

## Stanje obzobnih tkiv in zob pri preiskovancih s sladkorno boleznijo tipa 1\*

### Influence of diabetes mellitus type 1 on periodontal tissues and teeth

Lucija Bogataj\*\*, Sanja Lucija Pečnik\*\*\*

Deskriptorji  
diabetes mellitus – komplikacije  
DMF indeks  
parodontalni indeks

Descriptors  
diabetes mellitus – complications  
DMF index  
periodontal index

**Izvleček.** V raziskavi je sodelovalo 44 preiskovancev s sladkorno boleznijo tipa 1 in 10 preiskovancev brez te bolezni. Stanje obzobnih tkiv smo določili glede na indeks plaka, gingivalni indeks, indeks sulkusne krvavitve, globino sondiranja, izgubo epitelijskega prirastišča in izgubo alveolarne kosti, stanje zob pa z indeksom karioznih, ekstrahiranih in plombiranih zob. Iz dveh najglobljih obzobnih žepov vsakega preiskovanca smo odvzeli vzorce subgingivalnih zobnih oblog. Prisotnost *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* in *Prevotella intermedia* v vzorcih smo določali s semikvantitativno metodo genskih sond. Rezultati kažejo, da imajo preiskovanci s sladkorno boleznijo tipa 1 višje vrednosti vseh opazovanih parametrov kot preiskovanci brez sladkorne bolezni. Statistično značilna razlika med obema skupinama je bila dokazana za indeks sulkusne krvavitve in izgubo epitelijskega prirastišča. Presnovno slabo urejeni preiskovanci so imeli vse preiskovane parametre višje kot presnovno dobro urejeni preiskovanci, čeprav statistično pomembnih razlik med skupinama nismo ugotovili. Mikroalbuminurija kot zgodnji in retinopatija kot pozni zaplet sladkorne bolezni nista statistično značilno naraščali z napredovalo parodontalno boleznijo pri naših preiskovancih. Mikrobiološka analiza subgingivalnih zobnih oblog, vzeti iz globokih obzobnih žepov, kaže na povišane vrednosti *Porphyromonas gingivalis* in *Prevotella intermedia* pri preiskovancih s sladkorno boleznijo. Zaključujemo, da so sladkorni bolniki tipa 1 rizična skupina za razvoj vnetja dlesni in parodontalne bolezni.

**Abstract.** In the present study the influence of diabetes mellitus type 1 on periodontal tissues and teeth was evaluated in 44 patients. Ten randomly selected age and gender matched patients without diabetes served as a control group. Periodontal tissue was studied by Plaque Index, Gingival Index, Sulcus Bleeding Index, probing depth, epithelial attachment loss and alveolar bone loss. Teeth were evaluated by DMF counts. The presence of three periodontal pathogens, i. e. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* in subgingival plaque samples from two the deepest periodontal pockets in each patient was semi-quantitatively evaluated by the use of DNA probes. Results demonstrated that patients with diabetes have higher values of all examined parameters than patients without diabetes. The difference in sulcus bleeding index and loss of epithelial attachment between both groups was statistically significant. In the group of poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus patients all parameters were found to be higher than in the group of controlled insulin-dependent diabetes mellitus, though the differences were not significant. Degree of inflammation and destruction of periodontal tissue was statistically not significant higher in patients with microalbuminuria and retinopathia. Microbial analysis of subgingival plaque demonstrated increased levels of *Prevotella intermedia* and *Porphyromonas gingivalis* in diabetes mellitus patients in the samples taken from the sites with deep periodontal pockets. We are concluding that diabetes mellitus patients represent a high risk group for development of inflammation and periodontal disease.

\*Objavljeno delo je bilo nagrajeno s Prešernovo nagrado za študenete v letu 1995.

\*\*Lucija Bogataj, štud. stom., Stomatološka klinika, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana.

\*\*\*Sanja Lucija Pečnik, štud. stom., Stomatološka klinika, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana.

## Uvod

### Sladkorna bolezen

Sladkorna bolezen je stanje kronične hiperglikemije, ki nastane zaradi pomanjkanja inzulina ali odpora proti njegovemu delovanju. Vzroke za nastanek bolezni iščemo tako v dednosti kot v okolju, oz. njihovem skupnem delovanju (1).

V Sloveniji je 60.000 registriranih bolnikov s sladkorno boleznijo, kar je 3 % prebivalstva. Od teh ima 75 % sladkorno bolezen (96 % tip 2, 3 % tip 1, 1 % sekundarni in gestacijski diabetes), 25 % pa moteno toleranco za glukozo. Otrok s to boleznijo (do 15. leta starosti) je 200 in imajo skoraj vsi bolezen tipa 1. Neodkriti primeri pa imajo verjetno predvsem moteno toleranco za glukozo ali asimptomatični tip bolezni (1).

Zapleti sladkorne bolezni so lahko akutni: hipoglikemija, ketoacidoza, diabetični aketični hiperosmolarni sindrom ter kronični. Med kroničnimi so najbolj pogosti zapleti na očeh, živčevju, srcu, ožilju, ledvicah, parodontciju, manj pa na sklepih in koži. Pojavlja se po približno 10–15 letih bolezni (1).

Za inzulinsko odvisno sladkorno bolezen (tip 1) je značilen nenaden začetek bolezni z naglo napredujočim poenjanjem izločanja inzulina. Pojavlja se lahko v katerikoli starosti, najpogosteje pri otrocih in mlajših odraslih. Ketoacidoze so pogoste, preživetje pa je omogočeno z nadomestnimi injekcijami inzulina. Inzulinsko neodvisno sladkorno bolezen (tip 2) označuje normalno ali skoraj normalno izločanje inzulina, obstaja pa inzulinska rezistenca. Ketoacidoza redko nastopi, npr. ob hudem pomanjkanju inzulina. Bolezen se pojavi navadno po štiridesetem letu starosti (1).

### Sladkorna bolezen in stanje ustne votline

Med prvimi znaki sladkorne bolezni so spremembe v ustni votlini. Izredno pogost spremljajoč simptom so suha usta, kar je posledica zmanjšanega izločanja sline iz parotidne žleze ter ostalih slinavk (2–6). Domneva se, da so suha usta odsev splošne dehidracije, ki jo pogojuje nezdravljena sladkorna bolezen. Pri presnovno urejenih sladkornih bolnikih niso ugotovili kvantitativnih sprememb v izločanju sline, medtem ko je ugotovljena koncentracija kalcija v obeh parotidnih in submandibularnih žlezah značilno višja v primerjavi s preiskovanci brez te bolezni. Poleg suhih oz. pekočih ust so pri bolnikih s slabo presnovno kontrolo pogost pojav hiperemične mukozne membrane in izguba filiformnih papil na jeziku. Te spremembe bolj pripisujejo pomanjkanju vitamina B kot pa neposrednim učinkom glukozne intolerance. Pri povečani koncentraciji glukoze v krvi je značilno višja tudi koncentracija proste glukoze v parotidni žlezi, zato je slina natančen odsev stopnje krvne glukoze. Povišana koncentracija glukoze v slini in gingivalni tekočini nudi ugodne pogoje za rast mikrobov v ustih in s tem nastanek zobnih oblog, še zlasti v obzobnih žepih. V skladu s tem je ugotovljeno tudi višje pojavljanje *Candida albicans* pri sladkornih bolnikih v primerjavi z zdravimi preiskovanci (2).

### Parodontalna bolezen

Parodontalna bolezen je bakterijska okužba, pri kateri gre za povezavo med vnetno-celičnim infiltratom v obzobnih tkivih in depoziti mikrobov v supra- in subgingivalnih zob-

nih oblogah. Med dejavnike, ki spreminjajo odgovor obzobnih tkiv na delovanje bakterijskega plaka, uvrščamo tudi sladkorno bolezen. Povezava med sladkorno boleznijo tipa 1 in paradontalno boleznijo je bila predmet številnih raziskav z nasprotujočimi rezultati. Avtorji so ugotavljali, da večjo stopnjo paradontalne bolezni pri sladkornih bolnikih pogojujejo spremembe na žilju, zadebelitev subendotelne membrane in njena povečana prepustnost ter okvare funkcije levkocitov, kot so kemotaksa in fagocitoza (2). Pomembno vlogo pri napredovanju paradontalne bolezni imajo G-anaerobne bakterije, kot so *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg) in *Prevotella intermedia* (Pi), ki izdelujejo endotoksine, kolagenazo in osteolitične encime (7). Posledica tega je razgradnja vezivnega tkiva, izguba alveolarne kosti in napredujoče poglobljanje gingivalnega sulkusa oz. žepa. Omenjene bakterije so klinični kazatelji uničenja parodonticija. Zvišane vrednosti le-teh predstavljajo povečano tveganje za izgubo epitelijskega prirastišča in so zato tudi edinstven kazatelj prognoze bolezni. V mnogih raziskavah so poizkušali določiti vrsto in pojavnost bakterij pri posameznih stopnjah napredovanja paradontalne bolezni (8).

Lippke in sodelavci (9) so preučevali prisotnost bakterij pri naključno izbranih preiskovancih. Po kliničnih kriterijih za ocenjevanje vnetja dlesni in paradontalne bolezni so preiskovance razdelili v tri skupine: zdravi, preiskovanci z vnetjem dlesni in preiskovanci s paradontalno boleznijo. V vzorcih zdravih preiskovancev se Aa pojavlja v 2 %, pri preiskovancih s paradontalno boleznijo pa v 17 %. Pri preiskovancih s paradontalno boleznijo se Pg in Pi statistično značilno pogosteje pojavljata (Pg v 83 %, Pi v 86 %) kot pri zdravih preiskovancih (Pg v 6 %, Pi v 13 %). V primerjavi vzorcev zdravih in preiskovancev z vnetjem dlesni pa je opazna razlika le v pojavljanju bakterije Pi, ki se pri preiskovancih z vnetjem dlesni pojavlja dvakrat pogosteje. V skupini preiskovancev brez sladkorne bolezni, oboleli za paradontalno boleznijo, je tudi Van Winkelhoff ugotavljal višje koncentracije teh treh bakterij (10). Gusberti in sodelavci (11) so pri otrocih s sladkorno boleznijo tipa 1 ugotovili višji odstotek *Capnocytophage* in *Actinomyces naeslundii*. Sastrovujoto in sodelavci (12) so preučevali prisotnost bakterij Aa, črno pigmentiranih *Bacteroides* in *Capnocytophage* pri dobro in slabo presnovno urejenih sladkornih bolnikih. Iz globokih žepov (> 4 mm) so izolirali visok odstotek Aa (povprečno 4,3 %), Pg (33,2 % oz. 34,6 %) in Pi (povprečno 4,2 %) pri obeh skupinah. Iz globljih in plitvih žepov so bile izolirane majhne količine *Capnocytophaga*. Ugotovili so, da med obema skupinama preiskovancev ni značilne razlike v prisotnosti teh bakterij, njihovo prisotnost pa so ugotavljali s kultivacijsko metodo.

O vplivu kontrole presnovne sladkornih bolnikov na stanje parodonticija imajo avtorji zelo raznolika mnenja. Nekateri ugotavljajo hitrejše uničenje parodonticija pri presnovno slabo urejenih bolnikih v primerjavi z dobro urejenimi sladkornimi bolniki kljub enaki količini in sestavi zobnih oblog v obeh skupinah (13, 14), drugi pa trdijo, da celo presnovno slabo urejeni bolniki z dolgim trajanjem bolezni v primerjavi z zdravimi vrstniki nimajo več paradontalne bolezni (15). Ervasti (16) med omenjenima skupinama ni našel nikakršnih razlik. Zanimiva je raziskava Baya in sodelavcev (17), ki so po posredovanju higienskih navodil sladkornim bolnikom in skupini zdravih preiskovancev ugotovili enako paradontalno stanje pri obeh skupinah.

Metabolno urejeni sladkorni bolniki nimajo v primerjavi z zdravimi preiskovanci statistično pomembno višje pojavnosti zobne gnilobe. Pred uporabo inzulinske terapije pa so bili veliko bolj nagnjeni k zobni gnilobi. Tudi glede na trajanje, zaplete in urejenost boleznih ne ugotavljajo razlik v pojavljanju zobne gnilobe (18, 19, 20).

## Namen raziskave

Naš namen je bil prikazati vpliv urejenosti sladkorne bolezni tipa 1 na stanje zob in obzobnih tkiv. Ob slabši presnovni urejenosti sladkorne bolezni smo pričakovali večjo prizadetost obzobnih tkiv in zob zaradi trajne hiperglikemije, ki je osnovni dejavnik za razvoj kroničnih zapletov sladkorne bolezni, kot so mikro- in makroangiopatija ter nevropatija. Poškodbe žilja so dokazali tudi v obzobnih tkivih in ustni sluznici sladkornih bolnikov (2). Menimo, da bi ob prisotnosti albuminurije kot zgodnjega zapleta in retinopatije kot poznega zapleta ugotovili sovpadanje z višjo stopnjo vnetja in razgradnje obzobnih tkiv. Ker je za nastanek in razvoj vnetja obzobnih tkiv pomembna prisotnost nekaterih bakterij, smo v raziskavi želeli tudi ugotoviti, ali se bakterije Aa, Pg in Pi pojavljajo pogosteje v subgingivalnih zobnih oblogah preiskovancev s slabo ali dobro presnovno urejenostjo sladkorne bolezni.

## Preiskovanci in metode

### Preiskovanci

Študija je zajemala 50 preiskovancev s sladkorno boleznijo, ki se redno kontrolno zdravijo na endokrinološkem oddelku Kliničnega centra v Ljubljani, in 10 naključnih preiskovancev brez sladkorne bolezni. Preiskovanci z dokazano sladkorno boleznijo so odvisni od inzulina in so predstavniki bolezni tipa 1. Bolezen imajo v povprečju  $15,2 \pm 6,9$  let. Iz preiskave smo izločili 2 preiskovanca zaradi nošenja zgornje in spodnje totalne proteze, štirje pa so preiskavo zavrnili. Preostalih 44 preiskovancev s sladkorno boleznijo je imelo povprečno vrednost krvnega sladkorja  $10,8 \pm 2,6$  mmol/l in so bili razvrščeni glede na: trajanje bolezni, povprečno vrednost petih meritev glikoziliranega hemoglobina ( $Hb_{A1C}$ ) v razdobju zadnjih treh let, vrednosti krvnega sladkorja ter retinopatijo. Preiskovancem smo določili: starost, trajanje sladkorne bolezni, mikroalbuminurijo, povprečni  $Hb_{A1C}$ , povprečni krvni sladkor, indeks plaka v medzobnih prostorih (IPMP), indeks sulkusne krvavitve (ISK), globino sondiranja (GS), izgubo epitelijskega prirastišča (IEP), KEP indeks (kariozni, ekstrahirani, plombirani zobje) in povprečno izgubo alveolarne kosti (IAK). Rezultate smo ovrednotili in jih primerjali med seboj. Analizirali smo tudi prisotnost patogenih mikroorganizmov: Aa, Pg in Pi v subgingivalnih oblogah, za vsakega posameznega preiskovanca.

Deset preiskovancev brez sladkorne bolezni, starih  $36,3 \pm 4,2$  let, smo naključno izbrali med preiskovanci, ki so prišli na Oddelek za ustne bolezni in parodontologijo v okviru raziskovalnega projekta Stanje ustne votline pri 15–75 let starih Ljubljčanin. Tudi tem preiskovancem smo podobno kot preiskovancem s sladkorno boleznijo določili parametre, ki kažejo na stanje zob in obzobnih tkiv.

Študija je bila v skladu s Helsinško deklaracijo (1975) in jo je odobrila etična komisija Medicinske fakultete v Ljubljani.

## Metode

**ISK** je količnik med pozitivnimi točkami sulkusne krvavitve na sondiranje in skupnim številom mernih točk, izražen v odstotkih. Krvavitev je bila za vsakega posameznika registrirana na bukalni, lingvalni in obeh aproksimalnih ploskvah.

**GI** smo določili po kriterijih gingivalnega indeks sistema (21):

- 0: ni sprememb na dlesni ob sondiranju,
- 1: sprememba v barvi dlesni ob sondiranju, ni krvavitve,
- 2: krvavitev na sondiranje,
- 3: spontana krvavitev.

Motnje, vezane na naraščajočo tendenco krvavitve in antikoagulacijsko zdravljenje, smo predhodno izključili.

**IPMP** je količnik med pozitivnimi točkami plaka v medzobnih prostorih in skupnim številom mernih mest, izražen v odstotkih. Plak smo registrirali na 4 mernih točkah posameznega zoba.

**PI** smo določili po kriterijih za plak indeks sistem (22):

- 0: plak se ne nabere na sondi,
- 1: plak ni viden s prostim očesom, a se nabere na sondi,
- 2: plak je viden s prostim očesom,
- 3: plak je viden s prostim očesom in prekriva velik del zoba.

**Indeks KEP** služi za ugotavljanje pretekle izkušnje s procesom zobne gnilobe. Upošteva število karioznih (K), število ekstrahiranih (E) in število plombiranih (P) zob. Izražamo ga v odstotkih.

$$KEP = (K + E + P)/28$$

**GS** je razdalja med robom dlesni in dnom obzobnega žepa. Izmerili smo jo s kalibrirano elektronsko parodontalno sondo s standardnim pritiskom (Peri-Probe, Vivadent). Elektronska parodontalna sonda je sestavljena iz ročnega dela in enote za zapisovanje meritev, v kateri sta mikroročunalnik in tiskalnik. Na glavi ročnega dela je nasajena sonda, ki poteka skozi manšeto. Sonda je povezana z vgrajeno vzmetjo, ki kontrolira merilni tlak.

Za delo s to sondo smo se odločili predvsem zaradi natančnosti meritve, ki je odvisna od premera konice sonde, višine tlaka med sondiranjem in natančnostjo izvedbe postopka sondiranja.

Ugotovljeno je, da je sila 0,25 N, s katero sonda prodre v gingivalni sulkus, ustrezna za sondiranje. Globina žepov namreč značilno narašča z večanjem sondirnega tlaka (21). Če želimo natančno oceniti globino sondiranja in sulkusno krvavitev, mora biti sondirni tlak standardiziran.

Natančnost meritev z elektronsko parodontalno sondo je  $\pm 0,2$  mm. Meritve smo opravili na štirih merilnih točkah (bukalno, lingvalno in na obeh aproksimalnih ploskvah).

**IEP** je razdalja med skleninsko cementno mejo in dnom obzobnega žepa, izmerjena v milimetrih. Izguba epiteljskega prirastišča je bila izmerjena na štirih straneh vsakega zoba, razen na zadnjih kočnikih.

**Umik dlesni** je bil izmerjen med robom dlesni in skleninsko cementno mejo na vseh štirih straneh vsakega zoba. Izražen je v milimetrih.

Za **mikrobiološko analizo** smo vzorce subgingivalnih zobnih oblog jemali pri vsakem preiskovancu iz dveh najglobljih obzobnih žepov v interkanini in postkanini regiji zob. Preiskovanci v zadnjih treh mesecih niso jemali antibiotikov. Iz odvzemnih mest smo z bombažno gazo previdno odstranili zobne obloge nad dlesnijo. Sterilen papirnati zatiček, standardizirana številka 30 (Maillefer), smo potisnili v apikalni del gingivalnega sulkusa do globine, ki je nudila odpor. Po 10 sekundah smo zatiček izvlekli in ga dali v sterilno plastično epruveto.

Bakterijsko analizo so opravili v Omni Gene laboratoriju (Massachusetts, ZDA) po principu specifičnega zaporedja baz v DNA posameznih bakterij. Zaporedja baz so si med seboj lahko zelo podobna, obstajajo pa posamezni odseki, ki so specifični za posamezen mikroorganizem. Na podlagi teh so izdelane genske sonde. Vsak vzorec je treba pred analizo predhodno obdelati. Z encimi, detergenti oz. alkalijami se izvede liza celic, tako da se DNA izpostavi. Denaturacijo dvojne vijačnice dosežemo z dodatkom bazične raztopine. Vzorec DNA nanese na predhodno kemično obdelano ploščo. Ploščo premažemo z raztopino z visoko vsebnostjo z radioaktivnim fosforjem ( $^{32}\text{P}$ ) označenih genskih sond. Če je mikroorganizem, ki ga analiziramo, v vzorcu prisoten, se njegova DNA veže s komplementarnim zaporedjem baz na genski sondi. Po določenem času ploščo speremo in s tem odstranimo nevezane genske sonde. Ploščo nato prekrijemo s fotografskim filmom. Vsak vzorec DNA, ki se veže z radioaktivno označeno gensko sondo, zapusti na filmu temno liso, ki je posledica razgradnje radioaktivnega fosforja. Vzorca DNA, ki so ostali nevezani, na filmu ne zapuščajo sledov. Temne lise se razlikujejo med seboj v jakosti, ki je sorazmerna s količino mikroorganizmov.

V primerjalnih študijah med kultivacijskimi metodami in analizo z genskimi sondami so ugotovili, da je slednja enakovredna, velikokrat pa bolj občutljiva, kot so kultivacijske metode (23). Za takšno analizo pa smo se odločili tudi zato, ker je zbiranje in pošiljanje materiala izredno preprosto, saj ne zahteva transportnega medija.

Prisotnost bakterij smo glede na število le-teh v posameznem vzorcu razdelili v 4 skupine (tabela 1).

Tabela 1. Razdelitev bakterij v razrede po številu.

Skupina	Število bakterij
Negativna	$< 6 \times 10^3$
Nizka	$6 \times 10^3 < 60 \times 10^3$
Zmerna	$60 \times 10^3 < 600 \times 10^3$
Visoka	$> 600 \times 10^3$

Da bi ocenili **IAK**, smo analizirali panoramske rentgenske posnetke. Prikazali smo jih na računalniškem zaslonu. Z grafično tablico smo v računalnik vnašali naslednje koor-

dinate: vrh krone, apeks korenine in rob alveolarne kosti. Višino alveolarne kosti smo izrazili v odstotkih dolžine zoba. Optimalna višina kosti je 62 % (določena pri 20 let starih preiskovancih brez vnetja dlesni oz. brez parodontalne bolezni) (24).

Oprema, ki smo jo uporabili v raziskavi: negatoskop, črno-bela kamera, računalnik s slikovnim vzorčevalnikom in grafična tablica, povezana z računalnikom. Tretje kočnike smo izključili iz analize. Vsa merjenja je izvajala ista oseba. Za višino alveolarne kosti za vsak posamezni zob smo upoštevali povprečje izmerjenih vrednosti na mezialni in distalni strani zoba. Vrednost višine alveolarne kosti, ki je manjša od optimalne višine (62 %), predstavlja izgubo alveolarne kosti, ki je izražena v odstotkih optimalne višine. Uporabljena metoda je dovolj občutljiva in natančna za odkrivanje začetnega razpadanja alveolarne kosti, je ponovljiva (minimalne razlike med ponavljanimi meritvami). Za razliko od neposredne metode merjenja v milimetrih računalniška metoda zmanjša napake podaljšanja ali skrajšanja zob na rentgenski sliki in nam daje tudi kvantitativno informacijo o še preostali alveolarni kosti (24).

Kot **kriterije sladkorne bolezni** pri naših preiskovancih smo upoštevali hiperglikemijo, glikozilirani Hb, mikroalbuminurijo in retinopatijo.

**Hiperglikemija** je zvečana koncentracija glukoze v krvi. V naši raziskavi smo vzeli kot hiperglikemijo vrednosti krvne glukoze nad 7,5 mmol/l.

**Glikozilirani hemoglobin (HbA1c)** je odstotek hemoglobina, na katerega je vezana krvna glukoza. Pri povišanih vrednostih krvne glukoze prihaja do glikozilacije hemoglobina v eritrocitih. Iz povprečne življenjske dobe eritrocita, ki znaša 120 dni, lahko sklepamo na stanje urejenosti sladkorne bolezni za preteklo tromesečno obdobje. V naši raziskavi je bila mejna vrednost 7,5 %.

**Mikroalbuminurija:** je koncentracija albuminov v urinu 20–200 mg/l.

**Retinopatija** je mikroangiopatija na mrežnici pri sladkornem bolniku. Podatke smo povzeli po diabetološkem kartonu.

Preiskovance smo glede na vrednosti krvne glukoze in HbA1C razdelili v skupino presnovno slabo urejenih (HbA1C > 7,5 %, KS > 7,5 mmol/l), v katero smo uvrstili 28 preiskovancev, in skupino presnovno dobro urejenih sladkornih bolnikov, ki so imeli HbA1C in/ali krvni sladkor v mejah normale (HbA1C < 7,5 % in/ali KS < 7,5 mmol/l), teh je bilo 16.

### Statistične metode

Statistično obdelavo podatkov smo opravili s statističnim računalniškim paketom Systat.

Za vse spremenljivke smo izračunali srednjo vrednost, standardni odklon in standardno napako povprečja. Srednje vrednosti smo testirali s Studentovim t-testom. V rezultatih navajamo stopnjo tveganja ( $p < 0,05$ ) za tiste parametre, kjer so razlike statistično značilne. Kjer smo razdelili posamezne skupine parametrov v razrede, pa smo izračunali korelacijo s testom po Pearsonu (25). Korelacijo med skupinami smo potrdili s Fisher exact testom.

## Rezultati

Tabela 2 prikazuje stanje zobnih tkiv in zob pri sladkornih bolnikih in preiskovancih brez te bolezni.

Tabela 2. *Odnos stanja zob in zobnih tkiv pri sladkornih bolnikih in zdravih preiskovancih. \*( $p < 0,05$ )*

	Število	Starost (leta)	IPMP (%)	ISK (%)*	GS (mm)	IEP (mm)*	KEP
<b>Sladkorni bolniki</b>	<b>44</b>	<b>35,8 ± 8,8</b>	<b>38,4 ± 35,3</b>	<b>55,5 ± 6,3</b>	<b>2,4 ± 0,8</b>	<b>2,9 ± 1,8</b>	<b>17,2 ± 6,0</b>
<b>Zdravi</b>	<b>10</b>	<b>36,3 ± 4,2</b>	<b>35,6 ± 28,1</b>	<b>32,1 ± 29,9</b>	<b>2,1 ± 0,4</b>	<b>2,3 ± 0,4</b>	<b>14,2 ± 6,1</b>

Sladkorni bolniki in preiskovanci brez te bolezni so bili v povprečju podobne starosti. Kljub temu je analiza pokazala, da imajo sladkorni bolniki večje količine prisotnih zobnih oblog (IPMP), višjo stopnjo krvavitve iz dlesni, globlje obzobne žepe (GS), večjo izgubo epiteljskega prirastišča (IEP) in več karioznih, izdrtih in plombiranih zob (KEP). Razlike niso statistično značilne, razen za stopnjo krvavitve iz dlesni (ISK) in izgubo prirastišča (IEP).

Vpliv presnovne urejenosti na stanje zobnih tkiv prikazuje tabela 3.

Tabela 3. *Stanje zobnih tkiv in zob pri presnovno dobro in slabo urejenih sladkornih bolnikih.*

	Število	IPMP (%)	ISK (%)	GS (mm)	IEP (mm)	IAK (%)
<b>Presnovno slabo urejeni</b>	<b>28</b>	<b>38,3 ± 35,4</b>	<b>57,6 ± 36,8</b>	<b>2,5 ± 0,9</b>	<b>3,2 ± 2,1</b>	<b>7,8 ± 1,7</b>
<b>Presnovno dobro urejeni</b>	<b>16</b>	<b>38,6 ± 36,3</b>	<b>51,9 ± 36,2</b>	<b>2,2 ± 0,6</b>	<b>2,5 ± 0,8</b>	<b>7,3 ± 1,1</b>

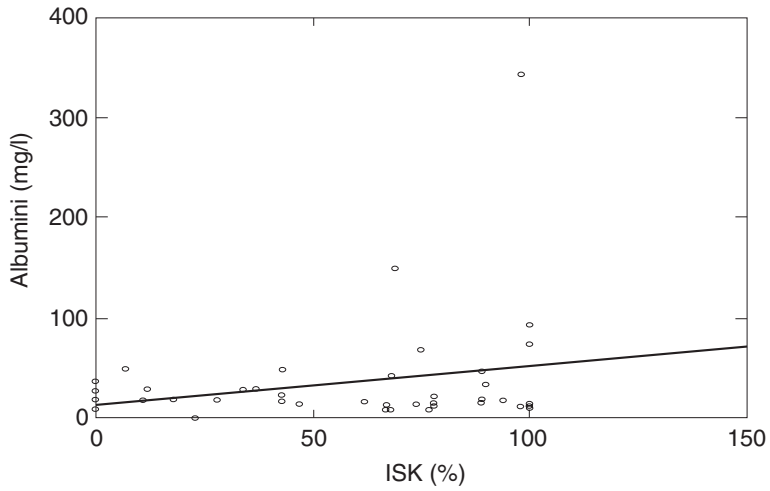
Iz tabele 3 je razvidno, da najdemo v skupini presnovno slabo urejenih podobne količine zobnih oblog (IPMP), nekoliko večjo nagnjenost h krvavitvam dlesni (ISK), globlje obzobne žepe (GS), večjo izgubo prirastišča (IEP) ter podobno izgubo alveolarne kosti (IAK) kot v primerjalni skupini, vendar razlike niso statistično pomembne.

Ob višjih koncentracijah albuminov v urinu nekoliko narašča tudi stopnja krvavitve iz dlesni, vendar porast ni statistično značilen ( $R = 0,24$ ).

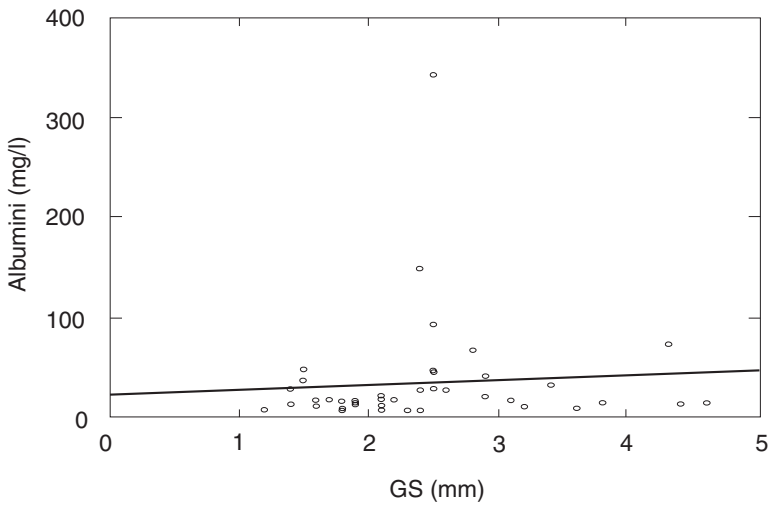
Višje koncentracije albuminov v urinu statistično neznačilno sovpadajo z večjimi globlinami sondiranja oz. globljimi zobnimi žepi ( $R = 0,07$ ).

Ugotavljali smo tudi odnos med koncentracijo albuminov v urinu in IPMP, IEP in IAK, vendar v nobenem primeru nismo ugotovili statistično značilnega naraščanja koncentracije albuminov ob naraščanju omenjenih parametrov.





Slika 1. Odvisnost koncentracije albuminov v urinu (ALBUMINI) od stopnje krvavitve iz dlesni (ISK).



Slika 2. Odvisnost koncentracije albuminov (ALBUMINI) od globine sondiranja (GS).

Tabela 4. Diabetični in parodontološki parametri pri preiskovancih z retinopatijo in brez nje. \*( $p < 0,05$ )

	Štev.	Starost (leta)	Trajanje (leta)*	Albumin (mg/l)	HbA1C (%)	KS (mmol/l)*	IPMP (%)	ISK (%)	GS (mm)	IEP (mm)	IAK (%)	KEP
DA	19	38,6 ±8,4	17,8 ±6,9	41,0 ±75,2	8,3 ±1,2	11,7 ±3,0	46,8 ±33,5	66,7 ±33,3	2,7 ±1,0	3,5 ±2,3	7,8 ±1,4	19,1 ±5,9
NE	25	33,7 ±8,7	13,2 ±6,3	30,8 ±33,6	7,9 ±1,3	10,1 ±2,1	32,0 ±35,9	47,0 ±36,7	2,2 ±0,6	2,5 ±1,1	7,5 ±1,3	15,7 ±5,8

Statistično pomembne razlike med skupinama so le v trajanju bolezni in količini krvnega sladkorja. Količina zobnih oblog (IPMP) in pokazatelji stopnje vnetja in razgradnje obzobnih tkiv (ISK, GS, IEP, IAK) so prav tako večji pri preiskovancih z retinopatijo, vendar razlike niso statistično značilne.

Naslednje tabele in slike prikazujejo odnos med količino bakterij in urejenostjo sladkorne bolezni oziroma stopnjo zdravlja obzobnih tkiv.

Tabela 5. Odstotek preiskovancev in odvzemnih mest s prisotnostjo bakterij *Prevotella intermedia* (Pi) in *Porphyromonas gingivalis* (Pg). \*Statistično značilna razlika med skupino slabo metabolno urejenih diabetikov in skupino dobro urejenih oz. zdravih preiskovancev ( $p < 0,05$ ).

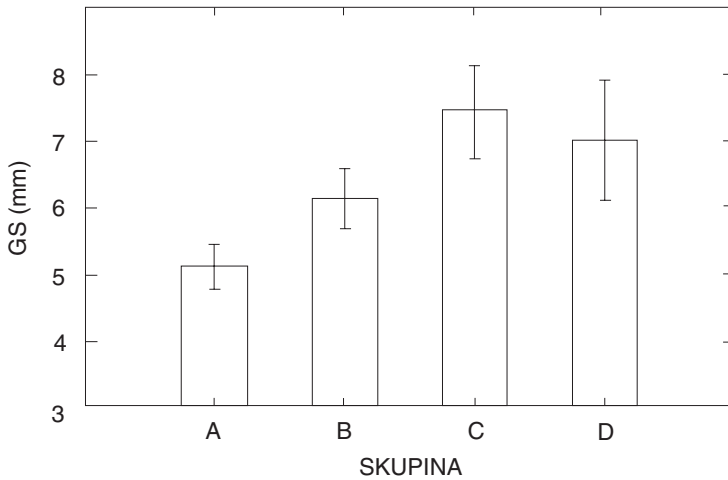
	Slabo presnovno urejeni		Dobro presnovno urejeni		Zdravi	
	Pi	Pg	Pi	Pg	Pi	Pg
% preiskovancev	64,3*	67,9*	43,8	43,8	40,0	50,0
% odvzemnih mest	57,1*	48,2*	31,0	37,5	20,0	25,0

Tabela 6. Prisotnost bakterij *Prevotella intermedia* in *Porphyromonas gingivalis* glede na gingivalni indeks (GI) in indeks plaka (PI) (\* $p < 0,05$ ).

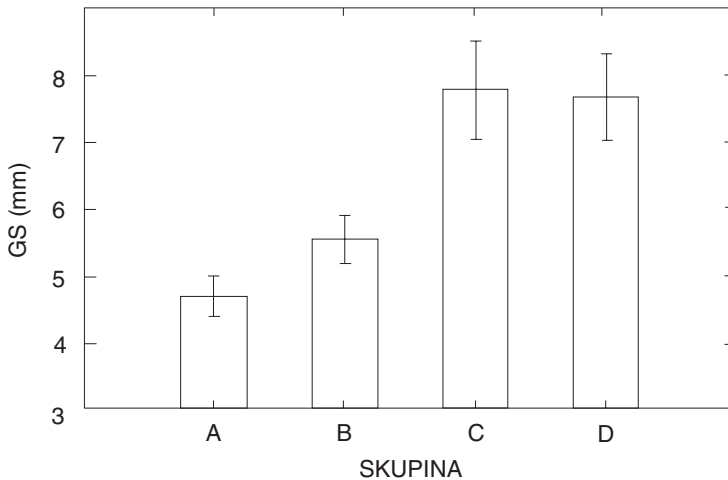
Indeksi	Število bakterij			
	<i>Prevotella intermedia</i>		<i>Porphyromonas gingivalis</i>	
	< $6 \times 10^3$	> $6 \times 10^3$	< $6 \times 10^3$	> $6 \times 10^3$
PI 0 ali 1	64,8 %*	35,2 %*	57,7 %*	42,3 **
PI 2 ali 3	29,4 %	70,6 %	17,6 %	82,4 %
GI 0 ali 1	80,0 %*	20,0 %*	75,0 %*	25,0 %*
GI 2 ali 3	41,5 %	58,5 %	32,7 %	67,3 %

## Razprava

V večini dosedanjih študij so bile narejene analize in raziskave o stanju zob in obzobnih tkiv kot primerjava med preiskovanci, ki so imeli sladkorno bolezen tipa 1, in zdravimi preiskovanci. Kjellman (3), Sharon (4), Tenuovo (5) ugotavljajo višjo pojavnost ka-



Slika 3. Prikaz odvisnosti globine sondiranja (GS) od števila *Prevotella intermedia* (Pi) po razredih. A –  $< 6 \times 10^3$ , B –  $6 \times 10^3 < 60 \times 10^3$ , C –  $60 \times 10^3 < 600 \times 10^3$ , D –  $> 600 \times 10^3$ .



Slika 4. Prikaz odvisnosti globine sondiranja (GS) od števila *Porphyromonas gingivalis* (Pg) po razredih. A –  $< 6 \times 10^3$ , B –  $6 \times 10^3 < 60 \times 10^3$ , C –  $60 \times 10^3 < 600 \times 10^3$ , D –  $> 600 \times 10^3$ .

riesa pri sladkornih bolnikih, medtem ko Bačić (20, 26) med skupinama ne ugotavlja razlik v indeksu KEP, navaja pa bistveno višjo potrebo po parodontalnem zdravljenju pri sladkornih bolnikih. Cianciola (27) opisuje petkrat večjo pojavnost vnetja obzobnih tkiv pri sladkornih bolnikih, medtem ko Bay (17) ne ugotavlja razlik med skupinama.

V naši raziskavi smo v vseh kazalcih stanja obzobnih tkiv, razen v indeksu plaka v medzobnih prostorih, ugotovili višje vrednosti le-teh pri sladkornih bolnikih. Statistično pomembno razliko med skupinama smo ugotovili v indeksu sulkusne krvavitve in izgubi epitelijskega prirastišča. Dobljeni rezultati so v skladu z rezultati številnih raziskav, opisanih v literaturi (3, 4, 5, 20, 24), in so bili pričakovani (tabela 2).

Namen naše študije ni bil ugotavljanje razlik med zdravimi in sladkornimi bolniki, temveč prikaz stanja zob in obzobnih tkiv glede na pokazatelje stopnje napredovanja sladkorne bolezni (tip 1). Skupino naših preiskovancev smo zato razdelili na dobro in slabo presnovno urejeni podskupini glede na povprečno vrednost krvnega sladkorja in povprečno vrednost glikoziliranega hemoglobina, merjeni v obdobju treh let. Izbrani skupini preiskovancev se nista razlikovali v trajanju bolezni in starosti. V obeh skupinah je bil delež moških in žensk enak. V skladu z ugotovitvami ostalih avtorjev se indeks plaka v medzobnih prostorih in izguba alveolarne kosti med skupinama nista razlikovala, indeks sulkusne krvavitve, globina sondiranja, zlasti pa izguba epitelijskega prirastišča pa so bili v skupini presnovno slabo urejenih višji, čeprav statistično značilnih razlik med skupinama nismo ugotovili. Lahko domnevamo, da bi med skupinama obstajale statistično pomembne razlike v parametrih, ki kažejo na stanje obzobnih tkiv in zob, če bi imeli presnovno dobro urejeni preiskovanci obe vrednosti (glikoziliran hemoglobin in povprečni krvni sladkor) manjši od 7,5 % oz. 7,5 mmol/l. V podobni študiji Safkan – Sappala in Ainamo (15) ugotavljata, da so imeli metabolno slabo urejeni sladkorni bolniki statistično značilno večjo izgubo epitelijskega prirastišča in alveolarne kosti kot dobro metabolno urejeni preiskovanci. Avtorja pa sta za metabolno slabo urejenost sladkorne bolezni upoštevala več parametrov: povprečni krvni sladkor, povprečni glikoziliran hemoglobin, morebitne ketoze, resne hiperglikemije, ponavljajoče se infekcije, ketoacidoze, glikozurije, kome, različne stopnje retino-, neuro- in nefropatije. Pri delitvi preiskovancev na metabolno slabo in dobro urejene le glede na povprečni krvni sladkor in povprečni glikoziliran hemoglobin pa nista odkrila statistično značilnih razlik v stanju obzobnih tkiv med skupinama. Metabolni kontroli sladkorne bolezni pripisujeta zelo velik pomen pri preprečevanju oz. zmanjševanju napredovanja parodontalne bolezni. Podobno ugotavljajo tudi drugi avtorji (13, 28). V literaturi pa so opisane tudi nasprotno trditve (11, 14, 16, 29, 30).

Mikroalbuminurija je zgodnji kazalec napredovanja sladkorne bolezni. Zanimalo nas je, kako sovпада s stanjem obzobnih tkiv in zob. V dosedanjih raziskavah nismo zasledili obravnavanja takšne problematike, kar nas je še dodatno vzpodbudilo k razčlenitvi tega vprašanja. Opazili smo, da se ob albuminuriji pogosteje pojavljajo zobne obloge, krvavitve iz dlesni in globlji obzobni žepi, kar pa ni bilo statistično značilno. Izguba epitelijskega prirastišča ter alveolarne kosti pa ni naraščala z naraščajočo koncentracijo albuminov v urinu.

Ugotavili smo, da mikroalbuminurija v naši raziskavi ni bila zadosten kazalec, po katerem bi lahko sklepali na slabše stanje obzobnih tkiv in zob. Morda bi pri večjem številu preiskovancev mikroalbuminurija lahko predstavljala kriterij, iz katerega bi ob povišanih vrednostih le-te, lahko sklepali tudi na slabše stanje obzobnih tkiv in zob.

Neskladje med mikroalbuminurijo in izgubo alveolarne kosti, dobljeno v naši raziskavi, je mogoče razlagati tudi z morebitnimi napakami pri določanju izgube alveolarne kosti, zlasti pri zobeh v frontalni regiji, kjer so možne deformacije slike zaradi superponiranja vratnega predela hrbtenice. Ta pomanjkljivost panoramskih posnetkov omejuje njihovo uporabo zaradi premajhne natančnosti pri kliničnem delu, je pa sprejemljiva za epidemiološke raziskave.

Retinopatija je po kliničnih kriterijih eden od poznih zapletov sladkorne bolezni. Zanimalo nas je, kako sovпада ta zaplet s stanjem obzobnih tkiv in zob. Tudi tovrstnih analiz v literaturi nismo zasledili.

Ugotovili smo statistično značilno razliko med skupinama z retinopatijo oziroma brez nje glede trajanja sladkorne bolezni, ne pa glede na starost preiskovancev. Skupina preiskovancev z retinopatijo je imela višje vrednosti albuminov v urinu, povprečnega glikoziliranega hemoglobina, povprečnega krvnega sladkorja, indeksa plaka v madzobnih prostorih, indeksa sulkusne krvavitve, globine sondiranja, izgube epiteljskega prirastišča in indeksa KEP v primerjavi s preiskovanci brez retinopatije. V povprečni izgubi kosti pa se skupini med seboj nista razlikovali. Glede na dobljene vrednosti ugotavljamo, da ob dokazani retinopatiji lahko pričakujemo tudi slabše stanje zob in obzobnih tkiv. To je v skladu s spoznanjem, da imajo sladkorni bolniki z retinopatijo že bolezensko spremenjeno žilje v telesu in s tem tudi v dlesni (2). Zato smo verjetno tudi ugotovili višje vrednosti indeksa sulkusne krvavitve pri preiskovancih z retinopatijo.

Pojavnost bakterij Pg in Pi je močno povezana z nastankom parodontalne bolezni. Zato smo naredili podrobno analizo prisotnosti teh bakterij pri metabolno slabo oz. dobro urejenih sladkornih bolnikih in zdravih preiskovancih. Ugotavili smo, da število oz. odstotek bakterij statistično značilno pada od metabolno slabo urejenih, preko metabolno urejenih k zdravim preiskovancem. Razlike v prisotnosti bakterij med posameznimi skupinami preiskovancev smo ugotavljali tudi glede na vsa odvzemna mesta in dobili podobne rezultate.

Pri analizi bakterij glede na stanje obzobnih tkiv ugotavljamo statistično pomembno razliko v pojavljanju bakterij (Pi in Pg) med skupinama z manjšo stopnjo vnetja dlesni in manjšo količino zobnih oblog ter skupino z večjimi vrednostmi za omenjena parametra.

V mikrobiološki študiji smo želeli prikazati poleg prisotnosti *Prevotella intermedia* in *Porphyromonas gingivalis* tudi prisotnost bakterije *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, vendar smo slednjo dokazali le v enem vzorcu preiskovanca s slabo metabolno kontrolo.

Sastrowijoto in sodelavci (10) so ugotovili sicer nižji odstotek pojavnosti omenjenih bakterij, kot smo jih zabeležili mi, vendar pa prav tako ugotavljajo težnjo k padanju števila teh mikroorganizmov od metabolno slabo urejenih do zdravih preiskovancev. Lippke in

sodelavci (9) v svoji raziskavi, opravljeni na zdravi populaciji, ugotavljajo višjo prisotnost bakterij Pi in Pg pri preiskovancih s parodontalno boleznijo in nižje vrednosti pri preiskovancih z vnetjem dlesni. Naša skupina zdravih preiskovancev je imela v primerjavi z omenjeno študijo v povprečju vmesne vrednosti obeh bakterij. Zato menimo, da je naša skupina zdravih preiskovancev ustrezna za primerjavo s skupino sladkornih bolnikov.

## Zaključki

Stanje obzobnih tkiv in zob je pri sladkornih bolnikih tipa 1 nekoliko slabše kot pri populaciji brez te bolezni. Sladkorni bolniki s tipom 1 imajo neznačilno več manjkajočih zob, več zobnih oblog in večjo globino sondiranja ter statistično značilno višji indeks sulkusne krvavitve in večjo izgubo epiteljskega prirastišča.

Metabolno slabo urejeni sladkorni bolniki tipa 1 ( $HbA1C > 7,5\%$  in krvni sladkor  $> 7,5 \text{ mmol/l}$ ) so imeli vse preiskovane parametre višje kot metabolno dobro urejeni sladkorni bolniki tipa 1, čeprav statistično pomembnih razlik med skupinama nismo ugotovili.

Iz povišanih vrednosti albuminov v urinu ne moremo neposredno sklepati na slabše stanje obzobnih tkiv in zob pri bolnikih s sladkorno boleznijo (tip 1).

Preiskovanci z retinopatijo imajo slabše stanje obzobnih tkiv kot tisti brez nje, vendar razlika ni statistično značilna.

Metabolno slabo urejeni sladkorni bolniki imajo značilno pogosteje prisotni bakteriji *Prevotella intermedia* in *Porphyromonas gingivalis* v subgingivalnih zobnih oblogah v primerjavi s skupinama dobro metabolno urejenih in zdravih preiskovancev.

Preiskovanci z nizko stopnjo zobnih oblog ali brez njih ( $PI = 0$  ali  $1$ ) in z rahlim vnetjem dlesni ( $GI = 0$  ali  $1$ ) imajo statistično značilno manjšo prisotnost bakterij *Prevotelle intermediae* in *Porphyromonas gingivalis*.

Število *Prevotelle intermediae* in *Porphyromonas gingivalis* narašča v subgingivalnih oblogah, odvzetih z mest z višjo stopnjo vnetja dlesni in globljimi obzobnimi žepi.

Urejenost sladkorne bolezni sovпада z nižjo pojavnostjo bakterij *Porphyromonas gingivalis* in *Prevotelle intermediae* v subgingivalnih zobnih oblogah, nižjo stopnjo napredovanja parodontalne bolezni in s tem splošno boljšim stanjem obzobnih tkiv in zob.

## Zahvala

Največjo zahvalo sva dolžni najinemu mentorju prof. dr. sc. Urošu Skalericu, dr. stom., ki naju je uvedel v raziskovalno delo, nama nesebično posredoval svoje bogato znanje in naju vzpodbujal, kadar sva se znašli pred navidezno nerešljivimi težavami.

Mentorju doc. dr. sc. Marku Medveščku, dr. med., se iskreno zahvaljujemo, ker nama je s svojim sodelovanjem omogočil delo z bolniki s sladkorno boleznijo in ker nama je ves čas raziskave stal ob strani in nama prijateljsko svetoval pri vseh tehničnih težavah.

Gospodu Milanu Števanecu se pristrčno zahvaljujema za nesebično pomoč in izvedbo statistične analize podatkov. Brez njegove pomoči dela ne bi pravočasno dokončali.

Doc. dr. sc. Franju Pernušu, dipl. ing. elektr., se zahvaljujema, ker naju je uvedel v metodologijo ocenjevanja panoramskih posnetkov in nama pomagal pri izvedbi tega dela naloge.

Zahvaljujema se celotnemu kolektivu Oddelka za ustne bolezni in paradontologijo, predvsem sestri Zinki, kjer sva v dobrih delovnih pogojih in ob uporabi vseh potrebnih pripomočkov mogla opraviti svojo raziskavo.

---

### Literatura

1. Mrevlje F. Bolezni presnove. In: Kocijančič A, Mrevlje F eds. *Interna medicina*. Ljubljana: DZS, 1993: 499–536.
2. Trieger N, Boguslaw B. The mouth in diabetes. In: Rifkin H, Porte D eds. *Diabetes mellitus*. New York: Elsevier, 1990: 850–5.
3. Kjellman O. Secretion rate and buffering action of whole mixed saliva in subjects with insulin terated diabetes mellitus. *Odont Rev 1970; 21*: 159–67.
4. Sharon A, Ben-Aryeh H, Itzhak B, Yoram K, Szargel R, Gutman O. Salivary composition in diabetic patients. *J Oral Med 1985; 40*: 23–6.
5. Tenouvu J, Alanen P, Larjava H, Viikari J, Lehtonen OP. Oral health of patients with insulin dependant diabetes mellitus. *Scand J Dent Res 1986; 94*: 338–46.
6. Conner S, Iranpour B, Mills J. Alteration in parotid salivary flow in diabetes mellitus. *Oral Surg 1970; 30*: 55–9.
7. Genco RJ, Zambon JJ, Christersson LA. Use and interpretation of microbiological assays in periodontal diseases. *Oral Microbiol Immunol 1986; 1*: 73–9.
8. McCarthy PL, Shklar G. *Diseases of the oral mucosa*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980: 356–64.
9. Lippke JA, Peros WJ, Keville MW, Savitt ED, French CK. Dna probe detection of Eikenella corrodens, Wolinella recta and Fusobacterium nucleatum in subgingival plaque. *Oral Microbiol Immunol 1991; 6*: 81–7.
10. Van Winkelhoff AJ, Van Steenberg TJJ, De Graaff J. The role of black-pigmented Bacteroides in human oral infections. *J Clin Periodontol 1988; 15*: 145–55.
11. Gusberti FA, Syed SA, Bacon G, Grossman N, Loesche WJ. Puberty gingivitis in insulin-dependant diabetic children. A cross-sectional observations. *J Periodontol 1983; 54*: 714–20.
12. Sastrowijoto SH, Hillemans P, van Steenberg TJJ, Abraham-Inpijn L, de Graaff J. Periodontal condition and microbiology of healthy and diseased periodontal pockets in type 1 diabetes mellitus patients. *J Clin Periodontol 1989; 16*: 316–22.
13. Ainamo J, Lahtinen A, Uitto VJ. Rapid periodontal destruction in adult humans with poorly controlled diabetes. A report of 2 cases. *J Clin Periodontol 1990; 17*: 22–8.
14. Safkan-Seppala B, Ainamo J. Periodontal conditions in insulin-dependent Diabetes mellitus. *J Clin Periodontol 1992; 19*: 24–9.
15. Barnett ML, Baker RL, Yancey JM, MacMillan DR, Kotoyan M. Absence of periodontitis in a population of insulin-dependant diabetes mellitus (IDDM) patients. *J Periodontol 1984; 55*: 402–5.
16. Ervasti T, Knuutila M, Pohjamo L, Haukipuro K. Relation between control of diabetes and gingival bleeding. *J Periodontol 1985; 56*: 154–7.
17. Bay I, Ainamo J, Gad T. The response of young diabetics to periodontal teratment. *J Periodontol 1974; 45*: 806–8.
18. Murrah VA. Diabetes mellitus and associated oral manifestations: a review. *J Oral Path 1985; 14*: 271–81.
19. Mattson L, Koch G. Caries frequency in children with controlled diabetes. *Scand J Dent res 1975; 83*: 327–32.

20. Bačič M, Ciglar I, Granič M, Plančak D, Šutalo J. Dental status in a group of adult diabetic patients. *Community Dent Oral Epidemiol* 1989; 17: 313–6.
21. Van der Velden U, De Uries JH. Introduction of a new periodontal: the pressure probe. *J Clin Periodontol* 1978; 5: 188–97.
22. Lindhe J. *Textbook of clinical periodontology*. Göteborg: Munksgaard, 1992.
23. Savitt ED, Strzempko MN, Vaccaro KK, Peros WJ, French CK. Comparison of cultural methods and DNA probe analyses for the detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis*, and *Bacteroides intermedius* in subgingival plaque samples. *J Periodontol* 1988; 59: 431–8.
24. Cvetko-Snoj E, Pernuš F, Skalerič U. Ocena višine alveolarne kosti iz panoramskih posnetkov. *Zobozdrav vestn* 1994; 49: 113–6.
25. Adamič Š. *Temelji biostatistike*. Ljubljana. Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 1989.
26. Bačič M, Plančak D, Granič M. CPITN assesment of periodontal disease in diabetic patients. *J Periodontol* 1988; 59: 816–22.
27. Cianciola LJ, Park BH, Bruck E, Mosovich L, Genco RJ. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes) *J Am Dent Assoc* 1982; 104: 653–60.
28. Tervonen T, Knuttila M, Pohjamo L, Nurkkala H. Immediate response to nonsurgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 65–8.
29. MacKenzie RS, Millard HD. Interrelated effects of diabetes, arteriosclerosis and calculus on alveolar bone loss. *J Am Dent Assoc* 1963; 66: 191–8.
30. Goteiner D, Vogel R, Deasy M, Goteiner C. Periodontal and caries experience in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc* 1986; 113: 272–9.

Prispelo 9.2.1995