

# A neuropathia diabetica és a szájüregi betegségek közötti potenciális összefüggés bemutatása egy eset kapcsán

Lipták Klaudia dr.,<sup>1</sup> Lipták Laura dr.,<sup>2</sup> Hermann Péter dr.,<sup>1</sup> Végh Dániel dr.,<sup>1</sup>  
Balaton Gergely dr.,<sup>2</sup> Kempler Péter dr.,<sup>3</sup> Körei Anna dr.,<sup>3</sup> Rózsa Noémi Katinka dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Fogpótlástani Klinika, Budapest

<sup>2</sup> Semmelweis Egyetem, Gyermekfogászati és Fogszabályozási Klinika, Budapest

<sup>3</sup> Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

## Kulcsszavak

- diabetes mellitus
- diabéteszes neuropathia
- fogászati implantátum
- szájhygiéné

## Összefoglalás

A diabéteszes polyneuropathia a cukorbetegség leggyakoribb krónikus szövőd-ménye, mely jelentős morbiditással és mortalitással jár. Egyes – cukorbeteg-ekben gyakori – szájüregi eltérések – az égő száj szindróma, az ízérzés károsodása, a fájdalomérzés csökkenése vagy a parodontitis – összefüggést mutatnak a dia-béteszes polyneuropathia fennállásával.

A szerzők egy 46 éves férfi beteg esetét mutatják be, akinek cukorbetegségét 2019-ben igazolták. A beteg kedvezőtlen anyagcserehelyezete miatt már ekkor intenzív konzervatív inzulinkezelés (humán ICT) indult. A beteg rendszeres diabetológiai kontrollra, szűrővizsgálatokra nem járt; látóköribe ismételt 2020-ben fo-gászati problémák miatt került. A beteg súlyos szájüregi elváltozásai hátterében felmerült a diabéteszes szenzomotoros polyneuropathia következtében kialakult hypaesthesia kóroki szerepe is. Neuropathiavizsgálat során mind a négy végta-got érintő, súlyos hypaesthesia típusú szenzoros neuropathia volt igazolható. A kardiovaszkuláris reflexesztek ortosztatis hipotóniára utaltak szimpatikus autonóm neuropathia kórjeleként.

A felső állcsonton implantátumokon elhorgonyzott fémkerámia sánt és 3 tagú hidat, illetve 5 tagú fémkerámia sánt terveztünk. Az alsó állcsontra protetikai terv nem készült, folyamatos konzervatív kezelést végzünk. A szerzők esetismertetésükkel elsősorban a diabéteszes neuropathia és a szájüregi állapot közötti összefüggés lehetőségére, valamint a megfelelő szájhygiénére és a rendszeres és szoros fogászati kontrollra szeretnék felhívni a figyelmet. A diabéteszes neuropathia által okozott szájüregi hypaesthesia hozzájárulhat ahhoz, hogy a betegek később keresnek megfelelő fogászati ellátást. A parodontitis által kiváltott proinflammatorikus citokinexpresszió, illetve a hiperglikémia és microangiopathia mint közös patogenetikai tényezők magyarázhatják az előrehaladott parodontitis és a diabéteszes neuropathia közötti összefüggést.

### Key words

- dental implant
- diabetes mellitus
- neuropathy
- oral health

### Presentation of the potential relationship between diabetic neuropathy and oral cavity conditions – a case report

Diabetic polyneuropathy is one of the most deleterious complication of diabetes mellitus with significant morbidity and mortality. Some oral symptoms frequently found in diabetic patients – such as the „burning mouth”, gustatory dysfunction and periodontitis may be related to diabetic polyneuropathy.

The authors present the case of a 46-year-old male patient whose diabetes was confirmed in 2019. Due to poor metabolic control (HbA<sub>1c</sub>), the patient was given human basal-bolus insulin therapy. The patient neither attended diabetology controls nor screenings for diabetic complications during the next 3 years. In 2022, the patient showed up again due to teeth loss. At the Department of Prosthodontics, high-level prothetisation was indicated. Based on the advanced oral cavity alterations in the young patient, the role of severe hypaesthesia as a consequence of diabetic polyneuropathy emerged. Neuropathy examinations indicated severe sensory hypaesthesia of all limbs. Cardiovascular reflex tests proved orthostatic hypotension as a sign of sympathetic autonomic neuropathy.

We designed a metal-ceramic splint and a 3-member bridge and a 5-member metal-ceramic splint anchored on implants on the upper jaw. No prosthetic plan was prepared for the lower jawbone, we planned a conservative restoration.

The authors would like to draw attention to the potential associations between diabetic polyneuropathy and oral cavity symptoms, oral hygiene and the importance of regular dental follow-up. Oral hypaesthesia caused by diabetic polyneuropathy can contribute to the fact that diabetic patients seek for dental help only in advanced stages of oral pathology. Besides, proinflammatory cytokine expression evoked by periodontal processes as well as hyperglycaemia and microangiopathy as common pathways might explain the relation between advanced periodontitis and diabetic polyneuropathy.

**A** diabéteszes neuropathia a cukorbetegség leggyakoribb mikrovaszkuláris szövődménye, magas morbiditással és mortalitással társul, valamint jelentősen rontja betegeink életminőségét.<sup>1</sup> Az 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek akár 50%-ánál is kialakul élete során a diabéteszes neuropathia,<sup>2,3</sup> és az újonnan diagnosztizált diabéteszes betegek csaknem egytizede (8%) már szenved ebben a betegségben.<sup>2</sup> Klinikai formái széles skálát mutatnak, ezek közül a disztális, szimmetrikus polyneuropathia a legelterjedtebb. Számos szájüregi szövődmény, köztük az égő száj („burning mouth” vagy glossodynia) szindróma, a szájszárazság, valamint az ízérzés és szaglás károsodása (dysgeusia és olfactorius dysfunctio) a diabéteszes neuropathia kevésbé ismert megnyilvánulása, így ezeket gyakran figyelmen kívül hagyják. A parodontitis, a fogak elvesztése és a temporomandibuláris ízület diszfunkciója szintén gyakran jelen van.

Számos szakirodalmi adat bizonyítja a szájüregi elváltozások és a nem megfelelően kontrollált cukorbetegség közötti összefüggést, aminek nyomán a parodontitist 1993-ban a cukorbetegség hatodik szövődményének nyilvánította az Amerikai Nemzeti Fogászati Kutatóintézet igazgatója, H. Loe.<sup>4</sup> Ez az összefüggés és a rendszeres fogászati kontroll, illetve a szájüregi higiéné jelentősége cukorbetegség körében ugyanakkor egészen a közelműtig nem kapott kellő figyelmet a klinikai gyakorlatban. Az összefüggés jelentőségét húzza alá, hogy a parodontális betegség is negatívan befolyásolja a szénhidrátanyagcsere-helyzetet,<sup>5</sup> így a parodontitis és a hiperglikémia kölcsönösen hátrányosan befolyásolják egymást.<sup>6,7</sup>

A cukorbetegség jelenlegi kezelésében a szájüreget gyakran figyelmen kívül hagyják, annak ellenére, hogy szakmai társaságok, például az American Diabetes Association (ADA) azt ajánlják, hogy a rendszeres cukorbetegség-gondozás részeként a fogorvosi vizsgálatra való beutalás is szerepeljen.<sup>5,8</sup> A szájüregi állapotok és betegségek azonban gyakran észrevétlenek maradnak, mivel nem feltétlenül okoznak fájdalmat, vérzést vagy egyéb tüneteket, vagy mert a beteg nem jelzi fogászati panaszait orvosának. A fogágybetegség két leggyakoribb formájának egyike az ínnygyulladás, amely egy visszafordítható fertőzés, a fog körüli lágyrészek későbbi gyulladásával jár, amit otthoni szájhygiéniával kezeltek, néhány napon

belül elmúlik. Az ínnygyulladás a világ népességének akár 90%-át érinti.<sup>9</sup> Ezzel szemben a parodontitis egy multifaktoriális, krónikus bakteriális fertőzés következménye, amely érzékeny egyéneknél a fogakat körülvevő lágy és kemény szövetek gyulladásához és leépüléséhez vezet, ami kezelés hiányában végül a fog/fogak mozgathatóvá válásához és teljes elvesztéséhez vezethet. A súlyos parodontális betegség a hatodik legelterjedtebb betegség a világon (11,2%).<sup>10</sup>

Cukorbetegségben a sztomatológiai elváltozások és a neuropathia összefüggését eddig kevésbé vizsgálták. Feltételezhető, hogy a diabéteszes neuropathia által okozott érzéscsökkenés következtében a beteg később észleli a fogak, illetve a szájüreg elváltozásait, így a neuropathia fogászati elváltozások korai felismerésének korlátja lehet.

Esetismertetésünkkel a sztomatológiai elváltozások és a nem megfelelően kontrollált diabétesz, valamint a diabéteszes polyneuropathia közötti összefüggésekre szeretnénk felhívni a figyelmet. Emellett hangsúlyozzuk a fogászati szűrővizsgálatok fontosságát a diabetológiai gondozás során.

## ESETISMERTETÉS

### Anamnézis

A 46 éves férfi beteg kórelőzményében hipertónia és 2-es típusú cukorbetegség szerepel. Cukorbetegsége 2019 óta volt ismert, jelentős mértékű hiperglikémia miatt metformin mellett már a kezdetektől intenzív konzervatív inzulinkezelésben részesült (humán ICT). Emellett hosszú évek óta jelentős obezitás is fennállt (BMI: 43,8 kg/m<sup>2</sup>). A beteg rendszeres diabetológiai gondozásra nem járt, a cukorbetegség mikro- és makrovaszkuláris szövődményei irányában szükséges szűrővizsgálatok nem történtek. A beteg kezelését később napi egyszeri bázisinzulin-kezelésre módosították (Insulatard, 36 E/die), melyet – az obezitás és a magas kardiovaszkuláris kockázatot figyelembe véve – az évek során SGLT-2-gátló empagliflozinnal egészítették ki. Fentiek a beteg elmondásán alapultak, dokumentáció nem állt rendelkezésre, az EESZT-ben semmilyen adat nem volt fellelhető. Hyperuricaemia vagy hyperlipidaemia kezelésére gyógyszeres kezelésben nem részesült. A beteg fiatal kora ellenére számos fogászati kezelésen esett már át.

## Fogászati vizsgálat

Az első találkozás – bár a betegnek voltak fogászati panaszai is – nem emiatt, hanem a frontfogak nem megfelelő esztétikai állapota miatt jött létre (1. ábra). Sztomatológiai vizsgálat során előrehaladott carieses léziók, gyökércsúcs körüli gyulladások, foghiányok voltak megfigyelhetők. Emellett a szájhigiéné sem volt megfelelő. A késői

jelentkezés oka – a gyermekkori rossz élmények alapján – a fogászati beavatkozásoktól való félelem volt. Ezért a beteg nehezen vette rá magát fogorvosi rendelő felkeresésére. Rendszeresen mosott fogat, ennek ellenére rossz állapotba került a fogazata. A kezelési sor a jelentősen destruált frontfogak kezelésével kezdődött. A szuvas léziók néhány fog esetében (11, 21, 22) elérték a pulpakamrát, így azok gyökérkezelése vált szükségessé. Fontos azt is kiemelni,



1. ábra. Kiindulási ortopantomogram-felvétel



2. ábra. A behelyezett implantátum a gyógyulási időt követően

hogyan az elhanyagolt diabétesz mellett a fogászati kontrollokra sem járt éveken keresztül. A későbbiekben sztomatológiai szempontból együttműködése javult, így a fogászati beavatkozások is tervezhetővé váltak. Az érzelmi gátak folyamatos leomlása után egyre több beavatkozáshoz járult hozzá, a tömésektől egészen a fogászati implantátumok behelyezéséig (2. ábra).

A beteg számára az előrehaladott fogszuvasodás, a letört fogkonak fájdalom, panaszokat csak hosszú idő után okoztak, az eltérések esztétikai szempontból jelentettek problémát – különösen a korábban már említett frontfogak területén.

A súlyos, fájdalommentes orális eltérések felvetik annak lehetőségét, hogy – mivel a diabéteszes neuropathia által okozott érzéscsökkenés mindenfajta érzetre vonatkozik – a beteg a fájdalomérzet és hőérzet kiesése következtében nem vagy későn érezte a fogszuvasodással járó esetleges fájdalmakat. Ez magyarázhatja a kórfolyamatok késői észlelését, aminek következtében a megfelelő kezelésre is csak megkésve kerülhetett sor.

## Neuropathia vizsgálat

A szenzoros neuropathia értékelése Neurometer diagnosztikus készülék segítségével történt, mellyel mind a négy végtagon áramérzet-küszöbértéket határoztunk meg. A vizsgálat során – a hyphaesthesia megfelelően – a bal felső végtag vastag és vékony mielinizált rostjain, valamint a jobb felső végtag és mindkét alsó végtag mindhárom szenzoros rostféleségén emelkedett áramérzet-küszöbértékek voltak kimutathatóak. Az alsó végtagon a szenzoros rostok károsodása extrém súlyosnak bizonyult (1. táblázat).

A kardiovaszkuláris autonóm funkciót a hagyományos kardiovaszkuláris reflexesztek segítségével értékeltük. A mélylégzés-teszt mutatott kóros eredményt, illetve 24 Hgmm-es ortosztatikus hipotónia (szisztolés vérnyomásesés) volt észlelhető.

A beteg számára a – testsúlytöbbletet is figyelembe véve – a humáninzulin-kezelés távol állt az ideálistól, az egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorok tekintetében is a gyógyszeres kezelés kiegészítése lett volna szükséges. A kezelés deeszkalációját terveztük – a testsúlycsökkenést és a kardiovaszkuláris rizikócsökkentést előmozdítandó – a metformin + empagliflozin terápia megtartása mellett az intenzív inzulinterápia GLP-1-RA + bázisinzulin-analóg fix kombinációjára történő átállításával. A beteg számára a klinikai felvétel és a diabetológiai gondozásba vétel lehetőségét felajánlottuk, azonban nem kívánt élni a lehetőséggel.

## Fogászati kezelési terv

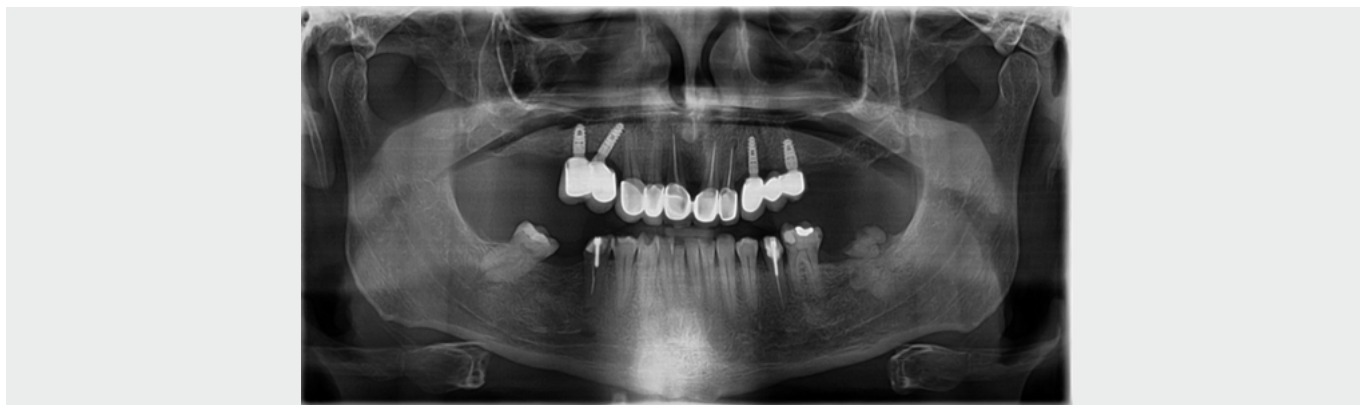
A klinikai vizsgálat, röntgenfelvételek és tanulmányi minták alapján elkészítettük a kezelési tervet. A felső állcsonton implantátumokon elhorgonyzott fémkerámia sánt (pillérek: 14, 15) és 3 tagú hidat (pillérek: 23, 25 hézagfog: 24), illetve 5 tagú fémkerámia sánt (pillérek: 13, 12, 11, 21, 22) terveztünk. Az alsó állcsontra protetikai terv nem készült, konzervatív helyreállítást terveztünk.

## A fogászati kezelés menete

A kezelési terv ismertetése és elfogadása után professzionális száj-higiénés kezeléssel kezdtük a beavatkozást, mely a szub- és szupragingivális fogkő eltávolításából és a fogfelszínnek polírozásából állt. A beteget a helyes szájápolási technikák elsajátítására motiváltuk, különös hangsúlyt fektetve a fogközök tisztítására. A protetikai helyreállítást konzerváló fogászati beavatkozások előzték meg, melyek során 11-es, 21-es, 22-es, 35-ös, 45-ös fogak gyökérkezelése történt meg. Az 14, 15, 23, 25 pozícióban implantátumok kerültek behelyezésre, amit 3 hónapos csontgyógyulás követett. Következő lépésként az 11-es, 21-es, 22-es fogak preparációja történt meg. A lenyomatvételt követően elkészültek a fogpótlások fémvázai, majd

1. táblázat. A beteg Neurometer készülékkel mért áramérzet-küszöbértékei

Áramérzet-küszöbértékek (CPTs) (mA)						
Nervus medianus				Nervus peroneus		
Bal	Normális tartomány	Jobb		Bal	Normális tartomány	Jobb
0,5	1,20–3,98	6,00	2000 Hz	9,99	1,79–5,23	9,99
2,8	0,22–1,89	2,58	250 Hz	9,99	0,44–2,08	9,99
0,6	0,16–1,01	1,65	5 Hz	9,99	0,18–1,70	9,99



3. ábra. A kész fogpótlás ortopantomogram-felvételen a felső állcsonton

a végleges fogpótlások (3. ábra), melyeket a természetes fogakra cementtel, az implantátumokra csavarokkal rögzítettünk.

## MEGBESZÉLÉS

Bár a diabetes mellitus mikro- és makrovaszkuláris szövődményei széles körben ismertek, a fogászati szövődményekről a mai napig csak ritkán tesznek említést. Ugyanakkor a diabetes mellitus fennállása – különösen a kedvezőtlen szénhidrátanyagcsere-helyzet – növeli a szájüregi kórfolyamatok előfordulását.

Cukorbetegségben gyakoribbak és súlyosabbak a fogászati szövődmények, melyek a krónikus szövődmények közül elsősorban a neuropathiával mutatnak összefüggést. Talán a legtöbb bizonyíték a parodontitis (régébbi nevén parodontosis) és a diabetes összefüggésével kapcsolatban áll rendelkezésre, hiszen Harald Løe professzor publikációja<sup>4</sup> nyomán ez a cukorbetegség leggyakrabban vizsgált fogászati szövődménye. Több keresztmetszeti<sup>11,12</sup> és prospektív vizsgálat,<sup>13,14,15</sup> illetve számos keresztmetszeti és prospektív tanulmány adatai alapján végzett metaanalízis<sup>16</sup> is igazolta, hogy a parodontitis szignifikánsan gyakoribb és súlyosabb cukorbetegségben. A mérföldkövet a pima indiánok körében végzett vizsgálatok jelentették az 1990-es években: a nem megfelelően kontrollált diabeteses betegekben kétszeres prevalenciát észleltek az optimális glikémiás kontrollal rendelkező cukorbetegséghez képest.<sup>12</sup> Rossz anyagcserehelyzet esetén

az alveoláris csontvesztés nagyobb mértékű volt és gyorsabb volt a betegség progressziója.<sup>14</sup> A glikémiás kontroll jelentőségét húzzák alá azok a vizsgálatok, melyekben nem találtak érdemi különbséget a szövődmény tekintetében a jól kontrollált diabeteses betegek és az egészséges kontrollok között.<sup>15</sup>

De miért lehetnek gyakoribbak és súlyosabbak cukorbetegségben a parodontitis és az egyéb fogászati szövődmények? Egy hipotézis szerint a vér magasabb cukortartalma miatt a glükózkoncentráció a nyálban is magasabb értéket ér el, és ez direkt károsító hatású lehet. Másrészt, a diabetes részben egy állandó proinflammatorikus állapottal, részben megváltozott immunstátusszal jár, így a betegek fogékonyabbak lehetnek a szájüregi patogének iránt, és az elhúzódó vagy nem elégséges sebgyógyulási folyamatok következtében gyakoribbá válik a parodontális megbetegedés.

Fontos patogenetikai tényező lehet a hyposalivatio is. A csökkent nyáleválasztás miatt számos protektív és regenerációt segítő faktor (laktoferrin, immunglobulinok, nyálamiláz, EGF [epithelial growth factor – epitheliális növekedési faktor]) szekréciója károsodik. Emellett a diabetes, illetve a diabeteses neuropathia és a periodontitis számos közös rizikófaktorral rendelkezik, mint a hipertónia, a hyperlipidaemia, a dohányzás, a magasabb életkor, az obezitás, az alkoholfogyasztás és a D-vitamin-hiány, örökletes és szocioökonómiai tényezők.<sup>6</sup> A microangiopathia érintheti a periapikális szöveteket – ez szintén a diabeteses neuropathiával közös patomechanikai tényező.

A fent említett hyposalivatio, a nyálelválasztás objektív mérőmódszerrel kimutatható csökkenése hátterében a nyálmirigyek beidegzésének károsodása állhat diabéteszes neuropathia részjelenségeként. A hyposalivatio elősegíti a caries, a parodontitis kialakulását.<sup>6</sup> A hyposalivatio összefügg az anyagcserehelyezettel: a pittsburghi diabéteszszövődmény-vizsgálatban az 1-es típusú diabéteszben szenvedők körében mind a perifériás, mind az autonóm neuropathiás betegekben gyakoribb volt a szájszárazság, akár a szubjektív xerostomiát, akár a hyposalivatiót tekintve.<sup>16</sup>

Az „égő száj” (burning mouth vagy glossodynia) egy állandó (hónapokon át minden nap jelentkező) égő, csipkedő, zibbadó fájdalom, mely leggyakrabban a nyelv hegyét érinti. A pittsburghi szövődményvizsgálatban egyértelmű összefüggés adódott a perifériás neuropathia és a glossodynia között.<sup>17</sup> Az „égő száj” a fájdalmas diabéteszes neuropathia orofaciális manifesztációjának tűnik.<sup>18</sup>

Jól ismert cukorbetegségben a szenzomotoros polyneuropathia pozitív és negatív tünetegyüttese. A negatív tünetegyüttes a fiziológiás érzetek (tapintás, hőérzet, ízületi helyzetérzés stb.) csökkenését, sőt akár teljes kiesését jelenti, míg a pozitív tünetegyüttes fiziológiásan nem jelen lévő érzetek (zibbadás, égő érzés, fájdalom, allodynia) megjelenését. Betegünk szubjektív panaszt nem említett, xerostomiát, trigenimális fájdalmat vagy glossodyníát rákérdezésre is negált: vagyis a diabéteszes szenzomotoros polyneuropathia – ez esetben orofaciális – pozitív tünetegyüttese nem volt jelen. Ugyanakkor a sztomatológiai szakvizsgálat során igen kiterjedt carieses folyamatok, parodontitis mutatkozott, ami a beteg számára kezdetben fogérzékenységet, fájdalmat egyáltalán nem vagy csak minimális mértékben okoztak. Ez felveti jelentős, az orofaciális területet érintő hypaesthesiás típusú szenzoros károsodás lehetőségét a diabéteszes polyneuropathia következtében, vagyis a beteg a fogak, az íny vagy az állcsont

területét beidegző idegrostok károsodása következtében nem érezhette a cariest és a parodontitist egyébként általában kísérő fájdalmat. Ez megfelelhet a szenzoros neuropathia „negatív” tünetegyüttesének, a fogak elvesztése pedig – mint következményes szövődmény – a fájdalmatlan talpi fekély vagy a silent infarktussal mutathat párhuzamot. Betegünk esetében a súlyos fokú parodontális betegség igen kifejezett mértékű hypaesthesiás típusú szenzoros idegkárosodással társult. Természetesen meszesemenő ok-okozati összefüggés a diabéteszes neuropathia és a parodontitis között esetünk alapján nem vonható le, de a két körkép kapcsolata mindenképpen további vizsgálatra érdemes. Egy nemrégiben megjelent vizsgálatban a parodontitis súlyossági mutatói összefüggést mutattak 2-es típusú diabéteszes betegekben a glikémiás kontrollal, a diabéteszes perifériás, szenzoros neuropathia súlyosságával és a diabéteszes láb szindróma fennállásával.<sup>19</sup> A fogágybetegség diabéteszes neuropathiával és talpi fekély fennállásával mutatott független összefüggését igazolta egy brazil felmérés is, amelyben a teljesen fogatlan, illetve a mérsékelt/súlyos parodontitisben szenvedő 2-es típusú cukorbetegnek kétharmadában volt jelen talpi fekély; ez utóbbi és a parodontitis közötti összefüggés ez esetben is független volt minden egyéb kockázati tényezőtől.<sup>20</sup>

A fentiek alapján a cukorbetegség ellátása során javasolt kitérni a diabetológiai gondozás során az évenkénti fogászati szűrővizsgálatra és a szájápolás fontosságára. Betegünk esetében látható, hogy súlyos, fogvesztéshez vezető carieses, parodontális folyamatok tünetmentesen zajlanak le cukorbetegségben, és e folyamatok elhanyagolt anyagcserehelyzet fennállásakor már rövid diabétesztartam esetén kifejezett destrukciót okozhatnak. A diabéteszes neuropathia által okozott szájüregi hypaesthesia hozzájárulhat ahhoz, hogy a betegek későn keresnek megfelelő fogászati ellátást.

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Albers JW, Pop-Busui R: Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14: 473. doi:10.1007/s11910-014-0473-5

2. Deli G, Bosnyak E, Pusch G, et al: Diabetic neuropathies: diagnosis and management. *Neuroendocrinology* 2013; 98(4): 267-280. Epub 2014 Jan 22. doi:10.1159/000358728

3. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, et al.: Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008; 120(1): 1-34. Epub 2008 Jun 13. doi:10.1016/j.pharmthera.2008.05.005

4. Loe H: Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16(1): 329-334
5. Borgnakke WS, Ylostalo PV, Taylor GW, et al: Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol* 2013; 84(4 Suppl): S135-152. doi:10.1902/jop.2013.1340013
6. Borgnakke WS, Anderson PF, Shannon C, J et al.: Is there a relationship between oral health and diabetic neuropathy? *Curr Diab Rep* 2015; 15(11): 93. doi:10.1007/s11892-015-0673-7
7. Chiu SYH, Lai H, Yen A MF, et al.: Temporal sequence of the bidirectional relationship between hyperglycemia and periodontal disease: a community-based study of 5,885 Taiwanese aged 35-44 years (KCIS No. 32). *Acta Diabetol* 2015; 52(1): 123-131. doi:10.1007/s00592-014-0612-0
8. American Diabetes Association. (3) Initial evaluation and diabetes management planning. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl): S17-9. doi:10.2337/dc15-S006
9. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW: Periodontal diseases. *Lancet* 2005; 366(9499): 1809-1820. doi:10.1016/S0140-6736(05)67728-8
10. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, et al.: Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res* 2014; 93(11): 1045-1053. Epub 2014 Sep 26. doi:10.1177/0022034514552491
11. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ: Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1991; 62(2): 123-131. doi:10.1902/jop.1991.62.2.123
12. Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, et al.: Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care* 1990; 13(8): 836-840. doi:10.2337/diacare.13.8.836
13. Jimenez M, Hu FB, Marino M, et al.: Type 2 diabetes mellitus and 20 year incidence of periodontitis and tooth loss. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98(3): 494-500. doi:10.1016/j.diabres.2012.09.039
14. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, et al.: Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J Periodontol* 1998; 69(1): 76-83. doi:10.1902/jop.1998.69.1.76
15. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, et al.: Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol* 1998; 3(1): 30-39. doi:10.1902/annals.1998.3.1.30
16. Moore PA, Guggenheimer J, Etzel KR, et al.: Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92(3): 281-291. doi:10.1067/moe.2001.117815
17. Arap A, Siqueira SR, Silva CB, et al.: Trigeminal pain and quantitative sensory testing in painful peripheral diabetic neuropathy. *Arch Oral Biol* 2010; 55(7): 486-493. doi:10.1016/j.archoralbio.2010.03.021
18. Collin HL, Niskanen L, Uusitupa M, et al.: Oral symptoms and signs in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. A focus on diabetic neuropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90(3): 299-305. doi:10.1067/moe.2000.107536
19. Adhenkavil Radhakrishnan R, Joseph Vadakkekuttikal R, Radhakrishnan C: Proportion and severity of periodontitis and correlation of periodontal inflamed surface area with glycemic status in patients with type 2 diabetic neuropathy with and without diabetic foot. *J Periodontol* 2022; 93(5): 687-696. doi:10.1002/JPER.21-0174
20. Abrao L, Kliemann Chagas J, Schmid H: Periodontal disease and risk for neuropathic foot ulceration in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90(1): 34-39. doi:10.1016/j.diabres.2010.06.014