

Diabetes mellitus og oral sundhed

Professor Olav J. Bergmann

Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Odontologisk Institut, Afdeling for Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi & Anatomi, og Amtssygehuset i Herlev, Medicinsk Hæmatologisk Afdeling L

Resumé

WHO forudså allerede for ti år siden, at verden stod over for en global diabetesepidemi. Alene i Danmark findes der ca. 130.000 diagnosticerede diabetikere, og det skønnes, at yderligere 100.000 har sygdommen uden at vide det. Diabetes mellitus vil kunne manifestere sig i mundhulen ved nedsat spytksekretionshastighed, og længerevarende sukkersyge er relateret til forekomst af øget parodontalt fæstetab. Herudover vil der kunne forekomme glossodynii – antagelig som en manifestation af diabetisk neuropati – og sårhelingsevnen kan være nedsat. Omvendt synes tandrensning kombineret med antibakteriel behandling at kunne påvirke den metaboliske status ved sukkersyge. Der foreligger et behov for at klarlægge effekten af en målrettet tandplejeindsats hos patienter med diabetes mellitus.

WHO forudså allerede for ca. ti år siden, at verden stod over for en global diabetesepidemi. Man estimerede, at antallet af diabetikere ville stige fra 135 millioner i 1995 til 300 millioner i 2005. Denne forudsigtelse kan vise sig at blive sand, idet man i International Diabetes Federation har estimeret antallet til 177 millioner i 2001. Alene i Danmark findes der ca. 130.000 diagnosticerede diabetikere, og det skønnes, at yderligere 100.000 har sygdommen uden at vide det.

En mulig relation mellem diabetes mellitus og mundhulen har været kendt længe. Således postulerede *Niles* allerede i 1932, at tab af interstitiel alveoleknogle er en af de tidligste konsekvenser af diabetes mellitus.

Formålet med denne artikel er at redegøre for interaktionen mellem diabetes mellitus og mundhulen, dvs. dels hvorledes diabetes mellitus manifesterer sig i mundhulen, dels hvorvidt mundpleje kan påvirke reguleringen af diabetes mellitus.

Diabetes mellitus og mundhulen

Diabetes mellitus kan defineres som et syndrom karakteriseret ved hyperglykæmi, utilstrækkelig insulinsekretion, metaboliske abnormiteter i protein- og fedtstofskiftet og tendens til udvikling af mikrovaskulære, makrovaskulære og neurologiske komplikationer. Syndromet inddeles i type 1-diabetes (insulinkrævende diabetes mellitus) og i type 2-diabetes (ikkeinsulinkrævende diabetes). I Danmark er type 2-diabetes fem gange hyppigere forekommende end type 1-diabetes.

Der foreligger en række undersøgelser over den mulige relation mellem diabetes mellitus og henholdsvis spytksekretionshastighed, parodontitis, caries, sårheling og smertefulde tilstande i mundhulen.

Spytksekretionshastighed

Nedsat spytksekretionshastighed er en velkendt risikofaktor for udvikling af øget oral mikrobiel kolonisationstæthed og dermed en øget forekomst af specielt caries.

Flere forfattere har påvist en øget forekomst af en subjektiv fornemmelse af mundtørhed (xerostomi). Dette gælder for såvel type 1-diabetes, hvor *Moore et al* [1] fandt en prævalens på 16% blandt 406 patienter med mindst ti års diabetesvarighed, som for type 2-diabetes, hvor *Sandberg et al* [2] blandt 102 patienter med en gennemsnitlig sygdomsvarighed på 9,9 år og *Lin et al* [3] blandt 72 patienter med mindst ti års sygdomsvarighed fandt en hyppighed på henholdsvis 54% og 50%. En objektivisering heraf vha. spytksekretionshastighedsmålinger har kunnet bekræfte forekomsten af hyposalivation ved type 1-diabetes [1]. Ved type 2-diabetes kunne *Meurman et al* [4] i en kontrolleret undersøgelse af en kohorte af 45 type 2-diabetikere med ti års sygdomsvarighed ikke finde forskelle, hverken mht. ustimuleret eller stimuleret spytksekretionshastighed, hvorimod *Lin et al* [3] ved en scintigrafisk og kontrolleret undersøgelse af spytksekretionen kunne påvise en signifikant nedsat aktivitet hos en undergruppe af 36 (50%) patienter med xerostomi.

Årsagen til xerostomi og nedsat spytksekretionshastighed hos diabetikere er ukendt. *Moore et al* [1] fandt nedsat (ustimuleret) spytksekretionshastighed hos diabetikere med perifer neuropati, men relationen svækkes af, at patienter med neuropati hyppigere end andre diabetespatienter i undersøgelsen blev behandlet med xerogene farmaka. *Meurman et al* [4] har påvist en relation mellem nedsat (stimuleret) spytksekretionshastighed og autonom neuropati, et fund der dog ikke har kunnet bekræftes af andre [1].

Parodontitis

Parodontitis er blevet kaldt »den sjette komplikation ved diabetes mellitus« [5], en følgevirkning, som mht. alvorlighedsgrad dog ikke kan sammenlignes med sendiabetiske komplikationer som diabetisk makroangiopati, diabetisk nefropati, diabetisk neuropati og diabetisk retinopati.

En relation mellem parodontitis og diabetes mellitus er påvist ved både type 1- og type 2-diabetes (**Table 1**). Relationen er dog ikke entydig. For type 1-diabetes kunne *Sbordone et al* [9] i en prospektiv kontrolleret søkendeundersøgelse således ikke finde forskelle hverken mht. gingivitisgrad, forekomst af dybe pocher eller tab af knoglefæste. En svaghed ved under-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

søgelsen var dog et lille patientantal (n=16), at patienternes alder var lav (9-17 år), og at observationstiden kun var på tre år. Patienternes alder har vist sig at være relevant, fordi andre forfattere kun har fundet en relation mellem fæstetab og diabetes hos ældre, dvs. overvejende efter 40-års-alderen (Tabel 1).

Observationstiden er relevant, fordi andre forfattere har påvist en relation mellem diabetesvarighed – op til gennemsnitlig 29 år – og svær parodontitis (Tabel 1). Betydningen af parodontiets sygdomsgrad understreges af, at kun få forfattere finder en øget forekomst af gingivitis ved diabetes mellitus (Tabel 1).

Målgruppen for de talmæssigt to største undersøgelser [5, 10] var Pima-indianere, der som population er karakteriseret ved verdens højeste prævalens af type 2-diabetes. *Schlossman et al* [10] fandt ved en tværsnitsundersøgelse en med alderen stigende prævalens af fæstetab, og *Løe et al* [5] bekræftede dette ved et prospektivt undersøgelsesdesign, hvor der blev påvist en øget incidens af fæstetab med alderen hos type 2-diabetikere (Tabel 1).

Patogenesis bag en øget forekomst af parodontal infektion hos diabetikere er ukendt. En relation mellem avanceret

parodontitis og dårlig metabolisk diabeteskontrol (bedømt ved koncentrationen af glykeret hæmoglobin, HbA_{1c}) er fundet af nogle [11], men ikke af andre [1]. Andre muligheder er følger af nedsat spyttsekretionshastighed og øget vægtykkelse af kar i parodontiets mikrocirkulation, hvilket resulterer i et ændret stofskifte med deraf følgende skadelig ophobning af metabolitter og nedsat infektionsforsvar [12] samt ændret mikrobiel flora som følge af et forhøjet glukoseindhold i saliva. Dette gælder især en øget forekomst af *Staphylococcus epidermidis* og af *Capnocytophaga* [12].

Caries

Sandberg et al [2] fandt en øget forekomst af initial caries, men ikke af manifest caries hos type 2-diabetikere. Dette fund har imidlertid ikke kunnet bekræftes af en række andre forfattere [13]. Der foreligger således ikke sikre holdepunkter for, at der er en øget cariesaktivitet hos diabetespatienter. Dette understøttes af manglende konsensus om plakforekomst (Tabel 1) og af manglende konsensus om en øget forekomst af specielt *Streptococcus mutans* og af laktobaciller hos diabetespatienter [13].

Tabel 1. Diabetes mellitus og parodontium (ja/nej angiver statistisk signifikante forskelle).

Forfattere	Diabetes-type	Design	Antal/kontrolpersoner	Gingivitis	Plak (flader)	Mild (4/5 mm) parodontitis	Svær (>5 mm) parodontitis	Pochedybde ^a	Fæstetab	Tandtab
<i>Hugoson et al</i> , 1989 [6]	Type 1	Tværsnit, kontrolleret	154/ 77	Ja, 51-57% vs. 38%	Nej	Nej	Ja, ved lang diabetesvarighed (gennemsnitlig 29 år), 3% vs. 1%	?	Ja, kun hos 40-49-årige	Nej
<i>Thorstensson & Hugoson</i> , 1993 [7]	Type 1	Tværsnit, kontrolleret	83/99	Nej	Ja, hos 60-69-årige, 36% vs. 20%	Nej	Ja, hos 40-49-årige, 7% vs. 1%	?	Ja, kun hos 40-49-årige	Nej
<i>Firatli et al</i> , 1996 [8]	Type 1	Tværsnit, kontrolleret	77/77	Nej	Nej	Nej	Nej	Ja, 1,74 vs. 1,21 ^a	Ja, 2,40 vs. 1,53 ^a	?
<i>Sbordone et al</i> , 1998 [9]	Type 1	Prospektiv, kontrolleret	16/16	Nej ^b	Nej	Nej	Nej	?	Nej	?
<i>Schlossman et al</i> , 1990 [10]	Type 2	Tværsnit, kontrolleret	736/2.483	?	?	?	?	?	Ja, BLS ^c fra 97% til 7% vs. 79% til 2% med stigende alder	Ja, 0% til 21% vs. 0% til 58% tandløse med stigende alder
<i>Løe</i> , 1993 [5]	Type 2	Prospektiv, kontrolleret	693/1.487	?	?	?	?	?	Ja, 2,9 gange hyppigere	Ja, med stigende diabetesvarighed
<i>Collin et al</i> , 1998 [11]	Type 2	Tværsnit, kontrolleret	25/40	Nej	Nej	Nej	Nej	?	Ja (kun for »avanceret«)	Nej
<i>Sandberg et al</i> , 2000 [2]	Type 2	Tværsnit, kontrolleret	102/102	Ja, 41% vs. 27%	Ja, 49% vs. 32%	Ja, 8% vs. 5%	Nej	?	?	Nej

a) Gennemsnitsværdier i mm.

b) I kontrolgruppen faldt det mediale *sulcus bleeding index* efter et års og to års observation.

c) BLS: *bone loss score* (høj score ved få tænder med fæstetab).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 2. Parodontal behandling og diabetes mellitus.

Forfattere	Diabetestype	Design	Antal/ kontrol- personer	Behandlingstype	Antibiotika	Effekt? ^a
Aldridge <i>et al.</i> , 1995 [17]	Type 1 (mindst 1 års varighed)	Prospektivt over 6-8 uger, kontrolleret	16 + 12/ 15 + 10	Instruktion og tandrensning på dag 1	Nej	Nej. Ingen forskel i HbA _{1c} mellem studiegruppe og kontrolgruppe
Grossi <i>et al.</i> , 1997 [18]	Type 2	Prospektivt over 6 måneder, kontrolleret	113	Tandrensning på dag 1 + i 2 uger: ± klorhexidinskylning ± jodholdig skyllevæske ± vandskyllevæske	Ja, doxycyclin 100 mg peroralt eller placebo i 2 uger	Ja. Efter 3 måneder: reduktion af HbA _{1c} -niveauet med gennemsnitlig 0,5-0,9% fra dag 1 hos doxycyclinbehandlede. Efter 6 måneder: ingen forskel i forhold til dag 1
Iwamoto <i>et al.</i> , 2001 [19]	Type 2	Prospektivt over 4 uger, ukontrolleret	13	Tandrensning på dag 1, herefter en gang ugentligt i 3 uger	Ja, lokal applikation af minocyklin i alle pocher ved hver tandrensning	Ja, reduktion af HbA _{1c} -niveauet med gennemsnitlig 0,8%
Al-Mubarak <i>et al.</i> , 2002 [20]	Type 1 + type 2 (varighed ≥ 1 år)	Prospektivt over 12 uger, kontrolleret	26/26	Instruktion og tandrensning på dag 1 + skylning af alle pocher med vand 2 gange daglig efter hver tandbørstning	Nej	Nej. Ingen forskel i HbA _{1c} mellem studiegruppe og kontrolgruppe

a) Ja/nej angiver statistisk signifikante forskelle.

Sårheling

Sårheling er bl.a. afhængig af vækstfaktorer som *epidermal growth factor* (EGF). Det er vist, at patienter med diabetes har en reduceret forekomst af EGF i spyt [14]. I en kontrolleret undersøgelse [15] udført på mus med type 1-diabetes fandt man en nedsat EGF-koncentration i spyt og en nedsat heling af mekanisk inducerede tungesår.

Efterfølgende intervention i form af eksogent tilført EGF kunne øge helingshastigheden hos de diabetiske mus, men ikke hos de raske kontrolmus [15]. Effekten af eksogent tilført EGF er hidtil ikke afprøvet på diabetespatienter.

Mundhulesmerter

Den hyppigst forekommende sendiabetiske komplikation er neuropati, som kan ses hos mere end 50% af patienterne efter ti års sygdom [16]. En mulig oral manifestationsform heraf er glossodini, som Collin *et al* [16] kunne påvise hos 18% af en gruppe af type 2-diabetikere med 13 års sygdomsvarighed.

Mundhulen og diabetes mellitus

Det er velkendt, at infektion og især feber kan påvirke blod-sukkerniveauet ved diabetes mellitus. Dette rejser nødvendigvis det spørgsmål, om også parodontal inflammation kan påvirke den metaboliske status ved diabetes mellitus. Hypotesen er søgt afklaret indirekte gennem interventionsstudier. En gennemgang af disse studier viser (Tabel 2), at mekanisk tandrensning per se ikke påvirker den metaboliske status bedømt ved insulinbehov eller måling af HbA_{1c}, hvorimod mekanisk tandrensning kombineret med samtidig antibiotikabehandling (doxycyclin indtaget peroralt gennem 2 uger eller lokal applikation af minocyklin en gang ugentlig i fire uger) kan re-

ducere HbA_{1c}-niveauet i op til tre måneder. Det er uafklaret, hvorvidt den fundne effekt alene kan tilskrives den anvendte antibiotika.

Konklusion

Diabetes mellitus kan påvirke mundhulen på flere måder: 1) Op mod 50% får xerostomi efter ti års sygdomsvarighed, et fund, som kan underbygges gennem måling af spytksekretionshastighed eller ved spytkirtelscintigrafi, 2) parodontiet vil kunne påvirkes med alderen, især efter 40-års-alderen, i form af fæstetab, 3) salivas indhold af EGF er nedsat hos nogle diabetikere, et fund, der ifølge dyreforsøg åbner mulighed for påvirkning af en nedsat sårheling ved en eksogen tilførsel af EGF, 4) forekomst af glossodini kan være en manifestation af diabetisk neuropati, og 5) der er ikke holdepunkter for en øget cariesaktivitet.

Omvendt synes intervention i form af kombineret mekanisk tandrensning og antibakteriel behandling at kunne påvirke den metaboliske kontrol hos diabetespatienter. Der bør foretages randomiserede undersøgelser for at klarlægge effekten af en målrettet tandplejeindsats over for netop denne patientgruppe.

Korrespondance: Olav J. Bergmann, Medicinsk Hæmatologisk Afdeling L, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev. E-mail: olbe@herlevhosp.kbhamt.dk

Antaget: 28. april 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

This article is based on a study first published in the Danish Dental Journal 2004;108.

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens 20 numre. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

Litteratur

- Moore PA, Guggenheimer J, Etzel KR et al. Type 1 diabetes mellitus, and salivary flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92:281-91.
- Sandberg GE, Sundberg HE, Fjellstrom CA et al. Type 2 diabetes and oral health. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:27-34.
- Lin C-C, Sun S-S, Kao A et al. Impaired salivary function in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus with xerostomi. *J Diabet Complicat* 2002;16:176-9.
- Meurman JH, Collin H-L, Niskanen L et al. Saliva in non-insulin-dependent diabetic patients and control subjects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:69-76.
- Løe H. Periodontal disease. *Diabet Care* 1993;16:329-34.
- Hugoson A, Thorstensson H, Falk H et al. Periodontal conditions in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1989;16:215-23.
- Thorstensson H, Hugoson A. Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1993;20:352-8.
- Firatli E, Yilmaz O, Onan U. The relationship between clinical attachment loss and the duration of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in children and adolescents. *J Clin Periodontol* 1996;23:362-6.
- Sbordone L, Ramaglia L, Barone R et al. Periodontal status and subgingival microbiota of insulin-dependent juvenile diabetics: a 3-year longitudinal study. *J Periodontol* 1998;69:120-8.
- Schlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ et al. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assoc* 1990;121:532-6.
- Collin H-L, Uusitupa M, Niskanen L et al. Periodontal findings in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1998;69:962-6.
- Nishimura F, Takahashi K, Kurihara M et al. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. *Ann Periodontol* 1998;3:20-9.
- Collin H-L, Uusitupa M, Niskanen L et al. Caries in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:680-5.
- Oxford GE, Tayari I, Barfoot MD et al. Salivary EGF levels reduced in diabetic patients. *J Diabet Complicat* 2000;14:140-5.
- Nagy A, Nagashima H, Cha S et al. Reduced oral wound healing in the NOD Mouse Model for type 1 autoimmune diabetes and its reversal by epidermal growth factor supplementation. *Diabetes* 2001;50:2100-4.
- Collin H-L, Niskanen L, Uusitupa M et al. Oral symptoms and signs in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:299-305.
- Aldridge JP, Lester V, Watts TLP et al. Single-blind studies of improved periodontal health on metabolic control in Type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1995;22:271-5.
- Grossi SG, Skrepncinski FB, DeCaro T et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. *J Periodontol* 1997;68:713-9.
- Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M et al. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycosylated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2001;72:774-8.
- Al-Mubarak S, Ciancio S, Aljada A et al. Comparative evaluation of adjunctive oral irrigation in diabetics. *J Clin Periodontol* 2002;29:295-300.

Hæmoperikardium ved methotrexat-behandlet reumatoid arthritis

Overlæge Lars Ib Andersen & afdelingslæge Peter Appel Pallesen

Odense Universitetshospital, Thorax-kirurgisk Afdeling T

Pludselig opstået blødning i perikardiet ses oftest postoperativt efter thoraxkirurgi, i forbindelse med thoraxtraumer eller ved aortadissektioner [1]. Sjældnere årsager er akut myokardieinfarkt (AMI) og maligne lidelser [1]. Vi vil her meddele et tilfælde af pludseligt opstået livstruende blødning i perikardiet hos en patient med methotrexat-behandlet reumatoid arthritis (RA) og hypertension. Differentialdiagnoser og behandling diskuteres.

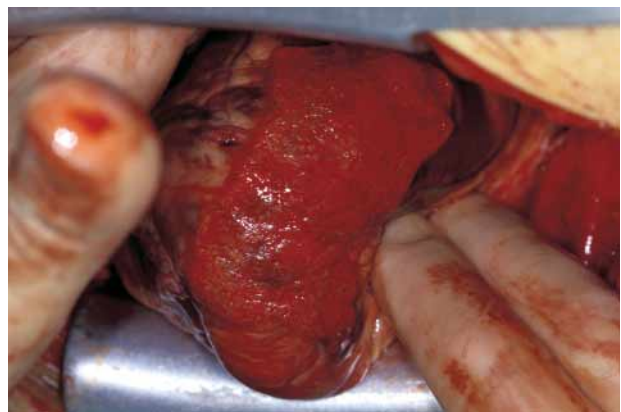
Sygehistorie

En 68-årig kvinde blev indbragt til skadestuen efter at være fundet bevidstløs i hjemmet uden at have haft forudgående symptomer. Ved ankomsten var hun ukontaktbar og i shock med et blodtryk på 80/50 mmHg, en puls på 58 og en ilt saturation på 97%. Patienten havde igennem adskillige år haft RA og var i behandling med methotrexat. Hun havde desuden hypertension, som var velbehandlet. Paraklinisk fandtes normal koagulationsstatus vurderet på hæmoglobin (6,7 mmol/l), trombocytter ($394 \times 10^9/l$), aktiveret partiel tromboplastintid (APTT) (32 s) og *international normalized ratio* (INR) (1,0).

Der blev foretaget transøsofageal ekkokardiografi (TEE),

CT af thorax med kontrast og torakal aortografi. Positive fund var perikardieansamling og hjertetamponade.

Mistanken om aortadissektion blev afkræftet ved sternotomi. Man fandt ca. 450 ml blod og koagler i perikardiet og blødning fra de epikardiale kar over posterolateralsiden af venstre ventrikel. Da oversynning ikke var mulig, foretog man i stedet hæmostasering med et nyt lægemiddel: TachoComb (humant fibrinogen, humant thrombin, bovint apptenin, equint kollagen), der havde god effekt (**Figur 1**). Det postope-



Figur 1. Hæmostatisk forsegling med TachoComb af en epikardial blødning fra den posterolaterale overflade af hjertet hos en patient med reumatoid arthritis og akut hæmoperikardium.