



โรคเบาหวานกับโรคปริทันต์อักเสบ ความสัมพันธ์ที่ไม่อาจมองข้าม Diabetes and Periodontitis. The significant relationship should not be overlooked

เรือเอก ทันตแพทย์ เฉลิมพร พรหมมาส*

บทคัดย่อ

โรคเบาหวานและโรคปริทันต์อักเสบเป็นโรคเรื้อรังที่มีความสัมพันธ์และเชื่อมโยงกันด้วยระดับน้ำตาลในเลือดสูง ระบบภูมิคุ้มกัน และกระบวนการอักเสบของร่างกาย ในระยะเวลาหลายปีมานี้มีการศึกษาวิจัยต่างๆ ที่กล่าวถึงผลกระทบของโรคเบาหวานต่อโรคปริทันต์อักเสบ โดยการศึกษาส่วนใหญ่เชื่อว่าผลดังกล่าวมาจากการที่ภาวะโรคเบาหวานนั้นทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันและการอักเสบของร่างกายส่งผลให้การหายของแผลปริทันต์มีความผิดปกติ รวมทั้งอาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะของเชื้อในช่องปาก ซึ่งการเปลี่ยนแปลงต่างๆ เหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน มีแนวโน้มที่จะเป็นโรคปริทันต์อักเสบได้ง่ายหรือรุนแรงขึ้น ในทางกลับกันก็มีการศึกษาจำนวนไม่น้อยที่พบว่าโรคปริทันต์อักเสบนั้นมีผลกระทบต่อภาวะโรคเบาหวานเช่นกัน โดยพบว่าลักษณะการอักเสบเรื้อรังของโรคปริทันต์อักเสบสามารถส่งผลให้เกิดการดื้ออินซูลินและทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น ดังนั้นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะโรคเรื้อรังทั้งสองร่วมกัน คือ การควบคุมระดับน้ำตาล เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดโรคปริทันต์อักเสบที่รุนแรง รวมทั้งผู้ป่วยควรเข้ารับการรักษาและควบคุมโรคปริทันต์อักเสบ เพื่อผลสำเร็จในการควบคุมภาวะโรคเบาหวานของผู้ป่วยด้วย ด้วยเหตุนี้เองการดูแลรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้จึงต้องมีการทำงานร่วมกันของแพทย์และทันตแพทย์ โดยบุคลากรทางการแพทย์ควรตระหนักถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคในช่องปากและโรคทางระบบ อีกทั้งไม่ควรมองข้ามปัจจัยที่อาจส่งผลต่อการรักษาผู้ป่วยในความดูแล

คำสำคัญ : โรคเบาหวาน โรคปริทันต์อักเสบ ระบบภูมิคุ้มกัน กระบวนการอักเสบ

* ทันตแพทย์ กองทันตกรรมที่ ๒ ศูนย์ทันตกรรม กรมแพทย์ทหารเรือ



Abstract

Diabetes and periodontitis are chronic diseases, which are related and linked together by hyperglycemia and the immune system and inflammatory processes. In the last several years, there are a lot of studies reported the effect of diabetes on periodontitis. Most studies, believe that the relationship is based on the condition of diabetes that causes the alterations in the response of the immune system and inflammatory processes, abnormal periodontal wound healing and the potential effect to oral microbiota. As aforementioned, the diabetes condition might lead patients more prone to periodontal disease. On the other hand, several studies have found the negative impact of periodontitis on diabetes as well. The appearance of chronic inflammation of periodontal tissue, may lead to insulin resistance, elevated blood sugar level and turn to diabetes eventually. Hence, the treatments of patients with the combination of these diseases are controlling blood sugar levels to reduce the risk of severe periodontal disease, and providing the periodontal therapy which is also important for the success of controlling diabetes. And for this reason, closer collaboration between medical and dental clinical teams is necessary to manage patients in this group. The physician should be aware of the relationship between oral diseases and systemic diseases, and do not overlook certain issues that may affect the treatment of the patients in our care.

Keywords: : diabetes, periodontitis, immune system, inflammatory process

บทนำ

ในปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยจำนวนมากขึ้น ที่พบความสัมพันธ์ระหว่างโรคในช่องปากและโรคทางระบบหลายโรค¹ โดยหนึ่งในความสัมพันธ์ดังกล่าวนั้นคือ โรคปริทันต์อักเสบและโรคเบาหวาน ซึ่งจัดเป็นสองโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาสำคัญของสุขภาพประชากรไทย^{2,3} ข้อมูลจากการศึกษาต่างๆ ที่ผ่านมามีข้อเสนอให้เห็นถึงความเชื่อมโยงของทั้งสองโรคแบบสองทิศทาง กล่าวคือโรคเบาหวานส่งผลกระทบต่อ การเกิดและการดำเนินโรคปริทันต์อักเสบ ในทางกลับกันโรคปริทันต์อักเสบก็ส่งผลกระทบต่อ การควบคุมระดับน้ำตาลและการเกิด

โรคเบาหวานด้วย^{4,5,6} ดังนั้นบุคลากรผู้มีส่วนเกี่ยวข้องจึงจำเป็นต้องตระหนักและมีความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องในความสัมพันธ์ดังกล่าว เพื่อผลดีต่อการดูแลรักษาและคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วย โดยในบทความฉบับนี้จะนำเสนอถึงความรู้พื้นฐานของสองโรคเรื้อรังนี้ รวมทั้งกลไกและหลักฐานต่างๆ ที่ได้รับความเชื่อกันว่าเป็นส่วนเชื่อมโยงกันระหว่างทั้งสองโรค ประกอบกับแนวทางปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีทั้งสองกลุ่มโรครวมกัน และข้อแนะนำในการป้องกันเพื่อไม่ให้เกิดทั้งสองโรคดังกล่าว

โรคเบาหวาน

โรคเบาหวานเป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่เป็นปัญหาทางสาธารณสุขของประเทศไทย รายงานจากสำนักนโยบายและแผนกระทรวงสาธารณสุข ปี 2556⁷ พบว่ามีประชากรรวมทั้งประเทศที่เป็นโรคเบาหวานทั้งสิ้น 23,251,517 ราย ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 50 ของกลุ่มเป้าหมายที่ทำการสำรวจทั้งหมด เสียชีวิตจากโรคเบาหวานทั้งหมด 9,703 ราย คิดเป็นอัตราตายด้วยโรคเบาหวาน 15 รายต่อแสนประชากร

โรคเบาหวานเป็นกลุ่มอาการซับซ้อน (complex syndrome) ซึ่งมีภาวะของการมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงติดต่อกันเป็นระยะเวลานานจากความผิดปกติของระบบเมตาบอลิซึมของน้ำตาลกลูโคส สาเหตุดังกล่าวอาจเกิดจากความบกพร่องของการสร้างอินซูลินซึ่งเป็นตัวนำน้ำตาลกลูโคสเข้าเซลล์เพื่อใช้เป็นพลังงาน หรือความผิดปกติของการทำงานของอินซูลิน หรือทั้งสองกรณีร่วมกัน ทำให้ร่างกายไม่สามารถนำน้ำตาลในเลือดไปใช้ได้ ผลจากระดับน้ำตาลในเลือดสูงเป็นระยะเวลานานอาจส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงและมีความผิดปกติของผนังหลอดเลือด จอตา และเส้นประสาทส่วนปลาย เป็นต้น⁸

โรคเบาหวานสามารถจำแนกตามชนิดได้ดังนี้^{8,9}

เบาหวานชนิดที่ 1 พบได้ประมาณร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยโรคเบาหวานทั้งหมด เบาหวานชนิดนี้เกิดจาก β -cell ของตับอ่อนที่ทำหน้าที่ในการผลิตอินซูลินถูกทำลาย ทำให้การผลิตอินซูลินลดลงหรือไม่ผลิตเลย สาเหตุของการทำลาย β -cell ของตับอ่อนนั้นอาจมาจากภาวะภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune) แต่อย่างไรก็ตามบางกรณีก็เกิดขึ้นเองโดยไม่มีสาเหตุ (idiopathic) ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักมีอายุน้อยกว่า 30 ปี โดยความผิดปกติที่ร่างกายสร้างฮอโมนอินซูลินได้น้อยหรือไม่ได้เลยนี้เอง ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องได้รับฮอโมนอินซูลินจากภายนอกร่างกาย เบาหวานชนิดนี้เดิมจึงใช้ชื่อว่า “เบาหวานชนิดพึ่งอินซูลิน” หรือ insulin-dependent diabetes”

เบาหวานชนิดที่ 2 เบาหวานชนิดนี้เป็นชนิดที่พบได้มากกว่า พบประมาณร้อยละ 90-95 ของผู้ป่วยโรคเบาหวานทั้งหมด โรคเบาหวานชนิดนี้อาจเกิดจากความบกพร่องที่โมเลกุลของอินซูลินหรือที่ตัวรับอินซูลิน (insulin receptor) เป็นผลให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินขึ้น (insulin resistant) ปัจจุบันยังไม่สามารถบอกสาเหตุที่เฉพาะเจาะจงของความผิดปกติดังกล่าวได้ อย่างไรก็ตามพบว่าปัจจัยเสี่ยงของเบาหวานประเภทนี้ ได้แก่ อายุที่มากขึ้น ความอ้วน รวมทั้งพบว่าสัมพันธ์กับการถ่ายทอดทางพันธุกรรม การรักษาเบาหวานชนิดนี้โดยปกติจะใช้การควบคุมอาหาร หรือการให้ยาโดยไม่ต้องพึ่งอินซูลินเช่นเบาหวานชนิดที่ 1 ดังนั้นเดิมเบาหวานชนิดนี้จึงเรียกว่า “เบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน” หรือ non insulin-dependent diabetes อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดนี้เมื่อเป็นโรคนานขึ้นอาจจำเป็นต้องมีการใช้อินซูลินร่วมด้วยภายหลังจึงเรียกชื่อเบาหวานประเภทนี้เป็นเพียง “เบาหวานชนิดที่ 2”



ภาพที่ 1 ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 จำเป็นต้องได้รับฮอโมนอินซูลินจากภายนอกร่างกาย เดิมจึงใช้ชื่อว่าเบาหวานชนิดพึ่งอินซูลิน

เบาหวานชนิดอื่นที่มีสาเหตุเฉพาะ

เบาหวานชนิดนี้พบประมาณร้อยละ 1-2 ของผู้ป่วยโรคเบาหวานทั้งหมด ซึ่งสาเหตุของโรค ได้แก่ ความผิดปกติทางพันธุกรรม โรคของตับอ่อน การผ่าตัด ความผิดปกติของฮอร์โมน ภาวะขาดสารอาหาร การติดเชื้อ การได้รับยาบางชนิด เช่น ยากลุ่มสเตียรอยด์ สารเคมี หรือยาเสพติด เป็นต้น

เบาหวานที่เกิดขึ้นขณะตั้งครรภ์ เกิดขึ้นร้อยละ 2-5 ของจำนวนหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมด ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดนี้จะต้องไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อนการตั้งครรภ์ แต่อาจเป็นหญิงที่มีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคเบาหวานอยู่ก่อนแล้วได้ ในช่วงระหว่างการตั้งครรภ์จะมีฮอร์โมนจากรกซึ่งมีฤทธิ์ต้านอินซูลินเป็นผลให้ร่างกายตอบสนองต่ออินซูลินลดลง หลังคลอดมักจะพบว่าระดับน้ำตาลจะกลับสู่ปกติ และภาวะโรคเบาหวาน

หายไปได้เอง อย่างไรก็ตามพบว่าผู้หญิงที่มีประวัติเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์จะพัฒนาเป็นเบาหวานได้ในอนาคต ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้สมควรให้มีการติดตามเพื่อตรวจหาเบาหวานเป็นระยะ

ภาวะแทรกซ้อนในช่องปากของผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน

มีลักษณะในช่องปากหลายอย่างที่เป็นผลแทรกซ้อนมาจากโรคเบาหวาน โดยมักพบในผู้ป่วยที่ควบคุมน้ำตาลได้ไม่ดี ภาวะแทรกซ้อนในช่องปากเหล่านี้ ได้แก่ โรคปริทันต์อักเสบ การมีภาวะการหลั่งของน้ำลายลดลงหรือมีส่วนประกอบของน้ำลายที่เปลี่ยนแปลงไป การติดเชื้อแบคทีเรียไวรัส หรือเชื้อราได้ง่าย แผลในช่องปาก ลิ้นมีลักษณะเป็นรอยแตก (fissured tongue) และการมีฟันผุง่าย เป็นต้น^{10,11}

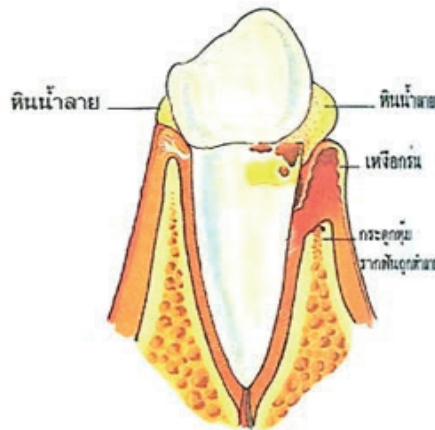


ภาพที่ 2 ลักษณะรอยโรคในช่องปากที่อาจพบได้ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน

รูปซ้าย แสดงถึงลิ้นมีลักษณะเป็นรอยแตก

รูปกลาง และขวา แสดงการพบเชื้อราในช่องปากของผู้ป่วย¹¹

โรคปริทันต์



ภาพที่ 3 ลักษณะของโรคเหงือกอักเสบ (ฝั่งซ้ายของภาพ) ซึ่งยังไม่มีการทำลายของกระดูกและไม่มี การสูญเสียการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ ในขณะที่ฝั่งขวาของภาพจะเป็นลักษณะของโรคปริทันต์อักเสบที่พบการทำลายกระดูก และมีการสูญเสียการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์เกิดขึ้นแล้ว
(ภาพจากเว็บไซต์ <http://healthculb.blogspot.com/2012/08/2.html>)

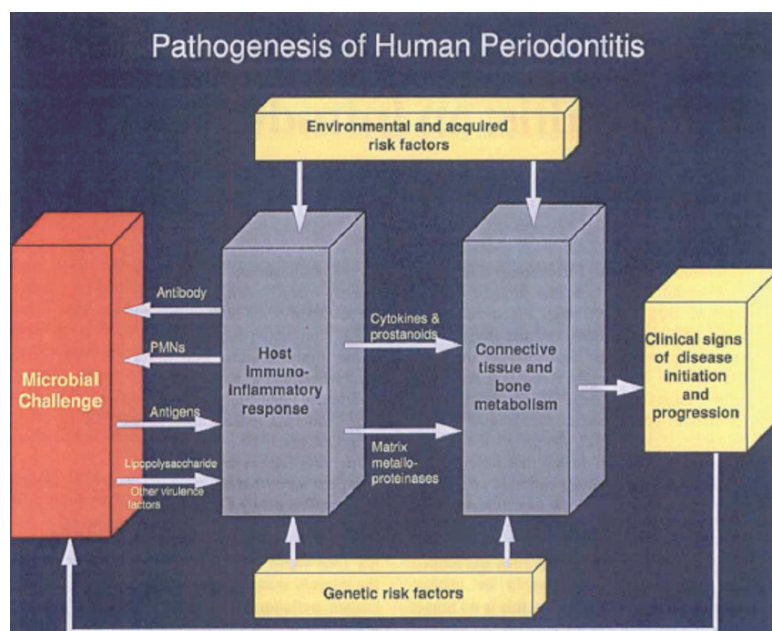
จากผลการสำรวจสุขภาพช่องปากแห่งชาติครั้งที่ 7 พ.ศ. 2555 ของกรมอนามัยพบว่าประชากรไทยมีสภาวะของโรคปริทันต์ประมาณร้อยละ 46.2-85.8 ของประชากรทั้งหมด² ซึ่งโรคปริทันต์นั้นเป็นโรคเรื้อรังที่เกิดจากการอักเสบติดเชื้อแบคทีเรียซึ่งสะสมบริเวณผิวรากฟัน โดยสารพิษต่างๆ จากเชื้อแบคทีเรียนี้เองส่งผลกระทบต่ออวัยวะปริทันต์ทั้งทางตรงจากสารพิษของเชื้อ และทางอ้อมผ่านการกระตุ้นการตอบสนองระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบขึ้น¹² สมาคมปริทันตวิทยาแห่งประเทศไทยอเมริกาได้จำแนกประเภทของโรคปริทันต์ออกเป็น 8 ประเภท¹³ ตามตารางที่ 1 ซึ่งทั้งนี้อาจแบ่งประเภทโรคตามระดับของอวัยวะปริทันต์ที่ถูกทำลายแบบง่ายๆ ได้เป็น 2 ประเภท คือ โรคเหงือกอักเสบซึ่งการอักเสบจะอยู่เฉพาะที่ระดับเหงือก

เท่านั้น ยังไม่มีการสูญเสียการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ขึ้น อีกประเภทหนึ่งคือโรคปริทันต์อักเสบ (หรือที่รู้จักกันในอีกชื่อหนึ่งว่าโรครำมะนาด) ซึ่งมีการลุกลามของโรคมากขึ้น เกิดการทำลายอวัยวะปริทันต์ และกระดูกที่รองรับรากฟัน ทำให้เกิดเหงือกกรน เหงือกบวม ฟันโยก และสูญเสียฟันในที่สุด¹⁴ โดยมีรายงานพบว่าโรคปริทันต์อักเสบนั้นยังจัดเป็นโรคในช่องปากที่เป็นสาเหตุของการสูญเสียฟันในประชากรโลกวัยกลางคนส่วนใหญ่อีกด้วย¹⁵

กระบวนการเกิดโรคปริทันต์เริ่มต้นจากการมีเชื้อแบคทีเรียสะสมบริเวณผิวฟันและในร่องเหงือก ซึ่งการเข้าสู่ร่างกายของเชื้อจะกระตุ้นการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทั้งระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ (nonspecific immunity) และแบบจำเพาะ (specific immunity)

เพื่อต่อสู้ยับยั้งการแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรียไปยังเนื้อเยื่อชั้นลึกลงไป อย่างไรก็ตามการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันเหล่านี้เป็นเหมือนดาบสองคม ด้านหนึ่งจะกำจัดเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกาย แต่อีกด้านหนึ่งกลับส่งผลให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อขึ้น อย่างไรก็ตามหากกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นอยู่ในสภาวะที่สมดุล การอักเสบดังกล่าวจะจำกัดอยู่เพียงบริเวณเหงือกเกิดเป็นโรคเหงือกอักเสบเท่านั้นเมื่อเชื้อแบคทีเรียถูกกำจัดออกไป อวัยวะปริทันต์ในบริเวณนั้นจะมีการซ่อมสร้างและไม่เกิดการสูญเสียการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ขึ้น แต่ถ้า

เป็นผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันต่อเชื้อปริทันต์ ซึ่งเรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่าเป็นผู้ที่มีความไวต่อการเกิดโรคปริทันต์อักเสบ (periodontal susceptibility) การตอบสนองต่อเชื้อปริทันต์ที่เกิดขึ้นจะเป็นลักษณะที่มากเกินไป (hyperinflammation)^{15, 16} จนทำให้กระบวนการอักเสบมีการลุกลามจากบริเวณเหงือกไปยังเนื้อเยื่อส่วนที่อยู่ลึกลงไป เกิดการทำลายส่วนยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ และกระดูกมีการดำเนินโรคจากโรคเหงือกอักเสบกลายเป็นโรคปริทันต์อักเสบในที่สุด¹⁷



ภาพที่ 4 ให้เห็นถึงพยาธิกำเนิดของโรคปริทันต์อักเสบ เชื้อแบคทีเรียจะกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย เกิดกระบวนการสร้างและสลาย (metabolism) เนื้อเยื่อเกี่ยวพันและกระดูก หากผู้ป่วยมีความไวต่อการเป็นโรคปริทันต์อักเสบหรือมีปัจจัยเสี่ยงหรือปัจจัยเสริมอื่นๆ ก็จะทำให้เกิดเป็นโรคปริทันต์อักเสบขึ้นได้¹⁷



ในช่วงระยะเวลาหลายปีที่ผ่านมา มีการศึกษาต่างๆ^{18,19} ที่พยายามหาเครื่องมือในการตรวจที่จะระบุว่าผู้ป่วยรายใดมีความไวต่อการเกิดโรคปริทันต์อักเสบ หรือมีแนวโน้มที่จะมีการดำเนินโรคจากโรคเหงือกอักเสบไปเป็นโรคปริทันต์อักเสบ โดยการตรวจหาระดับสารต่างๆ ที่คาดว่า จะเป็นตัวบ่งชี้ความรุนแรงของโรคปริทันต์ซึ่งอยู่ในน้ำเหลืองเหงือก (gingival crevicular fluid) ของผู้ป่วย หรือความพยายามในการใช้ยาบางกลุ่มเพื่อหวังผลในการปรับการตอบสนองของร่างกาย (host modulating agents) เช่น ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ยาปฏิชีวนะกลุ่ม tetracycline ก็ตาม^{20,21,22} แต่ผลสรุปที่ได้ก็ยังไม่ชัดเจน รวมทั้งวิธีการดังกล่าว ก็ยังไม่เหมาะสมที่จะนำไปใช้ในทางคลินิก

ท้ายที่สุดจึงทำให้แนวทางการรักษาโรคปริทันต์ในปัจจุบันจึงยังคงมุ่งเน้นไปที่การกำจัดเชื้อแบคทีเรียซึ่งเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันและการอักเสบขึ้น ขั้นตอนการรักษาโรคสามารถแบ่งเป็นขั้นหลักๆ ได้คือ “ขั้นต้น (initial หรือ hygienic phase)” การรักษาในขั้นนี้จะประกอบด้วยการกำจัดสาเหตุและปัจจัยเสริมต่างๆ ของการเกิดโรค เช่น การขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน การดูแลรักษาสุขอนามัยช่องปากของผู้ป่วยอย่างถูกต้อง ลมำเสมอ การแก้ไขวัสดุอุดที่มีขอบเกิน และการแก้ไขการสบฟันก่อนการบดเจ็บ เป็นต้น หลังการประเมินผลจากการรักษาในขั้นต้นแล้ว หากพบว่ายังมีการอักเสบ หรือมีร่องลึกปริทันต์หลงเหลืออยู่ การรักษาในขั้นต่อไปจะเป็นการรักษา “ขั้นแก้ไข (corrective phase)” ซึ่งเดิมอาจแยกเป็นขั้นผ่าตัด (surgical phase) และขั้นบูรณะ (restorative phase)” การรักษาในขั้นแก้ไขนี้จะเป็นการทำคัลย์

ปริทันต์หรือการผ่าตัด เพื่อแก้ไขรอยโรคของกระดูกที่เกิดขึ้น การบูรณะฟันและอวัยวะปริทันต์ และขั้นสุดท้ายคือ “ขั้นประคับประคอง (maintenance phase)” ขั้นนี้จะเป็นการรักษาเพื่อคงสภาพสภาวะปริทันต์ที่ได้รับการรักษาไปแล้วไม่ให้เกิดโรคขึ้นใหม่อีก^{23,24}



ตารางที่ 1 การจำแนกประเภทของโรคปริทันต์ตามสมาคมปริทันตวิทยาแห่งประเทศไทย
ปี ค.ศ. 1999¹³

1. โรคที่เกิดขึ้นเฉพาะในส่วนของเหงือก
 - A. โรคเหงือกที่เกิดจากคราบจุลินทรีย์
 - B. ภาวะความผิดปกติของเหงือกที่ไม่ได้เกิดจากคราบจุลินทรีย์
2. โรคปริทันต์อักเสบเรื้อรัง
 - A. เฉพาะที่
 - B. ทั้งปาก
3. โรคปริทันต์อักเสบรุกราน
 - A. เฉพาะที่
 - B. ทั้งปาก
4. โรคปริทันต์อักเสบอันเป็นอาการแสดงของโรคทั่วกาย
 - A. สัมพันธ์กับโรคของระบบเลือด
 - B. สัมพันธ์กับโรคทางพันธุกรรม
 - C. สัมพันธ์กับโรคอื่นๆ ซึ่งไม่สามารถระบุได้
5. โรคปริทันต์เนื้อตาย
 - A. โรคเหงือกอักเสบเนื้อตาย
 - B. โรคปริทันต์อักเสบเนื้อตาย
6. หนองฝีปริทันต์
 - A. หนองฝีปริทันต์ที่จำกัดอยู่เฉพาะเหงือก
 - B. หนองฝีปริทันต์ที่ลุกลามจนสูญเสียการยึด
 - C. หนองฝีบริเวณเนื้อเยื่อที่คลุมฟันกำลังขึ้น
7. โรคปริทันต์อักเสบซึ่งสัมพันธ์กับรอยโรคเ็นโตดอนต์
8. ความผิดปกติของอวัยวะปริทันต์ที่เกิดขึ้นในช่วงของการพัฒนาหรือเกิดขึ้นภายหลัง
 - A. ลักษณะเฉพาะที่ซึ่งเกี่ยวข้องกับฟัน ที่อาจส่งเสริมให้เกิดโรคเหงือกหรือโรคปริทันต์อักเสบที่เกิดจากคราบจุลินทรีย์
 - B. ความผิดปกติที่เนื้อเยื่ออ่อนในส่วนของเหงือกและเยื่อเมือกรอบฟัน
 - C. ความผิดปกติที่เนื้อเยื่ออ่อนในส่วนของเหงือกและเยื่อเมือกบริเวณสันเหงือกกว้าง
 - D. ภาวะบาดเจ็บเหตุสับสน



เนื่องด้วยลักษณะการเกิดและการดำเนินโรคปริทันต์ที่มีความเกี่ยวข้องกับตอบสนองของเซลล์ภูมิคุ้มกันและกระบวนการอักเสบของร่างกายทำให้สภาวะทางระบบหรือโรคทางระบบบางโรคซึ่งเกี่ยวข้องกับกลไกดังกล่าวมีผลต่อการดำเนินโรคปริทันต์ได้ ที่ผ่านมามีการศึกษาจำนวนมากที่ศึกษาถึงความสัมพันธ์ของโรคทางระบบต่อโรคปริทันต์ รวมทั้งภาวะโรคเบาหวานที่มีหลายการศึกษาพยายามอ้างถึงกลไกต่างๆ ที่อาจเชื่อมโยงต่อโรคดังกล่าวนี้

ความชุกและอุบัติการณ์โรคเบาหวานร่วมกับการเกิดโรคปริทันต์อักเสบ

ในช่วงหลายสิบปีที่ผ่านมา มีบทความทางทันตกรรมจำนวนมากให้ความสนใจต่อเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างโรคเบาหวานและโรคปริทันต์ การศึกษาวิจัยต่างๆ พบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานจะมีความชุกต่อการเกิดโรคและมีความรุนแรงของโรคปริทันต์ที่สูงกว่าประชากรทั่วไป กล่าวคือในช่วงปี ค.ศ 1990 นักวิชาการเริ่มให้ความสนใจว่าโรคเบาหวานจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดโรคปริทันต์อักเสบด้วยผลจากการศึกษาในกลุ่มประชากร Pima Indian จาก Gila river Indian community ในประเทศอเมริกา การศึกษาในช่วงนั้นนักวิจัยพบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จะมีความชุกและมีอุบัติการณ์เกิดโรคปริทันต์อักเสบที่สูงขึ้น โดยความเสี่ยงของการเป็นโรคปริทันต์อักเสบในผู้ป่วยโรคเบาหวานจะสูงกว่าประชากรทั่วไปสามเท่า²⁵ และพบการสูญเสียฟันในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 สูงกว่าประชากรทั่วไปถึง 15 เท่า^{26,27,28} นอกจากนี้การศึกษาในกลุ่มประชากรที่มี auto antibodies-positive Type 2 diabetes ก็พบความชุกของโรคปริทันต์อักเสบที่สูงกว่าประชากรทั่วไป²⁹ ซึ่งแม้ว่าการ

การศึกษาส่วนใหญ่จะมุ่งความสนใจไปที่กลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มากกว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 เนื่องจากเหตุผลที่โรคเบาหวานชนิดที่ 2 และโรคปริทันต์อักเสบมักจะเกิดในกลุ่มประชากรช่วงอายุเดียวกันก็ตาม แต่ก็มีการศึกษาวิจัยอื่นๆ³⁰ ที่ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 แล้วพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการสูญเสียการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์และกระดูกที่สูงกว่าผู้ป่วยทั่วไป แม้ว่าการศึกษาวิจัยนั้นจะทำการควบคุมให้ผู้ป่วยทุกกลุ่มมีระดับอนามัยช่องปาก (plaque score) ที่เท่ากันแล้วก็ตาม ซึ่งด้วยเหตุผลที่ผู้ป่วยโรคเบาหวานมักพบว่าเป็นโรคปริทันต์อักเสบนี้เอง นักวิจัยบางกลุ่มจึงได้จัดให้โรคปริทันต์อักเสบเป็นภาวะแทรกซ้อนที่หก (sixth complication) ของโรคเบาหวานขึ้น³¹

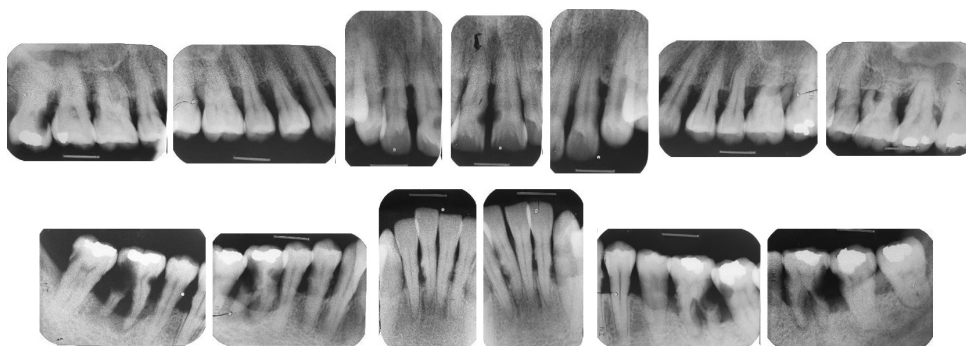
≡ ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อโรคปริทันต์ ≡

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของคนที่ เป็นโรคเบาหวานนั้นถือเป็นปัจจัยสำคัญต่อระดับความรุนแรงของโรคปริทันต์ ผลจากการศึกษาในผู้ป่วยวัยเด็กและวัยรุ่นที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 พบว่าการมีระดับ HbA1c (น้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด) ที่สูงกว่าร้อยละ 10 ถือเป็นปัจจัยส่งเสริมให้ผู้ป่วยในกลุ่มนี้เป็นโรคเหงือกอักเสบได้มากกว่า³² และเช่นเดียวกันกับในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีการศึกษาวิจัยที่พบว่าการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ดีนั้น (HbA1c มากกว่าร้อยละ 9) จะมีแนวโน้มเกิดโรคปริทันต์อักเสบแบบรุนแรงสูงกว่าคนที่ไม่ได้เป็นเบาหวานถึง 2.9 เท่า^{33,34} ในขณะที่หากควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีกว่า (HbA1c น้อยกว่าร้อยละ 9) แนวโน้มของการเกิดโรคปริทันต์ชนิดดังกล่าวจะลดลงเหลือเพียง 1.56 เท่า³⁵

นอกจากปัจจัยเรื่องการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแล้ว ระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวานก็ถือว่าเป็นปัจจัยหนึ่งที่อาจส่งผลกระทบต่อระดับความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบเช่นกัน มีรายงานจากการศึกษาซึ่งพบว่าการสูญเสียการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 มานานมากกว่า 10 ปี จะมีความรุนแรงมากกว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานมานานน้อยกว่า 10 ปี³⁶ ซึ่งการศึกษาวิจัยต่างๆ เชื่อว่า ผู้ป่วยที่มี poor metabolic control หรือผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานมาเป็นระยะเวลานานนั้น จะสัมพันธ์กับการมีความผิดปกติของหลอดเลือด³⁷ และอาจส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของระบบต่างๆ รวมทั้งที่อวัยวะปริทันต์ด้วย



ภาพที่ 5 ตัวอย่างลักษณะทางคลินิกของ
ผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบที่เป็น
โรคเบาหวานร่วมด้วย



ภาพที่ 6 ตัวอย่างภาพถ่ายรังสีที่พบการทำลายของกระดูกอย่างรุนแรงในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ
ที่เป็นโรคเบาหวาน

กลไกที่โรคเบาหวาน ส่งผลต่อโรคปริทันต์

1. การเปลี่ยนแปลงการตอบสนองของ ระบบภูมิคุ้มกันและการอักเสบ

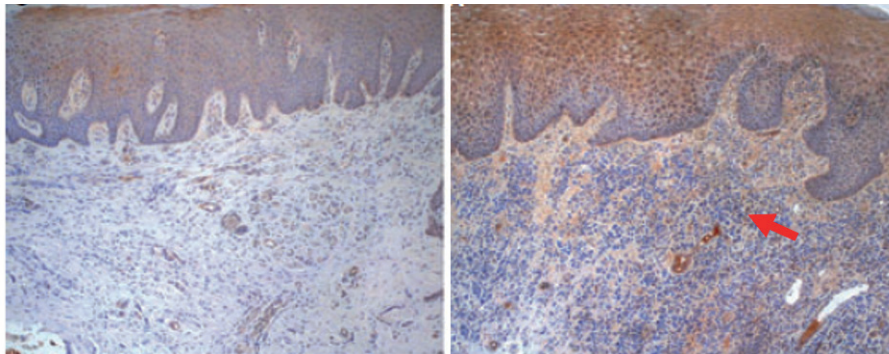
พบว่าเมื่อมีการอักเสบเกิดขึ้น ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานจะมีการหลั่งสารสื่อการอักเสบ (inflammatory cytokine) เช่น IL-6, TNF- α

ออกมาในกระแสเลือดในปริมาณที่สูงกว่าปกติ⁶ ซึ่งสารในกลุ่มดังกล่าวเป็นกลุ่ม polypeptide ที่ควบคุมการทำงานของเซลล์ที่ทำให้เกิดการอักเสบสร้างโดยเซลล์หลายชนิดโดยเฉพาะ activated lymphocyte และ macrophage ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าสารเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับกระบวนการอักเสบและการทำลายอวัยวะปริทันต์³⁸ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานจะมีการ

สะสมของ AGEs (advanced glycoen end products) ซึ่งเป็นสารประกอบระหว่าง amine residues บนโปรตีนกับไขมันหรือกรดนิวคลีอิก โดยสภาวะน้ำตาลในเลือดที่สูงนั้นยังทำให้ AGEs เกิดปฏิกิริยา glycated และ oxidized ทำให้สารประกอบดังกล่าวสลายตัวยากขึ้นอีก การตอบสนองต่อ AGEs สามารถเกิดได้ทั้งแบบผ่านการจับกับตัวรับ (receptor-dependent) หรือเกิดโดยตรงโดยไม่ใช้ตัวรับก็ได้ (receptor-independent)³⁹ ยกตัวอย่างการทำงานโดยไม่ใช้ตัวรับ เช่น AGEs ไปจับกับผนังของเส้นเลือดหรือ basement membrane จนทำให้รูปร่างและการทำงานของเส้นเลือดเปลี่ยนแปลงไป ส่วนการทำงานของ AGEs โดยใช้ตัวรับ เช่น การจับกันของ AGEs และ RAGEs (ซึ่งเป็น receptor ของ AGEs) ที่อยู่บน monocytes และ macrophages เป็นต้น ทำให้เกิดการกระตุ้นการสร้าง cytokine โดยเฉพาะ

อย่างยิ่ง IL-1 และ TNF- α การกระตุ้นการหลั่งสารเหล่านี้มากเกินไปจะทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) และอวัยวะปริทันต์ขึ้นดังที่ได้กล่าวไปข้างต้น⁴⁰

การทำงานต่างๆ ของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด Polymorphonuclear leukocyte (PMN) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานจะมีความผิดปกติไป⁴¹ ทั้งความผิดปกติเรื่องการเข้าหาเชื้อโรค (chemotaxis) การจับกินเชื้อ (phagocytosis) และการฆ่าเชื้อ (microbicidal functions) ในขณะเดียวกันก็มีการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานยังมีความผิดปกติเรื่องการ apoptosis ซึ่งเป็นรูปแบบหนึ่งของการตายของเซลล์แบบที่มีการโปรแกรมไว้แล้ว (programmed cell death) ของเซลล์ PMN จึงทำให้เซลล์ดังกล่าวคงอยู่ในอวัยวะปริทันต์นานขึ้นและหลังสารที่ทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อนานขึ้น⁴²



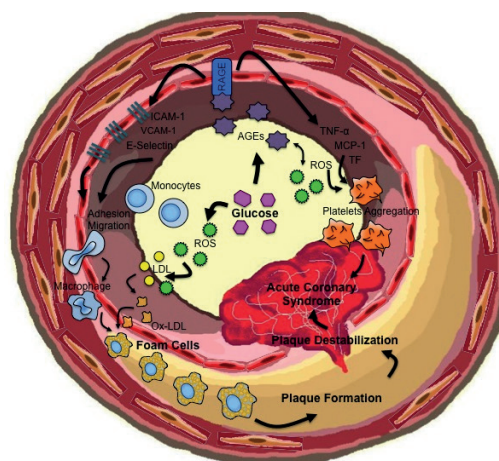
ภาพที่ 7 immunohistochemistry ของผนังร่องเหงือกผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน (ซ้าย) และผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบที่เป็นโรคเบาหวานร่วมด้วย (ขวา) ซึ่งจากภาพแสดงให้เห็นว่าชั้นเนื้อจากผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานจะมีโมเลกุลของ AGEs (จุดสีน้ำตาล ตามลูกศรสีแดง) อยู่เป็นจำนวนมาก ตรงกันข้ามกับในชั้นเนื้อของผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานซึ่งจะไม่พบโมเลกุลของสารดังกล่าว⁴³

2. ผลต่อการหายของแผลปริทันต์

จากการศึกษาต่างๆ พบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานจะมีการสร้าง collagen ซึ่งเป็นโปรตีน โครงสร้างหลักในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันลดลงร่วมกับมีปริมาณ collagenase ที่เป็นเอนไซม์ย่อยสลาย collagen ในปริมาณเพิ่มขึ้น⁴⁴ จากปรากฏการณ์ดังกล่าวทำให้สมดุลของการสร้างและสลายเนื้อเยื่อเกี่ยวพันสูญเสียไป เกิดการทำลายเนื้อเยื่อมากขึ้น ส่งผลให้การหายของบาดแผลช้าลง จากรายงานการศึกษา⁴⁵ พบว่าในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานซึ่งควบคุมน้ำตาลได้ไม่ดีนั้น จะตรวจพบเอนไซม์ collagenase ในน้ำเหลืองเหงือกได้สูงกว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานที่สามารถควบคุมน้ำตาลได้ดี น้ำตาลในน้ำเหลืองเหงือกที่เพิ่มขึ้นของคนที่เป็นเบาหวานจะส่งผลให้ periodontal fibroblast ตอบสนองต่อ platelet derived growth factors ลดลงและทำให้กลไกการหายของแผลแย่ลง นอกจากนี้ collagen (โดยเฉพาะ collagen type I) ยังถือเป็นโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบหลักของ bone matrix ดังนั้นการมีการทำงานของ collagen ที่ผิดปกติไป อาจมีผลกระทบต่อการทำงานของเซลล์ osteoblast และ osteoclast และส่งผลให้เกิดความผิดปกติของ bone metabolism ขึ้นได้⁴⁶

ในผู้ป่วยโรคเบาหวานจะมีการสะสมของ AGEs ในเนื้อเยื่อทำให้เกิดการหนาตัวของผนังหลอดเลือดและมีการลดลงของขนาด lumen ทำให้การขนส่ง oxygen และของเสียลดลง ส่งผลกระทบต่อการทำงานอวัยวะต่างๆ⁴⁷ นอกจากนี้ AGEs ยังสามารถจับกับเซลล์ที่ผนังหลอดเลือด (endothelium cell) ได้ และทำให้เกิดสภาวะ oxidative stress เกิดการทำลายหลอดเลือด โดยจากกลไกต่างๆ ที่กล่าวมาทำให้เห็นว่าในภาวะโรคเบาหวานนั้นจะมีการทำลายเนื้อเยื่อมากกว่าปกติ การหายของแผล

ที่ช้าลง ซึ่งเป็นสาเหตุให้โรคปริทันต์อักเสบในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความรุนแรงเพิ่มขึ้น



ภาพที่ 8 แสดงภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูงกระตุ้นให้เกิดการสร้าง AGEs ซึ่งจะไปจับกับ RAGE บนเซลล์ที่ผนังหลอดเลือด เซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบ monocytes และ macrophages ทำให้เกิดการอักเสบของเส้นเลือด เกิดการทำงานของเส้นเลือดที่ผิดปกติไป (endothelial dysfunction) รวมทั้งเร่งการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือด นอกจากนี้ AGEs ยังเหนี่ยวนำให้เกิดสภาวะ oxidative stress ซึ่งปรากฏการณ์ทั้งหมดที่กล่าวมานี้ ส่งผลให้เกิดโรคหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ขึ้น และตามมาด้วยภาวะแทรกซ้อนของระบบอื่นๆ ได้ในภายหลัง⁴⁸

3. ภาวะเบาหวานส่งผลต่อเชื้อโรค และการเกิดหินน้ำลายในช่องปาก

ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานนอกจากจะตรวจพบระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงแล้ว ยังมีรายงานการศึกษาวิจัยที่พบว่าระดับน้ำตาลในน้ำเหลืองเหงือกของผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็มีปริมาณที่สูงกว่าผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานเช่นกัน ซึ่งด้วยสภาวะของร่องเหงือกที่มีระดับน้ำตาลสูงขึ้น⁴⁹ ร่วมกับการที่ผนังเส้นเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่หนาตัวขึ้น การมีระดับ oxygen ลดต่ำลง จึงเกิดความเชื่อว่าสภาพแวดล้อมในร่องเหงือกของผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานจะเอื้อต่อการเจริญเติบโตของเชื้อบางประเภทที่แตกต่างไปจากผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน มีบางการศึกษาซึ่งพบว่าในคนที่เป็โรคเบาหวานจะมีปริมาณเชื้อ *Porphyromonas gingivalis* (P.g), *Prevotella intermedia* (P.i)^{50,51} *Tanarella Forsythensis* (T.f)²⁹ และ *Capnocytophaga*⁵² สูงกว่าคนที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน

นอกจากนี้บางการศึกษายังพบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 จะมีความเข้มข้นของแคลเซียมในซีรัมที่ตรวจพบในน้ำลายจากต่อมน้ำลาย parotid และ submandibular ที่สูงขึ้น ซึ่งอาจส่งผลให้มีการเกิดหินน้ำลายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้เร็วขึ้น⁵³ อย่างไรก็ตามแม้ว่าจะมีการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ของเชื้อโรคในช่องปากกับภาวะโรคเบาหวาน แต่ความสัมพันธ์ที่เห็นผลในทางคลินิกนั้นยังคงไม่ชัดเจน ซึ่งยังต้องอาศัยการศึกษาที่มากขึ้น ดังนั้นการศึกษาส่วนใหญ่จึงมุ่งประเด็นความสัมพันธ์ระหว่างโรคเบาหวาน และโรคปริทันต์อักเสบไปที่เรื่องการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันการอักเสบ และการหายของแผลปริทันต์มากกว่า

พละกะทบของโรคปริทันต์ อีกเสบที่มีต่อภาวะโรคเบาหวาน

จากการศึกษาต่างๆ ซึ่งพบความสัมพันธ์ระหว่างโรคเบาหวานและโรคปริทันต์อักเสบ รวมทั้งความสัมพันธ์ของ metabolic control กับความรุนแรงของโรคปริทันต์ที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ทำให้นักวิจัยเริ่มให้ความสนใจความสัมพันธ์ในทางกลับกันว่าภาวะโรคปริทันต์อักเสบนั้นอาจเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อ metabolic control ของร่างกายและภาวะโรคเบาหวานได้ ดังนั้นในช่วงระยะหลังมาการศึกษาวิจัยต่างๆ จึงหันมาให้ความสำคัญเรื่องความสัมพันธ์แบบสองทิศทางมากขึ้น (two-ways relationship) แม้ว่าข้อมูลเรื่องความสัมพันธ์ดังกล่าวมักจะมาจากการศึกษาวิจัย ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่งแบบตัดขวาง (cross sectional study) ก็ตาม แต่ก็มีการศึกษาวิจัย แบบระยะยาว (longitudinal study) ที่แสดงผลที่ชัดเจนของผลกระทบของโรคปริทันต์อักเสบต่อภาวะโรคเบาหวาน มีรายงานพบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบแบบรุนแรงในตอนเริ่มการศึกษาวิจัย ภายหลังทำการรักษาผ่านไป 2 ปีจะมีการควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดี (HbA1c มากกว่าร้อยละ 9) สันนิษฐานความเชื่อที่ว่าโรคปริทันต์อักเสบ ส่งผลเสียต่อการควบคุมระดับน้ำตาล และการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน⁴

นอกจากนี้ยังมีหลายการศึกษาวิจัยที่ศึกษาถึงผลของการรักษาโรคปริทันต์อักเสบต่อระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวาน พบว่าในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบร่วมด้วยนั้น ภายหลังได้รับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบจะมีการควบคุมภาวะโรคเบาหวานได้ดีขึ้น โดยพิจารณาจากระดับของ HbA1c ที่ลดลง⁵⁴⁻⁵⁷

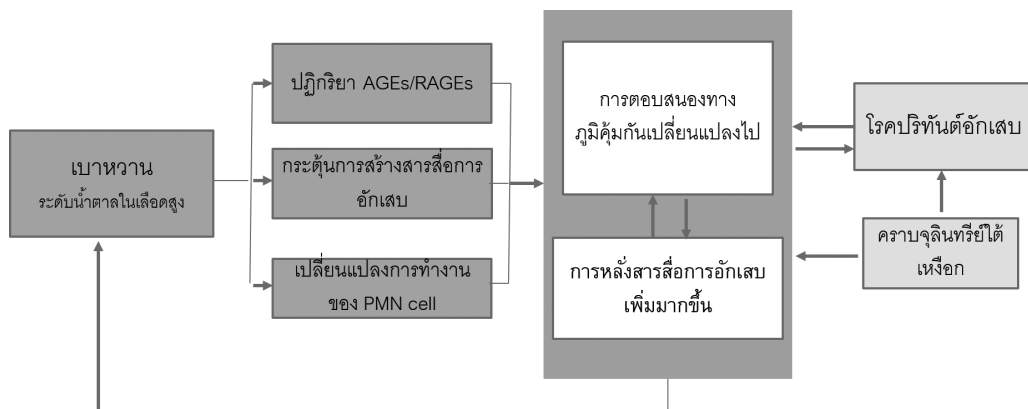
มีการศึกษาที่ทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) หลายการศึกษาแสดงให้เห็นถึงผลดีของการรักษาโรคปริทันต์ต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยโรคเบาหวาน จากรายงานการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 485 คน พบว่าการรักษา

โรคปริทันต์อีกเสบส่งผลให้ระดับ HbA1c ในผู้ป่วยเบาหวานลดลงร้อยละ 0.46⁵⁸ สอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ซึ่งพบว่าภายหลังการรักษาโรคปริทันต์อีกเสบประมาณ 3-9 เดือน ผู้ป่วยเบาหวานมีระดับ HbA1c ลดลงร้อยละ 0.40⁵⁹

กลไกที่โรคปริทันต์อีกเสบส่งผลต่อภาวะโรคเบาหวาน

พบว่าการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยโรคปริทันต์อีกเสบนั้นจะมีปริมาณสารสื่อการอักเสบ เช่น IL-1 β , IL-6, PGE2 และ TNF- α เพิ่มขึ้น ซึ่ง IL-6 และ TNF- α จะไปมีผลต่อ intracellular signaling ของ insulin receptor substrate (IRS-1) โดยเปลี่ยนแปลงการทำงานของ insulin induced tyrosine phosphorylation ทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน ส่งผลให้มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงและเป็นเบาหวานในที่สุด⁶⁰

สำหรับกลไกที่การรักษาโรคปริทันต์ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงนั้นยังไม่มีเป็นที่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่ามาจาก systemic inflammatory cytokine เช่น IL-6 และ TNF- α ที่ลดลงภายหลังการรักษาโรคปริทันต์นั่นเอง



ภาพที่ 9 แผนผังแสดงความสัมพันธ์ระหว่างโรคเบาหวานและโรคปริทันต์อีกเสบ

(ดัดแปลงจากรายงานของ Preshaw และคณะ⁶¹) แสดงให้เห็นว่าโรคเบาหวานส่งผลต่อกระบวนการอักเสบและการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกัน ทำให้เมื่อมีการติดเชื้อแบคทีเรียบริเวณอวัยวะปริทันต์ การตอบสนองที่เกิดขึ้นนำไปสู่การเป็นโรคปริทันต์อีกเสบ ในทางกลับกันการเป็นโรคปริทันต์อีกเสบทำให้มีการหลั่งสารสื่อการอักเสบออกมาในกระแสเลือด มีผลให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน ระดับน้ำตาลในเลือดจึงสูงขึ้นจนเป็นเบาหวานได้ในที่สุด

การรักษารอคปรักันต์ ในผู้ป่วยเบาหวาน

1. การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด
แนวทางเวชปฏิบัติทางทันตกรรมสำหรับการรักษา
ทางทันตกรรม (รวมทั้งโรคปรักันต์) ในผู้ป่วย
กลุ่มนี้ หากผู้ป่วยมีการควบคุมระดับน้ำตาลได้ดี
(ผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลไม่น้อยกว่า 70 mg/dL⁶¹
หรือมีค่า Fasting blood sugar ไม่เกิน 125
mg/dL⁶² หรือค่า Postprandial glycemia ไม่เกิน
140mg/dL⁶² สามารถให้การรักษาได้เช่นเดียวกับ
ผู้ป่วยปกติทั่วไป ส่วนผู้ป่วยที่ควบคุมเบาหวานได้
ไม่ดี (ผู้ป่วยที่มีระดับค่า Fasting blood sugar
สูงกว่า 140mg/dL⁶² หรือค่า Postprandial
glycemia สูงกว่า 200mg/dL⁶²) ควรส่งปรึกษา
แพทย์ก่อนเพื่อป้องกันความเสี่ยงต่อการเกิด
ภาวะแทรกซ้อนระหว่างและหลังการรักษาทาง
ทันตกรรม หรือส่งต่อผู้ป่วยรับการรักษาใน
โรงพยาบาล การนัดรักษาควรนัดช่วงเช้า โดย
ผู้ป่วยรับประทานยาควบคุมสภาวะโรคเบาหวาน
และรับประทานอาหารมาตามปกติ เพื่อป้องกัน
ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) การรักษา
ในแต่ละครั้งควรใช้เวลาไม่ยาวนานมาก ให้การ
รักษาอย่างนุ่มนวล (atraumatic) เพื่อไม่ก่อให้เกิด
ความเครียดขณะรักษา หากมีการรักษาโดย
การผ่าตัดศัลยกรรมที่ทันตแพทย์ใช้เวลาการรักษานาน
ควรวางแผนการรักษา ร่วมกับการใช้ยาสงบประสาท
(conscious sedation) และปรึกษาอายุรแพทย์
ในเรื่องการใช้ยาควบคุมสภาวะโรคเบาหวานด้วย

2. การใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยกลุ่มนี้
จะพิจารณาจ่ายในกรณีที่มีการติดเชื้อในช่องปาก
ที่รุนแรง เพราะแสดงถึงการที่ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกัน
ต่ำหรือมีการหายของแผลซ้ำ การเลือกชนิดและ

ปริมาณของการใช้ยาปฏิชีวนะ ให้ถือเสมือนการใช้
ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยปกติ ในผู้ป่วยเบาหวานต้อง
ตระหนักอยู่เสมอว่าภาวะฉุกเฉินที่อาจเกิดขึ้นได้
จากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ และอาจทำให้ผู้ป่วย
หมดสติได้ ดังนั้นทันตแพทย์ผู้ให้การรักษาควรมี
ความรู้และทราบถึงยาที่ผู้ป่วยใช้ควบคุมสภาวะโรค

3. การเตรียมอุปกรณ์ช่วยชีวิต ควรเตรียม
ชุดฉุกเฉินทางการแพทย์ (medical emergency
set) ให้อยู่ในสภาพพร้อมใช้ และมีความพร้อม
ในการแก้ไขปัญหาฉุกเฉินที่อาจเกิดขณะทำการ
รักษาได้ทันทั้งที่

การเฝ้าระวังและป้องกัน การเกิดโรคปรักันต์ในผู้ป่วยเบาหวาน

จากการศึกษาต่างๆ ที่กล่าวมาทำให้เรา
ทราบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานจะมีความเสี่ยงในการ
เป็นโรคปรักันต์ได้รุนแรงกว่าบุคคลทั่วไปและมี
แนวโน้มที่จะมีการดำเนินโรคจากโรคเหงือกอักเสบ
ไปเป็นโรคปรักันต์อักเสบได้สูงกว่า ดังนั้น นอกเหนือ
จากแนวทางการรักษาโรคปรักันต์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้
ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว การป้องกันการเกิดโรคปรักันต์
ในกรณีที่ยังไม่มีภาวะของโรคเกิดขึ้น จึงถือเป็น
สิ่งที่สำคัญด้วยเช่นกัน โดยแนวทางการป้องกัน
การเกิดโรคปรักันต์นั้นหลักๆ อาจไม่แตกต่างกับ
แนวทางการป้องกันการเกิดโรคปรักันต์ในผู้ป่วย
ทั่วไป คือ การเน้นย้ำเรื่องการดูแลสุขภาพความ
สะอาดภายในช่องปากของผู้ป่วย การแปรงฟัน
อย่างน้อยวันละ 2 ครั้ง และใช้ไหมขัดฟันหรือ
อุปกรณ์ทำความสะอาดช่องปากอื่นร่วมด้วย
อย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง⁶³ การนัดหมายผู้ป่วยเพื่อ
ตรวจสุขภาพช่องปากอย่างสม่ำเสมอ อย่างน้อย
1 ครั้งต่อปี เพราะการรักษาโรคปรักันต์ในระยะแรก
นั้นจะทำได้ง่ายกว่าและไม่ซับซ้อน นอกจากนี้การ

ให้ความรู้กับผู้ป่วยในการตระหนักถึงผลกระทบของโรคเบาหวานต่อระบบอื่นๆ ของร่างกายรวมทั้งระบบในช่องปากจึงถือเป็นสิ่งที่สำคัญ เพื่อให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความใส่ใจในการดูแลสุขภาพ และการควบคุมระดับน้ำตาลมากขึ้น

บทวิจารณ์

ด้วยความผิดปกติต่างๆ ที่เกิดขึ้นจากกลไกโรคเบาหวานที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ไปมีผลต่อการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน การอักเสบ และความผิดปกติของเส้นเลือด เป็นต้น ส่งผลกระทบให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อระบบหลายระบบในร่างกาย รวมทั้งโรคปริทันต์ซึ่งเป็นหนึ่งในโรคของระบบช่องปากด้วย อย่างไรก็ตามเป็นที่ทราบกันดีว่าโรคปริทันต์มีปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคหลายอย่างร่วมกัน (multifactorial disease) ซึ่งการที่ผู้ป่วยรายหนึ่งจะมีการดำเนินโรคจนเป็นโรคปริทันต์อักเสบขึ้นได้นั้น นอกจากจะมีการสะสมของคราบแบคทีเรียแล้ว ภาวะความไวต่อการเป็นโรคปริทันต์อักเสบ และลักษณะการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบของร่างกายก็ถือว่าเป็นปัจจัยสำคัญที่จะทำให้เกิดโรคขึ้นด้วย¹⁷ ดังนั้นด้วยความแปรผันทางชีวภาพ (biological variation) ระหว่างบุคคลนี้เอง จึงทำให้พบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานบางรายอาจไม่เป็นโรคปริทันต์อักเสบ (แม้ว่าจะมีสุขอนามัยช่องปากไม่ดี) เนื่องจากไม่มีความไวต่อการเป็นโรคดังกล่าว⁵ และด้วยเหตุผลดังกล่าวนี้ จึงอาจทำให้บางครั้งพบว่า บางการศึกษาวิจัยรายงานผลที่ไม่สอดคล้องกันเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างสองโรคนี้ได้

โดยภาพรวมแล้วในประเด็นความสัมพันธ์ของภาวะโรคเบาหวานต่อโรคปริทันต์จะเป็นลักษณะที่โรคเบาหวานเป็นเพียงปัจจัยเสี่ยงหรือ

ปัจจัยส่งเสริมต่อการเกิดและการดำเนินโรคปริทันต์เท่านั้น ผู้ป่วยโรคเบาหวานจึงไม่จำเป็นต้องเป็นโรคปริทันต์อักเสบทุกราย ส่วนภาวะดื้ออินซูลินที่เป็นผลมาจากการอักเสบอย่างเรื้อรังในผู้ป่วยโรคปริทันต์จะส่งผลต่อการเกิดโรคและการควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยโรคเบาหวานนั้นตามความเห็นของผู้เขียนแล้วเชื่อว่าการที่ภาวะโรคปริทันต์ในผู้ป่วยรายนั้นๆ จะมีผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลหรือเกิดโรคเบาหวานได้โรคปริทันต์ที่เป็นอยู่ก็น่าจะต้องมีความรุนแรงหรือเรื้อรังมากพอที่จะทำให้มีการหลั่งสารสื่อการอักเสบจนส่งผลกระทบต่อสภาวะทางระบบได้อย่างไรก็ตามแม้ว่าผลจากการศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมานส่วนใหญ่^{58,59} จะแสดงให้เห็นถึงผลเพียงเล็กน้อยของการรักษาโรคปริทันต์ต่อการควบคุมระดับน้ำตาลที่ดีขึ้นในผู้ป่วยเบาหวาน (ช่วยให้ระดับ HbA1c ลดลงประมาณร้อยละ 0.40) แต่เมื่อพิจารณาถึงผลดีของการที่ระดับ HbA1c ลดลงแล้วจะพบว่าระดับของ HbA1c ที่ลดลง เพียงร้อยละ 1 นั้น สัมพันธ์กับการมีความเสี่ยงของการพบการตายจากเบาหวานที่ลดลงร้อยละ 21 การมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดลดลงร้อยละ 14 และการมีภาวะแทรกซ้อนของเส้นเลือดลดลงร้อยละ 37⁶⁴ ซึ่งชี้ให้เห็นถึงความสำคัญว่าแม้ระดับ HbA1c จะลดลงเพียงเล็กน้อย แต่ผลดีที่เกิดขึ้นก็ช่วยลดความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญลงได้ค่อนข้างมากทีเดียว

จากความสัมพันธ์ต่างๆ ที่กล่าวมาของทั้งสองโรค ทำให้การดูแลสุขภาพผู้ป่วยเบาหวานในกลุ่มนี้ จึงต้องอาศัยการทำงานร่วมกันระหว่างแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยเบาหวานและทันตแพทย์ ซึ่งในมุมมองการรักษาทางทันตกรรมนั้น เมื่อผู้ป่วยกลุ่มนี้เข้ามารับการรักษาในทันตคลินิก ทันตแพทย์

ควรประเมินหรือสอบถามภาวะการควบคุมโรคเบาหวานของผู้ป่วยอย่างคร่าวๆ ได้ รวมถึงรู้แนวโน้มผลกระทบต่องาในช่องปาก (เช่น โรคปริทันต์อักเสบ) ที่อาจเกิดขึ้นจากภาวะโรคเบาหวานที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ เพื่อที่จะวางแผนการรักษาได้อย่างเหมาะสม ซึ่งการประเมินดังกล่าวนั้นอาจได้มาจากการซักประวัติถึงชนิดของโรคเบาหวานที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเป็นโรคมา ความถี่ของการใช้ยาเบาหวานในแต่ละวัน การได้รับยาละลายลิ่มเลือด ความถี่ของการพบแพทย์ ภาวะแทรกซ้อนทางระบบอื่นๆ ที่เกิดจากภาวะโรคเบาหวาน รวมทั้งลักษณะการควบคุมโรคเบาหวานของผู้ป่วยว่าควบคุมได้ดีหรือไม่ ระดับน้ำตาลในเลือดหรือค่า HbA1c ครั้งล่าสุด เป็นต้น ซึ่งข้อมูลเหล่านี้ทำให้เราทราบถึงประเภทการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ เช่น รักษาด้วยการควบคุมอาหารเพียงอย่างเดียว การทานยาลดระดับน้ำตาลในเลือด หรือรักษาด้วยการฉีดอินซูลิน ผู้ป่วยที่ได้รับคำแนะนำให้ควบคุมอาหารเพียงอย่างเดียวจะมีแนวโน้มที่ภาวะโรคยังไม่รุนแรง (ซึ่งโดยปกติผู้ป่วยกลุ่มนี้มักเป็นผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 หรือผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แบบพึ่งอินซูลิน เป็นต้น เพราะระยะเวลาการเป็นโรคในผู้ป่วยกลุ่มหลังนี้จะยาวนานกว่า และมีแนวโน้มกระทบต่อระบบอื่นๆ มากกว่า สำหรับค่าระดับน้ำตาลในเลือด และค่า HbA1c ครั้งล่าสุดจะทำให้เราทราบถึงการควบคุมโรคของผู้ป่วย หากผู้ป่วยไม่สามารถจดจำผลการตรวจเลือดเหล่านี้ได้ การถามถึงความถี่ของการนัดหมายของแพทย์ผู้รักษา ก็อาจพอประเมินอย่างคร่าวๆ ได้ เพราะการนัดที่ถี่มักจะแสดงถึงลักษณะการควบคุมไม่ได้ ท้ายสุดการประเมินโรคร่วมหรือการมีภาวะแทรกซ้อนทาง

ระบบอื่นๆ ที่เกิดจากโรคเบาหวานจะทำให้เราทราบถึงความรุนแรงของโรค รวมทั้งความเป็นไปได้ที่ภาวะโรคปริทันต์นั้นจะได้รับผลกระทบจากโรคเบาหวานด้วย

ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นว่าแม้ผู้ป่วยโรคเบาหวานบางรายอาจจะไม่มีความไวต่อการเป็นโรคปริทันต์อักเสบ หรือยังไม่เกิดโรคปริทันต์อักเสบขึ้นก็ตาม แต่การป้องกันหรือการรักษาโรคปริทันต์ในระยะต้นนั้นถือเป็นสิ่งสำคัญเพราะเราทราบว่าเมื่อเกิดโรคปริทันต์ขึ้นแล้ว ผู้ป่วยเบาหวานจะมีความเสี่ยงที่โรคจะมีความรุนแรงมากกว่า เพราะฉะนั้นทันตแพทย์และแพทย์ควรให้ความใส่ใจถึงสุขภาพช่องปากของผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย ทันตแพทย์อาจต้องมีการประเมินความเสี่ยงทั่วไปต่อการเป็นโรคปริทันต์อักเสบในผู้ป่วยเบาหวานรายนั้นๆ ด้วยการพิจารณาปัจจัยส่งเสริมต่างๆ ของการเป็นโรคปริทันต์อักเสบ เช่น อายุของผู้ป่วย การสูบบุหรี่ สุขอนามัยช่องปากที่ไม่ดี ภาวะความบกพร่องทางภูมิคุ้มกัน ภาวะขาดสารอาหาร และประวัติการรักษาโรคปริทันต์ เป็นต้น เพื่อกำจัดความเสี่ยงเพิ่มเติมที่จะทำให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบในผู้ป่วยรายนั้นๆ ขึ้น หรือประเมินได้อย่างคร่าวๆ ว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานรายนั้นๆ มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคปริทันต์อักเสบอยู่หรือไม่ เพื่อการวางแผนการส่งต่อผู้ป่วยให้แก่ทันตแพทย์เฉพาะทางเพื่อทำการรักษาต่อไป ในทางกลับกันทันตแพทย์ที่ทำการรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบของตนอยู่นั้นอาจต้องสังเกตดูลักษณะบางอย่างในช่องปากที่อาจเป็นสิ่งบ่งบอกภาวะโรคเบาหวาน เพื่อที่จะส่งตัวผู้ป่วยเข้ารับการรักษาโรคเบาหวาน และเป็นการกำจัดปัจจัยที่ส่งผลต่อการรักษาโรคปริทันต์ที่เป็นอยู่ด้วย



บทสรุป

จากหลักฐานต่างๆ ที่กล่าวมาชี้ให้เห็นถึงความสัมพันธ์ทั้งสองทางระหว่างโรคเบาหวานกับโรคปริทันต์อักเสบ “โรคเบาหวานส่งผลต่อความเสี่ยงของการเกิดโรคและการดำเนินโรคปริทันต์อักเสบ โรคปริทันต์อักเสบก็ส่งผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยโรคเบาหวานเช่นกัน” ดังนั้นการดูแลรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้จึงต้องอาศัย

การทำงานร่วมกันของแพทย์และทันตแพทย์ ทันตแพทย์ควรมีความรู้และตระหนักว่าปัจจัยใดที่ส่งผลต่อการเกิดและการรักษาโรคในช่องปาก เช่นเดียวกันกับแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยเบาหวาน ที่ควรให้ความสนใจต่อสุขภาพช่องปากของผู้ป่วยที่ตนให้การรักษายู่ ดังนั้นเมื่อการรักษาผู้ป่วยถูกมองเป็นลักษณะองค์รวม ผลการรักษาก็จะประสบผลสำเร็จในที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic Diseases Caused by Oral Infection. Clin Microbiol Rev. 2000 Oct; 13(4): 547-58.
2. สำนักทันตสาธารณสุข กรมอนามัย. รายงานผลการสำรวจ สภาวะสุขภาพช่องปากแห่งชาติ ครั้งที่ 7 ประเทศไทย พ.ศ. 2555. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 1 มีนาคม 2558]. แหล่งที่มา : <http://dental.anamai.moph.go.th/elderly/academic/full99.pdf>
3. กระทรวงสาธารณสุข. การคัดกรองเบาหวานและความดันโลหิต (ไม่น้อยกว่าร้อยละ 90) ปีงบประมาณ 2556. สำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค; 2557.
4. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. J Periodontol 1996; 67(10 Suppl): 1085-93.
5. Mealey BL. Periodontal disease and diabetes. A two-way street. J Am Dent Assoc 2006; 137 Suppl: 26S-31S.
6. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. Diabetologia. 2012; 55(1): 21-31.
7. กระทรวงสาธารณสุข . จำนวนและอัตราผู้เสียชีวิตจากโรคสำคัญ ปี 2537-2556 สำนักงานคณะกรรมการพัฒนาการเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ. [เข้าถึงเมื่อ 1 มีนาคม 2558]. แหล่งที่มา : http://www.m-society.go.th/ewt_news.php?nid=12864
8. วชิร จังศิริวัฒนธำรง, จิรพันธ์ พันธุ์ดุมกร, อรสา ไวกุล. การวางแผนการรักษาทางทันตกรรมในผู้ป่วยที่มีโรคทางระบบ. กรุงเทพฯ : โฮลิสติก พับลิชชิง; 2552.
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. Diabetes Care 2014;37(1): S14-S80.
10. Al-Maskari AY, Al-Maskari MY, Al-Sudairy S. Oral Manifestations and Complications of Diabetes Mellitus: A review. Sultan Qaboos Univ Med J. 2011; 11(2): 179-86.
11. Gandara BK, Morton TH Jr. Non-Periodontal Oral Manifestations of Diabetes: A Framework for Medical Care Providers. Diabetes Spectrum. 2011; 24(4): 199-205.



12. Smally JW. Pathogenesis mechanism in Periodontal disease. *Adv Dent Rest.* 1999; 8(2): 320-28.
13. Armitage GC. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4(1): 1-6.
14. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005 19; 366(9499): 1809-20.
15. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67(10 Suppl): 1123-37.
16. Offenbacher S, Salvi GE. Induction of prostaglandin release from macrophages by bacterial endotoxin. *Clin Infect Dis* 1999; 28(3): 505-13.
17. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis : an introduction. *Periodontol* 2000 1997; 14: 9-11.
18. Wilton JM, Bampton JL, Griffiths GS, Curtis MA, Life JS, Johnson NW, et al. Interleukin-1 beta (IL-1 beta) levels in gingival crevicular fluid from adults with previous evidence of destructive Periodontitis. A cross sectional study. *J Clin Periodontol* 1992; 19(1): 53-7.
19. Yavuzylmaz E, Yamalik N, Bulut S, Ozen S, Ersoy F, Saatçi U. The gingival crevicular fluid interleukin-1 beta and tumour necrosis factor-alpha levels in patients with rapidly progressive Periodontitis. *Aust Dent J.* 1995; 40(1): 46-9.
20. Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Rolla A, Stubbs D, Teoh KW, et al. Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. *J Periodontol.* 1989; 60(9): 485-90.
21. Golub LM, Ciancio S, Ramamurthy NS, Leung M, McNamara TF. Low-dose doxycycline therapy: Effect on gingival and crevicular fluid collagenase activity in humans. *J Periodontal Res* 1990; 25(6): 321-30.
22. Preshaw PM, Hefti AF, Jepsen S, Etienne D, Walker C, Bradshaw MH, et al. Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis. A review. *J Clin Periodontol* 2004; 31(9): 697-707.
23. American Academy of Periodontology. Parameters of Care. *J Periodontol* 2000; 71(5 Suppl): i-ii, 847-883.
24. ชนินท์ เทศะประเสริฐวิทยา. โรคปริทันต์และกระบวนการรักษา. กรุงเทพฯ: เที่ยรรู้คิดพับลิชเชอร์; 2544.
25. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1991; 62(2): 123-31.
26. Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, et al. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care* 1990; 13(8): 836-40.
27. Schlossman M, Knowler W, Pettitt D, Genco R. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assoc* 1990; 121(4): 532-6.



28. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M. Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol* 1998 ;3(1): 30-9.
29. Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and Periodontal Disease: A Case-Control Study. *J Periodontol* 2005; 76(3): 418-25.
30. Cianciola LJ, Park PH, Bruck E, Mosovich L, Genco RJ. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent mellitus (juvenile diabetes). *J Am Dent Assoc* 1982; 104(5): 653-60.
31. Loe H. Periodontal disease:The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16(1): 329-34.
32. Gusberti F, Syed S, Bacon G, Grossman N, Loesche W. Puberty gingivitis in insulin-dependent diabetic children, part I: cross-sectional observations. *J Periodontol* 1983; 54(12): 714-20.
33. Seppala B, Seppala M, Ainamo J. A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1993; 20(3): 161-65.
34. Rajan P, Nera M, Pavalura AK, Medandrao N, Kumar SC. Comparison of glycosylated hemoglobin (HbA1C) levels in patients with chronic periodontitis and healthy controls. *Dent Res J (Isfahan)*. 2013; 10(3): 389-93.
35. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002; 30(3): 182-92.
36. Glavind L, Lund B, LÖe H. The relationship between periodontal state and diabetes duration, insulin dosage and retinal changes. *J Periodontol* 1968; 39(6): 341-7.
37. Skyler JS. Relation of metabolic control of diabetes mellitus to chronic complications. In: Rifkin H, Porte D Jr, eds. *Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus*. 4th ed. New York: Elsevier; 1990: 856-79.
38. Manouchehr-Pour M, Spagnuolo P, Rodman H, Bissada N. Impaired neutrophil chemotaxis in diabetic patients with severe periodontitis. *J Dent Res* 1981; 60(3): 729-30.
39. Goh SY, Cooper ME. Clinical review:the role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4): 1143-52.
40. Takeda M, Ojima M, Yoshioka H, Inaba H, Kogo M, Shizukuishi S, et al. Relationship of Serum Advanced Glycation End Products With Deterioration of Periodontitis in Type 2 Diabetes Patients. *J Periodontol* 2006; 77(1): 15-20.
41. Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S. Monocytic TNF- α secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997; 24(1): 8-16.
42. Graves DT, Liu R, Alikhani M, Al-Mashat H, Trackman PC. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis--impact on periodontal pathology. *J Dent Res* 2006; 85(1): 15-21.
43. Zizzi A, Tirabassi G, Aspriello SD, Piemontese M, Rubini C, Lucarini G. Gingival advanced glycation end-products in diabetes mellitus-associated chronic periodontitis: an immunohistochemical study. *J Periodont Res* 2013; 48(3): 293-301.



44. Kaplan R, Mulvihill J, Ramamurthy N, Golub L. Gingival collagen metabolism in human diabetics. *J Dent Res* 1982; 61: 275.
45. Safkan-Seppala B, Sorsa T, Tervahartiala T, Beklen A, Kontinen YT. Collagenases in Gingival Crevicular Fluid in Type 1 Diabetes Mellitus. *J Periodontol* 2006; 77(2): 189-94.
46. Roe T, Mora S, Costin G, Kaufman F, Carlson M, Gilsantz V. Vertebral bone density in insulin-dependent diabetic children. *Metabolism*. 1991; 40(9): 967-71.
47. Brownlee M, Spiro RG. Glomerular basement membrane metabolism in the diabetic rat. *Diabetes* 1979; 28(2): 121-5.
48. Daniela P, Ada FG, Vincenzo Alessandro G, Trotta F, Liuzzo G. Type 2 Diabetes, Immunity and Cardiovascular Risk: A Complex Relationship. *Pathophysiology and Complications of Diabetes Mellitus*, book edited by Oluwafemi O. Oguntibeju. 2012; Nov 14.
49. Ficara A, Levin M, Grower M. A comparison of the glucose and protein content of gingival fluid from diabetics and nondiabetics. *J Periodontal Res* 1975; 10(3): 171-5.
50. Thorstensson H, Dahlen G, Hugoson A. Some suspected periodontopathogens and serum antibody response in adult long duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1995; 22(6): 449-58.
51. Takahashi K, Nishimura F, Kurihara M, Iwamoto Y, Takashiba S, Miyata T, et al. Subgingival microflora and antibody responses against periodontal bacteria of young Japanese patients with type 1 diabetes mellitus. *J Int Acad Periodontol* 2001; 3(4): 104-11.
52. Ciantar M, Giltthorpe MS, Hurel SJ, Newman HN, Wilson M, Spratt DA. Capnocytophaga spp. in periodontitis patients manifesting diabetes mellitus. *J Periodontol* 2005; 76(2): 194-203.
53. Marder M, Abelson D, Mandel I. Salivary alterations in diabetes mellitus. *J Periodontol* 1975; 46(9): 567-9.
54. Williams R, Mahan C. Periodontal disease and diabetes in young adults. *J Am Med Assoc*. 1960 20; 172: 776-8.
55. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, et al. Treatment of Periodontal Disease in Diabetics Reduces Glycated Hemoglobin. *J Periodontol* 1997;68(8):713-9.
56. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2001; 28(4): 306-10.
57. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2005; 32(3): 266-72.
58. Darre L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: a meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab*. 2008;34:497-506.



59. Teeuw WJ, Gerdes VEA, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33(2): 421–7.
60. Kanety H, Feinstein R, Papa MZ, Hemi R, Karasik A. Tumor necrosis factor alpha-induced phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1). Possible mechanism for suppression of insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of IRS-1. *J Biol Chem* 1995 6; 270(40): 23780–4.
61. กองทันตสาธารณสุข สำนักอนามัย กรุงเทพมหานคร. แนวทางเวชปฏิบัติทางทันตกรรมสำหรับคลินิกทันตกรรม สำนักอนามัย. นนทบุรี : ธนพรพาณิชย์ ; 2554.
62. Ganda K. Management of the medically compromised dental patient- part 1. [Internet]. [cited 2015 February 3]. Available from <http://ocw.tufts.edu/data/29/368617.pdf>
63. American dental association. Preventing periodontal disease. *JADA*. 2001; 132: 1339.
64. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–12.
65. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, et al. Assessment of Risk for Periodontal Disease. I. Risk Indicators for Attachment Loss. *J Periodontol* 1994; 65(3): 260–7.