

# Bidirectional Relationship Between Diabetes Mellitus and Periodontitis: Review

## Diabetes Mellitus ve Periodontitis Arasındaki Çift Yönlü İlişki

Dr. Ela Tules FIRAT,<sup>a</sup>  
Dr. Ahmet DAĞ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Periodontoloji AD,  
Dicle Üniversitesi  
Dış Hekimliği Fakültesi, Diyarbakır

Geliş Tarihi/Received: 07.01.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 02.04.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Ela Tules FIRAT  
Dicle Üniversitesi  
Dış Hekimliği Fakültesi,  
Periodontoloji AD, Diyarbakır,  
TÜRKİYE/TURKEY  
elakadiroglu@hotmail.com

**ÖZET** Diyabetik hastalarda birçok oral değişiklik meydana gelmektedir. Diyabetin periodonsiyum üzerindeki etkileri ise halen araştırılmaktadır. Diyabetin periodonsiyum üzerine spesifik etkileri hakkında kesin sonuçlara varmak güç olmasına rağmen kötü ağız hijyeni olan diyabetik hastalarda çok şiddetli jinvial enflamasyon, derin periodontal cepler, hızlı kemik kayıpları ve periodontal abseler sıklıkla meydana gelir. Son çalışmalarda, kontrol altına alınamayan veya zayıf kontrollü diyabette, periodontitisi kapsayan şiddetli enfeksiyon ve enfeksiyona artmış duyarlılık olduğu ileri sürülmektedir. Çalışmalar diyabetin, periodontal hastalığın gelişmesi için yaklaşık 3 kat fazla risk taşıdığını ve periodontitisin, artık lokalize oral bir enfeksiyondan çok, kişinin sistemik fizyolojisini değiştiren kronik subklinik bir enfeksiyon olduğunu göstermektedir. Periodontal hastalıkların, nöropati, nefropati, retinopati ve mikro/makrovasküler hastalıkların yanında diyabetin altıncı komplikasyonu olduğu rapor edilmiştir. Her iki hastalığın birer kronik subklinik enfeksiyon olması düşüncesine dayanarak, periodontitis ve diyabetin lokal ve sistemik seviyede artmış enflamatuvar yanıtı içeren ortak bir patogenezi paylaştığı düşünülmektedir. Bununla ilgili olarak, son zamanlarda, diyabet ve periodontitis arasında çift yönlü ilişki olduğunu ileri süren çalışmalar yayınlanmaktadır. Diyabetin, periodonsiyum üzerindeki asıl etkisi, konağın immünoenflamatuvar reaksiyonlarında ve doku homeostazında değişiklik yapmasıdır. Diyabet hastalarında monosit ve makrofajlardaki artmış yanıtın, periodonsiyumda immün hücreler üzerinde seviyesi yükselmiş olan ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE; advanced glycated end-products) AGE reseptörleriyle etkileşimi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Diğer yandan, kronik gram-negatif periodontal enfeksiyonların insülin direncini artırarak glisemik kontrol üzerinde olumsuz etkisi olduğu ileri sürülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus, tip 2; periodontitis

**ABSTRACT** Numerous oral changes have been described in diabetics. The influence of diabetes on the periodontium has been thoroughly investigated. Although it is difficult to make definitive conclusions about the specific effects of diabetes on periodontium, very severe gingival inflammation, deep periodontal pockets, rapid bone loss, and frequent periodontal abscesses often occur in diabetic patients with poor oral hygiene. Recent studies suggest that uncontrolled or poorly controlled diabetes is associated with an increased susceptibility and severity of infections including periodontitis. Studies showed that subjects with type 2 diabetes had approximately threefold increased odds of having periodontitis compared with non-diabetics. Recent data indicate periodontitis is much more than a localized oral infection. It is a chronic subclinical infection that may cause changes in systemic physiology. Periodontal disease has been reported as the sixth complication of diabetes, along with neuropathy, nephropathy, retinopathy, and micro- and macrovascular diseases. Both diseases are thought to share a common pathogenesis that involves an enhanced inflammatory response that can be observed at the local and systemic level. Many studies have been published describing the bidirectional interrelationship between diabetes and periodontal disease. The main influences of diabetes on periodontal disease appear to be related to alterations in host immunoinflammatory reactions and tissue homeostasis. The increased response of monocytes and macrophages from diabetic patients may be related to the interaction of elevated levels of advanced glycated end-products (AGEs) in the periodontium with AGE receptors on these immune cells. However, chronic gram-negative periodontal infections increase insulin resistance and negatively impact glycemic control.

**Key Words:** Diabetes mellitus, type 2; periodontitis

**D**iabetes mellitus (DM), insülin sekresyonunda eksiklik veya insülin rezistansı ve yüksek kan glukozunu kompanse edecek kadar insülinin sekrete edilememesine bağlı olarak gelişen uygunsuz hiperglisemi ve çeşitli metabolizma bozukluğu ile seyreden bir klinik sendromdur.<sup>1</sup>

Dünyada 171 milyon civarında diyabet hastasının olduğu ve bu rakamın 2030 yılında 366 milyona yükselebileceği hesaplanmaktadır. DM prevalansındaki dramatik artış, genetik faktörler yanında yaşam süresinin uzaması, obezite ve fiziksel inaktivitenin önemli bir sonucudur.<sup>2</sup>

Tip 2 diyabetin patogenezinin beta-hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur. Hepatik glukoz üretim artışının primer defekt olduğunu gösteren bulgular azdır. İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci asıl nedeni oluşturur. Fakat Tip 2 diyabetin ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden beta-hücre fonksiyon bozukluğundan veya insülin direncinden hangisinin primer olarak sorumlu olduğu güncel bir tartışma konusudur. Bunun yanında, beta-hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci arasında bir etkileşimin olduğu ve her ikisinin de patogenezinde birlikte rol aldığı da ileri sürülmektedir.<sup>3-5</sup>

## DIYABETİN ORAL KOMPLİKASYONLARI

Diyabette, birçok oral değişiklik meydana gelmektedir; şelilozis, mukozal kuruluk ve çatlama, ağızda ve dilde yanma, yetersiz tükürük akışı, oral mikroflorada kandida albicans, hemolitik streptokok ve stafilokokların baskın olması, jinjival büyümeye eğilim, sapsız veya saplı jinjival polipler, polipoid jinjival proliferasyonlar, abse formasyonu, periodontitis ve dişlerin kaybı gibi birçok değişiklik açıklanmıştır.<sup>6</sup>

## DIYABETİN PERIODONSİYUM ÜZERİNE ETKİSİ

Diyabetin periodonsiyum üzerine spesifik etkileri hakkında kesin sonuçlara varmak güç olmasına rağmen kötü ağız hijyeni olan diyabetik hastalarda çok şiddetli jinjival inflamasyon, derin periodontal cep-



**RESİM 1:** Hastanın periodontal tedavi öncesi intraoral fotoğrafı; kliniğimize diş etlerindeki rahatsızlık nedeni ile başvurduğunda hiçbir rahatsızlığının olmadığını ifade eden hastamızın, periodontal durumu diyabetli hastalardaki ile benzerlik gösterdiğinden dolayı Dicle Üniversitesi Dahiliye Anabilim Dalına yönlendirdik. Yapılan tetkikler sonucunda hastamıza Tip 2 diabetes mellitus teşhisi konuldu.



**RESİM 2:** Hastanın periodontal tedavi sonrası intraoral fotoğrafı.

ler, hızlı kemik kayıpları ve periodontal apseler sıklıkla meydana gelir (Resim 1, 2).

Son çalışmalarda, kontrol altına alınamayan veya zayıf kontrollü diyabette periodontitis kapsayan şiddetli enfeksiyon ve enfeksiyona artmış duyarlılık olduğu ileri sürmektedir.<sup>6</sup>

Diyabet, jinjivite ve periodontal ceplere neden olmamaktadır, fakat periodontal dokuların lokal faktörlere yanıtını değiştirip, kemik kaybını hızlandırmakta ve periodontal dokuların iyileşmesini geciktirmektedir. Diyabetiklerde sık gelişen periodontal abseler, periodontal hastalığın önemli bir özelliğidir. Bazı çalışmalarda, diyabet ve jinjival inflamasyon arasında önemli bir ilişki bulunmaması-

na karşın birçok çalışmada, diyabetli hastada jinjival inflamasyonun prevalansının ve şiddetinin yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>6,7</sup> Son yıllarda, periodontitisin diyabetin komplikasyonlarından biri olduğu araştırmacılar tarafından kabul gören ortak bir hipotezdir.<sup>8-10</sup>

Periodontitisin, artık lokalize oral bir enfeksiyondan çok, kişinin sistemik fizyolojisini değiştiren kronik subklinik bir enfeksiyon olduğu ileri sürülmektedir.<sup>11</sup> Çalışmalarda, diyabetin periodontal hastalığın gelişmesi için 2-3 kat fazla risk taşıdığı gösterilmiştir.<sup>12,13</sup> Son yıllarda yapılan bir çalışmada, Tip 2 diyabetli hastada periodontal hastalığın %60, diyabeti olmayan kişilerde ise %36 oranında olduğu bildirilmiştir. "Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)" verilerine göre ataçman kaybı ve cep derinliğinin diyabeti olanlarda sırasıyla %11.4 ve %4.9, diyabeti olmayanlarda ise %5.8 ve %1.6 olduğu rapor edilmiştir.<sup>14</sup>

Yapılan başka bir çalışma ise periodontitis ve diyabet arasındaki çift yönlü ilişkiden söz etmektedir.<sup>11</sup> Her iki hastalığın birer kronik subklinik enfeksiyon olması düşüncesine dayanarak, periodontitis ve diyabetin lokal ve sistemik seviyede artmış inflamatuvar yanıtı içeren ortak bir patogenezi paylaştığı düşünülmektedir.<sup>15-18</sup>

Diyabetin periodonsiyumu etkileme mekanizması retinopati, nöropati, nefropati, mikrovasküler hastalıklar ve iyileşmede değişiklik gibi diyabetin klasik komplikasyonlarının patofizyolojisi ile paralel olduğundan dolayı periodontitisin diyabetin 6. komplikasyonu olduğu ileri sürülmektedir.<sup>19</sup> DM'nin periodonsiyum üzerindeki asıl etkisi, koşağın immünoinflamatuvar reaksiyonlarında ve doku homeostazında değişiklik yapmasıdır. Diyabet, periodontal enfeksiyonlara karşı nötrofil, monosit ve makrofajlar gibi savunma hücrelerinin fonksiyonunu değiştirir.<sup>10</sup> Nötrofillerin, diyabetik hastalarda yapışma, kemotaksis ve fagositik aktiviteleri azalmıştır. Bakterisidal aktivitedeki azalma bakteriyel proliferasyonla sonuçlanarak periodontal inflamasyon ve destrüksiyonu artırır.<sup>20,21</sup>

Nötrofil aktivitesindeki azalmanın aksine diyabet hastalarında monosit ve makrofajlar perio-

dontal enfeksiyona karşı tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin (IL)-6, IL-beta (IL- $\beta$ ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile sonuçlanan aşırı bir yanıt verirler.<sup>22-25</sup> Periodontal lezyonlardaki porphyromonas jinjivalis gibi potent bakteriyel ürünler, diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre daha fazla TNF- $\alpha$  üretimini uyandırır.<sup>22</sup> TNF- $\alpha$  insülin reseptör aktivasyonunu, insülin reseptörü tirozin kinaz substrat-1 (IRS-1)'in fosforilasyonunu baskılayarak inhibe eder ve böylece glukoz taşıyıcı proteinlerin translokasyonunu bloke ederek insülin direncine katkıda bulunur.<sup>26,27</sup> İnsülin direnci, glukozun hedef hücrelere transfer kapasitesinde azalmaya neden olduğundan dolayı hiperglisemi gelişir. AGE'ler (glukozun nonenzimatik olarak proteinlerle kimyasal bağlanması) doğrudan glukoz konsantrasyonu ile ilgili olarak hiperglisemi varlığında meydana gelir ve periodonsiyum dahil olmak üzere dokularda yüksek miktarda birikirler.<sup>28-30</sup> AGE'ler hücrelerde ve ekstraselüler matriks komponentlerinde önemli değişiklikleri indükledikleri için birçok diyabetik komplikasyonla birebir ilişkilidir. Anormal endotelial hücre fonksiyonu, kapiller büyüme ve damar proliferasyonu gibi değişiklikler bazı diyabetli hastaların aynı zamanda periodonsiyumunda da meydana gelir.<sup>31,32</sup>

Diyabet hastalarında monosit ve makrofajlardaki artmış yanıtın, periodonsiyumda immün hücreler üzerinde seviyesi yükselmiş olan AGE'lerin AGE reseptörleriyle etkileşimi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.<sup>29</sup>

AGE'ler, diyabetik komplikasyonlarda önemli rol oynamasının yanında ekstraselüler matriks aktivitesini değiştirirler.<sup>33</sup> Ayrıca AGE'lerin ve sitokinlerin serumdaki seviyeleri arttığı zaman diş eti oluşu sıvısı (DOS)'na geçebilmektedirler.<sup>24</sup> DOS'taki sitokin seviyeleri kötü glisemik kontrol varlığında da artmaktadır.<sup>34</sup> AGE'ler, diş eti oluşu sıvısında oksidatif stres yaparak vasküler değişikliğe neden olmaktadır. Ayrıca artmış sitokin seviyeleri, kötü glisemik kontrollü diyabet hastalarında, hızlı periodontal doku yıkımından sorumlu tutulmaktadır.<sup>29</sup> Hiperglisemik hastalarda aşırı serum glukozu da inflamatuvar mediyatörler gibi periodontal ceplere geçebilir.<sup>35,36</sup> Bunun subjinjival mik-

roflorayı değiştirerek artmış periodontal yıkımdan sorumlu olabileceği düşünülse de, yapılan çalışmalarda diyabetik olan ve olmayan hastalardaki subjinjival mikroflora arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir.<sup>37-39</sup>

Bununla beraber, DOS'taki yüksek glukoz konsantrasyonunun, fibroblastların ataçmanını ve yayılmasını önlediği ve böylece periodontal iyileşmeyi etkileyebileceği gösterilmiştir.<sup>40</sup> Periodonsiyumda ortaya çıkan AGE birikimi ile kan damarlarında meydana gelen değişiklikler, diyabetli hastada klasik makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara katılır.<sup>32</sup> Periodonsiyumdaki AGE formasyonu kollajen üzerinde oluşur ve kollajen çapraz bağını artırır. Yüksek çapraz bağlanmış kollajenler periodontal damar duvarında birikip, düşük dansiteli lipoproteinleri bağlayarak, aterom formasyonunu başlatır ve damar lümenini daraltır.<sup>11</sup> Damar düz kas hücreleri AGE'ler varlığında proliferasyon olarak damar duvarı kalınlığını artırır. Ek olarak, bazal membran kapillerlerinin de kalınlaşması ile periodonsiyumun oksijenlenmesi ve beslenmesi azalır. Bu durum dokunun damar desteğini azaltarak periodontitisin ilerlemesini ve homeostatik onarımı etkiler. Diyabette kollajen metabolizması önemli derecede bozulduğundan dolayı doku homeostazı ve yara iyileşmesi de etkilenmektedir. Periodonsiyumdaki kollajenin AGE'ye dönüşümü, normal doku döngüsünü inhibe etmektedir.<sup>29</sup> İlâveten, yeni kollajen oluşumu azalır ve kollajenaz gibi matriks metalloproteinazlar (MMP) yükselerek, iyileşme kapasitesinde önemli değişiklikler meydana gelir.<sup>41</sup> Kollajenin solublitesi, insülin tedavisi ve iyi glisemik kontrol ile normale dönebilmektedir.<sup>35</sup>

## PERİODONTİTİSİN DİYABET ÜZERİNE ETKİSİ

Periodontitisin diyabet üzerindeki etkisi incelendiğinde ise periodontal hastalıkların kronik sistemik inflamatuvar bir durum oluşturma potansiyeli olduğu ve kronik gram-negatif periodontal enfeksiyonların insülin direncini arttırarak glisemik kontrol üzerinde olumsuz etkisi olduğu ileri sürülmektedir.<sup>35,42</sup> İnflamatuvar mediyatörlerin, özellikle TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın lokal ve sistemik yayılmasının insülin direncini arttırdığı bildirilmiştir. Kronik pe-

riodontal enfeksiyonun insülin direncine bu sitokinlerin artmasına katkıda bulunarak neden olabileceği ve bu yolla diyabetin ortaya çıkması için de bir zemin hazırladığı ileri sürülmektedir.<sup>43</sup> İki yıl gibi uzun süreli bir çalışmada, periodontitisli Tip 2 diyabet hastalarının, periodontitisli olmayan Tip 2 diyabetik hastalara göre insülin direncindeki artışa bağlı olarak glisemik kontrolün 6 kat fazla kötüleşme riski olduğu belirtilmiştir.<sup>11</sup> İlâveten, periodontal patojenlerce uyarıldığında diyabet hastalarındaki monositlerin diyabeti olmayanlara göre 32 kat fazla TNF- $\alpha$  ürettiği belirtilmiştir.<sup>24</sup> Periodontal tedaviyi takiben ise periodontal inflamasyondaki azalmanın insülin direncini ve glisemik kontrolü etkileyebileceği hakkındaki mekanizma halen kesinlik kazanmamıştır.<sup>43</sup>

Sonuç olarak, diyabet ve periodontitis arasında ileri sürülen bu çift yönlü mekanizma nedeni ile diyabeti olan kişilerin en az 3 aylık, diyabeti olmayanların ise 6 aylık periyotlarla mutlaka uzman bir hekim tarafından periodontal muayenesinin yapılması tavsiye edilmektedir.

## PERİODONTİTİS VE DİYABET ARASINDAKİ ÇİFT YÖNLÜ İLİŞKİ

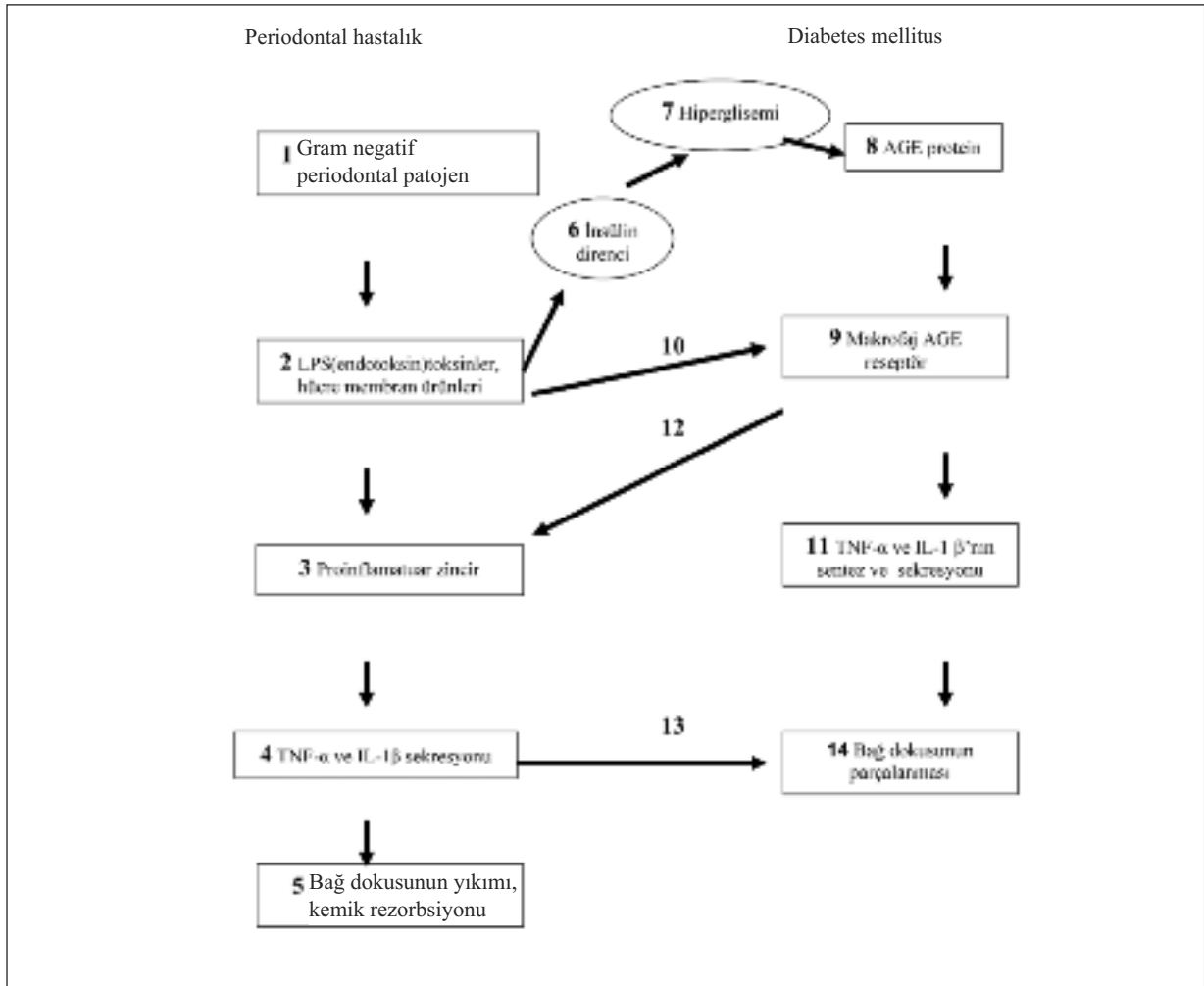
Periodontitis ve diyabet arasındaki çift yönlü ilişki Şekil 1'de özetlenmiştir.<sup>44</sup>

Şekil 1'de soldaki kolondan başlayarak periodontal hastalık ve diyabet arasındaki destrüktif yol aşağıda özetlendiği gibidir:

1. Gram-negatif organizmalar, periodontal dokulara yapışan virülans faktör olarak davranır ve konağın savunma mekanizmasını zayıflatır. Bu durum, organizmaların periodonsiyuma invaze olmasını ve kolonizasyonunu sağlar. Ayrıca kronik subjinjival enfeksiyonlar ile lipopolisakkarid, endotoksin, toksin ve hücre membran ürünlerinin salınımına neden olur.

2-4. Gram-negatif bakterilerin hücre duvarından salınan lipopolisakkarid endotoksin, IL-1, PGE<sub>2</sub>, TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi mediyatörlerin sentez ve sekresyonuyla başlayan inflamatuvar olaylar zincirini aktifleyerek konak yanıtını başlatır.

5. Periodonsiyumun bağ dokusundaki kollajenin parçalanması ve nihayet alveoler kemik rezorb-



ŞEKİL 1: Periodontal hastalık ile diabetes mellitus arasındaki olası çift yönlü mekanizma.

siyonu ve MMP'nin salınımı, inflamasyon ile birlikte başlayan sitokin üretiminin destrüktif bir döngüsü sonucudur.

6. Eş zamanlı olarak, periodonsiyumdaki konak yanıtını başlatan aynı LPS endotoksinler insülin aktivasyonunu baskılar ve tüm vücutta insülin direnci meydana gelir.

7. İnsülin baskılandığından dolayı kan akımındaki glukoz seviyesi düşürülemez ve hiperglisemi devam eder.

8. Hiperglisemi ve diyabetin kötü metabolik kontrolünden dolayı AGE formasyonu oluşur. AGE'ler kan hücrelerinde ve vasküler dokuda glikasyon denilen glukozun proteine kimyasal olarak irreversible, nonenzimatik bağlanması olup, yüksek

glukoz varlığında ilerleyici hızda birikir. AGE'lerin birikimi, diyabetin patojenik komplikasyonlarıyla ilişkilidir.

9. Endotel hücreler ve mononükleer fagositlerin, AGE'ler için RAGE denilen özel reseptörleri vardır. Bu reseptörler diyabette konağın inflamatuvar yanıtını ve alveoler kemiğin yıkımını artırır.

10. AGE başlangıçlı fagositik hücelere periodontal endotoksin saldırısı, AGE'ye olan yanıtın miktarını artırabilir ve böylece sitokin üretimi artır. Eş zamanlı olarak aynı periodontal endotoksin saldırısı insülin direncini indükler, böylece hiperglisemi siklusuna katkı sağlar.

11-12. Diyabetli hastada dolaşan monositler gram-negatif lipopolisakkarid endotoksine karşı

artmış inflammatuar yanıt olarak görev yapar ve periodontal hastalık yolundaki olaylarda artan TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi proinflammatuar sitokinlerin ve inflammatuar mediyatörlerin büyük miktarlarda salgınmasına neden olurlar.

**13.** Sistemik olarak salgılanan IL-1 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri DOS'ta yeteri kadar yüksektir, ki bundan dolayı sistemik yıkıcı zincire katkı sağlarlar.

**14.** Endotel hücrelerinde doruğa ulaşan olayların yıkıcı zinciri ile endotel hücreleri hiperperme-

abl hale gelir ve adezyon moleküllerinin damar duvarında birikmesi, fibroblastik kollajen üretimi ve bozulmuş polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisi sonucunda endotel hücrelerinin bazal membranında kalınlaşma meydana gelir.

### Teşekkür

*Bu makalenin hazırlanmasında değerli katkılarından dolayı Sayın Doç.Dr. Ali Kemal Kadiroğlu'na teşekkürlerimi sunarım.*

### KAYNAKLAR

- Masharani U. Diabetes mellitus & hypoglycemia. In: McPhee SJ, Papadakis MA, eds. Current Medical Diagnosis & Treatment. 46<sup>th</sup> ed. New York: The McGrawHill Companies Inc; 2007. p.1219-66.
- Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. N Engl J Med 2007;356(3):213-5.
- Altuntaş Y. The pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In: Yenigün M, ed. All Aspects of Diabetes Mellitus. 2<sup>nd</sup> ed. İstanbul: Nobel Tıp; 2001. p.219-36.
- Ayvaz G. The pathogenesis of diabetes mellitus. In: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar İ, Ünal S, eds. Internal Medicine. 2<sup>nd</sup> ed. Ankara: Güneş Bookstore; 2003. p.2295-6.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2005;28(28 Suppl 1):S37-42.
- Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Influence of systemic disease and disorders on the periodontium. In: Klokkevold PR, Mealey BL, Carranza FA, eds. Carranza's Clinical Periodontology. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002. p.208-9.
- Cianciola LJ, Park BH, Bruck E, Mosovich L, Genco RJ. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). J Am Dent Assoc 1982;104(5):653-60.
- Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. Ann Periodontol 2001;6(1):99-112.
- Nassar H, Kantarci A, van Dyke TE. Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. Periodontol 2000 2007;43:233-44.
- Southerland JH, Taylor GW, Moss K, Beck JD, Offenbacher S. Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease. Periodontol 2000 2006;40:130-43.
- Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. Ann Periodontol 2001;6(1):125-37.
- 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(3):260-7.
- Gustke CJ. Treatment of periodontitis in the diabetic patient. A critical review. J Clin Periodontol 1999;26(3):133-7.
- Mattout C, Bourgeois D, Bouchard P. Type 2 diabetes and periodontal indicators: epidemiology in France 2002-2003. J Periodontal Res 2006;41(4):253-8.
- Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. Lancet 1999;353(9165):1649-52.
- Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. J Dent Res 2000;79(1):49-57.
- Brownlee M. The pathological implications of protein glycation. Clin Invest Med 1995;18(4):275-81.
- Luger A, Scherthaner G, Urbanski A, Luger TA. Cytokine production in patients with newly diagnosed insulin-dependent (type I) diabetes mellitus. Eur J Clin Invest 1988;18(3):233-6.
- Löe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. Diabetes Care 1993;16(1):329-34.
- Manouchehr-Pour M, Spagnuolo PJ, Rodman HM, Bissada NF. Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. J Periodontol 1981;52(8):410-5.
- Iacono VJ, Singh S, Golub LM, Ramamurthy NS, Kaslick R. In vivo assay of crevicular leukocyte migration. Its development and potential applications. J Periodontol 1985;56(11 Suppl):56-62.
- 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.
- Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. Ann Periodontol 1996;1(1):821-78.
- Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, et al. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. J Periodontol 1997;68(2):127-35.
- Preshaw PM, Foster N, Taylor JJ. Cross-susceptibility between periodontal disease and type 2 diabetes mellitus: an immunobiological perspective. Periodontol 2000 2007;45:138-57.
- 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(1):97-102.
- Kanety H, Feinstein R, Papa MZ, Hemi R, Karasik A. Tumor necrosis factor alpha-induced phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1). Possible mechanism for suppression of insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of IRS-1. J Biol Chem 1995;270(40):23780-4.
- Mealey BL. Periodontal disease and diabetes. A two-way street. J Am Dent Assoc 2006;137 (Suppl):26-31.
- Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R, et al. 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.

30. Katz J, Bhattacharyya I, Farkhondeh-Kish F, Perez FM, Caudle RM, Heft MW. Expression of the receptor of advanced glycation end products in gingival tissues of type 2 diabetes patients with chronic periodontal disease: a study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR. *J Clin Periodontol* 2005;32(1):40-4.
31. Wautier JL, Guillausseau PJ. Diabetes, advanced glycation endproducts and vascular disease. *Vasc Med* 1998;3(2):131-7.
32. Seppälä B, Sorsa T, Ainamo J. Morphometric analysis of cellular and vascular changes in gingival connective tissue in long-term insulin-dependent diabetes. *J Periodontol* 1997;68(12):1237-45.
33. Brownlee M. Lilly Lecture 1993. Glycation and diabetic complications. *Diabetes* 1994;43(6):836-41.
34. Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT, et al. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1 beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol* 2004;75(9):1203-8.
35. Moritz AJ, Mealey BL. Periodontal disease, insulin resistance, and diabetes mellitus: a review and clinical implications. *Grand Rounds in Oral-Systemic Medicine* 2006;2:13-20.
36. Ficara AJ, Levin MP, Grower MF, Kramer GD. A comparison of the glucose and protein content of gingival fluid from diabetics and nondiabetics. *J Periodontal Res* 1975;10(3):171-5.
37. Zambon JJ, Reynolds H, Fisher JG, Shlossman M, Dunford R, Genco RJ. Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1988;59(1):23-31.
38. Sbordone L, Ramaglia L, Barone A, Ciaglia RN, Tenore A, Iacono VJ. Periodontal status and selected cultivable anaerobic microflora of insulin-dependent juvenile diabetics. *J Periodontol* 1995;66(6):452-61.
39. Thorstensson H, Dahlén G, Hugoson A. Some suspected periodontopathogens and serum antibody response in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1995;22(6):449-58.
40. Nishimura F, Takahashi K, Kurihara M, Takahiba S, Murayama Y. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. *Ann Periodontol* 1998;3(1):20-9.
41. Ryan ME, Ramamurthy S, Golub LM. Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment. *Curr Opin Periodontol* 1996;3:85-96.
42. Matthews DC. The relationship between diabetes and periodontal disease. *J Can Dent Assoc* 2002;68(3):161-4.
43. Sbordone L, Ramaglia L, Barone A, Ciaglia RN, Iacono VJ. Periodontal status and subgingival microbiota of insulin-dependent juvenile diabetics: a 3-year longitudinal study. *J Periodontol* 1998;69(2):120-8.
44. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol* 1998;3(1):51-61.