

Wpływ chlorheksydyny i cetylopirydyny na stan przyzębia u pacjentów z cukrzycą typu 1

Influence of chlorhexidine and cetylpyridine on periodontal status in patients with type 1 diabetes

¹ Katedra i Klinika Chirurgii Stomatologicznej i Periodontologii,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Department of Dental Surgery and Periodontology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii,

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Department of Internal Medicine and Diabetology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

DOI: <http://dx.doi.org/10.20883/df.2021.13>

STRESZCZENIE

Wstęp. Stan zapalny w obrębie tkanek przyzębia może być jednym z klinicznych objawów przewlekłego zapalenia w cukrzycy typu 1. Udowodniono, że przewlekła hiperglikemia i stres oksydacyjny prowadzą do zachwiania równowagi między bakteriami oportunistycznymi biofilmu i organizmem gospodarza, co skutkuje stanem infekcyjnym i możliwym zniszczeniem tkanek przyzębia. Złotym standardem w kontrolowaniu periopatogenów w biofilmie jest mechaniczne oczyszczanie rany wspomagane płukaniem jamy ustnej środkami chemicznymi.

Cel. Celem pracy była ocena wpływu diglukonianu chlorheksydyny i chlorku cetylopirydyny na stan przyzębia u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Materiał i metody. Do badania włączono 104 osoby w wieku 28 (IQR 23–38) lat z cukrzycą typu 1 trwająca 12 (8–18) lat, hemoglobina glikowana 8,21 (7,0–9,6)%. Przeprowadzono badanie kliniczne tkanek dziąseł. Pacjenci byli badani dwukrotnie – początkowo oraz po 14 dniach stosowania pasty do zębów z chlorheksydyną i cetylopirydyną.

Wyniki. Wystąpiły istotne zmiany wskaźników klinicznych stanu przyzębia przed i po zastosowaniu pasty (API przed 0,39 (0,25–0,67) vs API po 0,29 (0,21–0,43), $p = 0,04$; SBI przed 0,09 (0,05–0,18) vs SBI po 0,02 (0–0,057), $p = 0,003$; GI przed 0,95 (0,52–1) vs GI po 0,65 (0,26–1), $p = 0,0007$).

Słowa kluczowe: diglukonian chlorheksydyny; chlorek cetylopirydyny; stan przyzębia; cukrzyca typu 1.

ABSTRACT

Introduction. Periodontal inflammation may be one of the clinical symptoms of chronic inflammation in type 1 diabetes. Chronic hyperglycemia and oxidative stress have been shown to lead to an imbalance between opportunistic bacteria in the biofilm and the host, resulting in an infectious state and possible destruction of periodontal tissues. The gold standard in controlling the periopathogens in biofilm is mechanical debridement of the wound, assisted by rinsing the oral cavity with chemical agents.

Aim. The aim of the study was to evaluate the effect of chlorhexidine digluconate and cetylpyridine chloride on periodontitis in patients with type 1 diabetes.

Material and Methods. The study included 104 patients aged 28 (IQR 23–38) years with type 1 diabetes lasting 12 (8–18) years, glycosylated hemoglobin 8.21 (7.0–9.6)%. A clinical examination of the gum tissue was performed. The patients were examined twice - initially and after 14 days of using toothpaste with chlorhexidine and cetylpyridine.

Results. There were significant changes in the clinical indicators of periodontal status before and after the application of the paste (API before 0.39 (0.25–0.67) vs API after 0.29 (0.21–0.43), $p = 0.04$; SBI before 0.09 (0.05–0.18) vs SBI after 0.02 (0–0.057), $p = 0.003$; GI before 0.95 (0.52–1) vs GI after 0.65 (0.26–1), $p = 0.0007$).

Keywords: chlorhexidine digluconate; cetylpyridine chloride; periodontal condition; type 1 diabetes.

Wstęp

Podstawą cukrzycy typu 1 (T1D) jest autoimmunologiczne zapalenie prowadzące do zniszczenia ko-

mórek β wysp trzustkowych produkujących insulinę [1]. Przewlekła hiperglikemia oraz ostre wahania glikemii są związane z obecnością zapalenia o ni-

skim nasileniu i stresu oksydacyjnego [2]. Zaangażowanych w proces jest kilka szlaków patogennych, które obejmują aktywację szlaku kinazy białkowej C, tworzenie końcowych produktów glikacji, akumulację sorbitolu przez szlak reduktazy aldozowej, aktywację szlaku heksozaminy i szlaku polimerazy poliADP-rybozy [3]. Czas trwania hiperglikemii, działając jako czynnik proliferacji komórek i macierzy zewnątrzkomórkowej, skutkuje zaostrzeniem stresu oksydacyjnego, dalszą odpowiedzią zapalną, insulinoopornością i glikacją białek [4]. Objawia się to klinicznie dysfunkcją mikro- i makronaczywniową oraz rozwojem retinopatii, przewlekłej choroby nerek, neuropatii i chorób przyzębia [5].

Nasze badania wykazały, że infekcja w obrębie tkanek przyzębia może być jednym z klinicznych objawów przewlekłego zapalenia w cukrzycy typu 1 [6–8]. Jest dobrze udowodnione, że przewlekła hiperglikemia i stres oksydacyjny prowadzą do zachwiania równowagi między bakteriami oportunistycznymi biofilmu i organizmem gospodarza, co skutkuje stanem zapalnym i możliwym zniszczeniem tkanek przyzębia [7–9]. Z kolei przewlekła infekcja z aktywacją składników układu odpornościowego w tkance przyzębia jest źródłem wolnych rodników [10, 11]. Złotym standardem w kontrolowaniu periopatogenów w biofilmie jest mechaniczne oczyszczanie rany wspomaganie płukaniem jamy ustnej środkami chemicznymi. Chlorheksydyna (1:6-Di 4'-chlorofenilo-diguanido heksan (CHX) stosowana jako glukonian chlorheksydyny jest syntetycznym środkiem przeciwdrobnoustrojowym, wysoce skutecznym przeciwko szerokiej gamie mikroorganizmów. Chlorek cetylpirydynowy (CPC) jest czwartorzędowym związkiem amonowym, który ma umiarkowaną aktywność hamowania płytki nazębnej i równoważną aktywność przeciwbakteryjną do CHX [12]. Celem pracy była ocena wpływu diglukonianu chlorheksydyny i chlorku cetylpirydyny na stan kliniczny przyzębia u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono u pacjentów z T1D pod opieką Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii we współpracy z Kliniką Chirurgii Stomatologicznej i Periodontologii UM w Poznaniu w latach 2018–2020. etyki (nr 1066/15, 04.02.2016) i przeprowadzone zostało zgodnie z wytycznymi Deklaracji Helsińskiej w sprawie badań biomedycznych z udziałem ludzi. Wszyscy uczestnicy wyrazili pisemną świadomą zgodę przed włączeniem do badania. Spośród 112 pacjentów do badania włączono 104. Kryteriami wykluczenia były czas trwania

cukrzycy poniżej 5 lat, wiek powyżej 40 lat, cukrzycowa kwasica ketonowa w momencie włączenia i ciąża. Wszyscy pacjenci zostali poddani pełnemu badaniu przedmiotowemu z pomiarami antropometrycznymi. Pacjentów poddano badaniu stomatologicznemu dwukrotnie, na początku i po 2 tygodniach szczotkowania zębów pastą GUM Paroex zawierającą 0,06% diglukonianu chlorheksydyny + 0,05% chlorku cetylpirydynowego, uwzględniając co najmniej dwie dzienne sesje szczotkowania zębów trwających minimum 2 minuty. W tym czasie pacjentów proszono, aby nie zmieniali swoich nawyków higieny jamy ustnej. W ramach badania stomatologicznego zbadano stan przyzębia. Aby uniknąć potencjalnego błędu, jeden periodontolog ocenił stan przyzębia za pomocą sondy periodontologicznej WHO. W celu określenia stanu higieny oceniano wskaźnik dziąsłowy (GI) według Silnessa i Loe [13] oraz aproksymalny wskaźnik płytki nazębnej (API) według Lange [14]. Do badania aktywności procesu zapalnego w przyzębiu wykorzystano wskaźnik krwawienia szczeliny dziąsłowej (SBI) według Muhlemanna i Sona [15]. Do analizy statystycznej uzyskanych danych wykorzystano Statistica PL wersja 13.0. Za istotny statystycznie uznano poziom istotności $p < 0,05$. Test Kołmogorowa-Smirnowa wykazał, że rozkład uzyskanych danych różnił się istotnie statystycznie od rozkładu normalnego. Dlatego do dalszej analizy danych wykorzystano testy nieparametryczne. W analizie statystycznej zastosowano test U Manna-Whitneya oraz test rang Wilcoxon. Wyniki przedstawiono jako medianę i rozstęp międzykwartylowy (IQR).

Wyniki

Mediana wieku włączonych uczestników wyniosła 28 (IQR 23–38) lat, średni czas trwania cukrzycy 12 (IQR 8–18) lat. Kontrola metaboliczna cukrzycy wyrażana przez HbA1c nie była optymalna, ponieważ wartość docelowa HbA1c w cukrzycy typu 1 wyno-

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy (N = 104)

Table 1.

Zmienne	Mediana (IQR)
Wiek [lata]	28 (23–38)
Czas trwania cukrzycy [lata]	12 (8–18)
BMI [kg/m ²]	23,02 (21,4–26,1)
HbA1c [%]	8,21 (7,0–9,6)
Całkowity cholesterol [mg/dl]	179 (152–201)
LDL-Cholesterol [mg/dl]	82 (69–112)
HDL-Cholesterol [mg/dl]	66 (57–78)
Trójglicerydy [mg/dl]	81 (61–108)

si poniżej 6,5%, chociaż u niektórych osób wartość docelowa może być modyfikowana (**Tabela 1**). Badana grupa nie była otyła; jednak niektórzy badani mieli nadwagę. Ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy koreluje z metaboliczną kontrolą choroby i wzrasta wraz ze wzrostem poziomu hemoglobiny glikowanej. Dlatego podzieliliśmy grupę badaną na dwie grupy według mediany HbA1c (za próg podziału przyjęto HbA1c 8%). Nie było

różnic w wieku, czasie trwania cukrzycy, poziomie białka C-reaktywnego, cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i cholesterolu HDL między podgrupami. Grupa HbA1c > 8% miała istotnie wyższy poziom trójglicerydów ($p = 0,02$) (**Tabela 2**). Wystąpiły istotne zmiany wskaźników klinicznych stanu przyzębia przed i po zastosowaniu pasty (API przed 0,39 (0,25–0,67) vs API po 0,29 (0,21–0,43), $p = 0,04$; SBI przed 0,09 (0,05–0,18) vs SBI po 0,02

Tabela 2. Porównanie podgrup według mediany wartości HbA1c w grupie badanej. Test U Manna-Whitneya

Table 2.

N = 104	HbA1c ≤ 8%	HbA1c > 8%	p
Wiek [lata]	26 (21–36)	27 (22–37)	0,6
Czas trwania cukrzycy [lata]	13 (7–18)	12 (11–18)	0,9
BMI [kg/m ²]	23,02 (21,2–27,1)	23,22 (22,–24,8)	0,8
Całkowity cholesterol [mg/dl]	181 (136–201)	187 (175–198)	0,4
LDL-Cholesterol [mg/dl]	88 (52,5–129,1)	97,3 (87,7–104,1)	0,5
HDL-Cholesterol [mg/dl]	70 (62–79)	65 (59–75)	0,6
Trójglicerydy [mg/dl]	75 (47,9–90,4)	99 (72–126)	0,01

Tabela 3. Porównanie wskaźników klinicznych stanu przyzębia przed i po zastosowaniu pasty do zębów. Test rang znaków Wilcoxon

Table 3.

Przed	Mediana (IQR)	Po	Mediana (IQR)	p
API I	0,39 (0,25–0,67)	API II	0,29 (0,21–0,43)	0,04
SBI I	0,09 (0,05–0,18)	SBI II	0,02 (0–0,057)	0,003
GI I	0,95 (0,52–1)	GI II	0,65 (0,26–1)	0,0007

API I – aproksymalny wskaźnik płytki nazębnej przed nałożeniem pasty do zębów, SBI I – wskaźnik krwawienia szczeliny dziąsłowej przed nałożeniem pasty do zębów, GI I – wskaźnik dziąsłowy przed nałożeniem pasty do zębów, API II – aproksymalny wskaźnik płytki nazębnej po nałożeniu pasty do zębów, SBI II – wskaźnik krwawienia szczeliny dziąsłowej po nałożeniu pasty do zębów, GI II – wskaźnik dziąsłowy po nałożeniu pasty do zębów.

Tabela 4. Porównanie wskaźników klinicznych stanu przyzębia przed i po zastosowaniu pasty do zębów w podgrupach HbA1c ≤ 8% i HbA1c > 8%. Test rang znaków Wilcoxon

Table 4.

HbA1c ≤ 8%				
Przed	Mediana (IQR)	Po	Mediana (IQR)	p
API I	0,39 (0,21–0,64)	API II	0,25 (0,19–0,4)	0,01
SBI I	0,06 (0,05–1,13)	SBI II	0,04 (0,035–0,07)	0,02
GI I	0,85 (0,43–1)	GI II	0,67 (0,42–1)	0,04
HbA1c > 8%				
Przed	Mediana (IQR)	Po	Mediana (IQR)	p
API I	0,29 (0,25–0,64)	API II	0,28 (0,15–0,38)	0,07
SBI I	0,07 (0,04–0,13)	SBI II	0 (0–0,07)	0,02
GI I	0,85 (0,39–1)	GI II	0,51 (0,23–1)	0,04

(0–0,057), $p = 0,003$; GI przed 0,95 (0,52–1) vs GI po 0,65 (0,26–1), $p = 0,0007$) (**Tabela 3**). Zmiany te były nadal istotne w analizie podgrup $8\% \leq \text{HbA1c} < 8\%$ z wyjątkiem API w grupie $\text{HbA1c} > 8\%$ (**Tabela 4**).

Dyskusja

Zastosowana w badaniu pasta do zębów jest jedną z niewielu dostępnych na rynku, zawierającą dwa najskuteczniejsze chemiczne środki przeciwdrobnoustrojowe – 0,06% diglukonian chlorheksydyny + 0,05% chlorek cetylopirydyniowy. Takie synergistyczne połączenie jest w stanie znacząco zmniejszyć o około 60% aktywność metaboliczną biofilmu i zmniejszyć o około 96–99% całkowitą liczebność bakterii [16]. Sugeruje się, że połączenie CHX i CPC pozwala na zmniejszenie stężenia środków chemicznych, zmniejszając tym samym ich skutki uboczne, takie jak przebarwienia zębów, pieczenie jamy ustnej i cytotoksyczność [17, 18]. Wyniki naszego badania potwierdzają skuteczność stosowanej pasty do zębów na stan kliniczny tkanek przyzębia u pacjentów z cukrzycą typu 1 po dwutygodniowym okresie szczotkowania i sugerują, że CHX z CPC może być skutecznym inhibitorem kolonizatorów biofilmu i może nie wykazywać skutków obocznych wobec dziąseł. Istotnym było, aby pacjenci nie zmieniali swoich nawyków higienicznych w czasie badania [19]. Wartości wszystkich wskaźników klinicznych związanych z higieną jamy ustnej oraz klinicznych objawów stanu zapalnego były statystycznie niższe po zastosowaniu pasty do zębów. Analiza podgrup z HbA1c poniżej i powyżej 8% wykazała istotne zmiany wskaźników zapalenia przyzębia w obu grupach. Może to sugerować, że działanie przeciwzapalne jest klinicznie skuteczne u pacjentów, którzy nie osiągają ogólnego celu dobrej kontroli metabolicznej. Jednak kontrola poziomu higieny (API) nie uległa znaczącej poprawie u osób z $\text{HbA1c} > 8\%$. Przewlekła hiperglikemia, fluktuacje glukozy oraz wysokie HbA1c są związane z rozwojem powikłań nerwowo-naczyniowych objawiających się klinicznie retinopatią, niewydolnością nerek lub neuropatią. W tych warunkach dochodzi do aktywacji kilku patofizjologicznych szlaków metabolicznych.

Wszystkie mechanizmy łączące hiperglikemię z upośledzoną funkcją i strukturą ściany naczyniowej nie są jeszcze w pełni poznane. Badania eksperymentalne wykazują, że właściwości wielu komórek zmieniają się pod wpływem stężonych roztworów glukozy, zwłaszcza komórek śródbłonka, leukocytów, płytek krwi. Białko transportujące glukozę GLUT 1 bierze udział w napływie glukozy do tych komórek, a jego aktywność nie jest obniżo-

na z powodu zmian stężenia glukozy [20]. W efekcie wszelkie wahania stężenia glukozy we krwi prowadzą do zaburzeń jej transportu wewnątrzkomórkowego i metabolizmu. W komórkach metabolizm glukozy zachodzi poprzez kilka szlaków metabolicznych (szlak glikolityczny, pentozowy, heksozaminowy i polioliowy). W warunkach hiperglikemii nasileniu metabolizmu glukozy w komórkach śródbłonka, granulocytach, monocytach i płytkach krwi towarzyszy zwiększona produkcja reaktywnych form tlenu [21, 22]. Prawidłowe leczenie cukrzycy i osiągnięcie docelowych wartości glikemii pozwala na obniżenie stężenia wybranych markerów stresu oksydacyjnego [23]. Stwierdzono również, że periopatogeny, takie jak *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, są powiązane z różnymi metabolitami lipidów. *T. forsythia* i *P. gingivalis* miały istotny związek z HDL-35, podczas gdy surowicze IgG1 przeciwko *T. forsythia* były związane z trójglicerydami [24]. Patogeny te są związane z zapaleniem przyzębia, które stosunkowo rzadko występuje u młodych dorosłych z T1D [25].

Nasze badanie ma kilka ograniczeń, o których należy wspomnieć. Wybrany 14-dniowy okres stosowania pasty do zębów został oparty na doświadczeniu autorów, ponieważ nie ma wytycznych dotyczących czasu trwania i zalecanej częstotliwości stosowania pasty do zębów. Nie byliśmy również w stanie zweryfikować przestrzegania przez uczestników regularnego stosowania pasty do zębów, co może mieć wpływ na wyniki. Wreszcie, wadą może być zasięg naszego badania ograniczający się do jednego ośrodka.

Wnioski

Właściwa higiena jamy ustnej wsparta odpowiednimi środkami o właściwościach przeciwbakteryjnych może pozytywnie wpływać na stan przyzębia i zmniejszać wskaźniki zapalenia przyzębia u osób z cukrzycą typu 1 oraz przy ścisłej kontroli HbA1c . Rosnący poziom HbA1c wpływa na wartość tych wskaźników (SBI, GI), które związane są z procesem zapalnym związanym z powikłaniami mikronaczyniowymi typowymi dla cukrzycy. Potrzebne są dalsze badania, aby ocenić długoterminowe skutki regularnego stosowania pasty do zębów zawierającej chlorheksydynę i cetylopirydynę w ogólnym wyrównaniu metabolicznym cukrzycy.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

- [1] Novotna M, Podzimek S, Broukal Z, Lencova E, Dusko-va J. Periodontal Diseases and Dental Caries in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Mediat. Inflamm.* 2015;2015:379626.
- [2] Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: Role of inflammation. *Annals of Periodontology.* 2001;6(1):125–137. <https://doi.org/10.1902/annals.2001.6.1.125>.
- [3] Li J, Huang M, Shen X. The association of oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in diabetic patients with hyperglycemic crisis. *J. Diabetes Complicat.* 2014;28:662–666.
- [4] Brownlee, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414:813–820.
- [5] Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA.* 2002;288:2579–2588.
- [6] Lankin V, Tikhaze, A. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Atherosclerosis and Diabetes Mellitus: A Personal Look Back on 50 Years of Research. *Curr. Aging Sci.* 2017;10:18–25.
- [7] Leopold JA, Loscalzo, J. Oxidative mechanisms and atherothrombotic cardiovascular disease. *Drug Discov. Today Ther. Strat.* 2008;5:5–13.
- [8] Galle J, Hansen-Hagge T, Wanner C, Seibold, S. Impact of oxidized low density lipoprotein on vascular cells. *Atherosclerosis.* 2006;185:219–226.
- [9] Haidara MA, Yassin HZ, Rateb M, Ammar H, Zorkani MA. Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetes mellitus. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2006;4:215–227.
- [10] Al-Shammari KF, Al-Ansari JM, Moussa NM, Al-Arouj M, Wang HL. Association of periodontal disease severity with diabetes duration and diabetic complications in patients with type 1 diabetes mellitus. *J. Int. Acad. Periodontol.* 2006;8(4):109–114.
- [11] Davies MJ. Protein oxidation and peroxidation. *Biochem. J.* 2016;473:805–825.
- [12] Lipski J, Duda-Sobczak A, Napierala M, Florek E, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Wyganowska-Swiatkowska, M. Influence of Chlorhexidine and Cetylpyridine on Periodontal Status and Indicators of Oxidative Stress in Patients with Type 1 Diabetes. *Antioxidants.* 2021;10:1732.
- [13] Silness J, Löe, H. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol. Scand.* 1963;21:533–551.
- [14] Lange DE, Plagmann HC, Eenboom A, Promesberger, A. Clinical methods for the objective evaluation of oral hygiene. *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 1977;32:44–47.
- [15] Mühlemann HR, Son, S. Gingival sulcus bleeding—A leading symptom in initial gingivitis. *Helvetica Odontol. Acta.* 1971;15:107–113.
- [16] Basrani B, Lemonie, C. Chlorhexidine gluconate. *Aust. Endod. J.* 2005;31:48–52.
- [17] Miranda, SLF, Damecano JT, Faveri M, Figueiredo LC, Soares, GMS, Feres M, Bueno-Silva, B. In Vitro Antimicrobial Effect of Cetylpyridinium Chloride on Complex Multi-species Subgingival Biofilm. *Braz. Dent. J.* 2020;31:103–108.
- [18] Sreenivasan P, Haraszthy V, Zambon, J. Antimicrobial efficacy of 0.05% cetylpyridinium chloride mouthrinses. *Letts. Appl. Microbiol.* 2012;56:14–20.
- [19] Bastendorf KD, Strafela-Bastendorf N, Lussi, A. Mechanical Removal of the Biofilm: Is the Curette Still the Gold Standard? *Oral Biofilm.* 2021;29:105–118.
- [20] Lipinski, B. Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus. *J. Diabetes Complicat.* 2001;15:203–210.
- [21] Telci A, Cakatay U, Salman S, Satman I, Sivas, A. Oxidative protein damage in early stage Type 1 diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2000;50:213–223.
- [22] Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, Knight AR, Taylor EL, Oettrich J, Ruskovska T, et al. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxid. Redox. Signal.* 2015;23:1144–1170.
- [23] Dahiya P, Kamal R, Gupta R, Bhardwaj R, Chaudhary K, Kaur, S. Reactive oxygen species in periodontitis. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2013;17:411–416.
- [24] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405–412.
- [25] Kim J, Amar, S. Periodontal disease and systemic conditions: A bidirectional relationship. *Odontology.* 2006;94:10–21.

Zaakceptowano do edycji: 2022-01-26
Zaakceptowano do publikacji: 2022-01-26

Adres do korespondencji:
– nie podano –