

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2023.10.010

· 综述 ·

牙周炎对糖尿病的影响——基于队列研究的综述

戴安娜, 丁佩惠

浙江大学医学院附属口腔医院, 浙江大学口腔医学院, 浙江省口腔疾病临床医学研究中心, 浙江省口腔生物医学研究重点实验室, 浙江大学癌症研究院, 浙江 杭州(310000)

【摘要】 牙周炎是以菌斑生物膜为始动因素的发生于牙齿支持组织的炎症, 与众多全身系统性疾病息息相关, 其中对于牙周炎和糖尿病关系的报道最为广泛。队列研究是探讨疾病病因的重要临床研究方法, 大规模、规范设计的前瞻性队列研究证据强度较高, 可为牙周炎对糖尿病患者血糖控制、发病情况以及并发症的发生率的影响提供临床证据。牙周炎与血糖控制恶化存在关联, 目前有中等强度的证据表明, 与不进行牙周治疗相比, 牙周非手术治疗可以显著改善伴牙周炎的糖尿病患者的血糖水平; 牙周炎的存在对糖尿病的发病情况在不同人口背景的研究中缺乏一致性结论, 而牙周炎对糖尿病并发症的发生率的影响的证据相对有限, 需要良好设计的队列研究以提供高质量的循证医学证据。

【关键词】 牙周炎; 糖尿病; 队列研究; 血糖控制; 糖化血红蛋白; 发病率; 糖尿病并发症; 混杂因素; 优势比; 相对危险度

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2023)10-0751-05

【引用著录格式】 戴安娜, 丁佩惠. 牙周炎对糖尿病的影响——基于队列研究的综述[J]. 口腔疾病防治, 2023, 31(10): 751-755. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2023.10.010.

Effect of periodontitis on diabetes: a review of cohort studies DAI Anna, DING Peihui. Stomatology Hospital, School of Stomatology, Zhejiang University School of Medicine, Clinical Research for Oral Diseases of Zhejiang Province, Key Laboratory of Oral Biomedical Research of Zhejiang Province, Cancer Center of Zhejiang University, Hangzhou, 310000

Corresponding author: DING Peihui, Email: phding@zju.edu.cn; Tel: 86-571-87215797

【Abstract】 Periodontitis is an inflammation that occurs in the supporting tissues around teeth with plaque biofilm as the starting factor. Periodontitis is closely related to many systemic diseases, among which the relationship between periodontitis and diabetes is the most widely reported. A cohort study is an essential clinical research method to explore the etiology. Large, well-conducted prospective cohort studies have high power, which can provide important clinical evidence for the impact of periodontitis on blood sugar control, incidence rate and complications of diabetes mellitus. Periodontitis is associated with the deterioration of glycemic control. At present, there is moderate evidence that nonsurgical periodontal treatment can significantly improve the blood sugar level of diabetes patients with periodontitis compared with no periodontal treatment. Studies on the impact of periodontitis on the incidence rate of diabetes lack consistent conclusions because of different population backgrounds. The evidence regarding whether periodontitis affects the incidence rate of diabetes complications is relatively limited. Therefore, well-designed cohort studies are needed to provide high-quality clinical evidence.

【Key words】 periodontitis; diabetes; cohort studies; glycemic control; HbA1c; incidence rate; diabetes complications; confounding factor; oddsratio; risk ratio

J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(10): 751-755.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

【收稿日期】 2022-11-22; **【修回日期】** 2023-01-14

【基金项目】 国家自然科学基金(81870765、82170953), 浙江大学医学院附属口腔医院探索与研发项目(RD2022DLYB01)

【作者简介】 戴安娜, 住院医师, 硕士, Email: daianna@zju.edu.cn

【通信作者】 丁佩惠, 副主任医师, 博士, Email: phding@zju.edu.cn, Tel: 86-571-87215797



微信公众号

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 81870765 and 82170953), Research project of Stomatology Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine (No. RD2022DLYB01).

牙周炎是发生于牙周支持组织的慢性炎症性疾病,重度牙周炎是成年人失牙的最主要原因。全国第四次口腔健康流行病学调查结果显示,我国成年人中不同程度牙周炎的患病率为62.4%,重度牙周炎患病率为30.6%^[1]。牙周炎造成的牙齿缺失带来了重大的社会经济负担^[2-3]。糖尿病也是最常见的慢性疾病之一,且患病率仍在不断增加。在我国,糖尿病的患病率在30年来显著增加,2015-2017年我国流行病学调查显示,18岁以上人群中糖尿病患病率为11.2%,其中以2型糖尿病为主(type 2 diabetes mellitus, T2DM),约占90%^[4]。越来越多的研究关注了牙周炎和糖尿病间的相互关系。牙周炎被认为是糖尿病的第六大并发症^[5]。糖尿病患者比血糖正常健康人群的牙周炎患病率更高,疾病状况也更严重^[6-9];然而牙周炎对糖尿病的影响的相关研究结论不一,并非所有研究结论均指向牙周炎对糖尿病存在明确的负面影响。针对牙周炎对糖尿病的影响而开展的队列研究对揭示两者的双向关系具有重要作用,然而鲜有文章总结目前的队列研究进展。本文将对探究牙周炎是否影响糖尿病发病和进展的队列研究进行回顾,以期对两者间因果关系的深入探究提供参考。

1 牙周炎对糖尿病患者血糖控制水平的影响

一系列关于“牙周炎对糖尿病影响”的经典研究在美国Gila River社区进行。该系列研究对社区中的印第安人进行了3项前瞻性观察性研究,研究人群中2型糖尿病发病率较高,约有50%的成年人患有2型糖尿病。首先发表于1996年的纵向研究纳入了194例18~67岁的T2DM患者,且基线糖化血红蛋白(HbA1c)小于9%,为期7年的随访结果提示,重度牙周炎增加了患者血糖控制不佳的风险,更有可能导致HbA1c超过9%^[10]。进一步通过广义估计方程(generalized estimating equation, GEE)调整患者年龄、基线HbA1c、T2DM年限和吸烟史等混杂因素后,在经X线片检查或牙周探诊检查诊断重度牙周炎为基础的两个模型中,优势比(odds ratio, OR)分别为1.94(95% CI: 1.08~3.48, $P = 0.027$)和17.78(95% CI: 4.50~70.24, $P = 0.000$)。本研究第一次为牙周炎影响糖尿病患者

血糖控制提供了重要的临床证据。

在亚洲人群中也进行了牙周炎对糖尿病患者血糖控制水平影响的研究。Morita等^[11]的研究纳入了6 125例参与每年健康检查的日本人,参与者基线HbA1c均小于6.5%,应用社区牙周指数(communitary periodontal index, CPI)评估了纳入人群的基线牙周状态。5年后,研究者评估了HbA1c水平升高的相对风险,结果显示与基线时牙周健康人群相比,探诊深度(probing depth, PD)为4~5 mm和 ≥ 6 mm的人群5年后HbA1c $\geq 6.5\%$ 的相对危险度(risk ratio, RR)分别为2.47(95% CI: 0.78~7.79, $P = 0.122$)和3.45(95% CI: 1.08~11.02, $P = 0.037$),说明基线时重度牙周炎与HbA1c升高的风险正相关。Islam等^[12]开展了一项观察牙周炎对胰岛素抵抗的影响的队列研究,共纳入了8 248名男性和10 874名女性参与者,同样采用WHO牙周探诊和CPI指数进行基线牙周评估,将CPI分值 ≥ 3 的参与者定义为牙周炎患者。结果显示,在基线时存在牙周炎的参与者中,空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)的患病率较无牙周炎参与者高,牙周炎被认为是IFG的危险因素。

根据现有的报道,有一致的证据支持牙周炎对血糖正常参与者的HbA1c、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)恶化存在关联,提示患有牙周炎与HbA1c、FBG、OGTT升高或前期糖尿病患病率有关。此外,大量干预性研究^[13-19]探讨通过牙周非手术治疗控制牙周炎后,是否有利于糖尿病患者的血糖控制,也有学者通过系统综述和meta分析^[20-23]总结了牙周非手术治疗的效果。因此,Cochrane系统评价手册中更新了原有的结论,认为目前有中等强度的证据表明,与不进行牙周治疗相比,牙周非手术治疗可以显著改善伴牙周炎的糖尿病患者的血糖水平,在牙周炎治疗后3~4个月,HbA1c下降,表明了牙周非手术治疗对血糖控制有积极意义^[24]。

2 牙周炎对糖尿病发病的影响

长期的牙周炎状态是否增加了糖尿病的发病率,多国学者针对该问题进行了多项队列研究。

Demmer 等^[25]基于美国国家健康和营养检查中对 9 296 名非糖尿病参与者进行了随访,使用牙周指数定义了六类基线牙周状态,糖尿病则通过死亡证明、自我报告、糖尿病出院代码信息方式获得。本研究发现,牙周健康和牙龈炎人群中糖尿病发病率没有升高;而牙周指数 3~5,即存在轻、中、重度牙周炎的人群中 *OR* 分别为 2.26 (95% *CI*: 1.56~3.27, *P* < 0.000 1)、1.71 (95% *CI*: 1.0 ~ 2.69, *P* = 0.003) 和 1.50 (95% *CI*: 0.99 ~ 2.27, *P* = 0.06), 无牙颌参与者的 *OR* 为 1.30 (95% *CI*: 1.00 ~ 1.70, *P* < 0.05)。因此,研究者认为基线牙周病是糖尿病发病的独立预测因子。但是这些发现需要根据空腹血糖或 HbA1c 结果进行确认,以排除诊断偏倚。Winning 等^[26]对北爱尔兰 1 331 例无糖尿病的男性进行详细的牙周检查,随访中位时间为 7.8 年。在调整混杂变量后,研究显示患有中重度牙周炎的男性与没有或轻度牙周炎的男性相比发生 T2DM 的 *HR* 为 1.69 (95% *CI*: 1.06 ~ 2.69, *P* = 0.03)。在亚洲人群中,韩国、日本、中国学者分别根据体检的数据对牙周炎和无牙周炎患者进行了纵向随访,在调整社会人口学的因素后,研究均显示牙周炎与糖尿病发病率之间存在显著关联^[27-29]。然而,这 3 项研究对于牙周炎的诊断没有进行任何明确阐述,或仅通过自我报告的牙龈出血和牙齿松动两个指标判断,因此可能存在较大的信息偏倚,低估了牙周炎的患病率。

一项为期 7 年的队列研究未发现牙周炎对糖尿病发病的影响。研究共分析了 5 848 例完成健康检查的 30 ~ 59 岁非糖尿病患者,在未经调整的分析结果中,中度和重度牙周炎与糖尿病风险增加显著相关;但在完全调整混杂因素(年龄、性别、吸烟史、BMI、甘油三酯水平、高血压、高密度脂蛋白胆固醇、 γ -谷氨酰转肽酶)后关联程度降低,中度牙周炎 *HR* = 1.00 (95% *CI*: 0.77 ~ 1.3) 和重度牙周炎 *HR* = 1.28 (95% *CI*: 0.89 ~ 1.86), 因而该研究并未表明牙周炎与糖尿病发病之间存在明显关联^[30]。另一项在波美拉尼亚健康研究随访 11 年的前瞻性队列研究也得出类似结论,观察了 2 047 例 20 ~ 81 岁参与者中牙周状态对糖尿病发病和长期 HbA1c 变化,在平均 11.1 年的随访期内,共 207 例参与者患上了糖尿病,与未罹患糖尿病的参与者相比,两组基线是否患有牙周炎与糖尿病发病率无显著相关性,且并不影响 HbA1c 的长期变化^[31]。Alshihayb 等^[32]也对牙周炎和糖尿病之间的

双向关系提出了质疑:研究从退伍军人中选取子样本,在以牙周炎为暴露因素、以糖尿病发病率为结局事件的模型中,校正后 *HR* = 1.21 (95% *CI*: 0.64 ~ 2.30), 进一步调整与牙周炎和糖尿病正相关的混杂因素后,减弱或完全消除这种联系。

Park 等^[33]研究发现 PD 的纵向变化与糖尿病发病风险相关,因此控制牙周炎可减少糖尿病等发病风险。研究还发现,对牙周治疗的反应也会影响糖尿病的发病情况,对牙周治疗的反应不良人群是指治疗后超过 10% 的位点 PD \geq 5 mm 且 BOP% \geq 20%, 这部分人群较治疗反应良好人群罹患糖尿病的风险更高^[34]。

由于上述队列研究的异质性较大,对于牙周炎是否影响糖尿病发病尚无统一论,在不同遗传背景的人群中结论不一,仍需要开展更多高质量的研究以明确牙周炎对糖尿病发病的影响。

3 牙周炎对糖尿病并发症的影响

基于 Gila River 的队列研究后续观察了牙周炎对糖尿病发病的影响。Saremi 等^[35]应用比例风险模型中对 628 例个体的年龄、性别、糖尿病病程、HbA1c、大量白蛋白尿、BMI、血清胆固醇浓度、高血压、心电图异常和当前吸烟史进行调整后,发现伴重度牙周炎的糖尿病患者因肾疾病的死亡率的危险显著增加 (*RR* = 3.2, 95% *CI*: 1.1 ~ 9.3), 即患有严重牙周病的参与者心肾死亡率的风险是其他人群的 3.2 倍。第三项基于 Gila River 的纵向观察性研究发现,牙周炎和无牙颌可预测 2 型糖尿病患者发生微量蛋白尿和末期肾病的可能,中度、重度牙周炎或无牙颌患者的大量白蛋白尿发生率分别是没有或轻度牙周炎人群的 2.0、2.1 和 2.6 倍,终末期肾脏疾病发病率分别是 2.3、3.5 和 4.9 倍^[36]。

对于慢性肾病,Sharma 等^[37]使用第三次全国健康和营养检查调查和相关死亡率数据进行生存分析,本队列的中位随访时间为 14.3 年。采用 Cox 比例风险回归评估慢性肾病患者牙周炎与全因死亡率之间的关系,发现患有牙周炎的慢性肾病患者 10 年全因死亡率从 32% (95% *CI*: 29% ~ 35%) 增加到 41% (95% *CI*: 36% ~ 47%), 且患有伴糖尿病的牙周炎的慢性肾病患者全因死亡率也大于有糖尿病但牙周健康的慢性肾炎患者,因此作者认为慢性肾病患者牙周炎与死亡率增加之间存在相关性。

针对视网膜病变,一项系统性文献综述纳入

了5个病例对照研究,其中4项研究报告了牙周炎的严重程度(临床附着水平 > 5 mm)与糖尿病视网膜病变的严重程度存在显著关系,调整后发现仍非肥胖成年人的这两种疾病之间存在关联($OR = 2.206, 95\% CI: 1.114 \sim 4.366, P = 0.023$)^[38]。但通过GRADE方法评判这些证据的质量较低,应该进行更大样本量的进一步研究,并对牙周炎和糖尿病状况进行前瞻性分析。

尽管不少横断面研究或病例对照研究认为牙周炎对各类糖尿病并发症有不利影响^[38-41],然而仍缺少严谨设计的队列研究,尚不能认为牙周炎必然导致糖尿病并发症风险增加。

4 总结与展望

虽已有大量队列研究关注牙周炎对糖尿病影响的队列研究,然而目前已发表研究的异质性较大,仍存在一些不足:①在这些研究中,结局和暴露出现的时间顺序需要被考虑;②对于基线时牙周状态的评估使用了不同的指标,包括自我报告的牙周炎、临床检测指标(如PD、临床附着水平)、评分方式(如CPI指数)、X线片、牙齿松动或脱落情况等,其中一些指标如CPI、失牙情况等不能准确评估牙周炎的阶段;③对于糖尿病也采用了不同的诊断方法;④已发表研究的随访时长有较大差异,短期的随访可能无法准确反映牙周炎对糖尿病的影响;⑤大部分研究中未对数据采集者进行校准,可能存在信息偏倚。因此,在解读研究的数据和结果时,应考虑到选择偏倚、信息偏倚和混杂因素这些影响因素。而且,目前的研究主要集中于2型糖尿病,而牙周炎对I型糖尿病和妊娠期糖尿病的证据仍较少,有待研究。未来仍需要开展严谨设计的前瞻性队列研究,为牙周炎对糖尿病发病、血糖控制和并发症等情况提供高质量的临床证据。

【Author contributions】 Dai AN wrote the article. Ding PH revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- Jiao J, Jing W, Si Y, et al. The prevalence and severity of periodontal disease in Mainland China: data from the Fourth National Oral Health Survey (2015-2016)[J]. J Clin Periodontol, 2021, 48(2): 168-179. doi: 10.1111/jcpe.13396.
- Peres MA, MacPherson LMD, Weyant RJ, et al. Oral diseases: a global public health challenge[J]. Lancet, 2019, 394(10194): 249-260. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8.
- Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: an overview[J]. Periodontol 2000, 2020, 83(1): 7-13. doi: 10.1111/prd.12344.
- 中华医学会糖尿病学分会, 朱大龙. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(下)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(9): 757-784. doi: 10.19538/j.nk2021090106. Diabetes Branch of Chinese Medical Association, Zhu DL. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2020 edition)(part 2)[J]. Chin J Pract Int Med, 2021, 41(9): 757-784. doi: 10.19538/j.nk2021090106.
- Nibali L, Gkraniias N, Mainas G, et al. Periodontitis and implant complications in diabetes[J]. Periodontol 2000, 2022, 90(1): 88-105. doi: 10.1111/prd.12451.
- Stöhr J, Barbaresco J, Neuenschwander M, et al. Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 13686. doi: 10.1038/s41598-021-93062-6.
- Genco RJ, Borgnakke WS. Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies[J]. Periodontol 2000, 2020, 83(1): 40-45. doi: 10.1111/prd.12270.
- Darby I. Risk factors for periodontitis & peri-implantitis[J]. Periodontol 2000, 2022, 90(1): 9-12. doi: 10.1111/prd.12447.
- Graves DT, Ding Z, Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases[J]. Periodontol 2000, 2020, 82(1): 214-224. doi: 10.1111/prd.12318.
- Taylor GW, Burt BA, Becker MP, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. J Periodontol, 1996, 67(Suppl 10S): 1085-1093. doi: 10.1902/jop.1996.67.10s.1085.
- Morita I, Inagaki K, Nakamura F, et al. Relationship between periodontal status and levels of glycated hemoglobin[J]. J Dent Res, 2012, 91(2): 161-166. doi: 10.1177/0022034511431583.
- Islam SK, Seo M, Lee YS, et al. Association of periodontitis with insulin resistance, β -cell function, and impaired fasting glucose before onset of diabetes[J]. Endocr J, 2015, 62(11): 981-989. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0350.
- Das AC, Das SJ, Panda S, et al. Adjunctive effect of doxycycline with conventional periodontal therapy on glycemic level for chronic periodontitis with type 2 diabetes mellitus subjects[J]. J Contemp Dent Pract, 2019, 20(12): 1417-1423.
- El-Makaky Y, Shalaby HK. The effects of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in diabetic patients: a randomized controlled trial[J]. Oral Dis, 2020, 26(4): 822-829. doi: 10.1111/odi.13256.
- Elsadek MF, Ahmed BM, Alkhawtani DM, et al. A comparative clinical, microbiological and glycemic analysis of photodynamic therapy and *Lactobacillus reuteri* in the treatment of chronic periodontitis in type - 2 diabetes mellitus patients[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2020, 29: 101629. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.101629.
- Lee JY, Choi YY, Choi Y, et al. Efficacy of non-surgical treatment accompanied by professional toothbrushing in the treatment of chronic periodontitis in patients with type 2 diabetes mellitus: a

- randomized controlled clinical trial[J]. *J Periodontol*, 2020, 50(2): 83-96. doi: 10.5051/jpis.2020.50.2.83.
- [17] Qureshi A, Bokhari SAH, Haque Z, et al. Clinical efficacy of scaling and root planing with and without metronidazole on glycemic control: three - arm randomized controlled trial[J]. *BMC Oral Health*, 2021, 21(1): 253. doi: 10.1186/s12903-021-01620-1.
- [18] Rapone B, Ferrara E, Corsalini M, et al. Inflammatory status and glycemic control level of patients with type 2 diabetes and periodontitis: a randomized clinical trial[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(6): 3018. doi: 10.3390/ijerph18063018.
- [19] Pham TAV, Nguyen PA, Tran TTP, et al. Nonsurgical periodontal treatment improved the type 2 diabetes mellitus status in smokers: a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 194: 110150. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110150.
- [20] Baeza M, Morales A, Cisterna C, et al. Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: systematic review and meta-analysis[J]. *J Appl Oral Sci*, 2020, 28: e20190248. doi: 10.1590/1678-7757-2019-0248.
- [21] Cao R, Li Q, Wu Q, et al. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and Bayesian network meta-analysis[J]. *BMC Oral Health*, 2019, 19(1): 176. doi: 10.1186/s12903-019-0829-y.
- [22] Jain A, Gupta J, Bansal D, et al. Effect of scaling and root planing as monotherapy on glycemic control in patients of Type 2 diabetes with chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2019, 23(4): 303-310. doi: 10.4103/jisp.jisp_417_18.
- [23] Yap KCH, Pulikkotil SJ. Systemic doxycycline as an adjunct to scaling and root planing in diabetic patients with periodontitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Oral Health*, 2019, 19(1): 209. doi: 10.1186/s12903-019-0873-7.
- [24] Simpson TC, Clarkson JE, Worthington HV, et al. Treatment of periodontitis for glycaemic control in people with diabetes mellitus [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 4(4): CD004714. doi: 10.1002/14651858.CD004714.pub4.
- [25] Demmer RT, Jacobs DR Jr, Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(7): 1373-1379. doi: 10.2337/dc08-0026.
- [26] Winning L, Patterson CC, Neville CE, et al. Periodontitis and incident type 2 diabetes: a prospective cohort study[J]. *J Clin Periodontol*, 2017, 44(3): 266-274. doi: 10.1111/jcpe.12691.
- [27] Lee JH, Oh JY, Youk TM, et al. Association between periodontal disease and non-communicable diseases: a 12-year longitudinal health-examinee cohort study in South Korea[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(26): e7398. doi: 10.1097/MD.0000000000007398.
- [28] Lin SY, Lin CL, Liu JH, et al. Association between periodontitis needing surgical treatment and subsequent diabetes risk: a population-based cohort study[J]. *J Periodontol*, 2014, 85(6): 779-786. doi: 10.1902/jop.2013.130357.
- [29] Miyawaki A, Toyokawa S, Inoue K, et al. Self-reported periodontitis and incident type 2 diabetes among male workers from a 5-year follow-up to MY health up study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153464. doi: 10.1371/journal.pone.0153464.
- [30] Ide R, Hoshuyama T, Wilson D, et al. Periodontal disease and incident diabetes: a seven-year study[J]. *J Dent Res*, 2011, 90(1): 41-46. doi: 10.1177/0022034510381902.
- [31] Kebede TG, Pink C, Rathmann W, et al. Does periodontitis affect diabetes incidence and haemoglobin A1c change? An 11-year follow-up study[J]. *Diabetes Metab*, 2018, 44(3): 243-249. doi: 10.1016/j.diabet.2017.11.003.
- [32] Alshihayb TS, Kaye EA, Zhao Y, et al. A quantitative bias analysis to assess the impact of unmeasured confounding on associations between diabetes and periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 2021, 48(1): 51-60. doi: 10.1111/jcpe.13386.
- [33] Park JH, Kim SH, Kim SJ, et al. Recovery from chronic periodontal disease is associated with lower risk for incident diabetes[J]. *J Clin Periodontol*, 2022, 49(9): 862-871. doi: 10.1111/jcpe.13687.
- [34] Holmlund A, Lind L. Periodontal disease and a poor response to periodontal treatment were associated with an increased risk of incident diabetes: a longitudinal cohort study in Sweden[J]. *J Clin Periodontol*, 2021, 48(12): 1605-1612. doi: 10.1111/jcpe.13558.
- [35] Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(1): 27-32. doi: 10.2337/diacare.28.1.27.
- [36] Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, et al. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(2): 306-311. doi: 10.2337/dc06-1184.
- [37] Sharma P, Dietrich T, Ferro CJ, et al. Association between periodontitis and mortality in stages 3 - 5 chronic kidney disease: NHANES III and linked mortality study[J]. *J Clin Periodontol*, 2016, 43(2): 104-113. doi: 10.1111/jcpe.12502.
- [38] Alvarenga MOP, Miranda GHN, Ferreira RO, et al. Association between diabetic retinopathy and periodontitis - a systematic review [J]. *Front Public Health*, 2020, 8: 550614. doi: 10.3389/fpubh.2020.550614.
- [39] Zhang X, Wang M, Wang X, et al. Relationship between periodontitis and microangiopathy in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *J Periodontol Res*, 2021, 56(6): 1019-1027. doi: 10.1111/jre.12916.
- [40] Genco RJ, Graziani F, Hasturk H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus[J]. *Periodontol 2000*, 2020, 83(1): 59-65. doi: 10.1111/prd.12271.
- [41] Horikawa Y, Suzuki A, Enya M, et al. Periodontal disease may be associated with the occurrence of diabetic retinopathy: a subgroup analysis of the survey of the diabetes coordination notebook in Gifu [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2020, 128(4): 231-238. doi: 10.1055/a-0879-1890.

(编辑 周春华)



官网