

Στοματολογικές εκδηλώσεις στον σακχαρώδη διαβήτη

**A. Ματιάκης
T. Διδάγγελος**

Περίληψη

Στις στοματολογικές εκδηλώσεις ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη υπάγονται η περιοδοντική νόσος, η ξηροστομία, οι λοιμώξεις, ο ομαλός λειχήνας του βλεννογόνου του στόματος και η στοματοδυνία. Οι στοματολογικές εκδηλώσεις στον Σακχαρώδη Διαβήτη έχουν αποκτήσει ένα ιδιαίτερο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια καθώς ενδέχεται να υπάρχει μία αμφίδρομη σχέση μεταξύ αυτών και του ΣΔ. Από τη μία πλευρά υπάρχουν αρκετές επιδημιολογικές, προοπτικές και διασταυρούμενες μελέτες, οι οποίες δείχνουν ότι ο Σακχαρώδης Διαβήτης (τύπου 1 και 2) αποτελεί έναν ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της περιοδοντίτιδας (η οποία αποτελεί και τη σημαντικότερη εκδήλωση), αλλά και των υπολοίπων εκδηλώσεων. Από την άλλη πλευρά η περιοδοντίτιδα έχει ενοχοποιηθεί για την επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε άτομα με διαβήτη. Οι μηχανισμοί και για τις δύο καταστάσεις δεν έχουν απόλυτα διευκρινισθεί. Επιπρόσθετα, υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι η σοβαρότητα της περιοδοντίτιδας σχετίζεται και με τη βαρύτητα των διαβητικών επιπλοκών.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να μελετήσει την πρόσφατη βιβλιογραφία, η οποία αφορά στις στοματικές εκδηλώσεις του Σακχαρώδους Διαβήτη, τους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς καθώς και στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η καλή ρύθμιση του διαβήτη συμβάλλει σημαντικά στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης των στοματολογικών εκδηλώσεων.

Συνεπώς, συνιστάται η καλή συνεργασία μεταξύ ασθενών, οδοντιάτρων και διαβητολόγων, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβήτη και των επιπλοκών του.

Στοματολογικές εκδηλώσεις επί σακχαρώδους διαβήτη

Πολλές φορές στην καθ' ημέρα κλινική πράξη έχει συμβεί ένας οδοντίατρος να παραπέμπει στον παθολόγο ένα άτομο με την υπόνοια του διαβήτη, απλά και μόνο επειδή εξέτασε τη στοματική κοιλότητα και ειδικότερα την κατάσταση των δοντιών και των ούλων. Τα άτομα αυτά μέχρι και τη στιγμή της εξέτασης ήταν ανυποψίαστα για την ύπαρξη του διαβήτη. Επιπρόσθετα, οι στοματολογικές εκδηλώσεις του Σακχαρώδους Διαβήτη (ΣΔ) και ειδικότερα η ύπαρξη περιοδοντίτιδας, εμφανίζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον αφού μπορούν πολλές φορές να αποτελέσουν έναν γρήγορο, χρήσιμο και εύκολο δείκτη του επιπέδου ρύθμισης της γλυκόζης του αίματος των ατόμων με διαβήτη στην καθ' ημέρα κλινική πράξη και να

**Διαβητολογικό Τμήμα,
Α' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, ΑΠΘ,
Θεσσαλονίκη**

θέσουν την υποψία ύπαρξης και άλλων διαβητικών επιπλοκών, μη-διαγνωσμένων μέχρι τη στιγμή της εξέτασης.

Στις στοματολογικές εκδηλώσεις του Σακχαρώδους Διαβήτη υπάγονται: η περιοδοντική νόσος, η ξηροστομία, λοιμώξεις, ο ομαλός λειχήνας του βλεννογόνου του στόματος και η στοματοδυνία¹.

Περιοδοντική νόσος

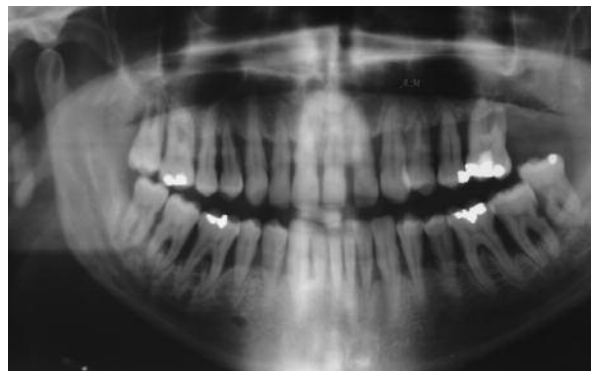
Η Περιοδοντική Νόσος (ΠΝ) αποτελεί ίσως τη σοβαρότερη επιπλοκή επί Σακχαρώδους Διαβήτη (ΣΔ) όσον αφορά στη στοματική κοιλότητα και έχει θεωρηθεί ως η έκτη σε συχνότητα επιπλοκή του διαβήτη². Η ΠΝ περιλαμβάνει την ουλίτιδα και την περιοδοντίτιδα. Η ουλίτιδα (φλεγμονή των ούλων) χαρακτηρίζεται από ούλα ερυθρά και οίδηματώδη που εύκολα αιμορραγούν κατά την άσκηση μηχανικής πίεσεως, όπως συμβαίνει κατά τη μάσηση σκληρών τροφών ή κατά το βούρτσισμα των δοντιών. Η διαδικασία μπορεί να αντιστραφεί με την καλή υγιεινή του στόματος. Όταν η φλεγμονή αυτή επεκταθεί στους υπόλοιπους περιοδοντικούς ιστούς και αργότερα με την καταστροφή και του φατνιακού οστού, δημιουργείται ο περιοδοντικός θύλακος που οδηγεί στη φατνιολυσία και στην κινητικότητα των δοντιών. Ο θύλακος δεν είναι αντιληπτός σε αρχικά στάδια με απλή επισκόπηση και πρέπει να διενεργείται η δοκιμασία εισόδου της περιοδοντικής μύλης στον θύλακο από τον οδοντίατρο, επειδή το βάθος του θύλακου χαρακτηρίζει και τη σοβαρότητα της ΠΝ. Η περιοδοντίτιδα καθίσταται προοδευτικά επιδεινούμενη με αργό ρυθμό, αλλά η καταστροφή των ιστών η οποία επιτελείται, είναι μη αντιστρεπτή διαδικασία. Σε προχωρημένα στάδια παρατηρείται η αύξηση του βάθους του θύλακου, η οποία συμβαίνει λόγω της χαλάρωσης του περιοδοντικού συνδέσμου, αλλά και της παράλληλης και συνεχιζόμενης απορρόφησης του φατνιακού οστού. Αποτέλεσμα των ανωτέρω είναι η κινητικότητα του δοντιού. Επίσης, χαρακτηριστική είναι η μετακίνηση των δοντιών προστομακά καθώς και η κακοσμία του στόματος. Αν η περιοδοντίτιδα δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως, οδηγεί στην απώλεια των δοντιών^{3,4,5,6}. Συνοπτικά, η προχωρημένη περιοδοντίτιδα χαρακτηρίζεται από οίδημα, ερυθρότητα, αιμορραγία και υποχώρηση των ούλων, με ταυτόχρονη αποκάλυψη της ρίζας του δοντιού (ακρορριζική υποχώρηση του επιθηλίου, φατνιολυσία), κινητικότητα των δοντιών, και τελικά απώλειά τους (Εικόνες 1, 2, 3).



Εικόνα 1. Περιοδοντίτιδα. Διακρίνεται η φατνιολυσία.



Εικόνα 2. Περιοδοντίτιδα. Φατνιολυσία και προστομακή μετατόπιση των δοντιών. Διακρίνονται εναποθέσεις τρυγίας στους κάτω τομείς (ίδιος ασθενής).



Εικόνα 3. Η πανοραμική ακτινογραφία του προηγούμενου ασθενούς. Διακρίνονται χαρακτηριστική φατνιολυσία καθώς και μεσορριζικοί θύλακοι.

Συσχέτιση περιοδοντικής νόσου και Σακχαρώδους Διαβήτη

Η σχέση μεταξύ διαβήτη και περιοδοντίτιδας έχει μελετηθεί εκτενώς για περισσότερα από 50 χρόνια⁷. Ο ΣΔ τύπου 1 και 2 αυξάνει την επίπτωση, τον επιπολασμό, τον κίνδυνο για εμφάνιση ΠΝ (πε-

ρίτου τριπλάσιος έναντι μη διαβητικών) και τη βαρύτητα της ΠΝ⁸. Ωστόσο, το ερώτημα αν και κατά πόσο ο ΣΔ από μόνος του μπορεί να οδηγήσει ή να επιδεινώσει την ΠΝ και αντίστροφα, αν η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΠΝ δύναται να βελτιώσει τον μεταβολικό έλεγχο στον ΣΔ, δεν έχει απαντηθεί μέχρι σήμερα επαρκώς και οι παθογενετικοί μηχανισμοί δεν έχουν διευκρινισθεί απόλυτα.

Ιδιαίτερα την τελευταία εικοσαετία έχουν δημοσιευθεί αποτελέσματα πολλών κλινικών μελετών που προσπαθούν να τεκμηριώσουν τη σχέση και τους παθογενετικούς μηχανισμούς ανάμεσα στην ΠΝ και τον ΣΔ^{9,10}.

Μια πρώτη τεκμηρίωση της σχέσης μεταξύ ΠΝ και ΣΔ προέκυψε από μακράς διάρκειας, αναδρομική, διασταυρούμενη μελέτη (longitudinal, retrospective, cross-sectional) Ινδιάνων της φυλής PIMA, στην οποία διαπιστώθηκε υψηλότερος επιπολασμός ΠΝ σε διαβητικούς έναντι μη διαβητικών¹¹. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε από προοπτική μελέτη των μελών της ίδιας φυλής όπου η επίπτωση της ΠΝ σε διαβητικούς ήταν 2,6 φορές υψηλότερη από ό,τι σε μη διαβητικούς¹². Επόμενες μελέτες βασίστηκαν στη σχέση ΣΔ και ΠΝ υπό την επίδραση και άλλων παραγόντων οι οποίοι επηρεάζουν την εγκατάσταση, βαρύτητα και πρόγνωση της ΠΝ όπως είναι η ηλικία, το φύλο, η οδοντική πλάκα, η τρυγία, χωρίς να γίνει δυνατή η εξήγηση της αύξησης της εμφάνισης της ΠΝ επί διαβητικών σε σχέση με τους προαναφερθέντες παράγοντες (π.χ. αύξηση περιοδοντικής νόσου παρά την ελαττωμένη τρυγία)¹³.

Στη μελέτη NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) στις ΗΠΑ παρατηρήθηκε ότι σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και HbA1c > 9%, η συχνότητα σοβαρής ΠΝ υπήρξε σημαντικά μεγαλύτερη έναντι μη διαβητικών (OR 2,90; 95% CI 1,40, 6,03)¹⁴.

Επιπρόσθετα, σε προοπτικές μελέτες αποδεικνύεται ότι ο πτωχός γλυκαιμικός έλεγχος συνδέεται ισχυρά με την απώλεια πρόσφυσης του περιοδοντικού συνδέσμου καθώς και με την απώλεια φατνιακού οστού, ευρήματα που χαρακτηρίζουν την ΠΝ^{15,16} χωρίς να υποτιμάται όμως και ο ρόλος της τρυγίας (που συνδέεται αιτιοπαθογενετικά με την περιοδοντίτιδα), ώστε επί απουσίας τρυγίας να εμφανίζεται ελάχιστη διαφορά στην ύπαρξη ΠΝ ακόμη και σε διαβητικούς με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο^{17,18}.

Ο κύριος αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός, ο οποίος εμπλέκεται τόσο στον ΣΔ όσο και στην ΠΝ και φαίνεται ότι αποτελεί και τον συνδετικό κρίκο

μεταξύ τους, είναι η φλεγμονή. Στην προκειμένη περίπτωση η φλεγμονώδης αντίδραση είναι δυνατόν να προέρχεται από δύο πηγές, τον ΣΔ και την ΠΝ. Κατ' αρχάς, πρέπει να διευκρινιστεί ότι η περιοδοντική νόσος είναι κυρίως μικροβιακής αιτιολογίας, οφειλόμενη σε μικρόβια της χλωρίδας του στόματος και συνεπώς συμβάλλει στη δημιουργία φλεγμονώδους αντίδρασης (τοπικής ή και γενικευμένης). Η βαρύτητα της κλινικής εικόνας και η πρόγνωσή της καθορίζεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ των μικροβίων και των αμυντικών μηχανισμών του ασθενούς³. Η σοβαρή ΠΝ προσβάλλει το 10%-15% του ενήλικου πληθυσμού όπως προκύπτει από πολλές μελέτες^{19,20,21}.

Η μετρίου βαθμού ΠΝ είναι αρκετά συχνή και προσβάλλει το 40%-60% των ενηλίκων. Συνεπώς, η ΠΝ αποτελεί μία αρκετά συχνή και πολλές φορές αδιάγνωστη φλεγμονώδη κατάσταση της στοματικής κοιλότητας.

Από την άλλη πλευρά ο ΣΔ και ιδιαίτερα ο αργόρυθμος ΣΔ προκαλεί μία χαμηλού βαθμού φλεγμονώδη αντίδραση σε ολόκληρο τον ανθρώπινο οργανισμό. Επιπρόσθετα, πιθανόν και στον ίδιο ασθενή, όπως έχει παρατηρηθεί επί ΣΔ, η φλεγμονώδης αντίδραση να είναι διαφορετικού βαθμού σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και να επηρεάζεται από γενετικούς, επιγενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Ωστόσο, σε σύγκριση με τις πολλές δημοσιεύσεις, οι οποίες αφορούν τη μελέτη των μηχανισμών της φλεγμονής και τη σχέση τους με τον ΣΔ και την ΠΝ, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες οι οποίες να ερευνούν τη σχέση μεταξύ στοματικής μικροβιακής χλωρίδας και ΣΔ. Σε δύο μελέτες παρατηρήθηκε σε μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με ΣΔ αποικισμός με *Porphyromonas gingivalis* και *Prevotella intermedia*^{22,23}.

Στην επιδείνωση της περιοδοντικής νόσου επί σακχαρώδους διαβήτη συμβάλλουν οι ακόλουθοι μηχανισμοί:

- Η αυξημένη οξειδωτική καταπόνηση
- Η αυξημένη παραγωγή προϊόντων γλυκοζυλίωσης
- Η μειωμένη λειτουργικότητα των πολυμορφωπύρηνων λευκοκυττάρων
- Η διαταραχή της σύνθεσης του κολλαγόνου που μεταξύ των άλλων οδηγεί σε μειωμένη επούλωση ικανότητα^{24,25}

Η μειωμένη λειτουργικότητα των πολυμορφωπύρηνων λευκοκυττάρων του διαβητικού ασθενούς αφορά στη χημειοταξία, φαγοκυττάρωση και στην ικανότητα προσκολλησίσεως των πολυμορφωπύρη-

νων που οδηγεί στη μειωμένη άμυνα των ασθενών αυτών στις λοιμώξεις.

Η σύνθεση κολλαγόνου από τους ινοβλάστες επηρεάζεται από τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος. Η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση του κολλαγόνου και των γλυκοζαμινογλυκανών.

Σε υπεργλυκαιμικό περιβάλλον το κολλαγόνο υφίσταται μη ενζυμική γλυκοζυλίωση με αποτέλεσμα την παραγωγή των τελικών προϊόντων της προχωρημένης γλυκοζυλίωσης AGEs (Advanced Glycation Endproducts). Τα προϊόντα αυτά (AGEs) παίζουν σημαντικό ρόλο στις διαταραχές που προκαλεί ο σακχαρώδης διαβήτης, όπου μεταξύ των άλλων ανήκει και η επιδείνωση της περιοδοντικής νόσου.

Η σύνδεση των AGEs με τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα οδηγεί στην αυξημένη έκκριση ιντερλευκίνης-1 (IL-1), του αυξητικού παράγοντα τύπου ινσουλίνης (insulin-like growth factor) καθώς και του παράγοντα νεκρώσεως των όγκων TNF- α , ο οποίος συμβάλλει στην επιδείνωση της ΠΙΝ.

Τα AGEs έχουν απομονωθεί στους περιοδοντικούς ιστούς διαβητικών ασθενών, στους οποίους εμφανίζεται αυξημένη οξειδωτική καταπόνηση, που αποτελεί και τον σημαντικότερο παράγοντα ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, σε σχέση με περιοδοντικούς ιστούς μη διαβητικών και μπορεί να ευθύνεται για την εμφάνιση των συνήθων αγγειακών βλαβών^{4,24,25}.

Η θεωρία ότι ο πτωχός γλυκαιμικός έλεγχος προδιαθέτει ή και επιδεινώνει την ΠΙΝ φαίνεται να επιβεβαιώνεται από τις προαναφερθείσες μελέτες.

Γενικώς μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του '90 δημοσιεύονται αρκετές κλινικές μελέτες επί διαβητικών όπου γίνεται προσπάθεια συσχέτισμού της περιοδοντικής νόσου αφενός και του γλυκαιμικού ελέγχου αφετέρου²⁶. Προέκυψαν αποτελέσματα που συνηγορούν υπέρ του ότι η περιοδοντική θεραπεία διαβητικών οδηγεί σε καλύτερη ρύθμιση του σακχάρου (π.χ. ελάττωση της χορηγούμενης ινσουλίνης)²⁷ ή ότι ο ρυθμισμένος διαβήτης βοηθά στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της περιοδοντίτιδας²⁸. Άλλες πάλι κλινικές μελέτες δεν έδειξαν συσχέτιση μεταξύ ΠΙΝ και ΣΔ^{29,30}. Τα ευρήματα των ανωτέρω μελετών, αν και αξιόλογα, δεν οδηγούν στην εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων αφού διαφέρουν τόσο στον σχεδιασμό τους όσο και στην εκτίμηση των κλινικών ευρημάτων.

Το 1996 οι Taylor και συν²⁶ διατύπωσαν την υπόθεση *εάν η σοβαρή περιοδοντίτιδα αυξάνει τον κίνδυνο πτωχού γλυκαιμικού ελέγχου σε διαβητι-*

κούς με ΣΔ τύπου 2. Μελετώντας διαβητικούς τύπου 2 της φυλής PIMA αξιολόγησαν και συσχέτισαν ευρήματα που χαρακτηρίζουν την ΠΙΝ, όπως η απώλεια του φατνιακού οστού (ακτινογραφική εκτίμηση) καθώς και η απώλεια πρόσφυσης του περιοδοντικού συνδέσμου (κλινική εκτίμηση) με τιμές γλυκόζης και HbA1c καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η ΠΙΝ οδηγεί σε πτωχότερο γλυκαιμικό έλεγχο, τονίζοντας ότι οι θεράποντες τον διαβήτη ιατροί πρέπει να λαμβάνουν σοβαρά υπόψη την ύπαρξη ΠΙΝ στους ασθενείς τους. Οι ανωτέρω ερευνητές έθεσαν, στη συνέχεια, το ερώτημα *εάν η θεραπεία της ΠΙΝ διαβητικών θα οδηγούσε σε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο*. Το ερώτημα αυτό αποτέλεσε τον σκοπό της έρευνας της Sara Grossi και συνεργατών³¹ που στην ιστορική, πλέον, μελέτη τους "Treatment of Periodontal Disease in Diabetes Reduces Glycated Hemoglobin" απέδειξαν ότι η θεραπεία της ΠΙΝ, η οποία περιλαμβάνει όμως και τη χορήγηση συστηματικά δοξυκυκλίνης καθώς και τοπικών αντισηπτικών (όπως η χλωρεξιδίνη), οδηγεί στην ελάττωση της HbA1c και επομένως στον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο.

Αρκετές μετα-αναλύσεις πολλών μελετών έχουν επιβεβαιώσει το ότι η αποτελεσματική αντιμετώπιση της ΠΙΝ, οδηγεί σε καλύτερο μεταβολικό έλεγχο και σε μείωση της HbA1c κατά 0,4%^{32,33,34,35}. Να σημειωθεί ότι σε πρόσφατη μετα-ανάλυση τριών εργασιών στην οποία περιελήφθησαν μελέτες με τη χορήγηση ή μη αντιβιοτικών, παρατηρήθηκε το ίδιο ευεργετικό αποτέλεσμα της σημαντικής μείωσης της HbA1c κατά 0,4% μετά από 3-6 μήνες θεραπευτικής αντιμετώπισης της ΠΙΝ.

Οι προηγούμενες μελέτες αναφέρονται στη σχέση ΠΙΝ και ΣΔ επί διαβητικών μόνο ασθενών. Τίθεται όμως το ερώτημα *εάν υπάρχει συσχέτιση ΠΙΝ και μελλοντικής εμφάνισης ΣΔ επί μη διαβητικών*.

Ήδη από το 1891 ο W. Miller³⁶ είχε διατυπώσει τη θεωρία ότι τοπικές φλεγμονές της στοματικής κοιλότητας μικροβιακής αιτιολογίας ή και τα παράγωγά τους, μπορούν να προσβάλλουν με την είσοδό τους στην κυκλοφορία του αίματος απομακρυσμένα όργανα και συστήματα του ανθρώπινου σώματος. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται είναι οι ακόλουθοι:

- Αλληλεπιδράσεις μικροβίων ή και άθροισή τους στην οδοντική πλάκα
 - Ελάττωση των ευεργετικών μικροβίων που παράγουν ανασταλτικούς παράγοντες
 - Ανεπάρκεια του αμυντικού μηχανισμού ανοσίας
- Για τους λόγους αυτούς, σήμερα εκτός του ΣΔ,

η PIN θεωρείται ότι προδιαθέτει σε αθηρωμάτωση, μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα, παθήσεις του αναπνευστικού, ρευματοειδή αρθρίτιδα και πιο πρόσφατα σε οστεοπόρωση, καρκίνο του παγκρέατος, παθήσεις των νεφρών, μεταβολικό σύνδρομο και νόσο Alzheimer³⁷.

Η πρώτη ένδειξη για θετική συσχέτιση μεταξύ PIN και ΣΔ στην παραπάνω υπόθεση προκύπτει από τα ευρήματα της μελέτης Hisayama³⁸. Σύμφωνα με την προοπτική αυτή μελέτη, μη διαβητικοί ανέπτυξαν IGT και ΣΔ σε διάστημα δεκαετίας, παράλληλα με την επιδείνωση της περιοδοντικής τους υγείας (βάθος θυλάκων >2mm έναντι άλλης υπομάδας ατόμων με βάθος θυλάκων <1,3mm και φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη).

Επομένως, η επιδείνωση της PIN σε μη διαβητικούς είναι δυνατόν να οδηγήσει στην εμφάνιση IGT και ενδεχομένως στον ΣΔ. Τίθεται άρα το ερώτημα *εάν η διατήρηση της περιοδοντικής υγείας μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση της IGT ή/και του ΣΔ*. Η απάντηση στο ανωτέρω ερώτημα δεν έχει δοθεί, διότι το εύρημα αυτό συνιστά ένδειξη και όχι απόδειξη, επειδή η εμφάνιση της IGT δεν μπορεί να αποδοθεί μόνον στην επιδείνωση της περιοδοντικής υγείας αφού κατά τη διάρκεια της δεκαετούς αυτής προοπτικής μελέτης είναι πολύ πιθανόν να εμπλακούν και άλλοι ενοχοποιητικοί παράγοντες όπως π.χ. η παχυσαρκία που, ως γνωστόν, οδηγεί στην αντίσταση στην ινσουλίνη ως αποτέλεσμα της απελευθερώσεως του TNF-α από τα λιπώδη κύτταρα^{39,40}. Ο TNF-α συμβάλλει στην επιδείνωση της περιοδοντικής νόσου με τη διέγερση ινοβλαστών και την παραγωγή κολλαγενάσης ή με τη διέγερση των οστεοκλαστών με επακόλουθο τη φατνιολυσία^{24,39}.

Επιπρόσθετα, σε πρόσφατη προοπτική εργασία μελετήθηκε η επίδραση της PIN στη μεταβολή της HbA1c σε 2.973 μη διαβητικά άτομα για χρονικό διάστημα 5 ετών. Παρατηρήθηκε ότι εκείνα τα άτομα με την πλέον σοβαρή PIN κατά την έναρξη της μελέτης, είχαν πενταπλάσιο κίνδυνο αύξησης της HbA1c σε σύγκριση με άτομα που δεν είχαν PIN κατά την έναρξη⁴¹.

Η επίδραση της PIN αναφέρεται και στις επιπλοκές του ΣΔ. Η θνητότητα λόγω ισχαιμίας του μυοκαρδίου, σε συνδυασμό με τη διαβητική νεφροπάθεια ήταν υψηλότερη σε διαβητικούς της φυλής PIMA που έπασχαν από σοβαρή περιοδοντίτιδα έναντι εκείνων που εμφάνιζαν ηπιότερη περιοδοντίτιδα. Από την παραπάνω προοπτική μελέτη δεν προκύπτει εάν η πρόληψη ή η θεραπεία της PIN θα

μπορούσε να μειώσει τη θνητότητα⁴². Το ίδιο βρέθηκε τόσο στην πρόωμη νεφροπάθεια, όσο και στη νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου⁴³.

Συμπερασματικά, η περιοδοντική νόσος επί διαβητικών οφείλεται κυρίως στα μικρόβια της στοματικής κοιλότητας. Ο αρρυθμικός ΣΔ προδιαθέτει ή και επιδεινώνει την ήδη εγκατεστημένη περιοδοντίτιδα και καθιστά την πρόγνωση της πτωχότερη. Επομένως, η καλή ρύθμιση του επιπέδου γλυκόζης του αίματος οδηγεί στην αντιμετώπιση της περιοδοντικής νόσου και στην αναχαίτιση της καταστροφής των περιοδοντικών ιστών.

Αλλά και η διατήρηση της υγείας του περιοδοντίου φαίνεται ότι συμβάλλει στη σωστή ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος, αφού η περιοδοντίτιδα (όπως κάθε φλεγμονή) οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή κυτοκινών και αυξημένη αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη, που έχει ως επακόλουθο τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.

Γι' αυτό η σχέση σακχαρώδους διαβήτη και περιοδοντίου είναι αμφίδρομη, γεγονός που επισημαίνει τη σπουδαιότητα της διατήρησης της υγείας των οδοντικών και περιοδοντικών ιστών για τη σωστή ρύθμιση του σακχάρου του αίματος. Για τους λόγους αυτούς η καλή συνεργασία ασθενούς-οδοντιάτρου-διαβητολόγου δυνατόν να συμβάλλει στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του διαβήτη και των επιπλοκών του.

Ξηροστομία

Η επίδραση του ΣΔ στη λειτουργία των σιαλογόνων αδένων αποτελεί ενδιαφέρον στοματολογικό εύρημα^{44,45,46,47}.

Διαβητικοί ασθενείς με πλημμελή έλεγχο της γλυκόζης του αίματος λόγω της πολυουρίας και της εξ αυτής απώλειας υγρών, εμφανίζουν μειωμένη έκκριση σάλιου, ιδιαίτερα των παρωτίδων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ξηροστομίας^{20,31}. Μερικές φορές είναι δυνατόν να παρατηρηθεί ασυμπτωματική αμφοτερόπλευρη διόγκωση των παρωτίδων σιαλογόνων αδένων (σιαλαδένωση), ιδιαίτερα όταν ο έλεγχος της γλυκόζης του αίματος είναι πλημμελής. Ο βλεννογόνος του στόματος εμφανίζεται ξηρός, ερυθρός, λεπτός και στυλπνός^{44,48} (Εικόνα 4).

Υποκειμενικά ο ασθενής παραπονείται για αίσθημα καύσου, ενώ εμφανίζει δυσκολία στην ομιλία και στη μάσηση.

Ο ξηροστομικός ασθενής είναι ευαίσθητος στην τερηδόνα και στην περιοδοντική νόσο καθώς και σε λοιμώξεις της στοματικής κοιλότητας, ιδιαί-



Εικόνα 4. Ξηροστομία: ο βλεννογόνος της γλώσσας εμφανίζεται ερυθρός, ξηρός και στιλπνός με αυλακώσεις.

τερα στην καντιντίαση (μυκητίαση του βλεννογόνου του στόματος οφειλόμενη στον μύκητα *Candida Albicans*)⁴⁸.

Οι κινητές προσθετικές αποκαταστάσεις (μερικές ή ολικές οδοντοστοιχίες) γίνονται ανεκτές με δυσκολία λόγω της ξηροστομίας.

Βεβαίως εκτός του σακχαρώδους διαβήτη πρέπει να συνεκτιμηθούν και άλλες ασθένειες ή καταστάσεις οι οποίες ενδεχομένως να συνυπάρχουν και που οδηγούν ή συμβάλλουν στην εμφάνιση ξηροστομίας όπως π.χ. είναι το σύνδρομο Sjögren, διάφορες αναιμίες, νευρολογικές παθήσεις, αγχώδεις διαταραχές κ.ά. ή η λήψη διαφόρων φαρμάκων (αγγολυτικών, αντικαταθλιπτικών, ανθυπερτασικών) και το κάπνισμα.

Η σωστή ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος οδηγεί στη βελτίωση της καταστάσεως. Επιβοηθητικό ρόλο παίζουν τα υποκατάστατα του σάλιου που έχουν ως κύριο συστατικό την ξυλιτόλη και η πιλοκαρπίνη.

Το σάλιο, ως γνωστόν, ασκεί αντιτερηδονική προστασία λειτουργώντας ως ρυθμιστικό διάλυμα, εξουδετερώνοντας τα οξέα που παράγονται κατά τον μεταβολισμό των μονοσακχαριτών από τη μικροβιακή χλωρίδα του στόματος. Επιπλέον διαθέτει αμυντικούς μηχανισμούς, με τα ένζυμα και τις ανοσοσφαιρίνες που περιέχει έναντι των παθογόνων μικροβίων. Συνεπώς οι ασθενείς που εμφανίζουν ξηροστομία είναι ευαίσθητοι στην τερηδόνα και στην ανάπτυξη ενδοστοματικών φλεγμονών όπως η ουλίτιδα και η περιοδοντίτιδα^{48,49}.

Ιδιαίτερη επομένως φροντίδα πρέπει να δοθεί στις μεθόδους προληπτικής οδοντιατρικής. Η επίδειξη και διδασκαλία του σωστού βουρτσίσματος των δοντιών, η χρήση του οδοντικού νήματος και η τοπική φθορίωση με τη χρήση ζελέ φθοριούχου κασσίτερου καθώς και ο τακτικός ενδοστοματικός έλεγχος (κάθε εξάμηνο) βοηθούν τον διαβητικό ασθενή στη διατήρηση της στοματικής του υγείας^{1,50}.

Ενδοστοματικές λοιμώξεις

Οι λοιμώξεις της στοματικής κοιλότητας είναι κυρίως μικροβιακής, ιογενούς και μυκητιασικής αιτιολογίας.

Στις μικροβιακές λοιμώξεις υπάγονται τα οδοντοφατνιακά αποστήματα (Εικόνα 5), τα περιοδοντικά αποστήματα, τα αποστήματα μαλακών μορίων, η οξεία ελκονεκρωτική ουλίτιδα (Εικόνα 6) και η γαγγραινώδης στοματίτιδα (νομή).

Η *Borrelia vincentii*, το *fusobacterium nucleatum* και η *Prevotella intermedia* ευθύνονται κυρίως για την εμφάνιση της οξείας ελκονεκρωτικής ουλίτιδας⁵¹. Το σωματικό ή/και το ψυχικό stress



Εικόνα 5. Οξύ οδοντοφατνιακό απόστημα δεξιού ημιμόγιου κάτω γνάθου.



Εικόνα 6. Οξεία ελκονεκρωτική ουλίτιδα. Διακρίνονται ελκώσεις με νεκρωτικές λευκές μεμβράνες καθώς και η επιπέδωση των μεσοδοντίων ούλων (θηλών).

αποτελούν σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για τη νόσο αυτή. Εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με HIV λοίμωξη⁵². Ενδεχομένως μεταξύ των προδιαθεσικών παραγόντων να ανήκει και ο σακχαρώδης διαβήτης χωρίς όμως μέχρι στιγμής να ενισχύεται η άποψη αυτή αρκετά από τη βιβλιογραφία⁵³.

Η γαγγραινώδης στοματίτιδα εμφανίζεται συχνότερα στον υπό ανάπτυξη κόσμο. Σπανιότατα εμφανίζεται στις ανεπτυγμένες κοινωνίες. Χαρακτηρίζεται από εκτεταμένες ελκώσεις στον βλεννογόνο του στόματος που καταλήγουν σε νεκρώσεις εκτεινόμενες στα οστά των γνάθων και στο δέρμα του προσώπου. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας από τους προδιαθεσικούς παράγοντες. Η πρόγνωση της νόσου είναι πτωχή⁵⁴.

Στις ιογενούς αιτιολογίας λοιμώξεις προεξάρχουσα θέση κατέχει η ερπητική ουλοστοματίτιδα και ειδικότερα η δευτεροπαθής. Οφείλεται στον ιό του απλού έρπητα τύπου 1 (HSV-1) και εμφανίζεται με συρρέουσες φυσαλίδες συνήθως στη σκληρή υπερώα αλλά και σε άλλες περιοχές του βλεννογόνου του στόματος (παρειές, γλώσσα). Οι φυσαλίδες γρήγορα σπάζουν καταλείποντας ελώδυνες διαβρώσεις οι οποίες επουλώνονται σε μία εβδομάδα περίπου⁵⁵.

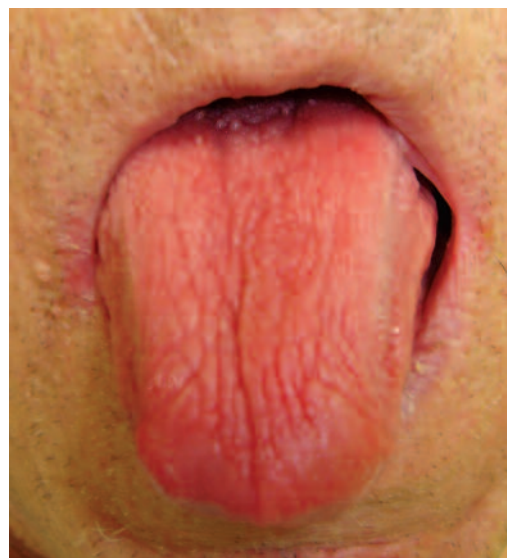
Ο μύκητας *Candida Albicans* είναι το κυριότερο αίτιο της μυκητιάσεως του βλεννογόνου του στόματος (καντιντίαση του στόματος). Η πρωτοπαθής καντιντίαση (εμφανίζεται αποκλειστικά στο στόμα) εμφανίζεται με τις παρακάτω μορφές⁵⁶:

- Ψευδομεμβρανώδης: Εμφανίζονται λευκώπες μεμβράνες στον βλεννογόνο του στόματος που μπορεί να αποσπασθούν κατά την απόξεση με σπάτουλα καταλείποντας εξέρυθρο βλεννογόνο (Εικόνα 7).
- Ερυθηματώδης (ατροφική) η οποία διακρίνεται σε οξεία και χρόνια και εμφανίζεται επί λήψεως κυρίως αντιβιοτικών και κορτικοστεροειδών ή επί λοίμωξης HIV (λόγω ανοσοκαταστολής) (Εικόνα 8).
- Οζώδης υπερπλαστική, ομοιάζουσα με λευκοπλακία.
- Θηλώδης υπερπλασία της υπερώας.
- Βλάβες που επιμολύνονται από *Candida Albicans*. Σ' αυτές ανήκουν η συγγειλίτιδα, η μέση ρομβοειδής γλωσσίτιδα και η στοματίτιδα από οδοντοστοιχίες (Εικόνα 9).

Η υπεργλυκαιμία ευνοεί την ανάπτυξη καντιντίασεως του βλεννογόνου του στόματος κυρίως είτε με την τυπική ψευδομεμβρανώδη μορφή είτε με



Εικόνα 7. Ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση. Διακρίνονται λευκώπες μεμβράνες που αποσπώνται κατά την απόξεση.



Εικόνα 8. Ερυθηματώδης (ατροφική) μορφή καντιντίασεως.



Εικόνα 9. Στοματίτιδα από οδοντοστοιχία (η ασθενής φέρει μερική οδοντοστοιχία στην άνω γνάθο).

τη μορφή των βλαβών που εμπλέκονται με *Candida Albicans* όπως η συγγειλίτιδα και η στοματίτιδα από οδοντοστοιχίες^{57,58}.

Σπάνια μορφή συστηματικής μυκητιάσεως με προδιαθεσικό παράγοντα τον σακχαρώδη διαβήτη είναι η μουκορμύκωση που οφείλεται σε μύκητες της οικογένειας *Mucoraceae*.

Ενδοστοματικά εμφανίζονται ελκώσεις με χαρακτηριστική νέκρωση στο κέντρο. Οι βλάβες απαντούν κυρίως στην υπερώα.

Λόγω της σοβαρότητας της νόσου η θεραπεία γίνεται ενδοανοσοκομειακά με περεντερική χορήγηση αντιμυκητιασικής αγωγής (αμφοτερικίνη-B) και χειρουργικό καθαρισμό των νεκρωμένων ιστών⁵⁹.

Ομαλός λειχήνας του βλεννογόνου του στόματος

Ο ομαλός λειχήνας είναι συχνό φλεγμονώδες νόσημα του δέρματος και των βλεννογόνων, άγνωστης αιτιολογίας. Η συνηθέστερη μορφή του ομαλού λειχήνα του βλεννογόνου του στόματος είναι η δικτυωτή, όπου λευκωπές συρρέουσες βλατίδες σχηματίζουν γραμμώσεις οι οποίες διαπλέκονται μεταξύ τους σχηματίζοντας την εικόνα δικτύου (δίκτυο του Wickham) (Εικόνα 10, 11). Δεύτερη σε συχνότητα έρχεται η διαβρωτική μορφή (Εικόνα 12). Στον βλεννογόνο του στόματος εμφανίζονται διαβρώσεις που συνήθως περιβάλλονται από το χαρακτηριστικό λευκωπό δίκτυο του λειχήνα. Άλλες μορφές (όχι και τόσο συχνές) αναφέρονται η βλατιδώδης, η ατροφική, η κατά πλάκας (υπερτροφική), η πομφολυγώδης και η μελαγχρωματική⁶⁰.

Σε αρκετές περιπτώσεις ο ομαλός λειχήνας είναι δυνατόν να εμφανιστεί με περισσότερες από μια μορφή, π.χ. διαβρώσεις περιβαλλόμενες από το χαρακτηριστικό λευκό δίκτυο στον βλεννογόνο της μιας παρειάς, λευκωπές γραμμώσεις στον βλεννογόνο της άλλης παρειάς και ατροφικές περιοχές περιβαλλόμενες από λευκωπές γραμμώσεις στη ραχιαία επιφάνεια της γλώσσας.

Τα ούλα, επί ομαλού λειχήνα, είναι δυνατόν να εμφανίσουν την εικόνα της αποφλοιωτικής ουλίτιδας, δηλαδή να εμφανίσουν ερυθρότητα, οίδημα, ευαισθησία κατά την τριβή ή την εφαρμογή αέρα υπό πίεση (με την αεροσύριγγα) η οποία συνοδεύεται από την παρουσία φυσαλίδων ή πομφολύγων που μπορεί να ραγούν καταλείποντας διαβρώσεις⁶¹.

Η εμφάνιση ομαλού λειχήνα του στόματος σε διαβητικούς ασθενείς αποτελεί ενδιαφέρον ενδοστοματικό εύρημα^{62,63,64}.



Εικόνα 10. Δικτυωτή μορφή ομαλού λειχήνα βλεννογόνου δεξιάς παρειάς.



Εικόνα 11. Δικτυωτή μορφή ομαλού λειχήνα βλεννογόνου δεξιάς παρειάς (διαφορετικός ασθενής).



Εικόνα 12. Διαβρωτική μορφή λειχήνα βλεννογόνου δεξιάς παρειάς.

Η συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, υπέρτασης και ομαλού λειχήνα αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως σύνδρομο Grinspan⁶⁴.

Προκύπτει όμως το ερώτημα αν στην περίπτωση αυτή πρόκειται περί ομαλού λειχήνα του βλεννογόνου του στόματος ή περί λειχηνοειδών αντιδράσεων φαρμακευτικής αιτιολογίας, αφού είναι γνωστό ότι πολλά φάρμακα προκαλούν την εκδήλωση λειχηνοειδών αντιδράσεων στον βλεννογόνο του στόματος. Μεταξύ των φαρμάκων αυτών συμπεριλαμβάνονται αντιδιαβητικά όπως η χλωροπροπαμίδη καθώς και ανθυπερτασικά όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και η σπειρονολακτόνη⁶⁴.

Πάντως τα στοιχεία της βιβλιογραφίας δεν συνηγορούν τελικά υπέρ του ότι η εμφάνιση ομαλού λειχήνα είναι συνηθέστερη στους διαβητικούς ασθενείς απ' ό,τι στον γενικό πληθυσμό^{64,65,66}.

Σε κάθε περίπτωση η δικτυωτή μορφή του ομαλού λειχήνα που είναι ασυμπτωματική, δεν χρειάζεται θεραπεία εκτός από τη σύσταση της διακοπής του καπνίσματος εφόσον ο ασθενής είναι καπνιστής.

ΣΤΟΜΑΤΟΔΥΝΙΑ (καυσalgία του βλεννογόνου του στόματος)

Η στοματοδυνία εκδηλώνεται ως αίσθημα καύσου του βλεννογόνου του στόματος χωρίς την ύπαρξη συγκεκριμένης αιτίας («σωματικής» δηλαδή βλάβης ή νόσου). Αποτελεί μια παραισθησία και χαρακτηρίζεται ως σωματική εκδήλωση αγχώδους διαταραχής^{67,68}.

Όταν το αίσθημα καύσου υπάρχει μόνο στη γλώσσα, ιδιαίτερα στα πλάγια χείλη καθώς και στην κορυφή αυτής, τότε η κατάσταση αυτή ονομάζεται γλωσσοδυνία⁶⁹.

Μεταξύ των προδιαθεσικών παραγόντων, από ορισμένους συγγραφείς, αναφέρεται ο σακχαρώδης διαβήτης όταν δεν είναι σωστά ρυθμισμένος, ώστε η καλή ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη να επιφέρει ύφεση της στοματοδυνίας^{5,68,70}.

Πάντως εφόσον τεθεί η διάγνωση της στοματοδυνίας, πρωταρχικό μέλημα αποτελεί ο εφησυχασμός του ασθενούς (προσπάθεια απομάκρυνσης σκέψεων που επιτείνουν το άγχος όπως η καρκινοφοβία) και στην έσχατη περίπτωση η χορήγηση ψυχοφαρμάκων όπως τα αγχολυτικά και τα αντικαταθλιπτικά^{69,71}.

Abstract

Matiakis A, Didagelos T. Oral manifestations in diabetes mellitus. Hellenic Diabetol Chron 2012; 4: 193-203.

Periodontal disease, xerostomia, oral infections, oral lichen planus and stomatodynia (burning mouth syndrome) are oral manifestations of Diabetes Mellitus. The oral manifestations of Diabetes Mellitus have been recognised of great importance over the past few decades. Data from numerous epidemiologic, prospective and cross-sectional studies indicate that diabetes mellitus (DM, both type 1 and 2) increases the prevalence, incidence, and severity of periodontitis (the main manifestation of DM), suggesting that diabetes predisposes subjects to periodontitis and to other manifestations, also. From the other side, several studies have shown that treatment of periodontitis results in an improved glycemic control in subjects who have DM. Thus, these data suggest that periodontitis exacerbates diabetes and a “bidirectional relationship” exists between periodontitis and DM. However, the mechanisms that explain this two-way relationship, especially the direct effect of periodontitis on DM condition, are not yet well understood.

Furthermore, results from several cross-sectional studies also suggest an association between the severity of diabetic end-organ complications and the presence of periodontitis. Good glycemic control results in decreased oral manifestations.

This article review the current literature of the association between periodontitis and DM, and the possible effect of periodontitis on glycemic control and organ damage with the goal of promoting collaborative work between diabetologists and dentists in managing DM subjects with periodontal disease.

Βιβλιογραφία

1. *Matiakis A.* Στοματολογικές εκδηλώσεις στον σακχαρώδη διαβήτη. Στο: Καραμήτσος ΔΘ. Διαβητολογία, θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη. Αθήνα, Σιώκης, 2009: 888-93.
2. *Löe H.* Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. Diabetes care 1993; 16 (suppl. 1): 329-34.
3. *Κωνσταντινίδης ΑΒ.* Περιοδοντολογία. Θεσσαλονίκη, 2003, τόμος Α' και Β'.
4. *American Association of Periodontology.* Diabetes and periodontal diseases (position paper). J Periodontol 1999; 70: 935-49.
5. *Lalla RV, D'Ambrosio JA.* Dental management considerations for the patient with diabetes mellitus. JADA 2001; 132: 1425-32.
6. *Laskaris G, Scully C.* Periodontal manifestations of local and systemic diseases. Springer: Berlin, 2003.

7. Williams JB. Diabetic periodontoclasia. *J Am Dent Assoc* 1928; 15: 523-9.
8. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 2012; 55: 21-31.
9. Taylor GW. The effects of periodontal treatment on diabetes. *JADA* 2003; 134: 41S-8S.
10. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol* 2006; 77: 1289-303.
11. Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ, Genco RJ. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assoc* 1990; 121: 532-6.
12. Nelson RG, Shlossman M, Budding L, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, et al. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care* 1990; 13: 836-40.
13. Emrich IJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1991; 62: 123-30.
14. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2002; 30: 182-92.
15. Seppälä B, Seppälä M, Ainamo J. A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. *J Clin Per.* 1993; 20: 161-5.
16. Seppälä B, Ainamo J. A site-by-site follow up study on the effect of controlled versus poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Per.* 1994; 21: 161-5.
17. Tervonen T, Oliver RC. Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1993; 20: 431-5.
18. Oliver RC, Tervonen T. Periodontitis and tooth loss: comparing diabetics with the general population. *J Am Dent Assoc* 1993; 124: 71-6.
19. Fox CH. New considerations in the prevalence of periodontal disease. *Curr Opin Dent* 1992; 2: 5-11.
20. Fox CH, Jette AM, McGuire SM, Feldman HA, Douglass CW. Periodontal disease among New England elders. *J Periodontol* 1994; 65: 676-84.
21. Kelly M, Steele J, Nuttall N, et al. The condition of supporting structures. In: Walker A, Cooper I (eds) *Adult dental health survey: oral health in the United Kingdom* 1998. The Stationery Office, London, 2000; 123-46.
22. Thorstensson H, Dahlen G, Hugoson A. Some suspected periodontopathogens and serum antibody response in adult longduration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 449-58.
23. Takahashi K, Nishimura F, Kurihara M, et al. Subgingival microflora and antibody responses against periodontal bacteria of young Japanese patients with type 1 diabetes mellitus. *J Int Acad Periodontol* 2001; 3: 104-11.
24. Donahue PR, Wu T. Insulin resistance and periodontal disease: an epidemiologic overview of research needs and future directions. *Ann Periodontol* 2001; 6: 119-24.
25. Graves DT, Liu R, Alikhani M, Al-Mashat H, Trackman PC. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis – impact on periodontal pathology. *J Dent Res.* 2006; 85: 15-21.
26. 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(10 suppl): 1085-93.
27. Williams RC, Mahan CJ. Periodontal disease and diabetes in young adults. *J Am Med Assoc.* 1960; 172: 776-8.
28. Miller LS, Manwell MA, Newbold D, Reding ME, Rasheed A, Blodgett J, et al. The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: a report of 9 cases. *J Periodontol.* 1992; 63: 843-8.
29. Aldridge JP, Lester V, Watts TL, Collins A, Viberti G, Wilson RF. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 1995; 22: 271-5.
30. Taylor GW. Periodontal treatment and its effects on glycemic control: a review of the evidence. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endont* 1999; 87: 311-6.
31. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol.* 1997; 68: 713-9.
32. Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones JA. Does periodontal treatment improve glycaemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J Dent Res* 2005; 84: 1154-9.
33. Darre L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: a meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab* 2008; 34: 497-506.
34. Teeuw WJ, Gerdes VEA, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycaemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33: 421-7.
35. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; doi:10.1002/14651858.CD004714.pub2.
36. Miller W. The human mouth as a focus of infection. *Dental Cosmos* 1891; 33: 689-713.
37. Pizzo G, Guiglia R, Russo LL, Campisi G. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *European Journal of Internal Medicine* 2010; 21: 496-502.
38. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Lida M, et al. The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study. *J Dent Res.* 2004; 83: 485-90.
39. 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.
40. Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B, et al. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care* 2010; 33: 1037-43.
41. Herring ME, Shah SK. Periodontal disease and control of diabetes mellitus. *J Am Osteopath Assoc.* 2006; 106: 416-21.

42. 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.
43. Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, Curtis JM, Shlossman M, Genco RJ, et al. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30: 306-11.
44. Chavez EM, Taylor GW, Borell LN, et al. Salivary function and glycemic control in older persons with diabetes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endont* 2000; 89: 305-11.
45. Πέτρον-Αμερικάνου Χ, Μαρκόπουλος Α, Μπελάζη Μ, Δρακουλάκος Δ, Παπαναγιώτου Π. Σύσταση σάλιου και ευρήματα από τους ελάχιστους σιαλογόνους αδένες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ. *Ελλην Διαβ Χρονικά* 1995; 8: 138-43.
46. Belazi M, Galli-Tjinopoulou A, Drakoulakos D, Fleva A, Papanayiotou P. Salivary alterations in insulin – dependent diabetes mellitus. *Int J Paediatr Dent* 1998; 8: 29-33.
47. Markopoulos A, Belazi M. Histopathological and immunohistological features of the labial salivary glands in children with type I diabetes. *J Diab Complications* 1998; 12: 39-42.
48. Vermillo AT. Diabetes mellitus: relevance to dental treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endont* 2001; 91: 263-70.
49. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. Saunders Elsevier; St Louis, Missouri, 3rd ed. 2009: 844.
50. Κολοκοτρώνης Α, Επιβατιανός Α. Στοματολογία. University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2011: 609-10.
51. Κολοκοτρώνης Α, Επιβατιανός Α. Στοματολογία. University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2011: 274.
52. Λάσκαρης ΓΧ. Θεραπευτική νόσων στόματος. Λίτσας, Αθήνα, 2005: 71.
53. Lopez R, Fernandez O, Jara G, et al. Epidemiology of necrotizing ulcerative gingival lesions in adolescents. *J Periodont Res* 2002; 37: 439-44.
54. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. Saunders Elsevier; St Louis, Missouri, 3rd ed. 2009:201-2.
55. Κολοκοτρώνης Α, Επιβατιανός Α. Στοματολογία. University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2011: 198-202.
56. Κολοκοτρώνης Α, Επιβατιανός Α. Στοματολογία. University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2011: 279-86.
57. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: II. Prevalence and characteristics of candida and candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endont* 2000; 89: 570-6.
58. Belazi M, Velegaki A, Fleva A, Gidarakou I, Papanauum L, Baka D, Daniilidou N, Karamitsos D. Candidal overgrowth in diabetic patients: potential predisposing factors. *Mycosis* 2005; 48: 192-6.
59. Λάσκαρης ΓΧ. Θεραπευτική νόσων στόματος. Λίτσας, Αθήνα, 2005: 164-5.
60. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. Saunders Elsevier; St Louis, Missouri, 3rd ed. 2009: 782-88.
61. Laskaris G, Scully C. Periodontal manifestations of local and systemic diseases. Springer: Berlin, 2003: 236-9.
62. Πέτρον-Αμερικάνου Χ, Μαρκόπουλος Α, Μπελάζη Μ, Καραμήτσος Δ, Παπαναγιώτου Π. Επιπολασμός του στοματικού ομαλού λειχήνα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ. *Ελλην Διαβ Χρονικά* 1996; 9: 118-22.
63. Petrou-Americanou C, Markopoulos AK, Belazi M, Karamitsos D. Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus according to the type of diabetes. *Oral Dis* 1998; 4: 37-40.
64. Albrecht M, Banoczy J, Dinya E, et al. Occurrence of oral leukoplakia and lichen planus in diabetes mellitus. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 364-6.
65. Lamey PJ, Gibson J, Barclay SC, et al. Grinspan's syndrome: a drug-induced phenomenon? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 184-5.
66. Van Dis ML, Parks ET. Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endont* 1995; 79: 696-700.
67. Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 30-6.
68. Gorsky M, Silverman S, Chinn H. Clinical characteristics and management outcome in the burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 192-5.
69. Λάσκαρης ΓΧ. Θεραπευτική νόσων στόματος. Λίτσας, Αθήνα, 2005: 60-1.
70. Vernillo AT. Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus. *JADA* 2003; 134: 245-335.
71. Κολοκοτρώνης Α, Επιβατιανός Α. Στοματολογία. University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2011: 651-2.

Λέξεις-κλειδιά:

Βλεννογόνος στόματος
 Σακχαρώδης διαβήτης
 Περιοδοντίτιδα
 Ξηροστομία
 Ενδοστοματικές λοιμώξεις
 Ομαλός λειχήν του στόματος
 Στοματοδυνία

Key-words:

Oral mucosa
 Diabetes mellitus
 Periodontal disease
 Xerostomia
 Oral infections
 Oral lichen planus
 Burning mouth syndrome