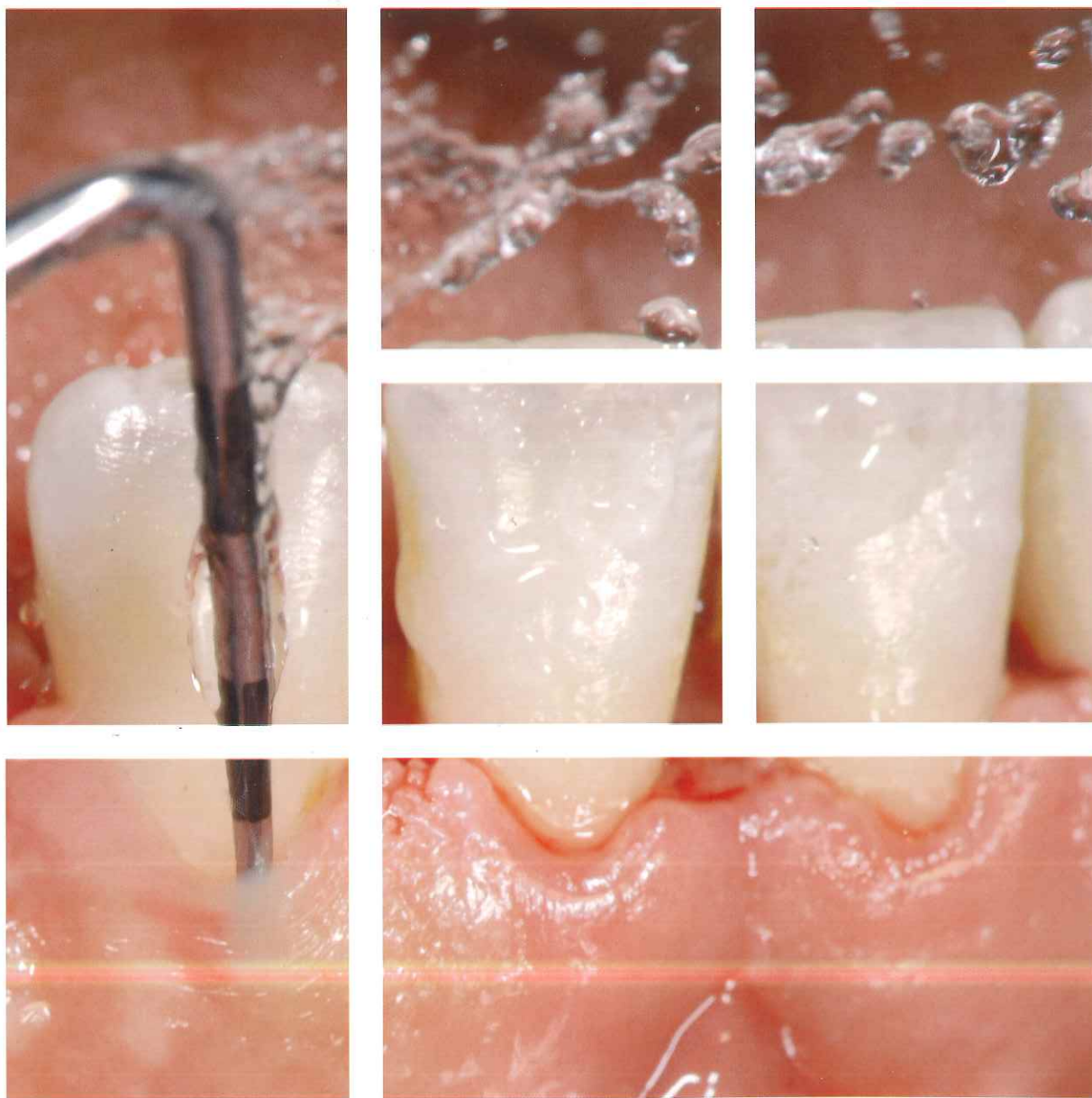


QUINTESSENZA INTERNAZIONALE

01/25

Marzo 2025
Volume 39



Organo Ufficiale
Italian Academy
of Osseointegration



QUINTESSENCE PUBLISHING

Diabete mellito e parodontiti: influenze reciproche e possibilità terapeutiche incrociate

Carlo Cafiero, Maria Masulli

Il diabete mellito è una malattia molto diffusa e ad enorme impatto socio-economico. Gli individui con diabete mellito tipo 2 (DM2) presentano un alto rischio di ammalarsi di parodontite.

L'effetto negativo del diabete sulla parodontite è noto da molti decenni, ma solo da pochi anni è stata evidenziata una "double-way relationship" poiché la parodontite non trattata può aggravare a sua volta il diabete attraverso la liberazione di grandi quantità di citochine pro-infiammatorie.

La terapia della parodontite in un paziente con diabete determina un beneficio importante che aiuta ad ottenere un efficace controllo glicemico. In questa prospettiva, parodontologi e diabetologi devono collaborare strettamente e costantemente per il mantenimento di una salute orale ottimale e per un efficace controllo glicemico.

Parole chiave: Diabete mellito, Parodontite, Controllo glicemico, PISA, Assicurazioni sanitarie.

Introduzione

Il diabete mellito è una malattia metabolica cronica ad elevata prevalenza ed enorme impatto socio-economico. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) definisce il diabete mellito come un gruppo di disordini metabolici, a diversa eziologia, che influenzano il metabolismo glucidico, lipidico e proteico, risultanti da un difetto della secrezione insulinica, dell'azione insulinica o da entrambi, e che si manifestano clinicamente con iperglicemia.¹ La parodontite è una patologia infiammatoria del parodonto profondo ad eziologia batterica. Secondo *The Global Burden of Disease (GBD)*, la parodontite è la sesta malattia più diffusa al mondo² e, a causa della sua elevata prevalenza, è considerata un problema di salute pubblica. L'associazione tra diabete mellito e parodontiti è stata ipotizzata oltre sessant'anni fa in seguito alle prime evidenze emerse dagli studi di quegli anni.³⁻⁶ Negli ultimi anni, la ricerca scientifica ha chiarito alcuni

processi patogenetici delle due patologie nonché i meccanismi che determinano le influenze negative reciproche e che andremo a descrivere qui di seguito.

Il diabete mellito

Secondo i più recenti dati dell'International Diabetes Federation (IDF), si stima che circa 537 milioni di adulti (di età 20-79 anni) sono affetti da diabete. Si prevede che questo numero aumenterà fino a 643 milioni entro il 2030 e a 783 milioni entro il 2045.⁷ La prevalenza della malattia è notevolmente maggiore nei paesi a reddito medio-basso (**Fig.1**). La prevalenza del diabete sta aumentando con una velocità maggiore nei paesi a basso e medio reddito rispetto ai paesi ad alto reddito. Le più alte prevalenze nazionali, generalmente in Oceania, Medio Oriente e Nord Africa, sono ora da cinque a dieci volte superiori rispetto alle più basse prevalenze, osservate in alcuni paesi dell'Europa occidentale.⁸ Il diabete è stato

responsabile di 6,7 milioni di decessi nel 2021, ed ha causato spese sanitarie per almeno 966 miliardi di dollari, con un aumento del 316% negli ultimi 15 anni.⁷ In Italia, le persone con diabete sono circa 4 milioni, con una prevalenza che va dal 6 al 7% nelle diverse regioni, e si stima che circa un ulteriore milione di soggetti abbia diabete misconosciuto.⁹

Il diabete mellito è una malattia eterogenea, che colpisce gruppi di individui molto diversi per età e caratteristiche genetiche, metaboliche e fenotipiche. Il diabete viene classificato convenzionalmente nelle seguenti categorie cliniche:¹⁰

Diabete mellito tipo 1 (DM1)

Si tratta di una malattia autoimmune che comporta la distruzione delle β cellule pancreatiche, e quindi carenza (generalmente assoluta) della produzione di insulina (**Fig.2**). La malattia si manifesta generalmente in giovane età, con sintomi tipici dell'iperglicemia (poliuria, polidipsia e calo ponderale) e frequentemente con chetoacidosi diabetica. Negli adulti, invece, la modalità di esordio può essere più variabile: i sintomi all'esordio potrebbero essere meno eclatanti e la progressione verso l'insulino-dipendenza potrebbe

essere più lenta (Diabete autoimmune latente degli adulti, LADA).

Diabete mellito tipo 2 (DM2)

È una forma di iperglicemia a patogenesi multifattoriale (predisposizione genetica, cambiamenti epigenetici, fattori ambientali e comportamentali), che vede implicati l'insulinoresistenza (riduzione della risposta biologica all'insulina a livello dei tessuti bersaglio, e cioè fegato, tessuto adiposo e muscolo scheletrico) ed una perdita progressiva (non autoimmune) della secrezione di insulina da parte delle beta cellule pancreatiche. L'insulino-resistenza del diabete tipo 2 è molto spesso causata dal sovrappeso e dall'obesità, ed in particolare, dall'adiposità a livello addominale (**Fig.3**).

Diabete gestazionale

Si tratta di una forma di diabete che esordisce in gravidanza, viene diagnosticato generalmente nel secondo o terzo trimestre di gestazione e che, di solito, scompare dopo il parto. Le donne che hanno avuto il diabete gestazionale rimangono, però, a maggiore rischio di sviluppare diabete tipo 2 e malattie cardiovascolari in seguito.

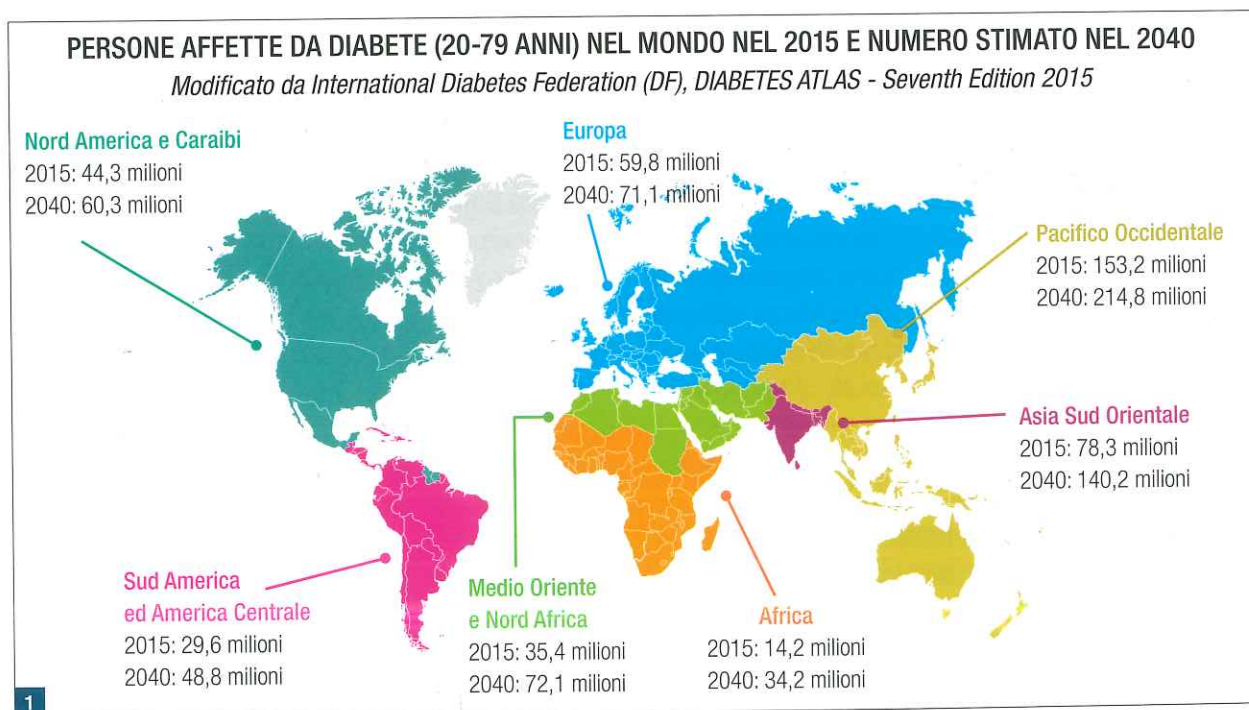


Fig. 1 Le organizzazioni internazionali dovranno affrontare una drammatica emergenza diabetica nei prossimi anni. Più di 371 milioni di persone soffrono di diabete in tutto il mondo e il numero è in aumento in ogni paese. Nel 2012 sono morte quasi 5 milioni di persone e sono stati spesi 471 miliardi di dollari a causa del diabete.

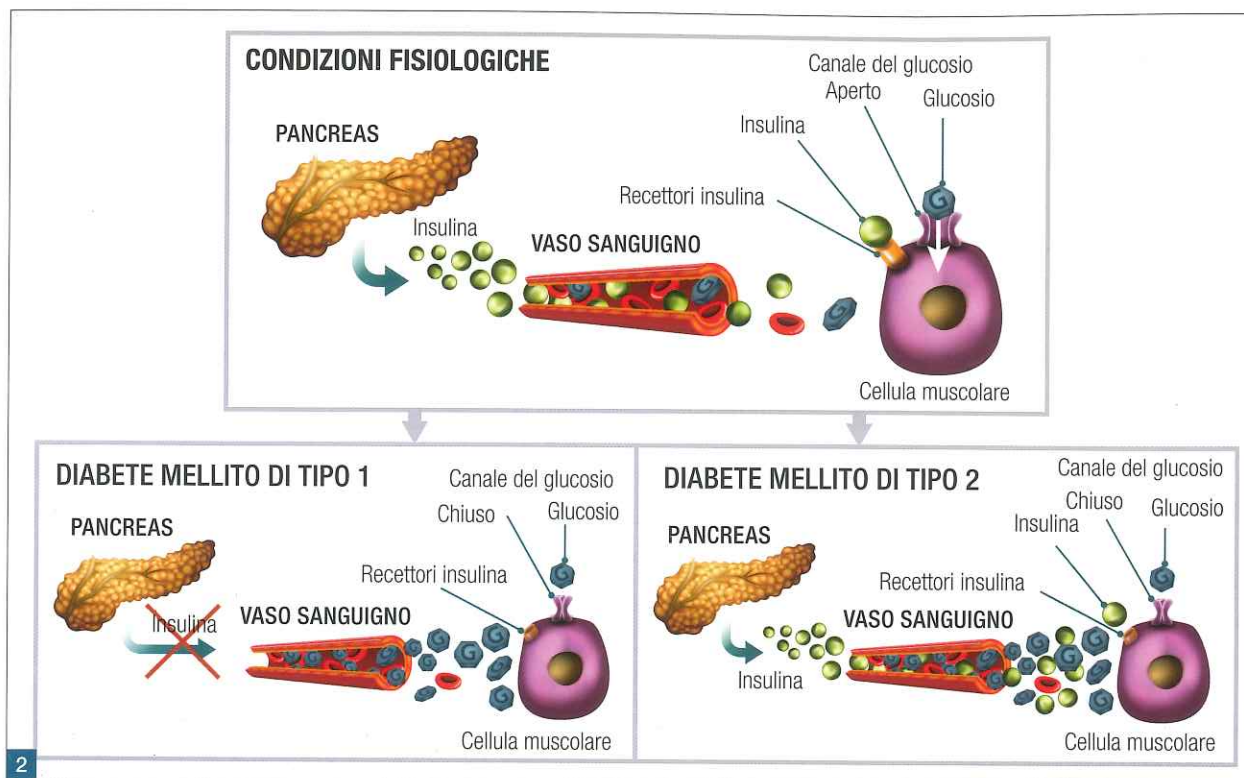


Fig. 2 Differenze patogenetiche tra DM1 e DM2: nel paziente non diabetico il pancreas secreta adeguate quantità di insulina che, legandosi ai recettori delle cellule bersaglio (cellule muscolari, epatiche e adipose), aprono i canali del glucosio che penetra nella cellula e viene sottratto al circolo ematico. Al contrario, nel DM1 in seguito alla distruzione delle Isole di Langerhans, l'insulina non viene secreta e di conseguenza i canali del glucosio non si aprono ed il glucosio permane in circolo. Al contrario, nel DM2 sebbene il pancreas secerna adeguate quantità di insulina, i recettori insulinici non legano la molecola di insulina e di conseguenza il canale per il glucosio rimane chiuso e il glucosio rimane in circolo.

Tipi specifici di diabete dovuti ad altre cause

Questi includono le forme di diabete geneticamente determinato (ad esempio, il diabete monogenico MODY o il diabete neonatale), quelle secondarie alle malattie del pancreas esocrino (come fibrosi cistica e la pancreatite) e indotte da farmaci o sostanze chimiche (come glucocorticoidi, farmaci per il trattamento dell'HIV o chemioterapici).

Il DM2 rappresenta il 95% di tutte le forme di diabete. La fisiopatologia del DM2 è rappresentata dall'**O-minous Octet**, concetto introdotto dal Dr. Ralph De Fronzo nel 2009,¹¹ che espande il precedente "tri-mvirato" patogenetico del DM2 (costituito da insulino-resistenza nel fegato, nei muscoli e disfunzione delle cellule β pancreatiche) per includere altre alterazioni negli ultimi anni delineate (**Fig.3**). Tutte queste alterazioni contribuiscono alla complessità dell'iperglicemia nel DM2, e sono di seguito riportate:

- **insulino-resistenza muscolare:** l'insulino-resistenza riduce la captazione del glucosio da parte delle cellule muscolari;
- **aumento della gluconeogenesi epatica:** in condizioni di insulino-resistenza, si riduce il freno inibitorio dell'insulina sulla produzione epatica di glucosio;
- **deficit delle cellule β pancreatiche:** nel diabete tipo 2 c'è un progressivo declino della capacità pancreatica di secernere insulina in risposta a stimoli iperglicemici. Nel DM2 la carenza di insulina è generalmente relativa rispetto alle necessità, ma non assoluta come nel DM1;
- **ipersecrezione di glucagone da parte delle cellule α pancreatiche;**
- **aumento del riassorbimento renale del glucosio:** i reni, attraverso i trasportatori di glucosio

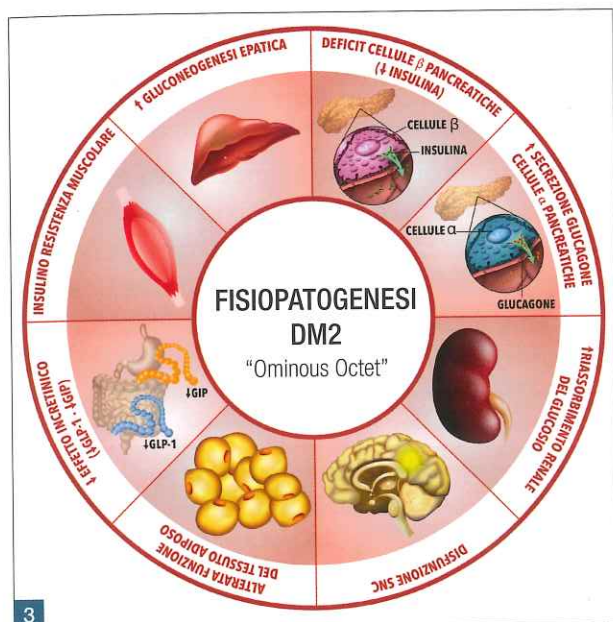


Fig. 3 Ominous Octet: numerosi meccanismi metabolici contribuiscono ad aumentare la glicemia ciascuno dei quali contribuisce ad elevare il livello glicemico ematico: insulino-resistenza muscolare, aumentata gluconeogenesi epatica, deficit cellule β pancreatiche, ipersecrezione di glucagone, aumento del riassorbimento renale del glucosio, disfunzione del sistema nervoso centrale, alterata funzione del tessuto adiposo, riduzione della secrezione delle incretine.

- **disfunzione del sistema nervoso centrale:** il cervello regola l'appetito e il metabolismo del glucosio. La ridotta sensibilità insulinica promuove l'iperfagia e riduce il senso di sazietà;
- **alterata funzione del tessuto adiposo:** in condizioni di insulino-resistenza, il tessuto adiposo rilascia maggiori quantità di acidi grassi liberi, citochine infiammatorie e ormoni, come resistina e adiponectina, che causano infiammazione sistemica;
- **ridotto effetto incretinico:** gli ormoni incretinici, come il GLP-1 (glucagon-like peptide 1) e il GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide), che stimolano la secrezione di insulina dopo l'assunzione di cibo, sono ridotti o meno efficaci nel DM2.

Da un punto di vista clinico, il DM 2, nelle fasi iniziali, è spesso asintomatico, perché l'iperglicemia si sviluppa gradualmente. Per questo motivo, spesso viene diagnosticato molti anni dopo l'esordio. I sintomi quali la disidratazione o la perdita di peso involontaria, a volte compaiono tardivamente, quando si è instaurata una persistente e consistente iperglicemia. Tuttavia, anche le persone con diabete non diagnosticato possono sviluppare le complicanze macrovascolari e microvascolari. È pertanto fortemente suggerito uno screening dei soggetti ad alto rischio di diabete attraverso la misurazione della glicemia a digiuno, dell'emoglobina glicata e/o curva da carico orale di glucosio (OGTT con 75 gr di glucosio). Lo screening dei soggetti a rischio permette non solo di diagnosticare precocemente il diabete, ma anche di identificare quelle condizioni di iperglicemia caratterizzate da livelli di glucosio o di emoglobina glicata (HbA1C) che non soddisfano ancora i criteri diagnostici per il diabete, ma che sono intermedi tra la normoglicemia e il diabete. Queste condizioni di disglucemia sono:

- alterata glicemia a digiuno (IFG, impaired fasting glucose);
- alterata tolleranza al glucosio (IGT, impaired glucose tolerance);
- HbA1C 5,7–6,4%.

Queste condizioni possono presentarsi nello stesso soggetto in maniera isolata o combinata. La disglucemia è chiaramente un fattore di rischio significativo per la progressione verso il diabete e le malattie cardiovascolari.¹² I criteri diagnostici per diabete e per disglucemia sono riportati nel **Grafico 1**.

Lo screening dovrebbe essere iniziato dopo i 35 anni e, se negativo, deve essere ripetuto ogni 3 anni, o più frequentemente nei soggetti a rischio molto alto (ad esempio i soggetti con IFG e/o IGT). Lo screening del diabete dovrebbe essere effettuato su larga scala, e in settings assistenziali specifici. L'utilità dello screening in ambito odontoiatrico è stata dimostrata in uno studio condotto in 13 studi dentistici generici in USA,¹³ su una popolazione di 1033 soggetti di età superiore a 30 anni, con e senza malattia parodontale, con anamnesi negativa per diabete: questo studio ha mostrato che lo screening effettuato con misurazione della glicemia capillare alla poltrona odontoiatrica

ha permesso di identificare un 30% di soggetti con varie forme di iperglicemia. Uno studio simile, condotto su 1.150 pazienti odontoiatrici di età superiore ai 40 anni in India¹⁴ ha riportato che lo screening con glicemia venosa random ha permesso di identificare un 20,7% e 14,6% di soggetti che soddisfacevano rispettivamente i criteri per il prediabete e il diabete.¹⁵ L'iperglicemia cronica si associa allo sviluppo, a lungo termine, di complicanze micro- e macroangiopatiche a livello di vari organi ed apparati, quali rene, occhio, nervi periferici, cavo orale, vasi sanguigni (coronarie,

tronchi sovraortici, arti inferiori). I meccanismi attraverso cui l'iperglicemia può indurre danno vascolare sono numerosi e comprendono:

- **formazione di prodotti avanzati della glicazione (AGEs):** l'iperglicemia può portare alla formazione di AGEs, che sono composti tossici che danneggiano le proteine presenti nelle pareti dei vasi sanguigni. Questo danneggiamento può compromettere la funzione vascolare e contribuisce allo sviluppo di aterosclerosi;¹⁶

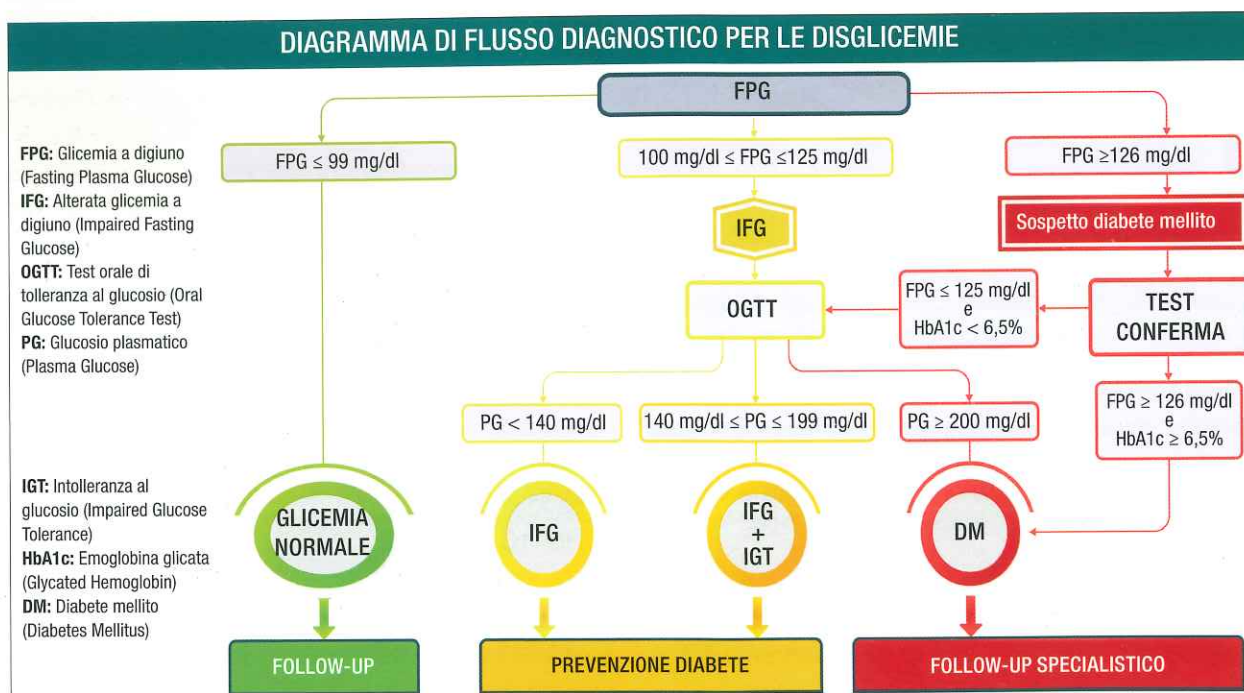


Grafico 1 Flow Chart diagnostico delle disglucemie. Il test di screening è la glicemia dopo un digiuno di almeno 8 ore (FPG). In seguito a questo test i valori soglia sono 3:

1. $FPG \leq 99$ mg/dl: al di sotto di questo valore il livello glicemico è nella norma. Si consiglia ordinaria sorveglianza clinica e regolare screening del diabete.
2. FPG compreso tra 100 mg/dl e 125 mg/dl: questo è un range a rischio in cui il paziente presenta un alterato valore di glicemia a digiuno (IFG). Va effettuato, pertanto, un approfondimento diagnostico attraverso la curva da carico di glucosio (OGTT). Da questa risulterà un valore di glicemia (PG) che configura 3 scenari: a) $PG < 140$ mg/dl: questo valore conferma la alterata glicemia a digiuno (IFG); occorre modificare stile di vita (dieta, movimento) e monitorare il glucosio al fine di prevenire lo sviluppo di diabete; b) PG compreso tra 140 e 199 mg/dl: in questo range, oltre all'alterata glicemia a digiuno (IFG) si somma l'alterata tolleranza al glucosio (IGT). In questo caso è necessario intraprendere strategie di prevenzione del diabete (modifiche nello stile di vita, calo ponderale nei soggetti sovrappeso od obesi) stretto follow-up; c) $PG \geq 200$ mg/dl: questo valore è indicativo di diabete. Occorre monitorare strettamente il glucosio ematico, adottare uno stile di vita salutare e trattare farmacologicamente il paziente.
3. $FPG \geq 126$ mg/dl: al di sopra di questo valore è forte il sospetto di Diabete mellito (DM). Occorre ripetere le analisi ematiche riguardo FPG ed andrà indagato anche il valore della Emoglobina Glicata ($HbA1c$). Se alla seconda misurazione si ottiene $FPG \leq 125$ mg/dl nonché la $HbA1c < 6,5\%$ andrà fatta la OGTT come da punto 2. Se invece anche alla seconda misurazione si ottiene $FPG \geq 126$ mg/dl e/o $HbA1c \geq 6,5\%$ la diagnosi è DM. In questo caso bisogna seguire un follow-up specialistico che preveda il monitoraggio del compenso glicemico, terapia ipoglicemizzante personalizzata e screening delle complicanze.

- **stress ossidativo:** l'iperglicemia può aumentare la produzione di radicali liberi e specie reattive dell'ossigeno, con conseguente danno endoteliale;¹⁷
- **attivazione della via dell'aldosoreduttasi:** in condizioni di elevata concentrazione di glucosio, la via dell'aldosoreduttasi viene attivata. Questo porta all'accumulo di sorbitolo e fruttosio all'interno delle cellule, causando stress osmotico e danneggiamento cellulare;
- **attivazione delle vie infiammatorie:** l'iperglicemia può innescare l'attivazione delle vie infiammatorie nel sistema vascolare, portando all'accumulo di cellule infiammatorie nelle pareti dei vasi sanguigni e alla promozione dell'aterosclerosi;¹⁸
- **disfunzione endoteliale:** le cellule endoteliali rivestono l'interno dei vasi sanguigni e hanno un ruolo fondamentale nella regolazione della vasodilatazione, della coagulazione del sangue e dell'infiammazione. L'iperglicemia può causare disfunzione endoteliale, compromettendo queste importanti funzioni e contribuendo al danneggiamento vascolare.

L'iperglicemia cronica si associa ad un aumentato di rischio di sviluppare con il tempo alcune complicanze macro e microvascolari. Le complicanze macroangiopatiche coinvolgono i grandi vasi sanguigni e sono principalmente dovute all'aterosclerosi, che nelle persone con diabete è generalmente polidistrettuale.

Queste complicanze includono:

- malattia coronarica e scompenso cardiaco;
- malattia cerebrovascolare;
- malattia vascolare periferica.

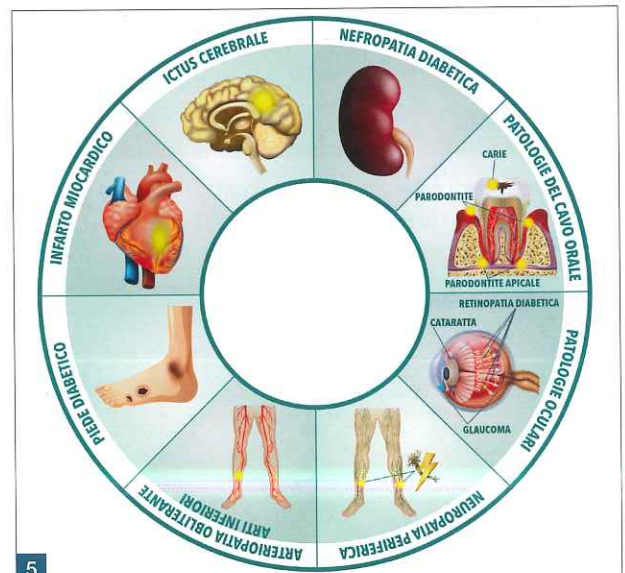
Le complicanze microangiopatiche sono (Fig.4):

- **nefropatia diabetica,** che si manifesta clinicamente prima con microalbuminuria e successivamente macroproteinuria, ridotta funzione renale fino alla necessità di dialisi o trapianto di rene;
- **retinopatia diabetica:** l'iperglicemia danneggia i vasi sanguigni della retina oculare, portando a riduzione o perdita della vista;
- **neuropatia diabetica:** il danno neuropatico si manifesta a livello periferico, con danneggiamento delle piccole fibre sensitive periferiche, o anche a livello neurovegetativo, con compromissione del sistema autonomico cardiovascolare, gastrointestinale e genitourinario.

Le complicanze del cavo orale legate alla malattia diabetica sono molteplici e multifattoriali. Qui di seguito riportiamo le complicanze parodontali in corso di malattia diabetica che risultano essere molto frequenti e che interagiscono con il diabete stesso, seguendo una "double way relationship" come illustrato nei successivi paragrafi (Fig.5).



Fig. 4 Ischemia critica del piede sinistro con necrosi falange distale del secondo dito in paziente DM2 gravemente scompensato. **Fig. 5** Le complicanze del diabete: tra le altre, a pieno titolo, vanno considerate le complicanze del cavo orale, fino ad ora misconosciute o poco considerate anche dagli specialisti.



La parodontite

La parodontite è una patologia del parodonto profondo (legamento parodontale, cemento radicolare ed osso alveolare) che determina la perdita di attacco che quando non adeguatamente diagnosticata e trattata porta alla perdita progressiva dei denti. È sempre preceduta dalla infiammazione clinica o sub-clinica del parodonto di superficie, la gengivite (**Figg.6a-d**).

La parodontite è una patologia molto diffusa che interessa, con differente gravità (forme iniziali, forme avanzate), quasi una persona su due di età superiore ai 30 anni.

La prevalenza aumenta gradualmente con l'età, mostrando un forte aumento tra la terza e la quarta decade di vita, con un picco di incidenza intorno ai 38 anni di età: la parodontite, insorgendo quindi nel giovane adulto, non è da considerare, come ritenuto in passato, una patologia esclusiva della terza età, sebbene i suoi effetti clinici siano manifesti, generalmente, dopo la quinta decade di vita.

La prevalenza varia considerevolmente tra diverse regioni e paesi: una recente metanalisi indica una

prevalenza globale (forme iniziali, forme avanzate) pari al 62% con il 23,6% di malattia avanzata.¹⁹

La parodontite è la risultante di fattori di rischio genetico,²⁰ della colonizzazione batterica del cavo orale con specie parodonto-patogene²¹ e della conseguente risposta immunitaria del paziente. Quando non correttamente diagnosticata può determinare la perdita di molti elementi dentari, fino alla totale edentulia (**Figg.7a,b**).

La parodontite viene classificata a seconda del grado di severità, di complessità, di distruzione tissutale e di rapidità di progressione in quattro stadi (Staging) caratterizzati da una perdita di attacco ingravesciente (Stadio I - Stadio IV) ed in tre gradi (Grading, A-C). A tal proposito i più importanti "grade modifiers" sono il fumo di sigaretta ed il controllo glicemico nella persona con diabete.²²

Il diabete mellito ed il fumo di sigaretta sono, pertanto, due condizioni alle quali il parodontologo deve fare molta attenzione in corso di prima visita nonché monitorare con attenzione nei successivi richiami, poiché entrambe le condizioni costituiscono un fattore di possibile aggravamento delle parodontiti (**Grafico 2**).



6a



6b

Figg. 6a,b Gengivite acuta della arcata superiore in un paziente maschio non fumatore di 26 anni. Sulla superficie dei denti è visibile un abbondante deposito di placca (**a**). Mascellare inferiore, stesso paziente. Il tartaro copre gran parte della superficie vestibolare (**b**).



6c



6d

Figg. 6c,d Dopo la scaling, si osserva una risoluzione completa della gengivite acuta e restitutio ad integrum.



Figg. 7a,b Parodontite generalizzata: notevole accumulo di placca e tartaro sottogengivale e migrazioni (a). La sistematica radiografica endorale mostra una diffusa perdita ossea orizzontale (b).

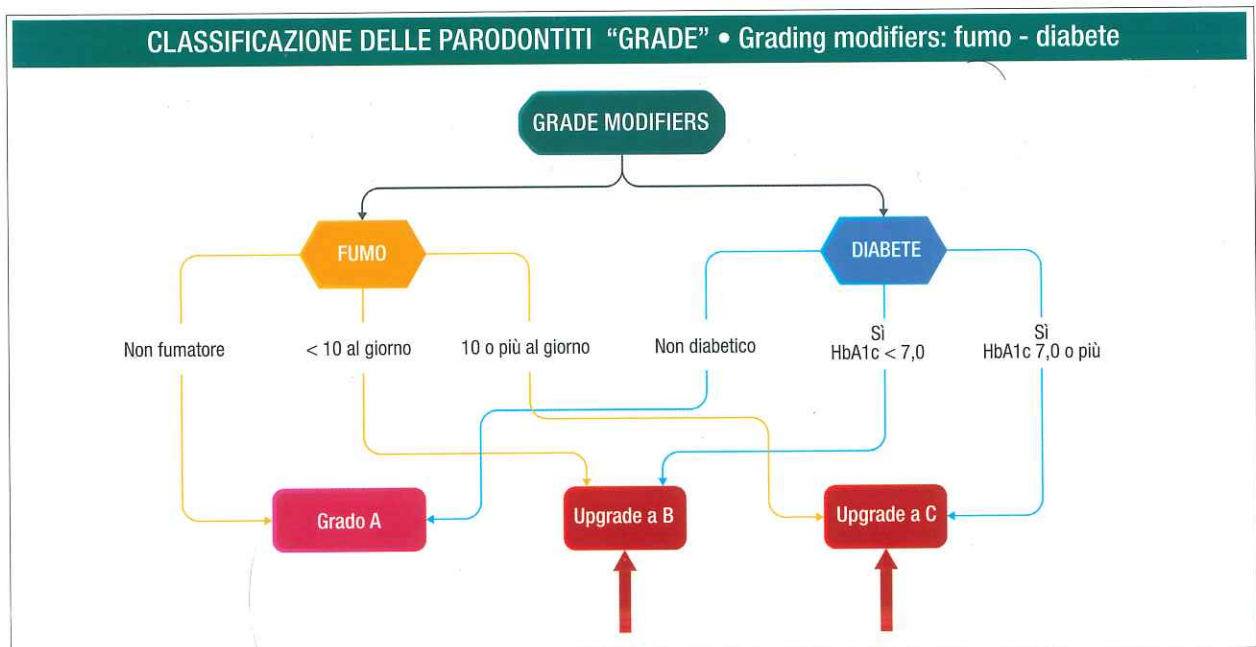
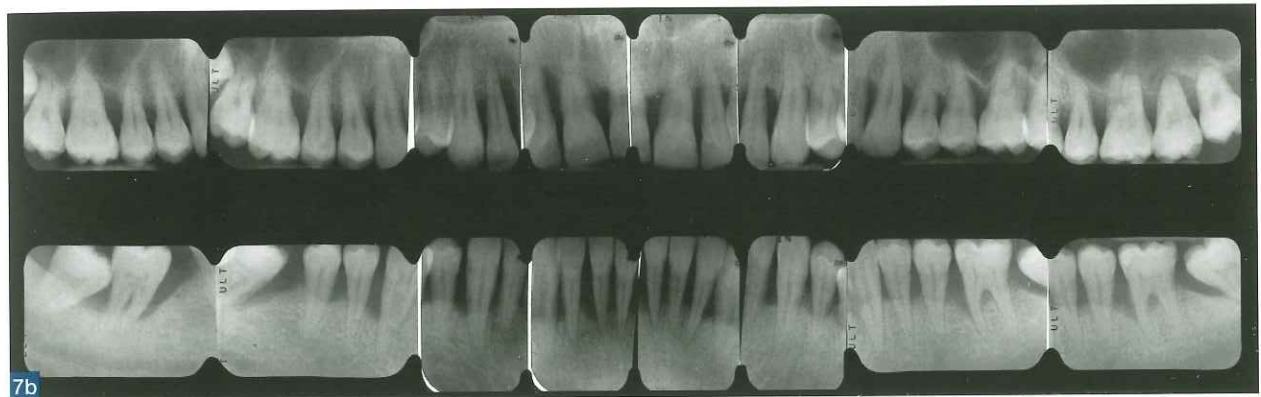


Grafico 2 Fumo di sigaretta e diabete mellito sono due importanti "grade modifiers". In particolare, per quanto riguarda il fumo di sigaretta, non fumare corrisponde ad un grado A, fumare meno di dieci sigarette al giorno corrisponde ad un grado B, mentre il grado C corrisponde ad una assunzione di 10 o più sigarette al giorno. Anche il diabete mellito è un "grade modifier": l'anamnesi negativa per diabete configura il grado A, il diabete ben compensato ($HbA1c < 7\%$) corrisponde ad un grado B, mentre il grado C include il diabete scompensato ($HbA1c \geq 7\%$).²²

Fattori di rischio emergenti come l'obesità, fattori genetici specifici, attività fisica o specifici pattern alimentari potrebbero in futuro contribuire alla valutazione del "grading", sarà quindi necessario immaginare un approccio diagnostico flessibile per garantire che il sistema di definizione dei casi si adatti alle prove emergenti.²²

Diagnosi di parodontite

La diagnosi precoce della parodontite, come per ogni altra patologia, è fondamentale per una prognosi

favorevole e per garantire ad ogni età una vita attiva ed in buona salute.²³

Il progredire della malattia porta alla formazione di tasche parodontali con conseguente riassorbimento dell'osso alveolare.

Le sonde parodontali calibrate sono utilizzate abitualmente per lo screening parodontale. L'uso principale è quello di misurare la profondità del sondaggio intorno ad un dente attraverso l'uso della sonda parodontale inserita nel solco gengivale parallelamente all'asse lungo del dente (**Fig.8**). Il valore fisiologico della profondità di sondaggio PPD (Probing Pocket Depth) è ≤ 3 mm.

L'uso della sonda parodontale permette una valutazione immediata dei siti malati allo scopo di stabilire lo stato di salute locale e globale del parodonto del singolo paziente.

L'esame clinico viene integrato con la sistematica radiografica endorale, importante supporto diagnostico nei pazienti parodontopatici in quanto fornisce un'immagine completa dei denti del paziente e del tessuto osseo circostante (**Fig.9**).²⁴

Il charting parodontale (Full Mouth Plaque Score, Full Mouth Bleeding Score, profondità della tasca, livello di attacco clinico, sanguinamento al sondaggio, recessioni, mobilità, migrazione, alitosi) fornisce un quadro completo delle condizioni parodontali di un singolo paziente (**Fig.10**).



Fig. 8 La sonda parodontale viene inserita nel solco parallelamente all'asse lungo del dente. Il valore fisiologico del PPD è ≤ 3 mm. L'uso della sonda parodontale permette una valutazione immediata dei siti malati.

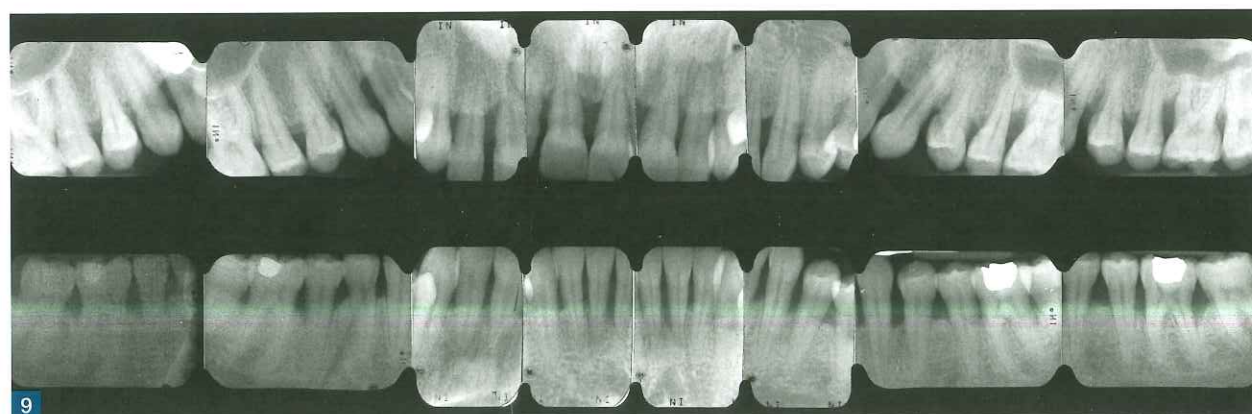


Fig. 9 La sistematica radiografica endorale è un importante supporto diagnostico nei pazienti parodontopatici (14/16 radiografie periapicali), in quanto fornisce una immagine completa dei denti del paziente e del tessuto osseo circostante.

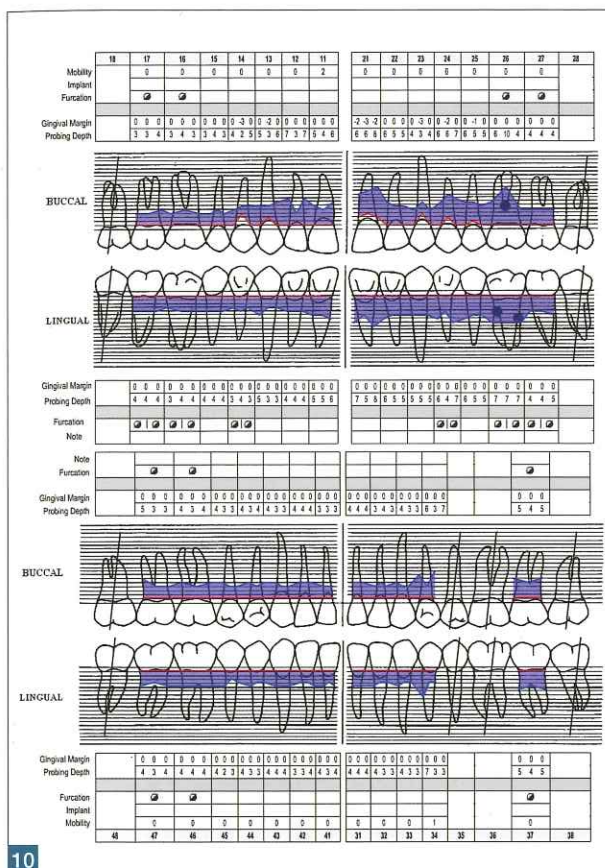


Fig. 10 Il charting parodontale (Full mouth Plaque Score, Full mouth Bleeding Score, profondità della tasca, livello di attacco clinico, sanguinamento al sondaggio, recessioni, mobilità, migrazione e alitosi) fornisce un quadro completo delle condizioni parodontali di un singolo paziente. (Per gentile concessione del Dr. Christoph A. Ramseier, Dip. di Parodontologia, Università di Berna, Svizzera (fonte: <http://www.periodontalchart-online.com/uk/index.asp>))

Diabete mellito e parodontiti

La maggior parte dei dati in letteratura sulla reciproca influenza tra diabete e parodontiti sono relativi al DM2 mentre le evidenze relative ai rapporti tra parodontite e DM1 e diabete gestazionale appaiono limitate.²⁵ Le prove più importanti dei rapporti tra DM2 e parodontite sono state raccolte attraverso gli studi effettuati sulla popolazione di nativi americani di etnia Pima nell'areale del Gila River (Arizona, USA): queste sono le popolazioni con più alta prevalenza di DM2 al mondo.²⁶ Il brusco cambio nello stile di vita di questa popolazione di cacciatori, in seguito al contatto con gli europei, portò alla introduzione nella dieta di cibi

a forte contenuto in carboidrati raffinati, provocando un rapido aumento dell'incidenza di DM2, malattia per la quale questa etnia era geneticamente predisposta. L'ipotesi che un eccesso di carboidrati sia stata la causa scatenante dello sviluppo di DM2 è avvalorata dal dato che le popolazioni della stessa etnia Pima, ma residenti in Messico, che osservavano una dieta strettamente tradizionale (cioè povera in carboidrati raffinati) presentavano una incidenza di diabete molto più bassa. Studi epidemiologici sulla presenza di parodontite in questa popolazione hanno evidenziato che l'incidenza della parodontite nella popolazione Pima era 2,6 volte maggiore nei diabetici che nei non diabetici e che anche la gravità della patologia parodontale era molto maggiore nei diabetici che nei non diabetici.²⁷ È stato dimostrato che gli individui con DM2 scompensato hanno, rispetto alle persone senza diabete, circa tre volte il rischio di ammalarsi di parodontite²⁸ e presentano 4 volte il rischio di perdita progressiva di osso alveolare rispetto alle persone sane.²⁹ Considerata l'alta frequenza di complicanze parodontali in corso di DM, nel 1993 la Parodontite venne proposta quale "sesta complicanza" del diabete dopo retinopatia, nefropatia, neuropatia, macroangiopatia e ritardata guarigione delle ferite.³⁰ Negli anni successivi l'idea che la parodontite fosse da considerare una complicanza del diabete è stata confermata da numerosi studi.

Una revisione sistematica della letteratura con meta-analisi è stata condotta per rispondere alla domanda: "Il diabete aumenta il rischio di parodontite?"³¹ Tredici studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione, comprendenti 49.262 soggetti, di cui 3.197 con diagnosi di diabete. Tale revisione effettuata su studi longitudinali e su una vasta popolazione ha confermato la stretta correlazione fra la presenza del diabete e l'insorgenza della parodontite: infatti, in tutti gli studi inclusi nell'esame sistematico della letteratura, sono state segnalate associazioni positive tra alti livelli di glucosio e parodontite. Le conclusioni sono che il diabete aumenta il rischio di sviluppo o di progressione della parodontite dell'86% (RR 1,86 [89% CI 1,3-2,8]) ($p = 0,000$). La maggior parte degli studi analizzati aveva utilizzato come riferimento l'assenza di diabete mellito come controllo, mentre in due studi la categoria di riferimento presentava diabete in buon compenso glicemico.³¹ Il cosiddetto pre-diabete (definito come

isolato IFG, isolato IGT o combinazione di IFG e IGT) non appare associato a perdita di attacco parodontale (OR = 1,09 (95% CI: 0,69-1,71) né a edentulia (OR = 0,95 (95% CI: 0,75-1,22). Anche il diabete ben controllato non appare associato a peggiori condizioni parodontali o edentulia.³²

Al contrario, i pazienti con parodontite e diabete scompensato presentano una maggior ricorrenza di tasche rispetto ai diabetici in buon compenso.

La progressione della parodontite appare, infatti, significativamente più rapida nei pazienti diabetici e con scarso controllo glicemico (media HbA1c = 9,1%) rispetto a quelli con diabete e miglior controllo glicemico (media HbA1c = 6,1%) e nei pazienti non diabetici.³³ Il diabete scompensato presenta un *odd ratio* 2,90 (95% CI: 1,40-6,03) per parodontite grave ($p < 0,01$).³⁴

Infine, il diabete di tipo 1 e il diabete di tipo 2 non controllati sono stati entrambi associati a un aumento del rischio di futura perdita dei denti ($P < 0,05$).³⁵ Alla luce di queste prove appare evidente come il controllo del diabete sia fondamentale per il mantenimento della salute parodontale.

In letteratura gli studi che hanno indagato i collegamenti tra DM e parodontiti sono stati condotti, in gran parte, su pazienti affetti da DM2.

Le reciproche influenze tra DM2 e parodontiti sono il risultato di complessi meccanismi che coinvolgono il microbiota parodontale da un lato e la risposta immunitaria locale dall'altro, con liberazione di massive quantità di linfocine con effetti negativi sui tessuti parodontali ed effetti sistemici anche riguardanti uno scarso compenso glicemico. In questa prospettiva, parodontologi e diabetologi devono collaborare strettamente e costantemente per il mantenimento di una salute orale ottimale.

Effetti del diabete mellito 2 sulla parodontite: meccanismo d'azione

Il DM2, come detto, può influenzare negativamente il decorso della parodontite. I meccanismi attraverso i quali può peggiorare il decorso della parodontite sono molteplici: alterazione del microbiota orale, depressa risposta immunitaria locale, iperproduzione di citochine ed infine alterata omeostasi dell'osso alveolare. Il diabete è spesso associato ad obesità³⁷ che contribuisce ai danni parodontali sopra elencati.

Microbiota parodontale

Emergenti evidenze dimostrano che il DM2 ha un impatto sul microbiota orale, legato all'alta concentrazione di glucosio salivare.³⁸ Il sequenziamento dell'RNA ribosomiale (rRNA 16S) ha dimostrato una modifica della flora microbica nei pazienti diabetici.³⁶ Ulteriori studi hanno dimostrato uno "shift" nella composizione microbica parodontale nei pazienti affetti da DM2.³⁸⁻⁴² Questo dato appare molto evidente nei pazienti con diabete scompensato.^{40,41} In particolare è stato riportato un aumento di *Capnocytophaga*,⁴² *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*,⁴³ *Pseudomonas* e *Neisseria*.⁴⁴ Questo dato è in contrasto con altri Autori che hanno segnalato la diminuzione di *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythia* nei pazienti diabetici.⁴⁵ La composizione del microbiota parodontale nei soggetti diabetici è pertanto, tuttora, oggetto di studio ed interpretazione.

Risposta immunitaria locale

La relazione positiva tra scarso controllo glicemico e gravità della parodontite sembra essere almeno in parte legata ad una deficitaria risposta immunitaria locale. In particolare, la funzione dei polimorfo nucleati (PMNn) risulta essere incompleta e legata al deficit di aptotassi, chemiotassi e fagocitosi. La scarsa risposta dei neutrofili (*neutrophil priming*) in pazienti con vari gradi di compenso glicemico sembra essere causata da un aumento dei livelli e dell'attività della proteina chinasi C.⁴⁶ I fattori chemiotattici (β -glicuronidasi, IL-8) per i neutrofili gengivali sono bassi nei soggetti con DM2 rispetto a pazienti sistemicamente sani ma parodontopatici⁴⁷ portando, di conseguenza, ad una scarsa risposta immunitaria legata ai PMN.

Le cellule parodontali sembrano rispondere in modo negativo alla iperglicemia: è stata riportata una risposta iperinflammatoria delle cellule epiteliali del solco gengivale⁴⁸ nonché riduzione della produzione del collagene da parte dei fibroblasti del legamento parodontale ed aumentata distruzione dell'attacco connettivale per aumento delle collagenasi.⁴⁹⁻⁵¹

Infine, i prodotti di glicazione avanzata (Advanced Glycation End-product, AGE) sono in grado di influenzare negativamente la risposta immunitaria dell'ospite. Gli AGE, noti anche come glicotossine, sono un gruppo eterogeneo di composti altamente ossidanti con un significato patogenetico nel diabete

e in molte altre malattie croniche, la cui formazione è parte del fisiologico metabolismo ma si assumono anche con l'alimentazione (superfici dorate o abbrustolite di cibi fritti o grigliati, crosta del pane, AGE artificiali per esaltare il sapore di alcuni prodotti). I livelli elevati di AGE nei tessuti hanno effetti patologici e sono legati alla capacità di promuovere lo stress ossidativo e l'infiammazione cronica.⁵²

AGE sono presenti in grande quantità nei tessuti gengivali nonché nella saliva di pazienti DM2⁵³⁻⁵⁴ affetti da parodontite. È stato riportato anche un aumento della espressione del recettore RAGE (recettore per

gli AGE) nei tessuti parodontali dei soggetti diabetici affetti da parodontite^{55,56} (**Fig.11**). Il legame AGE-RAGE a livello dei fibroblasti del legamento parodontale determina apoptosi di questi, con aggravamento della lesione parodontale.⁵⁷ Negli ultimi anni si sono moltiplicate le prove che indicano il ruolo dei ROS (Reactive Oxygen Species) nell'instaurare un ambiente ossidativo che è alla base della patogenesi di un'ampia gamma di condizioni infiammatorie croniche, come lo stesso diabete di tipo 2,⁵⁸ e la parodontite, nonché l'aterosclerosi, l'artrite reumatoide, il cancro, le malattie polmonari infiammatorie.⁵⁹

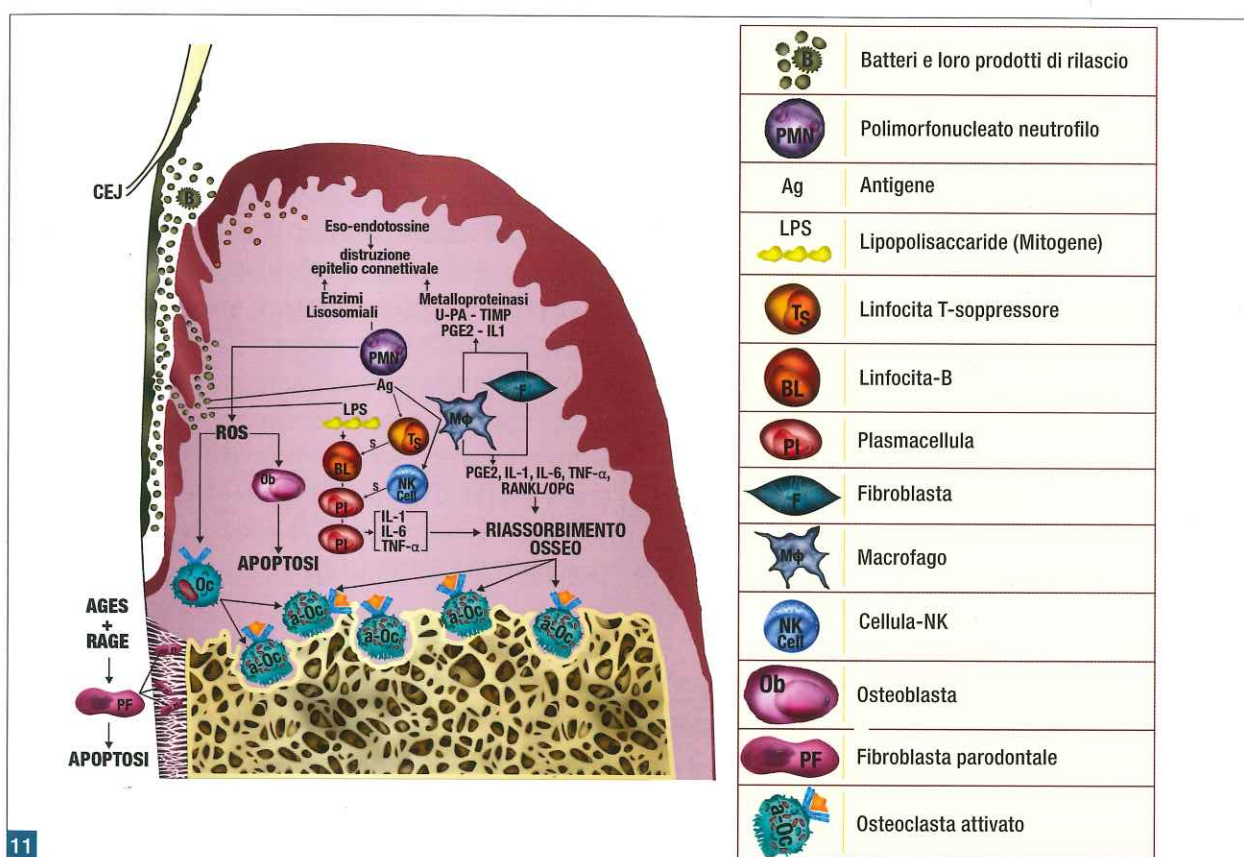


Fig. 11 La lotta tra i batteri e le cellule immunocompetenti può devastare il tessuto parodontale profondo che rappresenta in sostanza "il campo di battaglia" nel quale batteri e cellule immunocompetenti si affrontano. La reazione immunitaria difensiva può, infatti, paradossalmente contribuire alla distruzione dei tessuti. I leucociti polimorfonucleari attivati possono causare danni collaterali ai tessuti parodontali poiché durante la battaglia contro i batteri rilasciano una varietà di enzimi e metaboliti dell'ossigeno parte dei quali possono danneggiare i tessuti dell'ospite. Inoltre, i lipopolissacaridi (LPS) batterici attivano macrofagi, linfociti e fibroblasti che secernono linfocine le quali attivano le metalloproteinasi (MMP). Le metalloproteinasi sono enzimi che degradano la matrice extracellulare connettivale e possono essere rilevati nel liquido crevicolare gengivale. Allo stesso tempo, gli AGE si legano ai recettori RAGE presenti sui fibroblasti del legamento parodontale, determinandone apoptosi e conseguente perdita di attacco. Infine, molte sostanze (PGE₂, IL-1, IL-6, TNF- α) secrete da macrofagi (M ϕ), fibroblasti, plasmacellule, linfociti T sono principalmente coinvolte nell'attivazione osteoclastica attraverso il sistema di espressione RANKL-OPG. L'azione dei ROS tramite apoptosi degli osteoblasti ed attivazione degli osteoclasti contribuisce ulteriormente al riassorbimento osseo (vd Fig. 12).

Questo infiltrato di neutrofili polimorfonucleati (che rappresenta il 50-70% dell'infiltrato leucocitario complessivo) rappresenta la prima linea di difesa contro i patogeni batterici contenuti nella placca dentale, agendo attraverso diversi meccanismi di difesa, tra cui la degranolazione, la chemiotassi, la fagocitosi ed il rilascio di ROS.⁶⁰ È interessante notare che un fenotipo neutrofilo polimorfonucleare "iperattivato" sembra essere associato con la malattia parodontale. Questo fenotipo di neutrofili polimorfonucleati "iperattivati" rende il sottogruppo di pazienti con livelli più elevati di questo particolare fenotipo più suscettibili allo sviluppo della parodontite.⁶¹⁻⁶⁴

A livello intracellulare, le specie reattive dell'ossigeno danneggiano le biomolecole e le membrane cellulari attraverso l'ossidazione lipidica. Durante la fagocitosi, i radicali liberi (soprattutto O_2^- , H_2O_2 e OH^{18}), prodotti finali del burst respiratorio mitocondriale nei neutrofili polimorfonucleati, determinano uno squilibrio ossidativo che innesca meccanismi proinfiammatori, soprattutto osteoclastici, che porta alla perdita ossea che si osserva nei pazienti con parodontite. Infatti i ROS attivano la differenziazione degli osteoclasti e l'apoptosi degli osteociti (+), mentre inibiscono l'attività degli osteoblasti (-) inducendo il riassorbimento osseo; al contrario, gli antiossidanti attivano la differenziazione degli osteoblasti (+) e inibiscono l'attività degli osteoclasti e l'apoptosi degli osteociti (-) inducendo la formazione ossea.⁶⁰

Citochine

In risposta ai LPS dei batteri parodontopatogeni, i monociti di pazienti con DM1 producono nei tessuti parodontali livelli significativamente più elevati di IL-1 β , TNF- α , PGE2 e MMP-9 con effetti istolesivi per i tessuti parodontali.⁶⁵ La iperproduzione di linfocine con effetti istolesivi si osserva anche nei pazienti affetti da DM2 e parodontite cronica. È stato infatti riportato un aumento dei livelli ematici di IL-1 β e IL-6,⁶⁵⁻⁶⁹ un aumento di IL-1 β ^{70,71} ed IL-6 nel FCG correlati con aumento della HbA1c e di IL-8, IL-4 e MMP-9 nei tessuti parodontali.⁷²⁻⁷⁴

Omeostasi osso alveolare

L'infiammazione dei tessuti parodontali progredisce in direzione apicale coinvolgendo il tessuto osseo. I lipopolisaccaridi (LPS) di placca determinano

la liberazione da parte di macrofagi ed osteoblasti di numerosi mediatori, tra i quali PGE2, IL-1, IL-6 e TNF- α . Queste sostanze stimolano i linfociti B e gli osteoblasti stessi a secernere RANKL che andrà a legarsi al RANK, proteina di membrana espressa sulla superficie degli osteoclasti. Il legame RANK-RANKL attiva l'osteoclasta con conseguente produzione di enzimi proteolitici e riassorbimento osseo nonché ne inibisce l'apoptosi. L'attività biologica di RANKL è neutralizzata dal legame con la osteoprotegerina (OPG) che, prodotta dai fibroblasti, costituisce un falso bersaglio per RANKL. In sostanza OPG, legando il RANKL, impedisce il suo legame col RANK e quindi l'attivazione degli osteoclasti. La OPG è pertanto un inibitore del riassorbimento osseo. La regolazione del sistema di espressione RANKL-OPG determina l'equilibrio tra salute e malattia.⁷⁵ Anche l'omeostasi dell'osso alveolare appare influenzata negativamente da una perdurante iperglicemia attraverso la modulazione del rapporto RANKL/OPG nei tessuti parodontali: si osserva un aumento di RANKL nei tessuti parodontali di pazienti diabetici, un aumento del rapporto RANKL/OPG in pazienti parodontopatici con diabete scompensato vs parodontopatici con diabete compensato e parodontopatici non diabetici.^{76,79} Sotto-popolazioni linfocitarie quali Th1 e Th17, sembrano svolgere un ruolo, tramite il RANKL e la IL-17, nel riassorbimento osseo alveolare associato ad alti livelli glicemici⁸⁰⁻⁸² (Fig.12).

Effetti della parodontite sul diabete mellito: meccanismo d'azione

L'effetto negativo del diabete sulla parodontite è noto da molti decenni, ma solo da pochi anni è stata evidenziata tra le due patologie una "double-way relationship" poiché la parodontite non trattata può aggravare lo scompenso glicemico. La parodontite, infatti, è un fattore di rischio per la insorgenza ed il peggioramento del DM2. Essa in soggetti non diabetici appare associata a peggior controllo glicemico in termini di aumento di HbA1c, FBG e risposta all'OGTT: questi pazienti presentano un aumento del rischio di sviluppare il diabete nell'arco di 5-13 anni. Questi dati, rilevati su un ampio numero di pazienti e distribuiti su una vasta area geografica sono clinicamente di grande rilievo.²⁵ Il meccanismo patogenetico attraverso il quale la parodontite può determinare

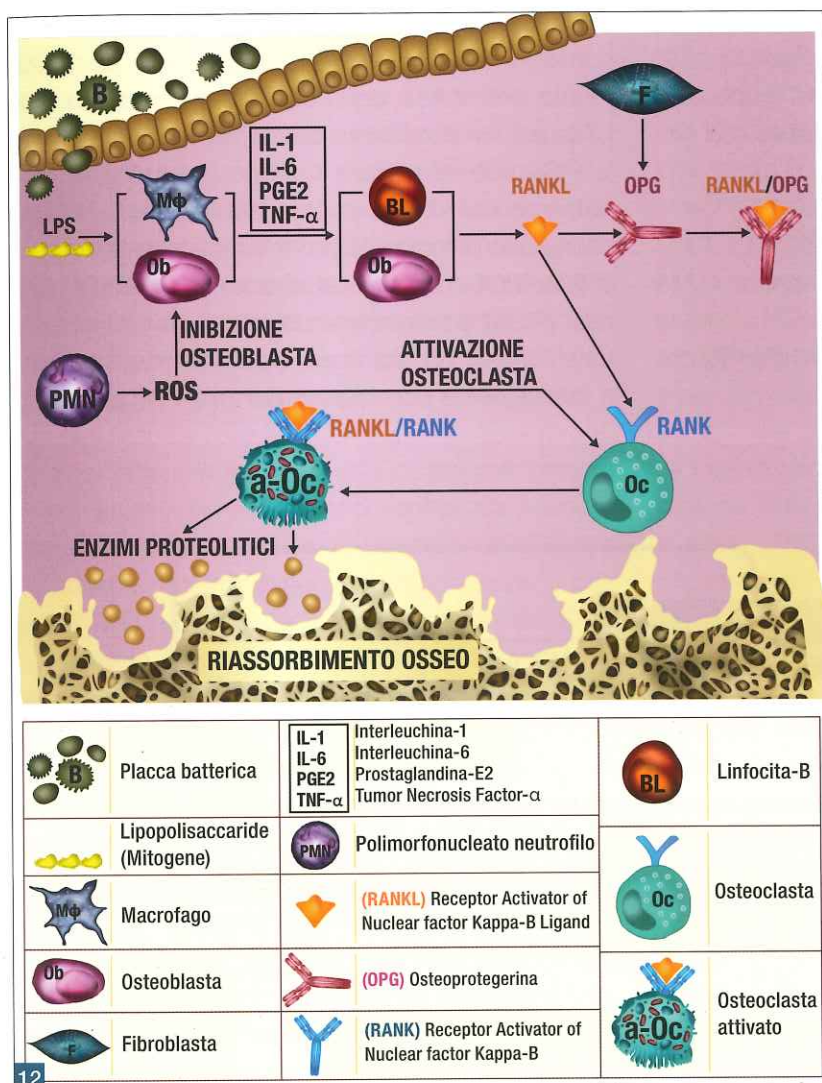


Fig. 12 | LPS della placca mucobatterica agiscono stimolando i macrofagi (Mφ) e gli osteoblasti (Ob) che secernono massivamente IL-1, IL6, PGE2, TNFα. Questi agiscono sugli stessi Ob e sui linfociti B con conseguente secrezione di RANKL. Il RANKL interagisce con il suo recettore RANK presente sulla superficie dell'osteoclasta, attivandolo. L'osteoclasta attivato secerne enzimi proteolitici con riassorbimento dell'osso alveolare. Questo processo viene da un lato limitato dall'osteoprotegerina (OPG) secreta dai fibroblasti (F) che, legando il RANKL, lo sottrae al legame con il RANK, mentre dall'altro viene favorito dal rilascio di ROS da parte dei PMN che inibiscono la differenziazione dell'osteoblasta, mentre attivano l'osteoclasta. La regolazione del sistema di espressione RANKL-OPG determina la differenza tra riassorbimento e neoapposizione ossea.

peggioramento del controllo glicemico è legato alla cronica liberazione, particolarmente nella fase di attività della malattia, di grandi quantità di citochine pro-infiammatorie.

La presenza di parodontite grave, pertanto, può essere predittiva di un importante peggioramento del controllo glicemico al follow-up a 5 anni.^{25,83} Nella fase di attività della parodontite l'epitelio della tasca va incontro ad ulcerazione, per azione delle eso-endo tossine batteriche nonché per il grande numero di PMN richiamati dai fattori chemiotattici. L'area ulcerativa cronica dell'epitelio di tasca viene indicata come "Periodontal Inflamed Surface Area" (PISA). Questa viene espressa in millimetri quadrati ed indica la quantità di tessuto parodontale infiammato. La PISA varia da 28,6 mm² (0,3 cm²) in soggetti sani

a 3.899 mm² (39 cm²) in pazienti con parodontite generalizzata grave.⁸⁴ Una relazione dose-risposta tra estensione della PISA e il livello di HbA1c è stato ipotizzato possa essere indicativa di un'associazione causale tra parodontite e diabete di tipo 2. Quaranta pazienti diabetici di tipo 2 sono stati sottoposti a charting parodontale completo, sui cui risultati è stata calcolata la PISA per ciascun paziente e messa in relazione con livelli di HbA1c recuperati dalle cartelle cliniche dei pazienti. La relazione tra i livelli di PISA e di HbA1c è stata valutata utilizzando analisi multiple di regressione lineare: i risultati dimostrarono che quanto più estesa era la PISA tanto più elevata era la HbA1c, dimostrando che esiste una relazione diretta tra estensione di PISA ed aumento di HbA1c nei diabetici di tipo 2.⁸⁵

Questi risultati sono stati confermati in recenti studi di più ampie dimensioni. Fra questi, in uno studio 180 pazienti con DM2 sono stati divisi in tre gruppi sulla base del compenso glicemico al compenso o al grado di scompenso diabetico:

1. **Gruppo DM2 controllato:** ($\text{HbA1c} \leq 7\%$).
2. **Gruppo DM2 non controllato:** ($\text{HbA1c} > 7\%$) senza complicanze microvascolari.
3. **Gruppo DM2 non controllato:** ($\text{HbA1c} > 7\%$) con complicanze microvascolari.

Nel gruppo DM2 non controllato si osservava un aumento del PISA di 168 mm^2 associato ad un aumento dell'HbA1c dell'1,0%.⁸⁶ Come detto in precedenza, il meccanismo di azione attraverso il quale la PISA può influenzare in modo determinante l'andamento dell'HbA1c appare legato alla aumentata secrezione di molecole pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, TNF- α , ROS) derivate dal tessuto parodontale ulcerato (PISA) che interferendo con l'attività insulinica determinano un aumento della insulino-resistenza e conseguente scompenso del DM⁸⁴⁻⁸⁷ (**Grafico 3**).

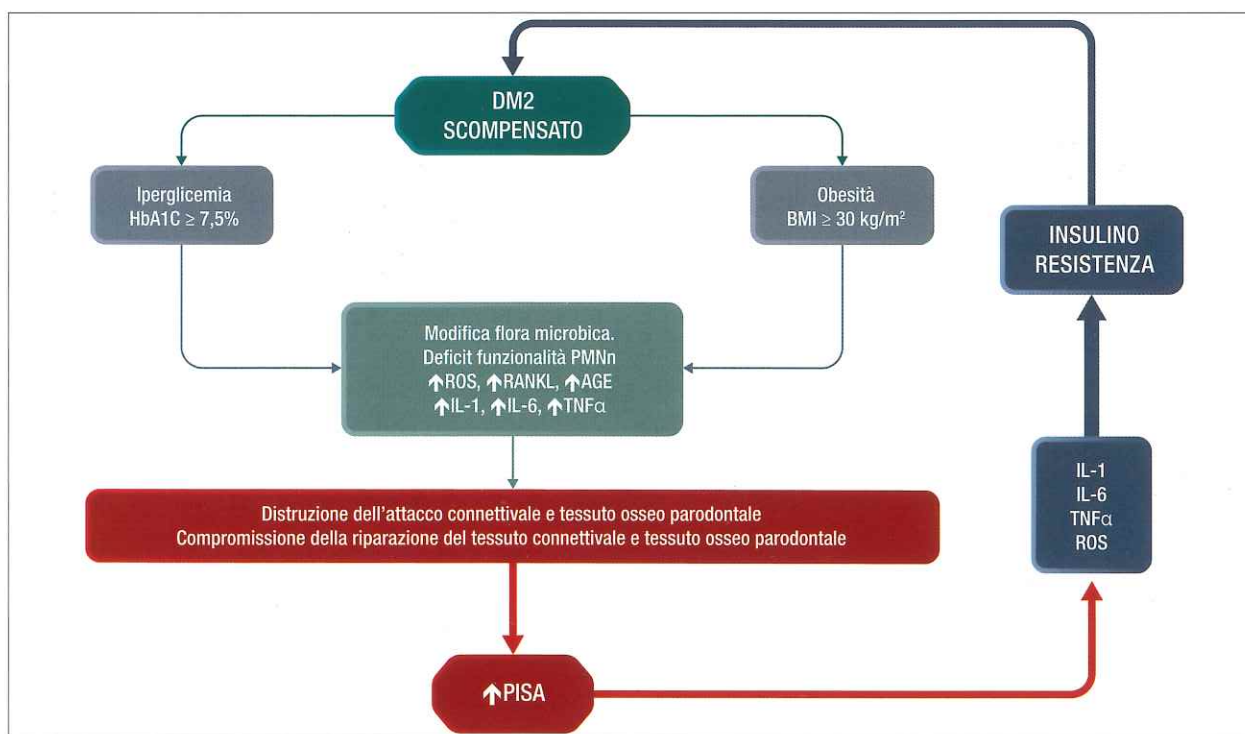


Grafico 3 "Double way relationship". Il DM2 può aggravare la parodontite e una parodontite non trattata può aggravare a sua volta il DM2.

1. Il diabete mellito tipo 2 (DM2) non controllato è caratterizzato da un perdurante stato iperglicemico e spesso da obesità: entrambe le condizioni determinano effetti deleteri sui tessuti parodontali.
2. La iperglicemia, con la conseguente costante presenza di saliva glucosata da un lato e l'obesità attraverso il rilascio di adipochine dall'altro, contribuiscono a determinare modifiche nella flora microbica parodontale, depressione della funzionalità dei leucociti polimorfonucleati neutrofili (PMNn), formazione di prodotti finali di glicazione avanzati (AGE) nonché l'aumento dei livelli di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Inoltre l'iperglicemia e l'obesità attraverso le adipochine modulano direttamente il rapporto RANKL/OPG capovolgendo l'equilibrio verso una maggiore infiammazione e distruzione dell'attacco epitelio-connettivale e del tessuto osseo parodontale.
3. In corso di distruzione epitelio-connettivale sono presenti molteplici ulcerazioni epiteliali legate alla azione delle eso-endo tossine batteriche e dal gran numero di PMNn richiamati dai fattori chemiotattici batterici. Questi determinano la formazione, sulla superficie epiteliale, di un'area ulcerativa cronica, indicata come "Periodontal Inflamed Surface Area" (PISA).
4. La PISA rilascia grandi quantità di molecole pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, TNF- α , ROS) che interferiscono con l'attività insulinica e determinano un aumento della insulino-resistenza e conseguente scompenso del DM.

In sintesi l'area ulcerativa cronica rappresentata da PISA determina uno stato di infiammazione sistemica cronica con costante liberazione di molecole pro-infiammatorie e conseguente aumento della HbA1c.⁸⁸ I soggetti con parodontiti e diabete presentano infatti, rispetto ai pazienti diabetici ma non parodontopatici, più complicanze quali retinopatia, nefropatia, piede diabetico, disordini cardiovascolari,⁸⁸ nonché anche una più elevata mortalità complessiva ed in particolare da accidente cardiovascolare con un rischio tre volte superiore di morire rispetto ai soli diabetici o con parodontite lieve.^{25,89} Questa aumentata mortalità appare anche associata alla batteriemia presente nei pazienti parodontopatici (legata alla masticazione, allo spazzolamento ed alle manovre di igiene professionale).⁹⁰ Infine, secondo alcuni Autori, i batteri possono colonizzare le placche aterosclerotiche ed aumentarne il volume con conseguente accidente cardiovascolare.^{89,91}

Effetti del trattamento della parodontite sul controllo glicemico

Sono emerse prove sempre più convincenti circa l'apporto del trattamento parodontale (sia non chirurgico che chirurgico, relativamente alla stadiazione della patologia parodontale), nel migliorare il compenso glicemico e di conseguenza abbassare i valori di HbA1c riscontrabili dopo almeno tre mesi dal trattamento parodontale stesso. Gli studi esaminati hanno dimostrato che, per un ottimale risultato a lungo termine, oltre ad un tempestivo e adeguato trattamento parodontale attivo, è fondamentale mantenere un buon livello quotidiano di igiene domiciliare. Le istruzioni di igiene orale che il paziente è invitato a seguire con adeguata compliance sono molto importanti per la salute dei tessuti parodontali. L'efficacia della terapia non chirurgica parodontale (SRP) circa la possibilità, oltre al risanamento dei tessuti parodontali, di un miglior controllo glicemico nel paziente diabetico è stata valutata in studi clinici randomizzati, ed è stata confermata in revisioni sistematiche della letteratura ed in metanalisi.

Studi randomizzati

Uno studio clinico randomizzato è stato condotto su un campione di 64 pazienti con DM2 e parodontite cronica. I pazienti partecipanti allo studio sono

stati suddivisi in due gruppi: il Gruppo I ha ricevuto unicamente istruzioni di igiene orale (Oral Hygiene Instructions, OHI), mentre il Gruppo II ha ricevuto una disinfezione di tutta la bocca in una unica seduta (one-stage full mouth disinfection) attraverso scaling e root planning (SRP) e OHI. I livelli di HbA1C del gruppo II hanno mostrato una riduzione significativa dopo il trattamento ed erano inferiori a quelli del gruppo I. Pertanto, le istruzioni di igiene orale, sebbene abbiano portato ad una migliore condizione gengivale dei pazienti diabetici, non influivano sui valori di emoglobina glicata.

La terapia parodontale non chirurgica, invece, combinando SRP e OHI migliorava significativamente sia la salute parodontale che il controllo glicemico.⁹² In uno studio su 892 partecipanti di età pari o superiore a 30 anni con diabete anche la sola corretta igiene orale favoriva il controllo glicemico.⁹³ In uno studio randomizzato a 12 mesi, furono reclutati 264 pazienti con DM2 affetti da parodontite, da moderata a grave. Furono divisi in due gruppi, un Gruppo Test, cui fu somministrata terapia non chirurgica e quando necessario, dopo 2 mesi, una terapia chirurgica a lembo, ed un Gruppo Controllo cui fu somministrato scaling sopra gengivale e polishing. Al follow up a 12 mesi, nel Gruppo Test si è osservato un abbassamento della emoglobina glicata dello 0,6%, e riduzione del FPG. Inoltre, è stata riscontrata una riduzione di biomarker infiammatori quali TNF- α e PCR nonché un miglioramento della velocità di filtrazione glomerulare.⁹⁴ Uno studio randomizzato e controllato su soggetti diabetici fumatori affetti da parodontite ha valutato l'efficacia della terapia non chirurgica (Non Surgical Periodontal Therapy, NSPT) relativamente alle condizioni parodontali e i parametri metabolici ed infiammatori. Quaranta fumatori affetti da parodontite da moderata a grave con DM2 sono stati randomizzati in due diversi gruppi di trattamento: il gruppo Test (trattamento non chirurgico, NSPT comprendente istruzioni per l'igiene orale, SRP, collutorio allo 0,05% di clorexidina) e il gruppo di controllo (trattamento comprendente istruzioni per l'igiene orale, rimozione sopragengivale della placca e del tartaro e collutorio allo 0,05% di clorexidina). Furono esaminati i parametri parodontali tra cui l'indice della placca (PI), l'indice gengivale (GI), il sanguinamento al sondaggio (BOP), la profondità di sondaggio (PPD) ed il livello di

attacco clinico (CAL). I parametri metabolici, inclusi glucosio plasmatico a digiuno (FPG), emoglobina glicata (HbA1c) e proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) furono valutati al T0 ed a 1, 3 e 6 mesi di follow-up. Il Gruppo test mostrava un netto miglioramento di tutti i parametri parodontali nonché aveva ridotto i parametri metabolici relativi a FPG, HbA1c e hs-CRP (PCR ad alta sensibilità), mentre nel gruppo controllo sono stati osservati solo miglioramenti di PI e GI a 1, 3 e 6 mesi di follow-up. Infatti, PPD, CAL, parametri metabolici e hs-CRP sono aumentati nel gruppo di controllo a 3 e 6 mesi di follow-up, ma le differenze non sono state significative. Il NSPT migliora lo stato parodontale dei fumatori con DM2, ha un effetto favorevole sul controllo glicemico e riduce i mediatori pro-infiammatori, che possono limitare le complicanze dovute a DM2 in questi pazienti.⁹⁵

Studi con metanalisi

Tra il 2013 ed il 2024 sono stati pubblicati otto studi di metanalisi che hanno valutato in pazienti affetti da DM2 la riduzione della HbA1c dopo trattamento parodontale.

1. Engebretson e Kocher (2013) hanno evidenziato nei pazienti affetti da DM2 una riduzione della emoglobina glicata dallo 0,3 allo 0,36% a tre mesi dalla terapia attiva parodontale (SRP, Scaling and root planing) rispetto ad assenza di trattamento ($p < 0,0001$).⁹⁶
2. Una riduzione più significativa della HbA1c è stata riportata da Botero JE e Coll. (2016) con una metanalisi condotta su tredici revisioni sistematiche che ha riportato una riduzione statisticamente significativa (da -0,23 a -1,03 punti percentuali) del livello di HbA1c a 3 mesi dalla terapia parodontale attiva.⁹⁷
3. Un risultato simile è stato riportato da Madianos e Koromantzios, nel 2017, in seguito ad una revisione sistematica con metanalisi: hanno riportato una riduzione dell'HbA1c a 3-4 mesi da -0,27% a -1,03%, mentre a 6 mesi dal trattamento, è stata riportata una riduzione dell'HbA1c compresa tra -0,02 e -1,18%.⁹⁸
4. Simili risultati circa l'impatto di SRP sono stati riportati in una revisione sistematica su nove RCT con metanalisi che valutava l'effetto del trattamento parodontale sui marcatori del controllo metabolico glicemico (emoglobina glicata, HbA1c) ed infiammazione sistemica (proteina C-reattiva, PCR) in pazienti con DM2. La SRP è stata efficace nel ridurre l'HbA1c [Differenza Media = 0,56 (0,36-0,75); $p < 0,01$] e la CRP [Differenza Media = 1,89 (1,70-2,08); $p < 0,01$].⁹⁹
5. Una metanalisi di 11 studi primari comprendeva un totale di 1341 partecipanti. Tutti gli studi hanno valutato l'emoglobina glicata (HbA1c) e 6 delle 11 pubblicazioni hanno valutato il glucosio plasmatico a digiuno (FPG). Riduzioni statisticamente significative sono state osservate in valori HbA1c [-0,32%; 95% CI: da -0,50 a -0,15] e valori FPG (-11,59 mg/dl; 95% CI: da -15,16 a -8,01) con la terapia parodontale attiva.¹⁰⁰
6. Una metanalisi ha incluso 35 studi con un totale di 3249 partecipanti. I partecipanti sono stati monitorati per un periodo compreso tra 3 e 12 mesi. Gli studi si sono concentrati su persone con diabete di tipo 2, ad eccezione di uno studio che ha incluso partecipanti con diabete di tipo 1 o di tipo 2. I risultati hanno mostrato una riduzione assoluta di HbA1c dello 0,43% da 3 a 4 mesi dopo il trattamento della parodontite (intervallo di confidenza al 95% (CI) da -0,59% a -0,28%. Analogamente, dopo 6 mesi, è stata riscontrata una riduzione assoluta di HbA1c dello 0,30% (CI 95% da -0,52% a -0,08%; 12 studi, 1457 partecipanti) e dopo 12 mesi una riduzione assoluta dello 0,50% (CI 95% da -0,55% a -0,45%; 1 studio, 264 partecipanti).¹⁰¹
7. Una metanalisi condotta su 35 RCT della durata di almeno tre mesi ha confrontato l'efficacia della strumentazione sottogengivale rispetto all'assenza di interventi attivi nella riduzione di HbA1c in pazienti affetti da parodontite con diabete mellito di tipo 1 o 2, dimostrando che il trattamento parodontale con strumentazione sottogengivale ha portato ad una riduzione assoluta media di HbA1c dello 0,43% a 3-4 mesi, dello 0,30% a 6 mesi e dello 0,50% a 12 mesi.¹⁰²
8. Un totale di 12 studi randomizzati controllati con almeno 6 mesi di follow-up sono stati sottoposti ad una meta-analisi e ad una analisi di meta-regressione. Sono stati esclusi gli studi con terapie antimicrobiche sistemiche o locali. Su un totale di 1374 pazienti, la strumentazione sottogengivale ha prodotto una HbA1c inferiore dello 0,29% (intervallo di confidenza al 95%: 0,10-0,47; $p = 0,03$)

rispetto ai pazienti non trattati. Gli Autori hanno concluso che la terapia parodontale sottogengivale determina un miglioramento significativo clinicamente rilevante del controllo glicemico nell'arco di 6 mesi nei pazienti con DM2 e parodontite.¹⁰³

Conclusioni

Le reciproche interazioni, negative, tra diabete e parodontiti sono oramai chiaramente dimostrate. Un diabete scompensato può rendere molto difficile o impossibile un'efficace terapia parodontale, pertanto, il trattamento del diabete è una condizione necessaria ed indispensabile al fine di un trattamento efficace delle malattie del parodonto oltre che, ovviamente, indispensabile per la salute sistemica dell'individuo. D'altro canto, la parodontite è un fattore di rischio per lo sviluppo del diabete, ed in caso di diabete preesistente è un fattore aggravante il compenso glicemico legato al rilascio, attraverso PISA, di citochine in grado di aumentare la resistenza tissutale all'insulina. Questi dati sono confermati da studi randomizzati controllati che hanno dimostrato che il trattamento della parodontite nel paziente diabetico determina un beneficio sul controllo glicemico. Di questa stretta correlazione se ne sono interessate anche le compagnie assicurative, le quali spingono affinché i pazienti intraprendano un percorso diagnostico terapeutico per le malattie parodontali dato lo stretto legame delle parodontiti con la salute generale, in particolare in USA in cui vige un sistema sanitario prevalentemente rivolto alle assicurazioni private ed in Giappone in cui vige un sistema assicurativo misto. Un recente lavoro ha analizzato i dati delle compagnie assicurative giapponesi utilizzando il database JMDC Claims Database (JMDC Inc., Tokyo, Giappone). Attraverso di esso sono stati identificati i soggetti affetti da diabete di tipo 2 sottoposti a controlli sanitari negli anni 2018 o 2019 e seguiti fino al controllo sanitario dell'anno successivo. Questo studio di coorte era disegnato allo scopo di stimare l'effetto della terapia parodontale sulle variazioni dei livelli di emoglobina A1c entro un anno. L'analisi è stata effettuata per diverse categorie di emoglobina A1c basale: 6,5-6,9%, 7,0-7,9% e $\geq 8,0\%$. Dei 4279 assicurati inclusi nello studio, 957 hanno ricevuto una terapia parodontale. Complessivamente, si è osservata una tendenza

verso un miglioramento del controllo glicemico tra coloro che hanno ricevuto la terapia parodontale. I soggetti con livelli basali di HbA1c del 7,0%-7,9% che hanno ricevuto terapia parodontale hanno mostrato un controllo glicemico significativamente migliore rispetto a quelli senza terapia (differenza; -0,094 [intervallo di confidenza al 95%: da -0,181 a -0,007]). La terapia parodontale può quindi, nei pazienti DM2, migliorare il controllo glicemico in particolare nei soggetti con livelli di emoglobina A1c $\geq 7,0\%$, con conseguenti intuitivi benefici sulla salute e quindi sulla spesa assicurativa.¹⁰⁴

Bibliografia

1. <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
2. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93:1045-53.
3. Belting CM, Hiniker JJ, Dummett CO. Influence of diabetes on severity of periodontal disease. *J Periodontol*. 1964;35:476-80.
4. Glavind L, Lund B, Loe H. The relationship between periodontal state and diabetes duration, insulin dosage and retinal changes. *J Periodontol*. 1968;39:341-47.
5. Wolf J. Dental and periodontal conditions in diabetes mellitus: a clinical and radiographic study. *Proc Finn Dent Soc*. 1977;73(4-6 Suppl):1-56.
6. Snajder N, Carraro JJ, Rugna S, Sereday M. Periodontal findings in diabetic and non-diabetic patients. *J Periodontol*. 1978;49:445-8.
7. <https://diabetesatlas.org/>
8. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1513-1530. Erratum in: *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):e2.
9. <https://www.siedp.it/pagina/1501/16th+italian+barometer>
10. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20-S42.
11. Defronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58:773-95.
12. Fan J, Yao M, Ma Y. Prevalence, Trends, and Subsequent Outcomes of Prediabetes in the United States, 1999-2018. *Endocr Pract*. 2024 Sep 19; S1530-891X(24)00674-8.
13. Herman WH, Taylor GW, Jacobson JJ, Burke R, Brown MB. Screening for prediabetes and type 2 diabetes in dental offices. *J Public Health Dent*. 2015;75:175-82.
14. Jadhav AN, Tarte PR, Puri SK. Dental clinic: Potential source of high-risk screening for prediabetes and type 2 diabetes. *Indian J Dent Res*. 2019;30:851-854.
15. Standard italiani per la cura del diabete mellito. Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID). Infomedica, Formazione & Informazione Medica 2018. <https://aemmedi.it/amd-sid-standard-di-cura-del-diabete-mellito-2018/>
16. Yamagishi SI, Matsui T. Role of Hyperglycemia-Induced Advanced glycation end product (AGE) Accumulation in Atherosclerosis. *Ann Vasc Dis*. 2018;11:253-8.

17. An Y, Xu BT, Wan SR, Ma XM, Long Y, Xu Y, Jiang ZZ. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22:237.
18. Yin J, Fu X, Luo Y, Leng Y, Ao L, Xie C. A Narrative Review of Diabetic Macroangiopathy: From Molecular Mechanism to Therapeutic Approaches. *Diabetes Ther*. 2024;15:585-609.
19. Trindade D, Carvalho R, Machado V, Chambrone L, Mendes JJ, Botelho J. Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Clin Periodontol*. 2023;50:604-626.
20. Hart TC. Genetic considerations of risk in human periodontal disease. *Curr Opin Periodontol*. 1994;3:11.
21. Socranksy SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25:134-44.
22. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S149-S161. Erratum in: *J Clin Periodontol*. 2019;46:787.
23. Cafiero C, Matarasso M, Marenzi G, Iorio Siciliano V, Bellia L, Sammartino G. "Periodontal care as a fundamental step for an active and healthy ageing". *ScientificWorld Journal*. 2013 Dec 17:2013:127905.
24. Cafiero C, Matarasso S. Predictive, preventive, personalised and participatory periodontology: 'the 5Ps age' has already started. *EPMA J*. 2013 Jun 14;4(1):16.
25. Graziani F, Gennai S, Solini A, Petrini M. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol*. 2018;45:167-187.
26. Knowler WC, Bennett PH, Hamman RF, Miller M: Diabetes incidence and prevalence in Pima Indians: a 19-fold greater incidence than in Rochester, Minn. *Am J Epidemiol*. 1978;108:497-504.
27. Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, Knowler WC. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care*. 1990;13:836-40.
28. Emrich LJ, et al. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1991;62:123-31.
29. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J Periodontol*. 1998;69:76-83.
30. Löe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993;16:329-34.
31. Nascimento GG, Leite FRM, Vestergaard P, et al. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol*. 2018;55:653-667.
32. Kowall B, Holtfreter B, Völzke H, Schipf S, Mundt T, Rathmann W, Kocher T. Pre-diabetes and well-controlled diabetes are not associated with periodontal disease: the SHIP Trend Study. *J Clin Periodontol*. 2015;42:422-30.
33. Genco RJ, Borgnakke WS. Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies. *Periodontol 2000*. 2020;83:40-45.
34. 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.
35. Demmer RT, Holtfreter B, Desvarieux M, Jacobs DR Jr, Kerner W, Nauck M, Völzke H, Kocher T. The influence of type 1 and type 2 diabetes on periodontal disease progression: prospective results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care*. 2012;35:2036-42.
36. Casarin RC, Barbagallo A, Meulman T, Santos VR, Sallum EA, Nociti FH, Duarte PM, Casati MZ, Gonçalves RB Subgingival biodiversity in subjects with uncontrolled type-2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol Res*. 2013;48:30.
37. Zhao P, Xu A, Leung WK. Obesity, Bone Loss, and Periodontitis: The Interlink. *Biomolecules*. 2022;12:865.
38. Goodson JM, Hartman ML, Shi P, Hasturk H, Yaskell T, Vargas J, Song X, Cugini M, Barake R, Alsmadi O, Al-Mutawa S, Ariga J, Soparkar P, Behbehani J, Behbehani K. The salivary microbiome is altered in the presence of a high salivary glucose concentration. *PLoS One*. 2017;12:e0170437.
39. Castrillon CA, Hincapié JP, Yepes FL, Roldan N, Moreno SM, Contreras A, Botero JE. Occurrence of red complex microorganisms and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in patients with diabetes. *J Investig Clin Dent*. 2015;6:25-31.
40. Sakalauskiene J, Kubilius R, Gleiznys A, Vitkauskienė A, Ivanauskienė E, Šaferis V. Relationship of clinical and microbiological variables in patients with type 1 diabetes mellitus and periodontitis. *Med Sci Monit*. 2014;20:1871-7.
41. Polak D, Shapira L. An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*. 2018;45:150-166.
42. Mashimo PA, Yamamoto Y, Slots J, Park BH, Genco RJ. The periodontal microflora of juvenile diabetics. Culture, immunofluorescence, and serum antibody studies. *J Periodontol*. 1983;54:420-30.
43. da Cruz GA, de Toledo S, Sallum EA, Sallum AW, Ambrosano GM, de Cássia Orlandi Sardi J, da Cruz SE, Gonçalves RB. Clinical and laboratory evaluations of non-surgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. *J Periodontol*. 2008;79:1150-7.
44. Ganesan SM, Joshi V, Fellows M, Dabdoub SM, Nagaraja HN, O'Donnell B, Deshpande NR, Kumar PS. A tale of two risks: smoking, diabetes and the subgingival microbiome. *ISME J*. 2017;11: 2075-2089.
45. Casarin RC, Saito D, Santos VR, Pimentel SP, Duarte PM, Casati MZ, Gonçalves RB Detection of *Mogibacterium timidum* in subgingival biofilm of aggressive and non-diabetic and diabetic chronic periodontitis patients. *Braz J Microbiol*. 2012;43:931-7.
46. Karima M, Kantarci A, Ohira T, Hasturk H, Jones VL, Nam BH, Malabanan A, Trackman PC, Badwey JA, Van Dyke TE. Enhanced superoxide release and elevated protein kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: association with periodontitis. *J Leukoc Biol*. 2005;78:862-70.
47. Engebretson SP, Vossughi F, Hey-Hadavi J, Emingil G, Grbic JT. The influence of diabetes on gingival crevicular fluid beta-glucuronidase and interleukin-8. *J Clin Periodontol*. 2006;33:784-90.
48. Amir J, Waite M, Tobler J, Catalfamo DL, Koutouzis T, Katz J, Wallet SM. The role of hyperglycemia in mechanisms of exacerbated inflammatory responses within the oral cavity. *Cellular Immunology*. 2011;272:45-52.
49. Ramamurthy NS, Golub LM. Diabetes increases collagenase activity in extracts of rat gingiva and skin. *J Periodontol Res*. 1983;18:23-30.
50. Sasaki T, Ramamurthy NS, Yu Z, Golub LM. Tetracycline administration increases protein (presumably procollagen) synthesis and secretion in periodontal ligament fibroblasts of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Periodontol Res*. 1992;27:631-9.
51. Yu S, Li H, Ma Y, Fu Y. Matrix metalloproteinase-1 of gingival fibroblasts influenced by advanced glycation end products (AGEs) and their association with receptor for AGEs and nuclear factor-kappaB in gingival connective tissue. *J Periodontol*. 2012;83:119-26.
52. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):813-20.
53. Yoon MS, Jankowski V, Montag S, Zidek W, Henning L, Schluter H, Tepel M, Jankowski J. Characterisation of advanced glycation endproducts in saliva from patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Oct 15;323(2):377-81.
54. Takeda M, Ojima M, Yoshioka H, Inaba H, Kogo M, Shizukuishi S, Nomura M, Amano A. Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. *J Periodontol*. 2006;77:15-20.

55. Chang, Po-Chun, and Lum Peng Lim. "Interrelationships of periodontitis and diabetes: A review of the current literature." *Journal of Dental Sciences* 7.3. 2012:272-282.
56. Claudino M, Gennaro G, Cestari TM, Spadella CT, Garlet GP, Assis GF. Spontaneous periodontitis development in diabetic rats involves an unrestricted expression of inflammatory cytokines and tissue destructive factors in the absence of major changes in commensal oral microbiota. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:356841.
57. Li DX, Deng TZ, Lv J, Ke J. Advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) induce apoptosis of periodontal ligament fibroblasts. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47:1036-43.
58. Allen EM, Matthews JB, O'Halloran DJ, Griffiths HR, Chapple IL. Oxidative and inflammatory status in type 2 diabetes patients with periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2011;38:894-901.
59. Cheng Z, Meade J, Mankia K, Emery P, Devine DA. Periodontal disease and periodontal bacteria as triggers for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:19-30.
60. Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M, Goldberg M, Glogauer M, Fine N, Tenenbaum HC. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol* 2000. 2020;84:45-68.
61. Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol*. 2007;34:103-110.
62. Dias IH, Matthews JB, Chapple IL, et al. Activation of the neutrophil respiratory burst by plasma from periodontitis patients is mediated by pro-inflammatory cytokines. *J Clin Periodontol*. 2011;38:1-7.
63. Correa MG, Pires PR, Ribeiro FV, et al. Systemic treatment with resveratrol and/or curcumin reduces the progression of experimental periodontitis in rats. *J Periodontol Res*. 2017;52:201-209.
64. Ikeda E, Ikeda Y, Wang Y, et al. Resveratrol derivative-rich melinjo seed extract induces healing in a murine model of established periodontitis. *J Periodontol*. 2018;89:586-595.
65. Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, Offenbacher S. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol*. 1997;68:127-35.
66. 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;24:8-16.
67. Kurtiş B, Develioğlu H, Taner IL, Balış K, Tekin IO. IL-6 levels in gingival crevicular fluid (GCF) from patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), adult periodontitis and healthy subjects. *J Oral Sci*. 1999;41:163-7.
68. Duarte PM, Bezerra JP, Miranda TS, Feres M, Chambrone L, Shaddox LM. Local levels of inflammatory mediators in uncontrolled type 2 diabetic subjects with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2014;41:11-8.
69. Cole CM, Sundararaj KP, Leite RS, Nareika A, Slate EH, Sanders JJ, Lopes-Virella MF, Huang Y. A trend of increase in periodontal interleukin-6 expression across patients with neither diabetes nor periodontal disease, patients with periodontal disease alone, and patients with both diseases. *J Periodontol Res*. 2008;43:717-22.
70. Andriankaja OM, Barros SP, Moss K, Pa-nagakos FS, DeVizio W, Beck J, Offenbacher S. (2009) Levels of serum interleukin(IL)-6 and gingival crevicular fluid of IL-1beta and prostaglandin E(2) among non-smoking subjects with gingivitis and type 2 diabetes. *J Periodontol*. 2009;80:307-16.
71. Ross JH, Hardy DC, Schuyler CA, Slate EH, Mize TW, Huang, Y. Expression of periodontal interleukin-6 protein is increased across patients with neither periodontal disease nor diabetes, patients with periodontal disease alone and patients with both diseases. *J Periodontol Res*. 2010;45:688-94.
72. Kardeşler L, Büyükoğlu B, Çetinkalp Ş, Pitkala M, Sorsa T, Buduneli N. Crevicular fluid matrix metalloproteinase-8, -13, and TIMP-1 levels in type 2 diabetics. *Oral Diseases*. 2010;16:476-481.
73. Kardeşler L, Buduneli N, Cetinkalp S, Kinane DF. Adipokines and inflammatory mediators after initial periodontal treatment in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2010;8:24-33.
74. Santos VR, Lima JA, Gonçalves TE, Bastos MF, Figueiredo LC, Shibli JA, Duarte PM. Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand/osteoprotegerin ratio in sites of chronic periodontitis of subjects with poorly and well-controlled type 2 diabetes. *J Periodontol*. 2010;81:1455-65.
75. Sereti M, Roy M, Zekeridou A, Gastaldi G, Giannopoulou C. Gingival crevicular fluid biomarkers in type 1 diabetes mellitus: A case-control study. *Clin Exp Dent Res*. 2021;7:170-178.
76. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl):S113-34.
77. Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, Ring BD, Van G, Capparelli C, Kelley M, Hsu H, Boyle WJ, Dunstan CR, Hu S, Lacey DL. The ligand for osteoprotegerin (OPG) directly activates mature osteoclasts. *J Cell Biol*. 1999;145:527-38.
78. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998;93:165-76.
79. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki SI, Yano K, Fujise N, Sato Y, Goto M, Yamaguchi K, Kuriyama M, Kanno T, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology*. 1998;139:1329-37.
80. Mahamed DA, Marleau A, Alnaeeli M, Singh B, Zhang X, Penninger JM, Teng YT. (2005) G(-) anaerobes-reactive CD4 +T-cells trigger RANKL-mediated enhanced alveolar bone loss in diabetic NOD mice. *Diabetes*. 2005;54(5):1477-86.
81. Duarte PM, Neto JB, Casati MZ, Sallum EA, Nociti FH Jr. Diabetes modulates gene expression in the gingival tissues of patients with chronic periodontitis. *Oral Dis*. 2007 Nov;13(6):594-9.
82. Santos VR, Ribeiro FV, Lima JA, Napimoga MH, Bastos MF, Duarte PM. Cytokine levels in sites of chronic periodontitis of poorly controlled and well-controlled type 2 diabetic subjects. *J Clin Periodontol*. 2010;37:1049-58.
83. Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B, Jacobs DR Jr, Wallaschofski H, Nauck M, Völzke H, Kocher T. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care*. 2010;33:1037-43.
84. Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol*. 2008;35:668-73.
85. Nesse W, Linde A, Abbas F, Spijkervet FK, Dijkstra PU, de Brabander EC, Gerstenbluth I, Vissink A. Dose-response relationship between periodontal inflamed surface area and HbA1c in type 2 diabetics. *J Clin Periodontol*. 2009;36:295-300.
86. Anil K, Vadakkukuttikal RJ, Radhakrishnan C, Parambath FC. Correlation of periodontal inflamed surface area with glycemic status in controlled and uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *World J Clin Cases*. 2021;9:11300-11310.
87. Park SY, et al. Periodontal inflamed surface area as a novel numerical variable describing periodontal conditions. *J Periodontol Implant Sci*. 2017;47:328-338.

88. 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;93:687-696.
89. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett PH, Genco R, Knowler WC. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:27-32.
90. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol*. 2006;33:401-7.
91. Nocini R, Favalaro EJ, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Periodontitis, coronary heart disease and myocardial infarction: treat one, benefit all. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020;31:339-345.
92. Tran TT, Ngo QT, Tran DH, Nguyen TT. Effect of Two Nonsurgical Periodontal Treatment Modalities in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. *J Contemp Dent Pract*. 2021;22:1275-1280.
93. Zhang Y, Leveille SG, Camhi SM, Shi L. Association of oral care with periodontitis and glycemic control among US adults with diabetes. *BMC Oral Health*. 2023;23:903.
94. D'Aiuto F, Gkraniias N, Bhowruth D, Khan T, Orlandi M, Suvan J, Masi S, Tsakos G, Hurel S, Hingorani AD, Donos N, Deanfield JE; TASTE Group. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:954-965. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:e3.
95. Pham TAV, Nguyen PA, Tran TTP, Nguyen VTT. Nonsurgical periodontal treatment improved the type 2 diabetes mellitus status in smokers: A randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;194:110150.
96. Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl):S153-69.
97. Botero JE, Rodríguez C, Agudelo-Suarez AA. Periodontal treatment and glycaemic control in patients with diabetes and periodontitis: an umbrella review. *Aust Dent J*. 2016;61:134-48.
98. Madianos PN, Koromantzios PA. An update of the evidence on the potential impact of periodontal therapy on diabetes outcomes. *J Clin Periodontol*. 2018;45:188-195.
99. Baeza M, Morales A, Cisterna C, Cavalla F, Jara G, Isamitt Y, Pino P, Gamonal J. Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci*. 2020;28:e20190248.
100. Ata-Ali F, Melo M, Cobo T, Nagasawa MA, Shibli JA, Ata-Ali J. Does Non-Surgical Periodontal Treatment Improve Glycemic Control? A Comprehensive Review of Meta-Analyses. *J Int Acad Periodontol*. 2020;22:205-222.
101. Simpson TC, Clarkson JE, Worthington HV, MacDonald L, Weldon JC, Needleman I, Iheozor-Ejiofor Z, Wild SH, Qureshi A, Walker A, Patel VA, Boyers D, Twigg J. Treatment of periodontitis for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;4:CD004714.
102. Dhingra K, Jeng JH. Does periodontal treatment improve glycaemic control in periodontitis patients with diabetes mellitus? *Evid Based Dent*. 2023;24:12-14.
103. Oliveira VB, Costa FWG, Haas AN, Júnior RMM, Rêgo RO. Effect of subgingival periodontal therapy on glycaemic control in type 2 diabetes patients: Meta-analysis and meta-regression of 6-month follow-up randomized clinical trials. *J Clin Periodontol*. 2023 50:1123-1137.
104. Sato M, Ono S, Yamana H, Okada A, Ishimaru M, Ono Y, Iwasaki M, Aida J, Yasunaga H. Effect of periodontal therapy on glycaemic control in type 2 diabetes. *J Clin Periodontol*. 2024;51:380-389.

Carlo Cafiero

Professore Associato Malattie Odontostomatologiche. Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università degli Studi di Napoli "Federico II".

Maria Masulli

Medico Specialista in diabetologia. UOC Diabetologia, Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II" di Napoli - Presidente Società Italiana di Diabetologia (SID) Campania - Basilicata.

Indirizzo per la corrispondenza:

c.cafiero@unina.it



Diabetes mellitus and periodontitis: reciprocal influences and cross-therapeutic possibilities

Diabetes mellitus is a widespread disease with huge socio-economic impact. Individuals with diabetes mellitus are at high risk of developing periodontitis. The negative effect of diabetes on periodontitis has been known for many decades, but just in the last few years a "two-way relationship" has been highlighted as untreated periodontitis can in turn aggravate glycemic control through the release of large amounts of pro-inflammatory cytokines. Treatment of periodontitis in people with diabetes provides an important benefit aiding the patient to achieve effective glycemic control. In this perspective, periodontologists and diabetologists need to closely and constantly cooperate for the maintenance of optimal oral health and effective glycemic control.

Keywords: Diabetes mellitus, Periodontitis, Glycemic control, PISA, Health insurance.