

Добровинська О.В.<sup>1</sup>, Хлебас С.В.<sup>2</sup>, Мазур П.В.<sup>2</sup>, Слободяник-Коломоєць М.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

## Взаємозв'язок цукрового діабету і захворювань тканин пародонта

**Резюме.** *Взаємозв'язок патологічних процесів, що розвиваються в різних органах і системах організму, залишається однією із складних і до кінця не вирішених проблем клінічної медицини. У статті подано огляд літератури, що містить сучасні погляди на етіологію та патогенез запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта та їхній зв'язок з ендокринною патологією, а саме з цукровим діабетом. Наведено сучасні дані про роль пародонтопатогенної мікрофлори в патогенезі цукрового діабету. Поєднаний перебіг соматичної та стоматологічної патології вимагає від стоматологів та ендокринологів спільних зусиль щодо профілактики загальних факторів ризику.*

**Ключові слова:** *цукровий діабет; інсулінорезистентність; прозапальні і катаболічні цитокіни; інтерлейкін-1 $\beta$ ; інтерлейкін-6; фактор некрозу пухлини  $\alpha$ ; простагландин E2; C-реактивний білок*

Стрімке зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД) у кінці ХХ та на початку ХХІ століття свідчить про глобальну епідемію цієї недуги. Згідно з висновками фахівців ВООЗ та Міжнародного інституту з дослідження діабету, на нас чекає глобальна катастрофа, яку вже називають наступною кризою охорони здоров'я ХХІ століття. Діабет може вперше за 200 років зменшити середню тривалість життя людей. І якщо ще 30 років тому чисельність хворих на цукровий діабет у світі не перевищувала 30 мільйонів людей, то сьогодні ця цифра вже стрімко наближається до 450 мільйонів.

Очікується, що до 2040 року загальна поширеність ЦД зросте до 642 млн випадків, з яких 578 млн осіб у всьому світі будуть хворіти на ЦД 2-го типу. ЦД 2-го типу зазвичай зустрічається у дорослих, проте захворювання все частіше спостерігається у дітей і підлітків. Збільшення числа людей із надмірною масою тіла або ожирінням, у тому числі дітей, ймовірно, ключовий фактор прогнозованого зростання кількості хворих на діабет [9].

Захворювання ротової порожнини є одними з багатьох ускладнень, від яких страждають пацієнти з цукровим діабетом, включно з ускладненим перебігом захворювань тканин пародонта, множинним карієсом

зубів, дисфункцією слиновиділення, уповільненим загоєнням ран, кандидозом, глоситами, галітозом і червоним плоским лишаєм.

**Цукровий діабет** — це група ендокринних захворювань, що розвиваються внаслідок абсолютної чи відносної недостатності гормону інсуліну, появи інсулінорезистентності, внаслідок чого виникає гіперглікемія — стійке підвищення рівня глюкози крові.

**Цукровий діабет 1-го типу** — це автоімунне захворювання, яке характеризується абсолютним дефіцитом інсуліну.

При цукровому діабеті 1-го типу (раніше його називали інсулінозалежним діабетом або юнацьким діабетом) імунна система організму атакує клітини підшлункової залози, що виробляють інсулін, і більше ніж 90 % з них остаточно руйнуються. Таким чином, підшлункова залоза виробляє мало інсуліну або взагалі не виробляє його. Лише приблизно від 5 до 10 % усіх людей з діабетом мають захворювання 1-го типу. У більшості людей із діабетом 1-го типу хвороба розвивається до 30 років, хоча може розвинути й пізніше.

Вважається, що якийсь фактор навколишнього середовища — можливо, вірусна інфекція або фактор

харчування в дитинстві чи ранньому дорослому віці — змушує імунну систему руйнувати клітини підшлункової залози, що виробляють інсулін. Генетична схильність робить деяких людей більш сприйнятливими до факторів навколишнього середовища [3].

**Цукровий діабет 2-го типу** — гетерогенне захворювання, яке характеризується відносним, помірним дефіцитом інсуліну та/або інсулінорезистентністю. Частіше зустрічається після 40 років. Ожиріння є головним фактором ризику розвитку діабету 2-го типу, і від 80 до 90 % людей із цим розладом мають надмірну масу тіла або ожиріння [11].

Певні захворювання та ліки можуть впливати на те, як організм використовує інсулін, і призвести до діабету 2-го типу.

Приклади поширених станів, які призводять до порушення використання інсуліну:

- високий рівень кортикостероїдів (найчастіше через використання кортикостероїдних препаратів, таких як преднізон, або при синдромі Кушинга);
- вагітність (гестаційний діабет).

Цукровий діабет також може виникнути у людей з надлишковим виробленням гормону росту (акромегалія) і з певними гормоносекретуючими пухлинами. Тяжкий або рецидивуючий панкреатит та інші захворювання, які безпосередньо пошкоджують підшлункову залозу, можуть призвести до діабету.

#### **Симптоми високого рівня глюкози в крові:**

- підвищена спрага;
- почастішання сечовипускання;
- підвищений голод;
- затуманений зір;
- сонливість;
- нудота;
- зниження толерантності до фізичних навантажень.

Але ЦД часто перебігає безсимптомно і виявляється випадково. Наприклад, в 50 % випадків ЦД 2-го типу виявляють на 5–7-му році захворювання, тому у 20–30 % пацієнтів на момент виявлення ЦД 2-го типу вже є мікросудинні ураження: ретинопатія, нефропатія, невропатія, синдром діабетичної стопи [5].

Сьогодні як критерії для встановлення діагнозу «цукровий діабет» використовують критерії Американської асоціації з діабету (табл. 1).

**Таблиця 1. Критерії цукрового діабету**

<b>НbA1c</b>	≥ 6,5 %
<b>Глюкоза крові натще</b>	≥ 7,0 ммоль/л
<b>Пероральний глюкозо-толерантний тест*</b>	≥ 11,0 ммоль/л
<b>Випадкове значення глюкози плазми</b>	≥ 11,0 ммоль/л

**Примітка: \*** — рівень глюкози плазми крові через 2 години після прийому 75 г глюкози.

Необхідно зауважити, що Американська асоціація клінічних ендокринологів рекомендує вважати НbA1c додатковим, а не основним діагностичним критерієм цукрового діабету.

Якщо результати визначення глюкози крові натще, НbA1c або глюкозотолерантного тесту непереконливі, то рекомендовано повторити той тест, що викликає сумніви. Однак перевищення діагностичних порогів у будь-яких двох тестах свідчить про наявність цукрового діабету.

Захворювання ротової порожнини є одними з багатьох ускладнень, від яких страждають пацієнти з цукровим діабетом, включно із захворюваннями тканин пародонта, карієсом зубів, кандидозним стоматитом, дисфункцією слиновиділення (ксеростомія), уповільненим загоєнням ран, аномаліями язика, галітозом і червоним плоским лишаєм.

Більшість дослідників визнають тісний патогенетичний зв'язок між запальними захворюваннями тканин пародонта та загальносоматичною патологією. Метааналіз досліджень, що вивчають взаємозв'язок захворювань тканин пародонта з цукровим діабетом, продемонстрував, що ризик виникнення генералізованого пародонтиту збільшується приблизно в 3 рази в осіб з цукровим діабетом порівняно з особами без ендокринної патології [10]. У 2003 році Американська асоціація ендокринологів визнала, що генералізований пародонтит часто зустрічається у людей з цукровим діабетом [18].

За даними літературних джерел відомо, що саме захворювання тканин пародонта можуть призводити до виникнення інсулінорезистентності на патогенетичному рівні [8].

Інсулінорезистентність — це стан, при якому відбувається зниження дії інсуліну на тканини тіла при нормальній концентрації інсуліну в плазмі. Захворювання тканин пародонта — це інфекційні захворювання, викликані пародонтопатогенними, опортуністичними бактеріями, об'єднаними в біоплівку, яка забезпечує життєздатність, збереження складу її мікроорганізмів і збільшення загальної популяції [1, 2]. Найбільш поширеним серед запально-дистрофічних захворювань пародонта є генералізований пародонтит, при якому відбувається накопичення мікробного нальоту, формування біоплівки на поверхні зубів та суттєва зміна мікробного пейзажу з переважанням пародонтопатогенної флори (наприклад, грамнегативних анаеробів), з подальшим розвитком запальних і специфічних імунних реакцій. Запалення є первинною відповіддю, яка виникає до активації імунної системи. Підвищена міграція макрофагів і лімфоцитів у вогнище ураження при запальних процесах у пародонті викликає імунологічні реакції за участю цитокінів. Підвищується секреція прозапальних і катаболічних цитокінів, у першу чергу активаторів інтерлейкінів (ІЛ-1β, ІЛ-6), фактора некрозу пухлини α (TNF-α), простагландину E2, С-реактивного білка [2].

Ослаблення захисних сил організму, порушення клітинного та гуморального імунітету сприяє активізації пародонтопатогенів та їх більш глибокому проникненню у тканини пародонта. Запальні

та імунні процеси у тканинах пародонта, що виникають у відповідь на мікробну інвазію, набувають хронічного перебігу. У свою чергу, хронічний вплив медіаторів запалення, а саме TNF- $\alpha$ , знижує рівень білків GLUT4, серинового фосфорилування субстрату інсулінового рецептора-1 (IRS-1), які в кінцевому підсумку інгібують рецептори інсуліну [9]. Для компенсації цього при інсулінорезистентності збільшується вироблення інсуліну бета-клітинами острівців Лангерганса, що призводить до гіперінсулінемії. Потужність бета-клітин підшлункової залози, що виробляють інсулін, не є нескінченною. Поступово функціонування бета-клітин знижується, що призводить до зменшення вироблення інсуліну, і стан прогресує до порушення толерантності до глюкози, а згодом — до цукрового діабету 2-го типу [10].

## Висновки

На сьогодні проблема захворювань тканин пародонта залишається в центрі уваги вчених і є актуальною у стоматології у зв'язку із значною їх поширеністю. Основне місце в структурі захворюваності тканин пародонта посідає генералізований пародонтит, розвиток якого пов'язаний з порушенням балансу мікрофлори порожнини рота та ослабленням функцій місцевих та загальних механізмів захисту організму. Хронічний перебіг запальних та імунних реакцій тканин пародонта та слизової оболонки порожнини рота зумовлює синтез каскаду прозапальних і проостеопоротичних цитокінів. Пацієнти з цукровим діабетом повинні бути поінформовані про ці ускладнення, рекомендується підтримувати гігієну ротової порожнини та регулярно відвідувати ендокринолога і стоматолога. Профілактика захворювань тканин пародонта, раннє виявлення та належне лікування можуть бути лише у рамках міждисциплінарного підходу.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Бурак Р.В., Слободяник М.В., Позур Т.П. Стоматологічна допомога пацієнтам з серцево-судинними захворюваннями. *Oral and General Health*. 2022. Т. 3. № 3. С. 16-20.
2. Вітовський Р.М., Мазур І.П., Слободяник М.В. Поширеність пародонтопатогенної мікрофлори в пацієнтів із клапанною патологією серцево-судинної системи. *Сучасна стоматологія*. 2018. № 2. С. 24-30.
3. Вітовський Р.М., Мазур І.П., Слободяник М.В., Мартищенко І.В. Взаємозв'язок патології серцево-судинної системи і захворювань тканин пародонта. *Вісник серцево-судинної хірургії*. 2018. № 1. С. 72-78.
4. Мазур І.П., Слободяник М.В. Системные антибактериальные препараты в пародонтологии. *Современная стоматология*. 2016. № 1. С. 42-46
5. Мазур І.П., Левченко А.-О.Ю., Слободяник М.В., Мазур П.В. Сучасні підходи до лікування захворю-

вань пародонта з використанням препарату місцевої дії з протизапальними та антибактеріальними властивостями. *Oral and General Health*. 2022. Т. 3. № 3. С. 49-53.

6. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 7th edition, 2015. Available at: <https://www.idf.org/idf-diabetes-atlas-seventh-edition> (Accessed 18 December 2015).
7. Rahnuma Ahmad, Mainul Haque. *Oral Health Messiers: Diabetes Mellitus Relevance*. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2021. 14. 3001-3015. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S318972>.
8. American Diabetes Association 2022. 9. *Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes — 2022*. *Diabetes Care*. Vol. 2022. 45 (Suppl. 1).
9. Bloomgarden Z. *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30 (2). P. 423-31.
10. Довідник клінічної ендокринології. За ред. М.Д. Тронька, О.В. Большової. Київ, 2020.
11. Guthmiller J.M., Novak K.F. *Periodontal diseases*. ASM Press, 2002. Chapter 8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2496/>. Accessed April 17, 2021.
12. Tsaousoglou P., Nietzsche S., Cachovan G., Sculean A., Eick S. *Antibacterial activity of moxifloxacin on bacteria associated with periodontitis within a biofilm*. *J. Med. Microbiol*. 2014. Vol. 63(Pt 2). P. 284-292. doi: 10.1099/jmm.0.065441-0.
13. Jünemann S., Prior K., Szczepanowski R., et al. *Bacterial community shift in treated periodontitis patients revealed by ion torrent 16S rRNA gene amplicon sequencing*. *PLoS One*. 2012. Vol. 7(8). e41606. doi: 10.1371/journal.pone.0041606.
14. Hajishengallis G., Liang S., Payne M.A., et al. *Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement*. *Cell Host Microbe*. 2011. Vol. 10(5). 497-506. doi: 10.1016/j.chom.2011.10.006.
15. Mussbacher M., Salzmann M., Brostjan C., et al. *Cell type-specific roles of NF- $\kappa$ B linking inflammation and thrombosis*. *Front. Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 85. doi: 10.3389/fimmu.2019.00085.
16. Iba T., Levy J.H. *Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis*. *J. Thromb. Haemost*. 2018. Vol. 16 (2). P. 231-241. doi: 10.1111/jth.13911
17. Rejnmark L. *Bone effects of glitazones and other anti-diabetic drugs*. *Curr. Drug Saf*. 2008. Vol. 3(3). P. 194-8. doi: 10.2174/157488608785699478.
18. Vianna et al. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2017. Vol. 9. P. 75. DOI: 10.1186/s13098-017-0274-5.
19. Schwartz A.V., Sellmeyer D.E., Vittinghoff E., et al. *Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults*. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2006. 91(9). 3349-54. doi: 10.1210/jc.2005-2226.
20. Bosi E., Camisasca R.P., Collober C., Rochotte E., Garber A.J. *Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin*. *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30(4). P. 890-5. doi: 10.2337/dc06-1732.

Отримано/Received 10.02.2023

Рецензовано/Revised 24.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 02.03.2023 ■

O.V. Dobrovynska<sup>1</sup>, S.V. Khlyebas<sup>2</sup>, P.V. Mazur<sup>2</sup>, M.V. Slobodanyk-Kolomojets<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Correlation between diabetes and periodontal diseases

**Abstract.** The relationship of pathological processes that develop in various organs and systems of the body remains one of the complex and unsolved problems of clinical medicine. The article presents a review of the literature containing modern views on the etiology and pathogens of inflammatory dystrophic diseases of periodontal tissues and their correlation with endocrine pathology, namely diabetes. Current data on the role of periodontal pathogenic

microflora in the pathogenesis of diabetes are presented. A combined course of somatic and dental pathology requires dentists and endocrinologists to make joint efforts to prevent common risk factors.

**Keywords:** diabetes; insulin resistance; anti-inflammatory and catabolic cytokines; interleukin-1 $\beta$ ; interleukin-6; tumor necrosis factor  $\alpha$ ; prostaglandin E2; C-reactive protein