirements of the study were called for the surgical periodontal therapy with one-year follow-up of their periodontal status and glycaemia control.

Respectively, 30 type 1 diabetic patients were called for the periodontal surgery, but only 23 of them completed the study. From 15 type 2 diabetic patients only 10 completed the study. The main reasons of the patients' drop out were worsening of general health and complications of diabetes mellitus. The flow-chart of the patients is shown in Fig. 1.

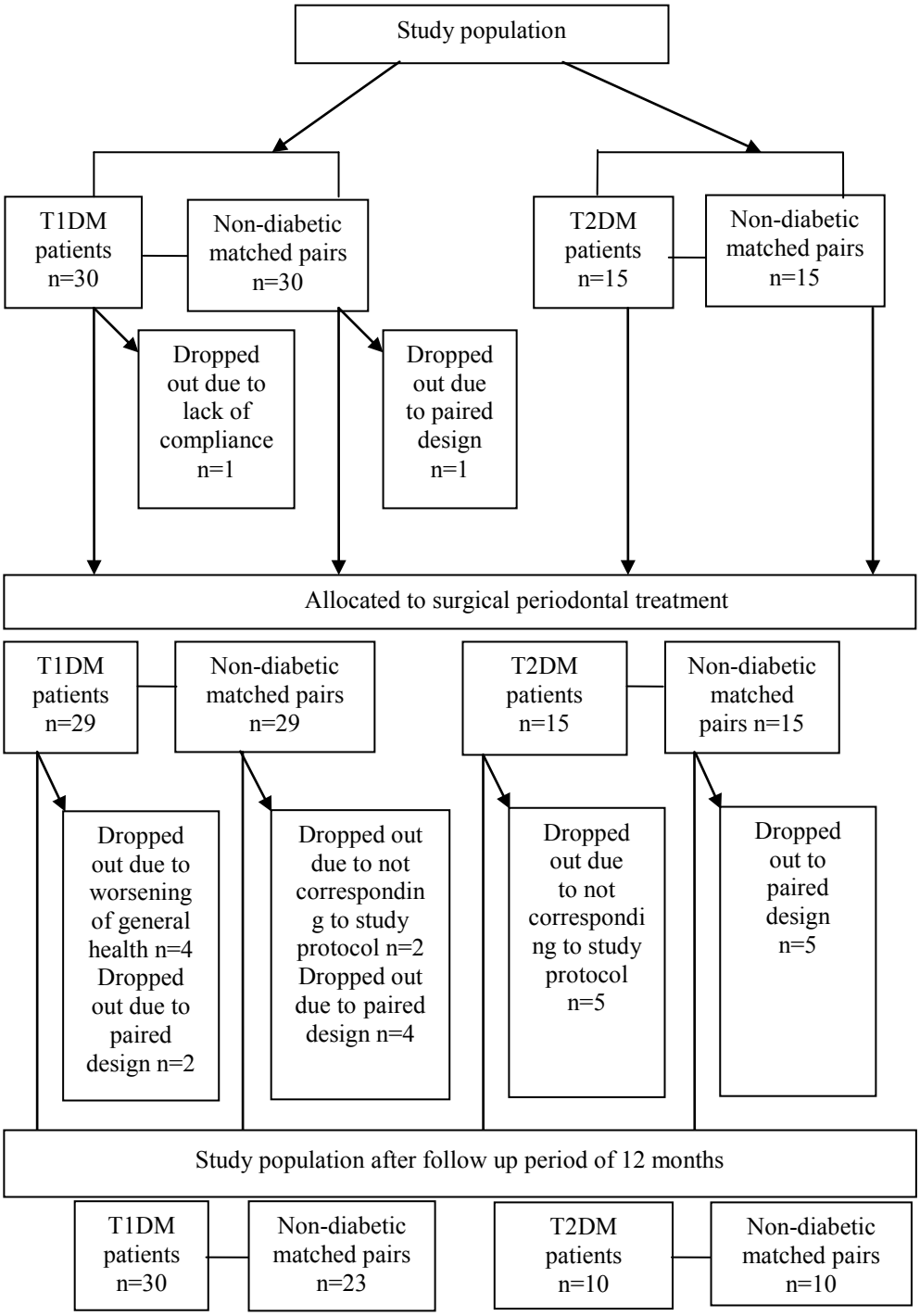


Fig. 1. *Study population flow- chart through the entire study period*

3.3. Selection criteria of the study participants

Participation criteria:

1) age from 18 to 70 years;
2) at least one year duration of diabetes mellitus;
3) absence of severe diabetic complications (ketoacidosis, diabetic foot, myocardial infarction, stroke, renal insufficiency);
4) at least 6 permanent teeth with clinical attachment loss ≥ 6 mm in two or more interdental areas present.

Rejection criteria:

1) smoking;
2) periodontal treatment performed within the period of one year;
3) out to date design crowns on the teeth with the periodontal destruction;
4) consumption of antibiotics or other anti-inflammatory drugs within the period of 6 months;
5) inflammation of oral mucosa;
6) appical periodontal lesions.

Table 1. *Baseline characteristics of study participants*

	Type 1 diabetic patients	**Type 2 diabetic patients**	**Non-diabetic controls of type 1 diabetic patients**	**Non-diabetic controls of type 2 diabetic patients**
Mean age (mean (SD))	39.9 (8.2)	55.1 (5.4)	40.6 (0.8)	54.9 (5.0)
Gender % (men/women)	13 (56.5 %) / 10 (43.5 %)	4 (40 %) / 6 (60 %)	13 (56.5 %) / 10 (43.5 %)	4 (40 %) / 6 (60 %)
Mean duration of diabetes mellitus (mean (SD))	22.3 (11.7)	10.6 (8.3)		
HbA1c of the last 3 months (mean % (SD))	8.3 (0.8)%	7.6 (0.9) %		

3.4. The power of the study

Calculation of the power of the study was described in the publications Pranckeviciene et al. (2014) and Pranckeviciene et al. (2016).

At the first stage the power of the study calculated for type 1 and type 2 diabetic patients was 1.0 with the margin of error 5 % and confidence level 95 %.

At the second stage the calculated power of the study for type 1 diabetic patients was 0.8 with the margin of error 5 % and confidence level 95 % and for the type 2 diabetic patients- 0.89 with the margin of error 5 % and confidence level 95 %.

3.5. Selection of non-diabetic controls

At the second stage of the study for each diabetic patient an age and gender matched non-diabetic control was invited. The selection criteria for the controls were the same as for the diabetic participants, except the diagnosis of diabetes mellitus. The non-diabetic controls were selected from the patients attending Clinic of Dental and Oral Pathology, LUHS, for periodontal pathology, based on their willingness to participate in the study, and on the matching criteria. In total, there were 23 controls matching the T1DM patients and 10 controls matching the T2DM patients.

3.6. Monitoring glycaemia control on the first stage of the study

The level of metabolic control of all diabetic patients was determined by measuring the glycosylated haemoglobin (HbA1c). The blood samples were collected by finger stick and analysed using an immunochemical technique with the analyser DCA-2000, Bayer Diagnostics, Germany. Blood samples were collected and analysed at Endocrinology Clinic at LUHS.

3.7. Course of the study

During the whole study period, the periodontal status of T1DM and T2DM patients was examined. Surgical periodontal treatment for the selected T1DM and T2DM patients and their age and gender matched non-diabetic controls was performed. One-year follow-up of periodontal status and glycaemia control was applied for all periodontally treated diabetic study participants. For non-diabetic controls, changes of periodontal status were monitored. The study parts are present in the Fig. 2.

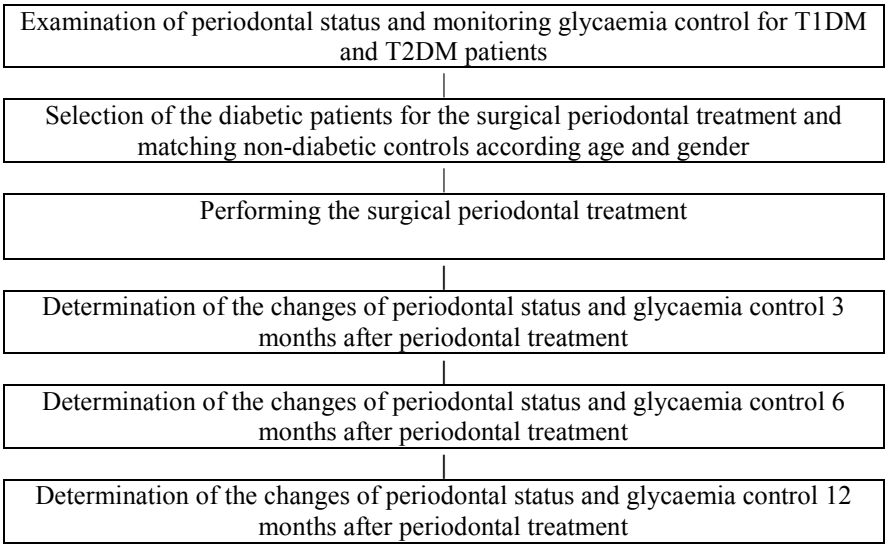


Fig. 2. *The course of the study*

3.8. Ethics of the study

The informed consent was obtained from all study subjects, and the study protocol was approved by the Ethical Committee of Biomedical Studies of Kaunas region, Lithuania (protocol No. BE-2-14) and State Data Protection Inspectorate (protocol No. 1R-666, supplement 2).

3.9. Instruments and interventions of the study

The personal information such as date of birth, diagnosis and duration of DM as well as deleterious habits, were retrieved either from the Lithuanian National Register for type 1 diabetic adults or from the data base of Endocrinology Clinic at Lithuanian University of Health Sciences.

Periodontal examinations and surgical periodontal treatment were performed under standardized conditions (a regular dental chair equipped with a light source and air spray), at the Clinic of Dental and Oral Pathology at LUHS. The periodontal parameters were recorded using a dental mirror and a ball-pointed calibrated periodontal probe “Hu-Friedy” measured every millimetre. The operative periodontal procedures were performed using ultrasonic scalier (Satelec, Switzerland), universal curettes (American Eagle, USA), 15c blade and resorpable 5-0 suture.

Blood samples of the diabetic patients were collected and analysed at the Endocrinology Clinic at LUHS under prescription of the endocrinologist.

3.10 Monitoring periodontal parameters at baseline

All periodontal examinations were performed by the same examiner periodontologist. Evaluation of periodontal parameters was described in the publication Pranckeviciene et al. (2014). The following periodontal parameters were determined at the baseline:

1. The presence of dental plaque was determined using the simplified oral debris index (DI-S), as described by Greene and Vermillion 1964 [56];
2. Probing pocket depth (PPD);
3. Gingival recession (GR);
4. Clinical attachment loss (CAL);
5. Bleeding on probing (BOP);
6. Number of teeth lost.

Panoramic x-ray was performed to all participants before surgical periodontal treatment in order to estimate the resorption level of alveolar bone and the presence of periappical lesions that would be the rejection criterion.

3.11. The protocol of periodontal treatment

All study participants received the instructions for individual oral hygiene. Then, supra gingival scaling and polishing followed by the surgical intervention (Widman flap operations) with extractions of hopeless teeth or roots were performed. Local infiltration with 4% ubistesine solution was applied before all surgical interventions. The operative periodontal procedures were performed using ultrasonic scalier and universal curettes for the removing subgingival calculus and granulation tissues, followed by root scaling and planning. Finally, the gingival tissues were closed with 5-0 resorpable sutures. The procedures were accomplished under the adjunctive use of systemic antibiotics of amoxicillin group (1000 mg twice a day for 6 days) and rinsing with 0.12 % chlorhexidine twice a day for 10 days. Supra gingival scaling and polishing was repeated to all study participants 3 and 6 months after the initial intervention.

3.12. Periodontal examination after periodontal treatment

All study participants were given an oral examination (as described above) during the follow-up period in 3, 6 and 12 months.

3.13. Monitoring glycaemia control after periodontal treatment

HbA1c measurements were performed by vein puncture and analysed using a high performance liquid chromatography technique at the Endocrinology Clinic at LUHS. All follow up measurements (3, 6 and 12 months after the periodontal surgery) were performed under the prescription of the endocrinologist.

3.14. Outcome measures

The primary outcome measures of the present study were the changes of periodontal status of the diabetic patients during the follow up period after the periodontal surgery. The relationship of periodontal status and the control of diabetes mellitus were chosen as a secondary outcome measure.

3.15. Data repeatability test

An intra-examiner agreement of the principal clinical examiner was assessed prior to the study, by recalling 30 subjects for an oral examination, with an interval of 72 hours. The patients selected for repeatability test were asked not to change their tooth brushing habits within 3 days before the re-examination. The intra-examiner agreement was considered good, while Cohen's kappa (the relative expression of variables repeatability showing the relationship between real and accidental concurrence of diagnosis, measured from zero to 1) for presence/absence of plaque was 0.87 and gingival bleeding 0.93 [102].

3.16. Statistical analysis

The data were analysed by means of Statistical Package for Social Sciences program (SPSS 19.0, Chicago III, USA). For the analysis, the patients were grouped by age as follows: < 45 years and > 45 years, and duration of DM was split into groups < 12 years, and > 12 years, HbA1c values were dichotomized to < 7 % (good glycaemia control) and > 7 % (poor glycaemia control). For estimation of the periodontal parameters, DI-S values were defined as < 1 and > 1 (> 1 indicating poor oral hygiene), the GR values > 1 mm were assumed to indicate presence of gingival recession; the CAL values above 5 mm were assumed to indicate severe periodontal destruction. The threshold for PPD values was defined at 5 mm, assuming that the values greater than 5 mm indicated severe periodontal destruction, and

the threshold for BOP values was defined as 50 % assuming that the values greater than 50 % indicated severe gingivitis.

The means and standard deviations were calculated for all clinical parameters. N represented the number of samples from which the quantitative data were obtained. The statistical significance of difference in proportion was tested by the Chi-square test. Continuous data were tested for normality with the Kolmogorov-Smirnov test. Statistical testing between the groups was performed using Student's *t* test. For the data that were not normally distributed, Mann-Whitney *U* test was applied. Binary regression analysis was used to test relationship of various parameters with CAL. The probability of > 20 sites with CAL greater than 5 mm was calculated using logistic regression analysis, including odds ratio (OR) and confidence interval (95% CI). For complex evaluation of probability, the multivariate logistic regression model was used. Two-sided p-values less than 0.05 were considered as statistically significant. The paired differences were assessed using Student's *t*-test or, Wilcoxon signed-rank test. The multi-group comparison of all the groups was tested for significance using one-way analysis of variance (ANOVA) and non-parametric Kruskal-Wallils or Mann-Whitney tests. The linear relationship of the variables was assessed using Spearmen's correlation coefficient. Linear regression analysis was performed to determine the relationship between CAL and HbA1c. Differences were considered significant when $p < 0.05$.

On the first stage of the study the sample size calculation for patients with T1DM was based on the 60 % prevalence of periodontitis in DM patients estimated in previous studies, with the margin of error 5 % and confidence level 95 % [104]. Only 87 patients with T2DM agreed to participate in the study. However, when the outcome parameters as clinical attachment loss and periodontal pocket depth were evaluated and compared between the two study groups, with the 95 % confidence interval and margin of error 5 %, the study power was equal to 1.0, thus considered sufficient.

The sample size calculation for T1DM patients was estimated based on an expected difference in the mean PPD of 15 % in two months after the periodontal therapy [154]. Given a power of 0.96, $\alpha < 0.05$, and $\beta < 0.1$ at least 18 patients were required for the study. Considering the longer study period and a drop-out rate up of 15 %, a total of 30 patients were invited to participate. Thus, with the final sample of 23 patients, the decrease of the mean PPD was more than 50 % after three months from periodontal surgery, expressing the power of the study 0.8, $\alpha < 0.05$ and $\beta < 0.1$ Similarly, the sample size calculation for T2DM patients was estimated based on the

expected decrease of the mean CAL of 1.2 mm, over three months after the periodontal therapy [37]. Given a power of 0.96, $\alpha < 0.05$ and $\beta < 0.1$, at least 10 patients were required for the study. In the present study, the decrease of the mean CAL of 1.36 (SD 1.09) mm was estimated in three months after the periodontal surgery among the final sample of 10 patients, expressing the power 0.89, $\alpha < 0.05$ and $\beta < 0.1$.

There was no difference between those patients who dropped out from the study and those who completed it, with respect to the baseline parameters of DM and of periodontal health.

4. RESULTS

4.1. Description of the T1DM and T2DM patients according to the parameters of diabetes mellitus and smoking habit

T2DM patients were significantly ($p < 0.05$) older than T1DM patients; the mean duration of the DM was significantly ($p < 0.05$) longer and the mean HbA1c values were higher in T1DM group, as compared to the T2DM group. Smoking was significantly ($p < 0.05$) more frequent among the patients with T1DM than among the patients with T2DM.

The data with the parameters of diabetes mellitus and smoking habit among T1DM and T2DM patients is presented in Table 1 in the publication Pranckeviciene et al. (2014).

4.2. Description of periodontal parameters of T1DM and T2DM patients

As shown in Table 2 presented in the publication Pranckeviciene et al. (2014), the mean and relative values of all the estimated periodontal parameters were significantly ($p < 0.05$) higher in T2DM group-indicating more severe periodontal pathology among the patients with T2DM.

Relations of the periodontal parameters with T1DM and T2DM patients' age, duration of diabetes, metabolic control, smoking and oral hygiene are presented in the Tables 3 and 4 in the publication Pranckeviciene et al. (2014).

Tables 3 and 4 demonstrate that the estimated periodontal parameters were related to the patients'age and oral hygiene level in both T1DM and T2DM groups, for those older than 45 years and with DI-S > 1 the periodontal disease was more severe. In T1DM group, the DM duration > 12 years had a negative impact on most of the estimated periodontal parameters

as well. No significant ($p > 0.05$) correlation between the periodontal estimates and the HbA1c levels was observed in both groups of DM subjects.

Moreover, the T2DM smokers had significantly ($p < 0.05$) lower mean BOP and CAL values than non-smokers.

4.3. Prediction of severe periodontal destruction in diabetic patients

As shown in Table 5 presented in the publication Pranckeviciene et al. (2014) the significant predictors of severe periodontal disease were the type of DM, duration of DM as well as bleeding on probing and oral hygiene level expressed by DI-S index.

Thus, for T2DM patients, the risk of developing severe periodontitis was two times higher than for T1DM patients ($p < 0.05$).

Long duration of DM had almost a twofold risk, while the periodontal parameters DI-S (> 1) and extensive BOP (> 50 %) had a threefold risk to develop severe periodontal disease ($p < 0.05$). However, the increased HbA1c (> 7 %) did not seem to influence the course of periodontitis ($p > 0.05$).

4.4. Effect of periodontal surgery on the periodontal parameters in T1DM and T2DM patients

There was a significant ($p < 0.05$) improvement of all estimated periodontal parameters in both T1DM and T2DM patient groups. The mean values of the examined sites with DI-S > 1; PPD > 5 mm, CAL ≥ 6 mm, BOP > 50 % decreased significantly ($p < 0.05$) in both groups of the diabetic patients during the entire follow up period (see, Figure 2 in the publication Pranckeviciene et al. (2016)). Only the mean CAL ≥ 6 mm value of T2DM patients did not change after 3 months, but after 6 and 12 months it improved significantly ($p < 0.05$). The oral hygiene status of all diabetic patients expressed by DI-S index improved significantly ($p < 0.05$) after the periodontal surgery and remained so during 12 months of the follow up.

4.5. Effect of periodontal surgery on the glycaemia control in T1DM and T2DM patients

The mean (SD) of HbA1c of T1DM patients was 8.3 (SD 0.8) and remained nearly the same through the entire study period: 8.1 (SD 0.8), 8.1 (SD 0.8) and 8.1 (SD 0.9), after three, six and twelve months, respectively. However, the glycaemia control of T2DM patients improved significantly (p

< 0.05) after the periodontal surgery and remained so during 12 months after the periodontal therapy. Thus, the baseline mean HbA1c of T2DM patients was 7.6 (SD 0.9); and after three, six and twelve months it was 6.8 (SD 0.9), 6.9 (SD 0.9), and 6.7 (SD 0.8), respectively ($p < 0.05$).

The mean reduction of HbA1c during the follow up period was significant ($p < 0.05$) when the baseline values were compared with the values obtained 3, 6 and 12 months after the periodontal therapy ($p < 0.05$). It was 0.86 (SD 0.72), 0.74 (SD 0.64) and 0.89 (SD 0.68), respectively (see, Fig. 3 in the publication Pranckeviciene et al. (2016)).

A statistically significant ($p < 0.05$) correlation between the mean reduction of HbA1c and CAL values in T2DM patients, when compared the baseline data with the data obtained 12 months after periodontal surgery, was observed, thus indicating a relationship between the improvement of periodontal status and metabolic control of these patients (see, Fig. 4 in the publication Pranckeviciene et al. (2016)).

4.6. Comparison of periodontal parameters between diabetic patients and their non-diabetic controls before and one year after the periodontal surgery

The mean paired differences of T2DM patients and their non-diabetic matched pairs were not significant ($p > 0.05$), for all periodontal parameters (PPD, CAL, BOP) at baseline and during the entire study period (see, Table 1 in the publication Pranckeviciene et al. (2016)). However, T1DM patients and their matched controls differed at baseline and after 3, 6 and 12 months with respect to CAL (the controls had significantly ($p < 0.05$) lower mean CAL values) and to PPD (the controls had significantly ($p < 0.05$) lower mean PPD values in 6 months after the periodontal surgery). Comparison of the changes of all periodontal parameters after 12 months of the follow up period showed that no significant ($p > 0.05$) differences were observed between the diabetic patients and their matched controls (see, Table 1 in the publication Pranckeviciene et al. (2016)).

CONCLUSIONS

1. Severity of the periodontal disease (measured by dental plaque index, bleeding on probing, periodontal pocket depth, clinical attachment loss and gingival recessions) was more pronounced in the patients with type 2 diabetes mellitus.

2. Such factors as aging, longer duration of diabetes mellitus, diagnosis of type 2 diabetes mellitus along with impaired oral hygiene had a negative effect on the periodontal status of diabetic patients.
3. High dental plaque index and bleeding on probing were significant predictors of severe periodontitis among diabetic patients.
4. Periodontal surgery positively affected periodontal health of both diabetic patients and their non-diabetic controls.
5. Periodontal surgery had a positive effect on the glycaemia control of type 2 diabetic patients. However, there was no positive effect of periodontal surgery on the glycaemia control of type 1 diabetic patients.

CLINICAL RECOMMENDATIONS

Diabetes mellitus increases the risk of development and progression of chronic periodontitis. On the other hand, severe periodontal destruction, especially in the case of type 2 diabetes mellitus, can negatively affect glycaemia control and lead to the development of various complications of diabetes mellitus. Surgical periodontal treatment is effective in both diabetic and non-diabetic patients. Moreover, reduction of the inflammation in the periodontium is likely to lead to the better control of diabetes mellitus and even to better glycaemia control (especially in the case of type 2 diabetes mellitus). According to the results of the present study, we recommend:

1. Regular periodontal examination should be a part of the treatment plan and follow-up of the diabetic patients.
2. Proper oral hygiene is a very important factor for the periodontal health. Education of diabetic patients of suitable oral hygiene methods and regular visits to the dental hygienist should be a part of the treatment plan.
3. In case of periodontitis, a periodontal treatment (non-surgical or surgical) according to the indications, should be recommended for diabetic patients.
4. In order to maintain proper glycaemia control, diabetic patients should be advised to the periodontal examination for the need of periodontal treatment.
5. Older patients with severe periodontal destruction should be advised to examination of endocrinologist for evaluation of metabolic control of diabetes mellitus.

CURRICULUM VITAE

Alma Pranckevičienė was born in 1980 in Kaunas, Lithuania.

Education:

In 1999 finished Vincas Kudirka Secondary School.
In 1999-2004 studied odontology at Kaunas University of Medicine and became a Master of Odontology, Odontologist.
In 2004-2005 completed an intership at the Šilainių Outpatient Clinic.
In 2005-2009 studied the residency of periodontology at the Departament of Dental and Oral Pathology at Kaunas University of Medicine and acquired the specialization of periodontologist.
In 2010-2016 studied PhD at the Departament of Dental and Oral Pathology of Lithuanian University of Health Sciences (research field-chronic periodontitis and diabetes mellitus).

Publications:

1. Žibaitė A, Vaitkevičienė I, Pranckevičienė A, Paliūnaitė R. (2013). The influence of smoking on inflammation of periodontal tissues among patients with type 1 diabetes mellitus. Baltic Endocrynology. Vilnius: Medicininės informacijos centras. 7(1): 8-14.
2. Pranckeviciene A, Siudikiene J, Ostrauskas R, Machiulskiene V. (2014). Severity of periodontal disease in adult patients with diabetes mellitus in relation to the type of diabetes. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 158(1): 117-23.
3. Pranckeviciene A, Siudikiene J, Ostrauskas R, Machiulskiene V. (2016). Long-term effect of periodontal surgery on oral health and metabolic control of diabetics. Clin Oral Invest. DOI 10.1007/s00784-016-1819-y.

Poster presentation:

1. Pranckeviciene A, Siudikiene J, Ostrauskas R, Machiulskiene V. Long-term periodontal status and glycemic control in adult patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, in response to periodontal treatment. From June 3-6, 2015 at Europerio8 conference of the European Federation of Periodontology, London, UK.

Educational book for odontology students:

1. Renata Šadzevičienė, Aistė Matijošaitytė, Jolanta Siudikienė, Ingrida Pacauskienė, Gediminas Žekonis, Alma Pranckevičienė, Ieva Oniūnaitė. Burnos pokyčiai sergant vidaus ligomis. Mokomoji knyga. LSMU Leidybos namai, Kaunas 2013.

Membership:

1. Member of the Society of the Lithuanian Periodontologists.

Working places:

1. Assistant at the Departament of Dental and Oral Pathology at Lithuanian University of Health Sciences.
2. Periodontologist at the Kaunas Silainiu Outpatient Clinic, Eudenta and ROC Private Dental Clinics.

PADĖKA

Už pagalbą rengiant šią disertaciją dėkoju mokslinio darbo vadovei profesorei Vitai Mačiulskienei, docentei Jolantai Siudikienei, daktarui Rytui Ostrauskui, daktarei Ritai Šulcaitei, docentei Pajautai Paipalienei, docentei Nomedai Basevičienei, matematikei Irenai Nedzelskienei, gydytojai rezidentei Aušrai Žibaitei, gydytojai odontologei Rūtai Turčinskienei, savo šeimos nariams.