

## **Correlazioni tra il diabete e le patologie del cavo orale a cura di Carmen Mortellaro, Docente di Malattie Odontostomatologiche di Unicamillus**

Il 14 novembre si celebra la Giornata Mondiale del diabete, istituita nel 1991 dall'International Diabetes Federation (IDF) e dall'OMS, per informare l'opinione pubblica sul diabete, la prevenzione, la gestione della malattia e delle complicanze.

Numerose evidenze scientifiche confermano che il diabete può avere importanti ripercussioni sulle condizioni dei denti e della bocca, ma solo il 42 % dei pazienti ne è consapevole e il 49% non ha mai ricevuto informazioni in proposito. Questo nonostante il 76 % abbia perso uno o più denti naturali e molti si siano ritrovati a convivere con sanguinamenti (43 % o retrazioni gengivali (24,7%), secchezza delle fauci (35,6 %), alitosi (25,6 %), ulcere della mucosa (20,4 %).

Questo è il quadro che emerge da un'indagine condotta dall'Associazione Italiana Diabetici (FAND) su un vasto campione di italiani di età superiore ai 30 anni, affetti da diabete di tipo 1 e 2, alla fine del 2017.

La survey ha svelato chiaramente una sostanziale mancanza degli strumenti cognitivi indispensabili alla persona diabetica per preservare nel tempo l'integrità della sua bocca ignorando, per contro, che attraverso l'esame del cavo orale, uno specialista attento potrebbe anche intercettare segni di pre-diabete e contribuire a diagnosticare precocemente la patologia.

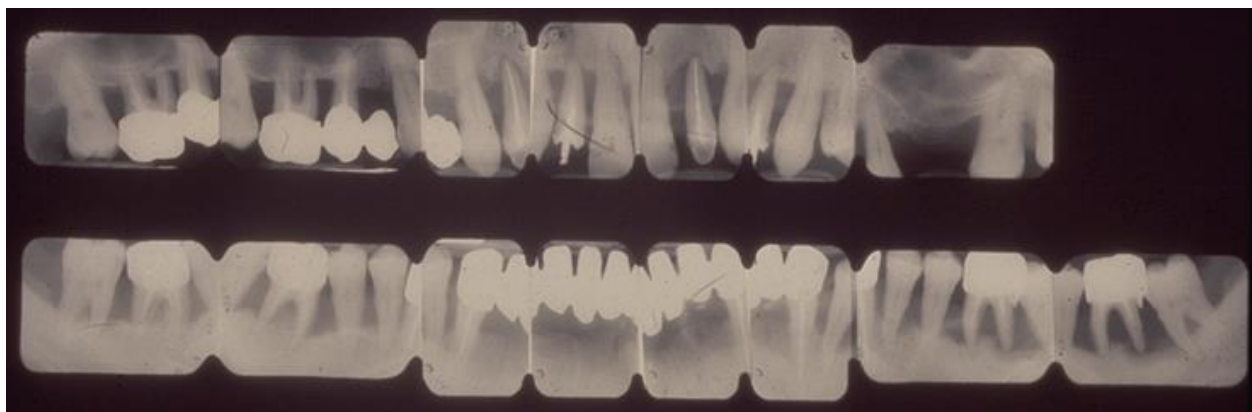
Il sondaggio si è focalizzato anche sui bisogni informativi dei pazienti. A quasi un diabetico su due nessuno ha mai parlato delle complicanze che la malattia può causare al cavo orale e delle precauzioni utili a prevenirle. Chi ha ricevuto delucidazioni, indica come fonti principali il dentista (51,4 %) e il diabetologo (49,3 %), seguiti dall'associazione pazienti (32,6 %) e dal medico di medicina generale (19,6). C'è però qualcuno che si affida a stampa e web (13 %) o a parenti e amici (5,8 %), con il rischio di incorrere in fake news e informazioni non certificate.

Il diabete è una malattia cronica tra le più comuni che registra una diffusione rapida e progressiva in tutto il mondo, tanto da apparire inarrestabile e predittiva di un evento sanitario catastrofico globale. In Europa, i malati sono circa 60 milioni, nel 2040 si stima saranno 71 milioni (prevalenza 10,7%). Sono oltre 425 milioni nel mondo (prevalenza 8.3 %).

Per quanto riguarda l'Italia, si stimano oltre 3.200 .000 casi diagnosticati, pari al 5,3 % della popolazione, i sardi sono la seconda popolazione al mondo per incidenza di diabete di tipo 1 e, dai dati forniti dalla Società Italiana di Diabetologia Pediatrica, ogni anno nell'Isola vengono diagnosticati circa 120 nuovi casi nella fascia di età 0-14 anni. Da sempre la Sardegna ha il triste primato italiano e oggi, con oltre 12.000 adulti, più di 1.500 under 18 e circa 120 esordi all'anno, si colloca anche ai vertici della classifica mondiale, seconda solo alla Finlandia.

Il diabete mellito raggruppa una serie di malattie metaboliche che, seppur con eziologie differenti, evolvono in uno stato di iperglicemia cronica. Durante il decorso della malattia, l'iperglicemia si associa a danni microvascolari su reni, occhi, sistema nervoso, e macrovascolari su cuore e grossi vasi, aggravando via via il quadro clinico dei soggetti colpiti e portando con sé un elevato costo economico e sociale.

Per quanto riguarda il cavo orale una grande mole di dati, pubblicati durante gli ultimi 50 anni, suggerisce che il diabete si associ ad aumentate prevalenza e gravità di gengivite e parodontite. Altre importanti manifestazioni orali riscontrabili nel paziente diabetico sono: xerostomia, glossopirosi, alitosi acetoneica, carie dentali, stomatiti polimicrobiche e particolare predisposizione alle infezioni da Candida.



### *Parodontopatia diabetica con estesa perdita ossea*

Rif. Oliver & Tervonen - J Am Dent Assoc 1993 Karjalainen et al. –  
J Periodontol 1994 Patino-Marín et al. – Acta Odontol Latinoam 2008  
Tanwir et al. – Acta Odontol Scand 2009

I problemi metodologici hanno spesso accompagnato la letteratura scientifica in questo specifico settore creando, talora, incertezze interpretative. Oltre ai bias legati alla rappresentatività numerica del campione in esame, le difficoltà hanno riguardato i criteri classificativi adottati dai diversi ricercatori per i differenti tipi di diabete, i criteri radiografici e gli indici clinici utilizzati per la valutazione della prevalenza e della gravità delle parodontiti e i test ematochimici per la valutazione del livello di controllo glicemico. Una importante precisazione va fatta riguardo il quadro parodontale nei soggetti diabetici con diverso grado di controllo glicemico, cioè della loro malattia. Dai numerosi studi, molti dei quali effettuati nell'ambito della Società Italiana di Parodontologia (SIDP) impegnata da anni in una vasta campagna di prevenzione a livello nazionale e che riportiamo, è evidente che esista una correlazione inversamente proporzionale tra efficacia del controllo glicemico e gravità del quadro parodontale.

È globalmente accertato che la prevalenza delle parodontiti nei soggetti diabetici, Tipo I, Tipo II e Tipo IV, sia maggiore che non nei soggetti sani. Studi sia di tipo cross over che longitudinali hanno

evidenziato nel diabete un importante fattore di rischio per la parodontite e nella parodontite un'importante complicanza del diabete, Il rischio per un soggetto diabetico di ammalarsi di parodontite viene stimato essere tre volte maggiore rispetto a quello di un soggetto non diabetico nel soggetto adulto e sino a sei volte negli adolescenti e nei giovani teenagers. Le donne gravide affette da diabete, infine, hanno un rischio di soffrire di parodontite di oltre nove volte superiore rispetto alle non diabetiche.

Il messaggio importante da ribadire è che il soggetto con diabete ha una tendenza a sviluppare



parodontite e il soggetto con parodontite ha una tendenza a sviluppare diabete. La maggiore suscettibilità alla parodontite nei diabetici è dovuta alla risposta alterata in seguito a insulto batterico dei batteri parodontopatogeni associata a una disbiosi del biofilm sottogengivale. Questa alterazione è possibile tramite tre meccanismi: quello delle citochine/adipochine, quella dell'immunità cellulare alterata e il terzo dell'iperglicemia. Il diabete

influenza qualitativamente e quantitativamente il profilo citochinico dei pazienti con parodontite. Infatti, i soggetti con diabete mellito tipo 2 e parodontite mostrano, rispetto ai diabetici senza parodontite, un maggiore livello di citochine ematiche e a livello del fluido gengivale crevicolare; lo stesso quadro è osservabile nel diabete tipo 1. Nei monociti di soggetti con DT1 e parodontite è stata descritta una maggiore produzione di Interleuchina-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , PGE2 dopo stimolazione con Lipopolisaccaride rispetto a soggetti senza DT1. Inoltre, nei soggetti con diabete si ha una risposta immune mediata da neutrofili deficitaria a livello gengivale. L'iperglicemia ha un impatto sulla salute parodontale grazie a quattro meccanismi fondamentali correlati a : stress cellulare , advanced glycation end- products(AGEs) e loro recettori RAGE, omeostasi dell'osso alveolare e disbiosi del biofilm batterico. Esiste una relazione diretta fra la gravità ed estensione della parodontite e il peggioramento del controllo glicemico. Tale condizione è responsabile di una ridotta produzione di collagene e incremento di attività collagenolitica dei fibroblasti gengivali e parodontali. Proteine glicosilate (advanced glycation end-products, AGEs) sono presenti nei tessuti gengivali e nella saliva dei pazienti diabetici con parodontite. I livelli degli AGEs ematici sono associati significativamente all'estensione della parodontite nei pazienti con DT2. Se il diabete è poco controllato, nei tessuti parodontali vi è un alto livello di proteine di membrana receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), membro della famiglia del TNF. Ciò contribuisce a un'alterazione del metabolismo osseo con riassorbimento dell'osso alveolare nel soggetto con parodontite.

#### *Quadro clinico – Ruolo dell'infiammazione .*

Le citochine prodotte nel corso della malattia parodontale possono produrre una sindrome da resistenza all'insulina simile a quella osservata nel diabete e possono iniziare la distruzione di cellule beta pancreatiche che porta allo sviluppo di diabete Rif (Iacopino – Ann Periodontol 2001)

Prendendo in considerazione i dati della letteratura da noi utilizzati e ampiamente dispensati nelle campagne di prevenzione della SIdP, le alterazioni fisiopatologiche che concorrono allo sviluppo dei processi degenerativi e delle tipiche lesioni orali del diabete sono essenzialmente :

### *Microangiopatia*

L'aumento persistente della glicemia causa un ispessimento della membrana basale dei capillari per glicosilazione non-enzimatica delle proteine di membrana, tale da influenzare la permeabilità basale. Questo processo modifica, di conseguenza, anche la nutrizione dei tessuti, la diffusione dell'ossigeno e l'eliminazione dei metaboliti.

A ciò si associa un deficit di perfusione ematica e della migrazione (diapedesi) leucocitaria, rendendo i tessuti più suscettibili alle aggressioni microbiche

### *Difetti della risposta immunitaria*

Nel diabete si verifica una riduzione dell'attività chemiotattica dei neutrofili e di quella fagocitaria dei macrofagi, che potrebbe essere responsabile dell'alterata risposta dei tessuti parodontali nei confronti della placca batterica. L'origine di tale deficit sembrerebbe dipendere dalla chetoacidosi e dall'iperglicemia che agiscono in maniera negativa nei confronti dell'attività fagocitaria dei macrofagi, mentre la ridotta o assente produzione di insulina potrebbe ridurre l'attività chemiotattica dei granulociti neutrofili. Oltre a questi fattori, è stato ipotizzato un deficit funzionale acquisito, che prevede la formazione di radicali liberi a livello della placca dentale, capaci di ridurre fino a inibire l'attività dei macrofagi e dei neutrofili.

### *Alterazioni emoreologiche*

La malattia diabetica è spesso accompagnata da modificazioni strutturali e funzionali dei globuli rossi, quali la minore deformabilità e l'iperaggregabilità. Altrettanto rilevanti sono le alterazioni piastriniche quali iperadesività, iperaggregabilità che portano a una ipercoagulabilità ematica. A livello parodontale tali alterazioni emoreologiche contribuirebbero a determinare episodi ischemici e/o trombotici, che associate alla diminuzione del rate gengivale di utilizzazione dell'ossigeno, potrebbero facilitare l'esordio della malattia parodontale o aggravarne il decorso.

### *Alterazioni nel connettivo parodontale*

La ridotta sintesi di collagene, la sua diminuita solubilità e la degradazione del collagene di nuova sintesi, associate a una bassa produzione di fattori di crescita piastrinici ed epidermici da parte dei monociti e a una riduzione della produzione di matrice ossea da parte degli osteoblasti, sono responsabili della maggiore difficoltà nella guarigione delle ferite in pazienti affetti da diabete mellito.

### *Alterazioni della composizione salivare*

Nella saliva dei diabetici è stata riscontrata un'alterazione della composizione biochimica responsabile di influire sui valori del pH e sulla componente della flora batterica presente nel cavo orale. Il pH salivare è più basso a causa dell'acidosi ematica e per la presenza di glucosio fermentabile, dovuta ai pasti più frequenti non sempre seguiti da un'accurata igiene orale. La saliva è più vischiosa e come

tale meno detergente con una riduzione del flusso salivare che approssimativamente varia da un terzo a metà rispetto a pazienti non diabetici.

Le variazioni biochimiche della saliva di soggetti diabetici sono: la diminuzione del numero di enzimi come la «perossidasi» (azione diretta sulla funzionalità degli acini ghiandolari); la diminuzione della sintesi proteica e dell'attività enzimatica (tali fattori possono essere corretti entro 3 ore mediante somministrazione di insulina); le alterazioni di alcuni fattori antibatterici come: *lattoferrina*, *lisozima* e *lattoperossidasi*; l'aumento di IgA e IgG dovuto a un aumento della permeabilità delle membrane basali.

Infine, l'aumentata concentrazione di calcio e glucosio nella saliva favorirebbe lo sviluppo di una flora parodonto patogena, nonché la deposizione di notevoli quantità di tartaro. Tra le altre affezioni riscontrabili nei pazienti diabetici la prima lesione specifica è la *glossite migratoria benigna* (lingua a carta geografica): si è notata in particolare nei soggetti più anziani, associata a una durata piuttosto protratta della malattia.

Altre lesioni sono il *fibroma irritativo* e l'*ulcera traumatica* spesso riscontrate in associazione con lichen planus, gengivite iperplastica e ingrossamento della ghiandola parotide. Il rapporto fra il lichen planus e il diabete si pensa sia collegato a un difetto immunologico che accompagna le due malattie.

La presenza di tali manifestazioni è direttamente proporzionale all'uso di alcol, fumo, ai sintomi di bocca secca, all'età e alla nefropatia diabetica.



*Correlazione tra diabete e parodontopatia*  
Rif.(O'Connell et al. – J Periodontol 2008.)

### **Indicazioni per la gestione del rischio parodontale nei pazienti diabetici**

Se la diagnosi è posta precocemente e comunque prima della distruzione di gran parte del legamento alveolo-dentale, la parodontite è trattabile in modo efficace ed efficiente nella maggior parte dei pazienti.

La parodontopatia non trattata, a sua volta, può determinare un'aumentata instabilità glicemica e un maggiore fabbisogno insulinico, venendosi così a creare un circolo vizioso di aggravamento della malattia diabetica. In generale, nel diabete giovanile tipo 1 prevale una sintomatologia parodontale di

tipo infiammatorio a decorso più acuto rispetto al quadro riscontrabile nell'adulto affetto da diabete di tipo 2, nel quale la patologia gengivale ha un'evoluzione lenta, per lo più senza sintomatologia dolorosa e con tardiva compromissione della stabilità dentale.

I pazienti diabetici devono tenere monitorati i seguenti sintomi/segni clinici di parodontite: sanguinamento gengivale, recessione del margine gengivale, mobilità dei denti, migrazione o perdita di alcuni elementi dentari, presenza di alitosi.

Il paziente diabetico che non manifesti segni di parodontite deve mantenere elevato il livello di igiene orale e sottoporsi a regolari controlli e prevenzione odontoiatrici.

In caso di diagnosi di parodontite cronica, questa deve essere rapidamente trattata e il paziente deve rientrare in un programma di prevenzione secondaria odontoiatrica con l'obiettivo di preservare la salute parodontale e la funzione masticatoria.

Nei programmi di istruzione dei pazienti diabetici in ambito odontoiatrico devono essere compresi degli interventi di educazione sanitaria per la prevenzione della patologia orale, educando il paziente a usare giornalmente, oltre allo spazzolino, il filo interdentale, scovolini e tutti gli interventi ritenuti più opportuni per salvaguardare la salute del parodonto. I protocolli terapeutici da adottare per ogni tipo di intervento conservativo, endodontico, parodontale o protesico non differiscono sostanzialmente da quelli utilizzati nel soggetto sano, fatta eccezione per l'assiduità e l'incisività che devono caratterizzare l'operatività in virtù della predisposizione ad ammalare propria di questi soggetti. Dopo un attento esame, sia clinico che strumentale, una scrupolosa anamnesi che valuti la terapia diabetologia e medica in atto (con giudizio sul trattamento anche con farmaci anticoagulanti/antiaggreganti, antiipertensivi, ipolipidemizzanti), il compenso glicemico, predisponendo una rigorosa asepsi e instaurando ove necessario una profilassi antibiotica sistemica per prevenire le complicanze, una valutazione accurata della situazione parodontale per giungere a una precisa diagnosi, si può passare alla programmazione terapeutica del paziente. Una certa attenzione è necessaria per interventi difficoltosi di chirurgia orale e implantologia.

Nei casi di estesi interventi di maggiore impegno è preferibile operare in strutture nelle quali siano presenti sia lo stomatologo che il diabetologo, in modo che il paziente possa essere controllato. Il paziente dovrebbe essere istruito sulle modificazioni dietetiche e terapeutiche da attuare durante queste fasi.

Infatti, lo stress e un'alimentazione non corretta dopo l'intervento potrebbero sviluppare uno scompenso cheto-acidosico o crisi ipoglicemiche per riduzione dell'apporto calorico. L'eventuale crisi ipoglicemica, infatti, può essere emergenza di non poco conto e che va tempestivamente individuata e trattata. Recenti pubblicazioni, infine, indicano che utilizzando come criteri di valutazione l'età, il peso, i valori morfometrici e l'eventuale presenza di parodontite, sia possibile, in un *setting* odontoiatrico, avviare con successo un percorso diagnostico che, perfezionato e gestito dal medico diabetologo, sia in grado di portare, in soggetti che ignorino la loro condizione, a una diagnosi precoce di diabete e alla attuazione di una terapia tempestiva in grado di prevenire e contrastare le frequenti complicanze che si associano a questa malattia.



*Parodontopatia diabetica*



*Parodonto sano*

### **Bibliografia:**

- . Diabetes Research Institute, ospedale San Raffaele <http://dri.hsr.it/>
- . AAP-Commissioned Review Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases Brian L. Mealey\* and Thomas W. Oates, J Periodontol 2006
- . Progetto Periomedicine, SidP <http://www.sidp.it/progetti/www.periomedicine.it/>
- Greco AV, Ghirlanda G. Patogenesi e storia naturale del diabete insulino-dipendente, Roma, Verduci, 1997: 99-106.
- . WHO. Global report on diabetes, Diabetes mellitus epidemiology. 20-31.
- . AMD SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2014. 2014: Cap I, par B, 18-20.
- . Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, et al. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Diabetes 2003; 52: 475-1484.
- . Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, et al. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Arch Intern Med 2004; 164:1438-1443.
- . Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. Diabetologia 2013; 56:686-695.
- . Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in woman. Arch Intern Med 2001; 161:1717-2173.
- . The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 375:2215-
- . The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011; 364:829-41.
- . Levin PH. An acute effect of cigarette smoking on platelet function: a possible link between smoking and arterial thrombosis. Circulation 1973; 48:619-623.
- . Brischetto CS, Connor WE, Connor SL, et al. Plasma lipid and lipoprotein profile of cigarette smokers from randomly selected family: enhancement of hyperlipidemia and depression of high density lipoprotein. Am J Cardiol 1983; 52: 675-680.
- . Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. Circulation 1979; 59:8-13.

- . Kannel WB, McGee DL. Diabetes and disease: the Framingham study. *JAMA* 1979; 241:2035-2038.
- . Belch JJ, McArdle BM, Burns P, et al. The effects of acute smoking on platelet behaviour, fibrinolysis and haemorrhage in habitual smokers. *Thromb Haemostas* 1984; 51: 6-8
- . Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2482-2494.
- . Davi G, Catalano I, Averna M, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322:1769-1774.
- . Santilli F, Formoso G, Sbraccia P, et al. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2010; 8:828-837.
- . Registro Italiano di Dialisi e Trapianto. [www.sin-italy.org](http://www.sin-italy.org).
- . Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension and diabetes. *Circulation* 2004; 110:32-35.
- . Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:2073-2081.
- . Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, et al. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *Br Med J* 1997;314:783-788.
- . Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. ADVANCE Collaborative Group: Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-1821.
- . Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. On behalf of the Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-564.
- . Cai X, McGinnis JF. Diabetic Retinopathy: Animal Models, Therapies, and Perspectives. *J Diabetes Res*, Volume 2016 (2016), Article ID 3789217, 9 pages.
- . Pagano G, Navalesi R et al. Il diabete mellito: guida pratica alla diagnosi e al trattamento, Casorezzo (MI), Editrice Kurtis, 1997; 117-122.
- . Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25:275-278.
- . The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
- . Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-412.
- . AMD SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2014. 2014: Cap V, par B, 48.
- . AMD SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2014. 2014: Cap V, par B, 58.
- . Faira-Almeida R, Navarro A, Bascones A. Clinical and metabolic changes after conventional treatment of type diabetic patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2006; 77: 591-8.
- . Schara R, Medvescek M, Skaleric U. Periodontal disease and diabetes metabolic control: a full-mouth disinfection approach. *J Int Acad Periodontol* 2006; 8: 61-6.
- . The American Academy of Periodontology. Diabetes and Periodontal Disease. *Rev. J Periodontology* 1999; 70:935-949.
- . Sandberg GE, Sundberg He, Fiellstrom CA, Wikblad KF. Type 2 diabetes and oral health. A comparison between diabetic and non diabetic subject. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50:27-34.
- . Frantzis TG, Reeve CM, Brown AL jr. The ultrastructure of capillary basement membranes in the attached gingival of diabetics and non diabetics patients with periodontal disease. *J Periodontol*



1971; 42:406-11.

. Bartolucci E G, Parkers R G. Accelerated periodontal breakdown in uncontrolled diabetes. *J Periodontol* 1999; 52:387-90.

. The American Academy of Periodontology. Diabetes and Periodontal Disease. *J. Periodontol* 2000; 71 (4): 664-78.

. Meurman J H, Collin H L, Niskanen L, Toyry J, Alakuiala P, Keinanen S, Uusitupa M. Saliva in non-insulin-dependent diabetic patients and control subjects. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod* 1998; ; 69-76.

. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K et all. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Endod* 2000; 89:563-9.

. Guggenheimer J, Moore P A, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo M B, Block H M, Weyant R, Orchard T. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Endod* 2000; 89: 570-6.

P.M. Preshaw. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 2012 Jan; 55(1): 21-31.

. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *Journal of Clinical Periodontology* 2013; 40 Suppl. 14:113-134.

. Lalla E, Cheng B, Lal S, et al. Periodontal changes in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 295-9.

. Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology and Journal of Periodontology* 2013; 40 Suppl. 14:154-163.

. Shultis WA, Weil Ej, Looker HC, et al. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 306-11.

. Borgnakke W S, Ylostalo PW, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *Journal of Clinical Periodontology* 2013; 40 Suppl. 14: 135-142.

. Eke PI, Genco RJ, CDC periodontal disease surveillance project background, objectives, and progress report. *J. Periodontal* 2007; 78 Suppl: 1366-71.

. Manfredi M, Vescovi P, Savi A, Bonanini M. Problemi correlati al trattamento odontoiatrico nei pazienti diabetici. *News Oris* 2000; (6): 16-21.

. AMD-SID-SIdP. Diabete e Parodontite. Documento congiunto 2015.

. Lalla RV, D'Ambrosio JA. Dental management considerations for the patient with diabetes mellitus. *JADA* 2001; 56:86-89.

Ingrid Ruys Margreet van Putten Lian Stoeldraaijers De nieuwe Richtlijn Diabetische Voet 2017