

УДК 61.616.002.616.43

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ПАРОДОНТИТА У БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**Ахмедов Алишер Астанович - т.ф.д, доцент, заведующий кафедрой
ортопедической стоматологииБакиев Шавкат Шерзодович - студент 2 курса стоматологического факультета
Самаркандский государственный медицинский университет (Самарканд,
Узбекистан)

Аннотация: Пародонтит и сахарный диабет 2 типа представляют собой серьезные вызовы для здравоохранения во всем мире. По данным оценок, до 50% населения земного шара страдают от заболевания десен, и эта цифра, вероятно, будет расти в будущем, чему способствуют увеличение продолжительности жизни, лучшее сохранение зубов и старение населения. Глобальная эпидемия диабета – одна из важнейших проблем общественного здоровья XXI века. На сегодняшний день насчитывается около 537 миллионов диабетиков по всему миру, и, по расчетам Всемирной организации здравоохранения и Международной федерации диабета, к 2030 году их число достигнет 643 миллионов.

Ключевые слова: гипергликемия, сахарный диабет, воспаление, окислительный стресс, пародонтит, микробиота.

Annotatsiya: Periodontit ham, 2-toifa qandli diabet ham jiddiy global sog'liq muammolarini anglatadi. Periodontal kasallik dunyo aholisining 50 foizigacha ta'sir qilishi taxmin qilinmoqda va bu ko'rsatkich kelajakda umr ko'rish davomiyligi, tabiiy tishlarning ko'proq saqlanib qolishi va aholining tez qarishi tufayli ortishi kutilmoqda. Qandli diabetning global epidemiyasi 21-asrning eng katta sog'liqni saqlash muammolaridan biridir. Bugungi kunda dunyo bo'ylab qariyb 537 million kishi qandli diabetga chalingan, Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti va Xalqaro diabet federatsiyasining hisob-kitoblariga ko'ra, 2030-yilga borib bu raqam 643 millionga ko'payadi.

Kalit so'zlar: giperglikemiya, diabetes mellitus, yallig'lanish, oksidlovchi stress, periodontit, mikrobiota.

Annotation: Periodontitis and type 2 diabetes mellitus are major health challenges worldwide. It is estimated that up to 50% of the world's population suffers from gum disease, and this figure is likely to increase in the future, driven by longer life expectancies, better dental preservation, and an aging population. The global diabetes epidemic is one of the most important public health challenges of the 21st century. There are currently about 537 million diabetics worldwide, and the World Health Organization and the International Diabetes Federation estimate that by 2030 their number will reach 643 million.

Key words: hyperglycemia, diabetes mellitus, inflammation, oxidative stress, periodontitis, microbiota.

Введение: Сахарный диабет – это общее название для группы метаболических расстройств, характеризующихся нарушением регуляции уровня глюкозы в крови из-за дефектов секреции инсулина, его действия или обоих [6]. Научные данные указывают на то, что длительная гипергликемия со временем может приводить к повреждению, нарушению работы и отказу различных органов и систем. Наиболее распространенные хронические осложнения у больных диабетом имеют сосудистую

природу и могут быть как макро-, так и микрососудистыми. К макрососудистым осложнениям, таким как сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и периферические атеросклерозы [7], относятся поражения крупных кровеносных сосудов, основным патологическим субстратом которых является атеросклеротическая бляшка. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидности и смертности у пациентов с диабетом. По оценкам, около 32% больных диабетом страдают от какого-либо сердечно-сосудистого заболевания, и примерно 50% смертей в этой группе населения связаны с этими состояниями [8]. Микрососудистые осложнения затрагивают мельчайшие кровеносные сосуды, капилляры и прекапиллярные венулы. Одним из ключевых проявлений является микроангиопатия – утолщение базальной мембраны капилляров, вызванное отложением гликогена, мукополисахаридов и гликопротеинов. Это приводит к развитию диабетической ретинопатии, нефропатии и нейропатии, что может вызывать различные степени почечной недостаточности и ухудшение зрения [9]. Несмотря на то, что многие люди с диабетом 2 типа страдают от пародонтита, факторы, способствующие развитию этого заболевания в этой группе, до сих пор недостаточно изучены. Тем не менее, прогресс в пародонтологии позволяет лучше понять роль воспаления и разрушительных процессов в тканях пародонта при различных системных заболеваниях. В связи с этим, пародонтит все чаще рассматривается как фактор риска развития или обострения распространенных заболеваний, включая трудности с достижением адекватного контроля над метаболизмом при диабете. Хотя механизмы связи между диабетом и пародонтитом на клеточном уровне еще не полностью поняты, считается, что окислительный стресс играет в этом процессе важную роль [12].

Развитие диабета и последующие осложнения тесно связаны с нарушением баланса между окислительным стрессом и антиоксидантной защитой клеток. Повышенная концентрация свободных радикалов в плазме крови является одним из основных последствий гипергликемии у больных диабетом. Процесс неферментативного гликолиза, в ходе которого образуются конечные продукты гликирования (КПГ), сопровождается образованием свободных радикалов кислорода ($O_2 \cdot^-$, H_2O_2 , $OH \cdot$). Кроме того, неферментативный гликолиз, затрагивающий внеклеточную и внутриклеточную супероксиддисмутазу (СОД) и другие антиоксидантные ферменты, снижает их эффективность. Продукты гликирования (КПГ) связываются с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, макрофагов и нейтрофилов, стимулируя генерацию свободных радикалов и усиленную продукцию цитокинов моноцитами и эндотелиальными клетками. Также была выявлена прямая зависимость между степенью контроля метаболизма у пациентов с диабетом, количеством супероксидного анионного радикала ($O_2 \cdot^-$), выделяемого нейтрофилами, и выраженностью повреждения тканей пародонта. Эти данные указывают на то, что окислительный стресс может играть ключевую роль в прогрессировании пародонтита у людей, страдающих диабетом [15].

Эти выводы подтверждаются результатами исследований, проведенных на животных. В частности, Ohnishi et al. [2] обнаружили значительно более высокие концентрации перекиси водорода (H_2O_2) в плазме крови мышей с экспериментально вызванным диабетом по сравнению со здоровыми контрольными группами, а также усиленную резорбцию альвеолярной кости, сопутствующую развитию диабета. При добавлении антиоксиданта (N-ацетилцистеина) в рацион мышей с диабетом, авторы зафиксировали снижение уровня H_2O_2 в плазме и прекращение резорбции альвеолярной кости.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что распространенность и риск более обширного повреждения пародонта увеличиваются при диабете. Например, Nascimento et al. обнаружили, что диабет увеличивает вероятность возникновения и прогрессирования пародонтита почти в два раза. Кроме того, согласно результатам, полученным в результате метаанализа эпидемиологических исследований, проведенных Zheng et al., пародонтит встречается у 68% пациентов с СД, что почти вдвое превышает показатель, зарегистрированный для системно здоровых лиц (36%). Более того, исследование, проведенное Wu et al., показало, что состояние пародонта у пациентов с диабетом 2 типа было значительно хуже, чем у людей без диабета: глубина пародонтальных карманов была на 0,61 мм больше, потеря прикрепления – на 0,89 мм больше, и наблюдалось меньшее количество сохранившихся естественных зубов [14]. Однако, не все пациенты с диабетом подвержены одинаковому риску развития пародонтита. Считается, что степень контроля над метаболизмом является важным фактором риска повреждения пародонта, поскольку гипергликемия является основной причиной характерных осложнений диабета. Например, анализ данных Национального обследования здоровья и питания за период 2009–2014 гг. подтверждает это, а Эке и др. обнаружили, что в США люди с плохим гликемическим контролем имеют более высокий риск развития пародонтита по сравнению с системно здоровыми людьми. Считается, что выраженность разрушения тканей пародонта во многом определяется степенью контроля над диабетом, поскольку более серьезные повреждения пародонта обычно наблюдаются у пациентов, которым не удалось достичь адекватного метаболического контроля, по сравнению с теми, кто поддерживает его в норме [13]. Например, Lim et al. выявили значительно более высокую частоту пародонтальных карманов глубиной ≥ 5 мм, а Aoyama et al. сообщили о худших средних показателях CAL (клинического уровня прикрепления) и BOP (кровоточивости при зондировании) у пациентов с плохим контролем диабета по сравнению с пациентами с хорошим контролем.

Большинство существующих исследований, посвященных взаимосвязи сахарного диабета и пародонтита, основаны на данных о СД2, поскольку его распространенность в мире выше, а возраст начала заболевания, как правило, более поздний. Эти факторы в совокупности повышают вероятность одновременного выявления СД2 и пародонтита. Многие исследования, изучающие связь между СД2 и пародонтитом, продемонстрировали, что ухудшение состояния тканей пародонта и повышенный риск развития пародонтита напрямую связаны с более высокими уровнями гликозилированного гемоглобина. Хотя эта зависимость не является линейной, гипергликемия связана с увеличением вероятности развития пародонтита и последующей потерей зубов [11].

Недавний обзор систематизировал данные о двусторонней связи между СД2 и пародонтитом и выявил, что СД2 увеличивает частоту возникновения пародонтита на 34% (RR = 1,34; 95% ДИ, 1,11–1,61). У пациентов с СД2 клиническая потеря прикрепления была на 0,89 мм больше, глубина пародонтальных карманов – на 0,61 мм больше, количество сохранившихся зубов было на 2,01 меньше, а потеря зубов – на 2,22 больше, чем у участников без СД2. Эти два заболевания способствовали повышению заболеваемости друг друга и были связаны с тяжестью заболевания [8]. Stöhr et al. также провели систематический обзор и метаанализ существующих исследований, обобщив данные из 15 наблюдательных исследований, включавших 295 804 участника и более 22 500 подтвержденных случаев. Результаты показали, что диабет связан с повышенным риском развития и прогрессирования пародонтита у взрослых по

сравнению с людьми без сахарного диабета (SRR = 1,24; 95% ДИ, 1,13–1,37). Поэтому пациентам с диабетом необходимо осознавать свой повышенный риск заболевания пародонта [8,9]. Другое клиническое исследование также подтвердило, что у пациентов с СД2 наблюдается более выраженная потеря зубов, и более 95% пациентов с СД2 имели определенные повреждения тканей пародонта различной степени. Эти результаты могут служить основой для разработки совместных и комплексных подходов к лечению диабета. Исследование, проведенное среди итальянской популяции, показало, что семейный анамнез СД2, плохой гликемический контроль и уровни С-реактивного белка (СРБ) могут быть эффективными предикторами начала и прогрессирования тяжелого пародонтита. Увеличение сывороточного HbA1c на 1 единицу повышало вероятность тяжелого пародонтита примерно на 60%, и риск был выше у пациентов с СД2 с более высокими исходными уровнями гликозилированного гемоглобина [4].

Таким образом, начало, продолжительность и степень выраженности гипергликемии играют важную роль в развитии хронического пародонтита. Гипергликемия способствует воспалительной реакции тканей пародонта, как напрямую, так и косвенно, через конечные продукты расширенного гликирования (AGE) и их рецептор (RAGE), которые могут изменять функцию лейкоцитов и фибробластов, стимулировать выработку провоспалительных цитокинов и увеличивать соотношение RANKL/OPG, что в конечном итоге приводит к активации остеокластов и резорбции альвеолярной кости [7].

Пародонтит — это состояние, вызванное бактериальной инфекцией, которая приводит к воспалению и разрушению тканей, поддерживающих зубы. Хотя более 500 видов бактерий могут способствовать развитию зубного налета, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* идентифицированы как основные возбудители пародонтита. Тем не менее, степень разрушения, вызванного этими микроорганизмами, определяется их взаимодействием с иммунной системой хозяина, которая, в свою очередь, зависит от генетических и экологических факторов. Согласно имеющимся данным, диабет является одним из ключевых экологических факторов риска развития пародонтита [14].

Пародонтит является результатом взаимодействия между восстановленным воспалительным/иммунным ответом хозяина пародонта и дисбиотическим вызовом пародонтальной микробиоты, характеризующимся хронической деструктивной и прогрессирующей воспалительной реакцией, которая вызывается грамотрицательными бактериями в бактериальном налете в рамках микробного дисбиоза [11,12]. Это хроническое многофакторное воспалительное заболевание, поражающее поддерживающие ткани всего пародонта и могущее привести к потере пародонтального прикрепления, образованию пародонтального кармана, резорбции альвеолярной кости и в конечном итоге к потере зубов, если его не лечить [13]. Пародонтитом страдает около 45–50% взрослых, а среди людей старше 65 лет заболеваемость этим заболеванием превышает 60% [14]. Тяжелый пародонтит занимает шестое место по распространенности среди 291 изученного глобального заболевания и, по оценкам, затрагивает в среднем 11,2% (от 5% в Океании до 20,4% в Латинской Америке) взрослого населения мира. В последние годы многочисленные эпидемиологические и экспериментальные исследования продемонстрировали, что пародонтит способен влиять на общее состояние здоровья посредством различных молекулярных механизмов, и независимо связан с большинством хронических

системных заболеваний, включая сахарный диабет. Таким образом, тяжелый пародонтит представляет собой значительную социальную, экономическую и медицинскую проблему, увеличивая глобальные расходы на здравоохранение и социальное неравенство, а также оказывая существенное влияние на систему общественного здравоохранения [9]. Существующие исследования подтверждают наличие двусторонней связи между пародонтитом и диабетом: они взаимно повышают риск развития друг друга и связаны с тяжестью течения заболевания. Сахарный диабет является одним из основных факторов риска развития пародонтита, и показано, что заболеваемость или риск прогрессирования пародонтита у пациентов с неконтролируемым диабетом возрастает на 86% по сравнению с пациентами без диабета или с хорошо контролируемым диабетом.

С другой стороны, у пациентов с пародонтитом наблюдается плохой контроль гликемии, дополнительный риск инсулинорезистентности и более высокая распространенность осложнений, связанных с диабетом [10]. Многие исследования подтвердили, что пародонтальная терапия может снизить нагрузку пародонтального воспаления, что, в свою очередь, оказывает положительное влияние на уровень гликированного гемоглобина в крови. Поэтому необходимо проводить скрининг пациентов с диабетом на пародонтит и наоборот.

Однако, поскольку диабет и пародонтит являются сопутствующими заболеваниями, связанными между собой сложными взаимодействиями микробиома, воспалением, иммунным ответом организма, окислительным стрессом, генетикой и другими факторами, точные молекулярные механизмы, лежащие в основе этой связи, а также пути, посредством которых диабет влияет на анатомические и физиологические изменения тканей пародонта, остаются не до конца понятными. Кроме того, наблюдается недостаток междисциплинарного сотрудничества между эндокринологами и стоматологами при ведении пациентов с диабетом; по данным исследований, лишь 30% врачей-эндокринологов когда-либо направляли своих пациентов в стоматологическую клинику для оценки состояния полости рта. Важно, чтобы врачи-эндокринологи были осведомлены о пародонтите и его влиянии на контроль гликемии и риск развития инсулинорезистентности, а пациенты с пародонтитом должны получать консультации о повышенном риске развития у них диабета [10]. Целью данного исследования является анализ последних клинических данных, подтверждающих роль диабета в повышении восприимчивости к пародонтиту с точки зрения эпидемиологии, молекулярно-механистических аспектов и потенциальных терапевтических целей, а также обсуждение возможных молекулярно-механистических факторов, таких как факторы микробиома, воспаления, иммунного ответа организма, окислительного стресса, разрушения тканей пародонта и эпигенетические изменения, с особым акцентом на новые данные о воспалительном/иммунном ответе организма и окислительном стрессе. Лучшее понимание переплетенного патогенеза сахарного диабета и пародонтита может обеспечить врачам и стоматологам удобство для своевременной диагностики и оптимального лечения этих двух заболеваний.

Помимо степени поражения тканей пародонта, эффективность пародонтального лечения также зависит от качества метаболического контроля диабета. Исследования указывают на то, что пациенты с неконтролируемым диабетом демонстрируют менее выраженный положительный ответ на пародонтальную терапию по сравнению с теми, кто не страдает этим заболеванием. При этом, пародонтальное лечение оказывается столь же эффективным у людей с хорошо контролируемым диабетом, как и у здоровых

контрольных пациентов [11]. Тем не менее, некоторые исследования не подтверждают эту взаимосвязь, включая работу Кардеслера и его коллег, которые не выявили существенных различий в показателях глубины зондирования (PD), клинического уровня прикрепления (CAL) и кровоточивости при зондировании (BOR) между пациентами с пародонтитом и хорошо или плохо контролируемым диабетом. Такие расхождения вполне ожидаемы, поскольку на степень повреждения пародонта влияет множество факторов риска, в первую очередь генетика, пол, возраст, социально-экономический статус и курение, что затрудняет установление четкой связи между разрушением тканей пародонта и метаболическим контролем диабета. В клинической практике нередко встречаются пациенты с сахарным диабетом и плохой гликемией, не имеющие выраженных признаков пародонтита, в то время как у других, несмотря на хорошо контролируемый диабет, наблюдается значительное разрушение тканей пародонта [14]. Следует также отметить, что результаты некоторых исследований не подтверждают влияние степени метаболического контроля диабета на успешность лечения пародонтита. Действительно, несколько исследований показывают, что в краткосрочной перспективе лечение пародонта одинаково эффективно у пациентов с СД2 и у пациентов без диабета, но рецидив заболевания пародонта более вероятен в первой группе, когда контроль гликемии неадекватен [6].

Важно учитывать, что сопоставление результатов различных исследований затруднено из-за неоднородного использования пороговых значений гликированного гемоглобина (HbA1c) для оценки метаболического контроля у пациентов с сахарным диабетом. Несмотря на то, что Американской диабетической ассоциацией в 2006 году были установлены четкие границы (HbA1c < 7% – хороший контроль, HbA1c ≥ 7% – плохой контроль), эти рекомендации не всегда соблюдались. В результате, пациенты с одним и тем же значением HbA1c (например, 8,0%) могут быть отнесены к группе с хорошим метаболическим контролем в одном исследовании и к группе с плохим контролем – в другом, что, безусловно, влияет на интерпретацию полученных данных. Роль окислительного стресса в развитии пародонтита была обоснована рядом авторов, поскольку у пациентов с пародонтитом по сравнению со здоровыми людьми постоянно наблюдаются более высокие уровни маркеров окислительного стресса в слюне или крови, а также сниженный антиоксидантный потенциал.

Повышенный окислительный стресс в крови пациентов с пародонтитом может оказывать негативное влияние на их общее состояние здоровья. Например, Томофуджи и соавторы показали, что пародонтит, вызванный липополисахаридом, у экспериментальных мышей приводил к повышению уровня перекиси водорода в сыворотке и окислительному повреждению ДНК в печени. Аналогично, Экуни и др. продемонстрировали, что окислительный стресс, возникающий в результате пародонтита, может играть важную роль в прогрессировании атеросклероза. В их исследовании было установлено, что пародонтит у экспериментальных мышей вызывает повышение маркеров перекисного окисления липидов в тканях пародонта и сыворотке, а также накопление липидов в аорте. Таким образом, можно предположить, что пародонтит может оказывать аналогичное воздействие и на пациентов с диабетом. Действительно, имеющиеся исследования, изучающие эту взаимосвязь, показывают, что пародонтит усугубляет уже нарушенный оксидативный статус у пациентов с диабетом и связан с дисфункцией бета-клеток [7]. В частности, Аллен и соавторы обнаружили, что у пациентов с диабетом и пародонтитом наблюдаются более высокие уровни маркеров окислительного повреждения белков в крови, сниженная функция β-клеток и более высокие показатели HbA1c по сравнению с пациентами с диабетом и

здоровым пародонтом. Несмотря на то, что патогенетические механизмы, лежащие в основе развития пародонтита у людей с диабетом, еще не полностью изучены, в научной литературе обсуждаются сосудистые изменения в деснах, иммунные механизмы, нарушения метаболизма коллагена, а также специфический микробиологический состав в пародонтальных карманах [5].

Согласно имеющимся данным, риск развития пародонтита среди пациентов с СД2 выше, чем в общей популяции, и связан со степенью метаболического контроля. Более того, существующие исследования показывают, что нелеченный пародонтит может отрицательно влиять на метаболизм, тем самым увеличивая вероятность системных осложнений со здоровьем. Кроме того, пародонтальная терапия может способствовать снижению HbA1c [4].

Учитывая эти результаты, крайне важно лучше понять взаимосвязь между СД и пародонтозом и поделиться этими знаниями не только с медицинскими работниками, но и с пациентами с СД. В частности, гигиена полости рта и пародонта должна быть признана неотъемлемой частью лечения СД, которое должно проводиться эндокринологом совместно со стоматологом. Даже если нет подозрений на пародонтоз, диабетологи должны направлять всех своих пациентов на пародонтологическое обследование, а стоматологи должны знать об их гликемическом статусе. Если внутриротовое обследование не приводит к диагностике пародонтита, пациенты с СД2 должны регулярно контролироваться на предмет любых изменений в состоянии здоровья полости рта. Те, у кого диагностирован пародонтит, должны немедленно пройти пародонтальную терапию. В любом случае необходимо информировать всех пациентов с СД2 о важности здоровья полости рта, поскольку это обеспечит их соблюдение протоколов лечения и последующего наблюдения [1,2].

Ожидается, что продолжающиеся исследования и активное распространение полученных результатов будут способствовать разработке эффективных профилактических стратегий, которые можно будет регулярно применять в клинической практике. Конечной целью этого комплексного подхода является ограничение ущерба от повышенного окислительного стресса при диабете, а также выявление наиболее полезных форм адъювантной антиоксидантной терапии для лечения осложнений диабета.

Выводы

Диабет признан одним из основных факторов тяжести и прогрессирования пародонтита, а его тяжесть связана с плохим гликемическим контролем. Поскольку эта связь двунаправленная, поскольку прогрессирующий пародонтит может подорвать адекватный гликемический контроль, очевидно, что пациенты с СД должны быть осведомлены о повышенном риске развития пародонтита и его потенциальном негативном влиянии на метаболический контроль, что, в свою очередь, увеличит риск осложнений диабета. Таким образом, необходимо включить пародонтологическое здравоохранение в протоколы лечения СД, что требует многопрофильного лечения пациентов с СД2 с пародонтитом. Хотя лечение пародонтальной инфекции у людей с диабетом, несомненно, необходимо для поддержания здоровья полости рта, оно также может играть важную роль в установлении и поддержании гликемического контроля, потенциально задерживая или даже предотвращая начало или прогрессирование осложнений диабета. Лучшее понимание патогенетических механизмов, связывающих диабет и пародонтит, должно способствовать разработке новых терапевтических подходов, которые снизят риск осложнений, связанных с обоими состояниями.

Литература

1. American Diabetes Association (ADA). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023, 46 (Suppl. 1), S19–S40.
2. Boyko, E.J.; Magliano, D.J.; Karuranga, S.; Piemonte, L.; Riley, P.; Saeedi, P.; Sun, H. *IDF Diabetes Atlas 2021*, 10th ed.; International Diabetes Federation: Brussels, Belgium, 2021; ISBN 9782-930229-98-0. Available online: www.diabetesatlas.org (accessed on 2 April 2024).
3. Ezzo, P.J.; Cutler, C.W. Microorganisms as risk indicators for periodontal disease. *Periodontol.* 2000 2003, 32, 24–35.
4. Einarson, T.R.; Acs, A.; Ludwig, C.; Panton, U.H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018, 17, 83.
5. Cole, J.B.; Florez, J.C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020, 16, 377–390.
6. Halliwell, B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem. Soc. Trans.* 2007, 35, 1147–1150.
7. Hayden, M.S.; Ghosh, S. Signaling to NF- κ B. *Genes Dev.* 2004, 18, 2195–2224.
8. Medina, D.N.; Cardoso, I.L. Genetic and environmental factors involved in the development of periodontal disease. *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.* 2019, 6, 403–414.
9. Mirnić, J. Non-Surgical Periodontal Treatment in Type 2 Diabetes: Clinical & Laboratory Assessment. Ph.D. Thesis, PhD. Medical Faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia, 30 June 2014.
10. Nazir, M.; Al-Ansari, A.; Al-Khalifa, K.; Alhareky, M.; Gaffar, B.; Almas, K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *Sci. World. J.* 2020, 28, 2146160.
11. Rakotoarisoa, M.; Angelov, B.; Espinoza, S.; Khakurel, K.; Bizien, T.; Angelova, A. Cubic Liquid Crystalline Nanostructures Involving Catalase and Curcumin: BioSAXS Study and Catalase Peroxidatic Function after Cubosomal Nanoparticle Treatment of Differentiated SH-SY5Y Cells. *Molecules* 2019, 24, 3058.
12. Shang, J.; Liu, H.; Zheng, Y.; Zhang, Z. Role of oxidative stress in the relationship between periodontitis and systemic diseases. *Front. Physiol.* 2023, 14, 1210449.
13. Shi, Y.; Vanhoutte, P.M. Macro- and Microvascular Endothelial Dysfunction in Diabetes. *J. Diabetes* 2017, 9, 434–449.
14. Trindade, D.; Carvalho, R.; Machado, V.; Chambrone, L.; Mendes, J.J.; Botelho, J. Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J. Clin. Periodontol.* 2023, 50, 604–626.

15. Graves, D.T.; Ding, Z.; Yang, Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontol.* 2000 2020, 82, 214–224