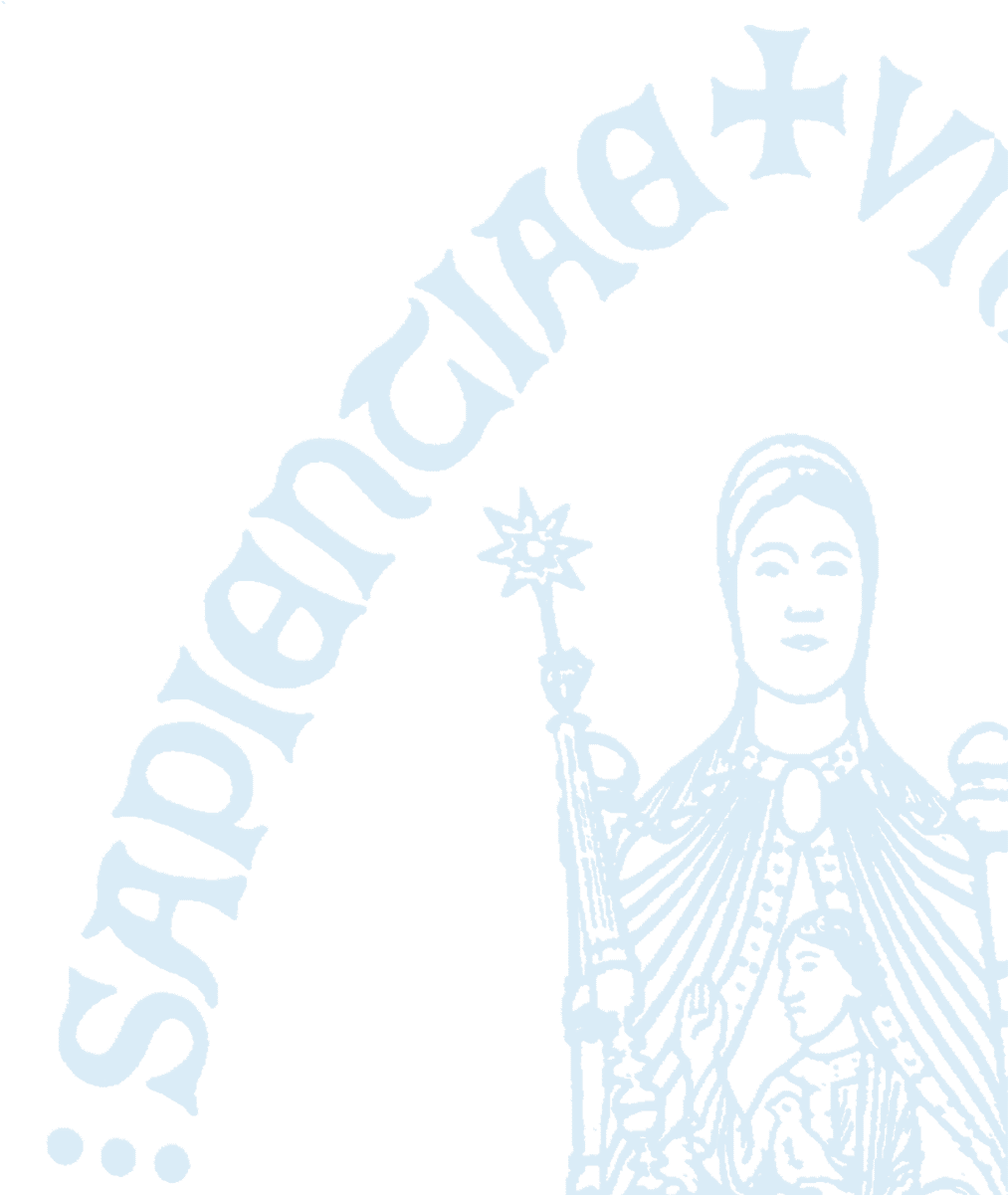




**FACULTEIT GENEESKUNDE   
 DEPT. MONDGEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN**

**Relatie tussen geglycosyleerd hemoglobine en parodontitis**

Afdeling Parodontologie Masterproef ingediend

Prof. Dr. Quirynen Marc tot het behalen van het

Mevr. Dekeyser Christel Diploma van Master

in de Tandheelkunde door

Begeleiding: Mevr. Dekeyser Christel **Maxime Van Looveren**

Academiejaar 2018-2019

# Auteursrecht

*“De auteur en de promotor(en) geven de toelating deze scriptie voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van de resultaten uit deze scriptie. De auteurs en de promotor(en) behouden zich het recht delen van deze scriptie aan te wenden voor wetenschappelijke publicaties.”*

Na deze tekst komen de datum, de namen van de auteur en de promotoren en de originele handtekeningen.

22/04/2019

# Dankwoord

Allereest wens ik mijn promotor, mevrouw Dekeyser Christel, te bedanken voor haar inzet en steun. Ze begeleidde me doorheen het hele traject van mijn masterthesis. Een proces dat gepaard ging met veel vallen en opstaan. Steeds opnieuw wist ze me te motiveren om verder te gaan.

Als studente met dyslexie is het schrijven van dergelijke werkstukken een hele klus, steeds weer bots je op je studiehandicap, namelijk lezen en schrijven. Mevouw Dekeyser haar steun en begrip voor mijn situatie hebben me ertoe aangespoord om met voldoende wilskracht er elke keer weer aan verder te werken. Haar kostbare tijd die ze gespendeerd heeft door het verbeteren van mijn spellings-en grammatica fouten , inhoudelijke bemerkingen te formuleren om me kritisch te doen nadenken stel ik enorm op prijs.

Haar aanpak dat fouten maken niet erg is en dat ik eruit kan leren hebben me een geruststellend gevoel gegeven. Ik ben ervan overtuigd dat niet elke promotor even begripvol zou omgaan met mijn situatie waarvoor een welgemeende dankjewel!

Verder zou ik graag mijn medestudenten bedanken om deze stresserende periode zo aangenaam mogelijk te maken.

Mijn ouders en broer verdienen ook een bijzondere plaats in mijn masterproef voor alle steun, niet enkel bij het schrijven van dit werkstuk maar voor mijn gehele studie loopbaan. Zonder hen was dit niet mogelijk geweest

Inhoudsopgave

Auteursrecht 3

Dankwoord 4

Lijst met gebruikte afkortingen 2

Samenvatting 3

Summary 5

Tekst van het onderzoekswerk 7

X.1 Inleiding 7

X.1.1 Achtergrond 7

X.1.2 Probleemstelling 12

X.1.3 Belang van deze studie 13

X.2 Objectieven 13

X.3 Materialen en methoden 13

X.3.1.PICO-vraag 13

X.3.2.Database en zoektermen 14

X.3.3. Inclusie en exclusie criteria 14

X.4 Resultaten 16

X.4.1 Associatie tussen HbA1c -waarden en parodontitis 16

X.4.3 Onderlinge vergelijking van de resultaten van de solitaire NSPT studies: 30

X.5 Tabellen, schema’s en figuren 31

X.5.1 *figuur 1* diagnose van diabetes uit Sofia dia 3 metabolisme en metabole regeling van Prof. F.Schuit (4) 31

X.5.2 *figuur 2* toont een voorbeeld van een bloedlabo formulier van een patiënt met diabetes type 2 31

X.6 Discussie 32

X.7 Conclusie 33

X.8 literatuurlijst 34

X.9 bijlagen 1

X.9.1 *Tabel 3*toont de solitair beschrijvende studies over de relatie tussen de parodontale status en HbA1c-waarden 1

X.9.2 *Tabel 4:* toont de studies over NSPT en het effect op de HbA1c waarden 5

X.9.3 *Tabel 5:* toont de systematic reviews 9

# Lijst met gebruikte afkortingen

***A.Actinomycetmcomitans Actinobacillus Actinomycetemcomitans***

**AAP American Academy of Periodontology**

**ADA-index American Diabetes Association**

**AGE Advanced Glycosylation Endproducts**

***B.Forsythus Bacteroides Forsythus***

**BMI Body Mass Index**

**BoP Bleeding On Probing**

**CAL Clinical Attachment Level**

**CDC Center of Disease Control and Prevention**

**DM 1 Diabetes Mellitus type 1**

**DM 2 Diabetes Mellitus type 2**

***E.Nodatum Eubacterium Nodatum***

***F.Nucleatum Fusobacterium Nucleatum***

**FBS Finger Blood Sample**

**FPG Fasting Plasma Glucose**

**Hs-CRP Hoog- sensitief C Reactief Proteïne**

**IL Interleukine**

**MDA Malondialdehyde**

***P.Gingivalis Porphyromonas Gingivalis***

***P.Intermedia Prevotella Intermedia***

***P.Micra Parvimonas Micra***

**PCR Polymerase Chain Reaction**

**PISA-Score Periodontal Inflamed Surface Area**

**PMN Polymorfo Nuclaire Leukocyten**

**PPD Pocket Probing Depth of Pocketdiepte**

**PSI Periodontal Screenings-Index**

**ROS Reactieve Zuurstof Moleculen**

***S.Mitis Streptococcus Mitis***

***S.Sanguinis Streptococcus Sanguinis***

***Spp Species***

**Syst. Systemisch**

***T.Forsythia Tannerella Forsythia***

**TAC Totale Antioxidanten Concentracties**

**TNF-α Tumor Necrosis Factor alfa**

# Samenvatting

Aan de hand van een literatuurstudie werd er onderzoek gedaan naar de relatie tussen geglycosyleerd hemoglobine en parodontitis. In deze scriptie werden 28 studies onderling met elkaar vergeleken waarvan 3 reviews en 25 solitaire studies.

Parodontitis is een chronische infectie van het parodontium die voorafgegaan wordt door gingivitis. Parodontitis wordt klinisch gekenmerkt door roodheid, zwelling, verhoogde bloedingsneiging van het tandvlees gepaard gaande met een verdiepte pocket van meer dan 3 mm en bindweefsel aanhechtingsverlies. Radiologisch wordt deze infectie gekenmerkt door alveolair botverlies en angulaire botdefecten.

Voor het ontstaan van parodontitis moeten er aan 3 voorwaarden voldaan zijn namelijk: er moet een vatbare gastheer zijn, een stijging in de concentratie van paro-pathogenen bacteriën en een daling in concentratie aan beneficiële bacteriën. Door de aanwezigheid van paro-pathogene bacteriën wordt er door de patiënt een immunologische ontstekingsreactie opgewekt met alveolaire botresorptie tot gevolg. Parodontitis komt onder verschillende vormen voor met elk zo zijn eigen etiologie: zo zijn er necrotiserende parodontitis, parodontitis als secundair kenmerk van een systemische aandoening, chronische en agressieve parodontitis. (2) Post-adolescente en adolescente parodontitis zijn het meest voorkomend met een gemeten prevalentie van 11,2% in 2010 (7).

Diabetes is een metabole stoornis waarbij de glucosehomeostase verstoord is met als klinisch kenmerk hyperglycemie. Diabetes is aan een opmars bezig, in 2012 zijn er wereldwijd 372 miljoen diabetici waarvan 90-95% type 2 heeft met een relatief insuline tekort. Insuline is noodzakelijk voor de glucose opname in de spier en vetcellen om energiereserves aan te leggen. (5)

In de literatuur wordt er vaak een bidirectionele relatie beschreven tussen parodontitis en diabetes. Door het frequent voorkomen van beide ziektepatronen in de populatie leek het me interessant om hier mijn masterthesis over te schrijven.

Uit deze scriptie is gebleken dat bij 10 van de 12 geïncludeerde studies waarbij er niet-chirurgische parodontale behandeling werd uitgevoerd er een daling is opgetreden in het percentage van geglycosyleerd hemoglobine. Een daling is van belang aangezien een reductie in HbA1c waarden van 1%, 35-37% minder kans geeft op diabetes complicaties zoals rethinopathie, angiopathie,… . (26)(39) Deze data dienen met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden aangezien de meeste resultaten gebaseerd zijn op een korte termijn follow-up van minimum 3 maanden. Resultaten van lange termijn follow-up van minimum 6 maanden zijn schaars te vinden en het beperkt aantal bestaande studies kunnen de reductie niet volledig waarnemen.

Hieromtrent dient er meer onderzoek te gebeuren naar het effect van scaling en rootplaning bij parodontitis patiënten met en zonder diabetes op de HbA1c waarden.

Uit de beschrijvende solitaire studies is gebleken dat de concentraties aan paro-pathohgene bacteriën, zoals *P.Gingivalis*, *F.Nucleatum*, *T.Forsythia, E.nodatum, P.Mira* hoger liggen bij diabetes patiënten met parodontitis in vergelijking met parodontitis patiënten zonder diabetes.(13)(37)

2 solitaire studies stellen in hun discussie voor om bij parodontitis patiënten een vinger bloedprik test uit te voeren aan de tandartsstoel om pre-diabetes en diabetes tijdig op te sporen aan de hand van verhoogde HbA1c waarden. Enige voorzichtigheid dient hierbij genomen te worden aangezien niet-enzymatische glycosylering van eiwitten ook kan optreden zonder dat er sprake dient te zijn van diabetes of pre-diabetes. (24)(27)

Een aantal solitaire studies geven aan dat bij de verhoogde HbA1c waarden de parodontale situatie minder goed is, dit uit zich in meer verdiepte pockets en meer klinische merkbaar aanhechtingsverlies. (14)(18)

Naar de toekomst toe dient er meer onderzoek verricht te worden op lange termijn naar de relatie en de effecten tussen parodontitis en diabetes mellitus.

# Summary

This thesis discusses the relationship between glycated hemoglobin and periodontitis. To examine this relationship, 28 studies consisting of 3 reviews and 25 solitair studies, were compared.

Periodontal disease or periodontitis is a chronic infection of the periodontium which is preceded by gingivitis. Periodontitis is diagnosed clinically by the following characteristics:

redness, swelling, an increased bleeding tendency of the gums associated with a pocket depth starting from 3 mm and attachment loss of the connective tissue. This infection is radiographically noticeable as alveolar loss of bone and angular bone defects. There are three conditions needed in order for periodontitis to arise: a susceptible host, a rise in concentration of perio-pathogen bacteria and a reduced concentration of beneficial bacteria. The presence of these perio-pathogen bacteria induces an immunologically inflammatory response which results in alveolar bone resorption. Periodontitis occurs in various forms, each with its own etiology: necrotic periodontitis, periodontitis as a secondary characteristic of a systemic disease, chronic and aggressive periodontitis; post-adolescent and adolescent periodontitis are most common with a prevalence of 11,2 % in 2010 in the world population.

Diabetes is a metabolic disorder that is characterized clinically by hyperglycaemia, this means that there is a dysfunction in the glycaemic control. Diabetes is a common disease, as there were worldwide 372 million people with diabetes in 2012. The most common form is diabetes type 2 (90-95% of the people with diabetes have type 2). These people have a relative insulin deficiency. Insulin has an important role in the uptake of glucose in the muscle – and fat cells.

Diabetes and periodontitis are widely spread diseases among the world population  that the bidirectional relationship between these diseases is often examined and described in current literature. Reason for me to make this my thesis and make a synthesis of  the publications on this  subject.

This thesis included 10 out of 12 studies which reported an improvement in glycated hemoglobin levels after non-surgical periodontal therapy such as scaling and rootplaning. An improvement in glycated hemoglobin levels is important because every 1% reduction is associated with a reduction of 35-37% on the risk to develop diabetes complications such as retinopathy, angiopathy,…

A careful interpretation of the studies was recommended, as most studies only had a follow-up period of 3 months, which can be described as relatively short. In the limited number of long-term studies no significant reduction in HbA1c-levels was found.

More long-term studies are needed in the future about this subject to formulate a global conclusion about the effect of non-surgical periodontal therapy on HbA1c levels.

The descriptive studies have shown that the concentration of perio-pathogen bacteria such as *P.Gingivalis*, *F.Nucleatum*, *T.Forsythia, E.nodatum, P.Mira* are higher for diabetes patients with periodontitis in comparison with patients with periodontitis and without diabetes.

2 of the discussed studies did a finger blood sample test chair-side in the dental practice to diagnose pre-diabetes and diabetes in an early stage. The finger blood sample test measures the percentage of HbA1c-levels. This result needs to be treated with caution, as non-enzymatic glycation of proteins is also possible without having diabetes of pre-diabetes.

A few solitary studies state that the periodontal status doesn’t exhibit a favourable effect when increased HbA1c-levels were measured.

The dentist/periodontist in question measured more deepened pockets and more clinical attachment loss.

With respect to future research, It is important that more research examines will be done about the long-term relationship and the effects between periodontitis and diabetes mellitus.

# Tekst van het onderzoekswerk

## X.1 Inleiding

### X.1.1 Achtergrond

Parodontitis wordt in de literatuur beschreven als een chronische infectie van het parodontium. (1)

Bij het klinisch onderzoek wordt er rubor (roodheid), tumor (zwelling), een verhoogde bloedingsneiging van het tandvlees gezien en verlies van bindweefsel aanhechting met verdiepte pockets van meer dan 3mm.

Radiologisch onderzoek toont horizontale en angulaire alveolaire botafbraak.

Bij lokaal en beginnende botdefecten zijn de corticale botplaten nog intact en zijn diagnose en progressie van de aandoening vast te stellen met behulp van een pocketsonde.(2)

Parodontitis wordt altijd voorafgegaan door chronische gingivitis. Over het algemeen heeft gingivitis een prevalentie van 80% en wordt het klinisch gekenmerkt door roodheid, zwelling, verlies van de stevigheid en stippeling van het tandvlees en bloeding na sonderen. Hierbij kunnen pockets worden gemeten van maximum 3mm.

Gingivitis ontstaat meestal door bacteriële plaque die zich opstapelt vooral thv het cervicale derde van de kroon, tegen de tandvleesrand ten gevolge van een verminderde mondhygiëne. (2)

In normale omstandigheden staat het aanhechtingsepitheel in contact met het onderliggende bindweefsel. Het bindweefsel geeft, door het contact met het aanhechtingsepitheel, signaalmoleculen af zodat het aanhechtingsepitheel zich kan vormen en intact kan blijven. Wanneer door ontsteking het contact tussen bindweefsel en aanhechtingsepitheel wordt verbroken zal het aanhechtingsepitheel meer naar apicaal (richting de punt van de wortel van de tand) migreren waardoor er een pathologische pocket ontstaat. (2)

Om chronische gingivitis te laten evolueren naar parodontitis moet er aan de volgende voorwaarden voldaan zijn: een stijging van het aantal paro-pathogene bacteriën, een daling in het aantal beneficiële bacteriën en een vatbare gastheer.

Onder paro-pathogenen worden de gram negatieve en anaerobe bacteriën geklasseerd zoals *A. Actinomycetem comitans, P. Gingivalis, B.Forsythus* en *spirocheten.*

De taak van de beneficiële bacteriën bestaat erin om de plaats en voeding in te nemen van de paro-pathogenen, zij produceren eveneens virulentie factoren zoals H2O2 om paro-pathogenen uit te schakelen. Onder deze soort worden *actinomyces Spp, S.Mitis* en S. *Sanguinis* geklasseerd. (2)

Een vatbare gastheer kan ontstaan wanneer de immuunreactie tegen bacteriën niet optimaal is bijvoorbeeld door genetische afwijkingen in de afweerreactie, roken, stress, medicatie, diabetes, virale infecties zoals HIV en raciale verschillen.(1)(2)

Volgens de histologie van het parodontium zijn het aanhechtingsepitheel en pocket epitheel permeabel waardoor antigenen (bacteriën, bijproducten van bacteriën,…) zich een weg kunnen banen naar de verschillende weefsels met als gevolg een chronische ontsteking. Als verdedigingsmechanisme hierop scheiden de aanhechtingsepitheelcellen interleukine 8 (IL-8) af als chemotactische factor (dwz een aantrekking op basis van chemische stoffen) voor polymorfo nucleaire leukocyten (PMN). Geactiveerde PMN, lymfocyten en macrofagen zullen migreren naar de pocket en pro-inflammatoire cytokinen vrijzetten zoals interleukine-1 (IL-1) en tumor necrosis factor alfa (TNF-α). Deze cytokinen zorgen voor botresorptie en stimuleren de osteoclast voorlopercellen en activeren de osteoclasten dewelke zorgen voor de botafbraak. (2)

Sinds 2017 wordt parodontitis geclassificeerd aan de hand van 3 onderdelen namelijk de identificatie van de parodontale aandoening, de verschillende verschijningsvormen en de stadiëring en gradering ervan. (3)(4)

Bij de identificatie van parodontitis wordt er gekeken naar het aantal millimeter klinisch aanhechtingsverlies (CAL) dat er is opgetreden. Inter-proximaal dient er 3 mm klinisch aanhechtingsverlies te zijn op minstens 2 gebitselementen waarbij de betreffenden tanden geen buurelementen zijn ofwel moet er met een parodontale sonde pockets waargenomen worden van 3mm of meer bij minimum 2 gebitselementen.

Er bestaan ook verschillende vormen van parodontitis, elk met een eigen etiologie. Onder deze vormen vallen de necrotiserende parodontitis, parodontitis die ontstaat als secundair kenmerk van systemische aandoeningen en als laatste de chronische en agressieve parodontitis. (3)(4)

Als derde punt wordt er gekeken naar de stadiëring en gradering van parodontitis. Aan de hand van klinisch en radiologisch onderzoek wordt er gekeken naar de ernst en uitgebreidheid van de ziekte. Door deze categorisatie toe te passen kan er voor elke patiënt individueel een risico inschatting voor de progressie van de aandoening worden gemaakt alsook de inschatting op het al dan niet slagen van de behandeling. Deze vrij recente classificatie neemt ook tandverlies ten gevolge van parodontitis mee in rekening met de ernst van parodontitis. (3)(4) (onderstaande tabellen geven dit schematisch weer)

*Tabel 1: Stadiëring van parodontitis* (3) (4)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Stadium Parodontitis | Stadium I | Stadium II | Stadium III | Stadium IV |
| tandverlies    Ernst | Geen verlies | Geen verlies | verlies≤4 GE tgv P | Verlies ≥5 GE tgv P |
| Botverlies | <15% (coronaal 3e) | 15-33%  (coronaal 3e) | 1/2e -1/3e apicaal van wortel | 1/2e, -1/3e apicaal van wortel |
| IP aanhechtingsverlies | 1-2 mm | 3-4mm | ≥ 5mm | ≥ 5mm |
| Complexiteit Lokaal | Maximum PPD ≤ 4mm    Vooral horizontaal botverlies | Maximum PPD≤ 5mm  Vooral horizontaal botverlies | Element van stadium II en  PPD ≥ 6mm  Verticaal botverlies ≥ 3mm  Furcatie problemen graad II en III  Defect thv alveolaire bot is matig | Elementen van stadium II en  Nood aan rehabilitatie omwille van:  Kauwdysfunctie  Secundair occlusaal trauma  Defect thv alveolaire bot is uitgebreid  Verlies aan beethoogte, tandmigratie + uitwaaieren van GE  <20 GE |
| Uitbereidheid en verspreiding |  | Lokaal<30%GE aangetast | gegeneraliseerd | Molaar-incisief patroon |

*Tabel 2: Gradering van parodontitis* (3)(4)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Gradatie Parodontitis |  | Groep A: trage progressie | Groep B: matige progressie | Graad C: snelle progressie |
| Primaire criteria | Directe evidentie voor progressie  Indirecte evidentie voor progressie | Radiologisch botverlies + aanhechtingsverlies  %botverlies/leeftijd  fenotype | Geen verlies afgelopen 5 jaar  <0,25%  veel plaque, beperkte parodontale weefsel destructie | <2mm verlies afgelopen 5 jaar  0,25-1,0%  hoeveelheid tandplaque evenredig met  parodontale weefsel destructie | ≥2mm verlies afgelopen 5 jaar  >1%  meer parodontale weefsel destructie i.v.m. hoeveelheid tandplaque |
| Modificerende factoren | Risico factoren | Roken  Diabetes | Nihil  Normo-glycemie | <10 sigaretten/dag  HbA1c<7% bij DM | >10 sigaretten/dag  HbA1c≥7% |
| Risico op syst. Impact van P | Inflammatoire belasting | Hs-CRP | <1mg/l | 1-3mg/l | >3mg/l |
| biomarkers | Indicatoren aanhechtingsverlies/botverlies | Serum, creviculaire vloeistof, speeksel | / | / | / |

Ernstige adolescente en postadolescente parodontitis hebben wereldwijd een prevalentie van 11,2% in 2010 en worden als meest voorkomende vorm beschouwd onder de wereldbevolking. (6)

Diabetes wordt gedefinieerd als een metabole stoornis waarbij de glucosehomeostase of suikerbalans verstoord is. Deze ziektetoestand wordt gekenmerkt door chronische hyperglycemie. Normale bloedglucose waarden zijn 5-10 millimol/liter of 90-180 milligram/deciliter, eens deze bovengrens overschreden, is er sprake van hyperglycemie.(5) (*X.5.1 figuur 1: geeft een grafiek weer over de grenswaarden van suiker in het bloed)*

In 2012 waren er 371 miljoen mensen wereldwijd met diabetes. Tegen 2030 schat men een stijging in dit aantal tot 552 miljoen van de wereldbevolking. (7)

Door een verschil in etio-pathogenese kunnen de meerderheid van de diabetes patiënten worden opgedeeld in 2 groepen namelijk diabetes type 1 en diabetes type 2. (5)

DM1 wordt beschreven als een destructief orgaan specifiek auto-immuun proces tegen insuline producerende bèta-cellen van de eilandjes van Langerhans in de pancreas. (5)(7)Dit resulteert in een absoluut tekort aan insuline. Normale waarden aan insuline in de bloedbaan situeren zich in een grootorde van picomol/liter (10-12mol/l).(5)

DM2 is een meer algemene vorm van diabetes waarbij een combinatie aanwezig is van enerzijds insuline resistentie ter hoogte van de vet- en spiercellen en anderzijds een gedaalde insulinesecretie ter hoogte van de bèta cellen in de pancreas, met hyperglykemie tot gevolg. Bij DM2 is er dus sprake van een relatief insuline tekort.(5)

Bij volwassen patiënten met diabetes heeft ongeveer 90-95% DM2. (5)(7)

De dysfunctie ter hoogte van de eilandjes van Langerhans werd in de literatuur toegeschreven aan amyloïdose, het neerslaan van islet amyloïd polypeptide (IAPP), een secretieproduct van de bèta-cellen zelf. Dit is vergelijkbaar met amyloïdose ter hoogte van de hersenen, beter gekend als de neurodegeneratieve ziekte van Alzheimer. (5)(8)

Diabetes type 2 komt vaak voor in combinatie met obesitas. Dit wordt dan het metabool syndroom genoemd. Hierbij vertonen de vet, spier en levercellen resistentie aan insuline. Er bestaat echter een grote individuele variabiliteit voor de gevoeligheid aan insuline. Bij een lage insuline-sensitiviteit gaat het lichaam compenseren door de functionele bèta-cel massa te laten toenemen.(5)(9)

Diabetes kan gediagnosticeerd worden aan de hand van 3 metabolische metingen. Niet-enzymatisch geglycosyleerd hemoglobine A waarbij de HbA1c% waarde groter dan 6,5 of een glycemische waarde in nuchtere toestand van meer dan 7,0 millimol per liter bedraagt of een waarde groter dan 11,1 millimol per liter 2 uur na orale glucose inname. (5) (X.5.2 *figuur 2:* voorbeeld laboformulier van een patiënt met diabetes type 2).

Complicaties die optreden bij diabetes ontstaan door niet-enzymatische glycosylering van eiwitten. Deze eiwitten kunnen crosslinks vormen waardoor ze hun functie verliezen en rigide worden. De eindproducten van dergelijke processen worden advanced glycosylation endproducts (AGE) genoemd. (10) Met cel-, weefsel- en orgaan schade tot gevolg. De meest voorkomende complicaties zijn micro-angiopathie, macro-angiopathie, retinopathie, … (5)

### X.1.2 Probleemstelling

Door de verbeterde economische welvaart is er een enorme toename van calorierijke voedselconsumptie opgetreden. Hieronder vallen ook de gesuikerde frisdranken, tussendoortjes en maaltijden in het algemeen. Het lichaam en voornamelijk de spiercellen en vetcellen worden hierdoor minder sensitief voor insuline, het hormoon dat ervoor zorgt dat suiker of glucose wordt opgenomen in deze cellen. Dit fenomeen komt vaak voor en is beter gekend onder de naam suikerziekte of diabetes.(5)

Parodontitis wordt in de literatuur beschreven als de zesde complicatie van diabetes mellitus (11). Deze aandoening komt in zijn chronische vorm tot 45-50% voor bij volwassenen. Wereldwijd heeft parodontitis een prevalentie van 11,2%. (6)

In de literatuur wordt beschreven dat beide ziektemechanismen elkaar kunnen beïnvloeden.

Parodontitis zorgt door zijn verdiepte pockets dat bacteriën kunnen gaan koloniseren in de pocket. Het menselijk lichaam biedt als antwoord op deze antigenen een ontstekingsreactie. De cellen van het afweersysteem produceren cytokines en andere moleculen om zich te verdedigen tegen het dreigende agens. Deze cytokinen en andere moleculen zorgen er ook voor dat de spier en vetcellen minder sensitief worden voor insuline met als gevolg dat glucose verminderd wordt opgenomen. Glucose blijft in de bloedbaan rond dwarrelen om zich uiteindelijk te binden aan hemoglobine A, een bestanddeel van de rode bloedcellen. In de geneeskunde staat deze verbinding beter gekend als geglycosyleerd hemoglobine A of afgekort HbA1c.(2)(5)

HbA1c waarden kunnen gebruikt worden als risico parameter voor het ontwikkelen van diabetes. (5)

### X.1.3 Belang van deze studie

Vroegtijdige diabetes diagnose is van belang ter preventie van ernstige complicaties. Vaak hebben patiënten verhoogde glycemische waarden die kunnen worden geklasseerd onder de noemer van pre-diabetes.

Door de in de literatuur beschreven tweerichtings relatie van diabetes mellitus en parodontitis is het van belang voor de tandarts om op de hoogte te zijn dat patiënten met parodontitis mogelijk aan een on-gediagnosticeerde diabetes lijden.

## X.2 Objectieven

Het doel van deze literatuurstudie is om met behulp van de meest recent gepubliceerde artikels het effect van parodontale therapie op de glycemische bloedwaarden te achterhalen en dit bij zowel diabetes patiënten als niet-diabetes patiënten. De outcome hiervan kan interessant zijn als preventie van pre-diabetes en complicaties van diabetes.

## X.3 Materialen en methoden

### X.3.1.PICO-vraag

Aan de hand van de picovraag werd er gezocht naar gepaste artikels die hierop een antwoord konden bieden.

De PICO-vraag werd opgesplitst in 2 deel-vragen aangezien parodontitis en diabetes mellitus elkaar via beide wegen (zouden) kunnen beïnvloeden.

1. Beïnvloedt de parodontale status de HbA1c-waarden in het bloed?
2. Hoe beïnvloedt diabetes mellitus/verhoogde HbA1c-waarden de parodontale status?

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| P(atient) | I(ntervention) | C(omparison) | O(utcome) |
| Parodontitis | Parodontale behandeling | Geen parodontaal behandelde patiënten | HbA1c-waarden |
| Diabetes mellitus | Glycemische controle  (medicatie, dieet, beweging) | Onbehandelde diabetes | Parodontale status |

### X.3.2.Database en zoektermen

De gebruikte artikels werden gevonden door gebruik te maken van de online database Pubmed NCBI met als sleutel woorden HbA1c levels, periodontitis. MeSH terms in detail: "glycated hemoglobin a"[MeSH Terms] OR "glycated hemoglobin a"[All Fields] OR "hba1c"[All Fields]) AND levels[All Fields] AND ("periodontitis"[MeSH Terms] OR "periodontitis"[All Fields])) AND ("2014/02/12"[PDat] : "2019/02/10"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms].

### X.3.3. Inclusie en exclusie criteria

Als inclusie criteria werden enkel artikels die de laatste 5 jaar werden gepubliceerd opgenomen en alleen de resultaten uit humane studies werden geïncludeerd. Door alleen de meest recente publicaties te includeren worden de laatste nieuwe bevindingen omtrent dit onderwerp weergegeven.

Zowel patiënten met en zonder diabetes type 2 werden opgenomen in deze studie om een onderling vergelijk te kunnen maken tussen beide groepen en meer bepaald de verschillen in HbA1c-waarden.

Studies die enkel patiënten includeren met diabetes type 1 werden weerhouden in dit werkstuk.

Door de sleutel woorden te gebruiken in de Pubmed database werden er 227 artikels gevonden. De selectie werd verfijnd door alleen artikels met een publicatie van de afgelopen 5 jaar te nemen, zo blijven er nog 115 artikels over. In dit werkstuk is er alleen interesse naar de relatie tussen parodontitis en HbA1c-waarden bij mensen en vallen planten en dieren onder de exclusie criteria waardoor er nog 89 artikels overblijven.

Verdere selectie gebeurde op basis van de titel waarbij er 35 artikels overbleven. Hierna werd het abstract gelezen en werden er 28 artikels geïncludeerd waarvan 3 reviews.

#### X.3.3.1 Figuur 3: Flowchart

Artikels : 227

Publicatie > 5jaar geleden

Artikels : 115

Plant en dier studies

Artikels : 89

Selectie op basis van titel

Artikels : 35

Selectie op basis van abstract:

Reden van exclusie:

\*alleen DM1

\*geen HbA1c-waarden gemeten

\*conclusie alleen over complicatie

Artikels : 28

25 solitaire studies

3 reviews

## X.4 Resultaten

### X.4.1 Associatie tussen HbA1c -waarden en parodontitis

Een opsomming van de resultaten voor de solitair beschrijvende studies is terug te vinden in X.9.1 *tabel 3,* voor de NSPT vergelijking in X.9.*2 tabel 4* en voor de systematic reviews in X.9.*3 tabel 5.*

Zo werd door Tsai et al (12) aangetoond dat bij 4343 personen in het leeftijdsinterval van 45 tot 90 jaar met een HbA1c groter dan 9%, bijna 3 keer meer (odds ratio 2.90) ernstige parodontitis voorkomt dan bij personen zonder diabetes. Bij patiënten met gecontroleerde diabetes met een HbA1c kleiner of gelijk aan 9%, daalt het risico op het ontwikkelen van ernstige parodontitis tot 1,5 keer meer in vergelijking met slecht gecontroleerde diabetes patiënten. (odds ratio 1,56).

Meta-genomische analyse van subgingivale biofilm bij 22 patiënten met DM2 en parodontitis, 30 parodontitis patiënten zonder diabetes en 22 gezonde personen toonden aan de hand van Polymerase Chain Reaction (PCR) de kwantitatieve verhoudingen aan microbiota aan tussen de verschillende patiëntengroepen. Zij concludeerden hieruit dat 1,9 keer meer *P. Gingivalis* en *F.nuclatum* bacteriën aanwezig waren in de stalen van patiënten met DM2 en parodontitis in vergelijking met de stalen van parodontitis patiënten zonder diabetes. Er zijn kwantitatieve verschillen gevonden tussen beide groepen maar geen kwalitatieve. Opvallend is een daling in *sphingobactericeae species* bij parodontitis patiënten. Deze laatste heeft een effect op de productie en metabolisme van sphingolipiden, zij regelen onder andere de sensitiviteit van cellen voor insuline. Hieruit ontstaat de hypothese dat parodontitis een rol speelt in het ontstaan van DM2. (13) (X.9.1 *Tabel 3)*

In 2018 publiceerde Wernicke et al. (14) een artikel over de mogelijke relatie tussen verhoogde HbA1c-waarden bij patiënten met diabetes mellitus en parodontale ziekten waarbij alle proefpersonen 90 minuten/week verplicht werden aan sport te doen. Als relatie tussen beide frequent voorkomende aandoeningen postuleerden ze volgende hypothese : “paro-pathogene bacteriën en hun bijproducten induceren de synthese van oxidatieve stress moleculen, acuut fase eiwitten en cytokines in de lever. Deze moleculen doen in de cel de gevoeligheid aan insuline dalen. Sport heeft een positief effect op het metabolisme en doet hierdoor de HbA1c-waarden, vetten en bloeddruk dalen. Systemische ROS (reactiv oxygen species)waarden dalen bij fysieke inspanningen terwijl chronische parodontitis de ROS waarden doet stijgen. Hoge systemische ROS concentraties zorgen voor een slechtere glycemische controle. Diabetes mellitus type 2 wordt gekenmerkt door hogere waarden ontstekingsmediatoren in het bloed zoals interleukine 1 bèta, tumor necrosis factor alfa en lokale overproductie aan cytokines wat leidt tot alveolaire botdestructie. AGE zorgt dan weer voor meer cytokine secretie en verhoogde ROS waarden”. Uit deze studie is gebleken dat HbA1c-waarden positief significant geassocieerd zijn met verdiepte pockets. Sport zou kunnen bijdragen om parodontitis te voorkomen en zou ook een goede aanvulling zijn in de parodontale behandeling om de therapeutische outcomes en levensstijl te verbeteren bij patiënten met diabetes type 2. (X.9.1 *Tabel 3)*

In Cameroon verdeelden onderzoekers 34 patiënten met slecht gecontroleerde diabetes type 2 ( HbA1c-waarden van 9,3±1,3%) en chronische parodontitis, single blinded over 2 groepen. De interventiegroep kreeg bij aanvang scaling en rootplaning met povidone jodium irrigatie en uitgebreide mondhygiëne instructie als behandeling, de controle groep kreeg enkel mondhygiëne instructie. Na 3 maanden was de HbA1c-waarden bij de interventie groep gedaald van 9,7±1,6 % naar 6,7± 2%. Deze daling werd niet gezien bij de controle groep ( 8,9±0,9 naar 8,1±2,6%). Deze studie vormde als besluit dat niet-chirurgische parodontale therapie bij slecht gecontroleerde diabetes mellitus type 2 het percentage geglycosyleerd hemoglobine kan doen dalen, met als gevolg ook een daling aan cytokine productie. De toevoeging van de povidone jodium irrigatie heeft een zeer efficiënte microbicide functie ten opzichte van bacteriën, fungi en virussen. (15) (X.9.2 *tabel 4)*

In 2017 werden de resultaten van een longitudinale (11,1 jaren) follow-up studie gepubliceerd (16) over het effect van parodontitis op de incidentie van diabetes mellitus evenals de veranderingen in HbA1c-waarden. De studie includeerde 1932 deelnemers waarvan 206 personen diabetes mellitus ontwikkelde, wat als niet significant werd beschouwd. Veranderingen in HbA1c-waarden werden ook als niet significant beschouwd. Dit resultaat werd bekomen door de survivor bias, met andere woorden parodontitis patiënten die vatbaarder zijn voor diabetes mellitus werden niet in de studie opgenomen en omgekeerd werden personen met een lagere vatbaarheid voor diabetes vaker in de studie opgenomen. Dit geeft een vertekend beeld over het gezondheidsniveau bij de West-Pomeriaanse bevolking. (X.9.1 *Tabel 3)*

Wang et al (17) publiceerde in 2017 een artikel over de resultaten van niet-chirurgische parodontale behandeling op HbA1c-waarden bij 39 proefpersonen met slecht gecontroleerde diabetes ( 6,5%≤HbA1c≤10%) en chronische parodontitis waarvan 19 de behandeling ontvingen en 20 personen in de controle groep werden onderverdeeld. Na 3 maanden follow-up werd er bij de interventiegroep een significante daling in HbA1c-waarden vastgesteld van 7,65± 0,89% naar 6,99±0,75%. Er werd ook een kleinere reductie gevonden in de controle groep waargenomen van 7,67±1,32% naar 7,41±1,31%. Evenals werd er ook in de interventiegroep een reductie van pocketdiepte en aanhechtingsverlies, IL-6 en TNF-α gezien na 3 maanden. FGF-21 en APN stijgen in de interventiegroep.

Volgens de literatuur speelt TNF-α een belangrijke rol in de door obesitas geïnduceerde insuline resistentie. TNF-α veroorzaakt een hyperfosforylatie van serine in de inusline receptor substraat 1 (IRS1) en dit inhibeert op zijn beurt de translocatie van glucose transsporter type 4 (GLUT4) naar het plasmamembraan wat resulteert in perifere insuline resistentie. Interleukine-6 (IL-6) zorgt voor de synthese van lipoproteïne lipase wat de omzetting tot triglyceriden bevordert. (X.9.2 *tabel 4)*

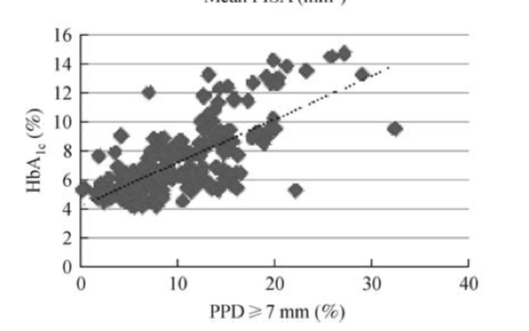
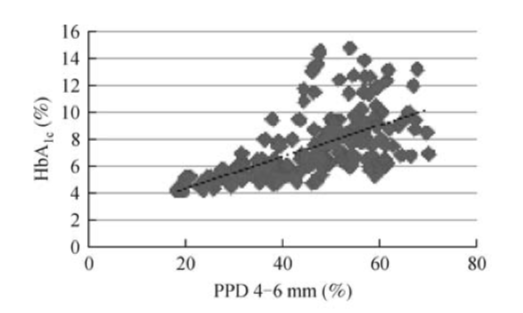
Een Japanse studie toonde in 2017 (18) geen significante verbetering in HbA1c-waarden na niet-chirurgische parodontale therapie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 (met HbA1c-waarden tussen 6 en 10%) en parodontitis. Bij deze studie kregen 15patiënten uitgebreide scaling en rootplaning en mondhygiëne instructie, 13 patiënten kregen enkel de mondhygiëne instructie. Uit de subgroep analyses is gebleken dat patiënten met slecht gecontroleerde diabetes (HbA1c≥8%) in de interventie groep een daling in HbA1c-waarden hadden, echter was de reductie niet significant. De pocket diepte en CAL verbeterden wel significant 3 en 6 maanden na de parodontale behandeling in de interventiegroep. (X.9.2 *tabel 4)*

Teeuw et al publiceerde in 2017 (19) zijn artikel over parodontitis, diabetes mellitus en hart-en vaatziekten: waarbij de onderlinge relatie werd beschreven als een Bermuda driehoek. Zij vormden als hypothese dat bij diabetes patiënten 2 tot 3 keer vaker parodontitis wordt gediagnosticeerd omwille van slechtere wondheling en meer infectie risico. Teeuw et al bestudeerde aan de hand van een cross-sectionele analyse dat er verhoogde HbA1c-waarden werden gedetecteerd bij ernstige parodontitis patiënten. Uit de resultaten bleek dat er 18% van de patiënten met ernstige parodontitis werden gediagnosticeerd met diabetes. Dit is zo goed als het dubbele in vergelijking met het aantal nieuw gediagnosticeerde diabetes patiënten bij milde tot matige parodontitis. Ernstige parodontitis kan worden beschouwd als een predictor voor het ontwikkelen van diabetes. Diabetes type 2 patiënten hebben een gedaalde gevoeligheid voor insuline of insulineresistentie ontwikkeld, deze is ontstaan door chronische ontstekingen zoals parodontitis. Uit meta-analyse en systematisch literatuuronderzoek is gebleken dat de HbA1c-waarden dalen na parodontale reiniging bij diabetes type 2 patiënten in vergelijking met dezelfde patiëntengroep zonder parodontale reiniging. (X.9.2 *tabel 4)*

Een Braziliaanse studie onderzocht in 2016 (20) de relatie tussen goed en slecht gecontroleerde diabetes type 2 en de concentraties aan paro-pathogenen in verdiepte en niet-verdiepte pockets bij patiënten met diabetes type 2 en chronische parodontitis.

Hierbij namen 28 patiënten met slecht gecontroleerde diabetes (HbA1c≥8%) en 28 patiënten met goed gecontroleerde diabetes (HbA1c<8%) deel. Bij elke deelnemende patiënt die ook leed aan chronische parodontitis werden er 6 sub-gingivale stalen genomen waarvan 3 bij pockets < 5mm en 3 bij pockets ≥ 5mm. Uit de resultaten is gebleken dat *F. Nucleatum*, *T. Forsythia*, *E. Nodatum* en *P. Micra* meer voorkomen bij patiënten met een pocket≥ 5mm met slecht gecontroleerde diabetes in vergelijking met patiënten met goed gecontroleerde suiker waarden. *P.intermedia* komt dan weer vaker voor bij HbA1c≥8% maar bij pockets < 5mm. De bacterie *F. Nucleatum* heeft als eigenschap virulentiefactoren (vb. proteolytisch enzymen, lipoproteïnes, leucine rijke herhalingen BspA proteïne) te produceren, dit geeft verschillende soorten bacteriën de mogelijkheid om aan elkaar te laten hechten en samen te kunnen laten leven. Ook bij andere paro-pathogenen worden de productie van virulentiefactoren beschreven. Het grote nadeel aan virulentiefactoren is dat ze de gastheer immuniteit activeert en ontstekingsreacties in gang zet. In de literatuur wordt ook beschreven dat bij een toename in voorkomen van *F. Nucleatum* de ernst van parodontitis zou stijgen.

Hieruit concludeerde men dat zowel diepe als ondiepe pockets bij slecht gecontroleerde diabetes patiënten gereinigd moeten worden. (X.9.1 *Tabel 3)*

Palka Kau Khanuja (21) bestudeerde in India het verband tussen patiënten met chronische parodontitis en HbA1c bloedwaarden en de daarbij mogelijke complicaties van diabetes. Hierbij werd de ernst van parodontitis onderverdeeld aan de hand van PISA score (deze score deelt op in de oppervlakte van parodontale weefsels die geïnfecteerd zijn). Lage PISA (250-850mm2of 3mm) waaronder 79 patiënten, middelste PISA ( 851-1250mm2 of 4-6mm) waaronder 68 patiënten en hoge PISA (1251-2500mm2 of ≥ 7 mm) waaronder 60 patiënten werden gecategoriseerd. Uit de studie werd volgende conclusie gemaakt: “personen met chronische parodontitis hebben hogere body mass index scores, hogere geglycosyleerde hemoglobine waarden en meer diabetes complicaties zoals nefropathie, angiopathie en zo verder. De patiënten die tot de hoogste PISA klasse behoorden hebben gemiddeld ook hogere HbA1c-waarden, deze waarden correleren verder ook significant en positief met de pocketdiepte. *(Figuur 4)*  Uit een multiple regressie model analyse werd bekomen dat pockets ≥ 4mm een significante predictor kan zijn voor verhoogde HbA1c-waarden. (20) (X.9.1 *Tabel 3)*

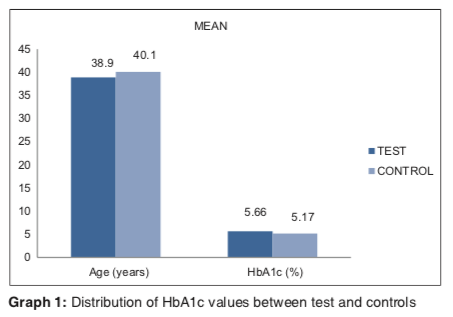
*Figuur 4:*

Relatie HbA1c-waarden% en PPD(mm) (20)

Costa et al publiceerde in 2017 (22) een retrospectieve cohort studie over de relatie tussen de ernst van parodontitis en de verandering in HbA1c-waarden bij patiënten met diabetes. 80 patiënten werden opgenomen in de studie waarvan 30 gediagnosticeerd werden met progressieve parodontitis en 50 met niet-progressieve parodontitis volgens de CDC-AAP classificatie. Op 2 verschillende tijdstippen werden de parodontale status en bloedstalen genomen. Uit deze stalen is gebleken dat personen met progressieve en ernstige parodontitis een stijging hadden in HbA1c-waarden bij patiënten met diabetes type 2. Deze studie postuleert de hypothese dat parodontale therapie de glucose controle kan optimaliseren. (X.9.1 *Tabel 3)*

Emrah Koçak et al (23) onderzocht de veranderingen in HbA1c-waarden bij patiënten met chronische parodontitis en diabetes mellitus type 2 na niet-chirurgische parodontale behandeling met en zonder aanvullende diode laser therapie. Hieruit is gebleken dat in beide test groepen er een significante daling is opgetreden in de HbA1c- waarden maar echter een grotere daling werd bemerkt bij de aanvulling met de diode laser (6,91% naar 6,49% HbA1c-waarden voor scaling en rootplaning met diodelaser en van 6,54% naar 6,31% bij scaling en rootplaning alleen). Uit deze studie kan geconcludeerd worden dat parodontale therapie effect heeft op de HbA1c-waarden bij patiënten met diabetes type 2 en chronische parodontitis. (X.9.2 *tabel 4)*

De universiteit van Kopenhagen publiceerde in 2016 (24) de resultaten van hun studie waarbij ze als hypothese stelden dat on-gediagnosticeerde diabetes en pre-diabetes in de tandartsstoel kan worden opgemerkt. Ze includeerden 291 patiënten in hun studie zonder enige voorgeschiedenis van diabetes, wel werden 245 personen gediagnosticeerd met parodontitis. Bij 88 deelnemers werd een verhoogde concentratie aan HbA1c gemeten (hiervan werden er 9 gecategoriseerd als pre-diabetes en 79 als diabetes). Van deze 88 personen hebben 80 personen ook diabetes. De categorisatie voor verhoogde HbA1- waarden gebeurden volgens de ADA-index. (*X.9.1 tabel 3* geeft de bijbehorende categorisatie weer) De onderzoekers van de studie zijn voorstander om diabetes vroegtijdig op te sporen in het tandarts kabinet aan de hand van een vinger bloedprik, deze kan de HbA1c waarden meten.

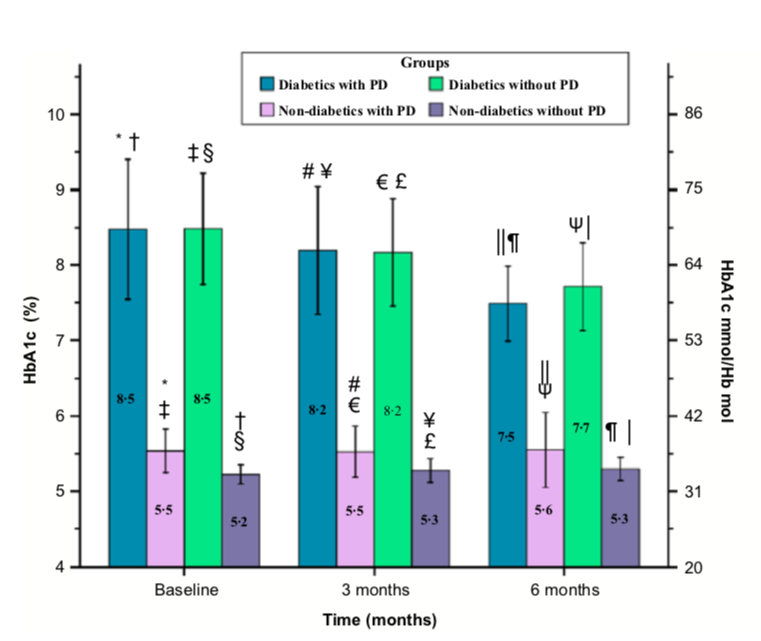
Een kleinschalige studie (25) onderzocht bij 40 patiënten (waarvan 20 met chronische parodontitis en 20 patiënten met een parodontale gezonde situatie) de verschillen in HbA1c concentraties. Ze namen HbA1c-waarden als parameter voor diabetes mellitus in plaats van FGP omdat dit een beeld geeft over de glucose waarden van 120 dagen (dit is de levensduur van rode bloedcellen) in vergelijking met de glucose concentratie in het bloed 2 uur na suiker inname zoals bij FGP. Er kon worden geconcludeerd dat de HbA1c-waarden bij chronische parodontitis patiënten beperkt hoger lagen dan bij niet parodontitis patiënten zoals *figuur 5* toont. (X.9.1 *Tabel 3)*

*Voor de controle groep: 5,17 ± 0,35% HbA1c*

*Voor de test groep : 5,66 ±0,3% HbA1c*

*Figuur 5:* De grafiek geeft een verhoogde HbA1c-waarde weer bij de test groep. (24)

*Figuur 6: de grafiek geeft in elke groep de HbA1c-waarden weer bij aanvang, na 3m en na 6m*

In 2015 werden er 109 Pakistaanse patiënten opgenomen in de studie (26) over de relatie tussen een parodontale behandeling (chirurgisch of niet-chirurgisch) en HbA1c- waarden bij patiënten met en zonder diabetes mellitus type 2. Er werden 21 patiënten geklasseerd onder diabetes met parodontitis, 8 met parodontitis zonder diabetes, 32 met diabetes (HbA1c ≥ 6%) maar zonder parodontitis en 64 gezonde patiënten. De metingen gebeurden bij de aanvang van het experiment, 3 maanden na behandeling en 6 maanden na behandeling zoals in *figuur 6* weergegeven (26). Parodontale pockets van 4 tot 6 mm kregen scaling en rootplaning als behandeling en de pockets vanaf 6 mm kregen een modified widmanlap gecombineerd met scaling en rootplaning als behandeling. Uit deze studie bleek dat er een daling in HbA1c van 0,3% was bij patiënten met diabetes mellitus en parodontitis op 3 maanden en een daling van 0,8% bij patiënten met diabetes en een daling van 1% bij patiënten met diabetes gecombineerd met parodontitis op 6 maanden. Elke daling van 1% in HbA1c geeft volgens de literatuur een daling van 37% in de ontwikkeling van micro-vasculaire complicaties die gerelateerd zijn aan diabetes en tevens een daling van 21% kans op sterven door een diabetes complicatie. Een daling in pocketdiepte in de categorie van 4-6mm bij parodontitis gecombineerd met diabetes werd niet gezien. (X.9.2 *tabel 4)*

Bossart et al (27) deed in 2015 onderzoek naar verhoogde HbA1c-waarden screening in de tandartsstoel bij patiënten met parodontitis maar zonder enige voorgeschiedenis van diabetes mellitus. 50 patiënten van de Kaukasische bevolking werden geïncludeerd in de studie waarbij er vragenlijsten ( ADA risk tests) werden ingevuld over het risico op diabetes waarbij een score 1-4 weinig risico betekend en bij ≥ 5 een verhoogd risico kan zijn op het ontwikkelen van diabetes mellitus. De HbA1c-waarden gemeten aan de hand van een vinger bloedprik tetst (FBS) en de bekomen waarden werden opgedeeld volgens de ADA classificatie. Uit deze meting is gebleken dat 32% een waarde had tussen 5,7 en 6,4% wat wijst op pre-diabetes en 2% een waarde ≥ 6,4% wat wijst op diabetes. Verder werd er geen significante link gevonden tussen het aantal missende gebitselementen, het aantal verdiepte pockets, bleeding on probing en de score op de vragenlijst van de ADA score. De onderzoekers van deze studie geven wel aan dat bij personen van de Kaukasische bevolking meer diabetes type 2 voorkomt maar gezien de wereldwijde toename in prevalentie van diabetes en zijn ernstige complicaties is men erbij gebaat om in te spelen op de preventie in de volledige populatie. Dit zou in de tandartsstoel kunnen gebeuren door bij parodontitis patiënten een vinger bloedprik test uit te voeren en bij verhoogde HbA1c-waarden contact op te nemen met de huisarts. (X.9.1 *Tabel 3)*

Een kleinschalige piloot studie in Japan (28) onderzocht de relatie tussen niet-chirurgische parodontale behandeling ( zoals uitgebreide mondhygiëne instructie, scaling en rootplaning) en de algemene gezondheidstoestand bij patiënten met DM2. Hierbij bleek dat de pocketdiepte en BoP verbeterde na de behandeling evenals de TNF-alfa, hs-CRP en urninair albumine. Parodontale behandeling heeft effect op DM2 en op de complicerende effecten van DM2 zoals nier-en lever ziekten. Opmerkelijk is wel dat deze studie slechts 12 deelnemers includeerden met een HbA1c-waarden kleiner dan 8%. (X.9.2 *tabel 4)*

Kiedrowicz et al (29) deed een vergelijkende studie bij 75 patiënten naar de mogelijke relatie tussen de parodontale status en de HbA1c-waarden bij diabetes mellitus type 2. Bij de deelnemers behoorden 40 patiënten bij de goed gecontroleerde groep ( HbA1C< 7 %) en 35 patiënten bij de slecht gecontroleerde groep (HbA1c≥ 7%). Opmerkelijk aan deze studie is dat niet elke patiënt aan parodontitis lijdt. Ze concludeerden dat er in de slecht gecontroleerde diabetes groep 2 keer zoveel pockets ≥ 5 mm werden gemeten in vergelijking met de goed gecontroleerde groep, echter werd dit niet significant bevonden. De bekomen HbA1c-waarden werden ook niet significant bevonden in relatie met de parodontale status, wel werd er significant gecorreleerd met de concentratie aan C reactieve proteïne en het aantal jaren dat de patiënt aan diabetes lijdt. De onderzoekers concludeerden uit de literatuur dat advanced glycated endproducts (AGE) worden gevormd door niet-enzymatische reacties in het bloed, deze AGE’s gaan proteïnen aanpassen waarbij deze gemodificeerde proteïnen op hun beurt zullen zorgen voor de aggregatie van AGE’s. Dit proces zal leiden tot vasculaire complicaties, bot resorptie en oversecretie van groeifactoren, collagenasen en verschillende inflammatoire processen. Hyperglykemie zorgt bovendien voor veranderingen in de botvorming en structuur en vorming van collageen. (X.9.1 *Tabel 3)*

In Nuuk, Groenland, (30) werd de prevalentie van parodontitis bij diabetes mellitus patiënten onderzocht in combinatie met het effect van scaling en rootplaning op de gezondheid van het parodontium en de metabole glycemische controle. Bij aanvang werden er 62 patiënten geïncludeerd in de studie, echter 20% van de personen zijn nooit naar de derde en laatste controle gekomen. In Nuuk zijn de gezondheids- en dentale zorgen gratis voor alle inwoners. De parodontale status werd gequoteerd volgens de PSI (periodontal screening index) score (0= gezond, 1= bloeding, 2= sub of supra-gingivaal tandsteen, 3 = pocketdiepte 3-5,5mm, 4 = pocketdiepte > 5,5mm), volgens de onderzoekers is dit niet de meest ideale methode aangezien parodontitis wordt gediagnosticeerd vanaf score 3 zonder verder 1 radiologische opname te maken. 21% van de deelnemers werd als een parodontitis patiënt bestempeld, aan het einde van de behandeling werd er een daling van 21% naar 0% gezien voor het aantal parodontitis patiënten waaruit men concludeerde dat de behandeling effectief was voor de verbetering van de gezondheid van het parodontium. Ook de BoP daalde van 92% naar 33%. Er werd geen daling in de HbA1c-waarden waargenomen (mogelijks omdat er 20% minder patiënten naar de laatste controle kwam waarbij de HbA1c opnieuw werd opgemeten). Er kon ook geen significant verband worden aangetoond tussen de parodontale status en roken, suikerinname en geen alcohol gebruik. (X.9.2 *tabel 4)*

Een Amerikaanse bevolkings-studie (31) bij 7042 patiënten met diabetes mellitus (HbA1c≥ 6,5%) en bescheiden of ernstige parodontitis werd uitgevoerd. De algemene diabetes status werd bevraagd aan de patiënt en ze werden opgedeeld op basis van de HbA1c-waarden in groepen van 7%/7,5%/8%/8,5% en 9%. Parodontale status werd opgemeten en onderverdeeld volgens de classificatie van AAP (American academy of periodontology) en CDC (center of disease control and prevention). Uit deze voornamelijk beschrijvende populatie studie is gebleken dat hoe hoger de HbA1c-waarden hoe groter de ernst van de parodontitis. Er werd een significante relatie gevonden tussen de parodontale status en HbA1c-waarden van ≥ 8%, deze significatie geldt echter niet voor HbA1c-waarden van 7 en 7,5%. (X.9.1 *Tabel 3)*

In 2014 werd er een artikel (32) gepubliceerd in India over de relatie tussen niet-diabetes patiënten met en zonder parodontitis en hun bijbehorende HbA1c-waarden. Alle deelnemers hadden een FPG-waarden < 110 mg/dL als parameter voor niet-diabetes. Ze definieerden parodontitis als er pockets werden gemeten van 5 mm of meer en/of CAL > 3 mm bij minstens 5 gebitselementen. Alle patiënten ontvingen parodontale scaling en rootplaning als behandeling. Voor en na de behandelingen werden de HbA1c-waarden gemeten (*figuur 7*). Met als resultaat dat bij groep A zonder parodontitis de HbA1c-waarden daalden van 5,38±02% naar 5,32±0,19% en in groep B met parodontitis van 6,08±0,23% naar 5,67±0,33%. Er werd een significante daling opgemerkt in de groep met parodontitis evenals in de groep zonder parodontitis. De CAL in de A groep bedroeg gemiddeld 0 bij aanvang en is hetzelfde gebleven na de controle op 3 maanden na behandeling. De CAL in groep B was bij aanvang 6,32±0,77mm en daalde naar 4,54 ± 0,63 mm een significante daling, opnieuw werd er echter niet hetzelfde resultaat gezien als bij gezonde parodontale patiënten. De oorzaak hiervan is dat bij scaling en rootplaning nooit alle bacteriën kunnen worden weggenomen maar er altijd een rest populatie zal achterblijven.

*Figuur 7*  geeft HbA1c-waarden weer bij begin en na 3 maanden weer (31)

na 3m

begin

De onderzoekers deden literatuuronderzoek om een mogelijke verklaring te kunnen vinden waarom parodontitis en diabetes mellitus vaak samen voorkomen, ze postuleerden volgende hypothese: “parodontitis zorgt voor een verhoogde secretie aan tumor necrosis factor alfa (TNF-α), IL-6 en IL-1β (deze moleculen werken de insuline functie tegen), interferon gamma (IFN-γ) (wat de apoptose van β-cellen in de pancreas versterkt), andere acuut fase eiwitten en C reactief proteïne (CRP) (dit molecule zorgt voor insuline resistentie) wat het algemene vet en glucose metabolisme verhelpt goed te kunnen functioneren.” (X.9.2 *tabel 4)*

In Maleisië deed men onderzoek (33) bij 32 patiënten met diabetes type 2 en chronische parodontitis (severe en moderate) naar de verandering in HbA1c-waarden en parodontale status. Bij groep A (15 deelnemers) kregen een niet-chirurgische parodontale behandeling en bij groep B (17 deelnemers) kregen een mondhygiëne instructie. Er werden controle momenten voorzien op 2 en op 3 maanden. Er werd een gemiddelde reductie in HbA1c aangetoond van 0,7% bij de parodontaal behandelde groep en een reductie van 0,5% bij de groep die een mondhygiëne instructie ontvingen. Een grotere daling werd dus aangetoond in de parodontale behandeling groep en werd ook significant bevonden. Bij een pocketdiepte reductie≥ 50% geeft in beide groepen ook een significante daling in HbA1c-waarden en hs-CRP concentratie aan. (X.9.2 *tabel 4)*

In Houston werd er onderzoek verricht bij de Mexicaans Amerikaanse bevolking met diabetes mellitus type 2 en met lokaal of gegeneraliseerde chronische parodontitis naar het effect van niet-chirurgische parodontale behandeling zoals scaling en rootplaning op de waarden aan geglycosyleerd hemoglobine. Groep A (77 personen) ontving scaling en rootplaning, groep B (77 personen) ontving enkel mondhygiëne instructie. Bij beide groepen werd er na 4 maanden een daling gevonden van de HbA1c-waarden, echter zijn deze waarden niet significant gebleken. Voor groep A van 9±2,03% naar 8,4±1,9% (dit is een reductie van 0,6%) voor groep B trad er een reductie op van 8,4±2% naar 8,1±1,8% (een reductie van gemiddeld 0,3%). Indien patiënten medicatie namen om de HbA1c-waarden te reduceren voegden de onderzoekers deze patiënten toe aan de stijgende HbA1c-waarden groep, indien medicatie werd stopgezet werden de patiënten opgedeeld in de dalende HbA1c-waarden groep. ( 21% van de test groep nam insuline en 12% van de controle groep nam ook insuline, 18 patiënten van de test groep stopten met de diabetes medicatie tijdens het onderzoek, en 13 patiënten stopten bij de controle groep met de medicatie.) Significante pocketdiepte reductie werd wel waargenomen in de pocketdieptes van 4- 6mm en ≥7 mm. (34) (X.9.2 *tabel 4)*

Sayaka Katagiri et al (35) deed onderzoek naar het effect op de parodontale status indien de waarden aan geglycosyleerd hemoglobine veranderden bij personen met diabetes type 2. 35 patiënten uit 4 verschillende ziekhuizen werden opgenomen in deze studie. Alle 35 proefpersonen hadden bij het begin van het onderzoek een HbA1c ≥ 7,4%. Om de HbA1c-waarden te doen dalen kregen 11 personen een insuline injectie, 24 personen andere hypoglycemische medicatie en paste iedereen zijn voedingsdieet aan als extra element. Bij geen enkele deelnemer werd diabetische nefropathie vastgesteld (creatinine < 1,0 mg/dL). De patiënten werden op controle gezien bij de start van het experiment, op 2 maanden en op 6 maandelijkse controle. Uit deze controle punten is gebleken dat er bij 25 personen weldegelijk een daling in HbA1c-waarden kon gezien worden met een gemiddelde reductie van 1,8% en bij 10 proefpersonen kon geen daling in deze waarden bemerkt worden. Verbetering van BoP was significant zichtbaar bij de groep met een significante daling van HbA1c-waarden, een daling in pocket diepte werd niet gezien. Er werd geen mondhygiëne instructie gegeven aan de patiënten. (X.9.1 *Tabel 3)*

Muthu J et al (36) deed een studie naar effect van niet-chirurgische parodontale behandeling bij parodontitis patiënten zonder diabetes mellitus op de HbA1c-waarden bij 220 personen. De test groep bevat 110 personen evenals de controle groep. Er werd een significante daling waargenomen in de HbA1c-waarden na de parodontale behandeling bij patiënten met chronische parodontitis. (X.9.2 *tabel 4)*

X.4.2 Resultaten systematic reviews ( *X.9.3 tabel 5 in bijlagen)*

De universiteit van Barcelona, Spanje, publiceerde in 2014 een systematic review (37) over de mogelijkheid om serum HbA1c-waarden te doen dalen met behulp van niet-chirurgische parodontale therapie.

Onder niet-chirurgische parodontale therapie klasseren zij subgingivale scaling en rootplaning. Dit soort van reiniging heeft als doel om plaque en tandsteen te verwijderen, ontstoken tandweefsels te laten herstellen, pocketdieptes te verminderen, winst in aanhechting te creëren en verminderde bloeding van het tandvlees te bekomen na sonderen.

Deze review (37)includeerde 21 artikels waarvan 13 randomised clinical trails en 8 non-randomised clinical trials. Elk artikel is gepubliceerd in de periode tussen 2001 en 2012 in een standaard wetenschappelijk tijdschrift. Iedere studie heeft minstens 20 deelnemers en een follow-up van minimum 3 maanden tevens werden voor en na de behandeling bloedstalen genomen om HbA1c-waarden detectie uit te voeren. (*X.9.3 in tabel 5 bijlagen)*

De studie (37) omvatte 1454 patiënten met diabetes mellitus. De parodontale status werd gescoord aan de hand van 5 parameters: klinisch aanhechtingsverlies (CAL: Clinical attachment Loss), pocketdiepte (PPD: Pocket Probing Depth), bloeden na sonderen (BoP: Bleeding on Probing), plaque index (PI) en aantal aanwezige natuurlijke gebitselementen. Als systemische parameters werden geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c), hoog sensitief C-reactief proteïne (hs-CRP), interleukine-1-beta(IL-1β), Interleukine-6 (IL-6) en tumor necrosis factor alfa (TNF-α) gebruikt. (37)

De kwaliteitscontrole werd uitgevoerd door 2 onderzoekers en elk artikel werd een score toegekend van 0 tot en met 5, de zogenaamde Jadad–score. 14 van de 21 gebruikte studies konden een daling van HbA1c-waarden in het bloed aantonen minstens 3 maanden na niet-chirurgische parodontale behandeling, waarbij 5 van de 14 artikels goed scoorde op de Jadad-scale met weinig risico op bias. 7 van de 21 artikels konden dit resultaat niet bevestigen. Een gemiddelde daling van HbA1c-waarden werd berekend op 0,57% minstens 3 maanden na behandeling. Nadelig aan deze studie is dat er een hoge heterogeniteit aanwezig is onder de gebruikte artikels, niet alle studies gebruikten antibiotica als adjuvante therapie, sommige studies includeerden rokers, verschillende definities van parodontitis werden gebruikt,…. (37)

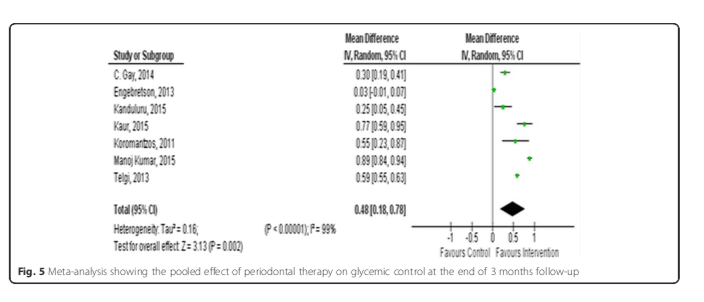
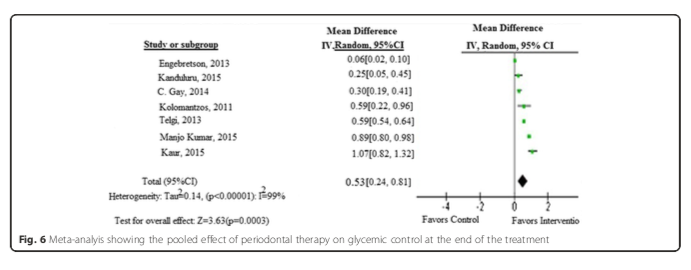
De universiteit van Gondar (38), in Ethiopië, publiceerde in 2016 een gelijkaardige systematic review en meta-analyse. Ze includeerden 7 Randomised clinical trials gepubliceerd tussen 2005 en 2015, met 940 deelnemers waarvan elke deelnemer zowel aan diabetes mellitus als parodontitis lijdt. Om de risk of bias in te schatten gebruikten ze de GRADE.

De follow-up periode was minimum 3 maanden. Ze concludeerden dat adjuvante therapie zoals het toedienen van antibiotica en het gebruik van mondspoelmiddelen na de niet-chirurgische parodontale therapie geen significant effect heeft op de HbA1c-waarden.

Ze includeerde 4 studies uit India, 2 uit de USA en 1 uit Griekenland.

Scaling en rootplaning daarentegen hebben gemiddeld een statistische significante daling van 0,53% HbA1c aan het einde van de studie opgeleverd.

De onderstaande Forest plots (*Figuur 8)*  geven de gemiddelde veranderingen in HbA1c-waarden aan 3 maanden na niet-chirurgische parodontale behandeling en aan het einde van de interventie periode. (38)



*Figuur 8:* Forest plots van de outcomes van NSPT na 3 maanden en aan het einde van de studie (38)

In 2016 publiceerde men in Australië een umbrella systematic review (39) waarin 13 systematic reviews met elkaar werden vergeleken met en zonder meta-analyses. Alle artikels deden onderzoek naar de relatie tussen niet-chirurgische parodontale behandeling en de verandering in HbA1c-waarden bij patiënten met diabetes en parodontitis. In totaal werden er 55 studies met elkaar vergeleken waarvan 39 RCT en 16 non-RCT studies. De artikels werden op kwaliteit beoordeeld waarvan 8 een hoge kwaliteit score en 5 artikels kwalitatief als voldoende werden gescoord.

12 van de 13 artikels deden een meta-analyse waarbij 10 van de 12 artikels een significante daling van 0,23-1,03% werd gezien in HbA1c-waarden 3 maanden na parodontale behandeling. Er was 1 studie die geen significante daling bekwam. Langere termijn studie van 6 maanden bekwamen ook geen statistisch significante reductie. Als aanvullende behandeling toediening van antibiotica werd ook als niet significant geschouwd, er is wel reductie maar niet significant. De relevantie om een daling in HbA1c waarden te bekomen is dat bij reductie van 1% HbA1c ervoor kan zorgen dat de kans op ernstige risico complicaties daalt met 35%.

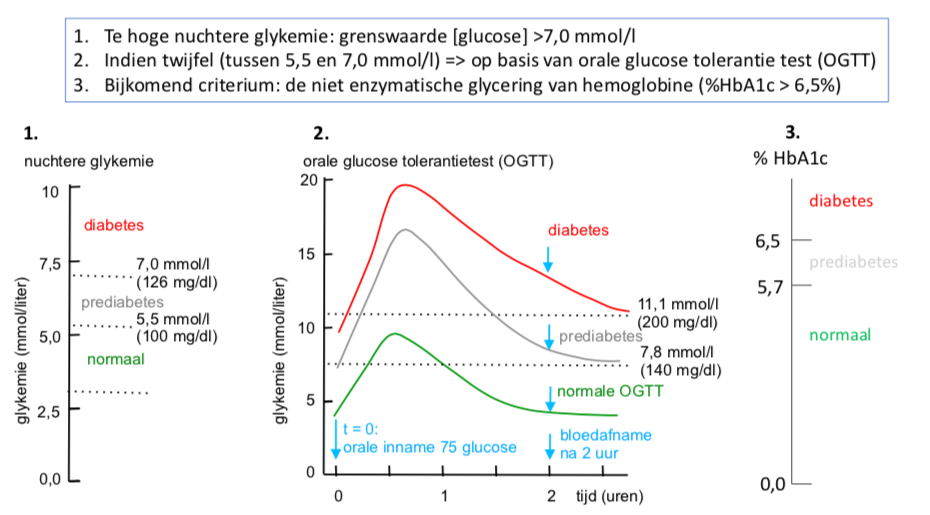
### X.4.3 Onderlinge vergelijking van de resultaten van de solitaire NSPT studies:

Aan de hand van de uitgekozen studies omtrent de veranderingen aan HbA1c-waarden na niet-chirurgische parodontale therapie, werd er een overzichtstabel opgesteld. ( *X.9.2 tabel 4 in bijlagen*)

Deze tabel 4 geeft de mogelijkheid om de studies en de bijbehorende resultaten met elkaar te vergelijken. Bij 10 van de 12 studies (terug te vinden in de tabel) werd een daling gevonden in de HbA1c-waarden. De reducties variëren van 0,06-0,8% voor de controle groepen en van 0,3 -3% in de test groepen. De meeste studies hadden echter wel een beperkte follow-up periode van 3 maanden. Het aantal artikels gepubliceerd over een follow-up periode van minstens 6 maanden zijn schaars. Deze resultaten komen overeen met de resultaten van systematic reviews. In de review studie van Elisabet Mauri-Obradors et al (37)werd er ook een daling in HbA1c-waarden gevonden bij 14 van de 21 onderzochte studies. De studie van Amare Teshome (38) vond en gemiddelde daling van 0,53% in de HbA1c-waarden na uitvoeren van parodontale therapie. Bij deze systematic review vertonen alle 7 artikels een daling aan HbA1c-waarden. De studie van J.C Botero (39)vermeld dat er een reductie van 0,23-1,03% optreedt over een periode van 3 maanden na parodontontale behandeling bij 10 van 12 gebruikte review studies. Het beperkte aantal beschikbare en gebruikte lange termijn studies (van minimum 6 maanden opvolging) suggereren dat er NSPT niet bijdragen tot een verbeterde glycemische controle.

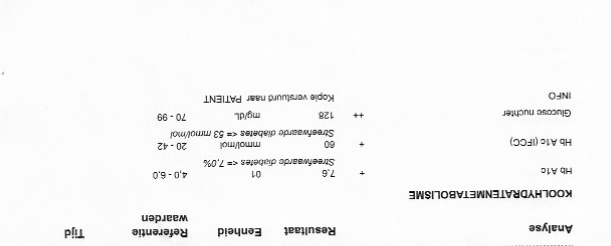
## X.5 Tabellen, schema’s en figuren

### X.5.1 *figuur 1* diagnose van diabetes uit Sofia dia 3 metabolisme en metabole regeling van Prof. F.Schuit (4)

****

Figuur 1: toont 3 mogelijke tests die kunnen worden uitgevoerd om diabetes te diagnosticeren met de bijbehorende diagnostische waarden.

### X.5.2 *figuur 2* toont een voorbeeld van een bloedlabo formulier van een patiënt met diabetes type 2

****

## X.6 Discussie

Er wordt bij 10 van de 12 geïncludeerde studies een reductie in HbA1c-waarden gezien als effect van niet-chirurgische parodontale behandeling. ( *X.9.2 tabel 4 in bijlagen*)

De meeste geïncludeerde studies hebben echter wel een korte termijn follow-up van 3 maanden. Studies waarbij een lange termijn follow-up werd gedaan zijn eerder schaars te vinden. Lange termijn studies van minstens 6 maanden werden opgenomen in een umbrella systematic review waaruit is gebleken dat er geen signicifante reductie was in HbA1c waarden na parodontale behandeling op lange termijn. (39) Eén van de mogelijke redenen waarom er weinig informatie beschikbaar is over de lange termijn effecten van NSPT op HbA1c-waarden is omdat patiënten niet deelnemen aan de recall op 6 maanden. Uit de beperkte aantal deelnemers die wel deelnemen aan dit recall moment is gebleken dat de reductie niet significant is om hier een algemeen besluit over te kunnen vormen.

Onderzoek naar mogelijke methoden om een daling in HbA1c-waarden te induceren is van belang omdat een gemiddelde daling van 1% HbA1c bloedwaarden een reductie van 35-37% op het risico om een diabetes complicatie te ontwikkelen en reductie van 21% om aan deze diabetes complicatie te overlijden. (39) (26)

Er werd algemeen aangetoond dat de concentraties aan pathogene paro-bacteriën bij diabetes patiënten tot 1,9 keer hoger liggen dan bij niet diabetes patiënten. (13)(37) Bij ongecontroleerde diabetes met verhoogde HbA1c in combinatie met PPD≥ 5mm worden er ook hogere waarden aan paro-pathogene bacteriën gezien. (23)Verdiepte pockets en verhoogde HbA1c-waarden zijn cumulatief voor de groei van paro bacteriën zoals *P.Gingivalis,T. Forsythia, A.Denticola, P.Mira, F.Nucleatum.* Bij patiënten met een verhoogde glycemische bloedwaarden worden er ook meer verdiepte pockets (14), hogere CAL waarden gemeten en meer ernstigere en progressievere vormen van parodontitis gezien(18).

Anderzijds worden er bij patiënten met parodontitis ook verhoogde HbA1c-waarden gemeten. Er werd in deze literatuurstudie 2 solitaire studies (24, 27) opgenomen die van mening zijn dat er best aan de tandartsstoel een bloed vinger bloedprik test wordt uitgevoerd om de HbA1c-waarden te meten, indien deze waarden verhoogd zijn dient een doorverwijzing naar de huisarts te gebeuren. Nadelige gevolgen zijn wel dat HbA1c-waarden ook verhoogd kunnen zijn door niet-enzymatische glycosylering zonder dat er sprake hoeft te zijn van diabetes.

In de systematic reviews vertonen de meerderheid van de opgenomen solitaire studies een significante daling in HbA1c-waarden. Wat overeenkomt met de resultaten van deze literatuurstudie. De meeste resultaten werden echter bekomen door een follow-up toe te passen van slechts 3 maanden. (37-39) Echter in de umbrella systamtic review werden er studies opgenomen met een follow-up van 6 maanden waarbij op korte termijn (3 maanden) een reductie aan HbA1c-waarden werd gezien na NSPT die significant werd bevonden maar op langere termijn (minimum van 6 maanden) werd deze reductie niet significant bevonden. Belangrijk om op te merken is wel dat het aantal studies met lange termijn follow-up beperkt zijn waardoor een algemeen besluit op langere termijn niet kan gesteld worden. (39)

## X.7 Conclusie

In 10 van de 12 solitaire studies over het effect van niet-chirurgische parodontale therapie werd er een daling gezien in de HbA1c-waarden. Het grote merendeel van de geïncludeerde studies hebben een korte termijn follow-up van 3 maanden. Het aantal studies die het effect op lange termijn bestuderen zijn beperkt. Hieruit kan geconcludeerd worden dat niet-chirurgische parodontale behandeling zoals scaling en rootplaning bij patiënten met (chronische) parodontitis een daling in HbA1c-waarden kan induceren, althans op korte termijn (3 maanden follow-up). Over het effect op lange termijn (minimum 6 maanden) kan dit besluit niet getrokken worden mede door het feit dat het aantal studies met langere follow-up beperkt zijn.

Verder onderzoek naar reductie in HbA1c-waarden is van belang omdat er bij een reductie van gemiddeld 1% aan geglycosyleerd hemoglobine een geschatte reductie van 35-37% wordt verwacht in het risico om complicaties te ontwikkelen en een reductie van 21% op het risico om aan deze complicatie te overlijden.

Het aantal verdiepte pockets ≥ 5mm is groter bij patiënten met slecht gecontroleerde diabetes in vergelijking met goed gecontroleerde diabetes patiënten of gezonde personen. Het aantal BoP waarden daalt wanneer HbA1c-waarden dalen, de PPD blijven echter hetzelfde wanneer er geen scaling en rootplaning wordt uitgevoerd.

## X.8 literatuurlijst

1. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. Lancet. 2005;366(9499):1809-20.

2. Beertsen W, Quirynen M, Vansteenbergen D, Van Dern Velden U. Parodontologie. Houten : Bohn Stafleu van Loghum; 2009:33-39;51-86;157-162;175-185;187;229

3. Caton J, Armitage G, Berglundh T, etal. A new classification scheme for periodontal and peri‐implant diseases and conditions – Introduction and keychanges from the 1999 classification. J Clin Periodontol. 2018;45(Suppl 20):S1–S8

4. Oud V, Wylleman A, Sanaan B, Dekeyser C, Temmerman A, Teughels W, Quirynen M [Onder de loep: De nieuwe classificatie voor parodontale aandoeningen.].Leuven: KULeuven; 2017

5. Schuit F.C. Metabolisme. Houten : Bohn Stafleu van Loghum; 2010: 435-446

6. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. J Dent Res. 2014;93(11):1045-53.

7. Zhou X, Zhang W, Liu X, Li Y. Interrelationship between diabetes and periodontitis: role of hyperlipidemia. Arch Oral Biol. 2015;60(4):667-74.

8. Westermark P. Amyloid of human islets of Langerhans. II. Electron microscopic analysis of isolated amyloid. Virchows Arch A Pathol Anat Histol. 1977;373(2):161-6.

9. Utzschneider KM, Prigeon RL, Faulenbach MV, Tong J, Carr DB, Boyko EJ, et al. Oral disposition index predicts the development of future diabetes above and beyond fasting and 2-h glucose levels. Diabetes Care. 2009;32(2):335-41.

10. Ulrich P, Cerami A. Protein glycation, diabetes, and aging. Recent Prog Horm Res. 2001;56:1-21.

11. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. J Clin Periodontol. 2018;45(2):138-49.

12. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. Community Dent Oral Epidemiol. 2002;30(3):182-92.

13. Babaev EA, Balmasova IP, Mkrtumyan AM, Kostryukova SN, Vakhitova ES, Il'ina EN, et al. Metagenomic Analysis of Gingival Sulcus Microbiota and Pathogenesis of Periodontitis Associated with Type 2 Diabetes Mellitus. Bull Exp Biol Med. 2017;163(6):718-21.

14. Wernicke K, Zeissler S, Mooren FC, Frech T, Hellmann S, Stiesch M, et al. Probing depth is an independent risk factor for HbA1c levels in diabetic patients under physical training: a cross-sectional pilot-study. BMC Oral Health. 2018;18(1):46.

15. Tsobgny-Tsague NF, Lontchi-Yimagou E, Nana ARN, Tankeu AT, Katte JC, Dehayem MY, et al. Effects of nonsurgical periodontal treatment on glycated haemoglobin on type 2 diabetes patients (PARODIA 1 study): a randomized controlled trial in a sub-Saharan Africa population. BMC Oral Health. 2018;18(1):28.

16. Kebede TG, Pink C, Rathmann W, Kowall B, Völzke H, Petersmann A, et al. Does periodontitis affect diabetes incidence and haemoglobin A1c change? An 11-year follow-up study. Diabetes Metab. 2018;44(3):243-9.

17. Wang S, Liu J, Zhang J, Lin J, Yang S, Yao J, et al. Glycemic control and adipokines after periodontal therapy in patients with Type 2 diabetes and chronic periodontitis. Braz Oral Res. 2017;31:e90.

18. Mizuno H, Ekuni D, Maruyama T, Kataoka K, Yoneda T, Fukuhara D, et al. The effects of non-surgical periodontal treatment on glycemic control, oxidative stress balance and quality of life in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. PLoS One. 2017;12(11):e0188171.

19. Teeuw WJ. [A PhD completed. Periodontitis, diabetes mellitus, cardiovascular disease: a Bermuda triangle]. Ned Tijdschr Tandheelkd. 2017;124(10):511-3.

20. Miranda TS, Feres M, Retamal-Valdés B, Perez-Chaparro PJ, Maciel SS, Duarte PM. Influence of glycemic control on the levels of subgingival periodontal pathogens in patients with generalized chronic periodontitis and type 2 diabetes. J Appl Oral Sci. 2017;25(1):82-9.

21. Khanuja PK, Narula SC, Rajput R, Sharma RK, Tewari S. Association of periodontal disease with glycemic control in patients with type 2 diabetes in Indian population. Front Med. 2017;11(1):110-9.

22. Costa KL, Taboza ZA, Angelino GB, Silveira VR, Montenegro R, Haas AN, et al. Influence of Periodontal Disease on Changes of Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. J Periodontol. 2017;88(1):17-25.

23. Koçak E, Sağlam M, Kayış SA, Dündar N, Kebapçılar L, Loos BG, et al. Nonsurgical periodontal therapy with/without diode laser modulates metabolic control of type 2 diabetics with periodontitis: a randomized clinical trial. Lasers Med Sci. 2016;31(2):343-53.

24. Holm NC, Belstrøm D, Østergaard JA, Schou S, Holmstrup P, Grauballe MB. Identification of Individuals With Undiagnosed Diabetes and Pre-Diabetes in a Danish Cohort Attending Dental Treatment. J Periodontol. 2016;87(4):395-402.

25. Srinivasa TS, Agrawal P, Goyal P, Farista S, Sowmya NK, Deonani S. Comparative clinical evaluation of glycosylated haemoglobin level in healthy and chronic periodontitis patients: A chairside diagnostic method. Indian J Dent Res. 2015;26(5):504-7.

26. Altamash M, Klinge B, Engström PE. Periodontal treatment and HbA1c levels in subjects with diabetes mellitus. J Oral Rehabil. 2016;43(1):31-8.

27. Bossart M, Calley KH, Gurenlian JR, Mason B, Ferguson RE, Peterson T. A pilot study of an HbA1c chairside screening protocol for diabetes in patients with chronic periodontitis: the dental hygienist's role. Int J Dent Hyg. 2016;14(2):98-107.

28. Hayashi J, Hasegawa A, Hayashi K, Suzuki T, Ishii M, Otsuka H, et al. Effects of periodontal treatment on the medical status of patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study. BMC Oral Health. 2017;17(1):77.

29. Kiedrowicz M, Dembowska E, Banach J, Safranow K, Pynka S. A comparison of the periodontal status in patients with type 2 diabetes based on glycated haemoglobin levels and other risk factors. Adv Med Sci. 2015;60(1):156-61.

30. Schjetlein AL, Jørgensen ME, Lauritzen T, Pedersen ML. Periodontal status among patients with diabetes in Nuuk, Greenland. Int J Circumpolar Health. 2014;73:26093.

31. Garcia D, Tarima S, Okunseri C. Periodontitis and glycemic control in diabetes: NHANES 2009 to 2012. J Periodontol. 2015;86(4):499-506.

32. Perayil J, Suresh N, Fenol A, Vyloppillil R, Bhaskar A, Menon S. Comparison of glycated hemoglobin levels in individuals without diabetes and with and without periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy. J Periodontol. 2014;85(12):1658-66.

33. Raman RP, Taiyeb-Ali TB, Chan SP, Chinna K, Vaithilingam RD. Effect of nonsurgical periodontal therapy verses oral hygiene instructions on type 2 diabetes subjects with chronic periodontitis: a randomised clinical trial. BMC Oral Health. 2014;14:79.

34. Gay IC, Tran DT, Cavender AC, Weltman R, Chang J, Luckenbach E,Tribble GD. The effect of periodontal therapy on glycemic control in a Hispanicpopulation with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. J Clin Periodontol. 2014; 41: 673–680

35. Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Izumi Y, Kanazawa M, Matsuo A, et al. Effect of glycemic control on periodontitis in type 2 diabetic patients with periodontal disease. J Diabetes Investig. 2013;4(3):320-5.

36. Muthu J, Muthanandam S, Mahendra J, Namasivayam A, John L, Logaranjini A. Effect of Nonsurgical Periodontal Therapy on the Glycaemic Control of Nondiabetic Periodontitis Patients: A Clinical Biochemical Study. Oral Health Prev Dent. 2015;13(3):261-6.

37. Mauri-Obradors E, Jané-Salas E, Sabater-Recolons MeM, Vinas M, López-López J. Effect of nonsurgical periodontal treatment on glycosylated hemoglobin in diabetic patients: a systematic review. Odontology. 2015;103(3):301-13.

38. Teshome A, Yitayeh A. 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. 2016;17(1):31.

39. Botero JE, Rodríguez C, Agudelo-Suarez AA. Periodontal treatment and glycaemic control in patients with diabetes and periodontitis: an umbrella review. Aust Dent J. 2016;61(2):134-48.

## X.9 bijlagen

### X.9.1 *Tabel 3*toont de solitair beschrijvende studies over de relatie tussen de parodontale status en HbA1c-waarden

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | doel | inclusie | exclusie | #t | #c | Def P | Def DM | outcome |
| *E.A Babaev* | Effect ↑ HbA1c op P of P op HbA1c | / | / | \*22 P +DM2  \*30 P | \*22 gezond | / | / | *T:P +DM2*  \*paro-pathogenen hoogst  \*[*P.Gingivalis; T.Forsythia; A.Denticola]↑*in gingivale sulcus vloeistof  ⇒DM2 + P ↑concentratie paro-pathogenen, kwalitatief idem ivm P alleen |
| *Sangeeta Dhir* | Relatie tussen HbA1c en P (en cardiovasculaire risico factoren) in DM2 | / | / | \*77 : PPD:0mm  \*54 : PPD: 1,75-2,25mm  \*98 :PPD: 2,26-2,75mm  \*121: PPD: 2,76-4,95mm | / | / | HbA1c>7% | *HbA1c*  \*↑:1,34 hogere odds voor ontwikkelen P  \*HbA1c<7%: geen effect op verergeren P  \*HbA1c≥7%: effect op verergeren P  *cholesterol + triglyceriden:*  \*↑: ↑ernst van P  *roken:*  \*↑ernst P |
| *Katharine Wernicke* | Relatie tussen ↑HbA1c en P bij DM2 onder sport bh | \*leeftijd: 19-79jaar  \*DM2  \*sport≥6m | \*coronaire aandoeningen  \* arteriële hypertensie  \*orthopedische beperkingen  \*DM retinopathie  \*DM voet syndroom | \*11mP  \* 4sP | \*29 zonder P | AAP/CDC klasse:  *mP:*  \*≥2 IPZ met CAL≥4mm  \*≥2 IPZ met PPD≥5mm | / diagnose door arts (bloed test) | *HbA1c:*  \*↑ bij ↑PPD  ⇒↑HbA1c positief geassocieerd met ↑P bij DM2 onder sport training |
| *Kebede TG* | Effect van P op DM2 incidentie en HbA1cΔ |  | \*edentaten  \*anti-DM medicatie | \*1932 |  | \*cumulatieve PPD≥4mm (4 zijden/tand)  (resultaten scoren in kwartielen)  RPI-index | \*zelf gerapporteerd  \*HbA1c≥6,5%  \*non-FGP≥11,1mmol/L | *HbA1c:*  \*Δ is niet geassocieerd met parodontale situatie  \*op 11,1jaar: 206 pt met incidentie DM  (niet significant)  ***Survivor bias***:  \*pt ↑vatbaar voor DM, ↓in follow-up  \*pt↓vatbaar voor DM, ↑ in follow-up  ⇒vertekend beeld van populatie  \*geen HbA1c-waarden van begin gemeten |
| *T.S Miranda* | Effect HbA1c-controle op [paro-pathogenen] bij cgP en DM2 | \*leeftijd>35 jaar  \*≥5jaar DM2  \*DM-bh met insuline + dieet  \* bij ≥15 GE:  30%zijden PDD+CAL≥4mm  EN ≥6GE met 1 zijde PPD en CAL ≥5mm en BoP | \*zwangerschap  \*lactatie  \*roken≤5jaar  \*SRP≤1jaar  \*AB≤6m  \*NSAID≤6m  \*immunosuppressiva≤ 6m  \*continu mondspoeling ≤3m  \*osteoporose | \*28 cP + HbA1c≥8% | \*28 HbA1c<8% | \*30% van de zijden heeft PPD en CAL≥4mm EN 6GE≥met op 1 zijde CAL≥5mm en BoP | \*slecht gecontroleerde DM≥8% | *HbA1c:*  T: ↑[*F.Nucleatum; T.Forsythia; P.Mira*]  =>HbA1C≥8% +PPD>5mm ->↑paro-pathogenen |
| *Palka Kaur Khanuja* | Relatie tussen HbA1c en cP (+ diabetes complicaties) | \*leeftijd: 45-60jaar  \*GE≥12 | \*(N)SPT≤6m  \*cardiovasculaire ziekten  \*reumatoïde artritis  \*chronisch respiratoire ziekten  \*zwangerschap  \*lactatie  \*NSAID inname  \* hormoon bh  \* rokers  \*AB≤3m | \*207 DM2 + cP | \*67 DM2 | *cP*  \*≥2 IPZ met CAL≥4mm op ≠GE  OF  \*≥2 IPZ met PPD≥5mm op ≠ GE  *PISA klasse:*  -laag: 250-850mm2  n=79->tot 3mm  -midden: 851-1250mm2  n=68-> 4-6mm  -hoog:1251-2500mm2  n=60-> ≥7mm | *ADA*  \*HbA1c≥6,5%  \*FGP>126mg/dL(7mmol/L)  (bij 0 calorie inname 8h lang)  \*2hFGP≥200mg/dL(11,1mmol/L)  (bij orale glucose test) | *HbA1c*:  ↑ bij hoge PISA waarden  ↑ bij PPD 4-6 mm en PPD≥7mm  *PPD:*  \*significante predictor voor HbA1c waarden  *cP:*  \*↑ BMI/↑HbA1c/↑FPG |
| *Katia L. Costa* | Effect Δ in HbA1c op parodontale status in DM2 | \*leeftijd≥40 jaar  \*niet roken  \* geen AB  \*(on)gecontroleerde DM  \*GE≥6 | \*bedlegerig  \*SCL + RPL  dieet | *Totaal 80 DM +P:*  \*30 progressieve P  \*50 niet-progressieve P  \*37 ongecontroleerde DM  \*43 gecontroleerde DM |  | *sP volgens AAP-CDC*  \*≥2 IPZ met CAL>6mm  EN  \*≥2 IPZ met PPD≥5mm  *progressieve P*  2mm CAL op ≥1GE | \*gecontroleerde DM : HbA1c<6,5%  \*ongecontroleerde DM : HbA1c≥6,5% | *HbA1c:*  \*grotereΔ bij sP (2,3%)  \*↑HbA1C bij ↑CAL (2,4%)  =>sP en progressieve P zijn significant geassocieerd met ↑HbA1c (0,85 en 0,9%) |
| *Niels-Christian Reimers Holm* | Niet-gediagnosticeerde DM en pre-DM herkennen + bh in tandartsstoel | \*leeftijd:> 18 jaar  \*geen DM voorgeschiedenis | \*bh voor DM  \*alcohol  \*immuun deficiëntie syndroom  \*leukemie  \*zwangerschap  \*Fe en vit. B12 deficiëntie  \*lever insufficiëntie | \*245 met P | \*46 zonder P | \*≥2 IPZ met CAL16mm  EN  \*≥1 IPZ met PPD≥5mm | \*HbA1c <39mmol/mol  < 5,7% (gezond)  \*HbA1c: 39-47 mmol/mol  5,7-6,4% (pre-diabetes)  \*HbA1c: ≥48mmol/mol  ≥6,5% (diabetes) | *HbA1c:*  \*↑bij 88 pt (80/88 ook P)  \* 9pt krijgen pre-diabetes (3,1%)  \* 79pt krijgen diabetes ( 27,1%)  ⇒studie is voorstander om HbA1c detectie aan stoel te doen |
| *Srinivasa T.* | Relatie tussen HbA1c en P | \*geen DM | \*AB inname  \*bloedziekten  \*ernstige systemische aandoeningen  \* anti-coagulatie medicatie | \*20cP | \*20 gezonde pt | \*≥5GE met PPD≥5mm, BoP,  EN  CAL>1mm  Op >5GE  OF  Radiologisch botverlies | \*HbA1c: 4-6% -> normaal  \*HbA1c <7% -> goed gecontroleerde DM  \*HbA1c 7-8% bescheiden DM  \*HbA1c ≥ 8% ongecontroleerde DM | *HbA1c*:  \*T: 5,66±0,35%  \*C: 5,17±0,30%  => klein maar significante↑ in HbA1c bij P pt’en i.v.m. gezonde pt’en |
| *Bossart* | DM screening bij P a.d.h.v. DM-risk vragenlijst, paro-status, HbA1C | \*leeftijd≥18jaar  \*sg P volgens AAP  \* geen voorgeschiedenis (pre)DM  \*≥10GE | \*zwangerschap  \*AB (≤6m)  \*factoren die HbA1cΔ  \* medicatie tegen DM | \*50 P zonder DM |  | *Volgens AAP*  \*cgP | *Volgens ADA*  \*HbA1c ≤5,6% -> normaal  \*HbA1c 5,7- 6,4% ->pre-diabetes  \*HbA1c ≥6,5% ->DM | *HbA1c*  \*5,7-6,4% : n= 16 (pre-diabetes)  \* ≥6,5% : n= 1 (diabetes)  \*geen associatie met vragenlijst/ # missende GE/ BoP/ ↑PPD  => steeds bloedtest voor HbA1c nodig, toch 34% had ↑ HbA1c |
| *Magdalena Kiedrowicz* | Relatie tussen HbA1c en parodontale status bij DM2 | \*leeftijd:40-75 jaar  \*≥10GE  \*DM2 | \*DM complicaties of voorgeschiedenis nierdialyse | *Totaal 75:*  \* 40 : HbA1<7% (goed gecontroleerde DM) | \*35: HbA1c≥7%  (slecht gecontroleerde DM) | Volledige paro-status, niet elke pt heeft P | \*HbA1<7% (goed gecontroleerde DM)  \*HbA1c≥7%  (slecht gecontroleerde DM) | *HbA1c:*  \*≥7%: #PPD≥5mm (2X zoveel dan bij HbA1c <7%) -> niet significant  \*positieve correlatie met cP |
| *Dina Garcia* | Relatie tussen HbA1c en P en DM | \*leeftijd:≥30 jaar | / | \*7042 pt’en | / | *Volgens CDC en AAP*  \*som van sP +mP | \*HbA1c≥ 6,5% (DM) | *HbA1c:*  \*significant geassocieerd met P  \*hoog -> meer risico op ontwikkelen P  \*geen associatie met zelf-gerapporteerde DM en P |
| Sayaka Katagiri | Effect verbeterde HbA1c op P bij DM2 | \*leeftijd:40-75 jaar  \*HbA1c≥7,4% | \*NSPT≤6m  \*AB inname ≤ 3m  \*zwangerschap  \*lactatie  \*ernstige DM complicaties | \*35 pt’en | / | *CPI-WHO*  0: gezond  1:BoP  2:TS  3:PPD 4-5mm  4: PPD ≥ 6mm  hoogste score telt | HbA1c≥7,4%  Interventie insuline-injectie: 11/35  Hypoglycemische medicatie:  24/35  enkel dieet: 0/35 | *HbA1c:*  \*↓1,8% bij 2/35  \* geen verbetering bij 10/35 |

### X.9.2 *Tabel 4:* toont de studies over NSPT en het effect op de HbA1c waarden

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | doel | inclusie | exclusie | #t | #c | Bh | Def. P | Def. DM | outcome |
| *Nadia-Flore Tsobgny-Tsague* | Effect NSPT bij cP op HbA1c bij slecht gecontroleerde DM2  Follow-up: 3m | \* m- s P  \* ≥11 GE | \* NSPT al gehad  \* Δ DM bh≤ 6m  \* acute inflammatie  \*immunosuppressiva therapie  \*druggebruik  \*zwangerschap  \* alcohol gebruik  \*roken  \*acute anemie | \*15 P+DM2 | \*15  P+DM2 | \*t: SCL + RPL + irrigatie povidone jodium 10% + MHI  \*c: MHI | c.P CDC+AAP | Gem. HbA1c:  9,3±1,3% | *HbA1c: significant*  T↓: 9,7±1,6 -> 6,7±2%  C↓: 8,9±0,9 -> 8,1±2,6%  *PI:*  T↓: 80,5 -> 18,1%  C↓  *GBI:*  T↓: 39,5 -> 4,2%  C↓:0  *PPD*  T↓:3 ->1,9 mm  C↓:0 |
| *Shunqin Wang* | Effect NSPT bij cP op HbA1c en adipokines bij DM2  Follow-up: 3m | \*cP  \* DM2 >1jaar  \*BMI<30 | \*NSPT≤ 6m \*inname AB of NSAID (3m)  \*systemische ziekte/complicatie | \*19 | \*20 | \*t:SCL+ RPL | c.P≥15 GE  + OF  >30% GB met PPD 5mm en AL >4mm  OF  >60% GE met PPD >4mm en AL ≥3mm | \*> 1 jaar DM2  \*6,5≤HbA1c%≤10 | *HbA1c:*  T↓:7,63±0,89 ->6,99±0,75  C↓:7,67±1,32->7,41±1,31  gem↓ 0,48% in T-groep  *CAL*  T:↓  *PPD*  T↓ |
| *Hirofumi Mizuno* | Effect van NSPT bij P op HbA1c, oxidatieve stress, QOL bij DM2  Follow-up: 3-6m | \*cP  \*DM2≥2m  diagnose door arts  \*leeftfijd ≥ 30jaar | \*NSPT≤ 6m  \*zwangerschap  \*↓levensverwachting  \*DM2 complicaties | \*15 | \*13 | \*t:SCL + RPL  \*c: MHI | m-sP  ≥2 IPZ met CAL ≥ 3mm  EN ≥ 2 IPZ met PPD≥4mm  OF  1 IPZ met PPD 5mm  AP Rx genomen | \*≥2m DM2  \*6≤HbA1c%≤10 | *HbA1c:*  T↓ bij HbA1c≥8% niet-significant  *CAL:*  T↓  *PDD:*  T↓  *Oxidatieve stress:*  T↓ |
| *W.J Teeuw* | Effect van ernstige P op HbA1c en omgekeerd | / | / | / | / | / | / | / | *HbA1c:*  ↓ bij NSPT bij DM2 en P pt (literatuurstudie + meta-analyse)  *P:*  sP: 18% nieuwe DM2  geenP –mP: 0-10% DM2 (cross-sectionele studie) |
| *Emrah Kocak* | Effect van NSPT bij cP met/zonder diode laser op HbA1c, IL-β, IL-6, IL-8, I-CAM, V-CAM bij DM2 | \*cP  \*DM2  \*GE≥17  \*leeftijd 35-60 | \*NSPT≤ 1jaar  \*systemische ziekten  \*zwangerschap  \*inname AB ≤ 6m  \*immunosuppressiva therapie  \*roken/alcohol | \*30 | \*30 | \*t:SCL + RPL + DL  \*c:SCL + RPL | \*8Z≤met PPD≥5mm | \*5,7≤HbA1c%≤8,5  geenΔ DM2 bh | *HbA1c:*  T↓0,41% gem  C↓0,22% gem  Grotere ↓bij DL, maar beide wel↓ |
| *M.Altamash* | Effect van NSPT en SPT bij P en niet P met DM2 en zonder DM2  Follow-up: 3-6m | \*leeftijd≥25 jaar | \*inname AB  \*hepatitis/HIV/aids  \*edentaten  \* zwangerschap  \* bloedverdunners  \*narcotica | \*21 DM +P  \*8 P  \*32 DM  \*68 gezond | \*onderling vergelijk | \*PPD<4mm: geen P  \*PPD>4mm: supragingivaal SCL + MHI  \*PDD 4-6mm: SCL+RPL  \*PPD≥6mm:SCL+ RPL + modified Witmann lap |  | \*6,5%≤HbA1c | *HbA1c*:  DM ↓0,3% na 3m  ↓1,0% na 6m  DM+P ↓ 0,8% na 6m  *PPD*  P ↓37%  DM+P ↓44%(PPD≥6mm)  P ↓73%(PPD≥6mm) |
| *Joichiro Hayashi* | Effect van NSPT bij P en DM2 op systemische parameters | \*cP  \*DM2≥1jaar  \*geen Δ in bh DM2 | \*NSPT≤ 6m  \*HbA1c≥8%  \*zwangerschap  \*bloedziekten  \*serieuze systemische ziekten | \*12  (3 insuline gebruik, 4rokers) |  | MHI + SCL + RPL | \*Diagnose in ziekenhuis gesteld | \*HbA1c<8% | *HbA1c*:  T↓: 7,2±0,6 ->6,8±0,6%  *PPD*  gem↓  *BoP*  gem↓  *TNF-α en hs-CRP*  gem↓ |
| *Jayachandran Perayil* | Effect van NSPT bij P en zonder P zonder DM op HbA1c | *Groep A:*  \*geen BoP/geen PPD>3mm/ geen CAL  \*20 GE  FGP<110mg/dL  \*leeftijd: 35-65 jaar  *Groep B:*  \*PPD≥5mm/CAL>3mm bij ≥5GE  \*20 GE  \*FGP <110mg/dL  \*systemisch gezond  \*leeftijd 35-65 jaar | \*NSPT ≤ 6m  \*AB inname ≤ 6m  \*geschiedenis DM/syst. ziekte  \*recent veel bloedverlies  \*hemolytische anemie  \*zwangerschap  \*lactatie  \*roken  \*alcohol gebruik | \*30 (B) | \*30 (A) | MHI + SCL + RPL | \*PPD≥5mm bij ≥5GE  EN/OF    \*CAL>3mm bij ≥ 5GE | \*geen DM  \*FPG < 110mg/dL | *HbA1c: (in%)*  T↓:6,08±0,23->5,67±0,33  C↓:5,38±0,22->5,32±0,19  *ADA:*  T-groep: prediabetes (5,7-6,4%)  *CAL/PPD/GI:*  T:↓ , niet naar niveau C groep  C: waarden bleven idem |
| *Renukanth Patabi Cheta Raman* | Effect van NSPT + MHI bij cP en DM2 op paro-status/ HbA1c/hs-CRP | \*mP  \*≥5°PPD van ≥ 5mm/CAL≥4mm in 2≠Q  \*≥12GE | \*NSPT ≤ 6m  \* SPT ≤12m  \*AB ≤4m  \*zwangerschap  \*Δ in DM medicatie  \*roken  \*CVA/cardiovasculair event ≤12m | \*15 | \*17 | \*t:NSPT +CHX 0,12% 3x/dag ->14d  \*c:MHI | \*5°PPD van ≥ 5mm  EN/OF  \*CAL≥4mm in 2≠Q | \*DM≥1 jaar | *HbA1c*:  T↓:0,7%  C↓:0,5%  PPD:  T↓: in PPD 6 mm↓ van 2mm  16 pt met ↓≥50% PPD ->↓HbA1c + ↓hs-CRP  *Hs-CRP:*  T↓:significant  C↓:significant |
| *Gay IC* | Effect NSPT op HbA1c bij Spaanse bevolking | \*lokaal/gegeneraliseerde cP  \*DM2  \*leeftijd≥18 jaar  \*AB ≤ 6m  \*niet-roken  \*Spaanse origine  \*dentale bh ≤1jaar |  | \*77 | \*77 | \*t:SCL + RPL  \*c:MHI | \*lokaal/gegeneraliseerde cP (AAP)  *mildP:*  \*PPD:1-3mm + CAL 1-2 mm  *mP:*  \*PPD:4-6mm + CAL: 3-4mm  *sP:*  \*PPD≥7mm + CAL≥5mm | \*HbA1c≥6,5%  OF  HbA1c: 5,7-6,4% bij inname hypoglycemische medicatie | *HbA1c:*  T↓:9,0±2,3->8,4±1,9%  ->Δ0,6%  C↓:8,4±2,0->8,1±1,8%  ->Δ0,3%  geen significante Δ tussen T en C groep  *PPD*:  ↓ bij PPD 4-6mm en ≥7mm |
| *Amanda Lamer Schjetlein* | Prevalentie van P bij DM2 in Groenland | \*leeftijd:≥20 jaar  \*DM1 en DM2 | \*edentaten  \*inname anti-coagulatie medicatie  \*ernstige ziekten  \*↑bloedingsrisico  \*alcohol  \*dentaal behandelde pt  \*woonzorgcentra inwoners | \*62 | / | \*t:  1.paro-status  2.MHI  3.SCL + RPL | PSI (periodontal screening index)  0: gezond  1: bloeding  2:supra- of subgingivaal TS  3.PPD: 3,5-5,5mm  4.PPD>5mm  P vanaf score 3 | \*HbA1c ≥ 6,5%  ≥48mmol/mol | *HbA1c:*  \*geen ≠ na sessie 1 en laatste sessie  *P*  \*↓prevalentie van 21%->0%  *BoP:*  \*↓92% -> 33% |
| *Muthu J* | Effect van NSPT bij P zonder DM op HbA1c | \*leeftijd: 35-60 jaar |  | \*110 | \*110 | \*t:cP : SCL +RPL  \*c: gezonde pt ->MHI | \*cP |  | *HbA1c*  \*T↓: significant (3m) |

### X.9.3 *Tabel 5:* toont de systematic reviews

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| artikel | doel | database | inclusie | # en soort artikel | paro | systeem | outcome |
| 1. Elisabet Mauri-Obradors | NSPT kan HbA1c waarden doen dalen in pt met DM? | -Cochrane  -PRISMA  -Web of knowledge  sleutelwoorden:  [periodontal disease] AND [diabetes mellitus] | -publicatie in Engels tussen 2001 – 2012 in standaard wetenschappelijke tijdschrift  ->20 pt betrokken  -boedtesten, HbA1c voor en na  -follow-up minstens 3 maanden | 21 artikels en 1454 deelnemers:  -13 RCT  2009 Katagiri  2009 AL-zohrari  2012 Chen  2011 Sun  2008 O’Conell  2003 Rodrigues  2007 Jones  2005 Kiran  2001 Rocha  2002  Al-Mubarak  2011 Korormantzos  2012 Lin  2012 Moeintghavi  -8 non-RCT  2009 Santos  2010 Kardesler  2011 calabrese  2001 Stewart  2005 Promsudthi  2011 Ou & Li  2012 Auyeung  2007 Navarro-Sanchez | 1.CAL  2.PD  3.BoP  4.PI  5.#GE | 1.HbA1c  2.hs-CRP  3.IL-1β  4.IL-6  5.TNF-α | 14 studies rapporteerden ⇓ HbA1c  7 studies vonden dit resultaat niet  14/21 toonden significantie aan in daling van HbA1c dwz 66%:  -69% RCT  -62% non-RCT |
| 2.Amare Teshome | Effectiviteit van NSPT vs geen paro thearpie op HbA1c en FPG waarden in DM2 pt’en | -MEDLINE  -Cochrane library (central)  -EMBASE  -CINAHL  -manual search  sleutelwoorden:  1.[periodontaltherapy] AND[type 2 diabetes]  2. [periodontal disease]AND[type 2 diabetes mellitus]  3. [periodontal disease]AND [glycemic control]  4. [periodontal disease] AND [diabetes mellitis] | -RCT  -Engelse studies tussen 2005-2015  -alle pt hebben P en DM2  -follow-up 3mdn  -alle I-groep deelnemers kregen NSPT en controle groep kreeg niets | 7 artikels en 473 interventie groep + 467 controle groep deelnemers (totaal 940):  7 RCT:  2011 Koromantzos  2015 Kumar  2014 Kanduluru and Naganandini  2013 Engebretson  2014 Gay  2015 Kaur  2013 Telgi | 1.PPD  2.CAL | 1.HbA1c  2.FPG | Alle deelnemers aan interventie groep ontvingen SCL + RPL ± adjuvante therapie ( AB/mondspoeling)  In alle artikels werd een daling van HbA1c waargenomen. Gemiddelde reductie hieruit is 0,53%  Bescheiden impact heeft NSPT op glycemische controle  In 4 studies daalde ook FPG |
| 3.JE Botero | Effect van paro bh op HbA1c bij DM en P pt’en | -medline via pubmed  -embase  -cochrane database of systematic reviews  science direct  -google scolar  -scopus  -scielo | 1.systematic reviews met en zonder meta-analyses  2.artikels vergelijken NSPT met of zonder AB met controle groep (geen NSPT of verlaat of alleen supragingivale profylaxe)  3.HbA1c primaire outcome en FBG secundaire outcome  4.Engels/Spaans/Portugese artikels  5.artikels gepubliceerd tussen 1995-2015(juli) | 13 systematic reviews  2015 simpson  2015 Li  2014 wang  2014 Mauri-Obradors  2014 sun  2014 wang  2013 corbella  2013 engebretson  2013 sgolastra  2013 Liew  2010 Simpson  2010 Teeuw  2008 darre  2005 Janket  55 studies in totaal geïncludeerd met 39 RCT en 16 non-RCT |  |  | Reductie van HbA1c waarden werden aangetoond ( 0,23-1,03%) over 3 maanden na bh bij P en DM pt’en in 10/12 van reviews met meta-analyse en werden significant bevonden.  Daling van FBG van 0,69 tot 9,04 mg/dL in 3/ 12 studies waarvan 2 significant  Korte termijn studies met kleine sample size en hoge heterogeniteit suggeren dat paro bh de glycemische controle kan verbeteren na 3 mdn bij pt met DM2 en P. Lange termijn studies met grote sample size voorzien niet dat paro bh de glycemische waarden kan verbeteren |

 afdeling parodontologie

Kapucijnenvoer 7 blok a bus 7001

3000 LEUVEN, België  
tel. + 32 16 3 32483  
fax + 32 16 3 32484  
@kuleuven.be  
[www.kuleuven.be](http://www.kuleuven.be)