

PARODONTIITTI JA DIABETES

Koskinen, Juha-Pekka
Syventävien opintojen tutkielma
Hammaslääketieteen tutkinto
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
Toukokuu 2018
Dos. Anna-Maija Syrjälä

OULUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Hammaslääketieteen tutkinto-ohjelma

TIIVISTELMÄ

Koskinen, Juha-Pekka

Parodontiitti ja diabetes

Syventävien opintojen tutkielma 37 sivua, ei liitteitä

Parodontiitti ja diabetes ovat yleisiä, kroonisia sairauksia, joiden välinen kahdensuuntainen vuorovaikutus on runsaan tutkimuksen kohteena. Tämän tutkielman tarkoituksena on arvioida parodontiitin ja diabeteksen yhteyttä, niiden vuorovaikutusmekanismeja, parodontaalihoidon vaikutuksia diabetekseen sekä diabetespotilaan suun ja hampaiston hoitoa.

Diabetespotilailla on suurempi riski sairastua parodontiittiin ja parodontiitin aiheuttama tulehdustila saattaa heikentää diabetespotilaiden verensokeritasapainoa. Lukuisat epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet parodontiitin ja diabeteksen välisen yhteyden, vaikka kaksisuuntaisen vuorovaikutusmekanismin tarkka tuntemus on vielä rajallista.

Diabeteksestä johtuva hyperglykemia aiheuttaa muun muassa suuremman reaktiivisten happijohdannaisten syntymisen ja RANK-ligandin sekä AGE-tuotteiden määrän kasvun, joka suorien soluvaurioiden lisäksi johtaa tulehdusta kiihdyttävien sytokiinien pitoisuuden nousuun. Proinflammatoristen ja anti-inflammatoristen sytokiinien tasapainon häiriintyminen johtaa lisäksi muutoksiin immuunipuolustuksen soluissa tulehdusta edistävään suuntaan. Myös tyyppin 2 diabetekseen usein liittyvä lihavuus johtaa tulehdustilan kiihtymiseen. Nämä muutokset pahentavat parodontiitin tilannetta.

Parodontiitin aiheuttaman tulehdustilan on todettu huonontavan diabeetikoiden verensokeritasapainoa ja lisäävän diabeteksen komplikaatioiden riskiä. Parodontiumin bakteerien aiheuttama tulehdustila lisää mm. reaktiivisten happijohdannaisten syntymistä. Parodontaalihoitoa pidetäänkin yhtenä keinona verensokeritasapainon parantamiseksi. Useat tutkimukset ovat osoittaneet ei-kirurgisen parodontaalihoidon alentavan diabetesta ja parodontiittia sairastavien HbA1c-pitoisuuksia, tosin myös eriäviä tutkimustuloksia on julkaistu.

Diabetes vaikuttaa monin tavoin suuhun ja hampaistoon, mm. alentuneen syljen erityksen vuoksi, erityisesti sen ollessa huonosti hoidettu. Diabetespotilasta hoitavan hammaslääkärin on huomioitava erityisesti hypoglykemian riski sekä potilaan käyttämä lääkitys. Parodontiitin hoito on erityisen tärkeää diabeetikoilla, ja myös diabeteksen hyvä hoitotasapaino vaikuttaa positiivisesti suunterveyteen.

Avainsanat: Diabetes, glykatoitu hemoglobiini, parodontaalihoito, parodontiitti, sytokiinit

SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO	3
1. JOHDANTO	5
1.1 Diabetes.....	5
1.1.1 Diabeteksen epidemiologia	5
1.1.2 Diabeteksen etiologia	5
1.1.3 Diabeteksen hoito.....	6
1.2 Parodontiitti.....	7
1.2.1 Parodontiitin epidemiologia	8
1.2.2 Parodontiitin kliininen kuva ja luokittelu.....	8
1.2.3 Parodontiitille altistavat tekijät.....	9
1.2.4 Parodontiitin patogeneesi	9
1.2.5 Parodontiitin hoito.....	10
2. PARODONTIITTI JA DIABETES.....	11
2.1 Diabeteksen ja parodontiitin yhteys katsausartikkeleiden perusteella.....	11
2.2 Diabeteksen ja parodontiitin vuorovaikutusmekanismit.....	13
2.2.1 AGE ja RAGE.....	14
2.2.2 RANKL ja osteoprotegeriini	16
2.2.3 Toll-like-reseptorit	17
2.2.4 Sytokiinit ientaskunesteessä ja kudoksissa	17
2.2.5 Matriksimetalloproteinaasit.....	19
2.2.6 Reaktiiviset happijohdannaiset.....	20
2.2.7 Leukosyytit.....	21
2.2.8 Lymfosyytit	22
2.2.9 Mikrobit.....	23
2.3 Parodontiitin hoidon vaikutus diabetekseen	24
2.3.1 Vaikutukset verensokeritasapainoon.....	24
2.3.2 Vaikutukset adipokiineihin	26
2.3.3 Vaikutukset mikrobeihin	27
2.4 Diabetespotilaan suun ja hampaiden hoito	28

2.4.1 Diabeetikon hammashoidossa huomioitavia asioita	28
2.4.2 Diabeteksen komplikaatiot hammashoidon aikana	29
2.4.3 Diabeteksen suumuutokset.....	30
3. POHDINTA.....	31
LÄHDELUETTELO	33

1. JOHDANTO

1.1 Diabetes

Diabetes on sairaus, jossa haiman insuliinituotanto tai solujen insuliiniherkkyys on heikentynyt olennaisesti. Tällöin elimistön solut eivät pysty hyödyntämään ravinnosta saatavaa glukoosia, ja elimistön glukoosipitoisuus nousee haitallisen korkeaksi. (Konttinen ym. 2017) Tauti jaetaan kahden päätyypin, nuoruusiän diabeteksen (insuliinia tuottavien haiman beetasolujen tuhoutuminen) ja aikuisiän diabeteksen (insuliinin heikentynyt vaikutus, myös insuliinin puutos), ohella useisiin välimuotoihin, esimerkiksi raskauden yhteydessä diagnosoitava raskausdiabetes (Ilanne-Parikka 2018).

1.1.1 Diabeteksen epidemiologia

Käypä hoito-suosituksen mukaan diabetesta sairastaa yli puoli miljoonaa suomalaista, joista valtaosa (noin 75-80%) sairastaa tyypin 2 diabetesta (Ilanne-Parikka 2018). Osa aikuisiän diabetesta sairastavista ei edes tiedä sairaudestaan (Konttinen ym. 2017). Erityisesti tyypin 2 diabetes yleistyy maailmanlaajuisesti ja yhä nuoremmat sairastuvat siihen (Diabetes: Käypä hoito –suositus, 2018). Terveys 2011-tutkimuksen mukaan 30 vuotta täyttäneistä suomalaisista miehistä 10,8% ja naisista 7,5% ilmoitti sairastavansa diabetesta. Kun mukaan laskettiin tutkitut, joiden paastoverensokeri oli vähintään 7 millimoolia glukoosia litrassa, olivat vastaavat luvut miehillä ja naisilla 15,9% ja 11,1%. (Koskinen ym. 2012) Yhdysvalloissa vuonna 2011 diabetesta sairasti 11,3% väestöstä (Borgnakke ym. 2013). WHO:n arvion mukaan maailmanlaajuisesti diabetesta sairasti 422 miljoonaa ihmistä vuonna 2014. Sen esiintyvyys on kasvanut nopeammin alhaisen ja keskinkertaisen tulotason maissa. (World Health Organisation 2017)

1.1.2 Diabeteksen etiologia

Diabeteksen etiologiaan liittyvät sekä ympäristö- että perintötekijät. Tyypin 1 diabetes aiheutuu haiman Langerhansin saarekkeiden insuliinia tuottavien beetasolujen tuhoutumisesta, jolloin insuliinia ei erity riittävästi. Sen syntyyn vaikuttaa olennaisesti perinnöllinen taipumus. (Ilanne-Parikka 2018) Tyypin 2 eli aikuisiän diabetes puolestaan johtuu pääasiassa insuliinin heikentyneestä vaikutuksesta kohdesoluihin, mutta osin myös insuliinituotannon heikentymisestä (Diabetes: Käypä hoito –suositus, 2018). Tyypin 2 diabeteksessa glukoosin siirtyminen

verenkierrosta soluihin insuliinin säätelymään on häiriintynyt, jolloin haima joutuu tuottamaan normaalia enemmän insuliinia. Tämä johtaa vähitellen insuliinia tuottavien solujen väsymiseen, jonka johdosta myös insuliinin tuotanto vähitellen heikkenee. Myös tyypin 2 diabeteksen taustalla vaikuttavat perinnölliset tekijät, mutta olennaisia tekijöitä sen puhkeamisessa ovat ympäristötekijät kuten ylipaino ja vähäinen liikunta. (Ilanne-Parikka 2018) Diabeteksen saattaa aiheuttaa myös haiman vaurioitumisesta johtuva insuliinin tuotannon heikkeneminen esimerkiksi alkoholin runsaan kulutuksen seurauksena (Konttinen ym. 2017).

1.1.3 Diabeteksen hoito

Diabetesta hoidetaan pyrkimällä pitämään potilaan veren glukoosipitoisuus mahdollisimman normaalilla tasolla. Hoidon tavoitteet asetetaan yksilöllisesti, ja niissä kiinnitetään huomiota muun muassa glykatoitun hemoglobiiniin (HbA1c) pitoisuuteen, glukoosipitoisuuden paastoarvoon, aterian jälkeiseen veren glukoosipitoisuuteen, LDL-kolesterolipitoisuuteen sekä verenpaineen tavoitearvoihin. Korkean veren glukoosipitoisuuden eli hyperglykemian hoidossa tyypin 2 diabeteksessä olennaisessa osassa ovat elintapamuutokset, mutta useimmiten myös lääkitystä tarvitaan. (Diabetes: Käypä hoito –suositus, 2018) Liikunnan lisääminen ja painon pudottaminen ehkäisevät tehokkaasti diabeteksen puhkeamista riskihenkilöillä (Ilanne-Parikka 2018). Tyypin 2 diabeteksessä diagnoosivaiheessa suositellaan metformiiniläkityksen aloittamista ja tarvittaessa insuliinihoitoa. Insuliinin tuotannon puutteesta johtuvissa diabetestyypeissä hoitomuotona on aina insuliinikorvaushoito, mutta sitä tarvitaan myös insuliiniresistenssistä kärsivän potilaan hoidossa, mikäli insuliinintarve on erityisesti kohonnut, kuten esimerkiksi pitkäaikaisen hyperglykemian, raskauden, stressin tai kortisonihoidon aikana. Päivittäinen perusinsuliinihoito perustuu kerran tai kahdesti päivässä annosteltaviin pitkävaikutteisiin insuliinivalmisteisiin ja aterianjälkeisen plasman glukoosipitoisuuden nousun tasaaminen taas pikavaikutteisiin insuliinivalmisteisiin. Lisäksi toisinaan käytetään edellä mainittuja yhdistelevää sekoiteinsuliinihoitoa. (Diabetes: Käypä hoito –suositus, 2018)

Metformiini on maksan glukoosintuotantoa hillitsevä lääke, jota suositellaan ensisijaiseksi lääkkeeksi hyperglykemian hoitoon. Sen käyttöä suositellaan aloitettavaksi tyypin 2 diabeteksessä heti kun sairaus on diagnosoitu. Gliptiinit ovat ryhmä glukoosiriippuvaista insuliinineritystä parantavia lääkkeitä, jotka sopivat erityisesti aterian jälkeisen kohonneen verensokeripitoisuuden hoitoon. (Diabetes: Käypä hoito –suositus, 2018) Metformiini on vaikuttava aine

mm. Competact^R-, ja Diformin^R-lääkkeissä ja gliptiinejä sisältävät mm. kauppanimillä Januvia^R sekä Xelevia^R tunnetut lääkkeet (Pharmaca Fennica 2017).

Aterianjälkeisen hyperglykemian hoitoon käytetään myös glinidejä, jotka puolestaan toimivat salpaamalla haiman beetasolujen kaliumkanavia lisäten insuliinieritystä. Samalla mekanismeilla toimivat myös sulfonyyliureat, jotka lisäävät insuliinin eritystä riippumatta verensokeripitoisuudesta. Sulfonyyliureoiden teho tosin hiipuu parissa vuodessa, eikä niitä suositella käytettäväksi yksinään ensisijaisena lääkkeenä. (Diabetes: Käypä hoito –suositus, 2018) Sulfonyyliurea on vaikuttava aine mm. Amaryl^R-, ja Glimepirid^R-lääkkeissä, glinidejä taas sisältävät kauppanimillä Novonorm^R ja Repaglinid^R-tunnetut lääkevalmisteet (Pharmaca Fennica 2017).

Glukagonin kaltaisen peptidi 1:n (glucagon-like peptide-1, GLP-1) analogit ovat ryhmä lääkaineita, jotka tehostavat glukoosiriippuvaista insuliinin eritystä ja pienentävät samalla glukagonin pitoisuutta. Niitä käytetään aterian jälkeisen kohonneen verensokeripitoisuuden hoitoon ja pitkävaikutteisina lisäksi paastohyperglykemian hoitoon. Natriumriippuvaisen glukoosikuljettajaproteiini 2:n estäjät (SGLT-2-estäjät) lisäävät glukoosin erittymistä virtsaan estämällä glukoosin takaisinimeytymiseen osallistuvia kuljettajaproteiineja munuaisissa. Ne pienentävät aterianjälkeistä glukoosipitoisuutta ja paastoglukoosipitoisuutta. Hyperglykemian hoitoon käytetään lisäksi gliatsoneja eli insuliiniherkisteitä, jotka hitaasti vaikuttaen herkistävät useita kudoksia, pääasiassa rasvasoluja, insuliinin vaikutuksille. (Diabetes: Käypä hoito –suositus, 2018) GLP-analogeja käytetään esimerkiksi kauppanimillä Trulicity^R ja Bydureon^R tunnetuissa lääkkeissä. SGLT-2-estäjät ovat vaikuttavana aineena Forxiga^R-, sekä Jardiance^R-nimisissä lääkevalmisteissa ja gliatsonit mm. lääkkeissä nimeltä Actos^R sekä Pioglitazone^R. (Pharmaca Fennica 2017)

1.2 Parodontiitti

Parodontiitti on joukko bakteereiden aiheuttamia hampaiden kiinnityskudossairauksia, joka aiheuttaa hoitamattomana pysyviä kudosaivourioita (Könönen 2016). Sen aiheuttajina pidetään suun mikrobistoon kuuluvia bakteerilajeja, joiden pesiytyminen ienrajan tai ientaskun bakteeripeitteissä saa aikaan tulehdusketjun, joka johtaa lopulta paikalliseen kudostuhoon. Tämä johtaa ientaskun syvenemiseen entisestään, jolloin hapettomissa olosuhteissa viihtyvillä bakteereille syntyy entistä paremmat kasvuolosuhteet. (Könönen 2016) Parodontiittia edeltää

yleensä gingiviitti (ientulehdus), joka ei aina kuitenkaan etene parodontiitiksi asti (Newman ym. 2014: 76).

1.2.1 Parodontiitin epidemiologia

Krooninen parodontiitti jää väestössä monesti hoitamatta, sillä kaikkia tapauksia ei diagnosoida (Parodontiitti: Käypä hoito –suositus, 2016). Syventyneitä, vähintään neljän millimetrin syvyisiä, ientaskuja esiintyi Terveys 2011-tutkimuksen mukaan Pohjois-Suomessa ja Helsingin seudulla noin kahdella kolmasosalla väestöstä, naisilla 56%:lla ja miehillä 70%:lla tutkituista. Syventyneitä ientaskuja oli keskimäärin 4,4 hampaassa, miehillä 5,4 ja naisilla 3,4 hampaassa. (Koskinen ym. 2012) Muutokset ovat olleet pieniä Terveys 2000-tutkimukseen nähden (Parodontiitti: Käypä hoito –suositus, 2016). Aggressiivinen parodontiitti on Suomessa harvinainen, esiintyen noin 0,1 prosentissa väestöä (Parodontiitti: Käypä hoito –suositus, 2016).

Eke ym. (2016) perehtyivät tutkimuksessaan parodontiitin vallitsevuuteen Yhdysvaltain väestön yli 65-vuotiaiden joukossa. Tutkimuksessa käytettiin NHANES-tutkimuksen (National Health And Nutrition Examination Survey) suun täydelliseen parodontiumin tutkimiseen perustuvia tietoja 1511:stä yli 65-vuotiaasta amerikkalaisesta. Kaikkien yli 65-vuotiaiden yhdysvaltalaisien joukosta parodontiittia sairasti 68,0%. Vaikeaa parodontiittia sairasti 11,0% ja lievää ja kohtalaista parodontiittia 57,0%. Yli 30-vuotiaista aikuisista lähes puolet sairasti parodontiittia. (Eke ym. 2016) Kassebaum ym. (2014) puolestaan totesivat tutkimuksessaan vaikean parodontiitin olevan maailman kuudenneksi yleisin sairaus vuonna 2010, sen ikävakioitun prevalenssin ollessa 11,2% ajanjaksolla 1990-2010. Vaikean parodontiitin esiintyvyys kasvaa asteittain ikääntymisen myötä, eniten 20-40 ikävuoden välillä (Kassebaum ym. 2014).

1.2.2 Parodontiitin kliininen kuva ja luokittelu

Parodontiitti todetaan, kun yhdessä tai useammassa hampaassa esiintyy syventyneitä (yli 4 mm) ientaskuja tai kiinnityskuduskatoa, luukatoa ja verenvuotoa ientaskumittauksen yhteydessä (Parodontiitti: Käypä hoito –suositus, 2016). Taudin yleisimmin esiintyvä muoto on krooninen parodontiitti, joka etenee hitaasti ja muuttuu kliinisesti merkittäväksi yleensä vasta kolmenkymmenen ikävuoden jälkeen. Tauti voi kuitenkin puhjeta milloin vain ja ensimmäiset oireet saattava ilmetä jo murrosiässä. (Newman ym. 2014: 314) Parodontiitti määritellään

käypä hoito-suosituksessa vaikeaksi, kun syventyneissä ientaskuissa esiintyy yli 5 millimetrin syvyydeltä kiinnityskatoa tai yli 7 millimetrin syvyisiä ientaskuja (Parodontiitti: Käypä hoito – suositus, 2016). Aggressiivisessä parodontiitissa kudostuho etenee huomattavasti nopeammin kuin kroonisessa parodontiitissa. Se ilmenee usein nuorella iällä, ja sille on tyypillistä perinnöllinen alttius. Toisin kuin kroonisessa parodontiitissa, etiologisten tekijöiden, kuten bakteerien tai hammaskiven, läsnäolo vaikuttaa yleensä vähäisemmin aggressiivisessa parodontiitissa. (Newman ym. 2014: 324-325)

1.2.3 Parodontiitille altistavat tekijät

Parodontiitille altistaviin tekijöihin kuuluvat muun muassa huono suuhygienia, tupakointi, diabetes, metabolinen oireyhtymä, stressi ja perinnöllinen alttius (Parodontiitti: Käypä hoito – suositus, 2016). Myös yksilölliset erot vaikuttavat sairastumisriskiin. Lukuisat tutkimukset ovat osoittaneet, että parodontaalisairauksille alttiiden ihmisten immuunipuolustuksen solut tuottavat suurempia määriä tiettyjä sytokiinejä kuin terveiden yksilöiden vastaavat solut. Joidenkin yksilöiden elimistössä tuotetaan enemmän tulehdusvälittäjäaineita kuin toisten vasteenä saman bakteerilajin läsnäoloon, johtaan laajempaan kudostuhoon. "Hyperinflammatorisen fenotyypin" omaavat yksilöt ovat normaalia alttiimpia parodontiitin kaltaisille kroonisille tulehdussairauksille. Tällaista taipumusta tosin ei voi vielä nykyään varmuudella tunnistaa. (Newman ym. 2014, s. 98)

1.2.4 Parodontiitin patogeneesi

Vain pieni osa parodontiitin aiheuttamasta kudostuhosta aiheutuu suoraan bakteereista, vaikka ne alun perin saavatkin aikaan tulehdusvasteen (Newman ym. 2014: 81). Suurin osa parodontiitin kudosaaurioista aiheutuu pitkäaikaisen bakteerikasvuston läsnäolon aiheuttamasta tulehdusvasteesta, joka johtaa runsaaseen tulehdusvälittäjäaineiden, kuten sytokiinien, prostanoidien sekä matriksimetallproteinaasien, tuotantoon (Newman ym. 2014: 83). Sytokiinit ovat pieninä pitoisuuksina vaikuttavia proteiinipohjaisia viestiaineita, joilla on keskeinen rooli immuuni- ja tulehdusvasteiden säätelyssä. Pitkäaikainen ja runsas sytokiinien eritys saa aikaan parodontiitille tyypilliset kudosaauriot, sillä sytokiinit säätelevät sidekudoksen ja alveoliluun tuhoutumista indusoimalla fibroblasteja ja osteoklasteja tuottamaan proteolyttisiä entsyymejä, kuten kyseisten kudosten rakenteita pilkkovia matriksimetallproteinaaseja. (Newman ym. 2014: 83) Tutkituimpia ja todennäköisesti myös tärkeimpiä parodontiittiin liittyviä sytokiineja

ovat interleukiini-1 β (IL-1 β) ja tuumorinekroositekijä- α (TNF- α), jotka aloittavat, säätelevät ja ylläpitävät parodontaalikudoksen synnynnäistä immuunivastetta (Newman ym. 2014: 83). Sytokiinit vaikuttavat monimutkaisina verkostoina, joihin kuuluu sekä proinflammatorisia eli tulehdusta kiihdyttäviä, että anti-inflammatorisia eli tulehdusta hillitseviä sytokiinejä (Newman ym. 2014: 87-88).

IL-1 β :lla on keskeinen rooli tulehduksessa ja synnynnäisessä immuunipuolustuksessa. Se myötävaikuttaa muiden proinflammatoristen sytokiinien toimintaan, stimuloi ja edistää neutrofiilien tunkeutumista tulehtuneeseen kudokseen sekä stimuloi sidekudoksen ja alveoliluun tuhoutumista. (Newman ym. 2014: 84-85) TNF- α on myös keskeinen parodontiittiin liittyvä sytokiini, joka toimii samaan tapaan kuin IL-1 β , mutta esiintyy pienempinä pitoisuuksina tulehtuneessa ienkudoksessa eikä vaikuta yhtä voimakkaasti osteoklasteihin. Se kiihdyttää neutrofiilien aktiivisuutta, indusoi solujen ulkopuolisen tilan komponentteja hajoittavien matriksimetalloproteinaasien eritystä, stimuloi osteoklastien kehitystä ja hillitsee kudosten korjautumista. Se saa myös endoteelisolut tuottamaan leukosyyttejä houkuttelevia selektiinejä ja makrofagit tuottamaan IL-1 β :ta. Lisäksi se saa aikaan prostaglandiini E:n indusoitumisen makrofagien ja fibroblastien toimesta. (Newman ym. 2014: 85) IL-1 α on muun muassa luun resorptioon vaikuttava proinflammatorinen sytokiini, joka toimii solunsisäisenä transkriptiosäätelijänä. IL-1Ra on IL-1 α :n ja IL-1 β :n toimintaa estävä anti-inflammatorinen sytokiini. IL-18 on IL-1 β :n tavoin vaikuttava proinflammatorinen sytokiini, joka muun muassa aktivoi neutrofiilejä. Lisäksi tunnetaan useita muita interleukiini-1-perheen sytokiinejä, joiden tehtävien tuntemus on kuitenkin vielä nykyään rajallista. (Newman ym. 2014: 84-85)

1.2.5 Parodontiitin hoito

Kroonisen parodontiitin hoidon tavoitteena on infektion hoitaminen ja kudostuhon pahenemisen pysäyttäminen (Parodontiitti: Käypä hoito –suositus, 2016). Ennen varsinaista hoitoa potilasta neuvotaan sairauteen, sen riskitekijöihin, kuten tupakointiin, sekä itsenäiseen hoitoon liittyvistä asioista. Tupakasta vieroittaminen on olennainen osa hoitoa tupakoivilla potilailla. (Könönen 2016) Anti-infektiiviseen hoitoon kuuluu bakreeripeitteiden ja niitä ylläpitävien tekijöiden, kuten hammaskiven, poisto. Vaikean parodontiitin hoitoon saatetaan käyttää mekaanisen hoidon lisäksi kirurgista hoitoa tai mikrobilääkitystä. Myös tasapainoisesta purennasta huolehtiminen on tärkeä osa parodontiittipotilaan hoitoa. (Parodontiitti: Käypä hoito –

suositus, 2016) Kudoksissa pesivien, mekaaniselta hoidolta suojassa olevien bakteerien poistamiseksi käytetään toisinaan antibioottihoitoa, mutta Newmanin ym. (2014) mukaan ei ole suotavaa tehdä päätöstä antibioottihoidosta ilman näyttöä kudoksissa olevista bakteereista (Newman ym. 2014: 82). Parodontiitti vaatii käypä hoito-suosituksen mukaan varsinaisen hoidon lisäksi ylläpitohoitoa 3-12 kuukauden välein tehtävinä hammaslääkärikäynteinä, jolloin muun muassa arvioidaan potilaan omahoitoa ja poistetaan hammaskiveä sekä bakteeripeitteitä (Parodontiitti: Käypä hoito –suositus, 2016).

2. PARODONTIITTI JA DIABETES

Diabetes ja parodontiitti ovat yleisiä ja kroonisia sairauksia, joiden on jo pitkään tiedetty olevan yhteydessä toisiinsa. Viime vuosina on Casanovan ym. (2014) mukaan käynyt entistä selvemmäksi, että diabetes ja parodontiitti vuorovaikuttavat keskenään. Diabetespotilailla on suurempi riski sairastua parodontiittiin ja tulehdus parodontaalikudoksessa saattaa heikentää diabetespotilaan verensokeritasapainoa (Newman ym. 2014: 317). Parodontiitti saattaa olla myös merkki alkavasta diabeteksestä, ja siten hammaslääkärin vastaanotolla on mahdollista tunnistaa varhainen diabetes (Teeuw ym. 2017).

2.1 Diabeteksen ja parodontiitin yhteys katsausartikkeleiden perusteella

Epidemiologiset tutkimukset ovat toistuvasti osoittaneet diabetespotilailla olevan normaalia suurempi riski sairastua parodontiittiin. Diabeteksen hoidon ollessa hyvin hallinnassa sen vaikutus parodontiitin riskiin on kuitenkin pieni, mutta riski kasvaa eksponentiaalisesti verensokeritasapainon huonontuessa. Suurin osa tutkimuksista on keskittynyt tyypin 2 diabetekseen, mutta myös tyypin 1 diabeteksellä vaikuttaisi olevan samansuuntaisia vaikutuksia. (Casanova ym. 2014) Parodontiittia kutsutaankin diabeteksen kuudenneksi komplikaatioksi (Newman ym. 2014: 187).

Abariga ja Whitcomb (2016) tutkivat parodontiitin yhteyttä raskausdiabetekseen. Useista tietokannoista etsityistä, lukuisista tutkimuksista lopulta 10 kriteerit täyttävää tutkimusta valittiin tarkasteluun, joiden tutkimuspopulaatioon kuului yhteensä 5724 osallistujaa ympäri maailmaa, joista 624 sairasti raskausajan diabetesta. Kaikissa tutkimuksissa parodontiittia esiintyi huomattavasti yleisemmin raskausdiabetesta sairastavilla kuin terveillä, tosin parodontiitin määrittely tutkimuksissa vaihteli. Tutkimuksen perusteella parodontiittia sairastavilla oli huomattavasti

tavasti korkeampi riski sairastua raskausajan diabetekseen verrattuna niihin, jotka eivät sairaneet parodontiittia. (Abariga ja Whitcomb 2016)

Borgnakke ym. (2013) selvittivät epidemiologisten pitkittäis-, ja poikkileikkaustutkimusten perusteella parodontiitin vaikutuksia diabeteksen esiintyvyyteen, hoitotasapainoon ja komplikaatioihin. Lukuisista artikkeleista lopulta 17 arvioitiin. Katsauksen yhteenvetona todettiin, että parodontiittia sairastamattomiin verrattuna tyyppin 1 tai 2 diabetesta sairastavilla parodontiittipotilailla oli suurempi riski diabeteksen komplikaatioiden kehittymiselle. Tyyppin 2 diabetesta sairastavilla parodontiittipotilailla verensokeritasapaino huononi todennäköisemmin ja diabetesta sairastamattomilla parodontiittipotilailla oli suurempi riski sairastua diabetekseen. (Borgnakke ym. 2013)

Graziani ym. (2018) kokosivat tutkimuksessaan tuoreimmat tiedot parodontiitin vaikutuksista diabeteksen hallintaan, ilmaantuvuuteen ja komplikaatioihin. Vuoden 2012 jälkeen julkaistujen havainnointitutkimusten tulosten perusteella parodontiittia sairastavilla oli huonompi verensokeritasapaino ja korkeampi riski sairastua diabetekseen. Parodontiittia sairastavilla diabeetikoilla verensokeritasapaino oli usein huonompi ja diabeteksen komplikaatioiden ilmeneminen huomattavasti yleisempää kuin parodontiittia sairastamattomilla diabeetikoilla. (Graziani ym. 2018)

Ziukaite ym. (2017) tutkivat diabeteksen yleisyyttä potilailla, joilla on ammattilaisten toimesta diagnosoitu parodontiitti katsauksessaan, johon valittiin lopulta 29 artikkelia. Parodontiittia sairastavilla esiintyi runsaammin diabetesta terveisiin nähden, ja kliinisten tutkimusten perusteella diabeteksen prevalenssi (17,3%) oli huomattavasti korkeampi kuin potilaiden itse ilmoittamana (6,5%). Myös alueelliset erot olivat huomattavia: parodontiittipotilailla esiintyi diabetesta eniten Aasiassa (17,2%) ja vähiten Euroopassa (4,3). Tutkimuksissa oli tosin huomattavia eroja parodontiitin määritelmässä. Lisäksi osassa tutkimuksissa diabetes diagnosoitiin ammattilaisen toimesta ja osassa siitä ilmoittivat potilaat itse. (Ziukaite ym. 2017)

Chávarry ym. (2009) arvioivat diabeteksen ja parodontiitin yhteyttä meta-analyysissään, joka kattoi 49 poikkileikkaustutkimusta ja 8 pitkittäistutkimusta vuosien 1980 ja 2007 väliltä. Poikkileikkaustutkimuksista 27:ssä todettiin, että diabeetikoilla esiintyi diabetesta sairastamattomiin nähden yleisemmin parodontiittia. Useimmissa tutkimuksissa oli kirjoittajien mukaan

kuitenkin puutteita, kuten sekoittavien tekijöiden riittämätön huomioon ottaminen ja riittämättömät tilastolliset analyysit. (Chávarry ym. 2009)

2.2 Diabeteksen ja parodontiitin vuorovaikutusmekanismit

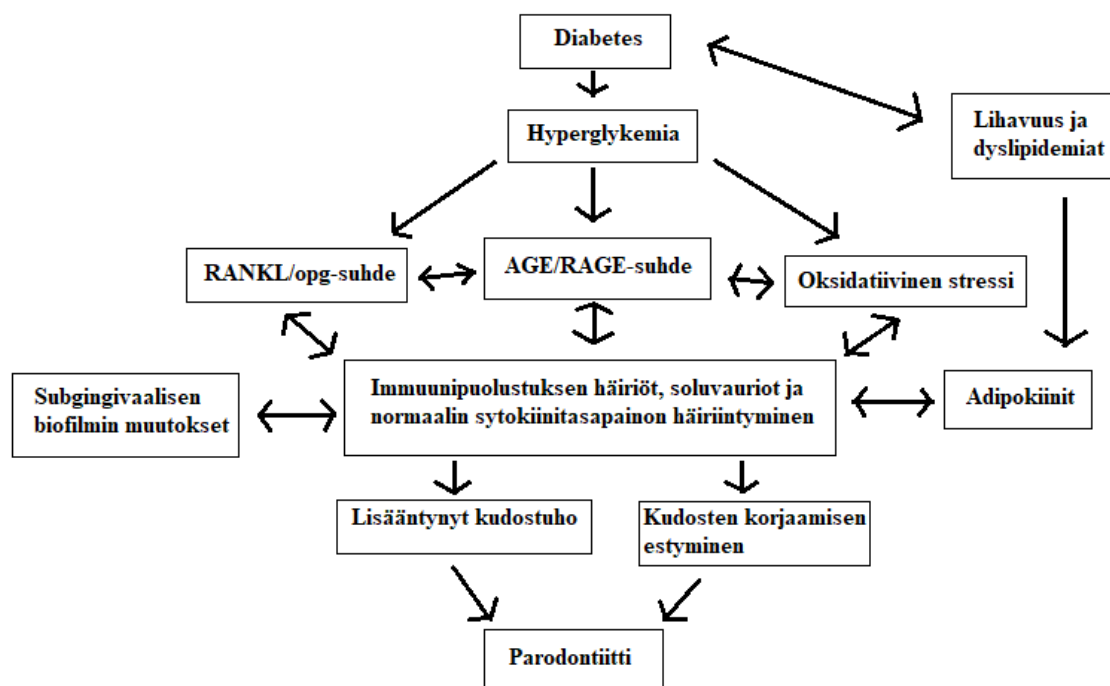
Mekanismia, jolla diabetes vaikuttaa parodontiittiin, ei tunneta tarkasti, mutta sen tiedetään liittyvän tulehdus- ja immuunivasteisiin, neutrofiileihin ja sytokiineihin. Diabetes kiihdyttää parodontaalikudoksen tulehdusvastetta ja parodontiittia sairastavilla diabetespotilailla tulehdusvälittäjäaineita esiintyy tavallista runsaammin. (Casanova ym. 2014)

Sonnenschein ja Meyle (2015) kokosivat katsausartikkeliinsa lukuisia tutkimustuloksia liittyen parodontiitin ja diabeteksen vuorovaikutusmekanismeihin. Tutkimustulosten perusteella diabetes vaikuttaa paikallisesti parodontiumiin muun muassa muuttamalla leukosyyttien toimintaa niin, että alueella esiintyy runsaammin proinflammatorisia sytokiinejä ja reaktiivisia happijohdannaisia. Lisäksi diabeteksen aiheuttama AGE-tuotteiden kertyminen ja niiden vuorovaikutus RAGE-reseptoreiden kanssa kiihdyttää paikallista kudostuhoa. (Sonnenschein & Meyle 2015)

Polak & Shapira (2018) päivittivät katsaukseensa tuoreimmat tiedot parodontiitin ja diabeteksen välisistä vuorovaikutusmekanismeista. Kliinisten tutkimusten sekä eläintutkimusten perusteella todettiin, että tulehdusta kiihdyttävien tekijöiden, kuten TNF- α , IL-1 β ja RANKL/osteoprotegeriini-suhteen, pitoisuudet ikenien alueella olivat suurempia huonosti hoidetuissa diabetestapauksissa. Parodontiittia ja diabetesta sairastavilla havaittiin runsaammin TNF- α :aa, C-reaktiivista proteiinia (CRP) sekä happiradikaaleja, ja parodontaalihoidon havaittiin alentavan niiden pitoisuuksia. (Polak & Shapira 2018)

Diabetespotilailla on todettu keskimäärin syvemmät ientaskut ja enemmän kiinnityskudoskatoa kuin sitä sairastamattomilla. Huonon verensokeritasapainon omaavilla potilailla parodontiitin eteneminen on usein tuhoisampaa kuin niillä, joilla verensokeri on hyvin tasapainossa. (Newman ym. 2014: 317) Diabeteksen aiheuttama kohonnut verensokeripitoisuus, hyperglykemia, aiheuttaa AGE-tuotteiden (advanced glycation end product, AGE) palautumatonta muodostumista. Ne aiheuttavat reseptoreihinsa (RAGE) sitoutuessaan muun muassa immuunipuolustuksen solujen toimintahäiriöitä sekä tulehdusta kiihdyttävien sytokiinien runsaampaa eritystä. Hyperglykemia aiheuttaa lisääntyntä reaktiivisten happijohdannaisien syn-

tymistä sekä suoraan että AGE-RAGE-vuorovaikutuksen kautta. Lisäksi hyperglykemia muuttaa RANKL/osteoprotegeriini-suhdetta aiheuttaen lisääntyneitä kudostuhoa ja tulehdustilaa, sekä suoraan että AGE/RAGE-vuorovaikutuksen kautta. Nämä vuorovaikutukset johtavat lisääntyneeseen kudostuhoon ja kudosten korjaamisen estymiseen (ks. kuvio 1). (Taylor ym. 2013)



Kuvio 1. Diabeteksen ja parodontiitin tärkeimmät vuorovaikutusmekanismit (Taylor ym. 2013 mukaillen).

2.2.1 AGE ja RAGE

Viime vuosina useat tutkimukset ovat selvittäneet AGE-tuotteiden (advanced glycation end product, AGE) ja niiden reseptoreiden (receptor for advanced glycation end product, RAGE) keskinäisen vuorovaikutuksen yhteyttä parodontiittiin ja diabetekseen. AGE-tuotteet ovat proteiinien ei-entsymaattisen glykaation (hiilihydraattien liittämisen) lopputuotteita, joita kertyy korkean verensokeripitoisuuden seurauksena normaalia runsaammin seerumiin, soluihin ja kudoksiin. (Sonnenschein & Meyle 2015) Hyperglykemia itsenäankin johtaa tulehdusvälittä-

jääaineiden erittymiseen vereen ja tulehdusvälittäjäaineet edistävät verensokerin kohoamista entisestään (Newman ym. 2014: 317-318).

AGE-tuotteilla voi olla suoria tulehdusta kiihdyttäviä ja hapetusta edistäviä vaikutuksia soluihin. AGE-tuotteet saavat aikaan kriittisiä muutoksia soluissa sitoutuessaan reseptoreihinsa, johtuen kudosten korjautumisen estymiseen ja kudostuhon kiihtymiseen. RAGE-reseptorien ilmentyminen kiihtyy diabeteksessa vaikuttaen keskeisesti diabeteksen komplikaatioiden syntyn ja kehitykseen. (Taylor ym. 2013) Parodontaalikudoksen tulehdustila yksinkin johtaa AGE-tuotteiden kertymiseen parodontaali-, ja ienkudokseen (Sonnenschein & Meyle 2015). Sonnenscheinin ym. (2015) mukaan AGE-tuotteet aiheuttavat kudostuhoa kolmella päämekanismilla: niiden kertyminen solujen sisälle aiheuttaa muutoksia muun muassa geenien transkriptioon liittyviin proteiineihin, ne saavat aikaan epänormaaleja ristisidoksia kollageenimolekyylien välille aiheuttaen kemiallisia muutoksia kollageenin rakenteisiin, sekä sitoutuvat reseptoreihinsa (RAGE), lisäksi RANKLin ilmentymistä, johtuen muun muassa proinflammatoristen sytokiinien lisääntyneeseen erityykseen (Sonnenschein & Meyle 2015).

AGE-tuotteiden sitoutuessa reseptoreihinsa muodostuu runsaammin proinflammatorisia tulehdusvälittäjäaineita, kuten IL-17:aa ja interferoni-gammaa (IFN- γ). Tästä syystä proinflammatoristen tulehdusvälittäjäaineiden määrä tyypin 2 diabetesta sairastavilla on suurempi terveisiin nähden ja diabetes edistää näin tulehdustilaa. Diabeetikoilla on todettu myös runsaampi RAGE-reseptoreiden ilmentyminen parodontaalikudoksessa terveisiin verrattuna. (Ribeiro ym. 2011)

Hiirikokeissa on todettu, että *P. gingivalis*-bakteerien indusoima alveoliluukato oli laajempaa diabetesta sairastavissa hiirissä kuin sitä sairastamattomissa. Myös kohonnut RAGE-reseptorien, AGE-tuotteiden sekä kudosta tuhoavien matriksimetallproteinaasien ilmentyminen diabetesta sairastavissa hiirissä todettiin kyseisessä tutkimuksessa. (Lalla ym. 1998) Ligandien liittymisen estäminen RAGE-reseptoreihin antagonistien avulla laski TNF- α -, IL-6-, sekä matriksimetallproteinaasipitoisuuksia ienkudoksessa ja esti alveoliluukatoa diabetesta sairastavissa eläimissä (Lalla ym. 2000). Näiden tutkimustulosten perusteella AGE-RAGE-vuorovaikutus saattaa johtaa parodontaalikudoksissa tulehdusvasteen ja kudostuhon pahentumiseen diabeetikoilla (Taylor ym. 2013).

2.2.2 RANKL ja osteoprotegeriini

Receptor activator of nuclear kappa-B ligand (RANKL) on osteoklastivälitteistä luun resorptiota stimuloiva TNF-superperheeseen (tumor necrosis factor) kuuluva sytokiini, joka sitoutuessaan reseptoriinsa osteoklastisolun esiasteen solukalvolla saa aikaan esiasteen erilaistumisen aktiiviseksi osteoklastiksi. Osteoprotegeriini (OPG) on RANKLin liukoinen valereseptori, joka estää sen toimintaa. Osteoprotegeriinin sitoutuminen RANKLiin estää RANKLin vuorovaikutuksen RANK-reseptorin kanssa ja siten osteoklastivälitteistä luun resorptiota. Kohoava RANKL/osteoprotegeriini-suhde kiihdyttää luun resorptiota. (Sonnenschein & Meyle 2015)

Huonossa verensokeritasapainossa (glykatoidun hemoglobiinin pitoisuus yli 8%) olevan tyyppin 2 diabeteksen on todettu nostavan RANKL/osteoprotegeriini-suhdetta (Santos ym. 2010a). Santos ym. (2010a) totesivat tutkimuksessaan, että huonossa hoitotasapainossa olevassa diabeteksessä seerumin RANKL-taso sekä osteoprotegeriini-taso parodontiittialueilla olivat lähes aina korkeammat kuin hyvässä hoitotasapainossa olevan diabeteksen tapauksessa. Tutkimuksessa pohdittiin, että korkea verensokeripitoisuus saattaa siten kiihdyttää luun resorptiota parodontiittialueilla. (Santos ym. 2010a) Duarte ym. (2012) puolestaan päättelivät tutkimuksensa tuloksista, että parodontiitti vaikuttaa huomattavasti immuuni- ja tulehdusvasteeseen liittyvien geenien, kuten RANKLn mRNA:ta koodaavien geenien, ekspressioon riippumatta verensokeritasapainosta tai siitä, sairastaako diabetesta (Duarte ym. 2012). 12 kuukauden pitkittäistutkimuksessa ei-kirurgisen parodontaalihoidon havaittiin laskevan RANKL/osteoprotegeriini-suhdetta ientaskunesteessä, mutta vain diabeteksen ollessa hyvässä hoitotasapainossa (Santos ym. 2010a).

Joidenkin tutkimusten perusteella AGE-RAGE-vuorovaikutuksen arvellaan kiihdyttävän osteoklastien muodostumista nostamalla RANKLin ja laskemalla osteoprotegeriinin ilmentymistä useissa eri solutyypeissä (Taylor ym. 2013). Polak ja Shapira (2018) päivittivät Taylorin ym. (2013) katsauksen tietoja uudemmilla tutkimustuloksilla ja totesivat myös RANKL/osteoprotegeriini-suhteen muutosten sekä diabeteksen aiheuttaman tulehdustilan aiheuttavan alveoliluukatoa parodontiittia ja diabetesta sairastavilla potilailla.

2.2.3 Toll-like-reseptorit

Toll-like-reseptorit ovat solukalvon läpäiseviä reseptoreja, joiden avulla isäntäsolu tunnistaa erilaisia soluun tunkeutuvia mikro-organismeja tunnistamalla esimerkiksi bakteereiden lipopolysakkarideja ja DNA:ta (Sonnenschein & Meyle 2015). Toll-like-reseptoreja on tunnistettu ihmisellä kymmenen, joista yhdeksää ensimmäistä esiintyy ienkudoksissa niin terveillä kuin parodontiittia sairastavillakin (Beklen ym. 2008). Duarte ym. (2012) totesivat tutkimukseensa, että toll-like-reseptoreita 2 ja 4 vastaavaa mRNA:ta esiintyi kohonneina pitoisuuksina kroonista parodontiittia sairastavien potilaiden ienkudosnäytteissä, mutta diabeteksellä ei havaittu olevan merkittävää vaikutusta kyseisten reseptoreiden ilmentymiseen parodontaalikudoksessa. Rojo-Botello ym. (2012) kuitenkin havaitsivat tutkimuksessaan, että toll-like-reseptoreiden 2, 4 ja 9 ilmeneminen ienkudoksessa oli runsaampaa sekä diabetesta että parodontiittia sairastavilla verrattuna vain parodontiittia sairastaviin. Myös Jiang ym. (2012) osoittivat, että korkea veren glukoosipitoisuus (yli 25 mmol/l) kiihdytti huomattavasti toll-like-reseptorin 2 ilmentymistä ihmisen ikenien fibroblastisoluviljelmissä.

Ligandien sitoutuminen toll-like-reseptoreihin aiheuttaa epäsuorasti kudostuhoa lisäämällä tulehdusta kiihdyttävien sytokiinien ja muiden tulehdusvälittäjäaineiden erittymistä. Ligandien sitoutuminen toll-like-reseptoreihin 2, 4 ja 9 aiheuttaa ihmisen ienkudosten fibroblastisoluissa tulehdusta kiihdyttävien sytokiinien, kuten interleukiini-8:n, erittymistä. Parodontaalikudoksen ligamenttien fibroblasteissa toll-like-reseptoreiden 2 ja 4 aktivoituessa alkaa erittyä enemmän tulehdusta kiihdyttäviä sytokiinejä sekä proteaaseja, jotka aiheuttavat suoraa kudostuhoa. (Hans & Hans 2011) Toll-like-reseptoreiden ilmentymisen muuttumisesta diabeteksen vaikutuksesta on olemassa jonkin verran todisteita, mutta tutkimusta aiheesta tarvitaan Sonnenscheinin ym. (2015) mukaan vielä lisää.

2.2.4 Sytokiinit ientaskunesteessä ja kudoksissa

IFN- γ , TNF- α , IL-17 ja IL-23 ovat proinflammatorisia sytokiinejä, jotka liittyvät parodontiitin kehittymiseen (Ribeiro ym. 2011). Myös IL-1 β on keskeinen proinflammatorinen sytokiini. IL-6 on sytokiini, jolla on olosuhteista riippuen sekä tulehdusta kiihdyttäviä että inhiboivia vaikutuksia. IL-8 on kemokiini, jonka tärkeimpiin tehtäviin kuuluu neutrofiilien houkuttelu tulehdusalueelle. (Sonnenschein & Meyle 2015) IL-4 taas on keskeinen tulehdusta inhiboiva sytokiini, jonka korkeat pitoisuudet on yhdistetty terveisiin parodontaalikudoksiin (Ribeiro

ym. 2011). Tutkimuksessaan Ribeiro ym. (2011) totesivat tyypin 2 diabeteksen kohottavan IFN- γ -, TNF- α -, IL-17- ja IL-23-pitoisuuksia ja laskevan IL-4-pitoisuuksia parodontaaliku-
doksissa.

Gingiviittiä ja parodontiittia sairastavilla potilailla on useissa tutkimuksissa todettu suurentuneita tulehdusta kiihdyttävien sytokiinien pitoisuuksia (Sonnenschein & Meyle 2015). Tutkituimpia sytokiinejä ovat Sonnenscheinin ja Meylen (2015) mukaan IL-1 β ja IL-6. Jälkimmäisen pitoisuudet kroonista parodontiittia ja tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden ientaskunesteessä olivat suurentuneita diabetesta sairastamattomiin potilaisiin nähden lähes kaikissa tutkimuksissa, vaikka muutamat tutkimukset eivät todenneet merkittäviä eroja. Ientaskunesteiden IL-1 β -pitoisuuksissa taas havaittiin tutkimusten kesken paljon eroja tutkittaessa kroonista parodontiittia sekä tyypin 2 diabetesta sairastavia potilaita. (Sonnenschein & Meyle 2015) TNF- α -pitoisuuksissa ei löydetty merkittäviä eroja hyvässä tai huonossa hoitotasapainossa olevaa, tyypin 2 diabetesta sekä kroonista parodontiittia sairastavien potilaiden välillä pitkitäistutkimuksessa, joissa sovellettiin ei-kirurgista parodontaalihoitoa (Santos ym. 2010b). Myöskään tyypin 2 diabetesta sairastavien ja sitä sairastamattomien parodontiittipotilaiden välillä ei havaittu merkittävää eroa ientaskunesteen TNF- α -pitoisuuksissa, joka laski molemmissa ryhmissä ei-kirurgisen parodontaalihoidon seurauksena (Navarro-Sanchez ym. 2007).

Kohonneita sytokiinipitoisuuksia on havaittu myös ien-, ja parodontaalikudoksessa. Colen ym. (2008) tutkimuksessa todettiin hieman korkeampi TNF- α -pitoisuus sekä kroonista parodontiittia että tyypin 2 diabetesta sairastavilla kuin pelkkää kroonista parodontiittia sairastavilla tai kumpaakin sairastamattomilla henkilöillä. Samanlainen trendi näkyi myös parodontaalikudosten interleukiini-6-pitoisuuksissa. (Cole ym. 2008) Duarte ym. (2012) eivät kuitenkaan löytäneet tutkimuksessaan merkittäviä eroja parodontaalikudosten TNF- α -pitoisuuksissa kroonista parodontiittia sekä tyypin 2 diabetesta, vain kroonista parodontiittia tai kumpaakin sairastamattomien välillä. Sen sijaan he havaitsivat parodontaalikudoksissa korkeampia interleukiini-17-pitoisuuksia ja matalampia interleukiini-4-pitoisuuksia sekä kroonista parodontiittia että tyypin 2 diabetesta sairastavilla verrattuna vain kroonista parodontiittia sairastaviin tutkittaviin. (Duarte ym. 2012) Tyypin 1 diabetesta ja kroonista parodontiittia sairastavien ienkudoksissa havaittiin vähemmän IL-1 β :n, IL-8:n, IL-10:n sekä TNF- α :n mRNA:ta kuin diabetesta sairastamattomilla, mutta parodontiittia sairastavilla tutkittavilla (Duarte ym. 2007).

Tuoreessa katsauksessaan Polak ja Shapira (2018) selvittivät uusimpia tutkimustuloksia liittyen parodontiitin ja diabeteksen vuorovaikutusmekanismeihin, ja totesivat TNF- α :n, IL-1 β :n sekä IL-6:n pitoisuuksien olevan suurempia huonosti hoidettujen diabetespotilaiden ikenissä. Heidän mukaansa tulehdusta kiihdyttävien tekijöiden suurentuneet pitoisuudet diabetespotilaiden parodontaalikudoksissa saattavat liittyä lisääntyneeseen kudostuhoon. (Polak & Shapira 2018)

2.2.5 Matriksimetalloproteinaasit

Matriksimetalloproteinaasit ovat endopeptidaaseja, jotka säätelevät soluväliaineen hajoittamista ja uudelleenmuodostusta. Niitä ja niiden inhibiittoreita tuotetaan neutrofiileissa, fibroblasteissa, makrofageissa, plasmasoluissa ja useissa muissa solutyypeissä. Matriksimetalloproteinaasien ja niiden inhibiittorien epätasapaino kudoksissa vaikuttaa merkittävästi kollageenituhon parodontiitissa. Tyypin 2 diabeteksen matriksimetalloproteinaasien tai niiden inhibiittorien pitoisuuksiin aiheuttamien muutosten arvellaan olevan osa diabeteksen ja parodontiitin välistä vuorovaikutusmekanismia. (Sonnenschein & Meyle 2015)

Diabeetikkojen parodontaalikudoksissa ja ientaskunesteessä esiintyvistä matriksimetalloproteinaaseista ja metalloproteinaasi-inhibiittoreista on olemassa Sonnenscheinin ym. (2015) mukaan vain vähäisesti ja epäjohdonmukaista tietoa. Cole ym. (2008) eivät todenneet merkittäviä eroja matriksimetalloproteinaasien 1 ja 8 määrissä parodontaalikudoksissa vertaillaessaan parodontiittia sekä diabetesta sairastavia, pelkkää parodontiittia sairastavia ja kumpaakaan sairastamattomia tutkittavia. Kuitenkin esimerkiksi Hardy ym. (2012) totesivat parodontaalikudosten metalloproteinaasi-8:n pitoisuuksien olevan korkeampia sekä parodontiittia että diabetesta sairastavilla kuin pelkkää parodontiittia sairastavilla ja täysin terveillä matalampia kuin pelkkää parodontiittia sairastavilla tutkittavilla.

Yu ym. (2012) totesivat tutkimuksessaan AGE-tuotteiden indusoivan voimakkaasti matriksimetalloproteinaasi-1:n mRNA:n ekspressiota ihmisen ienfibroblastisoluissa. Siten Yu ym. (2012) arvelevat, että diabeteksestä johtuva AGE-tuotteiden kertyminen saattaa lisätä ienkudosten fibroblastisolujen tuottaman matriksimetalloproteinaasi-1:n määrää, lisäten kudostuhoa.

2.2.6 Reaktiiviset happijohdannaiset

Reaktiiviset happijohdannaiset (reactive oxygen species, ROS) ovat helposti reagoivia yhdisteitä kuten vapaita radikaaleja (esimerkiksi hydroksyyli-ioni) tai vetyperoksidi. Niitä tuotetaan mm. mitokondrioissa soluhengityksessä ja neutrofiilien toimesta fagosytoosin yhteydessä. Fagosyytit tuhoavat mikro-organismeja ottamalla ne sisäänsä fagosomeissa, jotka yhdistyvät proteolyyttisiä entsyymejä sekä reaktiivisia happijohdannaisia sisältäviin lysosomeihin. Epätäydellisessä fagosytoosissa, esimerkiksi antigeenin ollessa kooltaan liian suuri fagosomiin, reaktiiviset happijohdannaiset saatetaan erittää solunulkoiseen tilaan, jossa ne aiheuttavat kudostuhoa. (Sonnenschein & Meyle 2015)

Reaktiivisiin happijohdannaisiin kuuluvan superoksidin ylituotanto saattaa olla tuoreiden tutkimustulosten mukaan diabeteksen komplikaatioihin johtavien patologisten mekanismien, kuten solunsisäisten AGE-tuotteiden tuotannon ja pysyvän proteiinikinaasi C:n aktivaation, taustalla oleva yhdistävä tekijä. Parodontiitin yhteydessä esiintyvä subgingivaalinen biofilmi aiheuttaa normaalia runsaamman, paikallisen reaktiivisten happijohdannaisten määrän lisääntymisen, erityisesti fagosyyttien toimesta. (Sonnenschein & Meyle 2015) Parodontiittipotilailla on todettu normaalia runsaammin reaktiivisia happijohdannaisia tuottavia neutrofiilejä (Newman ym. 2014: 88).

Useimmissa tutkimuksissa, joissa on tutkittu reaktiivisten happijohdannaisten merkitystä diabetekseen liittyvässä parodontiitissa, on käytetty verinäytteitä, mutta vain harvoissa paikallisia parodontaalikudoksesta tai ientaskunesteestä otettuja näytteitä. Diabeetikoiden leukosyyttien tiedetään kuitenkin tuottavan systeemisesti terveisiin nähden runsaammin superoksidia ja vetyperoksidia. (Sonnenschein & Meyle 2015)

Kariman ym. (2005) tutkimuksessa todettiin, että diabeetikolla, jolla verensokeritasapaino oli huono (määritelty siten, että glykatoidun hemoglobiinin, HbA1c, osuus on yli 8% hemoglobiinista) tai keskinkertainen (määritelty siten, että glykatoidun hemoglobiinin osuus oli välillä 7-8%), neutrofiilit tuottivat huomattavasti enemmän superoksidia kuin terveillä tutkittavilla tai diabeetikoilla, joiden verensokeritasapaino oli hyvä (HbA1c-pitoisuus alle 7%). Karima ym. (2005) totesivat myös selvän yhteyden diabeteksen verensokeritasapainon ja parodontiitin vakavuuden välillä ja päättelivät, että suurentunut oksidatiivinen stressi ja tulehdustila pahentavat molempien sairauksien tilaa. Allen ym. (2011) totesivat myös parodontiitin aiheuttavan

tyypin 2 diabetesta sairastavilla lisääntynyttä oksidatiivista stressiä ja verensokeritasapainon heikkenemistä. Al-Mubarak ym. (2002) huomasivat tyypin 1 tai 2 diabetesta sekä parodontiittia sairastavien potilaiden neutrofiilien tuottavan huomattavasti vähemmän reaktiivisia happijohdannaisia 12 viikon ei-kirurgisen parodontaalihoidon jälkeen.

Polak ja Shapira (2018) totesivat tuoreessa katsausartikkelissaan käsiteltyihin tutkimustuloksiin vedoten, että parodontaali-infektion aiheuttama systeeminen oksidatiivinen stressi saattaa aktivoita tulehdusta kiihdyttäviä tekijöitä johtaen diabeteksen tilan pahenemiseen. He pitävät parodontiumin tulehdustilan vaikutusmekanismeja diabetespotilaiden verensokeritasapainoon kuitenkin vielä epäselvinä nykypäivän tutkimustulosten valossa. (Polak & Shapira 2018)

2.2.7 Leukosyytit

Tyypin 2 diabetesta ja kroonista parodontiittia sairastavien potilaiden neutrofiilien kemotaksiin keskittyneet tutkimukset ovat tuottaneet erisuuntaisia tuloksia. Yleensä ne eivät joko ole todenneet eroja, tai ovat todenneet vähemmän kemotaktista toimintaa terveisiin yksilöihin nähden. Erot tutkimuksissa saattavat johtua erilaisista kemotaktisista aineista, näytteistä tai tutkimusmenetelmistä. Myös esimerkiksi diabeteksen tyyppi, verensokeritasapaino ja parodontiitin tila vaikuttavat tutkimustuloksiin, joten tuloksia on vaikea vertailla keskenään. (Sonnenschein & Meyle 2015)

Sima ym. (2010) tutkivat hyperglykemian vaikutusta leukosyytteihin diabetesta sairastavien hiirten ikenien verisuonissa injektoituaan TNF- α :aa ienkudokseen alainkisiivien väliin. Diabetesta sairastavilla hiirillä huomattiin huomattavasti suurentunut ienkudoksen verisuonten läpäisevyys sekä suonten endoteelin pinnalla ”pyörivien” leukosyyttien määrä terveisiin nähden. Tutkimusryhmä päätteli tuloksista, että hyperglykemian aiheuttama tulehdustila johtaa suonten läpäisevyyden kasvun sekä leukosyyttien toiminnan seurauksena parodontiitille tyypillisiin kudosaivuriioihin. (Sima ym. 2010)

Tyypin 2 diabetekseen usein liittyvä lihavuus johtaa rasvakudoksen lisääntymiseen, jolloin elimistössä vapautuu runsaammin tulehdustilaa edistäviä aineita. Tämä taas johtaa esimerkiksi runsaampaan monosyyttien siirtymiseen kudoksiin. Proinflammatoristen sytokiinien vaikutuksesta monosyytit erilaistuvat klassisen aktivaatioreitin seurauksena lisää proinflammatorisia tulehdusvälittäjäaineita, kuten TNF- α :aa ja typpioksidia, tuottaviksi makrofageiksi. Verenki-

rossa kiertävät tulehdusvälittäjäaineet pääsevät myös parodontiumiin ja vaikuttavat siellä paikallisesti. Paikalliset tapahtumat parodontiumissa, kuten AGE-RAGE-vuorovaikutus, vaikuttavat monosyyttien ja makrofagien toimintaan. (Sonnenschein & Meyle 2015)

2.2.8 Lymfosyytit

Vain harvat tutkimukset ovat selvittäneet tiettyjen T-lymfosyyttityyppien ja B-lymfosyyttien osuutta diabeetikoiden parodontiitissa. Viime aikoina on kuitenkin kiinnostuttu erityisesti th17-lymfosyyteistä, joiden keskeinen tehtävä on tuottaa interleukiini-17:aa. Se on proinflammatorinen sytokiini, joka edistää neutrofiilien houkuttelua tulehdusalueelle ja stimuloi muiden proinflammatoristen sytokiinien, matriksimetalloproteiinaasien sekä luun hajottamista edistävien tekijöiden tuotantoa. (Sonnenschein & Meyle 2015)

Ribeiro ym. (2011) totesivat tutkimuksessaan huomattavasti korkeampia th17-lymfosyyttien tuottaman IL-17:n pitoisuuksia sekä parodontiittia että tyypin 2 diabetesta sairastavien ientaskunesteessä terveisiin tutkittaviin verrattuna. Heidän tutkimustulostensa mukaan hyvässä verensokeritasapainossa olevassa tyypin 2 diabeteksessa (määritelty siten, että glykoidun hemoglobiinin osuus on alle 8% hemoglobiinista) IFN- γ -pitoisuus parodontiittialueilla oli korkeimmillaan, kun taas huonossa verensokeritasapainossa olevassa tyypin 2 diabeteksessa (määritelty siten, että glykoidun hemoglobiinin osuus yli 8%) korkeimmillaan oli IL-17-pitoisuus. Koska tyypin 1 auttaja-T-solujen (th1) tuottama IFN- γ inhiboi tyypin 17 auttaja-T-solujen (th17) erilaistumista, tutkijat arvelivat th1- ja th17-solujen välisen vastavaikutuksen liittyvän vähäisempään IL-17-tuotantoon paremmin hoidetussa diabeteksessa. IL-17:n suuret pitoisuudet saattavat liittyä parodontiitille ominaiseen kudostuhoon huonosti hoidetussa diabeteksessa. (Ribeiro ym. 2011) Duarten ym. (2012) tutkimuksessa, jossa tutkittiin PCR:n avulla iennäytteiden tulehdusvälittäjäaineiden mRNA-ekspressiota, todettiin kuitenkin kaikilla kroonista parodontiittia sairastavilla korkeampia IL-17:n mRNA-pitoisuuksia terveisiin verrattuna, riippumatta diabeteksestä.

Samassa tutkimuksessa Duarte ym. (2012) havaitsivat, että sekä parodontiittia että tyypin 2 diabetesta sairastavien tutkittavien kudoksissa esiintyi pienempiä IL-4-pitoisuuksia kuin parodontiittia, mutta ei diabetesta, sairastavilla tutkittavilla. Myös muissa kyseisen tutkijaryhmän tutkimuksissa on todettu alhaisempia IL-4-pitoisuuksia diabeetikoiden ienkudoksissa ja ientaskunesteessä. IL-4 on pääasiassa aktivoituneiden T-solujen erittämä monivaikutteinen syto-

kiini, joka edistää tyypin 2 auttaja-T-solujen (th2) erilaistumista ja estää th1- ja th17-solujen erilaistumista. Se osallistuu lisäksi muun muassa solunjakautumisen säätelyyn ja aktivoi makrofageja niin kutsuttua vaihtoehtoista reittiä pitkin. (Sonnenschein & Meyle 2015)

Duarte ym. (2011) havaitsivat tutkimuksessaan tyypin 2 diabeetikoilla suurentuneen IL-17:aa tuottavien solujen määrän lisäksi vähemmässä määrin B-lymfosyyttejä parodontaalikudoksissa, verrattuna diabetesta sairastamattomiin. Santos ym. (2010b) päättelivätkin, että proinflammatorisia sytokiinejä tuottavilla th1- ja th17-soluilla on hallitseva rooli parodontiittialueilla tyypin 2 diabeetikoilla.

2.2.9 Mikrobit

Diabeteksen vaikutuksesta parodontiumin mikrobeihin on kiistelty vuosia. Jo 1980-luvulla arveltiin, että diabeetikoiden ientaskunesteen kohonnut glukoosipitoisuus saattaa lisätä tiettyjen bakteerilajien kasvua subgingivaalialueella kiihdyttäen parodontiitin etenemistä. (Taylor ym. 2013) Taylor ym. (2013) analysoivat useita aiheeseen liittyviä tutkimuksia ja totesivat, ettei diabeteksella tai diabeetikoiden verensokeritasapainolla ole merkittävää vaikutusta parodontiumin mikrobikoostumukseen. He tosin totesivat tutkimustulosten vertailun olevan hankalaa erilaisten tutkimusmenetelmien vuoksi. Lisäksi useissa tutkimuksissa sekä parodontiittia että diabetesta sairastavia potilaita verrattiin kumpaakin sairastamattomiin, jolloin jää epäselväksi johtuvatko erot parodontiumin mikrobikoostumusten välillä diabeteksen vaikutuksesta vai jostakin muusta, esimerkiksi vain syvemmistä ientaskuista. (Taylor ym. 2013) Polak ja Shapira (2018) päivittivät Taylorin ym. (2013) katsauksen tiedot tuoreessa artikkelissaan, mutta pitivät huonosti hoidetun diabeteksen ja parodontiumin bakteeriston muutoksien välistä yhteyttä yhä epäselvänä ja painottivat lisätutkimuksen tarvetta.

Miranda ym. (2017) totesivat tutkimuksessaan, että parodontiittia sairastavilla tyypin 2 diabeetikoilla, joilla glykatoidun hemoglobiinin pitoisuus oli 8% tai enemmän, esiintyi subgingivaalisissa biofilmeissä runsaammin parodontiumin patogeenejä. Useita patogeenilajeja havaittiin useammin yli 5 millimetrin syvyisten ientaskujen alueilta niillä, joilla HbA1c-pitoisuus oli yli 8% verrattuna ryhmään, jolla HbA1c-pitoisuus oli alle 8%, mutta myös matalampien ientaskujen alueilla havaittiin runsaammin patogeenejä huonommassa verensokeritasapainossa olevilla tutkittavilla. Tutkijat päättelivät tuloksista, että huono verensokeritasapaino on yhteydessä

runsaampaan parodontiumin patogeenien määrään subgingivaalisissa biofilmeissä tyypin 2 diabetesta ja parodontiittia sairastavilla. (Miranda ym. 2017)

2.3 Parodontiitin hoidon vaikutus diabetekseen

Parodontiitin hoidolla arvellaan olevan positiivisia vaikutuksia diabeetikoiden verensokeritasapainoon, vaikka eriäviäkin tutkimustuloksia on julkaistu (Teshome & Yitayeh 2016). Tulehduksen hallitseminen parodontaalihoidon avulla saattaa myötävaikuttaa anti-inflammatoristen tekijöiden, kuten adipokiinien yleiseen lisääntymiseen elimistössä ja siten parantaa yleisterveyttä sekä diabeteksen tilaa (Ogawa ym. 2014).

Polak ja Shapira (2018) pitävät tuoreen katsauksensa perusteella tulehdustilan hillitsemistä tärkeänä tekijänä diabeteksen tilan parantamiseksi, mutta pitävät lisätutkimuksen tarvetta yhä suurena. Useat heidän katsaukseensa sisällytetyt tutkimukset tuottivat vaihtelevia tuloksia liittyen parodontaalihoidon vaikutuksiin potilaiden CRP-arvoihin. Osassa tutkimuksista todettiin parodontaalihoidon laskevan CRP-pitoisuuksia, mutta osassa niistä merkittäviä muutoksia ei havaittu. (Polak & Shapira 2018)

2.3.1 Vaikutukset verensokeritasapainoon

Parodontaalihoidon vaikutuksia diabeetikoiden verensokeritasapainoon on tutkittu runsaasti, ja yleensä parodontaalihoidon on todettu laskevan glykatoituneen hemoglobiinin (HbA1c) pitoisuutta. Pienelläkin HbA1c-pitoisuuden laskulla saattaa olla huomattavasti kliinistä merkitystä, ja parodontiitin hoito on verrattain yksinkertaista kliinistä toimintaa, johon ei liity merkittäviä sivuvaikutuksia. (Casanova ym. 2014) HbA1c-pitoisuuden lasku yhdellä prosentilla vähentää merkittävästi diabeteksen komplikaatioiden riskiä (Teshome & Yitayeh 2016).

Teshome ja Yitayeh (2016) tutkivat katsausartikkelissaan yhteensä 940 parodontiittia ja tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta sisältäviä satunnaistettuja kontrollitutkimuksia, joissa keskiytettiin glykatoituneen hemoglobiinin ja plasman paastoverensokerin pitoisuuksien muutoksiin vähintään kolmen kuukauden seurantajaksolla. Noin puolet tutkimukseen osallistuvista kuului kontrolliryhmään ja puolet sai ei-kirurgista parodontaalihoitoa. Sekä glykatoituneen hemoglobiinin että paastoverensokerin pitoisuuksissa todettiin huomattava lasku ei-kirurgisen parodontaalihoidon (patogeenisten bakteerien mekaaninen poistaminen parodontiumista) seurauksena, joskin yhdessä tutkimuksessa merkittävää eroa plasman paastoglukoosipitoisuuksissa ei ha-

vaittu. Antibioottien käytöllä ei havaittu olevan merkittävää vaikutusta HbA1c-arvoihin. (Teshome & Yitaeh 2016) Suun puhdistus klooriheksidiinillä ei vaikuttanut glykatoitudun hemoglobiinin tai paastoverensokerin pitoisuuksiin tyyppin 2 diabetesta sairastavilla parodontiittipotilailla, jotka saivat parodontaalihoitoa (Santos ym. 2013).

Myös Lira Junior ym. (2017) arvioivat systeemisten antibioottien käyttöä ei-kirurgisen parodontaalihoidon yhteydessä ja sen vaikutuksia glykatoitudun hemoglobiinin pitoisuuksiin diabeetikoilla. Tutkittujen meta-analyysien perusteella antibioottien käytöllä parodontaalihoidon (scaling and root planing) tukena ei ollut tilastollisesti merkittäviä, HbA1c-arvoja alentavia vaikutuksia. (Lira Junior ym. 2017)

Corbellan ym. (2013) tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää ei-kirurgisen parodontaalihoidon vaikutuksia diabeetikoiden HbA1c-pitoisuuksiin ja plasman paastoglukoosipitoisuuksiin. Katsauksessa arvioitiin vähintään 3 kuukauden seurantajaksoa hyödyntäviä, satunnaistettuja ja kontrolloituja tutkimuksia. 15 tutkimuksen perusteella parodontaalihoitoa saaneilla todettiin alhaisemmat glykatoitudun hemoglobiinin sekä plasman glukoosipitoisuudet hoitoa saamattomaan kontrolliryhmään verrattuna. (Corbella ym. 2013)

Osa tutkimuksista on kuitenkin tullut siihen lopputulokseen, että parodontaalihoidolla ei ole merkittävää vaikutusta diabeetikoiden verensokeritasapainoon (Teshome & Yitayeh 2016). Esimerkiksi Engebretsonin ym. (2013) tutkimuksessa, jossa selvitettiin ei-kirurgisen parodontaalihoidon vaikutuksia tyyppin 2 diabetesta ja kroonista parodontiittia sairastavien HbA1c-pitoisuuksiin, potilaiden verensokeritasapainon ei todettu paranevan parodontaalihoidon seurauksena. Casanovan ym. (2014) mukaan kyseistä tutkimusta on tosin kritisoitu muun muassa varsin lihavan tutkimuspopulaation käyttämisestä ja jo valmiiksi hyvän verensokeritasapainon omaavien potilaiden rekrytoimisesta.

Toisaalta esimerkiksi Faggionin ym. (2016) mukaan heidän katsauksensa systematic review-artikkeleista ei tue parodontaalihoidon hyödyllisyyttä diabeetikoiden verensokeripitoisuuksien alentamiseksi. Tutkituissa artikkeleissa diabeetikoiden glykatoitudun hemoglobiinin pitoisuudet laskivat keskimäärin 0,46% parodontaalihoidon seurauksena, mutta tutkimuksissa oli useita puutteita kuten vaihteleva tutkimusharhan riski (Faggion ym. 2016). Simpson ym. (2015) toteivat 35 satunnaistettua ja kontrolloitua tutkimusta sekä yhteensä 2565 potilasta sisältävässä katsauksessaan, että parodontaalihoito alensi diabeetikoiden HbA1c-pitoisuuksia keskimäärin

0,29% 3-4 kuukauden seurantajaksolla. He kuitenkin toteavat, ettei ole riittävästi todisteita siitä, että parodontaalihoidosta olisi pidemmällä aikavälillä vastaavanlaista hyötyä (Simpson ym. 2015). Myös Mauri-Obradors ym. (2015) totesivat 21 artikkelia ja yhteensä 1454 potilasta sisältävässä katsauksessaan, että parodontaalihoidon ja diabeetikoiden HbA1c-pitoisuuksien laskun vahvasta yhteydestä on liian vähäisesti todisteita, ja peräänkuuluttivat tutkimuksia, joissa on suuremmat otoskoot ja pidemmät seurantajaksot.

2.3.2 Vaikutukset adipokiineihin

Parodontiumin tulehdussairauksien ja rasvakudoksesta erittyvien adipokiinien välistä yhteyttä on tutkittu pitkään. Tutkittuja adipokiinejä ovat muun muassa leptiini, adiponektiini, resistiini ja visfatiini. Adipokiinien toiminnan tuntemus on Ogawan ym. (2014) mukaan vielä sillä tasolla, että niiden osallisuus parodontiitin patogeneesissä tyypin 2 diabeetikoilla tunnetaan vain osittain. (Ogawa ym. 2014)

Leptiini on rasvakudoksesta erittyvä hormoni, joka säätelee muun muassa ruokahalua ja energiankulutusta. Parodontaalikudosten tulehdustilan on todettu nostavan seerumin leptiinipitoisuutta tyypin 2 diabetesta sairastavilla, mutta sen todettiin kuitenkin laskevan huomattavasti kolmen kuukauden seurantajaksolla ei-kirurgisen parodontaalihoidon ansiosta. (Ogawa ym. 2014) Ogawa ym. (2014) eivät läpi käymiensä tutkimusten perusteella kuitenkaan pidä leptiiniä tarkkana merkinä parodontaalikudosten paikallisista muutoksista tai paranemisesta, vaan pikemminkin merkinä elimistön yleisestä tulehdustilasta.

Adiponektiini on pääasiassa adiposyyttien erittämä, glukoosin ja lipidien metaboliaan sekä energiametaboliaan vaikuttava adipokiini, jolla on anti-inflammatorisia vaikutuksia. Tärkeimmät proinflammatoriset sytokiinit kuten TNF- α ja IL-6 vähentävät adiponektiinin tuotantoa. Adiponektiini säätelee tulehdusta inhiboimalla makrofagien toimintaa ja monosyyttien sitoutumista endoteelien seinämiin, sekä induoi anti-inflammatoristen sytokiinien tuotantoa ihmisen monosyyteissä ja makrofageissa. Parodontiittia sairastavilla diabeetikoilla on todettu huomattavasti kohonneita seerumin adiponektiinipitoisuuksia ei-kirurgisen parodontaalihoidon seurauksena, antibioottien käytöstä riippumatta. Parodontiittia sairastavilla vanhuksilla ei kuitenkaan ole todettu merkittävästi eroavia seerumin adiponektiinipitoisuuksia terveisiin nähden, eikä ei-kirurginen parodontaalihoido vaikuttanut merkittävästi seerumin adiponektiinipitoisuu-

teen lievää tai keskivaikeaa parodontiittia sairastavilla. Tämä tosin saattaa johtua siitä, että adiponektiinillä on erilaisia, eri tehtäviä suorittavia muotoja. (Ogawa ym. 2014)

Resistiini on adiposyyttien ja makrofagien erittämä proteiini, jolla uskotaan olevan rooli insuliiniresistenssin syntymisessä. Monilla proinflammatorisilla sytokiineillä, kuten TNF- α , IL-6 ja IL-1 β , on kyky lisätä resistiinin ekspressiota ja toimintaa. (Ogawa ym. 2014) Furugen ym. (2008) totesivat tutkimuksessaan parodontiittipotilaiden seerumin resistiinipitoisuuksien olevan suurempia terveisiin kontroleihin verrattuna. Myös Devanoorkarin ym. (2012) tutkimuksessa parodontiittipotilailla todettiin korkeampia seerumin resistiinipitoisuuksia terveisiin nähden. Parodontiittipotilaiden seerumin resistiinipitoisuus laski hieman ei-kirurgisen parodontaalihoitoon ansiosta, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkittävä (Devanoorkar ym. 2012).

Visfatiini on adiposyyttien erittämä, insuliinin vaikutuksia matkiva adipokiini, jonka solunulkoisessa tilassa esiintyvä muoto on yhdistetty suurentuneeseen proinflammatoristen sytokiinien, kuten TNF- α , IL-1 β ja IL-16, määrään (Ogawa ym. 2014). Seerumin ja ientaskunesteen visfatiinipitoisuuksien todettiin eräissä tutkimuksissa olevan suurempia sekä parodontiittia että tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla verrattuna parodontiittia, mutta ei diabetesta sairastaviin tutkittaviin (Pradeep ym. 2012). Saman tutkimusryhmän toisessa tutkimuksessa todettiin parodontiittipotilaiden seerumin ja ientaskunesteen visfatiinipitoisuuden laskevan ei-kirurgisen parodontaalihoitoon seurauksena, ja tutkijat pitävät visfatiinia tulehdusmarkkerina (Raghavendra ym. 2012).

2.3.3 Vaikutukset mikrobeihin

Makiura ym. (2008) tutkivat ei-kirurgisen parodontaalihoitoon vaikuttamista parodontiumin alueen mikrobiston muutosten ja seerumin glukoosipitoisuuksien suhteeseen. Tutkimukseen osallistui 30 tyypin 2 diabetesta ja parodontiittia sairastavaa japanilaista. Parodontiumissa esiintyvien bakteerilajien, kuten *P. gingivalis*in, määrä oli hoidon jälkeen alhaisempi. Hoidon jälkeen niillä tutkittavilla, joilla glykatoitudun hemoglobiinin pitoisuus oli suurentunut hoitojakson aikana, *P. gingivalis* esiintyi runsaammin kuin niillä, joilla se oli laskenut. Tutkijat päättelivät, että *P. gingivalis* vaikuttaa parodontiittia ja tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden verenokeritasapainoon. (Makiura ym. 2008) Taylor ym. (2013) pitävät kuitenkin parodontiumin mikrobien vaikutusta diabetekseen epäselvänä aiheeseen liittyvien tutkimusten vähäisen määrän vuoksi.

2.4 Diabetespotilaan suun ja hampaiden hoito

Diabetes ja parodontiitti liittyvät läheisesti toisiinsa, joten hammaslääkärillä on tärkeä rooli myös diabeteksen hoidossa. Parodontiittia pidetäänkin mahdollisena varhaisena diabeteksen tai prediabeteksen merkinä, ja parodontiitin on todettu olevan voimakkaasti yhteydessä diabeteksen tilan huononemiseen. (Teeuw ym. 2017) Jos hammashoidon yhteydessä epäillään potilaalla diagnosoimatonta diabetesta, tulisi olla yhteydessä lääkäriin, varmistaa diagnoosi tarvittavin testein ja varmistaa, ettei potilaalla ole suun alueen tai hampaiden infektiota. Lisäksi on tärkeää huolehtia suun ja hampaiston hygieniasta poistamalla plakki ja hammaskivi sekä potilasta ohjeistamalla. (Newman ym. 2014: 425-426)

2.4.1 Diabeetikon hammashoidossa huomioitavia asioita

Diabetespotilaan hammashoidossa on Casanovan ym. (2014) mukaan tärkeää huomioida hypoglykemian riski hammaskirurgisten toimenpiteiden yhteydessä (erityisesti tyypin 1 diabetesta sairastavilla) ja normaalia suurempi parodontiitin kehittymisen riski erityisesti diabeteksen ollessa huonosti hoidettu. Potilaille, joilla on hiljattain diagnosoitu diabetes, tulisi kertoa kohonneesta parodontiittiriskistä ja kehottaa yleislääkäreitä suosittelemaan diabeetikoille hammaslääkärin tutkimuksia. Parodontiitin hoitaminen diabeetikoilla on erityisen tärkeää, koska parodontiitilla on merkittävä verensokeritasapainoa heikentävä ja diabeteksen komplikaatioiden riskiä lisäävä vaikutus (Casanova ym. 2014) Parodontiittia sairastavien diabeetikoiden suuhygieniasta tulee huolehtia lisäksi potilasta ohjeistamalla ja säännöllisellä ylläpito­hoidolla (Newman ym. 2014: 426).

Hyvän verensokeritasapainon saavuttaminen on tärkeää ennen diabeetikoiden parodontaali­hoidon aloittamista. Potilailla, joilla HbA1c-pitoisuus on alle 8%, hoito onnistuu usein kuten systeemisesti terveilläkin potilailla. Hoito onnistuu usein huonommin ja hoidon jälkeisiä komplikaatioita ilmenee yleisemmin potilailla, joilla diabetes on huonosti hoidettu (HbA1c-pitoisuuden ollessa yli 10%). Systeemisesti vaikuttavia antibiootteja ei tarvita säännöllisesti, mutta antibioottiprofylaksia voi olla tarpeen ennen kirurgista toimenpidettä, mikäli potilaan verensokeritasapaino on huono. (Newman ym. 2014: 426)

2.4.2 Diabeteksen komplikaatiot hammashoidon aikana

Hypoglykemiaan merkkejä ja oireita ovat muun muassa hikoilu, takykardia, huimaus, vapina ja tajuttomuus. Hypoglykemia ilmenee yleensä vasta veren glukoosipitoisuuden pudotessa alle arvon 60 mg/dl, joskin huonossa verensokeritasapainossa olevilla, pitkittyneestä hyperglykemiasta kärsivillä potilailla hypoglykemiaan oireita saattaa ilmetä nopean verensokeripitoisuuden laskun seurauksena myös selvästi korkeammassa pitoisuudessa kuin 60 mg/dl. (Newman ym. 2014: 427)

Potilaan aiemmat hypoglykemia-kohtaukset ja merkittävästi vaihteleva verensokeripitoisuus ovat merkkejä normaalia suuremmasta todennäköisyydestä saada hypoglykeminen kohtaus hammashoidon aikana. Ennen diabeetikolle tehtävää kirurgista toimenpidettä on hyvä varmistaa, että diabeteslääkitys on otettu ja että potilas on syönyt ennen vastaanotolle saapumista. Hypoglykemia esiintyy hammashoidon potilailla huomattavasti todennäköisemmin kuin hyperglykemia. Hypoglykemia syntyy pääsääntöisesti ahdistuneessa ja paastonneessa potilaassa. (Greenwood 2008) Hypoglykemiaan sattuessa potilaalle tulisi antaa glukoosia suun kautta tämän ollessa yhteistyökykyinen, muussa tapauksessa annetaan glukagonipistos lihakseen tai ihonalaiskudokseen (Newman ym. 2014: 427).

Diabeetikolla on hyvä olla oma veren glukoosipitoisuuden mittari mukana hammaslääkärin vastaanotolla. Hypoglykemiaan välttämiseksi on syytä varmistaa sopiva verensokeripitoisuus ennen pitkiä hoitotoimenpiteitä. Toimenpiteen kestäessä tunteja verensokerimittaus on hyödyllistä tehdä myös kesken toimenpiteen. Hypoglykemiaan viittaavien oireiden ilmentyessä tulee mitata verensokeripitoisuus välittömästi. Diabeetikon käyttämät lääkkeet ja niiden vaikutukset on syytä tuntea. Insuliinilääkitystä ja haiman insuliinieritystä stimuloivien sulfonyyliureoiden käyttäjillä on suurin hypoglykemiariski. Toimenpiteet on parasta ajoittaa ennen diabeetikon käyttämän insuliinilääkityksen suurinta aktiivisuutta tai sen jälkeen, tosin tämä on usein vaikeaa, sillä yleensä insuliinilääkitystä otetaan useita kertoja päivässä. Insuliini-, ja sulfonyyliurealääkkeiden annoksia tulee pienentää tarpeen mukaan, mikäli potilas ei kykene toimenpiteestä johtuen syömään normaalisti. (Newman ym. 2014: 427-428)

2.4.3 Diabeteksen suumuutokset

Tyypillisiä suun alueen muutoksia diabeetikoilla ovat hammasperäiset infektiot, hiivasieni-infektiot sekä parodontiitin nopea eteneminen (Konttinen ym. 2017). Diabetespotilaalla esiintyy alentuneen syljen erityksen lisäksi usein limakalvojen kuivumista ja halkeilua, polttavaa tunnetta kielessä ja suussa sekä suun alueen bakteeriflooran muutoksia. Huonossa hoitotasapainossa olevaan diabetekseen liittyy lisäksi runsaampi hampaiden karioituminen. Hyvin hoidetun diabeteksen yhteydessä nämä muutokset ovat vähäisempiä eikä hampaiden karioitumista yleensä esiinny tavallista runsaammin. (Newman ym. 2014: 187) Hyvä suuhygienia, hampaiden profylaktinen puhdistus ja säännölliset tarkastukset ovat tärkeitä kariuksen ja parodontiitin hallitsemiseksi (Newman ym. 2014: 130).

Sylki estää bakteerien kiinnittymisen hampaisiin ja suun limakalvoille. Lisäksi sylki sisältää vasta-aineita, kuten esimerkiksi immunoglobuliini A:ta, sekä muita bakteereiden kasvua ehkäiseviä ja niitä tuhoavia aineita, estäen haitallisen biofilmin muodostumista suun alueelle. (Newman ym. 2014: 90) Siksi hampaiden reikiintymisriski kasvaa alentuneen syljenerityksen johdosta diabeetikoilla. Myös eri lääkkeiden samanaikaisesta käytöstä aiheutuvat yhteisvaikutukset saattavat johtaa alentuneeseen syljen eritykseen. Lisäksi sylkirauhasten ja ientaskunesten välityksellä tapahtuva ajoittainen sokeripitoisuuden nousu edistää juurikarieksen syntymistä diabeteksen ollessa huonosti hoidettu. (Honkala 2015)

3. POHDINTA

Diabetes ja parodontiitti ovat yleisiä ja kroonisia sairauksia, joiden välinen kaksisuuntainen vuorovaikutus on ollut jo pitkään tunnettu, mutta yhä runsaan tutkimuksen kohteena. Useissa laajoissa tutkimuksissa todetaan kuitenkin lopuksi, että lisätutkimuksia aiheesta tarvitaan. Laajoissa katsausartikkeleissa käsitellään usein lukuisia alkuperäistutkimuksia, joissa parodontiitin määritelmä vaihtelee. Tämä tekee tulosten vertailusta hankalaa. Lisäksi esimerkiksi Sonnenschein ja Meyle (2015) totesivat katsauksessaan, että sytokiinien tunnistukseen käytettävät menetelmät olivat erilaisia eri tutkimusten välillä ja saattoivat siten vaikuttaa tutkimustuloksiin. Tutkimuksia on tehty myös vaihtelevia otoskokoja käyttäen.

Vuorovaikutusmekanismeihin liittyvät tutkimukset eivät aina tuottaneet keskenään samansuuntaisia tuloksia. Esimerkiksi Sonnenscheinin ja Meylen (2015) artikkelissa todettiin, että erilaisten ienkudoksen ja parodontiumin sytokiinien pitoisuuksia sekä toll-like-reseptoreita käsittelevien tutkimusten tuloksissa oli eroavaisuuksia. Parodontiitti ja diabetes ovat muutenkin monitekijäisiä sairauksia, joten esimerkiksi suoraviivaisen kaavion esittäminen niiden välisistä vuorovaikutusmekanismeista vaatii paljon yksinkertaistamista.

Parodontiitin prevalenssi on yleensä korkeampi iäkkäämmän väestön keskuudessa (Eke ym. 2016). Myös tyypin 2 diabetes on yleisempi vanhemmilla ihmisillä johtuen glukoosiherkkyuden alentumisesta (Saito ym. 2017). Duarten ym. (2011) mukaan ikääntyminen saattaa heikentää parodontiumin ligamenttien solujen jakautumiskykyä ja muuttaa keskeisten tulehdukseen ja luuhun liittyvien geenien ekspressiota, johtaen tulehduksen kiihtymiseen ja kiihtyneeseen luun resorptioon ikäihmisillä. Siksi vanhemman väestön suun terveyden ylläpitoon ja diabeteksen hyvään hoitotasapainoon tulisikin kiinnittää erityistä huomiota.

Tulevaisuudessa saatetaan kehittää uusia diabeteksen ja parodontiitin hoitomenetelmiä. Ogawa ym. (2014) pitävät adipokiinejä lupaavina tutkimuskohteina lääkekehityksen kannalta. Heidän mukaansa tulevaisuudessa saatetaan kehittää robottitekniikan avulla synteettisiä, adipokiinien hyödyllisiä ominaisuuksia yhdistäviä lääkeainemolekyylejä parodontaalikudosten tuhoutumisen hoitamiseksi. Näkemys on kuitenkin varsin optimistinen ja lisätutkimusta tarvitaan liittyen adipokiinien rooliin diabeteksen ja parodontiitin patogeneesissä. Myös laserin käyttöä eikirurgisessa parodontaalihoidossa tyypin 2 diabetesta sairastavien parodontiittipotilaiden HbA1c-pitoisuuden alentamiseksi on tutkittu, mutta tieteellinen näyttö hoidon hyödyllisyydes-

tä jäi heikoksi (Abduljabbar ym. 2017). Lääketieteellisen teknologian kehittyminen saattaa kuitenkin avata uudenlaisia hoitomahdollisuuksia tulevaisuudessa.

Parodontiittia pidetään diabeteksen varhaisena komplikaationa ja se saattaa olla varhainen merkki diabeteksestä (Teeuw ym. 2017). Moni diabeetikko ei edes tiedä sairaudestaan, (Kontinen ym. 2017) joten Teeuwin ym. (2017) tutkimuksessaan esittämä, sormenpäistä otettaviin verinäytteisiin perustuva glykatoitun hemoglobiinin pitoisuuden määrittäminen saattaisi olla hyödyllinen diabeteksen tunnistuskeino hammaslääkärin vastaanotolla.

Vaikka parodontiitin ja diabeteksen välinen yhteys onkin jo kiistatta osoitettu ja niiden välisistä vuorovaikutusmekanismeista tiedetään paljon, aihe on vielä varsin keskeneräinen. Näiden kahden monitekijäisen sairauden kaksisuuntainen vuorovaikutus on lukuisten tekijöiden verkostosta koostuva kokonaisuus, jonka perinpohjainen tuntemus olisi sekä diabetespotilasta hoitavan lääkärin että hammaslääkärin kliinisen työn kannalta merkittävä tekijä. Aiheesta tarvitaan kuitenkin vielä enemmän sekä tarkempia ja laajempia tutkimuksia.

LÄHDELUETTELO

- Abariga SA & Whitcomb BW (2016). Periodontitis and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pregnancy and Childbirth* 16(1): 344.
- Abduljabbar T, Javed F, Shah A, Samer MS, Vohra F & Akram Z (2017). Role of lasers as an adjunct to scaling and root planing in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Lasers in Medical Science* 32(2): 449-459.
- Al-Mubarak S, Ciancio S, Aljada A, Mohanty P, Ross C & Dandona P (2002). Comparative evaluation of adjunctive oral irrigation in diabetics. *Journal of Clinical Periodontology* 29(4): 295-300.
- Allen EM, Matthews JB, O'Halloran DJ, Griffiths HR & Chapple IL (2011). Oxidative and inflammatory status in Type 2 diabetes patients with periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 38(10): 894-901.
- Beklen A, Hukkanen M, Richardson R & Konttinen YT (2008). Immunohistochemical localization of Toll-like receptors 1-10 in periodontitis. *Oral Microbiology and Immunology* 23(5): 425-31.
- Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW & Genco RJ (2013). Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *Journal of Clinical Periodontology* 40(14): 135-152.
- Casanova L, Hughes FJ & Preshaw PM (2014). Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. *British Dental Journal* 217(8): 433-437.
- Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C & Sheiham A (2009). The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health & Preventive Dentistry* 7(2): 107-27.
- Cole CM, Sundararaj KP, Leite RS, Nareika A, Slate EH, Sanders JJ ym. (2008). 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. *Journal of Periodontal Research* 43(6): 717-22.
- Corbella S, Francetti L, Taschieri S, De Siena F & Fabbro MD (2013). Effect of periodontal treatment on glycemetic control of patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes Investigation* 4(5): 502-9.
- Devanoorkar A, Dwarakanath CD, Gundanavar G, Kathariya R & Patil SR (2012). Evaluation of serum resistin levels in periodontal health and disease and effects of non-surgical periodontal therapy on its levels. *Disease Markers* 32(5): 289-94.
- Diabetes: Käypä hoito –suositus, 2018. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkärin yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2018. <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50056> (Luettu 23.2.2018)

- Duarte PM, Neto JB, Casati MZ, Sallum EA & Nociti FH (2007). Diabetes modulates gene expression in the gingival tissues of patients with chronic periodontitis. *Oral Diseases* 13(6): 594-9.
- Duarte PM, Santos VR, Dos Santos FA, de Lima Pereira SA, Rodrigues DB & Napimoga MH (2011). Role of smoking and type 2 diabetes in the immunobalance of advanced chronic periodontitis. *Journal of Periodontology* 82(3): 429-38.
- Duarte PM, Miranda TS, Lima JA, Dias Goncalves TE, Santos VR, Bastos MF ym. (2012). Expression of immune inflammatory markers in sites of chronic periodontitis in patients with type 2 diabetes. *Journal of Periodontology* 83(4): 426-34.
- Eke PI, Wei L, Borgnakke WS, Thornton-Evans G, Zhang X, Lu H ym. (2016). Periodontitis prevalence in adults ≥ 65 years of age, in the USA. *Periodontology 2000* 72(1): 76–95.
- Engelbreton SP, Hyman LG, Michalowicz BS, Schoenfeld ER, Gelato MC & Hou W (2013). The effect of nonsurgical periodontal therapy on haemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 310(23): 2523-2532.
- Faggion CM, Cullinan MP & Atieh M (2016). An overview of systematic reviews on the effectiveness of periodontal treatment to improve glycaemic control. *Journal of Periodontal Research* 51(6): 716-725.
- Furugen R, Hayashida H, Yamaguchi N, Yoshihara A, Ogawa H, Miyazaki H ym. (2008). The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in elderly Japanese. *Journal of Periodontal Research* 43(5): 556-62.
- Graziani F, Gennai S, Solini A & Petrini M (2018). A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *Journal of Clinical Periodontology* 45(2): 167-187.
- Greenwood M (2008). Medical emergencies in the dental practice. *Periodontology 2000* 46: 27-41.
- Hans M & Hans VM (2011). Toll-like receptors and their dual role in periodontitis: a review. *Journal of Oral Sciences* 53(3): 263-71.
- Hardy DC, Ross JH, Schuyler CA, Leite RS, Slate EH & Huang Y (2012). Matrix metalloproteinase-8 expression in periodontal tissues surgically removed from diabetic and non-diabetic patients with periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* 39(3): 249-55.
- Honkala S (2015). Diabetes ja suun terveys. Terve suu (Terveysportti). http://www.terveysportti.fi.pc124152.oulu.fi:8080/dtk/tod/avaa?p_artikkeli=trv00127&p_haku=Diabetes%20ja%20suun%20terveys Luettu 20.2.2018
- Ilanne-Parikka P (2018). Diabetes (“sokeritauti”). Duodecim Terveyskirjasto, Kustannus Oy Duodecim. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00011&p_hakusana=diabetes Luettu 23.2.2018.

- Jiang SY, Wei CC, Shang TT, Lian Q, Wu CX & Deng JY (2012). High glucose induces inflammatory cytokine through protein kinase C-induced toll-like receptor 2 pathway in gingival fibroblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 427(3): 666-70.
- Karima M, Kantarci A, Ohira T, Hasturk H, Jones VL, Malabanan A ym. (2005). Enhanced superoxide release and elevated protein kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: association with periodontitis. *Journal of Leukocyte Biology* 78(4): 862-870.
- Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ & Marcenes W (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990-2010. A systematic review and meta-regression. *Journal of Dental Research* 93(11): 1045–1053.
- Kontinen YT, Salo T & Teronen O (2017). Diabetes mellitus (E10-E14). *Therapia Odontologica* (Terveysportti). [http://www.terveysportti.fi.pc124152.oulu.fi:8080/dtk/tod/koti?p_artikkeli=tod24167&p_haku=Diabetes%20mellitus%20\(E10-E14\)](http://www.terveysportti.fi.pc124152.oulu.fi:8080/dtk/tod/koti?p_artikkeli=tod24167&p_haku=Diabetes%20mellitus%20(E10-E14)) Luettu 15.2.2017.
- Koskinen S, Lundqvist A & Ristiluoma N (2012). Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa 2011. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (THL). https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/90832/Rap068_2012_netti.pdf Luettu 5.2.2017.
- Könönen E (2016). Hampaan kiinteytyskudossairaus (parodontiitti). Duodecim Terveyskirjasto, Kustannus Oy Duodecim. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00716 Luettu 2.1.2017.
- Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L & Schmidt AM (1998). A murine model of accelerated periodontal disease in diabetes. *Journal of Periodontal Research* 33(7): 387–399.
- Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Spessot A, Qu W ym. (2000). Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. *Journal of Clinical Investigation* 105(8): 1117–1124.
- Lira Junior R, Santos CM, Oliveira BH, Fischer RG & Santos AP (2017). Effects on HbA1c in diabetic patients of adjunctive use of systemic antibiotics in nonsurgical periodontal treatment: A systematic review. *Journal of Dentistry* 66: 1-7.
- Makiura N, Ojima M, Kou Y, Furuta N, Okahashi N, Shizukuishi S ym. (2008). Relationship of *Porphyromonas gingivalis* with glycemic level in patients with type 2 diabetes following periodontal treatment. *Oral Microbiology and Immunology* 23(4): 348-51.
- Mauri-Obradors E, Jané-Salas E, Sabater-Recolons Mdel M, Vinas M & López-López J (2015). Effect of nonsurgical periodontal treatment on glycosylated hemoglobin in diabetic patients: a systematic review. *Odontology* 103(3): 301-13.
- Miranda TS, Feres M, Retamal-Valdés B, Perez-Chaparro PJ, Maciel SS & Duarte PM (2017). Influence of glycemic control on the levels of subgingival periodontal pathogens in patients with generalized chronic periodontitis and type 2 diabetes. *Journal of Applied Oral Science* 25(1): 82-89.

- Navarro-Sanchez AB, Faria-Almeida R & Bascones-Martinez A (2007). Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 34(10): 835-43.
- Newman MG, Takei HH, Carranza FA & Klokkevold PR (2014). *Carranza's Clinical Periodontology*, 12th Edition. Elsevier, Amsterdam.
- Ogawa H, Damrongrunquanq T, Hori S, Nouno K, Minagawa K, Sato M ym. (2014). Effect of periodontal treatment on adipokines in type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes* 5(6): 924-31.
- Parodontiitti: Käypä hoito –suositus, 2016. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonia ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2016. <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suositukset/suositus?id=hoi50086> (Luettu 3.1.2017)
- Pharmaca Fennica-tietokanta (Terveysportti). Kustannus Oy Duodecim. http://www.terveysportti.fi.pc124152.oulu.fi:8080/pls/terveysportti/laakkeet.koti?p_tyyp_pi=&p_hakuehto=&p_valilehti=&p_valmiste_id=&p_atc_koodi= (Luettu 29.12.2017).
- Polak D & Shapira L (2018). An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *Journal of Clinical Periodontology* 45(2): 150-166.
- Pradeep AR, Raghavendra NM, Sharma A, Patel SP, Raju A, Kathariya R ym. (2012). Association of serum and crevicular visfatin levels in periodontal health and disease with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Periodontology* 83(5): 629-34.
- Raghavendra NM, Pradeep AR, Kathariya R, Sharma A, Rao NS & Naik SB (2012). Effect of non surgical periodontal therapy on gingival crevicular fluid and serum visfatin concentration in periodontal health and disease. *Disease Markers* 32(6): 383-8.
- Ribeiro FV, de Mendonca AC, Santor VR, Bastos MF, Figueiredo LC & Duarte PM (2011). Cytokines and bone-related factors in systemically healthy patients with chronic periodontitis and patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Journal of Periodontology* 82(8): 1187-96.
- Rojo-Botello NR, Garcia-Hernandez AL & Moreno-Fierros L (2012). Expression of toll-like receptors 2, 4 and 9 is increased in gingival tissue from patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research* 47(1): 62-73.
- Saito M, Shimazaki Y, Nonoyama T & Tadokoro Y (2017). Association between dental visits for periodontal treatment and type 2 diabetes mellitus in an elderly Japanese cohort. *Journal of Clinical Periodontology* 44(11): 1133-1139.
- Santos VR, Lima JA, Goncalves TE, Bastos MF, Figueiredo LC, Shibli JA ym. (2010a). 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. *Journal of Periodontology* 81(10): 1455-65.

- Santos VR, Ribeiro FV, Lima JA, Napimoqa MH, Bastos MF & Duarte PM (2010b). Cytokine levels in sites of chronic periodontitis of poorly controlled and well-controlled type 2 diabetic subjects. *Journal of Clinical Periodontology* 37(12): 1049-58.
- Santos VR, Lima JD, Miranda TS, Gonçalves TE, Figueiredo LC, Faveri M ym. (2013). Full-mouth disinfection as a therapeutic protocol for type-2 diabetic subjects with chronic periodontitis: twelve-month clinical outcomes: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology* 40(2): 155-62.
- Sima C, Rhourida K, Van Dyke TE & Gyurko R (2010). Type 1 diabetes predisposes to enhanced gingival leukocyte margination and macromolecule extravasation in vivo. *Journal of Periodontal Research* 45(6): 748-56.
- Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, Needleman I, Wild SH, Moles DR ym. (2015). Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (11):CD004714.
- Sonnenschein SK & Meyle J (2015). Local inflammatory reactions in patients with diabetes and periodontitis. *Periodontology 2000* 69(1): 221-254.
- Taylor JJ, Preshaw PM & Lalla E (2013). A review for the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *Journal of Clinical Periodontology* 40(14): 113-134.
- Teeuw W, Kosho M, Poland D, Gerdes V & Loos B (2017). Periodontitis as a possible early sign of diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 5(1): e000326.
- Teshome A & Yitayeh A (2016). The effect of periodontal therapy on glycemic control and fasting plasma glucose level in type 2 diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* 17(1): 31.
- World Health Organisation (2017). Diabetes. WHO:n internet-sivut. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> Luettu 5.3.2017.
- Yu S, Huajing L, Ying M & Yun F (2012). Matrix Metalloproteinase-1 of Gingival Fibroblasts Influenced by Advanced Glycation End Products (AGEs) and Their Association With Receptor for AGEs and Nuclear Factor- κ B in Gingival Connective Tissue. *Journal of Periodontology* 83(1): 119-26.
- Ziukaite L, Slot DE & Van der Weijden FA (2017). Prevalence of Diabetes Mellitus in People Clinically Diagnosed with Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Epidemiologic Studies. *Journal of Clinical Periodontology*. doi: 10.1111/jcpe.12839