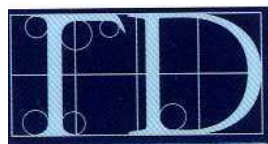


**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ**  
**ΕΡΕΥΝΑΣ «Ν.Σ. ΧΡΗΣΤΕΑΣ»**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ Ι. ΝΙΚΗΤΕΑΣ**

**ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΣΤΗΝ ΟΡΘΟΔΟΝΤΙΚΗ**  
**ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΗ ΣΕ ΕΠΙΜΥΕΣ**

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ Λ. ΔΑΜΑΝΑΚΗΣ**  
**ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΟΣ – ΟΡΘΟΔΟΝΤΙΚΟΣ**



**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΑΘΗΝΑ 2018**



Στην μνήμη του πατέρα μου Λεωνίδα Δαμανάκη, στην μητέρα μου Ελένη & στην αγαπημένη κόρη μου Αθηνά , με πολύ αγάπη και την ευχή να κρατήσω στα χέρια μου το δικό της διδακτορικό

#### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

- 1) Επίκ. Καθ. Δημήτρης Ηλιόπουλος – Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής & Χειρουργικής Έρευνας «Ν. Χρηστέας», Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
- 2) Επίκ. Καθ. Απόστολος Τσολάκης – Εργαστήριο Ορθοδοντικής, Οδοντιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
- 3) Καθ. Δέσποινα Περρεά – Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής & Χειρουργικής Έρευνας «Ν. Χρηστέας», Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

#### **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

- 1) Επίκ. Καθ. Δημήτρης Ηλιόπουλος – Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής & Χειρουργικής Έρευνας «Ν. Χρηστέας», Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
- 2) Επίκ. Καθ. Απόστολος Τσολάκης – Εργαστήριο Ορθοδοντικής, Οδοντιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
- 3) Καθ. Δέσποινα Περρεά – Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής & Χειρουργικής Έρευνας «Ν. Χρηστέας», Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
- 4) Επίκ. Καθ. Μπιτσάνης Ηλίας - Εργαστήριο Ορθοδοντικής, Οδοντιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
- 5) Επίκ. Καθ. Τόσιος Κωνσταντίνος - Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
- 6) Επίκ. Καθ. Γκιζάνη Σωτηρία - Τμήμα Παιδοδοντίας, Οδοντιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
- 7) Επίκ. Καθ. Ρούσσου Βασιλική – Τμήμα Προσθητικής - Οδοντιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

(ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ)

Θα ήθελα πρωτίστως να ευχαριστήσω ολόθερμα τον επιβλέποντα μου Επικ. Καθ. κ. Δημήτρη Ηλιόπουλο του Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν. Χρηστέας» για την αμέριστη βοήθεια στη συγγραφή της διατριβής και τη συμπαράσταση του σε εμένα και την οικογένεια μου , καθώς και την Καθηγήτρια κα Δέσποινα Περρέα, του Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν. Χρηστέας», για την βοήθεια στην πραγματοποίηση του πειραματικού μέρους της διατριβής στο Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής.

Επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Αν. Καθ. Ορθοδοντικής του Εργαστηρίου Ορθοδοντικής της Οδοντιατρικής Σχολής Αθηνών κ. Απόστολο Τσολάκη, για την καθοριστική προτροπή, συμβουλή και βοήθεια στην εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Επ. Καθ. Στοματολογίας της Οδοντιατρικής Σχολής Αθηνών κ. Κων/νο Τόσιο για τις εύστοχες παρατηρήσεις και συμβουλές του σε σημαντικά τμήματα της διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης τον Επικ. Καθ. Μπιτσάνη Ηλία, την Επικ. Καθ. Γκιζάνη Σωτηρία καθώς και την Επικ. Καθ. Ρούσσου Βασιλική για τη συμμετοχή τους στην εκπόνηση αυτής της διδακτορικής διατριβής.

Ένα ευχαριστώ στο προσωπικό του Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν. Χρηστέας» για τη βοήθεια τους στο πειραματικό μέρος, καθώς και στο προσωπικό του εργαστηρίου Ιστολογίας της Οδοντιατρικής Σχολής Αθηνών.



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	11-13
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	14-23
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	14
• Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1.....	15
• Επιδημιολογία Σακχαρώδους Διαβήτη.....	18
• Διάγνωση Σακχαρώδους Διαβήτη.....	19
Συστημικές επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη.....	20
• Διαβητική κετοξέωση.....	20
• Υπογλυκαιμία.....	21
• Καρδιαγγειακή νόσος.....	22
• Νεφροπάθεια.....	22
• Αμφιβληστροειδοπάθεια.....	22
• Προβλήματα στη Στοματική Κοιλότητα.....	23
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1.....	23
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΟΡΘΟΔΟΝΤΙΚΗ.....	26
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	28-52
• Εισαγωγή.....	28
• Συμπτώματα.....	28
• Αμφίδρομη σχέση Σακχαρώδους Διαβήτη και Περιοδοντίτιδας.....	28
• Επίδραση του Διαβήτη στην Περιοδοντική Νόσο.....	30
• Ουλίτιδα.....	32
• Περιοδοντίτιδα.....	34

• Εκφάνσεις του σακχαρώδους Διαβήτη στη Στοματική Κοιλότητα.....	35
• Μηχανισμοί Αλληλεπίδρασης μεταξύ Σακχαρώδους Διαβήτη και Περιοδοντίτιδας.....	38
• Κυτταρική Λειτουργία.....	39
• Αργή Επούλωση Τραυμάτων.....	40
• Επίδραση της Περιοδοντίτιδας στον Σακχαρώδη Διαβήτη.....	41
• Μελέτες για τη σχέση μεταξύ Διαβήτη και Περιοδοντίτιδας.....	44
• Ορθοδοντικά Ζητήματα και Σακχαρώδης διαβήτης.....	46
• Μεταβολισμός των Οστών.....	46
• Ανάπτυξη Προσώπου και Γνάθου.....	48
• Μετακίνηση Δοντιών.....	49
• Ανατολή των Δοντιών και Σακχαρώδης Διαβήτης.....	52
• Λήψη Φαρμάκων.....	52
ΟΡΘΟΔΟΝΤΙΚΗ ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΗ.....	53-73
• Βιομηχανική Ορθοδοντικής Μετακίνησης.....	54
• Οστεοκλάστες και Οστεοβλάστες.....	60
• Εκτίμηση της Ορθοδοντικής Μετακίνησης.....	62
• Ο ρόλος του Διαβήτη στον Οστικό Μεταβολισμό.....	65
• RANKL Πρωτεΐνες/Οστεοπρωτεγερίνη.....	68
• RANKL Πρωτεΐνες-OPG και Σακχαρώδης Διαβήτης.....	72



ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ – ΣΚΟΠΟΣ.....	74-75
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ - ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	77-105
• ΣΚΟΠΟΣ.....	77
• ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ.....	79
• ΚΕΦΑΛΟΣΤΑΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑΣ.....	86
• ΛΗΨΗ ΑΠΟΤΥΠΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΕΚΜΑΓΕΙΩΝ.....	87
• ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΩΝ ΚΑΙ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ.....	87
• ΕΥΡΗΜΑΤΑ	
1. ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ.....	88
2 ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ.....	88
• ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΕΙΚΟΝΑΣ.....	90-96
• ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ.....	97-105
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	107
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	109
SUMMARY.....	113
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	115-123



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η πλειονότητα των ασθενών που αντιμετωπίζουν ορθοδοντικά προβλήματα είναι υγιή άτομα. Ωστόσο, τα τελευταία 20 χρόνια, η δραματική αύξηση του αριθμού των ενήλικων ασθενών που αναζητούν ορθοδοντική θεραπεία συνδυάζεται συχνά με την συνύπαρξη χρόνιων παθήσεων. Η εξέλιξη στη διαχείριση πολλών από τις παθήσεις αυτές, δίνει τη δυνατότητα στους ασθενείς να συνεχίσουν τις εκλεκτικές ορθοδοντικές διαδικασίες, οι οποίες λίγα χρόνια πριν θεωρείτο ότι αντενδεικνύονταν. Μια από τις χρόνιες ασθένειες που συγκαταλέγεται στις παραπάνω είναι ο σακχαρώδης διαβήτης.

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια μεταβολική διαταραχή διαγνωσμένη σε περίπου 3% έως 4% του πληθυσμού. Η ασθένεια χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία που οφείλεται στην ανεπάρκεια της διαχείρισης της ινσουλίνης. Η επίμονα αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα προκαλεί οξείες και χρόνιες επιπλοκές με βλάβη σε διάφορα όργανα [Davis EA et al. 1997]. Δύο είναι οι κύριοι τύποι διαβήτη που παρατηρούνται: ο τύπου 1 διαβήτης, που σχετίζεται με συνολική ανεπάρκεια στην έκκριση ινσουλίνης και ο τύπου 2, ο οποίος είναι ένας συνδυασμός της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και της ανεπαρκούς αντισταθμιστικής έκκρισης ινσουλίνης. Δεδομένου ότι ο διαβήτης δεν μπορεί ακόμη να θεραπευτεί, τα συμπτώματα της νόσου και των επιπλοκών της μπορούν μόνο να αντιμετωπιστούν. Τα κλασικά συμπτώματα του σακχαρώδους διαβήτη περιλαμβάνουν την πολυουρία, την πολυδιψία, την απώλεια βάρους και την ευαισθησία στις λοιμώξεις. Η χρόνια υπεργλυκαιμία σχετίζεται με τη μακροχρόνια βλάβη, τη δυσλειτουργία, και την αποτυχία των διαφόρων οργάνων. Οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές του διαβήτη περιλαμβάνουν αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, περιφερική και αυτόνομη νευροπάθεια και πιθανή καρδιαγγειακή νόσο. Επίσης, η αυξημένη τάση για περιοδοντική ασθένεια απαντάται συχνά σε άτομα με διαβήτη [King H. et al. 1998].

Απαραίτητο λοιπόν κρίνεται, να κατανοήσει ο ιατρός τις συνέπειες του σακχαρώδους διαβήτη σε σχέση με την οδοντιατρική ή/και την ορθοδοντική θεραπεία και να κατέχει βασικές γνώσεις που σχετίζονται όχι μόνο με την κατανόηση της νόσου, αλλά και των επιπτώσεών της στη στοματική κοιλότητα. Μια

πλήρης ιατρική περιγραφή του διαβήτη είναι πέρα από το πεδίο εφαρμογής της παρούσας μελέτης, αλλά οι πληροφορίες που είναι απαραίτητες για την κατανόηση της νόσου θα παρουσιαστούν συνοπτικά. Θα αναφερθούν επίσης οι επιπτώσεις του διαβήτη στη στοματική κοιλότητα, καθώς και οι εκτιμήσεις της ορθοδοντικής θεραπείας [Shimazaki Y. et al. 2007].

Η ορθοδοντική μετακίνηση επιτυγχάνεται με την αναδιαμόρφωση του φατνιακού οστού ως ανταπόκριση προς τη μηχανική φόρτιση. Ο διαβήτης τύπου 1 επηρεάζει την αναδιαμόρφωση των οστών, γεγονός που υποδηλώνει ότι η νόσος αυτή μπορεί να επηρεάσει την ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών. Ως εκείνο που παίζει τον πιο ενεργό ρόλο στο μεταβολισμό των οστών, το φατνιακό οστό είναι ένα από τα πιο σημαντικά σημεία που μελετήθηκαν από ακαδημαϊκούς Ορθοδοντικής τόσο στην Ελλάδα όσο και στο εξωτερικό [Andrade I Jr et al. 2007], [Andrade I Jr et al. 2009], [Taddei SR. et al. 2012], [Yoshimatsu M. et al. 2006]. Έρευνες έχουν γίνει, οι οποίες σχετίζονται με την ορθοδοντική μετακίνηση και την αναδιαμόρφωση των περιοδοντικών ιστών, όταν εφαρμόζεται μια δύναμη ανατροπής σε ζωικά μοντέλα. Σε σχετικές μελέτες, έχει δοκιμαστεί η οστεοκαλσίνη και η πυριδινολίνη του κολλαγόνου 1, έτσι ώστε να μελετηθούν οι τάσεις του κύκλου μετακίνησης των δοντιών και να καταστεί σαφές το αποτέλεσμα κατά τη διάρκεια της ορθοδοντικής μετακίνησης δοντιών.

Η παρούσα έρευνα χρησιμοποιεί δέκα έξι αρσενικούς επίμυες Wistar, ηλικίας 30 ημερών, χωρισμένους σε δυο κατηγορίες των 12. Η πρώτη ομάδα θα αποτελείται από επίμυες που έχουν καταστεί διαβητικοί, και η δεύτερη ομάδα από φυσιολογικά ζώα που θα αποτελέσουν την ομάδα ελέγχου.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να μελετηθεί η διαφοροποίηση των βιολογικών φαινομένων που συμβαίνουν στον περιοδοντικό σύνδεσμο και το φατνιακό οστό κατά την εφαρμογή οδοντικών δυνάμεων σε γομφίους επιμύων που έχουν καταστεί διαβητικοί, συγκρινόμενοι με βιολογικά φαινόμενα μετά από εφαρμογή αντίστοιχων δυνάμεων σε μη διαβητικά ζώα.

Τα ερωτήματα που θα διερευνηθούν μέσα από την παρούσα έρευνα είναι τα ακόλουθα:

- Η ποιότητα και η σταθερότητα της ορθοδοντικής μετακίνησης σε νεαρά άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

- Η πιθανότητα ποιοτικής και ποσοτικής διαφοροποίησης του φατνιακού οστού κατά τη διάρκεια ορθοδοντικής μετακίνησης
- Η επίδραση του σακχαρώδους διαβήτη στον μετασχηματισμό και την ανακατασκευή του φατνιακού οστού μετά από ορθοδοντική μετακίνηση

Η παρούσα μελέτη απαρτίζεται από τέσσερα κεφάλαια. Το πρώτο κεφάλαιο αποτελεί εισαγωγή και πρόλογο, και περιέχει τις βασικές έννοιες προς ανάπτυξη στη μελέτη. Το δεύτερο κεφάλαιο αποτελείται από την ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας και την παρουσίαση παρόμοιων μελετών. Το τρίτο κεφάλαιο αποτελείται από παρουσίαση της μεθοδολογίας και της έρευνας που πραγματοποιήθηκε, καθώς και της παρουσίασης των αποτελεσμάτων της έρευνας. Το τέταρτο και τελευταίο κεφάλαιο περιέχει τη συζήτηση και ανακεφαλαίωση των αποτελεσμάτων, καθώς και τα τελικά συμπεράσματα της μελέτης και την απάντηση στα ερευνητικά ερωτήματα.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Τις τελευταίες δεκαετίες, ο αριθμός των ενηλίκων και των παιδιών με σοβαρά χρόνια προβλήματα υγείας έχει αυξηθεί, ειδικά όσον αφορά στις περιπτώσεις του σακχαρώδους διαβήτη. Το 2000, ο αριθμός των διαβητικών στον κόσμο ήταν περίπου 171 εκατομμύρια [American Diabetes Association, 2001]. Η πρόβλεψη για το 2030 είναι ότι η ασθένεια θα φθάσει τα 366 εκατομμύρια ανθρώπων, κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες. Λόγω της μεγαλύτερης διάρκειας ζωής που απολαμβάνει ο παγκόσμιος πληθυσμός τώρα και με την πρόοδο της ιατρικής που σχετίζεται με το διαβήτη, είτε έχουν λάβει διάγνωση είτε όχι, οι ασθενείς αποζητούν όλο και πιο συχνά οδοντιατρικές υπηρεσίες.

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια μεταβολική διαταραχή. Συνδέεται με τα υπερβολικά επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, στα οποία βασίζεται και η διάγνωση. Το 1985, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) όρισε τις τιμές αποκοπής πάνω από τις οποίες ο σακχαρώδης διαβήτης θεωρείται ότι υπάρχει σε ένα άτομο. Οι τιμές γλυκόζης διαφέρουν, ανάλογα με το φορτίο γλυκόζης (νηστεία ή 2 ώρες μετά από ένα φορτίο γλυκόζης 75gr), ανάλογα με το σημείο από το οποίο λαμβάνεται το δείγμα αίματος (δηλ. από ένα τριχοειδές ή φλέβα) και αν το επίπεδο γλυκόζης μετριέται σε πλήρες αίμα ή στο πλάσμα.

Ο σακχαρώδης διαβήτης φέρεται να είναι ανάμεσα στις πέντε πρώτες αιτίες θανάτου στις περισσότερες χώρες, συμπεριλαμβανομένων των Ηνωμένων Πολιτειών [American Diabetes Association, 2001], [Clark CM Jr, 1998]. Θεωρείται μία ετερογενής ομάδα διαταραχών του μεταβολισμού που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, η οποία προκύπτει από ελαττώματα στην έκκριση ινσουλίνης, στη δράση της ινσουλίνης, ή και τα δύο. Εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία, η επίμονη υπεργλυκαιμία οδηγεί σε μια ποικιλία επιπλοκών, όπως η νεφροπάθεια, η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νευροπάθεια και η αγγειοπάθεια.

Ο διαβήτης είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για άλλες κοινές διαταραχές, όπως η νόσος στεφανιαίας αρτηρίας, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και η υπέρταση. Η εξέλιξη της παθολογίας που εμπλέκεται στην

ανάπτυξη του διαβήτη κυμαίνεται από την αυτοάνοση καταστροφή των παγκρεατικών β-κυττάρων με επακόλουθη ανεπάρκεια ινσουλίνης, ως τις ανωμαλίες στη σηματοδότηση της ινσουλίνης που οδηγεί σε αντίσταση στην δράση της. Η συντριπτική πλειοψηφία των διαβητικών περιπτώσεων εμπίπτουν σε δύο ευρείες ομάδες αιτιοπαθογένειας.

Ο διαβήτης τύπου 1, παλαιότερα γνωστός ως σακχαρώδης διαβήτης εξαρτώμενος από την ινσουλίνη (IDDM), αντιπροσωπεύει το 10% του διαβήτη που προκαλείται από την απόλυτη ανεπάρκεια της έκκρισης ινσουλίνης [WHO, 1985], [WHO, 1999] και είναι πιο συχνή σε παιδιά και εφήβους, με ευρωπαϊκή, κυρίως σκανδιναβική καταγωγή.

Ο διαβήτης τύπου 2, παλαιότερα γνωστός ως σακχαρώδης διαβήτης ανεξάρτητος από την ινσουλίνη (NIDDM), είναι η πιο συχνή μορφή διαβήτη αντιπροσωπεύοντας το 90-95% όλων των περιπτώσεων [WHO, 1985], [WHO, 1999] και έρχεται ως αποτέλεσμα του συνδυασμού της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης με την ανεπαρκή ανταπόκριση αντισταθμιστικής εκκρίσεως ινσουλίνης. Ο διαβήτης τύπου 2 συνήθως εμφανίζεται σε μεσήλικο πληθυσμό και θεωρείται ότι είναι μια ασθένεια των ενηλίκων.

### **Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1**

Το έτος 1923 αποτελεί ορόσημο στην ιστορία του σακχαρώδους διαβήτη, καθώς τότε ανακαλύφθηκε η ινσουλίνη. Σήμερα, μεγάλη πρόοδος έχει επέλθει, αλλά οι ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 παλεύουν να ισορροπήσουν ανάμεσα στην υπεργλυκαιμία και τις υπογλυκαιμικές κρίσεις. Οι πολλαπλές ενέσεις, ο αυστηρός έλεγχος της διατροφής και η άσκηση αποτελούν τους θεμέλιους λίθους για την αντιμετώπιση του διαβήτη, ιδιαίτερα στα παιδιά [Aathira R and Jain V, 2001].

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 περιλαμβάνει τις περιπτώσεις που οφείλονται στην καταστροφή των βήτα κυττάρων των παγκρεατικών νησιδίων και είναι επιρρεπείς στην κετοξέωση και τις περιπτώσεις που αποδίδονται σε μια αυτοάνοση διαδικασία. Η πρώτη είναι ιδιοπαθής, χωρίς να έχει διαπιστωθεί η αιτιολογία ή η παθογένεσή της, ενώ δεν περιλαμβάνει την καταστροφή εξαιτίας συγκεκριμένων αιτιών (πχ. κυστική ίνωση, μιτοχονδριακές βλάβες). Για την

επιβίωση του ατόμου που πάσχει από διαβήτη τύπου 1, η ινσουλίνη είναι απαραίτητη, προκειμένου να προληφθεί η κετοξέωση, το κώμα και ο θάνατος. Πριν να εκδηλωθεί κλινικά η ασθένεια, ένα άτομο μπορεί να είναι μεταβολικά φυσιολογικό, αλλά η διαδικασία της καταστροφής των βήτα κυττάρων μπορεί να ανιχνευτεί. Ο τύπος 1 συνήθως χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντισωμάτων κατά των κυττάρων των νησιδίων ή αντισωμάτων ινσουλίνης τα οποία συμβάλλουν στην αυτοάνοση διεργασία που οδηγεί σε καταστροφή των βήτα κυττάρων. Σε ορισμένα άτομα δεν υπάρχει καμία ένδειξη αυτοάνοσης εξεργασίας και ο τύπου 1 διαβήτης χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής [WHO, 1999].

Σε αντίθεση με το διαβήτη τύπου 1, ο οποίος προκαλείται από την ανεπάρκεια ινσουλίνης και οφείλεται σε αυτοάνοση καταστροφή των παγκρεατικών τύπου βήτα κυττάρων, ο διαβήτης τύπου 2 προκύπτει από μια ανεπάρκεια στην ικανότητα των μυών, του λίπους και του ήπατος για να ανταποκριθεί στην ινσουλίνη, σε συνδυασμό με αδυναμία των βήτα κυττάρων να ανταποκρίνονται κανονικά στη γλυκόζη από την κατάλληλη αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης [Kahn CR, 1994]. Ενώ λοιπόν η συχνότητα του διαβήτη αυξάνεται παγκοσμίως, τα αίτια της τάσης αυτής είναι σχετικά προφανή στην περίπτωση του διαβήτη τύπου 2. Αντίθετα, στην περίπτωση του τύπου 1, η ποσότητα των διαθέσιμων δεδομένων αυξάνεται συνεχώς, αλλά οι αιτίες δεν είναι ακόμα τόσο καλά καθορισμένες [Zoka A et al. 2012]. Όσο λοιπόν αυξάνονται οι γνώσεις μας, η πολυπλοκότητα της παθογένειας γίνεται αντιληπτή και ταυτόχρονα μεγαλώνουν οι προκλήσεις που σχετίζονται με τη θεραπεία. Ο ρόλος της γενετικής σε σχέση με την επίδραση του περιβάλλοντος έχει αμφισβητηθεί [Atkinson MA et al. 2001].

Ο διαβήτης τύπου 1 χαρακτηρίζεται από καταστροφή των παγκρεατικών βήτα κυττάρων από κύτταρα τύπου T. Τα αυτοαντισώματα των νησιδίων δεν προκαλούν απευθείας βλάβη στα βήτα κύτταρα και σε μελέτες σε ποντίκια τα αντισώματα κατά των νησιδίων από μόνα τους δεν προκαλούν το διαβήτη. Παρόλα αυτά, στις παραπάνω έρευνες διαπιστώθηκε ότι τα αυτοαντισώματα ενισχύουν τη συσσώρευση των δραστικών CD4+T κυττάρων για την πρόκληση του διαβήτη. Έτσι, η ανίχνευση των εν λόγω αντισωμάτων στον ορό είναι προς στιγμήν η πιο αξιόπιστη διαγνωστική δοκιμή για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 σε άτομα με υπεργλυκαιμία. Εκτός αυτού, χρησιμεύουν ως προκλινικοί δείκτες για τον κίνδυνο



εμφάνισης του διαβήτη τύπου 1. Τα αυτοαντισώματα που βοηθούν στον προσδιορισμό του προκλινικού και του κλινικού διαβήτη περιλαμβάνουν τα ινσουλινικά αυτοαντισώματα (IAA), τα αντισώματα της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος (GADA), τα αυτοαντισώματα της πρωτεΐνης 2 που συνδέεται με το ινσουλίνωμα (IA-2A) και τα αντισώματα του μεταφορέα ψευδαργύρου (ZnT8A). Ο έλεγχος για τουλάχιστον δύο από τα παραπάνω αυτοαντισώματα συνεπάγεται την ανάγκη για θεραπεία του διαβήτη τύπου 1 [Nokof N and Rewers M, 2013]. Η ποσότητα των αντισωμάτων εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς, τον αριθμό και την ποιότητα των χρησιμοποιούμενων δοκιμών και την εθνικότητα. Ένας μικρός αριθμός ασθενών μπορεί να είναι αρνητικός για όλα τα αυτοαντισώματα κατά τη διάρκεια της διαγνωστικής δοκιμής, ενώ μπορεί αυτά να είναι παρόντα πριν ή μετά [Wu YL et al. 2013].

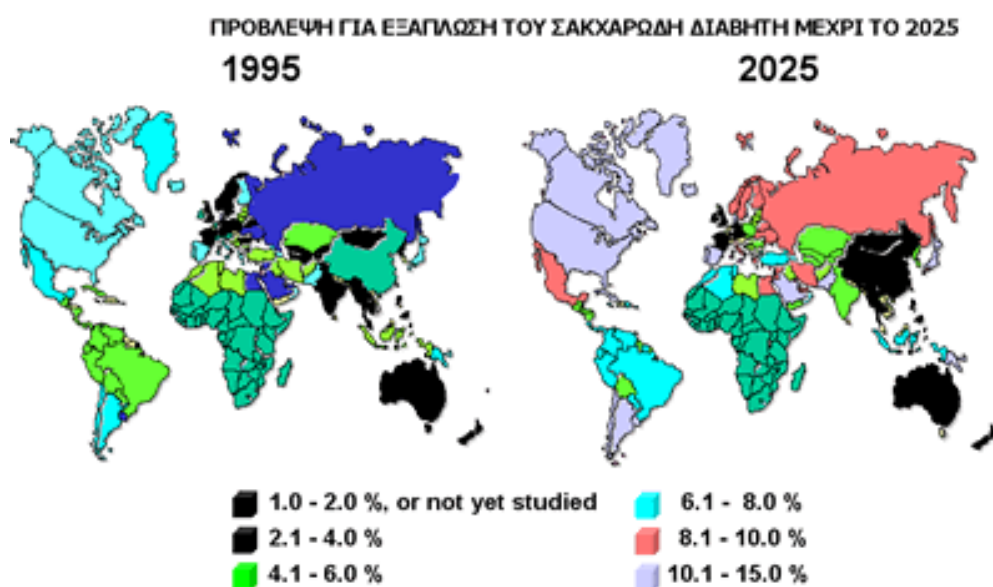
Η μελέτη και έρευνα που διεξάχθηκε κατά τη διάρκεια του προηγούμενου αιώνα κατέληξε σε ορισμένες θεωρίες. Οι πιο γνωστές που συναντούνται στη βιβλιογραφία είναι αυτή της υγιεινής, των ιών, της ανεπάρκειας της βιταμίνης D, του μητρικού γάλακτος και της υπόθεσης του αγελαδινού γάλακτος. Παρά το γεγονός ότι η υπόθεση της υγιεινής φαίνεται ότι είναι η πιο πολλά υποσχόμενη, θετικά στοιχεία από μελέτες σε ζώα και ανθρώπινες επιδημιολογικές μελέτες μας εμποδίζουν να απορρίψουμε εντελώς τις υπόλοιπες θεωρίες. Επιπλέον, φαίνεται πως μόνο ένας παράγοντας είναι απίθανο προκαλέσει τόσο μεγάλη αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη σε όλον τον κόσμο, αλλά μια πολυπαραγοντική διεργασία εμπλέκεται. Τέλος, ενώ οι ανοσολογικοί μηχανισμοί είναι ακόμα ασαφείς, υπάρχει αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των θεωριών και πιστεύεται ότι η έμφαση πρέπει να μετατοπιστεί από την αναζήτηση μιας μεμονωμένης σε μια πολυπαραγοντική διαδικασία [Ergo FM, 2013].

Τα αυτοαντισώματα των παγκρεατικών νησιδίων σπανίως εμφανίζονται πριν την ηλικία των έξι μηνών. Ανάμεσα στα παιδιά με οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 υπάρχει κορυφή στην καμπύλη εμφάνισης γύρω στη ηλικία ενός με δύο ετών. Αυτό αποτελεί μια αρκετά σημαντική παρατήρηση, γιατί στα πλαίσια της εξέλιξης της ασθένειας, εισηγείται την άποψη ότι τα γεγονότα που οδηγούν στην διέγερση των αυτοάνοσων μηχανισμών ξεκινούν μετά τους έξι

μήνες, οπότε τα βρέφη κάτω της ηλικίας αυτής θεωρούνται προστατευμένα από τη νόσο [Van Belle TL et al. 2011].

### Επιδημιολογία Σακχαρώδους Διαβήτη

Η παγκόσμια επικράτηση του διαβήτη το 2010 μεταξύ των ενηλίκων ηλικίας 20-79 ετών υπολογίζεται σε 6,4%, και επηρεάζει περίπου 285 εκατομμύρια ενήλικες (Εικ. 1). Μεταξύ του 2010 και 2030, υπάρχει μια αναμενόμενη αύξηση 70% στον αριθμό των ενηλίκων που πάσχουν από διαβήτη στις αναπτυσσόμενες χώρες και μια αύξηση κατά 20% στις ανεπτυγμένες χώρες [Shaw JE et al. 2010]. Κάθε χρόνο, πάνω από 231.000 άνθρωποι στις Ηνωμένες Πολιτείες και πάνω από 3,96 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο πεθαίνουν από διαβήτη και τις επιπλοκές του [Gilmer TP et al. 2005]. Ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί κατά περισσότερο από 50% κατά την επόμενη δεκαετία [Shaw JE et al. 2010]. Οι εκτιμώμενες δαπάνες στην παγκόσμια υγειονομική περίθαλψη για τη θεραπεία και την πρόληψη του διαβήτη και των επιπλοκών του είναι τουλάχιστον 376 δισεκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ (USD) το 2015. Μέχρι το 2030, ο αριθμός αυτός αναμένεται να υπερβεί τουλάχιστον τα 490 δισεκατομμύρια δολάρια στις ΗΠΑ [International Diabetes Federation, 2010].



King H et al. Diab Care, 1998

**Εικόνα 1:** Πρόβλεψη για την εξάπλωση του διαβήτη 1995-2025.

Η συχνότητα του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 ποικίλει ανάμεσα στις διάφορες χώρες, πράγμα το οποίο αντανακλά το ρόλο που παίζει η γενετική στην νόσο. Γεγονός αποτελεί πλέον ότι ο αριθμός των παιδιών που διαγιγνώσκονται με τη μορφή αυτή του διαβήτη αυξάνεται συνεχώς. Εάν αυτό μπορεί να αποδοθεί στη διαρκώς αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης της νόσου σε όλες τις ηλικίες, είναι ακόμα υπό αμφισβήτηση, αφού το ποσοστό των παιδιών με γονιδιακό φορτίο υψηλού κινδύνου μειώνεται. Ως εκ τούτου, τα μεταβαλλόμενα περιβαλλοντικά μοτίβα μπορούν μάλλον να αποκαλύψουν λανθάνοντες γενετικούς παράγοντες και προκαλέσουν πρόωπη εκδήλωση της ασθένειας [Aathira R and Jain V, 2014].

Ανεξαρτήτως των διάφορων αντιμαχόμενων θεωριών, ο διαβήτης τύπου 1 είναι δίχως αμφισβήτηση μια από τις πιο κοινές ασθένειες της παιδικής ηλικίας. Μια μεγάλη αύξηση στα ποσοστά παρατηρείται στην ηλικία των πέντε ως επτά ετών και μια ακόμα κοντά στην εφηβεία. Αν και πολλές αυτοάνοσες διαταραχές επηρεάζουν δυσανάλογα τις γυναίκες, φαίνεται πως ο διαβήτης προσβάλλει εξίσου τα δύο φύλλα. Διχογνωμία υπάρχει σε σχέση με το αν ο αριθμός των περιστατικών είναι ελάχιστα αυξημένος στους άνδρες κατά τα πρώιμα στάδια της αυτοάνοσης διαδικασίας. Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης του σακχαρώδους διαβήτη μεταβάλλεται ως συνάρτηση των εποχικών αλλαγών και είναι υψηλότερη το φθινόπωρο και το χειμώνα και χαμηλότερη τους καλοκαιρινούς μήνες. Η παρατηρούμενη εποχικότητα της νόσου υποστηρίζει το θεωρητικό ρόλο των περιβαλλοντικών παραγόντων στην παθογένεια της ασθένειας. Λιγότερο σαφές είναι το πεδίο της γνώσης σχετικά με τις αποκλίσεις σε διάφορους γεωγραφικούς πληθυσμούς και στο εσωτερικό των διαφόρων φυλετικών ομάδων [Atkinson MA, 2012].

### **Διάγνωση Σακχαρώδους Διαβήτη**

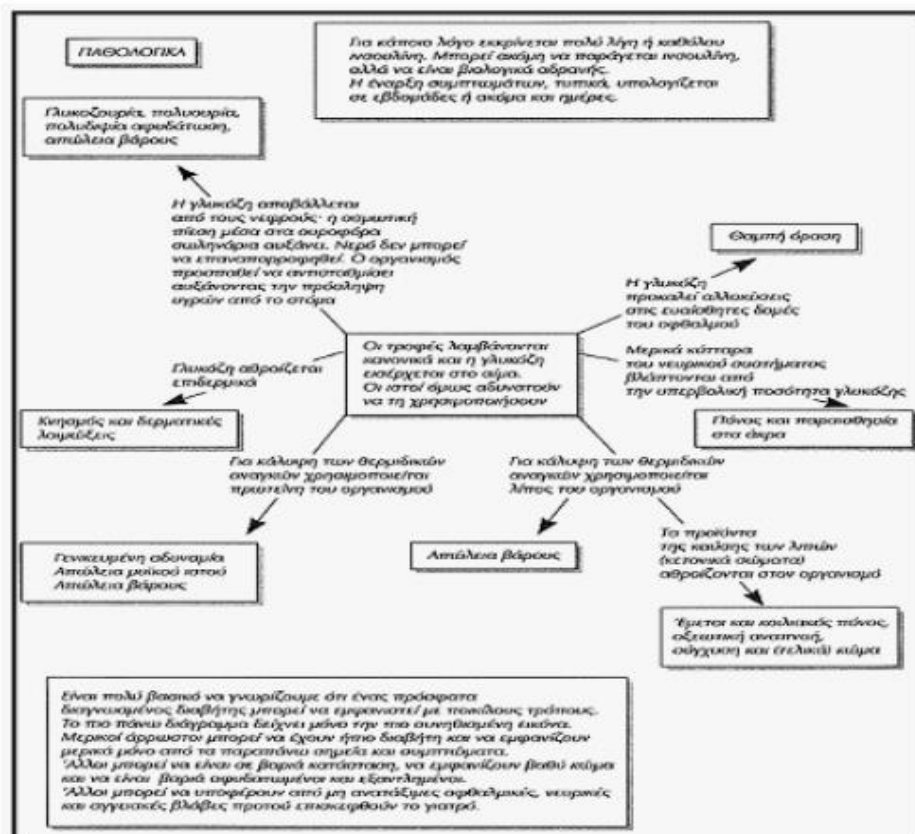
Η καμπύλη ζαχάρου χρησιμοποιείται συχνά στην επιδημιολογική έρευνα (ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης). Ωστόσο, στην κλινική πράξη η διάγνωση του διαβήτη γίνεται συνήθως με βάση την παρουσία των κλασικών συμπτωμάτων (πολυουρία, πείνα, δίψα, απώλεια βάρους, κούραση, ζάλη, υπνηλία ή σε έσχατη ανάγκη, κώμα) σε συνδυασμό με ένα μόνο μη φυσιολογικό επίπεδο γλυκόζης στο αίμα ή σε δύο παθολογικά επίπεδα, χωρίς τις αιτιάσεις που μετρώνται σε

διαφορετικές περιστάσεις. Το μη φυσιολογικό επίπεδο ορίζεται ως η τιμή γλυκόζης νηστείας μεγαλύτερη ή ίση με 6,7 mmol/L (αν και η κατάσταση νηστείας είναι δύσκολο να αποδειχθεί) ή/και των δειγματοληπτικών μετρήσεων τιμών γλυκόζης στο αίμα ίσων ή μεγαλύτερων από 11,1 mmol/L. Αν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι ασαφή αντί αυτού, ένα test πρωινού υψηλών υδατανθράκων χρησιμοποιείται συχνά στην καθημερινή πρακτική [Carrol MF and Schade DS, 2005].

## **Συστημικές επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη**

### **Διαβητική κετοξέωση**

Η διαβητική κετοξέωση είναι η πιο κοινή επιπλοκή απειλητική για τη ζωή έκτακτης ανάγκης σε υπεργλυκαιμικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και είναι η κύρια αιτία θανάτου σε παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 [Charfen MA and Fernandez – Frankelton M, 2005]. Η διαβητική κετοξέωση είναι μια μεταβολική ανωμαλία που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία και μεταβολική οξέωση, ως αποτέλεσμα της υπέρ-κετοναϊμίας με νευρολογικές εκδηλώσεις [Kitabchi AE and Wall BM, 1995]. Συνήθως παρουσιάζονται φαινόμενα όπως πολυουρία, πολυδιψία, κόπωση, ναυτία, εμετός και τέλος, απώλεια των αισθήσεων και κώμα. Οι ασθενείς παρουσιάζουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: υπεραερισμό, σημάδια αφυδάτωσης, φρουτώδη δύσοσμη αναπνοή ακετόνης, υπόταση, ταχυκαρδία και υποθερμία (Εικ. 2). Η θεραπευτική διαχείριση περιλαμβάνει συνεχή ενδοφλέβια έγχυση βραχείας δράσης ινσουλίνης [DeFronzo RA et al. 1994]. Η αναπλήρωση των υγρών πρέπει να αρχίζει το συντομότερο δυνατόν για τη βελτίωση του κυκλοφορικού όγκου και την αιμάτωση των ιστών.



**Εικόνα 2:** Συμπτώματα εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη [Σαχίνη – Καρδάση Α και Πάνου Μ, 2004].

### Υπογλυκαιμία

Η υπογλυκαιμία είναι το αποτέλεσμα της υπερβολικής συγκέντρωσης ινσουλίνης στο αίμα, η οποία προκαλεί υπερβολικά χαμηλά επίπεδα σακχάρου. Αν και τα συμπτώματα ποικίλλουν από άτομο σε άτομο και η σοβαρότητά τους κυμαίνεται, υπάρχουν μερικές κοινές αιτιάσεις όταν το σάκχαρο του αίματος είναι πολύ χαμηλό. Τα συμπτώματα προκαλούνται από την αντίδραση του νευρικού συστήματος στα χαμηλά επίπεδα του σακχάρου στο αίμα που κυκλοφορεί. Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται σταδιακά και μπορεί να σχετίζονται με ταχυπαλμία, εφίδρωση, τρεμούλα και άγχος (μερικά από τα προειδοποιητικά σημάδια). Αν αυτά τα συμπτώματα αγνοούνται, και τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα συνεχίζουν να πέφτουν, μπορεί να εμφανιστούν πιο σοβαρά συμπτώματα, όπως σύγχυση, αλλαγές συμπεριφοράς και απώλεια των αισθήσεων. Αυτά τα συμπτώματα είναι αργότερα το αποτέλεσμα μιας μείωσης στην πηγή καυσίμου

προς τον εγκέφαλο. Τελικά, ο ασθενής μπορεί να αναπτύξει μια επιληπτική κρίση και να πέσει σε κώμα.

### **Καρδιαγγειακή νόσος**

Ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου είναι σημαντικά αυξημένος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας για τα άτομα αυτά. Διάφοροι παράγοντες κινδύνου σχετίζονται με την υψηλότερη επικράτηση της καρδιαγγειακής νόσου σε διαβήτη: κοιλιακή παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία [Sorrentino MJ, 2005]. Η πρόληψη ή η επιβράδυνση της καρδιαγγειακής νόσου επιτυγχάνεται με την παρέμβαση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Αυτά περιλαμβάνουν τον έλεγχο της πίεσης του αίματος, τη θεραπεία δυσλιπιδαιμίας, τη διακοπή του καπνίσματος και τη θεραπεία με ασπιρίνη. Ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών επεισοδίων [McCormack SW et al. 2014].

### **Νεφροπάθεια**

Η διαβητική νεφροπάθεια εμφανίζεται στο 20-40% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και είναι η κύρια αιτία τελικού σταδίου νεφρικής νόσου [McCormack SW et al. 2014]. Η παλαιότερη κλινική απόδειξη της νεφροπάθειας είναι η εμφάνιση χαμηλών αλλά μη φυσιολογικών επίπεδων (3 mg/ημέρα ή 20μg/min) λευκωματίνης στα ούρα [Gross R and Acquisti A, 2005]. Με την εξέλιξη της νόσου, μεγάλες ποσότητες πρωτεΐνης απεκκρίνονται στα ούρα (πρωτεϊνουρία) και η νεφρική υπέρταση μπορεί τότε να εξελιχθεί σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο.

### **Αμφιβληστροειδοπάθεια**

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια χαρακτηρίζεται από αγγειακό κλείσιμο και η υπερπλαστική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων στον αμφιβληστροειδή και την οπίσθια επιφάνεια του υαλοειδούς [Bloomgarden ZT, 2004]. Ο έλεγχος του γλυκαιμικού δείκτη και της πίεσης του αίματος μπορεί να αποτρέψει και να καθυστερήσει την εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη [Higgins GT et al. 2007].

## **Προβλήματα στη Στοματική Κοιλότητα**

Ο σακχαρώδης διαβήτης θεωρείται ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της περιοδοντικής νόσου. Ο γλυκαιμικός έλεγχος είναι ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την επικράτηση και την σοβαρότητα της περιοδοντικής νόσου. Η διάρκεια του διαβήτη φαίνεται να επηρεάζει τη σοβαρότητά της. Αρκετοί παράγοντες έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την αυξημένη ευπάθεια σε περιοδοντικές ασθένειες σε διαβητικούς, συμπεριλαμβανομένης της μεταβολής στην υποουλική μικροχλωρίδα, τη μεταβολή στην απόκριση του ξενιστή και τη μεταβολή της επούλωσης των τραυμάτων [Ryan DJ et al. 2001].

Οι ασθενείς με μη ελεγχόμενο διαβήτη είναι επιρρεπείς σε διαταραχές των σιαλογόνων αδένων. Η μειωμένη ταχύτητα ροής των σιελογόνων αδένων μπορεί να οφείλεται σε αφυδάτωση που προκαλείται από πολυουρία ή σε μεταβολές στη βασική μεμβράνη των σιελογόνων αδένων. Επιπλέον, τα άτομα με διαβήτη συχνά λαμβάνουν φάρμακα όχι μόνο για τη συγκεκριμένη ασθένεια, αλλά και για άλλες σχετικές συστηματικές παθήσεις. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να έχουν σημαντική επίπτωση και να οδηγήσουν σε ξηροστομία [Vernillo AT, 2003]. Η αύξηση του ρυθμού της τερηδόνας μπορεί να σχετίζεται με τη δυσλειτουργία των σιελογόνων. Σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία θα υπάρχουν επιπλέον παρόντα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής, το οποίο θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης νέας και επαναλαμβανόμενης τερηδόνας. Οι τακτικές επισκέψεις στον οδοντίατρο και τα προγράμματα πρόληψης της τερηδόνας με συμπλήρωμα φθορίου είναι σημαντικά για αυτούς τους ασθενείς [Nauntofte B et al. 2014], [Vernillo AT, 2003].

## **Θεραπεία Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1**

Η θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη περιλαμβάνει όχι μόνο την εξομάλυνση της γλυκόζης αίματος, αλλά και παρεμβάσεις για την πρόληψη της έναρξης των επιπλοκών ή την εξέλιξη τους. Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις είναι ο έλεγχος της διατροφής και της άσκησης που οδηγεί σε απώλεια βάρους, καθώς και ο γλυκαιμικός έλεγχος. Ο έλεγχος της διατροφής που μειώνει την κατανάλωση υδατανθράκων και λιπιδίων θα μειώσει την πιθανότητα ανάπτυξης μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη [Robertson RP et al. 2003].

Η θεραπεία με ινσουλίνη ενδείκνυται για όλους τους ασθενείς με τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη. Η ινσουλίνη χρησιμοποιείται επίσης σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 με ινσουλινοπενία στους οποίους η διατροφή είναι ανεπαρκής για την επίτευξη των στόχων του γλυκαιμικού ελέγχου. Η θεραπεία συνήθως ξεκινά με μία εφάπαξ δόση της μακράς-δράσης ινσουλίνης. Τα σχήματα πολλαπλών δόσεων με ταχείας ή βραχείας δράσης ινσουλίνης πριν από τα γεύματα, προστίθενται στη συνέχεια. Η ινσουλίνη συνήθως χορηγείται υποδορίως με μία σύριγγα. Η αντλία ινσουλίνης ή συνεχής υποδόρια έγχυση ινσουλίνης είναι μια άλλη επιλογή για την εντατική θεραπεία. Οι αντλίες ινσουλίνης προγραμματίζονται να χορηγήσουν συνεχείς μικρές βασικές δόσεις ινσουλίνης στη διάρκεια της ημέρας, πριν από τα γεύματα [McCormack SW et al. 2014]. Η χρησιμοποιούμενη ινσουλίνη διακρίνεται σε βραδείας και μακράς δράσης. Η συνεχής παρακολούθηση του επιπέδου της γλυκόζης έχει εξελιχθεί από αναδρομική απεικόνιση σε αποικόνιση παραγματικού χρόνου, με συναγερμούς που ενεργοποιούνται και συνδέονται με smartphones κα. Νεότερες μορφές ινσουλίνης έχουν περισσότερο προβλέψιμη δραστηριότητα και χρόνο ημίσειας ζωής, ενώ υπάρχει πλέον η χορήγηση δια της εισπνοής, από το στόμα και η διαδερμική. Η μεταμόσχευση νησιδίων του παγκρέατος μελετάται επίσης αποσκοπώντας στην πλήρη θεραπεία του διαβήτη. Τέλος, ο ανοσολογικός εμβολισμός βρίσκεται εν τη γενέσει, για την πρόληψη της εμφάνισης της νόσου [McCormack SW et al. 2014].

Η καλύτερη μέθοδος γλυκαιμικού ελέγχου σε ένα διαγνωσμένο διαβητικό ασθενή είναι το τεστ της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Η δοκιμή αυτή επιτρέπει τον προσδιορισμό της γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια των 30-90 ημερών πριν από τη συλλογή του δείγματος αίματος. Όταν η γλυκόζη κυκλοφορεί στο ρεύμα του αίματος, συνδέεται με ένα τμήμα του μορίου της αιμοσφαιρίνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η υψηλή γλυκόζη του πλάσματος με την πάροδο του χρόνου δίνει ένα υψηλότερο ποσοστό αιμοσφαιρίνης που γίνεται σάκχαρο. Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (2003), συνιστά ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη θα πρέπει να προσπαθήσουν να επιτύχουν ένα στόχο κάτω από 7%, ενώ ποσοστό πάνω από 8% δείχνει ότι μπορεί να χρειαστεί μια αλλαγή στη διαχείριση ασθενών για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (Rees & Mealey 2004 ).



Όπως έχει αναφερθεί, ο κύριος μηχανισμός πρόκλησης του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 είναι μια αυτοάνοση αντίδραση, η οποία είναι εμφανής κατά τη στιγμή της κλινικής διάγνωσης. Αυτό μπορεί να σημαίνει δύο πράγματα για την κλινική θεραπεία: α) η γνώση της αιτίας είναι πιο κρίσιμη για την πρόληψη της νόσου σε σχέση με τη θεραπεία κατά την έναρξη της ασθένειας και β) η θεραπεία κατά την έναρξη της νόσου ή κοντά στην έναρξή της απαιτεί την αναχαίτιση της ανοσολογικής αντίδρασης. Η έγκαιρη διάγνωση έχει επίσης αξία, ώστε να διατηρηθεί κατά το μέγιστο δυνατό η υπόλοιπη μάζα των βήτα κυττάρων. Η ικανότητά τους να εκκρίνουν ακόμα και σε μικρές ποσότητες ινσουλίνη μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο της νόσου και την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών εξαιτίας του χρόνιου ανεπαρκούς γλυκαιμικού ελέγχου. Η θλιβερή πραγματικότητα είναι ότι οι συνδυαστικές θεραπείες, χρησιμοποιώντας ένα ή περισσότερα μη εγκεκριμένα φάρμακα είναι δύσκολο να αδειοδοτηθούν. Η τρέχουσα άποψη είναι ότι ο κάθε συνδυασμός θα πρέπει να είναι αποτελεσματικός και αδειοδοτημένος. Δοκιμές ασφαλείας πρέπει να πραγματοποιούνται για κάθε συστατικό ξεχωριστά και δοκιμές αποτελεσματικότητας για τη θεραπεία συνδυασμού. Σημαντικές λοιπόν προσπάθειες χρειάζεται να καταβληθούν, σε διάφορα μέτωπα, ώστε να υλοποιηθούν πλήρως τα οφέλη των τεχνολογικών και επιστημονικών επιτευγμάτων στην έρευνα για την αυτοάνοση αντίδραση που προκαλεί το διαβήτη [Van Belle TL et al. 2011].

## Σακχαρώδης Διαβήτης και Ορθοδοντική

Τις τελευταίες δεκαετίες, ο αριθμός των ενηλίκων και των παιδιών με σοβαρά χρόνια προβλήματα υγείας έχει αυξηθεί. Όπως έχει προαναφερθεί, ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα τέτοιο συστημικό και χρόνιο νόσημα που προσβάλλει ολοένα και περισσότερους ανθρώπους. Το 2000, ο αριθμός των διαβητικών στον κόσμο ήταν 171 εκατ.. Η πρόβλεψη για το 2030 είναι ότι η ασθένεια θα φθάσει τους 366 εκατομμύρια ανθρώπους, κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες. Λόγω του ότι σε παγκόσμια κλίμακα οι άνθρωποι απολαμβάνουν μεγαλύτερη διάρκεια ζωής από ότι παλαιότερα και λόγω του ότι η ιατρική επιστήμη έχει εξελιχθεί σε σχέση με την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη, η προσέλευση ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, διάγνωσμένοι ή μη, γίνονται όλο και πιο συχνή σε οδοντιατρεία και ορθοδοντικές μονάδες (Costella, 2013).

Η ορθοδοντική θεραπεία σε άτομα που έχουν προσβληθεί από κάποιο συστηματικό νόσημα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, απαιτεί από τον ορθοδοντικό να έχει σημαντικές γνώσεις των βιολογικών μηχανισμών που διέπουν την μετακίνηση των δοντιών. Κατανόηση της πιθανής έκφανσης και παρεμβολής της νόσου στην ορθοδοντική θεραπεία είναι απαραίτητη για τον ορθοδοντικό προκειμένου να ξεπεραστούν οι διάφοροι περιορισμοί που επιβάλλονται από την υποκείμενη βιολογία του νοσήματος. (Costella, 2013).

Ο συνδετικός κρίκος μεταξύ του σακχαρώδους διαβήτη και της ορθοδοντικής είναι η περιοδοντική νόσος, λόγω της μεγαλύτερης σοβαρότητα συχνότητάς της σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Αυτή η επιπλοκή στην στοματική κοιλότητα αποτελεί μια πολύ μια μεγάλη ανησυχία καθώς το περιδόντιο είναι σημείο ιδιαίτερης σημασίας για επικείμενη μετακίνηση δοντιών (Costella, 2013). Ακόμη, μεταξύ των εκδηλώσεων που παρατηρήθηκαν στο διαβήτη, ο εκφυλισμός που σχετίζεται με το αγγειακό σύστημα και τις διεργασίες οστικής ανακατασκευής έχει συνδεθεί με μείζονα προβλήματα που αναφέρθηκαν στην ορθοδοντική θεραπεία διαβητικών ατόμων.

Ο διαβήτης είναι πιθανό να επηρεάζει δυσμενώς τις βιολογικές διαδικασίες της κρανιοπροσωπικής αύξησης και την περιοδοντική αντίδραση στους μηχανισμούς μετακίνησης των δοντιών (Costella, 2013). Η πιο σημαντική μέριμνα

στην ορθοδοντική θεραπεία είναι το περιδόντιο και η προσπάθεια διατήρησης της ακεραιότητάς του χρησιμοποιώντας πολύ προσεκτικά την πίεση των διαφόρων ορθοδοντικών μηχανισμών και πάντα παρουσία του καλού μεταβολικού ελέγχου της νόσου. Περαιτέρω μελέτες και παρατηρήσεις στα οστά και τις μεταβολικές αντιδράσεις είναι απαραίτητες σε άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη και που υποβάλλονται σε ορθοδοντική θεραπεία για να επιτρέψουν την καλύτερη επιστημονική παρατήρηση και υποστήριξη σχετικά με την πρόγνωση αυτού του τύπου οδοντιατρικής θεραπείας.

Ως εκ τούτου, οποιαδήποτε έρευνα σχετικά με την ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών θα πρέπει να συνδεθεί και με την περίπλοκη σχέση μεταξύ σακχαρώδους διαβήτη και περιοδοντίτιδας. Για τους οδοντιάτρους, η γνώση των διαγνωστικών πτυχών, των συμπτωμάτων και ιδιαίτερα των εκδηλώσεων του διαβήτη στη στοματική κοιλότητα είναι πολύ σημαντική. Σε ότι αφορά την ορθοδοντική, χρειάζεται εξοικείωση με το γεγονός ότι ο διαβήτης μπορεί να επηρεάσει τη μετακίνηση των δοντιών.

Οι συστημικές επιπλοκές του διαβήτη όπως οι αγγειακές μεταβολές και οι διαταραχές στην διαδικασία ανάπτυξης και αναδιαμόρφωσης των οστών μπορεί να επηρεάσει τόσο την ανάπτυξη των γνάθων όσο και την φυσιολογία της ίδιας της ορθοδοντικής μετακίνησης των δοντιών. Επιπλέον, η επιπλοκή του διαβήτη στην στοματική κοιλότητα που είναι το μεγαλύτερο εμπόδιο στην οδοντιατρική αλλά και την ορθοδοντική θεραπεία είναι η περιοδοντίτιδα, γιατί μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την πρόοδο της ορθοδοντικής θεραπείας (Costella, 2013).

## **ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ**

### **Εισαγωγή**

Τα περιοδοντικά νοσήματα, ουλίτιδα και περιοδοντίτιδα είναι χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις που αν αφεθούν χωρίς θεραπεία καταλήγουν σε μετακίνηση ή και απώλεια δοντιών (Κορομάντζος και συν. 2009). Η περιοδοντική νόσος εκδηλώνεται ως αντίδραση στα μικρόβια που υπάρχουν στα δόντια και μπορεί να προσβάλει ένα μέρος ή το σύνολο των στηρικτικών περιοδοντικών ιστών με αποτέλεσμα την φλεγμονή και την καταστροφή του φατνιακού οστού (Κορομάντζος και συν. 2009). Τα νοσήματα αυτά, αν αφεθούν χωρίς θεραπεία καταλήγουν σε μετακίνηση ή και απώλεια δοντιών (Εικ. 3).

### **Συμπτώματα**

Όπως καταγράφεται από την κλινική εξέταση και τον ακτινογραφικό έλεγχο, τα συμπτώματα της περιοδοντικής νόσου σε διαβητικούς ασθενείς χαρακτηρίζονται από ούλα οίδηματοειδή και αιμορραγούντα, από αλλαγή του χρώματος των ούλων από ερυθρά σε κυανέρυθρα, από την εμφάνιση πύου στην παρυφή των ούλων ή μεταξύ των δοντιών, από διαφοροποίηση της αίσθησης δήξεως, από υφίζηση των ούλων, ώστε τα δόντια να φαίνονται μεγαλύτερα, από στοματική κακοσμία και κακογευσία, από κινητικότητα των δοντιών και τέλος από την εκδήλωση πόνου (Πατάκας, 1990).

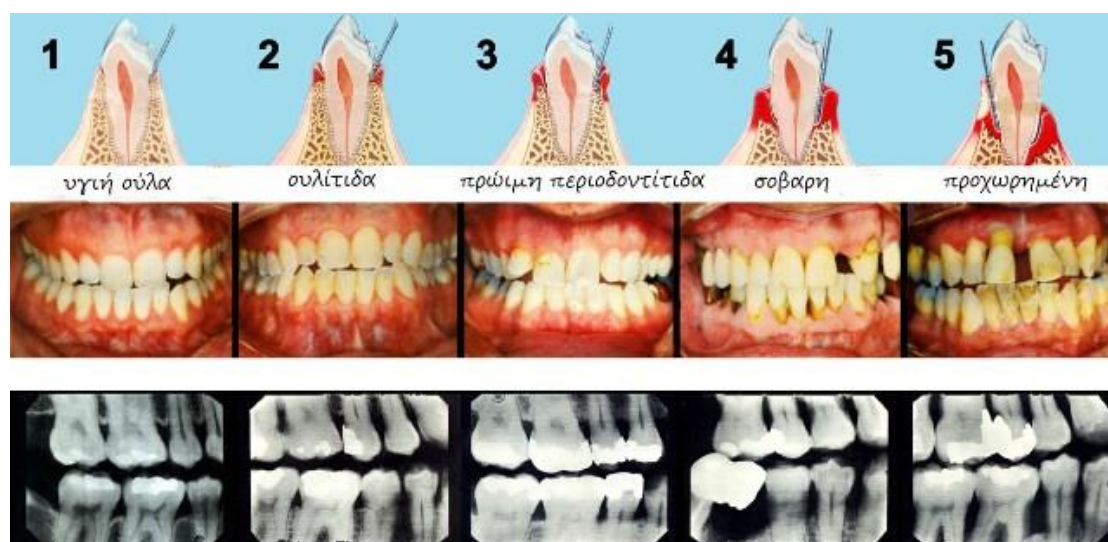
### **Αμφίδρομη σχέση Σακχαρώδους Διαβήτη και Περιοδοντίτιδας**

Όπως προαναφέρθηκε, ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται άμεσα με τις νόσους του περιοδοντίου. Από τις στοματικές εκδηλώσεις του σακχαρώδη διαβήτη, η σχέση του με τα νοσήματα του περιοδοντίου και αντίστροφα έχει συγκεντρώσει το μεγαλύτερο επιστημονικό ενδιαφέρον εξαιτίας της μεγάλης συχνότητας εμφάνισής τους και το ρόλο που τα νοσήματα του περιοδοντίου διαδραματίζουν στην μετακίνηση και την απώλεια δοντιών (Εικ. 4) (Πατάκας, 1990). Έχει όμως παρατηρηθεί ότι σε ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, η περιοδοντική νόσος, σε περιπτώσεις οξέων λοιμώξεων (π.χ. οξύ περιοδοντικό

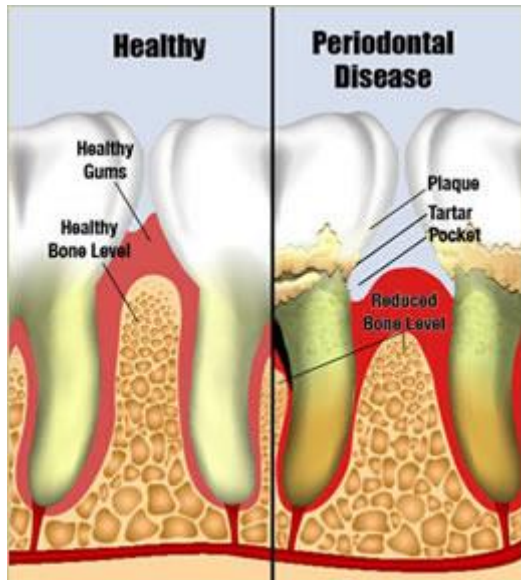
απόστημα), προκαλεί απορρύθμιση του διαβήτη (Φραγκίσκος 1989), (Πατάκας, 1990).

Ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του 1960, η αμφίδρομη σχέση μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και του σακχαρώδους διαβήτη, έχει διερευνηθεί και τεκμηριωθεί από κλινικές έρευνες ανά τον κόσμο, σε γενικό ή ειδικό εθνολογικό δείγμα. Σύμφωνα με τις κλινικές και επιδημιολογικές αυτές μελέτες αποτελέσματα των οποίων θα δούμε παρακάτω, οι διαβητικοί ασθενείς προσβάλλονται από περιοδοντικές νόσους σε μεγαλύτερη συχνότητα και σε σοβαρότερη μορφή από ότι οι μη διαβητικοί ασθενείς.

Συνοπτικά, το γεγονός αυτό οφείλεται σε τρεις βασικούς παράγοντες: Ο πρώτος από αυτούς είναι ότι οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν εντονότερη αντίδραση στην οδοντική πλάκα, έχοντας ως αποτέλεσμα την ταχύτερη καταστροφή του οστού που στηρίζει τα δόντια. Ο δεύτερος παράγοντας είναι η μειωμένη ροή σάλιου και η ξηροστομία που αυξάνει την οδοντική πλάκα και έτσι αυξάνει και τον κίνδυνο εμφάνισης περιοδοντικών νόσων. Ο τρίτος παράγοντας είναι ότι οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν καθυστέρηση στην επούλωση φλεγμονών και τραυμάτων και έτσι περιορίζεται η ικανότητα επανόρθωσης των περιοδοντικών ιστών με ή χωρίς θεραπεία (Φραγκίσκος, 2014).



**Εικόνα 3:** Υγιή ούλα και περιοδοντίτιδα. [[www.post.dentalsmile.gr](http://www.post.dentalsmile.gr)]



**Εικόνα 4:** Αποτύπωση υγιούς δοντιού και περιοδοντίου

[[www.fidleronthetooth.com](http://www.fidleronthetooth.com)].

### **Επίδραση του Διαβήτη στην Περιοδοντική Νόσο**

Η ιατρική έρευνα και βιβλιογραφία εδώ και πολλές δεκαετίες διέπεται από την πεποίθηση ότι πολλές ασθένειες έχουν περισσότερες από μία αιτίες, ότι δηλαδή οι λόγοι για τους οποίους ασθενεί κάποιος οφείλονται σε πολλούς παράγοντες. Έτσι λοιπόν υπάρχει μια πληθώρα εμπειρικών στοιχείων όσο και ουσιαστικών θεωρητικών αιτιολογιών που οδηγούν τους ερευνητές στο γεγονός ότι οι περισσότερες συστημικές ασθένειες είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας (Kleinbaum et al. 1982), (Ραραπανου et al. 2006).

Κατά συνέπεια, όταν διερευνάται μια σχέση μεταξύ αιτίας και αιτιατού, μπορεί να αμφισβητηθεί η ιδιαιτερότητα της σχέσης μεταξύ της έκθεσης σε έναν αιτιολογικό παράγοντα και του αποτελέσματος. Στην περίπτωση των περισσότερων μολυσματικών ασθενειών, για παράδειγμα, είναι γνωστό ότι η παρουσία του μικροβιακού παράγοντα που ορίζουμε ως την αναγκαία προϋπόθεση δεν συνοδεύεται πάντοτε από χαρακτηριστικά συμπτώματα της εν λόγω διαταραχής. Έτσι, ο ίδιος ο παράγοντας δεν είναι επαρκής για να προκαλέσει οποιαδήποτε

παθολογική εμφάνιση. Έτσι, η εξέλιξη της νόσου μπορεί να εξαρτάται από πολλούς άλλους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των διατροφικών ελλείψεων, έκθεσης σε τοξικές ουσίες, συναισθηματικό στρες καθώς και την περίπλοκη επίδραση των κοινωνικών επιρροών. Σε μη μολυσματικές ασθένειες (με εξαίρεση τις γενετικές ανωμαλίες), συνήθως δεν υπάρχει παράγοντας που να είναι *de facto* παρών σε κάθε μεμονωμένη περίπτωση μιας νόσου. Για παράδειγμα, το κάπνισμα δεν είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την εμφάνιση καρκίνου, και δεν υπάρχει πάντοτε σχέση μεταξύ της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου (Paparapou et al. 2006).

Έτσι, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή όσον αφορά στις συναφείς αιτίες μιας νόσου, καθώς η διαδικασία της εξαγωγής συμπερασμάτων που σχετίζονται με την αιτία/ες της νόσου, είναι ένα ιδιαίτερα περίπλοκο ζήτημα στην επιδημιολογική έρευνα (Παπαπάνου και συν. 2006).

Επιπλέον, θα πρέπει πάντοτε να υπάρχει μια διαφοροποίηση μεταξύ ενός πραγματικού παράγοντα αιτίασης μιας ασθένειας και ενός παράγοντα κινδύνου. Κατά μια ευρεία έννοια, ο όρος παράγοντας κινδύνου μπορεί να υποδεικνύει μια προσωπικής συμπεριφορά ή τρόπο ζωής, μια περιβαλλοντική έκθεση, ή κάποιο εκ γενετής ή ακόμη κάποιο κληρονομικό χαρακτηριστικό, το οποίο βάσει επιδημιολογικών στοιχείων, είναι γνωστό ότι σχετίζεται με συνθήκες που είναι παρούσες σε μια νόσο. Ένα τέτοιο χαρακτηριστικό μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της συγκεκριμένης νόσου, χωρίς κατ' ανάγκη να είναι η αιτία που την προκαλεί. Ένας παράγοντας κινδύνου μπορεί να τροποποιηθεί από παρέμβαση, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα εκδήλωσης της συγκεκριμένης ασθένειας. Οι αρχές της διαδικασίας αξιολόγησης των κινδύνων έχουν διερευνηθεί εκτενώς από τους Beck et al. (1994) όπως αναφέρονται στους Paparapou et al. (2006). Σύμφωνα με την έρευνα αυτή οι δυνητικοί παράγοντες κινδύνου ή υποθετικοί παράγοντες κινδύνου πιθανοί παράγοντες κινδύνου (συχνά αναφέρονται και ως δείκτες κινδύνου) που εντοπίζονται για πρώτη φορά και στη συνέχεια δοκιμάζονται συνεχώς μέσω πειραμάτων προκειμένου να αποδειχτεί η τελική και οριστική τους σημασία ως πραγματικοί παράγοντες κινδύνου.

Τέλος, πρέπει πάντοτε να γίνεται διάκριση μεταξύ των προγνωστικών παραγόντων (παράγοντες πρόβλεψης της νόσου), δηλαδή τα χαρακτηριστικά που

σχετίζονται με την εξέλιξη ή την προϋπάρχουσα ασθένεια και τους πραγματικούς παράγοντες κινδύνου, δηλαδή συμπτώματα που σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου. Για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί σε προοπτικές έρευνες μεγάλης διάρκειας (Parapanou et al. 2006), ότι ο βαθμός της φατνιακής οστικής απώλειας ή ο αριθμός δοντιών που υπάρχει, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προβλέψει την περαιτέρω εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου.

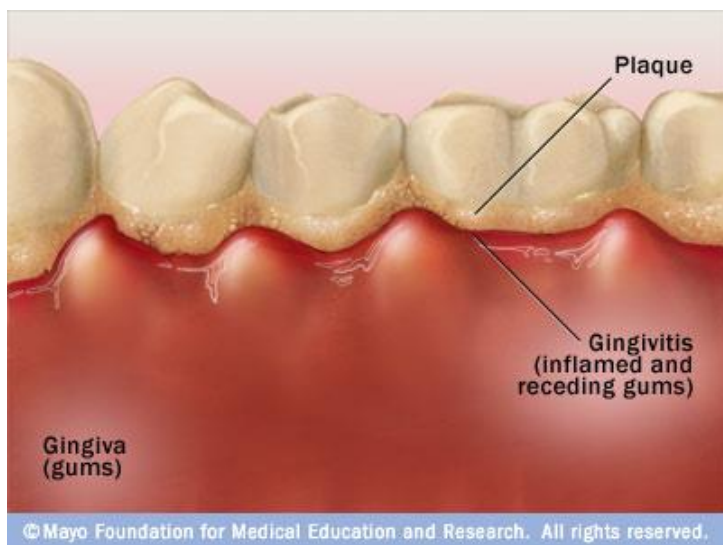
Στην περίπτωση της περιοδοντίτιδας, πρέπει να γίνει κατανοητό ότι υπάρχουν πολλοί παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι έχουν κατά καιρούς διερευνηθεί από μια πληθώρα ερευνητών. Σύμφωνα με τους Parapanou et al. 2006, ένα κοινό χαρακτηριστικό αυτών των μελετών είναι η χρήση της πολυμεταβλητής προσέγγισης όταν αναζητούν συσχετίσεις μεταξύ παραγόντων και μεταβλητών έκβασης (δηλ. την έκταση και τη σοβαρότητα της περιοδοντικής νόσου).

Για παράδειγμα, η βιολογική αξιοπιστία της σύνδεσης μεταξύ του καπνίσματος και της περιοδοντίτιδας τεκμηριώθηκε από την έρευνα για τις πιθανές επιπτώσεις των διαφόρων ουσιών που σχετίζονται με τον καπνό, ιδίως τη νικοτίνη, το μονοξειδίο του άνθρακα και το υδροκυάνιο. Είναι όλο και πιο σαφές ότι το κάπνισμα μπορεί να επηρεάσει το καρδιαγγειακό σύστημα, το ανοσοποιητικό σύστημα, την κυτοκίνη και το δίκτυο μορίου προσκόλλησης (Kinane and Chestnutt 2000), (Parapanou et al. 2006). Επίσης, ένας σημαντικός αριθμός μελετών, τεκμηρίωσε την σύνδεση του καπνίσματος με την περιοδοντική νόσο (Parapanou et al. 2006).

Η σχέση μεταξύ του διαβήτη και των περιοδοντικών νόσων έχει αποτελέσει το αντικείμενο αναρίθμητων μελετών που δημοσιεύτηκαν στα αγγλικά κατά τη διάρκεια των τελευταίων 60 ετών. Σύμφωνα με τους Mealey et al. (2006), η συνολική εκτίμηση των διαθέσιμων δεδομένων από έρευνες που έχουν διεξαχθεί, υποδηλώνει σαφώς ότι ο διαβήτης είναι ένας παράγοντας πραγματικού κινδύνου για την ουλίτιδα και την περιοδοντίτιδα.



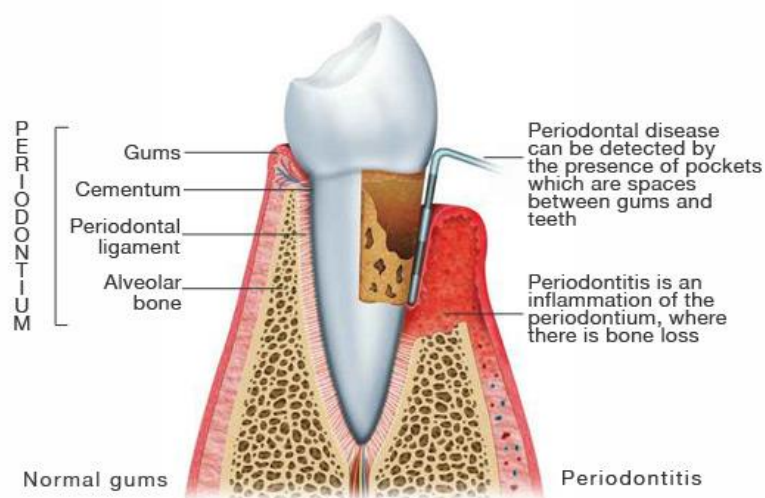
## Ουλίτιδα



**Εικόνα 5:** Εικονική αποτύπωση ουλίτιδας [[www.platinumdentaloffice.com](http://www.platinumdentaloffice.com)].

Σε μια κλασική μελέτη για τη σχέση του διαβήτη και της ουλίτιδας (Εικ. 5) που είχε διεξαχθεί πριν από 40 χρόνια, είχε διαπιστωθεί ότι η παρουσία φλεγμονής των ούλων ήταν μεγαλύτερη σε παιδιά με διαβήτη τύπου 1 σε σχέση παιδιά που δεν είχαν διαβήτη αλλά που είχαν παρόμοια επίπεδα πλάκας [McCormack SW et al. 2014]. Τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 είχαν επίσης μεγαλύτερη φλεγμονή των ούλων από ό, τι άτομα χωρίς διαβήτη. Σύμφωνα με την έρευνα, το υψηλότερο επίπεδο ουλίτιδας βρέθηκε σε άτομα με ανεπαρκή γλυκαιμική ρύθμιση [McCormack SW et al. 2014].

## Περιοδοντίτιδα



**Εικόνα 6:** Εικονική αποτύπωση υγιούς περιοδοντίου και περιοδοντίου με φλεγμονή [[www.studiodentaire.com](http://www.studiodentaire.com)].

Τα περισσότερα από τα στοιχεία δείχνουν επίσης ότι ο διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης περιοδοντίτιδας. Σε μια κλασική διατμηματική μελέτη, ο διαβήτης τύπου 1 σχετίζεται με πέντε φορές αυξημένο επιπολασμό της περιοδοντίτιδας σε εφήβους [McCormack SW et al. 2014]. Μια πρόσφατη μελέτη επιβεβαίωσε ότι απώλεια πρόσφυσης είναι πιο διαδεδομένη και εκτεταμένη σε παιδιά με διαβήτη από ότι σε παιδιά χωρίς διαβήτη. Επιπλέον, επιδημιολογική έρευνα υποστηρίζει την αυξημένη συχνότητα και τη σοβαρότητα της απώλειας πρόσφυσης και την απώλεια οστικής μάζας σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη [McCormack SW et al. 2014].

Επιπλέον, μια πολύ-παραγοντική ανάλυση κινδύνων έδειξε ότι άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είχαν περίπου τρεις φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν περιοδοντίτιδα σε σύγκριση με άτομα που δεν έπασχαν από διαβήτη, μετά την προσαρμογή για συγχυτικές μεταβλητές όπως η ηλικία, το φύλο και η στοματική υγιεινή. Ο διαβήτης μπορεί επίσης να αποτελέσει σταθμιστικό παράγοντα για την χειροτέρευση της περιοδοντικής νόσου με την πάροδο του χρόνου [McCormack SW et al. 2014].

Όπως η ουλίτιδα, ο κίνδυνος εμφάνισης περιοδοντίτιδας μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που έχουν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο απ' ότι σε ασθενείς με σωστό και επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Σε γενικές γραμμές, οι ενήλικες με ανεπαρκή και συστηματικό γλυκαιμικό έλεγχο είχαν σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο περιοδοντίτιδας σε σύγκριση με αυτή των ενήλικων ατόμων χωρίς διαβήτη, ενώ τα άτομα με διαβήτη αλλά καλό γλυκαιμικό έλεγχο δεν παρουσίασαν καμία σημαντική αύξηση του κινδύνου [McCormack SW et al. 2014]. Επιπλέον, ο βαθμός στον οποίο επηρεάζει ο γλυκαιμικός έλεγχος την εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου μπορεί να μεταβάλλεται από ασθενή σε ασθενή. Αυτό δεν αποτελεί έκπληξη, δεδομένης της πολυπαραγοντική φύσης των περιοδοντικών παθήσεων, κατά τις οποίες, συστημικές συνθήκες παίζουν ρόλο μεταρρυθμιστικό παρά πρωτεύοντα [McCormack SW et al. 2014].

### **Εκφάνσεις του Σακχαρώδους Διαβήτη στη Στοματική Κοιλότητα**

Η πολυπλοκότητα των επιπτώσεων του διαβήτη στον οργανισμό παράγει μια ποικιλία στοματικών επιπλοκών οι οποίες τοποθετούν τον οδοντίατρο σε πρωταρχικό ρόλο στη διάγνωση. Περίπου οι μισοί από τους ανθρώπους με σακχαρώδη διαβήτη δεν έχουν διαγνωστεί ακόμη, και ιδιαίτερα εκείνοι που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ο οποίος εμφανίζεται συνήθως μετά το 40<sup>ο</sup> έτος ενός ατόμου (American Diabetes Association, 2003). Ανάλογα με τον γλυκαιμικό και μεταβολικό έλεγχο, το διαβητικό άτομο μπορεί να εκδηλώσει αλλαγές στους σιελογόνους αδένες με αποτέλεσμα την ξηροστομία καθώς και αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο σάλιο με αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά τερηδόνας κυρίως στην περιοχή του τραχήλου (Andrade I Jr et al. 2009). Η αίσθηση καυσalgίας του στόματος και της γλώσσας, καντιντίαση του στόματος και οσμής ακετόνης στην αναπνοή είναι επίσης εκφάνσεις της στοματικής κοιλότητας που σχετίζονται με το διαβήτη. (Andrade I Jr et al. 2009). Η κύρια εκδήλωση του διαβήτη στη στοματική κοιλότητα είναι η περιοδοντική νόσος, η οποία έχει οριστεί ως η έκτη κύρια επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη. Πολυάριθμες μελέτες στη βιβλιογραφία επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση του διαβήτη με την αυξημένη έκταση της περιοδοντίτιδας, τόσο σε σχέση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (Atkinson MA, 2001) όσο και με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Atkinson MA, 2012). Η

συχνότητα εμφάνισης της περιοδοντίτιδας αυξάνεται σε ασθενείς με διαβήτη μετά την εφηβεία, καθώς ο πληθυσμός γερνάει, και δεν φαίνεται να επηρεάζεται από το φύλο (Costella 2013).

Με τον ίδιο τρόπο που ο σακχαρώδης διαβήτης επιδρά αρνητικά σε προϋπάρχουσα περιοδοντίτιδα, αντίστοιχα η επιδείνωση της περιοδοντικής νόσου και η προχωρημένη περιοδοντίτιδα επηρεάζει το μεταβολικό έλεγχο της γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς. Με άλλα λόγια, υπάρχει μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ των δύο ασθενειών. Ως εκ τούτου, η θεραπεία της περιοδοντικής μόλυνσης με μηχανική θεραπεία που συμπληρώνεται με αντιβιοτικά φαίνεται να βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο (Costella 2013). Η επίδραση της περιοδοντίτιδας στον γλυκαιμικό έλεγχο είναι αντικείμενο έρευνας που θα μελετηθεί παρακάτω.

Μέσα από κλινικά παραδείγματα και έρευνες έχει παρατηρηθεί ότι η στοματική κοιλότητα παρουσιάζει σημαντικές αλλαγές σε διαβητικούς ασθενείς. Χρειάζεται όμως να σημειωθεί σε αυτό το σημείο ότι αυτές οι αλλαγές δεν είναι πάντοτε παρούσες, δεν είναι συγκεκριμένες και δεν έχουν πάντοτε παθολογικά συμπτώματα του διαβήτη. Ακόμη, αυτές οι αλλαγές δεν παρατηρούνται σε μεγάλο ποσοστό σε ασθενείς με σωστό και συστηματικό υπογλυκαιμικό έλεγχο. Οι ασθενείς που κάνουν καλό και σωστό υπογλυκαιμικό έλεγχο, έχουν γενικά μια πολύ καλή κατάσταση των ιστών που περιβάλλουν τα δόντια, έχουν κανονικά αναπτυγμένη οδοντοστοιχία και γενικά καλή άμυνα ενάντια σε μολύνσεις καθώς και χαμηλό ποσοστό τερηδόνας. (Costella 2013).

Επιπλέον, οι επιδράσεις του διαβήτη στη στοματική κοιλότητα μπορεί να περιλαμβάνουν πολύποδες των ούλων, σχηματισμούς αποστημάτων και χαλάρωσης των δοντιών. Ίσως οι πιο εντυπωσιακές αλλαγές σε μη ελεγχόμενο διαβήτη είναι η μείωση των μηχανισμών άμυνας και η αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις που οδηγούν σε καταστροφική περιοδοντικής νόσου (Carranza et al. 2002) (Εικ. 6).

Ο επιπολασμός της περιοδοντίτιδας έχει αναφερθεί ως 9,8% σε ηλικίες από 13 έως 18 ετών και αυξάνεται σε 30% σε ασθενείς άνω των 19 χρόνων (Carranza et al. 2002). Προχωρημένη φλεγμονή των ούλων, βαθείς περιοδοντικοί θυλάκες, ταχεία απώλεια οστικής μάζας και περιοδοντικά αποστήματα είναι συχνά φαινόμενα της στοματικής κοιλότητας σε ασθενείς με κακή στοματική υγιεινή (Carranza et al. 2002). Τα παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 τείνουν να

παρουσιάζουν μεγαλύτερη καταστροφή γύρω από τους πρώτους γομφίους και κοπτήρες από ό,τι αλλού, αλλά αυτή η καταστροφή γίνεται όλο και πιο γενικευμένη σε μεγαλύτερες ηλικίες. Σε νεαρούς διαβητικούς, εκτεταμένη περιοδοντική καταστροφή υπάρχει συχνά λόγω της ηλικίας των ασθενών αυτών. (Carranza et al. 2002).

Άλλες έρευνες έχουν παρατηρήσει ότι το ποσοστό της περιοδοντικής καταστροφής φαίνεται να είναι παρόμοια για τα άτομα με διαβήτη ή χωρίς, μέχρι την ηλικία των 30. Μετά την ηλικία των 30, υπάρχει μεγαλύτερος βαθμός καταστροφής του περιοδοντίου σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με την καταστροφική φύση της νόσου με την πάροδο του χρόνου. Ασθενείς που εμφανίζουν διαβήτη επί χρονικό διάστημα άνω των 10 ετών έχουν μεγαλύτερη απώλεια των περιοδοντικής δομών από αυτούς με διαβητικό ιστορικό λιγότερο των 10 χρόνων (Carranza et al. 2002). Μπορεί επίσης να σχετίζεται με την μειωμένη ακεραιότητα του ιστού που συνεχίζει να χειροτερεύει με το πέρασμα του χρόνου.

Πορίσματα ερευνών έχουν καταλήξει στο γεγονός ότι υπάρχει μεγαλύτερη απώλεια της προσάρτησης των δοντιών στο φατνιακό οστό, αυξημένη αιμορραγίας και αυξημένη κινητικότητα των δοντιών σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Ο διαβήτης μεταβάλλει την ανταπόκριση των περιοδοντικών ιστών σε τοπικούς παράγοντες, επιταχύνοντας την απώλεια οστού και επιβραδύνει την μετεγχειρητική επούλωση των περιοδοντικών ιστών. Ακόμη, περιοδοντικά αποστήματα φαίνεται να είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της περιοδοντικής νόσου σε διαβητικούς ασθενείς (Carranza et al. 2002).

Η περιοδοντική απώλεια πρόσφυσης έχει παρατηρηθεί σε διαβητικούς ασθενείς με φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο τόσο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 όσο και τύπου 2 από ό,τι σε άτομα κάτω καλό έλεγχο (Lindhe et al. 2006). Ένα απορρυθμισμένο και αποδυναμωμένο ανοσοποιητικό σύστημα έχει πολύ μεγάλη σημασία για την παθογένεση του διαβήτη και συναφών επιπλοκών. Ο διαβήτης τύπου 2 και συναφείς καταστάσεις όπως η παχυσαρκία συνδέονται με έναν αριθμό σωματικών, διατροφικών και μεταβολικών αλλαγών που περιλαμβάνουν την υπεργλυκαιμία, την παραγωγή της προχωρημένης γλυκοζυλίωσης τελικών προϊόντων (AGE), την υπερλιπιδαιμία και την αυξημένη παχυσαρκία. Οι μεταβολές

αυτές έχουν μια σειρά από συνέπειες, όπως την απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος η οποία εκδηλώνεται με μια έντονη μακροχρόνια φλεγμονώδη κατάσταση, αποδυνάμωση του αυτοπεριορισμού και επίλυση των ανοσολογικών αποκρίσεων (Kolb and Mandrup-Roulsen, 2010 όπως αναφέρονται στους Taylor et al. 2013).

Συστημικές αλλαγές στα επίπεδα των κυτοκινών είναι κεντρικής σημασίας για την παθογένεια του διαβήτη τύπου 2 (Pickup and Crook, 1998), (Taylor et al. 2013) και αυτές οι αλλαγές του ανοσοποιητικού συστήματος (συχνά περιγράφεται ως χρόνια, μικρού βαθμού φλεγμονή) μπορούν να προκαλέσουν αντίσταση στην ινσουλίνη και την απόπτωση των κυττάρων των νησιδίων που οδηγεί με τη σειρά της στην ανεπάρκεια ινσουλίνης και ως εκ τούτου, την εξέλιξη της διαβητική κατάστασης (Donath and Shoelson 2011), (Fernandez-Real and Pickup 2012), (Taylor et al. 2013). Ακόμη, μια απορρύθμιση στο ανοσοποιητικό σύστημα ενδέχεται να οδηγήσει σε επιπλοκές που σχετίζονται με τον διαβήτη τύπου 2 συμπεριλαμβανομένης της αγγειακής νόσου, της αμφιβληστροειδοπάθειας, της νεφροπάθειας καθώς και της μειωμένης επούλωση τραυμάτων (Graves and Kayal 2008), (King, 2008), (Taylor et al. 2013).

### **Μηχανισμοί Αλληλεπίδρασης μεταξύ Σακχαρώδους Διαβήτη και Περιοδοντίτιδας**

Ο διαβήτης ως παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση και εκδήλωση της περιοδοντικής νόσου έχει γίνει αντικείμενο έρευνας και διεξοδικής μελέτης (Genco and Loe 1993), (Taylor et al. 2013), αλλά σχετικά πρόσφατα οι επιστήμονες έχουν εντοπίσει μια σειρά από βιολογικούς μηχανισμούς παρουσία των οποίων ο σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να συμβάλει στην χειροτέρευση της περιοδοντίτιδας (Taylor et al. 2013).

Χρόνια έρευνας έχουν οδηγήσει στον εντοπισμό μια σειράς μηχανισμών με τους οποίους ο διαβήτης μπορεί να επηρεάσει το περιοδόντιο. Πολλοί από αυτούς τους μηχανισμούς έχουν κοινά χαρακτηριστικά με εκείνους που εμπλέκονται στις κλασικές επιπλοκές του διαβήτη, όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια, η νευροπάθεια, οι μακροαγγειακές ασθένειες καθώς και η αλλαγμένη επούλωση των πληγών. Επειδή οι περιοδοντικές ασθένειες είναι μολυσματικές ασθένειες, η έρευνες και μελέτες αρχικά εστίασαν στις πιθανές διαφορές της υποουλικής

μικροβιακή χλωρίδα των ασθενών με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Παρά το γεγονός ότι ορισμένες από τις πρώτες μελέτες ανέφεραν υψηλότερα ποσοστά ορισμένων βακτηρίων στους περιοδοντικούς θύλακες των ασθενών με διαβήτη, μεταγενέστερες μελέτες, αποκάλυψαν γενικά λίγες διαφορές σε διαβητικούς ασθενείς και σε μη διαβητικούς οι οποίοι είχαν περιοδοντίτιδα. (Taylor et al. 2013)

Επειδή οι παθογόνοι μικροοργανισμοί που συνδέονται με την περιοδοντίτιδα δεν φαίνεται να διαφέρουν σημαντικά σε άτομα με ή χωρίς διαβήτη, οι ερευνητές έχουν εστιάσει την έρευνα στις πιθανές διαφορές των ανοσοφλεγμονωδών αντιδράσεων σε βακτήρια μεταξύ των ανθρώπων που πάσχουν από διαβήτη και άτομα χωρίς διαβήτη (Taylor et al. 2013).

### **Κυτταρική Λειτουργία**

Η λειτουργία των κυττάρων που εμπλέκονται σε αυτήν την διαδικασία, συμπεριλαμβανομένων των ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων και μακροφάγων, μεταβάλλεται σε πολλούς ανθρώπους με διαβήτη. Η προσκόλληση, χημειοταξία και φαγοκυττάρωση των ουδετερόφιλων συχνά είναι μειωμένη [McCormack B et al. 2003]. Αυτά τα κύτταρα είναι η πρώτη γραμμή άμυνας του ξενιστή και η αναστολή της λειτουργίας τους μπορεί να αποτρέψει την καταστροφή των βακτηρίων στον περιοδοντικό θύλακο, αυξάνοντας έτσι την καταστροφή του περιοδοντίου [McCormack B et al. 2003].

Άλλες φλεγμονώδεις αντιδράσεις του ανοσοποιητικού είναι αυξημένες σε άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη. Για παράδειγμα, μακροφάγα και μονοκύτταρα συχνά εμφανίζουν αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και μεσολαβητών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF-α) σαν αντίδραση προς περιοδοντικά παθογόνα, τα οποία μπορούν με τη σειρά τους να αυξήσουν την καταστροφή ιστού στον ξενιστή. Αυξημένα επίπεδα TNF-α που βρέθηκαν στο αίμα και το περιοδοντικό υγρό των ούλων, είναι εμφανή σημάδια υπεραντιδραστικότητας της ανοσολογικής κυτταρικής γραμμής. Σε μία μελέτη σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και η περιοδοντίτιδα, οι Engebretson και συν. Όπως αναφέρεται στον Mealey (2006), διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα του περιοδοντικού υγρού της ιντερλευκίνης 1 β (IL-1 β) ήταν σχεδόν διπλάσια σε άτομα με επίπεδα

HbA1c μεγαλύτερη από 8 % σε σύγκριση με άτομα των οποίων τα επίπεδα HbA1c ήταν λιγότερο από ή ίσο με 8 % (Mealy 2006).

### **Αργή Επούλωση Τραυμάτων**

Η Αργή Επούλωση Τραυμάτων είναι ένα κοινό πρόβλημα σε άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη. Ένα από τα δομικά υλικά των κυττάρων στο περιοδόντιο, οι ινοβλάστες, δεν λειτουργεί επαρκώς σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον, το κολλαγόνο που παράγεται από τους ινοβλάστες είναι ευπαθές στην ταχεία αποδόμηση από τα ένζυμα μεταλλοπρωτεϊνάσης, η παραγωγή των οποίων είναι αυξημένη σε άτομα με διαβήτη. Έτσι η περιοδοντική επούλωση των τραυμάτων μπορεί να αλλοιωθεί σε άτομα με παρατεταμένης υπεργλυκαιμία, με αποτέλεσμα την αυξημένη απώλεια οστικής μάζας και απώλεια πρόσφυσης.

Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά των επιπλοκών του διαβήτη είναι και η αλλαγή στην μικροαγγειακή ακεραιότητα, η οποία ευθύνεται και για τις τελικές βλάβες των οργάνων όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια. Οι άνθρωποι με διαβήτη, ειδικά εκείνοι με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, παρουσιάζουν αύξηση παραγωγής προφλεγμονοδών κυτοκινών και βιολογικών μεσολαβητών της φλεγμονής (Κορομάντζος και συν. 2009). «Η αυξημένη έκφραση των προφλεγμονοδών κυτοκινών είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζήλιωσης (Advanced Glycosylation End products, AGEs) με τους αντίστοιχους υποδοχείς (RAGEs) στους περιοδοντικούς ιστούς» (Κορομάντζος και συν. 2009). «Η διαδικασία αυτή προκαλεί την ενεργοποίηση των RAGEs, που έχει ως αποτέλεσμα την έντονη αντίδραση του ξενιστή στα περιοπαθογόνα βακτήρια, την εμφάνιση εντονότερης φλεγμονής και την ταχύτερη αποδόμηση του φατνιακού οστού» (Κορομάντζος και συν. 2009). Σύμφωνα με τον Κορομάντζο και συν. (2009), με βάση τους προαναφερθέντες μηχανισμούς, πολλοί ερευνητές πρότειναν την υπόθεση της μειωμένης επανορθωτικής ικανότητας των περιοδοντικών ιστών σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (Lalla et al. 2001), (Graves et al. 2006), (Liu et al. 2006), (Nassar et al. 2007), (Κορομάντζος και συν. 2009).

Ο σχηματισμός των AGEs που είναι μη αντιστρεπτός και ευθύνεται για πολλές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη, φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου (Κορομάντζος, 2009). Σύμφωνα με τους Lalla



et al. (2000), (Κορομάντζος και συν. 2009), η συσσώρευση των AGEs στους περιοδοντικούς ιστούς των διαβητικών ασθενών και η σύνδεσή τους με τους RAGEs στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, των μακροφάγων και των ινοβλαστών, προκαλούν αυξημένη διαπερατότητα του τοπικού τριχοειδικού δικτύου και ενεργοποίηση των φαγοκυττάρων (Κορομάντζος, 2009). Οι μεταβολές αυτές οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα μεταλλοπρωτεϊνών και προφλεγμονωδών κυτοκινών που περιλαμβάνουν την ιντερλευκίνη (IL)-6 και τον ογκονεκρωτικό παράγοντα (TNF), ενισχύοντας τη φλεγμονώδη αντίδραση του ξενιστή στα περιοπαθογόνα βακτήρια (Κορομάντζος, 2009).

Οι μηχανισμοί αλληλεπίδρασης του διαβήτη με την περιοδοντική νόσο είναι αντικείμενο έρευνας που βρίσκεται σε εξέλιξη και εμπλουτίζεται συνεχώς με νέα στοιχεία. Τόσο ο διαβήτης όσο και οι περιοδοντικές παθήσεις είναι μαθήσεις που εμπεριέχουν φλεγμονώδη συστατικά και ιδιαίτερα ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2. Συστημικές βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις, όπως το κοινό κρυολόγημα ή η γρίπη ενδέχεται να οδηγήσουν σε αυξημένη συστηματική φλεγμονή, η οποία αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και καθιστά δύσκολο για τους ασθενείς να ελέγχουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

Οι χρόνιες περιοδοντικές παθήσεις έχουν επίσης τη δυνατότητα να επιδεινώσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και να επιδεινώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο, ενώ η περιοδοντική θεραπεία που μειώνει τη φλεγμονή μπορεί να συμβάλει στη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη (Costella et al. 2013).

### **Επίδραση της Περιοδοντίτιδας στον Σακχαρώδη Διαβήτη**

Παράλληλα με τις έρευνες για την επίδραση του διαβήτη στην περιοδοντική νόσο, τα τελευταία χρόνια εξίσου, έχει απασχολήσει και τους επιστήμονες και ερευνητές η επίδραση της περιοδοντίτιδας στον έλεγχο της νόσου.

Αρκετοί μηχανισμοί μπορούν να εξηγήσουν την επίδραση της περιοδοντικής λοίμωξης στο γλυκαιμικό έλεγχο. Η συστηματική φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και τη δυναμική της γλυκόζης. Τα στοιχεία δείχνουν ότι οι περιοδοντικές ασθένειες μπορεί να προκαλέσουν ή να διαιωνίσουν μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση, όπως αντανακλάται στην αύξηση της Αντιδρώσας Πρωτεΐνης C, της ιντερλευκίνης-6 και των επιπέδων του ινωδογόνου που

παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα. Η φλεγμονή συνεπάγεται με αντίσταση στην ινσουλίνη και η αντίσταση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα, συστηματικές λοιμώξεις (Κορομάντζος και συν. 2009)

«Ο όρος γλυκαιμικός έλεγχος αναφέρεται στη διατήρηση της γλυκόζης πλάσματος σε φυσιολογικά επίπεδα. Υπάρχουν διάφοροι τρόποι αξιολόγησης του γλυκαιμικού ελέγχου που περιλαμβάνουν την εκτίμηση της γλυκόζης πλάσματος στο σπίτι και τη δοκιμασία της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Το γλυκόμετρο παρέχει στο σπίτι μια άμεση μέτρηση της γλυκόζης αίματος με παρακέντηση στο ακροδάχτυλο. Η μέτρηση της HbA1c αποτελεί τον πιο αξιόπιστο τρόπο παρακολούθησης και εκτίμησης του γλυκαιμικού ελέγχου, αφού παρέχει στους κλινικούς τη μέση τιμή της γλυκόζης αίματος για το τελευταίο τρίμηνο. Η φυσιολογική HbA1c είναι 6% ή λιγότερο, ενώ ο στόχος για τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είναι η διατήρηση των τιμών HbA1c < 7% (ADA 2009a). Οι διαβητικοί ασθενείς με HbA1c > 8% χρειάζονται άμεση θεραπευτική παρέμβαση για βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (ADA 2009a)» (Κορομάντζος και συν. 2009).

Τα τελευταία χρόνια έχουν αυξηθεί η μελέτες για τη συσχέτιση μεταξύ γλυκαιμικού ελέγχου των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 1 αλλά και Τύπου 2 και έκτασης ή βαρύτητας της περιοδοντικής νόσου. Οι έρευνες αυτές συσχετίζουν το γλυκαιμικό έλεγχο με την έκταση της περιοδοντικής νόσου, όσο χειρότερος είναι ο γλυκαιμικός έλεγχος, τόσο αυξημένη είναι η έκταση της περιοδοντικής νόσου (Κορομάντζος και συν. 2009).

«Αυτό που είναι το άμεσο αντικείμενο έρευνας είναι το κατά πόσον η θεραπεία της περιοδοντικής νόσου είναι αποτελεσματική σε διαβητικούς ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψιν το ιατρικό υπόβαθρο και τις επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη. Οι έρευνες αυτές που έχουν γίνει από τα μέσα της δεκατίας του 1990 έως και πιο πρόσφατες, αναδικνύουν την αμφίδρομη σχέση του διαβήτη με την περιοδοντική νόσο. Οι ερευνητές θεώρησαν ότι η άρση ή μείωση της φλεγμονής από τους περιοδοντικούς ιστούς μπορεί να βοηθήσει στον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο των διαβητικών ατόμων». (Κορομάντζος και συν. 2009). Ακόμη, προτάθηκε ότι οι φλεγμαίνοντες περιοδοντικοί ιστοί φαίνεται πως λειτουργούν ως ένας «ενδοκρινής αδένας» που παράγει βιολογικούς μεσολαβητές της φλεγμονής όπως ο TNF-α και η IL-1, οι οποίοι με τη σειρά τους, έχει αποδειχτεί ότι παρεμβαίνουν στο

μεταβολισμό των λιπών και μειώνουν τη δράση της ινσουλίνης (Grossi and Genco 1998), (Κορομάντζος και συν. 2009). Σύμφωνα με τον Κορομάντζο (2009), αυτή η διαδικασία έχει σαν αποτέλεσμα την αρνητική επίδραση της περιοδοντικής νόσου στη βαρύτητα του σακχαρώδη διαβήτη και δυσκολία στη διατήρηση ικανοποιητικού γλυκαιμικού ελέγχου.

Σε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση του Κορομάντζου και συν (2009), αναφέρεται ότι σε μια μελέτη διάρκειας 6 ετών με δύο ομάδες 39 διαβητικών ασθενών, οι Thorstensson et al. (1996), ανέφεραν ότι η ομάδα με την προχωρημένη περιοδοντική νόσο παρουσίασε περισσότερες διαβητικές επιπλοκές (καρδιαγγειακές και νεφρικές παθήσεις) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου των διαβητικών ασθενών που είχαν ουλίτιδα ή μέτρια περιοδοντίτιδα. Σε άλλη μελέτη με πληθυσμό 80 ασθενών, οι Taylor et al. (1996), διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και προχωρημένη περιοδοντική νόσο είχαν 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν δυσχέρεια στο γλυκαιμικό έλεγχο σε σχέση με διαβητικούς ασθενείς χωρίς προχωρημένη περιοδοντίτιδα.

Ανάμεσα στις πιο γνωστές έρευνες είναι αυτή με αντικείμενο έρευνας τους Ινδιάνους Pima όπου παρατηρείται ότι είναι το μεγαλύτερο δείγμα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στον κόσμο. Όπως αναφέρονται στους Saremi et al. (2005) και Κορομάντζο και συν. (2009) μετά από προοπτική μελέτη έντεκα χρόνων σε δείγμα 628 ασθενών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με προχωρημένη περιοδοντική νόσο είχαν 3,2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα (95% CI 1,1-9,3) θανάτου από καρδιακή ή νεφρική νόσο σε σχέση με ασθενείς που παρουσίασαν καθόλου, αρχόμενη ή μέτρια περιοδοντική νόσο (Κορομάντζος, 2009). Η επίδραση της περιοδοντικής νόσου θα πρέπει να θεωρείται ως συμπληρωματική επίπτωση στην ισχαιμική καρδιοπάθεια ή στη νεφροπάθεια, που αποτελούν και οι δύο διαβητικές επιπλοκές (Κορομάντζος, 2009).

Τέλος, κατά τον Κορομάντζο (2009), σε αναδρομική μελέτη διάρκειας 20 ετών με 9,296 μη διαβητικούς ασθενείς (τμήμα από τη σειρά δεδομένων της μελέτης NHANES I), οι Demmer et al. (2008), συμπέραναν ότι η αρχική περιοδοντική κατάσταση των ασθενών μπορεί να θεωρηθεί ως προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αργότερα στη ζωή (ή 2,26 με 95% CI 1.56-3,27).

## **Μελέτες για τη Σχέση μεταξύ Διαβήτη και Περιοδοντίτιδας**

Από τη δεκαετία του 1960 και μετά, έχουν διεξαχθεί έρευνες και μελέτες που τεκμηριώνουν την επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στην εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου και διερευνούν τους πιθανούς μηχανισμούς που διέπουν αυτή την αλληλεπίδραση (Glavind et al. 1968, Cohen et al. 1970, Sznajder et al. 1978 όπως αναφέρεται στους Κορομάντζος και συν. 2009). Η πρώτη φορά που αναφέρθηκε ότι η περιοδοντική νόσος αποτελεί επιπλοκή του διαβήτη ήταν το 1993 (Löe, 1993 όπως αναφέρεται στους Κορομάτζος και συν. 2009). Πιο συγκεκριμένα, η περιοδοντίτιδα αποτελεί την έκτη επιπλοκή του διαβήτη (Τζιάλλα και συν. 2013). Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν τριπλάσια πιθανότητα να εμφανίσουν περιοδοντίτιδα σε σχέση με τους μη διαβητικούς (Τζιάλλα και συν. 2013). Ένα μεγάλο κομμάτι των ερευνών και της διεθνούς βιβλιογραφίας εστιάζει στο γεγονός ότι οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν μεγάλο ποσοστό εμφάνισης στοματικών βλαβών. Ειδικά οι ασθενείς εκείνοι που δεν ρυθμίζουν σωστά το διαβήτη και διεξάγουν πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο, έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν καντιντίαση του βλενογόννου του στόματος, που οφείλεται στον μύκητα *Candida albicans* (Τζιάλλα και συν. 2013).

Οι έρευνες που έχουν διεξαχθεί τα τελευταία σαράντα και πλέον χρόνια χωρίζονται κυρίως σε δύο κατηγορίες, εκείνες που αφορούν την αλληλεπίδραση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 με την περιοδοντική νόσο και την αλληλεπίδραση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με την περιοδοντική νόσο. Κατά τον Κορομάντζο και συν. (2009), η πρώτη αναφορά για την επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στην περιοδοντική νόσο δημοσιεύτηκε από τους Sandler and Stahl το 1960.

Σύμφωνα με τον Κορομάντζο και συν. (2009), η πλειονότητα των μελετών μέχρι και τη δεκαετία του 1980 αφορούσε το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ινσουλινοεξαρτώμενο ή νεανικό διαβήτη σύμφωνα με προηγούμενες ταξινομήσεις) κυρίως σε παιδιά και εφήβους αν και πιο συχνά δε διευκρινιζόταν ο τύπος του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι περισσότερες μελέτες που ασχολούνται αποκλειστικά με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 δεν είναι απευθείας συγκρίσιμες, λόγω διαφορών στις περιοδοντικές παραμέτρους που αξιολογήθηκαν. Ανάλογα με την μελέτη, αναφέρει ο Κορομάντζος και συν (2009), οι μετρήσεις αυτές

περιλαμβάνουν το βάθος θυλάκου, τα επίπεδα κλινικής πρόσφυσης, την αιμορραγία στην ανίχνευση, το δείκτη πλάκας, το δείκτη αιμορραγίας, το δείκτη περιοδοντικών θεραπευτικών αναγκών της κοινότητας καθώς και την ακτινογραφική οστική απώλεια. Σύμφωνα με τον Κορομάντζο και συν (2009), οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν θεωρούνται επαρκείς για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων από τη στιγμή που οι περισσότερες χρησιμοποίησαν ικανοποιητικό πληθυσμιακό δείγμα και σωστή μεθοδολογία [McCormack SW et al. 2014].

Η δοκιμασία της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) χρησιμοποιήθηκε στις περισσότερες μελέτες, ενώ σε μια εργασία εφαρμόστηκε και η μέτρηση γλυκόζης πλάσματος νηστείας. Η αρνητική επίδραση του διαβήτη τύπου 2 και η επιδείνωση της περιοδοντικής κατάστασης παρατηρήθηκαν σε όλες τις μελέτες. Σύμφωνα με τους Κορομάντζο και συν (2009), πιο συγκεκριμένα, αύξηση στη βαρύτητα της περιοδοντικής νόσου που εκφράζεται με αυξημένο βάθος θυλάκου και επίπεδα κλινικής πρόσφυσης παρατηρήθηκε σε τέσσερις μελέτες (Emrich και συν. 1991, Morton και συν. 1995, Novaes και συν. 1996, Almas και συν. 2001 όπως αναφέρονται στους Κορομάντζο και συν. 2009), ενώ αύξηση στην επίπτωση της περιοδοντικής νόσου σε διαβητικούς ασθενείς παρατηρήθηκε σε επτά μελέτες (Nelson et al. 1990, Shlossman et al. 1990, Emrich et al. 1991, Morton et al. 1995, Sandberg et al. 2000, Tsai et al. 2002, Campus et al. 2005 όπως αναφέρονται στους Κορομάντζο και συν. 2009). Παράλληλα, τρεις μελέτες αναφέρουν ταχύτερη εξέλιξη περιοδοντικής καταστροφής στους ασθενείς με σακχαρώση διαβήτη (Novaes et al. 1996, Taylor et al. 1998a, 1998b όπως αναφέρονται στους Κορομάντζο και συν. 2009).

## **Ορθοδοντικά Ζητήματα και Σακχαρώδης Διαβήτης**

Ο γλυκαιμικός έλεγχος του διαβήτη είναι δύσκολο να επιτευχθεί, ειδικά όταν υπάρχει εξάρτηση από την εξωγενή ινσουλίνη, έτσι μια απλή μεταβολή στη διάθεση λόγω στρες ή ανεπαρκής διατροφή μπορεί να έχει πολύ σοβαρές επιπτώσεις στην μεταβολική ισορροπία. Ο επαρκής και σωστός γλυκαιμικός έλεγχος είναι ζωτικής σημασίας πριν από την επίδραση οποιασδήποτε ορθοδοντική θεραπείας καθώς η περιοδοντική φλεγμονή ενδέχεται να είναι ένα πρώιμο σημάδι του διαβήτη (Costella 2013).

Η ορθοδοντική θεραπεία γενικά βασίζεται σε δύο σημαντικές βιολογικές αντιδράσεις: στην αναδιαμόρφωση των οστών που οφείλεται στην πίεση, και την κίνητικότητα των δοντιών, ως αποτέλεσμα των αλλαγών στην κατεύθυνση της ανάπτυξης του δοντιού που δημιουργείται από την πίεση ή την ένταση στη βάση του οστού της γνάθου (Εικ. 7) (Costella 2013).

Αμφότερες οι βιολογικές αυτές αντιδράσεις ενδέχεται να επηρεαστούν από συστημικούς παράγοντες (Costella 2013), όπως διατροφικούς παράγοντες, μεταβολικές ασθένειες των οστών, ηλικία καθώς και χρήση φαρμάκων (Costella 2013).

## **Μεταβολισμός των Οστών**

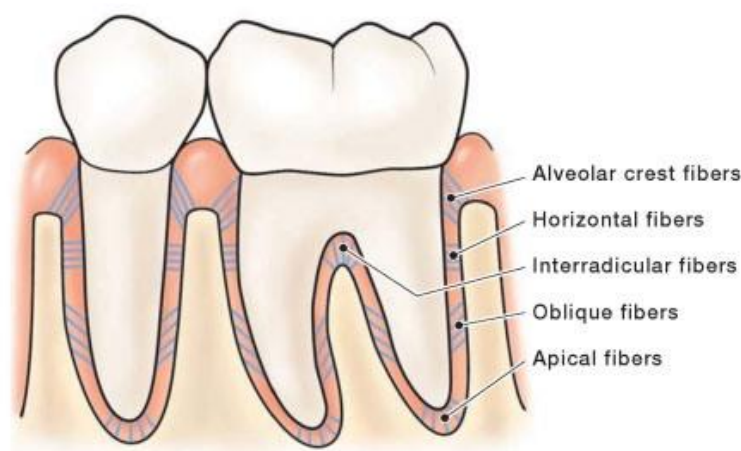
Ο σακχαρώδης διαβήτης σε προχωρημένο και ανεξέλεγκτο στάδιο επηρεάζει άμεσα την επούλωση των οστών υπονομεύοντας την ανοργανοποίηση των οστών, της επαναρρόφησης και αναδιαμόρφωσής τους. Αυτό οφείλεται στην υπεργλυκαιμία, καθώς και στις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των αγγειακών αλλαγών (Costella 2013). Η παρουσία της μικροαγγειοπάθειας αντιπροσωπεύεται από γενικευμένη πάχυνση του βασικού πετάλου των ενδοθηλιακών κυττάρων και παρεμποδίζει την μεταφορά των θρεπτικών συστατικών στο συνδετικό πλέγμα μειώνοντας έτσι τον σχηματισμό του οστού (Costella 2013). Η μείωση της οστικής πυκνότητας στον σακχαρώδη διαβήτη μπορεί επίσης να εξηγηθεί από τη μειωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών και της γήρανσης αυτών των κυττάρων (Costella 2013).

Επιπλέον, σύμφωνα με τους Lu et al. όπως αναφέρονται στην Costella (2013), ο περιορισμός των μεταγραφικών παραγόντων που ρυθμίζουν τη

διαφοροποίηση των οστεοβλαστών επηρεάζει άμεσα τον σχηματισμό των οστών στο μηχανισμό επιδιόρθωσης διαβητικών αρουραίων, που επιδεινώνονται από την μείωση στην έκφραση πρωτεϊνών μήτρας οστού, οστεοκαλσίνη και κολλαγόνο τύπου 1 στο περιοδοντικό σύνδεσμο.

Η αλλοίωση της ποιότητας του οστού θεωρείται σήμερα ότι είναι μια ακόμη πιθανή αιτία των ανωμαλιών των οστών που βρέθηκαν σε διαβητικούς ασθενείς. Η ποιότητα του οστεοκυτταρικού οστού που σχηματίζεται σε διαβητικά ζώα υπό δυνάμεις μηχανικής δεν μπορεί να είναι η ίδια με εκείνη των υγιών ζώων, ακόμη και όταν ο όγκος του οστεοκυτταρικού οστού παραμένει αμετάβλητος (Costella 2013).

Η ινσουλίνη ορίζεται στη βιβλιογραφία ως αναβολικός παράγοντας οστού υπεύθυνος για τη συντήρηση και την αύξηση της πυκνότητας των οστών. Η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει άμεσα και έμμεσα αποτελέσματα στην διαμόρφωση των οστών. Ως εκ τούτου, απουσία της ινσουλίνης έχει σαν αποτέλεσμα μεταβολές στον μεταβολισμό των οστών.



**Εικόνα 7:** Ίνες του Περιοδοντίου. [[www.dent-wiki.com](http://www.dent-wiki.com)]

## **Ανάπτυξη Προσώπου και Γνάθου**

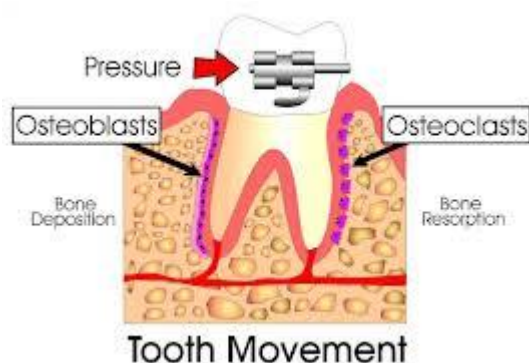
Η γενική, σωματική ανάπτυξη και διάπλαση μπορεί επίσης να παρεμποδιστεί σε παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη. Έχοντας υπόψιν τη σημασία του ρόλου της ινσουλίνης στο μεταβολισμό των οστών, μια τυχόν ανεπάρκεια στην παραγωγή ινσουλίνης εξηγεί γιατί νέοι διαβητικοί μπορούν να έχουν βραδύτερη φυσική ανάπτυξη και εξέλιξη, σε σύγκριση με μη-διαβητικά άτομα (Costella 2013).

Σύμφωνα με την έρευνα του El-Bialy και συν. όπως αναφέρονται στην Costella (2009), σε εφήβους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, η κεφαλομετρική ανάλυση των ατόμων αυτών έδειχναν μείωση σε όλες τις γραμμικές μετρήσεις καθώς και μεταβολές αλλαγές σε γωνιακές μετρήσεις. Η παρατηρούμενη μείωση της γωνίας ΣΕΛ μπορεί να ερμηνευθεί ως παρεμβολή του διαβήτη στην ανάπτυξη της άνω γνάθου. Η ασθένεια φαίνεται να επηρεάζει την κρανιοπροσωπική μορφολογία και τη σκελετικής ωρίμανση, κυρίως όταν εκδηλώνεται πριν ή κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Έρευνα σε διαβητικούς αρουραίους έδειξαν μειωμένη κρανιοπροσωπικές ανάπτυξη. Το 70% των σκελετικών μονάδων της κάτω γνάθου που αξιολογούνται έχουν επηρεαστεί, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ανάπτυξη και παραμόρφωση της δομής της κάτω γνάθου (Costella 2013).

Σύμφωνα με την Costella (2009), απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να επιβεβαιώσουν και να αποσαφηνίσουν τον ακριβή μηχανισμό κατά τον οποίο ο διαβήτης προκαλεί αλλαγές στην ανθρώπινη γνάθο. Ωστόσο, θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψη οι πιθανές επιβλαβείς επιδράσεις του διαβήτη στην ανάπτυξη της άνω και κάτω γνάθου κατά τον σχεδιασμό των ορθοδοντικών και ορθοπεδικών θεραπειών σε διαβητικά άτομα που βρίσκονται σε στάδιο ανάπτυξης.



## Μετακίνηση Δοντιών



**Εικόνα 8:** Ορθοδοντική μετακίνηση δοντιών. [[www.askanorthodontist.com](http://www.askanorthodontist.com)]

Παράλληλα με τις διαταραχές του μεταβολισμού των οστών σε γενικές γραμμές, το φατνιακό οστό φαίνεται επίσης να επηρεάζεται από τον εκφυλισμό που επιφέρει ο σακχαρώδης διαβήτης. Σε μεγάλο αριθμό μελετών που έχουν διαξαχθεί σε διαβητικά ζώα, έχουν αναφερθεί και μορφολογικές αλλαγές στην ανοργανοποίηση του φατνιακού οστού και στις ίνες του Sharpey (Costella 2013). Η βλάβη αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την αποδυνάμωση του συνδέσμου του φατνιακού οστού και των δοντιών και ευθύνεται και για την πρόωρη γήρανσή τους απομείωση οδηγεί σε εξασθένηση της ένωσης μεταξύ των δοντιών και φατνιακό οστό και επιπλέον προκαλεί πρόωρη γήρανση των δομών αυτών. Μακροπρόθεσμα, φαίνεται να υπάρχει μια μείωση στην μασητική ικανότητα που προκαλείται από την σκλήρυνση του περιοδοντικού συνδέσμου, παρόμοια με την μείωση που λαμβάνει χώρα με την πάροδο του χρόνου και τη γήρανση. Η επίδραση στις περιοδοντικές δομές φαίνεται εντονότερα στην πειραματική ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών (Εικ. 8). Η περιοδοντική αναδιαμόρφωση συνδέσμου μετά την εφαρμογή πίεσης μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στην τροποποίηση της γονιδιακής έκφρασης των ινοβλαστών των πρωτεασών, όπως επί παραδείγματι της μεταλλοπρωτεϊνάσης τύπου 1 (MMP-1) και αναστολείς ιστού των MMP (TIMP) (Costella 2013).

Ο σακχαρώδης διαβήτης, που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης περιοδοντικών νοσημάτων, μπορεί να αυξήσει την έκφραση της MMP-1 σε περιοδοντικούς ιστούς, δημιουργώντας έτσι ένα περιβάλλον ευνοϊκό για την καταστροφή του κολλαγόνου (Costella 2013).

Εξάλλου, όπως η μετακίνηση των δοντιών είναι φαινόμενο που εξαρτάται τελείως από την κατάσταση του περιοδοντικού συνδέσμου, μπορεί κανείς να υποθέσει ότι η σωστή λειτουργία του εξαρτάται από τη μορφολογική και λειτουργική ακεραιότητα αυτής της δομής και της σχέσης της με παραπλήσιες δομές.

Σε ορισμένες χρόνιες συστηματικές συνθήκες, όπως είναι ο διαβήτης, διαταραχές στο σώμα επηρεάζουν φλεγμονώδεις αντιδράσεις κατά την κινητικότητα των δοντιών. Η αυξημένη φλεγμονώδης δραστηριότητα των κυττάρων που παρατηρείται στον σακχαρώδη διαβήτη είναι αιτία για μια ανεπαρκή ισορροπία μεταξύ επαναρρόφησης του φατνιακού οστού επαναρρόφησης και του σχηματισμού του. Μετά από σχετικά πειράματα σε διαβητικούς αρουραίους, παρατηρήθηκε η παρουσία έντονης διήθησης των φλεγμονωδών κυττάρων, όπως τα ουδετερόφιλα, τα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα μετά την ορθοδοντική μετακίνηση δοντιών σε διαβητικούς αρουραίους 25. Μετά από πειραματική ορθοδοντική μετακίνηση σε διαβητικούς ασθενείς παρατηρήθηκε ότι διαταραχές στο μεταβολισμό τους λόγω του διαβήτη πιθανόν να είναι η αιτία καθυστέρησης στην οστική αναδιαμόρφωση την αποδυνάμωση του περιοδοντικού συνδέσμου, την οστεοπενία και την προοδευτική μικροαγγειοπάθεια στα ούλα (Costella 2013).

Η πλευρική τάση φαίνεται να πάσχει από μειωμένο σχηματισμό οστού, με την μικροαρχιτεκτονική του νεοσύστατου οστού να διαταράσσεται. Από την πλευρά πίεσης, υπάρχει ένδειξη μείωσης του αριθμού των οστεοκλαστών ή της δραστηριότητάς τους και μειωμένη δραστηριότητα επαναρρόφησης οστού. Μια αλλοίωση της μεταβολικής κατάστασης επιδρά και ανακόπτει την ανάπτυξη του οστού και μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικό ρυθμό μετακίνησης των δοντιών (Costella 2013).

Αναφορικά με την επίδραση του διαβήτη για το σύνολο της κλινικής μετακίνησης των δοντιών, η βιβλιογραφία δείχνει αμφιλεγόμενα αποτελέσματα (Costella 2013). Στη μελέτη του με διαβητικούς αρουραίους, οι Kamo et al. 2006 όπως αναφέρεται στην Costella (2009), επιβεβαιώνεται ότι το ποσοστό της μετακίνησης στην πειραματική ομάδα ήταν 50% χαμηλότερη από ότι στην ομάδα ελέγχου χρησιμοποιώντας 10 gf ορθοδοντική δύναμη. Η καθυστέρηση στην αναδιαμόρφωση των οστών μπορεί να προκαλέσει βραδύτερη μετακίνηση των

δοντιών. Ομοίως, η εφαρμογή βαρέων δυνάμεων παράγει μεγάλες ποσότητες υαλώδους ιστού, υπονομεύει την επαναρρόφηση των οστών και καθυστερεί την μετακίνηση των δοντιών. Στο σακχαρώδη διαβήτη, φαίνεται να υπάρχει μια καθυστέρηση λόγω της δυσκολίας εξάλειψης του νεκρωτικού ιστού. Υπάρχει λοιπόν η υπόθεση ότι προβλήματα στο αγγειακό σύστημα και η βραδύτερη ανάπλαση του οστού που προκαλούνται από το διαβήτη συμβάλλουν αρνητικά στη διαδικασία της οδοντικής μετακίνησης (Costella 2013).

Από την άλλη πλευρά, η μετακίνηση των δοντιών μπορεί να αυξηθεί με την παρουσία της νόσου. Σε πειράματα που χρησιμοποιούν δυνάμεις 10 gf και 35 gf, οι Hiraoka and Braga όπως αναφέρεται στην Costella (2009), αντίστοιχα, παρατήρησαν μεγαλύτερη μετακίνηση των δοντιών σε μια ομάδα διαβητικών αρουραίων (experimental group) συγκριτικά με αρουραίους σε ομάδα ελέγχου (control group). Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τις αρνητικές επιδράσεις των εγγενών και εξωγενών παραγόντων που υπάρχουν στο σακχαρώδη διαβήτη και τις σωρευτικές δράσεις τους, τόσο στον οστικό ιστό όσο και στο επιθηλιακό και συνδετικό ιστό. Η παρουσία μιας κακής περιοδοντικής κατάστασης μπορεί να προωθήσει τη μεγαλύτερη μετακίνηση των δοντιών, ανεξάρτητα από την ποσότητα της δύναμης που ασκείται (Costella 2013). Αλλαγές στη μορφολογία και την κατανομή των ινών του Sharpey, που παρατηρούνται στο διαβήτη, μπορεί επίσης να ευνοήσει την απώλεια των οδοντικών γεφυρωμάτων.

Παρόλο που η έρευνα για την ορθοδοντική μετακίνηση προχωράει υπάρχει πολύ πρόσφορο έδαφος για περαιτέρω έρευνα σε σχέση με την επίδραση του διαβήτη στην ορθοδοντική μετακίνηση δοντιών. Τα πειράματα σε ζώα υποδεικνύουν ότι η περιοδοντική βλάβη επηρεάζει την ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών. Ο ορθοδοντικός χρειάζεται να γνωρίζει κάθε πιθανή έκφραση του διαβήτη στην μεταβολή του περιοδοντίου σε τη διάρκεια της ορθοδοντικής θεραπείας. Σε περίπτωση υποψίας ανεξέλεγκτης μεταβολικής ισορροπίας, η ορθοδοντική θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να παραπεμφθεί άμεσα σε γιατρό.

## **Ανατολή των Δοντιών και Σακχαρώδης Διαβήτης**

Παρά το γεγονός ότι η σχέση της υπεργλυκαιμίας και της περιοδοντικής καταστροφής είναι καλά τεκμηριωμένες στην ιατρική και την οδοντιατρική βιβλιογραφία (Costella 2013), αυτό που έχει διερευνηθεί ελάχιστα είναι η επίδραση του διαβήτη σε σχέση με την Ανατολή των Δοντιών. Διαταραχές στην αναπτυσσόμενη απόφραξη μπορεί να προκύψουν ως αποτέλεσμα της επιταχυνόμενης Ανατολής των Δοντιών, της καθυστερημένης Ανατολής των Δοντιών ή της μεταβληθείσας αλληλουχίας της Ανατολής.

Δύο μελέτες 30, 31 έδειξαν ότι παιδιά με διαβήτη είχαν επιταχυμένη Ανατολή των Δοντιών, αλλά σε διαφορετικές χρονικές περιόδους οδοντοφυΐας. Οι Lal et al., όπως αναφέρονται στην Costella (2009) παρατήρησαν ότι παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη στα τέλη της μικτής οδοντοφυΐας (ηλικίας 10-14 ετών) είχαν μεγαλύτερη τάση για επιταχυμένη Ανατολή των Δοντιών, ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη ομάδα παιδιών με διαβήτη που ήταν στην αρχή της μικτής οδοντοφυΐας (6-10 ετών). Δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ διαταραχών Ανατολής Δοντιών και επιπέδων HbA1c αν και μια αδύναμη συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ επιταχυμένης Ανατολής Δοντιών και παχυσαρκίας. Από την άλλη πλευρά, οι Back και συν. όπως αναφέρονται στην Costella (2009), παρατήρησαν ότι η οδοντική ανάπτυξη επιταχύνθηκε μέχρι την ηλικία των 10 ετών στην ομάδα των διαβητικών παιδιών και υπήρξε καθυστέρηση στην οδοντική ανάπτυξη μετά την ηλικία των 10 ετών.

## **Λήψη Φαρμάκων**

Παράλληλα με τις ασθένειες που προσβάλλουν τον μεταβολισμό των οστών, υπάρχουν και φαρμακολογικοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την μετακίνηση των δοντιών. Μακροχρόνια λήψη οιστρογόνων, ανδρογόνων, καλσιτονίνης, δισφωσφονικών, βιταμίνης D, φθόριο και σαλικυλικό οξύ μπορεί να μειώσουν την ταχύτητα μετακίνησης των δοντιών. Αντιθέτως, η χρόνια λήψη των θυροειδικών ορμονών, κορτικοστεροειδών, προσταγλανδινών και λευκοτριενίων μπορεί να ενισχύσουν την ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών (Costella 2013).

Η χρήση ανοσοκατασταλτικής κυκλοσπορίνης στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 1 και η συχνή της παρενέργεια, υπερπλασία των ούλων, μελετήθηκε σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοδοντική θεραπεία (Costella 2013). Από τους

104 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που έκαναν συστηματική θεραπεία με κυκλοσπορίνη, οι 11 από αυτούς υποβλήθηκαν σε ορθοδοντική θεραπεία με κινητούς ή ακίνητους ορθοδοντικούς μηχανισμούς. Οι ερευνητές διαπίστωσαν αυξημένη υπερπλασία των ούλων, ιδίως όταν οι ορθοδοντικές συσκευές είχαν άμεση επαφή με τα ούλα και αλληλεπίδραση με την Ανατολή των Δοντιών. Η μελέτη δεν αναφέρει το γλυκαιμικό καθεστώς ελέγχου των ασθενών. Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατόν να ισχυριστεί μετά βεβαιότητας εάν οι μεταβολές αυτές των ούλων οφείλονται μόνο στις παρενέργειες της κυκλοσπορίνης ή οφείλονται επίσης σε εκφυλισμό λόγω του διαβήτη. Παραδόξως, ο ρόλος της ινσουλίνης και των υπογλυκαιμικών παραγόντων στο πλαίσιο αυτό δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς και οι συγγραφείς προτρέπουν σε περαιτέρω έρευνα. (Costella 2013).

## **ΟΡΘΟΔΟΝΤΙΚΗ ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΗ**

Η ορθοδοντική μετακίνηση είναι το αποτέλεσμα της βιολογικής ανταπόκρισης των δοντιών σε μηχανικές δυνάμεις. Το ποσοστό της μετακίνησης εξαρτάται από την ποσότητα της δύναμης που εφαρμόζεται, τον τύπο της δύναμης και την παρουσία ή απουσία βιολογικών τροποποιητών που επηρεάζουν το μεταβολισμό των οστών [Rajasekaran UB and Krishna Nayak US, 2014].

Η ορθοδοντική μετακίνηση με βάση το φατνιακό οστό και η περιοδοντική αναδιαμόρφωση είναι μια συνεχής και ισορροπημένη διαδικασία, η οποία χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση και απορρόφηση οστού. Κατά τη διάρκεια της ορθοδοντικής θεραπείας, οι περιοδοντικοί ιστοί ανταποκρίνονται γρήγορα στη μηχανική καταπόνηση, με επακόλουθες μεταβολικές αλλαγές που επιτρέπουν τη μετακίνηση των δοντιών. Η αρχική φάση της ορθοδοντικής μετακίνησης περιλαμβάνει ποικίλες φλεγμονώδεις απαντήσεις του περιοδοντικού ιστού και χαρακτηρίζεται από μεταβολές στη ροή του αίματος, αλλαγές στην παροχή του οξυγόνου, περιοδοντική αγγειοδιαστολή και λευκοκυτταρική μετανάστευση από τα τριχοειδή αγγεία [Jung GB et al. 2014].

### **Βιομηχανική Ορθοδοντικής Μετακίνησης**

Καθώς η ορθοδοντική μετακίνηση είναι αποτέλεσμα της συνεχούς εφαρμογής δύναμης στην επιφάνεια των δοντιών, μια σειρά βιολογικών αλλαγών πραγματοποιούνται στον περιοδοντικό σύνδεσμο και το φατνιακό οστό ως αποτέλεσμα διαφόρων κυτταρικών και μοριακών αντιδράσεων [Venkataramana V. et al. 2011]. Κατά τη διάρκεια της ορθοδοντικής θεραπείας, η μετακίνηση των δοντιών πραγματοποιείται σε όλα τα επίπεδα (προσθιοπίσθιο, κατακόρυφο και εγκάρσιο), με την επίδραση των δυνάμεων που ασκούνται σε αυτά. Η ουσιαστική και πραγματική μηχανική παράμετρος που υπεισέρχεται στην ορθοδοντική μετακίνηση αποτελούν το μέγεθος και η τάση των περιοδοντικών ιστών [Σαχίνη – Καρδάση Α & Πάνου Μ, 2004]. Ο ακριβής κυτταρικός μηχανισμός που υπεισέρχεται, δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως μέχρι σήμερα. Αναφέρεται ότι η αναμόρφωση του φατνιακού οστού οφείλεται σε φλεγμονώδη εξεργασία του περιοδοντικού συνδέσμου. Οι οστεοκλάστες (απορρόφηση) και οι οστεοβλάστες (εναπόθεση) είναι υπεύθυνοι για τη διαδικασία αναμόρφωσης. Κατά τη διάρκεια της ορθοδοντικής

μετακίνησης, διάφορα ενδοκυτταρικά και εξωκυτταρικά μόρια που σηματοδοτούν ως χημικοί μεσολαβητές και κυτοκίνες είναι υπεύθυνα για τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Ωστόσο, είναι σαφές, ότι η δραστηριότητα των οστεοκλαστών θα διευθύνει τη μετακίνηση και είναι υπεύθυνη για την τελική έκβαση της θεραπείας. Όπως αναφέρθηκε, ορισμένα φάρμακα, παρεμβαίνουν στην οστική απορρόφηση των οστεοκλαστών, επηρεάζοντας τη δραστηριότητά τους. Οποιοσδήποτε φαρμακολογικής φύσης παράγοντας, ορμόνη ή θρεπτικό συμπλήρωμα χορηγείται στο ανθρώπινο σώμα μέσω οποιασδήποτε οδού, εισέρχεται στην κυκλοφορία, φτάνει στους ιστούς του περιοδοντικού συνδέσμου και διακόπτει την κυτταρική δράση κατά τη διάρκεια της ορθοδοντικής μετακίνησης. Οι παράγοντες αυτοί, μπορεί να έχουν θετικό αποτέλεσμα (προώθηση της μετακίνησης) ή αρνητικό (αναστολή της μετακίνησης). Οι παραθυρεοειδικές ορμόνες, οι προσταγλανδίνες, οι κυτοκίνες, η μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών, η τοπική χρήση καλσιτριόλης θεωρούνται ότι προωθούν την ορθοδοντική μετακίνηση. Αντιθέτως, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, οι ανταγωνιστές του λευκοτριενίου κλπ. θεωρούνται ως αναστολείς [Venkataramana V et al. 2014].

Κατά την ορθοδοντική μετακίνηση, προκαλείται μια ακολουθία ανάπλασης του οστού, μετά από απορρόφηση του κατά τη διεύθυνση κίνησης των δοντιών και σχηματισμό του στην απέναντι πλευρά. Η διάρκεια της ορθοδοντικής θεραπείας μπορεί να διαρκέσει αρκετά χρόνια, με αποτέλεσμα σημαντικές παρενέργειες. Οι προσπάθειες να μειωθεί ο χρόνος της θεραπείας να επιταχυνθεί η ανταπόκριση του φατνιακού οστού, θα ήταν ευεργετική για τον ασθενή και τον επαγγελματία (Kalajzic et al. 2014). Το ποσοστό της ορθοδοντικής μετακίνησης καθορίζεται κυρίως από την ανάπλαση των ιστών που περιβάλλουν τις ρίζες των δοντιών, οι οποίοι με τη σειρά τους βρίσκονται υπό τον έλεγχο των μοριακών μηχανισμών που ρυθμίζουν την κυτταρική συμπεριφορά στο φατνιακό οστό και τον περιοδοντικό σύνδεσμο [Huang H et al. 2014]. Η επιτάχυνση του ρυθμού μετακίνησης των δοντιών είναι επιθυμητή για τους ορθοδοντικούς, γιατί η διάρκεια της θεραπείας έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης των ούλων, απασβέστωσης, τερηδόνας και ιδιαίτερα απορρόφησης της ρίζας των δοντιών. Η μικρότερης διάρκειας θεραπεία με χαμηλότερο κατά συνέπεια κόστος για τον ασθενή είναι ιδιαίτερα σημαντική, κυρίως για τους ενήλικες οι οποίοι αναζητούν ορθοδοντική θεραπεία όλο και

συχνότερα. Παρόλα αυτά, οι ενήλικες χρειάζονται τυπικά μεγαλύτερο χρόνο θεραπείας, εξαιτίας του χαμηλότερου μεταβολισμού τους σε σύγκριση με τους νεαρούς ασθενείς. Αφού ο καλύτερος τρόπος για να επιταχυνθεί η θεραπεία των δοντιών είναι αυξηθεί η ταχύτητα μετακίνησης των δοντιών, διάφοροι τρόποι που συμβάλουν προς αυτήν την κατεύθυνση έχουν προταθεί. Σε αυτές συγκαταλέγονται η τοπική έγχυση βιορυθμιστών, η εφαρμογή θεραπείας με λέιζερ, οι μηχανικές δονήσεις, η γονιδιακή θεραπεία και οι κορτικοτομίες. Κάποιες από αυτές εφαρμόζονται ήδη κλινικά, ενώ άλλες όχι. Το παραμένον ερώτημα είναι πως οι διαδικασίες αυτές μπορούν να επηρεάσουν την ταχύτητα μετακίνησης των δοντιών [Andrade L Jr et al. 2009].

Η ορθοδοντική μετακίνηση είναι μια βιολογική διαδικασία. Κάθε παρέμβαση από τον ορθοδοντικό έχει άμεση ή έμμεση σχέση με το μοριακό μηχανισμό που εμπλέκεται στη βιολογία της μετακίνησης. Οι ορθοδοντικοί εργάζονται σε ένα μοναδικό περιβάλλον, στο οποίο οι εφαρμοζόμενες δυνάμεις προκαλούν την αναδιαμόρφωση του ανόργανου (φατνιακό οστό) και των ενόργανων ιστών (ούλα και περιοδοντικός σύνδεσμος), μαζί με τα συνδεδεμένα αγγεία και νεύρα. Οι διεργασίες της οστικής ανακατασκευής αρχίζουν όταν μια ορθοδοντική δύναμη εφαρμόζεται δημιουργώντας άσηπτη φλεγμονή. Η ομοιοστασία και η μικροκυκλοφορία της περιοχής αλλάζει, δημιουργώντας περιοχές ισχαιμίας και αγγειοδιαστολής, με συνέπεια την απελευθέρωση βιολογικών μεσολαβητών, όπως κυτοκίνες, χημειοκίνες, αυξητικούς παράγοντες, νευροδιαβιβαστές, ορμόνες, μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος και των μεταβολιτών του. Αυτά τα μόρια, ενεργοποιούν έναν αριθμό κυτταρικών αποκρίσεων που προωθεί την επαναρόφηση του οστού από τους οστεοκλάστες στη θέση πίεσης και το σχηματισμό από τους οστεοκλάστες στη θέση τάσης [Andrade L Jr et al. 2009].

Η δομή και η μάζα του οστού θεωρούνται προσαρμόσιμες στο μηχανικό περιβάλλον. Μια σημαντική κλινική συνέπεια της μηχανικής προσαρμογής του είναι η ορθοδοντική μετακίνηση του δοντιού, η οποία πραγματοποιείται λόγω της ειδικής ως προς τη θέση επαναρόφησης και σχηματισμού του φατνιακού οστού. Τυπικά, εφαρμόζεται χαμηλή και συνεχής δύναμη ενός Newton, για εβδομάδες ή έναν χρόνο [McCormac SW et al. 2014], ή για 21-27 μήνες και 25-35 μήνες για θεραπείες χωρίς και με εξαγωγή αντίστοιχα [Andrade L Jr et al. 2009]. Η μεταφορά του

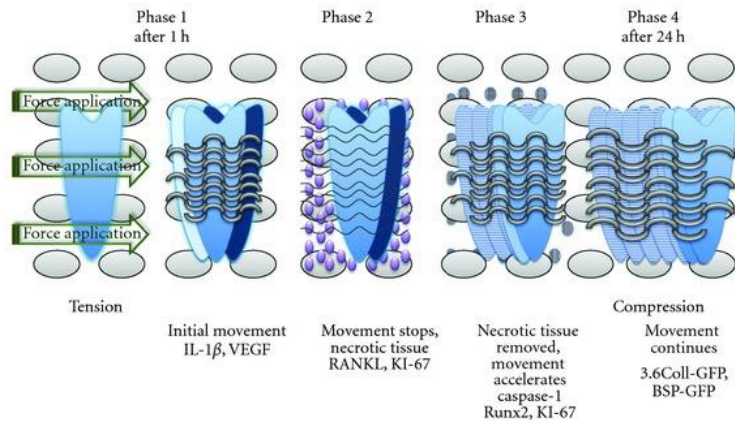


φορτίου από τα δόντια στον γύρω ιστό, επηρεάζεται από τον περιοδοντικό σύνδεσμο. Πρόκειται για έναν ινώδη συνδετικό ιστό, ο οποίος γεμίζει το χώρο μεταξύ της ρίζας του δοντιού και το φατνιακό ιστό. Ενώ η ανάπτυξη του οστού έχει ευρέως διερευνηθεί σε μακρά οστά, η παρουσία του εν λόγω συνδέσμου καθιστά την άμεση εφαρμογή των θεωριών στην αναμόρφωση του φατνιακού οστού πιο δύσκολη [McCormac SW et al. 2014]. Έχει υπολογιστεί ότι τα δόντια κινούνται 0,8-1,2mm/μήνα, όταν εφαρμόζονται σε αυτά συνεχείς δυνάμεις [Andrade L Jr et al. 2009]. Ας σημειωθεί ότι η αναδόμηση του φατνιακού οστού και του περιοδοντικού συνδέσμου πραγματοποιείται και στα υπό μετακίνηση, αλλά και στα παρακείμενα δόντια (Franzen et al. 2013).

Η προσαρμοσμένη βιοχημική αντίδραση στην εφαρμοζόμενη ορθοδοντική δύναμη, είναι μια ιδιαίτερα πολύπλοκη διαδικασία. Πολλά επίπεδα αλληλοσυνδεόμενων αντιδράσεων συμβαίνουν μέσα και γύρω από τον περιοδοντικό σύνδεσμο και το φατνιακό οστό, τα οποία μετατρέπουν τη μηχανική δύναμη σε μοριακά γεγονότα (μεταγωγή σήματος) και μετακίνηση των δοντιών. Πέντε μικροπεριβάλλοντα μεταβάλλονται από την εφαρμογή της ορθοδοντικής δύναμης: το εξωκυτταρικό πλέγμα, η κυτταρική μεμβράνη, ο κυτταρικός σκελετός, το πλέγμα της νουκλειϊκής πρωτεΐνης και το γονιδίωμα. Εκατοντάδες γονίδια και χιλιάδες πρωτεΐνες συμμετέχουν στη μετακίνηση. Η προσαρμογή των οστών στη δύναμη εξαρτάται από τη φυσιολογικότητα των γονιδίων των οστεκλαστών και οστεοβλαστών, τα οποία εκφράζουν σωστά τις απαιτούμενες πρωτεΐνες, στο σωστό σημείο και στο σωστό χρόνο. Παρά την πρόοδο στην αναγνώριση των βιολογικών ρυθμιστών, ο γενετικός μηχανισμός για την αρμονική σύνθεση δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί. Η διακύμανση ανάμεσα στους ασθενείς της βιομηχανικής ανταπόκρισης, οφείλεται πιθανά σε διαφορές στον περιοδοντικό σύνδεσμο και στους κυτταρικούς πληθυσμούς των οστών, στα γονιδιώματα και τα πρότυπα έκφρασης των πρωτεϊνών. Η ανακάλυψη μεταλλάξεων στα γονίδια ασθενών θα επιτρέψει τη γονιδιακή θεραπεία που θα επανορθώσει στο φυσιολογικό τα πλέγματα και την πρωτεϊνική σύνθεση και λειτουργία. Η εκλεκτικότητα στην στόχευση παθολογικών γονιδίων, κυττάρων και ιστών, αποτελεί μείζον εμπόδιο για την κλινική εφαρμογή ασφαλούς και αποτελεσματικής γονιδιακής μηχανικής και την

ανάπτυξη ιστών με τη βοήθεια βλαστικών κυττάρων [Masella RS and Meister M, 2006].

Όπως αναφέρθηκε, στην ορθοδοντική θεραπεία, η αισθητική αποκαθίσταται με τη μετακίνηση των ακανόνιστων δοντιών στη σωστή θέση. Για την εφαρμογή δύναμης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί λαστιχάκι, σύρμα ή σιδεράκι. Η δύναμη αυτή που εφαρμόζεται υπερβαίνει τη δύναμη της τριβής (Εικ. 9). Η παροχή αίματος στον περιοδοντικό σύνδεσμο παρεμποδίζεται, με αποτέλεσμα την ισχαιμία, η οποία επηρεάζει το μεταβολισμό του οξυγόνου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την έναρξη των διαδικασιών αναδιαμόρφωσης του περιοδοντίου. Λόγω των αυστηρών περιορισμών στα *in vivo* πειράματα, η διαδικασία αναδόμησης από βιομηχανική πλευρά, αναλύεται με τη χρήση μοντέλων που προσομοιώνουν τι συμβαίνει πραγματικά στο στοματικό περιβάλλον. Με την ανάπτυξη της τεχνολογίας των υπολογιστών, οι βιομηχανικές διεργασίες που πραγματοποιούνται κατά τη διεξαγωγή συμβατικών μελετών σε μοντέλα μπορούν αξιολογηθούν. Κρίσιμο είναι να διευκρινιστεί ο μηχανισμός μεταφοράς ορθοδοντικού φορτίου από ένα δόντι, διαμέσου του περιοδοντικού συνδέσμου στο φατνιακό οστό και να αποκαλυφθεί η επίδραση της εφαρμοζόμενης ορθοδοντικής δύναμης στη συμπεριφορά των δοντιών. Η διαλεύκανση του όλου φαινομένου μπορεί να δώσει πολύτιμες κατευθυντήριες γραμμές για την ορθοδοντική θεραπεία (Shinya et al. 2009). Η ταχεία ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας, σε συνεργασία με μελέτες σε ανθρώπους και πειραματικά συστήματα, είναι πιθανό να μας δώσει μια πιο εμπειριστατωμένη εικόνα για τους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στις διαδικασίες ανακατασκευής του οστού εξαιτίας των ορθοδοντικών δυνάμεων. Αυτό αποτελεί προϋπόθεση για την κατανόηση της απάντησης του οργανισμού στις ασκούμενες δυνάμεις και για την ανάπτυξη νέων μηχανισμών, με τους οποίους η κίνηση των δοντιών θα μπορούσε να ρυθμιστεί όχι μόνο με μηχανικές δυνάμεις, αλλά και με βιολογικούς παράγοντες αν χρειαστεί. Η μοναδικότητα του κάθε ασθενούς κάνει αναγκαία τη συνεχή απόκτηση νέας γνώσης. Οι τρέχουσες έρευνες τείνουν να εστιάζουν σε τομείς όπως η παρακολούθηση της αντίδρασης του ασθενούς, αναζητώντας τους αντίστοιχους δείκτες ή εξετάζοντας το σάλιο και τον ορό του αίματος.



**Εικόνα 9:** Φάσεις της μετακίνησης των δοντιών που συνδέονται με την εφαρμογή ορθοδοντικής δύναμης. [Di Domenico M et al. 2012]

Διακύμανση στο επίπεδο διαφόρων βιοενεργών συστατικών, συμπεριλαμβανομένων των μεταλλοπρωτεϊνών του πλέγματος, μπορούν να ανιχνευθούν στο υγρό του αυχένα των ούλων, κατά τη διάρκεια της ορθοδοντικής μετακίνησης. Οι αλλαγές αυτές αντανακλούν την κατάσταση του μεταβολισμού, των βαθύτερων ιστών του περιοδοντίου. Μελέτες του υγρού του αυχένα των ούλων παρέχουν μια μη επεμβατική μέθοδο για την εκτίμηση της τοπικής αντίδρασης των ιστών σε μια ορθοδοντική δύναμη. Στα πλαίσια της ορθοδοντικής έρευνας, μελέτες πάνω στις μεταλλοπρωτεΐνες και τους ρυθμιστές τους στα υγρά των ούλων χρησιμοποιούνται ήδη προκειμένου να παρακολουθείται η κατάσταση της περιοδοντικής υγείας. Παρόμοια εργαλεία έχουν προταθεί για την παρακολούθηση της αντίδρασης των ιστών στην ορθοδοντική μετακίνηση [Ingman T et al. 2012].

Η διεξαγωγή ερευνών σε διάφορους τομείς της μοριακής βιολογίας αυξάνει την κατανόηση και διαλεύκανση σημείων της κλινικής ορθοδοντικής. Ο ρόλος της έρευνας στην ορθοδοντική είναι διπλός. Αφ' ενός επιτρέπει στους ορθοδοντικούς να κατανοήσουν καλύτερα την απάντηση των ιστών στο μηχανικό φορτίο και αφ' ετέρου πληροφορεί για τους μηχανισμούς που προκαλούν ιστική βλάβη. Σε κάθε περίπτωση, ο επωφελούμενος είναι ο ίδιος ο ασθενής. Η διαρκής μελέτη, μπορεί να οδηγήσει σε ικανοποιητικές θεραπευτικές μεθόδους, φιλικές προς τους ιστούς και προς τους ασθενείς [Davidovich Z and Krishnan V 2009]. Τα παιδιά και οι ενήλικες που πάσχουν από κάποιο νόσημα είναι όλο και πιθανότερο να αναζητήσουν ορθοδοντική θεραπεία και γενικότερα υψηλού επιπέδου ιατρική φροντίδα, καθώς

αυτό βελτιώνει την επιβίωσή τους. Η θεραπεία των ορθοδοντικών προβλημάτων είναι στην πλειονότητά τους εφικτή, αλλά συνήθως απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις [Burden D et al. 2001].

### **Οστεοκλάστες και Οστεοβλάστες**

Οι οστεοκλάστες είναι πολυπύρηννα κύτταρα που προέρχονται από πρόδρομα της μυελοειδούς/μονοκυτταρικής σειράς, τα οποία κυκλοφορούν στο αίμα αφού σχηματιστούν στο μυελό των οστών. Είναι τα μοναδικά κύτταρα στη φύση που μπορούν να υποβαθμίσουν οργανικό οστικό ιστό και είναι σημαντικά για τη φυσιολογική αποδόμηση και ανάπλαση των οστών, την ομοιοστασία του ασβεστίου, την ανατολή των δοντιών και την ορθοδοντική μετακίνηση. Οι ώριμοι οστεοκλάστες προσκολλώνται στην επιφάνεια των οστών με τη βοήθεια μια ζώνης πρόσδεσης. Στην περιοχή αυτή, εκφράζονται οι αντλίες πρωτονίων και τα κανάλια ασβεστίου. Είναι σημαντικά για την εξωκυτταρική οξίνιση και την απορροφητική των οστών. Στη συνέχεια, απελευθερώνονται πρωτεολυτικά ένζυμα και αποδομούν τις πρωτεΐνες του εξωκυτταρικού πλέγματος. Έτσι, όταν το φατνιακό οστό πρόκειται να απορροφηθεί μετά την εφαρμογή μιας ορθοδοντικής δύναμης, μια ακολουθία γεγονότων ξεκινά και τελικά οδηγεί σε πρόσληψη, διαφοροποίηση, ενεργοποίηση και συντήρηση των θέσεων αναδόμησης των οστών. Η γένεση των οστεοκλαστών ξεκινά με τη διαίρεση των αρχέγονων κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό των πρόδρομων οστεοκλαστών στους αιμοποιητικούς ιστούς (μυελός των οστών, σπλήνας, ήπαρ και περιφερικό αίμα). Το δεύτερο βήμα, είναι η μετανάστευση των κυττάρων στα σημεία οστικής απορρόφησης, όπου θα πρέπει να διαφοροποιηθούν και να ενεργοποιηθούν. Η ικανότητα των δοντιών να κινούνται συνδέεται άμεσα, ποιοτικά και ποσοτικά, με την πρόσληψη, τη διαφοροποίηση, την ενεργοποίηση και τη συντήρηση των εν λόγω κυττάρων στις θέσεις αυτές [Andrade L Jr et al. 2014].

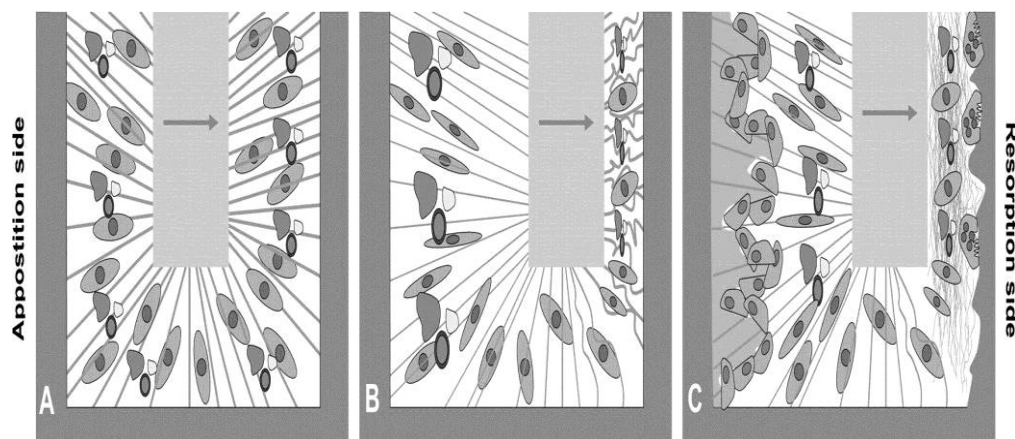
Οι οστεοβλάστες ρυθμίζουν άμεσα τη σύνθεση του πλέγματος των οστών και την οργανοποίηση μέσω της σύνθετης δράσης τους και έμμεσα ρυθμίζουν την απορρόφηση των οστών με παρακρινή δράση έναντι των οστεοκλαστών. Οι συνολικές συνθετικές και ρυθμιστικές δραστηριότητες των οστεοβλαστών διέπουν την ακεραιότητα και το σχήμα των ιστών. Έτσι, στην ανεύρεση τρόπων θεραπείας για αρκετές σοβαρές παθολογικές καταστάσεις (οστεοπόρωση, οστεοσάρκωμα κλπ.) η δυνατότητα να παρέμβουμε στο μεταβολισμό των οστεοβλαστών, την

ωρίμανση και τον πολλαπλασιασμό τους είναι ζωτικής σημασίας. Τα χημικά, μηχανικά και κυτταρικά μονοπάτια σηματοδότησης που ρυθμίζουν αυτές τις δραστηριότητες στους οστεοβλάστες είναι οι φυσικοί στόχοι για τη θεραπευτική παρέμβαση σε παθολογικές καταστάσεις [Rosenberg N et al. 2012].

Η διαφοροποίηση και η λειτουργία των οστεοκλαστών ρυθμίζονται από παράγοντες οι οποίοι προέρχονται από τους οστεοβλάστες, όπως η πρωτεΐνη RANKL που διεγείρει το σχηματισμό των οστεοκλαστών και μια πρωτεΐνη της υπερικογένειας του υποδοχέα TNF, την οστεοπρωτεγερίνη (OPG), η οποία έχει αρνητικό ρυθμιστικό ρόλο στη γένεση των οστεοκλαστών. Σημειώνεται ότι, μηχανισμός της κυτταρικής απορρόφησης σε οργανοποιημένους ιστούς όπως τα δόντια και τα οστά είναι κοινός (Sasaki, 2003). Με δεδομένο ότι οι οστεοκλάστες είναι κύτταρα ειδικά των οστών, εισέρχονται στη ροή του αίματος χημειοτακτικά, με τη συμβολή παραγόντων των οστεοβλαστών και του πλέγματος. Μετά τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των πρόδρομων οστεοκλαστών στα σημεία της αναδόμησης, ακολουθεί η διαφοροποίηση. Στην ορθοδοντική, ο σχηματισμός του οστού ξεκινά 40-48 ώρες μετά από την εφαρμογή δύναμης στις θέσεις τάσης του περιοδοντικού συνδέσμου. Τα οστεοκύτταρα, τα οποία είναι οστεοβλάστες που αφομοιώνονται στο δικό τους οστέινο πλέγμα, συμμετέχουν στη διαδικασία της οστεογένεσης, όντας πραγματικά ευαίσθητοι και με το να ανταποκρίνονται στις εφαρμοζόμενες ορθοδοντικές δυνάμεις τάσης. Οι κυτταρικές προεξοχές τους ευνοούν την επικοινωνία με τα γειτονικά οστεοκύτταρα, καθώς και με τα κυψελιδικά κύτταρα της επιφάνειας των οστών και τις οστικές κοιλότητες του μυελού των οστών. Οι οστεοβλάστες, διατηρώντας άμεση επαφή με τα οστεοκύτταρα, απαντούν στα σήματα αυτά ξεκινώντας την αναδόμηση του οστού. Επιπλέον, οι τεταμένες ινώδεις δεσμίδες του περιοδοντικού συνδέσμου διεγείρουν την αναπλήρωση. Βλαστικά κύτταρα (περικότταρα), τα οποία μεταναστεύουν από τα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων και μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε προ-οστεοβλάστες 10 ώρες μετά από την εφαρμογή δύναμης. Χημειοκίνες, κυτοκίνες και αυξητικοί παράγοντες υπεισέρχονται άμεσα στη διαδικασία αυτή [Andrade L Jr et al. 2009].

Οι κυτταρικές σειρές των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω της επαφής κύτταρο με κύτταρο, μέσω

διαχεόμενων παρακρινών παραγόντων και μέσω της αλληλεπίδρασης κυττάρων και πλέγματος. Η επικοινωνία πραγματοποιείται σε μια βασική πολυκυτταρική μονάδα, κατά τη φάση της έναρξης, μεταβίβασης και παύσης της αναμόρφωσης των οστών. Στο στάδιο της έναρξης, πρόδρομες αιμοποιητικές ουσίες επιστρατεύονται στην πολυκυτταρική μονάδα. Οι ουσίες αυτές εκφράζουν υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας, όπως οι πρωτεΐνες RANK και συνδιεγερτικά μόρια (για παράδειγμα ο υποδοχέας που σχετίζεται με τους οστεοκλάστες) και διαφοροποιούνται σε οστεοκλάστες. Στη συνέχεια, η μετάβαση από την απορρόφηση στο σχηματισμό του οστού, διαμεσολαβείται από οστεοκλάστες που προέρχονται από «παράγοντες σύζευξης», ο οποίοι κατευθύνουν τη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των οστεοβλαστών στα κενά απορρόφησης, προκειμένου να πληρωθούν με νέο οστό. Η αμφίδρομη σηματοδότηση που δημιουργείται από την αλληλεπίδραση μεταξύ της *erhpinB2* των πρόδρομων ουσιών των οστεοκλαστών και την *ErhB4* των οστεοβλαστών διευκολύνει τη μετάβαση. Στην καταληκτική φάση, η αναδόμηση των οστών ολοκληρώνεται από τον αστεοβλαστικό οστικό σχηματισμό και την οργανοποίηση του πλέγματος [Matsuo K and Irie N, 2008]. Οι συμπιεστικές δυνάμεις μπορούν να ρυθμίσουν την έκφραση των *erhpinB2* και *ErhB4* σε οστεοβλάστες και οστεοκλάστες για την απορρόφηση του φατνιακού οστού κατά την ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών (Εικ. 10) [Hou J et al. 2014].



**Εικόνα 10:** Σχηματική απεικόνιση του δοντιού, του περιοδοντικού συνδέσμου και του φατνιακού οστού. Α. Εφαρμογή εξωτερικής δύναμης (βέλος). Β. Στην πλευρά εφαρμογής οι ίνες τεντώνονται. Στην πλευρά απορρόφησης οι ίνες συμπιέζονται. Γ. μετά από παρατεταμένη εφαρμογή δύναμης, σχηματίζεται νέο οστό στην πλευρά

εναπόθεσης (*apposition side*) και αποδομείται οστό στην πλευρά απορρόφησης (*resorption side*). [Henneman S et al. 2008].

### **Εκτίμηση της Ορθοδοντικής Μετακίνησης**

Όπως έχει αναφερθεί, η ορθοδοντική μετακίνηση πραγματοποιείται με την αναδόμηση του περιοδοντικού συνδέσμου και του φατνιακού οστού, ως απάντηση σε μηχανικό φορτίο. Οι υπάρχουσες μελέτες, μπορούν να προσδιορίσουν τη μηχανική δύναμη που εφαρμόζεται, αλλά δεν μπορούν να προβλέψουν την αντίδραση των βιολογικών ιστών [Garlet P et al. 2007]. Η μέθοδος των πεπερασμένων στοιχείων είναι μια τεχνική υψηλής ακρίβειας, η οποία χρησιμοποιείται για την ανάλυση του δομικού στρες. Χρησιμοποιώντας ηλεκτρονικό υπολογιστή, επιλύεται μεγάλος αριθμός εξισώσεων, προκειμένου να υπολογιστεί το στρες στη βάση των φυσικών ιδιοτήτων της υπό ανάλυση δομής. Υπερτερεί έναντι άλλων μεθόδων (όπως η φωτοελαστική μέθοδος), έχοντας την ικανότητα να συμπεριλαμβάνει ετερογενή στοιχεία των δοντιών, την ανωμαλία του περιγράμματος στο σχεδιαστικό μοντέλο και τη σχετική ευκολία με την οποία τα φορτία μπορούν να εφαρμοστούν σε διαφορετικές κατευθύνσεις και μεγέθη για μια πιο ολοκληρωμένη ανάλυση. Η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί στην οδοντιατρική προκειμένου να διαλευκάνει ένα εύρος θεμάτων, όπως η δομή των δοντιών, οι επιδιορθώσεις και τα βιολογικά υλικά, τα εμφυτεύματα και οι ριζικού αυλοί. Στην ορθοδοντική, χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία για την διερεύνηση των δυνάμεων σε συστήματα μεμονωμένων δοντιών. Τα μοντέλα αυτά, μπορούν να βελτιωθούν με την προσθήκη στη διερεύνηση γειτονικών ή ετερόπλευρων δοντιών [Rudolph DJ et al. 2001].

Με τη βοήθεια ιστολογικών παρασκευασμάτων και χρώσεων, με τη χρήση απλού ή ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, η μικροαρχιτεκτονική του φατνιακού οστού μπορεί να παρατηρηθεί σε δύο διαστάσεις. Οι μέθοδοι αυτοί όμως, απαιτούν επεξεργασία που προϋποθέτει το θάνατο των πειραματοζώων και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη μακροχρόνιων μεταβολών της ιστομορφολογίας. Για την τρισδιάστατη παρατήρηση σε πραγματικό χρόνο των αλλαγών του φατνιακού οστού, προτάθηκε η χρήση της μικροηλεκτρονικής τομογραφίας [Ru N et al. 2013].

Η άφιξη των οστεοκλαστών αποτελεί το πρώτο και αναγκαίο βήμα στην ορθοδοντική θεραπεία. Ως εκ τούτου, οποιαδήποτε διαταραχή στη λειτουργία αυτών των κυττάρων έχει σαν αποτέλεσμα σε μείωση της αποτελεσματικότητας της ορθοδοντικής θεραπείας. Με βάση αυτό, οι επιστημονικές θεραπείες που στοχεύουν στην κατανόηση των μηχανισμών που ρυθμίζουν τη μετακίνηση απαιτούν την εκτίμηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες, επιτυγχάνουν την εκτίμηση αυτή με την καταμέτρηση των οστεοκλαστών σε ιστολογικές τομές, υπολογίζοντας την επιφάνεια των κυττάρων ανά επιφάνεια οστού [Araujo AS et al. 2015].

Κατά τη διάρκεια της ορθοδοντικής θεραπείας, η πρώιμη απάντηση των περιοδοντικών ιστών, στη μηχανική πίεση οδηγεί στην φλεγμονώδη αντίδραση που προαναφέρθηκε. Τα επίπεδα της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) στα υγρά του αυχένα των ούλων, αντανακλούν τη βιολογική δραστηριότητα που συμβαίνει στην περιοδοντική χώρα και επομένως, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως διαγνωστικά εργαλεία για την αξιολόγηση της ορθής ορθοδοντικής μετακίνησης στην κλινική πράξη [Perinetti G et al. 2003]. Με την ίδια λογική μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό κριτήριο η αλκαλική φωσφατάση (ALP) [Perinetti et al. 2002] και η γαλακτική δευδρογονάση (LDH) [Perinetti et al. 2005].

Συνεχίζοντας, οι κυτοκίνες στην περιοχή των ούλων κατά τη διάρκεια της ορθοδοντικής θεραπείας, παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τον τοπικό κυτταρικό μεταβολισμό. Αυτές αντανακλούν την κατάσταση της περιοδοντικής υγείας και του μετασχηματισμού των οστών. Ανάμεσα σε αυτές, ορισμένες ιντερλευκίνες (IL-6 και 17) και ο TGF- $\beta$  προάγουν το σχηματισμό των οστεοκλαστών και αυξάνουν την απορρόφηση του οστού. Άλλες ιντερλευκίνες (IL-4, 10, 12, 13, 18) και ο IFN- $\gamma$  παρεμποδίζουν το σχηματισμό και τη λειτουργία των οστεοκλαστών. Αναφέρεται ότι ορισμένες κυτοκίνες (IL-1 $\beta$ , 2, 6, 8, TNF- $\alpha$ , RANKL, M-CSF, TGF- $\beta$  και IFN- $\gamma$ ) αυξάνονται τοπικά κατά τη διάρκεια της ορθοδοντικής θεραπείας [Kitauro H et al. 2014].

Μια συνήθης μέθοδος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της μετακίνησης των δοντιών είναι η δημιουργία εκμαγείων και η μέτρηση της μετατόπισης των δοντιών. Τελευταία, προτάθηκε η τρισδιάστατη ψηφιακή



απεικόνιση η οποία έχει την ίδια λογική και διευκολύνει τον έλεγχο της θεραπείας και τη λήψη πληροφοριών στην κλινική πράξη [Kasragona M et al. 2014].

Οι επίμυες είναι ζώα που χρησιμοποιούνται κατά κόρον στα πειράματα ορθοδοντικής μετακίνησης, λόγω της ανθεκτικότητας, της δυνατότητας διατήρησης μεγάλων πληθυσμών σε μικρό χώρο και του μεγέθους τους, που επιτρέπει τη διενέργεια χειρισμών με μεγάλη ευκολία και ταυτόχρονα την άσκηση πειραματικής μετακίνησης. Ταυτόχρονα, οι αντιδράσεις του φατνιακού οστού και του περιριζίου είναι παραπλήσιες με αυτές των ανθρώπινων ιστών. Η ανακατασκευή των οστών και οι μεταβολικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια της ορθοδοντικής μετακίνησης αναπαράγονται στους αρουραίους, με τρόπο ανάλογο. Έτσι, μετά από κατάλληλη επεξεργασία και προσαρμογή των δεδομένων που λαμβάνονται από τις πειραματικές διεργασίες, μπορούν να διεξαχθούν συμπεράσματα που αφορούν τους ανθρώπους [Τσολάκης Α, 2002].

### **Ο ρόλος του Διαβήτη στον Οστικό Μεταβολισμό**

Ο σχηματισμός και η απορρόφηση των οστών αποτελούν σημαντικές οστικές διεργασίες τις οποίες ο Σακχαρώδης Διαβήτης επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό.

Κατά πρώτο λόγο, ο Σακχαρώδης Διαβήτης έχει σημαντική επίδραση στη λειτουργία των οστεοβλαστών, προκαλώντας μείωση στον αριθμό των κυττάρων που είναι υπεύθυνα για το σχηματισμό των οστών. Ένας από τους μηχανισμούς μέσω των οποίων ο Σακχαρώδης Διαβήτης επηρεάζει τους οστεοβλάστες είναι η αυξημένη απόπτωση. Επί παραδείγματι, τα προηγμένα τελικά προϊόντα της γλυκοζυλίωσης (AGEs), προάγουν την απόπτωση μέσω του μονοπατιού της MAP κινάσης. Τα AGEs σχηματίζονται από τη μη ενζυματική αντίδραση της γλυκόζης και άλλων γλυκαντικών ενώσεων, που προέρχονται από τη γλυκόζη και την αυξημένη οξείδωση των λιπαρών οξέων. Η ενδοκυτταρική υπεργλυκαιμία αποτελεί το αρχικό γεγονός εκκίνησης του σχηματισμού των ενδοκυτταρικών και εξωκυτταρικών AGEs (Wu YY et al. 2015). Ο σχηματισμός και η συσσώρευση των AGEs είναι γνωστό ότι προχωρούν με αυξανόμενο ρυθμό στη νόσο του Σακχαρώδους Διαβήτη. Υπάρχει ένα αυξανόμενο σύνολο αποδεικτικών στοιχείων ότι τα AGEs και το σύστημα του

υποδοχέα τους (RAGE) προκαλούν τη δημιουργία οξειδωτικού στρες και ακολούθως προκαλούν φλεγμονώδεις αποκρίσεις σε κύτταρα αγγειακού τοιχώματος, στους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες, εμπλέκοντας έτσι τόσο την αγγειακή ασβεστοποίηση όσο και την οστεοπόρωση. Επιπλέον, η διασύνδεση των AGEs στην οργανική μήτρα των οστών, θα μπορούσε να επηρεάσει δυσμενώς την αντοχή του οστού στα κατάγματα (Yamagishi et al. 2011). Ισχύει ακόμα, ότι ο υποδοχέας των AGEs, RAGE, εκφράζεται σε υψηλότερα επίπεδα στους οστεοβλάστες υπό διαβητικές συνθήκες, καθιστώντας έτσι τους διαβητικούς οργανισμούς ακόμα πιο ευαίσθητους στην αποτελεσματικότητα των AGEs. Ο Σακχαρώδης Διαβήτης παρεμβαίνει επίσης, στο σχηματισμό του οστού με τη μείωση της έκφρασης των παραγόντων μεταγραφής που ρυθμίζουν τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών.

Η φλεγμονή έχει επίσης σημαντική επίδραση στα οστά. Τα αυξημένα επίπεδα των φλεγμονωδών μεσολαβητών, ιδιαίτερα του TNF, αναγνωρίζονται μεταξύ των χαρακτηριστικών του Σακχαρώδους Διαβήτη. Τα διαβητικά ζώα εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα TNF στα οστά, πράγμα που σχετίζεται με μειωμένη επούλωση.

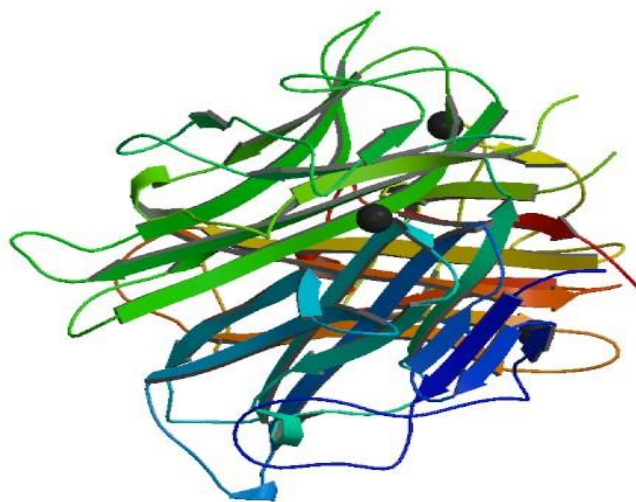
Τα μεσεγχυματικά βλαστοκυτταρα αντιπροσωπεύουν μια πρόδρομη ομάδα οστεοβλαστων. Η αυξημένη φλεγμονή που παρατηρείται κατά την ίαση των διαβητικών οστών, έχει σημαντική επίδραση στη μείωση της μεσεγχυματικής διαφοροποίησης των βλαστικών κυττάρων. Η φλεγμονή επηρεάζει τη διαφοροποίηση, μέσω της επαγωγής της ενεργοποίησης του NF-κΒ. Επίσης, ο TNF καταστέλλει την ενεργοποίηση του υποκινητή *Osx*, παρεμποδίζοντας έτσι τη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων σε οστεοβλάστες, καθώς ο *Osx* απαιτείται κατά τη διάρκεια των πρώτων βημάτων της διαφοροποίησης. Τέλος, η διαφοροποίηση των βλαστικών κυττάρων αναστέλλεται υπό διαβητικές συνθήκες από τα AGEs.

Οι μελέτες του που σχετίζονται με το Σακχαρώδη Διαβήτη δείχνουν γενικά ότι κατά τη διάρκεια της νόσου η δράση των οστεοκλαστών ενισχύεται<sup>1</sup>. Ειδικότερα, κατά τη διάρκεια της νόσου, η φλεγμονή αυξάνεται και παρατείνεται, με αποτέλεσμα την ενίσχυση της οστεοκλασματογένεσης. Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αυξάνει τον σχηματισμό των οστεοκλαστών σε διάφορες καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της περιοδοντικής νόσου, της επούλωσης των καταγμάτων και της οστεοπόρωσης.

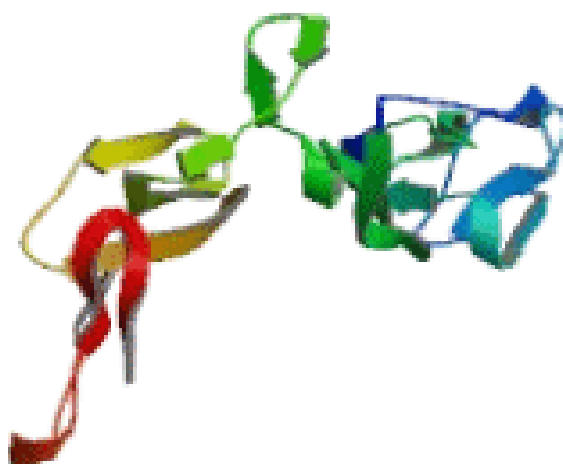
Οι αυξημένοι με διαβήτη οστεοκλάστες μπορεί να αφορούν καταστάσεις στις οποίες το οστό προκαλείται από τραυματισμό ή φλεγμονή και όχι σε φυσιολογικές συνθήκες (Jiao H and Graves DT 2015). Σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 ή 2, ο φτωχός γλυκαιμικός έλεγχος οδηγεί σε αυξημένη οστική επαναρρόφηση και απώλεια οστού. Σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2, τα επίπεδα του δείκτη επαναρρόφησης της όξινης φωσφατάσης ανθεκτικής στο τρυγικό άλας, αυξάνονται στον ορό, υποδεικνύοντας την αυξημένη οστεοκλαστική λειτουργία. Αυτή, μπορεί να οφείλεται στο διαβητικό μονοπάτι της πολυόλης. Επίσης, παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα των μιτοχονδριακών ενεργών μορφών οξυγόνου (ROS), τα οποία προάγουν τη διαφοροποίηση και τη λειτουργία των οστεοκλαστών με τη μεσολάβηση των RANKL πρωτεϊνών. Τα αυξημένα επίπεδα των λιπαρών οξέων σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη μπορούν να προκαλέσουν οστεοκλαστογένεση από φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως ο νεκρωτικός παράγοντας του όγκου-α (TNF-α) (Wu YY et al. 2015).

## RANKL Πρωτεΐνες/Οστεοπρωτεγερίνη

Κατά τη διάρκεια της περιοδοντίτιδας, οι οστεοκλάστες ευθύνονται για την απορρόφηση του οστού. Η διαφοροποίηση και η λειτουργία τους σχετίζεται με ορισμένα μόρια, όπως οι RANKL πρωτεΐνες (Εικ. 11), οι RANK, η οστεοπρωτεγερίνη (Εικ. 12) και οι κυτοκίνες. Η έκφραση της RANKL πρωτεΐνης έχει παρατηρηθεί και στους οστεοβλάστες. Συγκεκριμένα, ένας αυτοκρινής μηχανισμός RANKL-RANK υπάρχει στους οστεοκλάστες, ο οποίος αυξάνεται υπό παθολογικές συνθήκες [Ogasawara T et al. 2004].

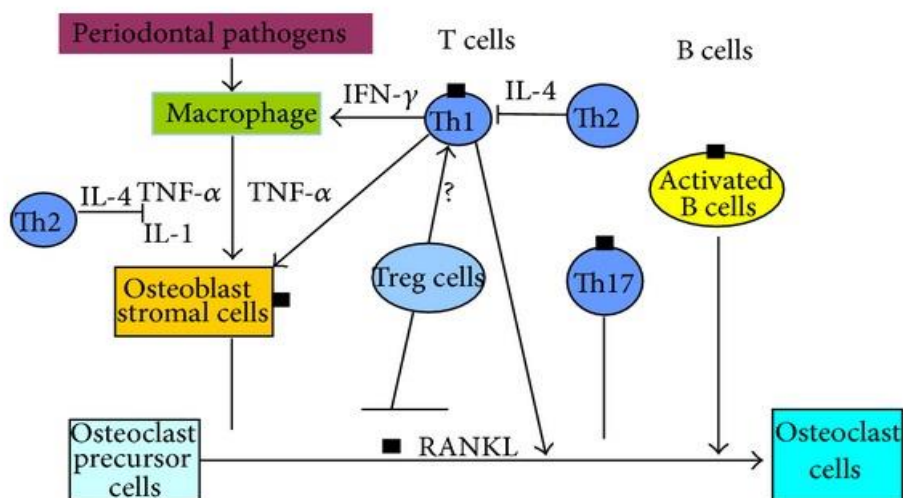


**Εικόνα 11:** Δομή της RANKL πρωτεΐνης. [Teale M et al. 2011]



**Εικόνα 12:** Δομή της οστεοπρωτεγερίνης (OPG). [www.uscnk.com]

Η RANKL πρωτεΐνη είναι ένα πολυπεπτίδιο 314 αμινοξέων, το οποίο κωδικοποιείται από το γονίδιο TNFSF11 και εκφράζεται στην πρωτεϊνική μεμβράνη ή σε εκκρινόμενη μορφή. Ως μέλος της οικογένειας των TNF κυτοκινών παίζει σημαντικό ρόλο στην περιοδοντική απορρόφηση οστού. Έχει ανιχνευθεί σε λεμφοκύτταρα και άλλου είδους κύτταρα. Το RANKL mRNA έχει επίσης βρεθεί ότι εκφράζεται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, σε λεμφοκύτταρα και μακροφάγα. Επιπλέον επιθηλιακά κύτταρα γειτονικά της φλεγμονής εξέφρασαν υψηλά επίπεδα RANKL mRNA. Εστιασμένες μικροσκοπικές αναλύσεις έδειξαν ότι τα B και Τα κύτταρα, αλλά όχι τα μονοκύτταρα και οι ινοβλάστες, είναι οι βασικές πηγές της RANKL (Εικ. 13) στις απορροφήσιμες αλλοιώσεις της περιοδοντικής νόσου. Παρόλα αυτά, και άλλα κύτταρα μπορεί να είναι σημαντική πηγή στη διαδικασία αυτή, γιατί ρυθμίζουν την έκφραση των εν λόγω πρωτεϊνών έμμεσα, εκκρίνοντας προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, οι οποίες με τη σειρά τους ρυθμίζουν τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων [Chen B et al. 2004].



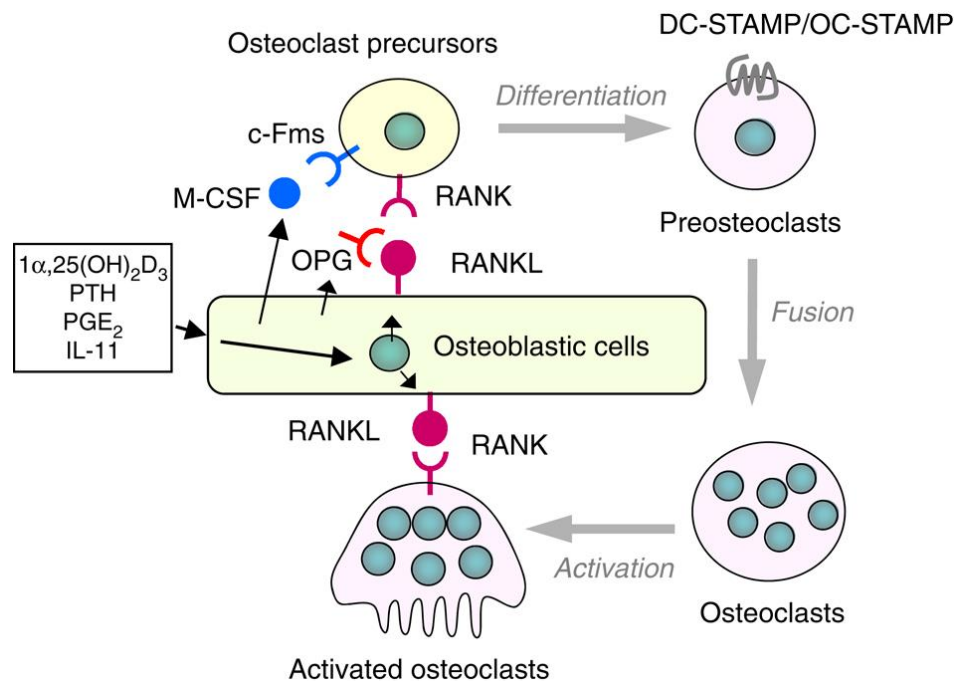
**Εικόνα 13:** Τα B και Τα κύτταρα είναι οι βασικές πηγές της RANKL πρωτεΐνης. [Chen B et al. 2004]

Η αλλαγή στα επίπεδα των ρυθμιστικών ουσιών RANKL πρωτεΐνες και οστεοπρωτεγερίνη (OPG) φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο κατά την απώλεια οστού που παρατηρείται στην περιοδοντίτιδα. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι σημαντικά υψηλότερα επίπεδα της RANKL παρατηρήθηκαν στον περιοδοντικό ιστό, ενώ η OPG ήταν σημαντικά χαμηλότερη. Η RANKL πρωτεΐνη έχει συνδεθεί με

λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, ενώ η OPG με ενδοθηλιακά κύτταρα [Crotti T et al. 2003]. Ο υπάρχων ρυθμιστικός μηχανισμός ρυθμίζει την οστεοκλαστική λειτουργία και στις φυσιολογικές αλλά και στις παθολογικές καταστάσεις [Ogasawara T et al. 2004].

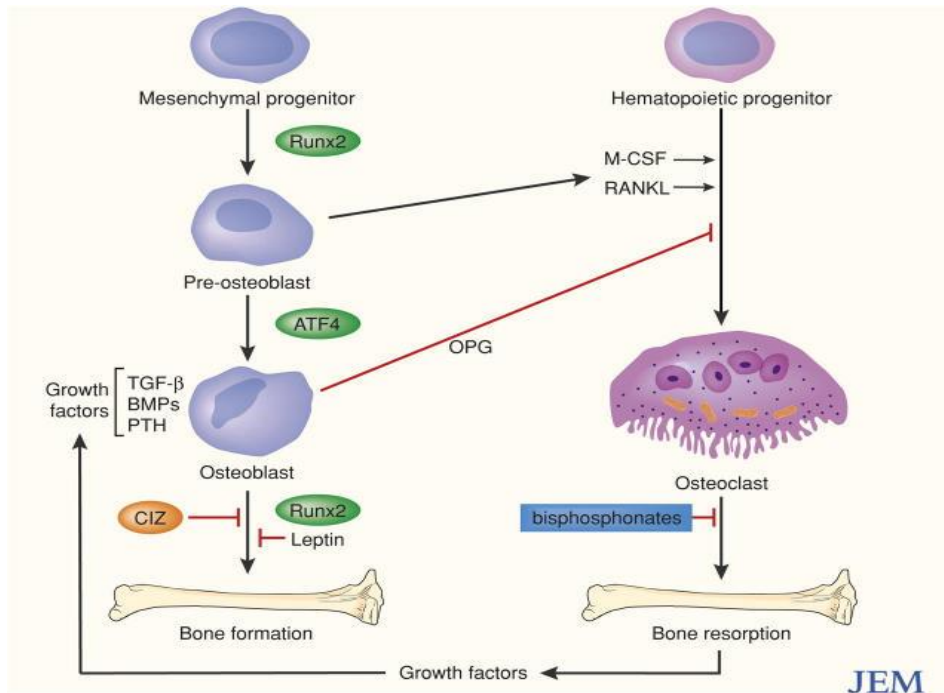
Οι RANKL είναι πρωτεΐνες της μεμβράνης που ανήκουν στην υπεροικογένεια του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF). Η OPG είναι ένα διαλυτό μόριο που μοιάζει με τον παράγοντα νέκρωσης του όγκου και εμποδίζει την οστεοκλαστογένεση. Η ισορροπία μεταξύ των επιπέδων των RANKL και OPG ρυθμίζει την καταστροφή του οστίτη ιστού που συμβαίνει κατά την περιοδοντίτιδα. Αναφέρεται ότι οι περιοχές με ενεργή οστική απορρόφηση παρουσιάζουν μια διαφορετική μορφή RANKL/OPG έκφρασης, σε σύγκριση με περιοχές που η απορρόφηση είναι ελάχιστη ή απύσα. Σε περιοχές όπου η έκφραση της RANKL κυριαρχεί οι βλάβες είναι προοδευτικά εξελισσόμενες. Σε περιοχές όπου η έκφρασή τους είναι παρόμοια ή κυριαρχεί η έκφραση της OPG οι βλάβες είναι δυνητικά σταθερές [Saglam M et al. 2015].

Προκειμένου να εκφραστεί η RANKL πρέπει να προσδεθεί στον υποδοχέα RANK ο οποίος είναι μια πρωτεΐνη που βρίσκεται επίσης στην επιφάνεια της μεμβράνης των οστεοκλαστών (Εικ. 14). Αυτή η αλληλεπίδραση από κύτταρο σε κύτταρο πυροδοτεί μια σειρά γεγονότων η οποία οδηγεί στην ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των οστεοκλαστών. Η OPG παράγεται από κύτταρα της σειράς των οστεοβλαστών και από άλλα κύτταρα του μυελού των οστών. Η σύνδεση των RANKL και RANK μπορεί να παρεμποδιστεί όταν η OPG συνδεθεί με την RANKL. Στην περίπτωση αυτή, ο πρόδρομος των οστεοκλαστών δεν μπορεί να διακρίνει και να συνθέσει με ασφάλεια ώριμους οστεοκλάστες. Η OPG λοιπόν, συμπεριφέρεται σαν ανασταλτικός υποδοχέας στο σύστημα RANKL-RANK, ενώ έχει αναφερθεί και ότι εμπλέκεται στην αναστολή της επιβίωσης των οστεοκλαστών [Coetzee M and Kruger MC, 2004].



**Εικόνα 14:** Ρύθμιση της οστεοκλαστικής διαφοροποίησης και λειτουργίας. [Takahashi N et al. 2014]

Οι RANKL πρωτεΐνες, εκτός από το ότι παίζουν ρόλο στη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών από τα πρόδρομα κύτταρά τους, προάγουν την αύξηση της δραστηριότητας και την επιβίωση των κυττάρων αυτών μέσω της αντι-αποπτωτικής τους δράσης. Υπάρχουν διαγονιδιακά ζωικά μοντέλα, στα οποία έχει απομακρυνθεί το γονίδιο της RANKL πρωτεΐνης, τα οποία αναπτύσσουν σοβαρή οστεοπέτρωση (Εικ. 15). Τα ζώα αυτά, έχουν πλήρη αναστολή της ανάπτυξης των οστεοκλαστών, η οποία μπορεί να αποκατασταθεί μετά από την επαναφορά του RANKL γονιδίου σε προγονικά κύτταρα του μυελού των οστών. Υψηλά επίπεδα της OPG σε διαγονιδιακά ποντίκια προκαλούν οστεοπέτρωση όπως και στην προηγούμενη περίπτωση της έλλειψης της RANKL. Τα ποντίκια με ανεπάρκεια της OPG εμφανίζουν υψηλή συχνότητα καταγμάτων, πράγμα το οποίο υποδηλώνει ότι το επίπεδο της οστικής μάζας σχετίζεται στα ποντίκια με το επίπεδο της OPG [Bezerra MC, 2005].



**Εικόνα 15:** Μηχανισμός σχηματισμού και απορρόφησης των οστών. [Krane SM, 2005]

### RANKL Πρωτεΐνες-OPG και Σακχαρώδης Διαβήτης

Σε οποιαδήποτε μορφή σακχαρώδους διαβήτη, η κακή ποιότητα των οστών αποτελεί μείζον παράγοντα υψηλού κινδύνου που συμβάλει στην πρόκληση καταγμάτων. Σε ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη ο μεταβολισμός των οστών επιβραδύνεται και μειώνεται η απορρόφηση και ο νεοσχηματισμός τους. Μελέτες υποστηρίζουν ότι τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης παρεμποδίζουν την οστεοκλαστογένεση που ενεργοποιείται από τις RANKL πρωτεΐνες [Χυ J et al. 2015].

Με δεδομένο ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ανταποκρίνονται στη φλεγμονή με μη φυσιολογικό τρόπο, είναι πολύ πιθανό να είναι πιο επιρρεπή σε απώλεια οστικής μάζας σε σχέση με τα υγιή. Παρομοίως, γνωρίζοντας τη φυλογενετική σχέση των οστεοκλαστών με τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα, υποθέτουμε ότι οι οστεοκλάστες στο διαβήτη έχουν αυξημένη ευαισθησία στη διέγερση που προέρχεται από αυξημένη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση. Έχει βρεθεί ότι μη παχύσαρκα διαβητικά ποντίκια έχουν οστεοπορωτικό φαινότυπο και είναι πιο επιρρεπή σε αρθρίτιδες [Catalfamo DL et al. 2013].



Η συγκέντρωση της OPG συνδέεται θετικά με την ασβεστοποίηση των αγγείων, τη δυσκαμψία τους και την παρουσία πλακών σε μη διαβητικά άτομα. Ο κίνδυνος της θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο αυξάνεται στα διαβητικά άτομα. Υπάρχουν επαρκή πειραματικά δεδομένα για την αιτιολόγηση συνάφειας μεταξύ αυτών. Συνεπώς, ο αποκλεισμός της OPG μπορεί να συμβάλει στην επιβράδυνση της εξέλιξης της καρδιαγγειακής νόσου κατά τη διάρκεια του διαβήτη. Ο απόλυτος αποκλεισμός σε πειράματα με ποντίκια έχει προκαλέσει πρόωρη οστεοπόρωση και αρτηριακή ασβεστοποίηση. Η καλύτερη λοιπόν, πρόληψη, μπορεί να είναι η αύξηση της RANKL και η καταστολή των αρνητικών επιδράσεων της OPG [Gordin D et al. 2013]. Παράλληλα, ο προσδιορισμός της OPG, είτε αυτή είναι επιβλαβής είτε όχι προτείνεται ως προγνωστικός δείκτης της καρδιαγγειακής νόσου [Grigoropoulou P et al. 2011].

Έχει αποδειχθεί ότι τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης και φώσφορου, προκαλούν αυξημένη εναπόθεση ασβεστίου στα αγγεία, στους μαλακούς αορτικούς μύες ποντικών, ενώ η πρωτεϊνική έκφραση μπορεί να παραμείνει βραχυπρόθεσμα σταθερή (2 εβδομάδες). Μακροπρόθεσμα όμως, η έκφραση της OPG μειώνεται χωρίς αλλαγή στην έκφραση της RANKL, κατά τη διάρκεια της αγγειακής ασβεστοποίησης. Η μείωση λοιπόν της OPG, μπορεί να αυξήσει την αγγειακή οργανοποίηση [Kang YH et al. 2015].

## ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ - ΣΚΟΠΟΣ

Με δεδομένο το γεγονός ότι η συχνότητα εμφάνισης του σακχαρώδους διαβήτη έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια και ότι το ποσοστό των παιδιών ασθενών διαρκώς μεγαλώνει, κρίνεται απαραίτητο να διεξαχθούν μελέτες, οι οποίες παρέχουν πληροφορίες που σχετίζονται με τη διάγνωση, θεραπεία και πρόληψη της νόσου. Καθώς η προσέλευση στον οδοντίατρο και τον ορθοδοντικό ξεκινά πλέον από πολύ μικρή ηλικία, η θεραπεία των ορθοδοντικών προβλημάτων είναι πιο απαιτητική και επείγουσα σε σχέση με το παρελθόν. Ο σακχαρώδης διαβήτης ως νόσημα δεν έχει διερευνηθεί και αποσαφηνιστεί πλήρως. Τα βιολογικά φαινόμενα που λαμβάνουν χώρα στο φατνιακό οστό και τον περιοδοντικό σύνδεσμο αποτελούν αντικείμενο που χρήζει περαιτέρω μελέτης. Η διεξαγωγή έρευνας σε πειραματόζωα τροφοδοτεί με νέα δεδομένα τον επιστημονικό κόσμο. Σε ένα τέτοιο πλαίσιο πραγματοποιείται και η παρούσα μελέτη συνεισφέροντας στη λήψη πληροφοριών και την ανάκτηση νέων δεδομένων.

Σκοπός της παρούσας έρευνας λοιπόν, είναι να αντληθούν πληροφορίες σε σχέση με την ποιότητα και την ποσότητα της ορθοδοντικής μετακίνησης σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Το φατνιακό οστό θα μελετηθεί και θα γίνει σύγκριση της διαφοροποίησής του μετά την εφαρμογή κλειστού ελικοειδούς ελατηρίου σε υγιή και διαβητικά άτομα. Ο ρόλος και η επίδραση του διαβήτη στην ορθοδοντική μετακίνηση θα αξιολογηθεί, μέσα από ιστολογικές και ιστοχημικές εξετάσεις καθώς και ακτινογραφικές μετρήσεις. Στην παρούσα εργασία, περιγράφεται και αναλύεται η μελέτη της διαφοροποίησης βιολογικών φαινομένων που λαμβάνουν χώρα στο φατνιακό οστό, μετά από την εφαρμογή οδοντικής δύναμης στους γομφίους επίμυων Wistar, οι οποίοι πειραματικά καταστάθηκαν διαβητικοί με διαβήτη τύπου 1. Τα βιολογικά αυτά φαινόμενα συγκρίνονται με τα αντίστοιχα που παρατηρούνται έπειτα από την εφαρμογή αντίστοιχων δυνάμεων σε μη διαβητικά ζώα.

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει μόνο μία ανάλογη εργασία (Braga SM et al. 2011) στην οποία όμως χρησιμοποιήθηκαν υπερβολικά μεγάλες δυνάμεις ορθοδοντικής μετακίνησης που δεν αντιστοιχούν σε ορθοδοντικές δυνάμεις που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, ως ένα βαθμό, επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό με αποτέλεσμα μειωμένη

οστική πυκνότητα, οστεπενία, οστεοπόρωση και αυξημένο ποσοστό εμφάνισης περιοδοντικής νόσου. Πιθανή μειωμένη οστεοβλαστική δραστηριότητα ή αυξημένη οστεοαπορροφητική δραστηριότητα να είναι υπεύθυνη για τη διαφοροποιημένη οστική ανακατασκευή και αναδιαμόρφωση.

Οι πληροφορίες που θα προσφέρει ο παρών πειραματισμός μπορούν να διευκολύνουν την εργασία των ιατρών, των οδοντιάτρων και των ορθοδοντικών. Ο συνδυασμός της ορθοδοντικής μετακίνησης με το σακχαρώδη διαβήτη και η σύγκριση των αποτελεσμάτων με υγιείς επίμυες, μπορεί να βοηθήσει τη θεραπεία νεαρών ατόμων που πάσχουν από διαβήτη τύπου 1. Αν η επίδραση της νόσου στο ορθοδοντικό αποτέλεσμα είναι καταλυτική θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη από τους ειδικούς και να αξιολογούνται τα αποτελέσματα της θεραπείας υπό ιδιαίτερες παθολογικές συνθήκες.



## ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΣΚΟΠΟΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I είναι μία μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ελαττωματική έκκριση ή δράση της ινσουλίνης<sup>1</sup>. Κατ' αυτό τον τρόπο υπάρχει αδυναμία φυσιολογικής οξειδώσεως των υδατανθράκων που προκαλεί υπεργλυκαιμία, γλυκοζουρία, πολυουρία, πολυδιψία, πολυφαγία, απίσχυση, αδυναμία, οξέωση, υπερλιπιδαιμία, κετονουρία και τελικά κώμα.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, ως ένα βαθμό, επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό με αποτέλεσμα μειωμένη οστική πυκνότητα, οστεοπενία, οστεοπόρωση και αυξημένο ποσοστό εμφάνισης περιοδοντικής νόσου. Πιθανή μειωμένη οστεοβλαστική δραστηριότητα ή αυξημένη οστεοαπορροφητική δραστηριότητα να είναι υπεύθυνη για τη διαφοροποιημένη οστική ανακατασκευή και αναδιαμόρφωση.

Δεν έχει μελετηθεί όμως, μέχρι σήμερα σε βάθος η πιθανότητα ποιοτικής και ποσοτικής διαφοροποίησης του φατνιακού οστού κατά τη διάρκεια ορθοδοντικής μετακίνησης σε διαβητικά άτομα ή σε διαβητικά πειραματόζωα. Εάν ληφθεί σοβαρά υπ' όψιν το γεγονός ότι όλο και περισσότερα παιδιά σήμερα εμφανίζουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και ταυτόχρονα αναζητούν ορθοδοντική θεραπεία, θα πρέπει να διερευνηθεί η επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στον μετασχηματισμό και την ανακατασκευή του φατνιακού οστού μετά από ορθοδοντική μετακίνηση. Επίσης, θα πρέπει να μελετηθεί η ποιότητα και η σταθερότητα της ορθοδοντικής μετακίνησης σε νεαρά άτομα που εμφανίζουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου I.

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να μελετηθεί η πιθανή διαφοροποίηση των βιολογικών φαινομένων που επισυμβαίνουν στο φατνιακό οστό κατά την εφαρμογή ορθοδοντικών δυνάμεων σε γομφίους επιμυών που έχουν προηγουμένως πειραματικά καταστεί διαβητικοί, σε σύγκριση με βιολογικά φαινόμενα μετά από εφαρμογή αντίστοιχων δυνάμεων σε ζώα που δεν είναι διαβητικά.

Επιπρόσθετα, στις ιστολογικές αναλύσεις μπορούν να αξιολογηθούν και άλλες παράμετροι, όπως κυτταρικοί τύποι και ίνες σε διάφορα σημεία του περιοδοντίου, απώλεια πρόσφυσης, φλεγμονώδεις αντιδράσεις στο συνδετικό ιστό και το περιρρίζιο, αγγειοβρίθεια του περιοδοντίου, αποκατάσταση των

περιοδοντικών ιστών, βαθμός ενεργού απορρόφησης φατνιακού οστού (μέσω οστεκλαστών), δραστηριότητα οστεοβλαστών και πυκνότητες οστού και μυελού (Gaspersic et al. 2002, Galvao et al. 2003, Dumitresku et al. 2004, Leite et al. 2005, de Vasconcellos et al. 2006, de Almeida et al. 2007, Cetinkaya et al. 2008, Toker et al. 2008)

Τα ερευνητικά ερωτήματα που θα απαντηθούν μέσα από την έρευνα αυτή θα είναι τα ακόλουθα:

- Η ποιότητα και η σταθερότητα της ορθοδοντικής μετακίνησης σε νεαρά άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1
- Ποια η πιθανότητα ποιοτικής και ποσοτικής διαφοροποίησης του φατνιακού οστού κατά τη διάρκεια ορθοδοντικής μετακίνησης;
- Ποια η επίδραση του σακχαρώδους διαβήτη στον μετασχηματισμό και την ανακατασκευή του φατνιακού οστού μετά από ορθοδοντική μετακίνηση

Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται οι τρόποι μελέτης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 σε ζωικά πρότυπα (King 2012).

Χημικά	Στρεπτοζοτοκίνη ή αλλοιάνη
Αυτόματα με αυτοάνοσο μηχανισμό	Μη παχύσαρκα ποντίκια (NOD) Επιμύες Bio Breeding (BB) Επιμύες LEW.1AR1/-iddm
Γενετικά	Ποντίκια AKITA
Ιογενώς	Ιός Coxsackie B Ιός εγκεφαλομυοκαρδίτιδας Ιός Kiham επίμυων Ιός λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας (LCMV)

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

### Ζωϊκά πρότυπα

Δέκα έξι αρσενικοί επίμυες Wistar ηλικίας τριάντα ημερών θα χρησιμοποιηθούν στην παρούσα μελέτη. Τα ζώα θα διαιρεθούν σε δύο διαφορετικές ομάδες των οκτώ ζώων η κάθε μία.

Στην πρώτη ομάδα όλα τα ζώα θα καταστούν διαβητικά με τη μέθοδο πειραματικής πρόκλησης διαβήτη σε επίμυες που ακολουθείται στο Εργαστήριο Πειραματικής και Χειρουργικής Έρευνας του Πανεπιστημίου Αθηνών, μετά από ενδοφλέβια ένεση στρεπτοζοτοκίνης σε επίμυες. Στην δεύτερη ομάδα όλα τα ζώα θα είναι φυσιολογικά . Σε όλα τα ζώα και των δύο ομάδων θα εφαρμοσθεί ορθοδοντική δύναμη στον πρώτο δεξιό γομφίο της άνω γνάθου. Η δύναμη θα είναι 30gr και θα ασκείται με την εφαρμογή κλειστού ελικοειδούς ελατηρίου μεταξύ του πρώτου άνω δεξιού γομφίου και του δεξιού τομέα της άνω γνάθου, όπως ακριβώς περιγράφεται από τον Τσολάκη ( Εικόνα 1-3 ).

Τα ζωικά πρότυπα εξετάστηκαν κατά την άφιξη τους στο Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν. Χρηστέας» του Ιατρικού τμήματος του Πανεπιστημίου Αθηνών (Διευθύντρια: Δέσποινα Περρέα).

Οι επίμυες WISTAR ηλικίας 30 ημερών χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες με ίδιο αριθμό ζωικών προτύπων (8 επίμυες σε κάθε ομάδα) με τυχαία επιλογή (Εικόνα 4). Τα ζωικά πρότυπα παρέμειναν σε κλουβιά από ανοξείδωτο χάλυβα (Εικόνα 5) σε ομάδες των δύο ανά κλουβί (Gaspersic et al. 2002) με σταθερό κύκλο φωτισμού / σκότους (12 ωρών) έχοντας ελεύθερη πρόσβαση σε τυπική διατροφή εργαστηρίου (τροφή ανάπτυξης τις εταιρείας mucedola) και νερό βρύσης κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η θερμοκρασία του χώρου ρυθμίστηκε μεταξύ 18-22C και η σχετική υγρασία ήταν 55-66%. Τα ζωικά πρότυπα τοποθετήθηκαν σε κλουβιά ανοικτής βάσης (Σούμπλης 1993). Τα κλουβιά δεν περιείχαν κανενός είδους επίθεμα (Εικόνα 6) (Σούμπλης 1993) για να αποφευχθεί η ενσφήνωση υλικού στα ούλα κατά τη μάσηση. Το ερευνητικό πρωτόκολλο βρισκόταν σε συμφωνία με τις οδηγίες του Συμβουλίου της Ευρωπαϊκής Κοινότητας της 24<sup>ης</sup> Νοεμβρίου 1986 (86/609/EEC) και με τις κατευθυντήριες γραμμές του Συμβουλίου της Αμερικάνικης Κοινότητας Ψυχολογίας (1980). Το ερευνητικό πρωτόκολλο έχει εγκριθεί από την Επιτροπή Δεοντολογίας και Έρευνας του Οδοντιατρικού Τμήματος του Εθνικού και

Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, καθώς και από τη Διεύθυνση Κτηνιατρικής Υπηρεσίας της Νομαρχίας Αθηνών (αριθμός πρωτοκόλλου 4616/12-12-2011)). Καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος ελήφθησαν επαρκή μέτρα ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο πόνος και η δυσφορία των ζωικών προτύπων.

Έγινε σήμανση όλων των πειραματόζων στην ουρά ( Εικόνα 7) καθώς και μέτρηση του σωματικού τους βάρους. Κατόπιν ταξινομήθηκαν τυχαία σε δυο ισάριθμες ομάδες. Ομάδα ελέγχου υγιών πειραματόζων (control) και Ομάδα πειραματόζων που θα προκληθεί διαβήτης. Στην 2<sup>η</sup> ομάδα έγινε πρόκληση διαβήτη με ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης 60mg/kgr βάρους με σύριγγα ινσουλίνης (Εικόνα 8). Ακολούθησε η επιβεβαίωση του διαβήτη 24 ώρες μετά την χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης με μέτρηση του σακχάρου και νηστείας 8-10 ώρες, με λήψη αίματος από αγγείο στο πέλμα του ποδιού του πειραματόζου, με σακχαρόμετρο (Precision Xtra blood glucose) (Εικόνα 9). Στην ομάδα πλέον που είχε πιστοποιηθεί ο διαβήτης (> 126mg%), τοποθετηθήκαν ελατήρια με ολική αναισθησία (Εικόνα 10): 1. Προνάρκωση (σε αιθέρα) 2 καπάκια διαιθηλαιθέρα σε γυάλα, τοποθέτηση του πειραματόζου και αναμονή 2-3 λεπτά μέχρι να ηρεμήσει και να έχει αργές και σταθερές αναπνοές 2. Αμέσως μετά γίνεται χορήγηση ενδομυϊκά: Xylazine 1-5mg/kg και ketamine 50-100mg/kg ( Εικόνα 11).

Η πειραματική περίοδος θα διαρκέσει είκοσι οκτώ ημέρες. Την πρώτη ημέρα τα ζώα θα ζυγισθούν (Εικόνα 12) και στα ζώα της πρώτης ομάδας θα χορηγηθεί ενδοφλέβια ένεση στρεπτοζοτοκίνης για την πειραματική πρόκληση του διαβήτη. Την όγδοη μέρα θα εφαρμοστούν σε όλα τα ζώα και των δύο ομάδων οι ορθοδοντικές δυνάμεις στον πρώτο γομφίο της άνω γνάθου (Εικόνα 13-14 ) και θα ληφθούν ειδικές πωγονοβρεγματικές ακτινογραφίες με τη μέθοδο που περιγράφεται από τον Τσολάκη. Την εικοστή όγδοη μέρα του πειράματος θα θυσιαστούν με ευθανασία όλα τα ζώα και των δύο ομάδων (Εικόνα 15-16). Μετά την ευθανασία θα γίνει η μέτρηση του τελικού βάρους κάθε πειραματόζου. Θα ακολουθήσει ιστολογική και ιστοχημική εξέταση του φατνιακού οστού της περιοχής του πρώτου δεξιού γομφίου της άνω γνάθου κάθε ζώου χωριστά. Επίσης θα ληφθούν και ακτινογραφίες των γνάθων καθώς και αποτυπώματα και θα μετρηθούν οι αποστάσεις μεταξύ των άνω πρώτων γομφίων δεξιά και του κεντρικού τομέα δεξιά σε όλες τις ομάδες των επίμυων.



Κατά την ολοκλήρωση του πειράματος, πραγματοποιήθηκε ευθανασία όλων των επίμυων με συνδυασμό διαλύματος υδροχλωρικής κεταμίνης 200mg/kg βάρους σώματος (ενδομυικά) και διαλύματος πεντοθάλης 10% (ενδοπεριτοναϊκά).

Τέλος, έγινε λήψη του κρανίου αφού αφαιρέθηκε το δέρμα, η άνω γνάθος αφαιρέθηκε και παρασκευάστηκε και τοποθετήθηκαν για συντήρηση σε φορμόλη 10%. Επίσης ελήφθησαν αποτυπώματα των γνάθων με το ελατήριο και χωρίς αυτό και επίσης πάρθηκαν ακτινογραφίες.

Τα δείγματα αργότερα ξεπλύθηκαν σε τρεχούμενο νερό βρύσης, χωρίστηκαν στο δεξί και αριστερό ημιμόριο σε πρόσθια και οπίσθια περιοχή, τεμαχίζοντας κατά μήκος της μέσης γραμμής και βυθίστηκαν σε παραφίνη ( Εικόνα 17-22 ).

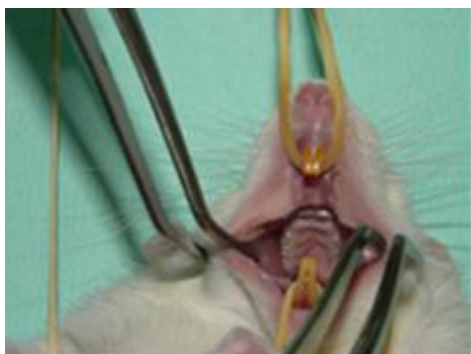
Μετά έγιναν ιστολογικές τομές στο εργαστήριο (Εικόνα 23) και ελήφθησαν φωτογραφίες οι οποίες στάλθηκαν για υπολογιστική ανάλυση εικόνας.



**Εικόνα 1.** Οι επίμυες



**Εικόνα 2.** Τοποθέτηση του ελατηρίου



**Εικόνα 3.** Το ελατήριο στο στόμα



**Εικόνα 4.** Δύο επίμυες τύπου Wistar στεγάζονται ανά κλουβί σε όλη τη διάρκεια του πειράματος



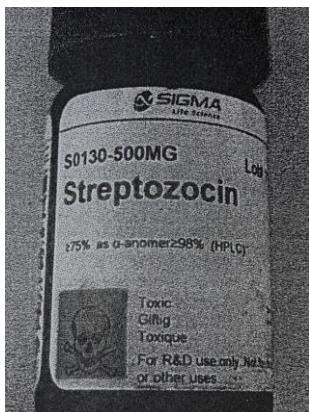
**Εικόνα 5.** Κλουβιά από ανοξείδωτο χάλυβα



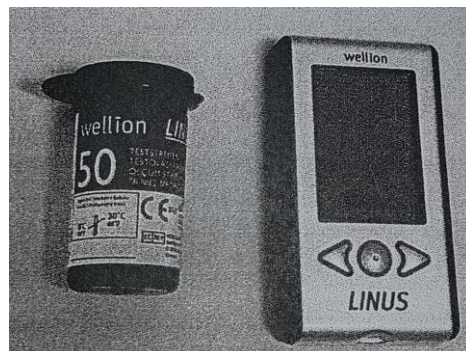
**Εικόνα 6.** Τα κλουβιά δεν περιείχαν κανενός είδους επίθεμα καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος.



**Εικόνα 7.** Επίμυς Wistar, όπου φαίνεται ο τρόπος αρίθμησης στην ουρά. Κοντά στο σώμα του επίμυ τοποθετούνται τα νούμερα από 1 έως 5 και στο τέλος της ουράς κάθε γραμμή αντιστοιχεί σε πεντάδα.



**Εικόνα 8.** Στρεπτοζοκίνη χρησιμοποιήθηκε για την πρόκληση του σακχαρώδη διαβήτη σε συγκέντρωση 60mg/kg



**Εικόνα 9.** Τα επίπεδα της γλυκόζης μετρήθηκαν καθημερινά με σακχαρόμετρο ( Precizion Xtra blood glucose ).



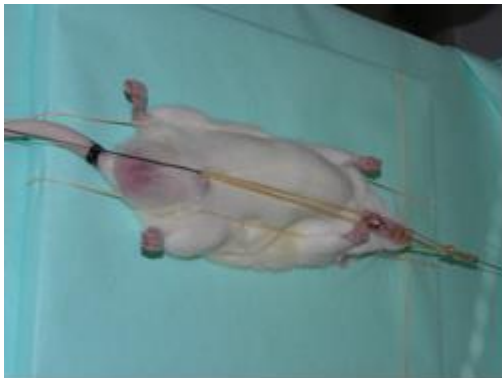
**Εικόνα 10** . Το ελατήριο στο στόμα ανάμεσα από τους άνω δεξιούς γομφίους



**Εικόνα 11**. Αναισθητικά που χρησιμοποιήθηκαν για προετοιμασία του επίμους .



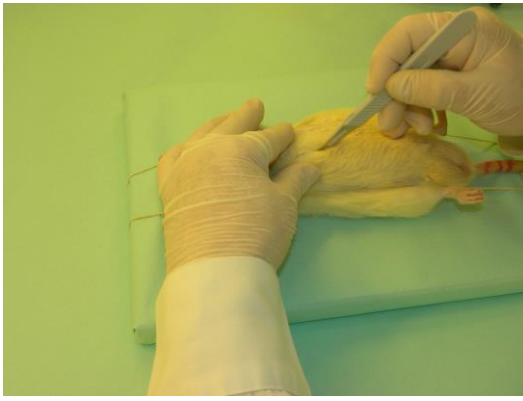
**Εικόνα 12**. Μέτρηση βάρους & τοποθέτηση σε γυάλα με αιθέρα



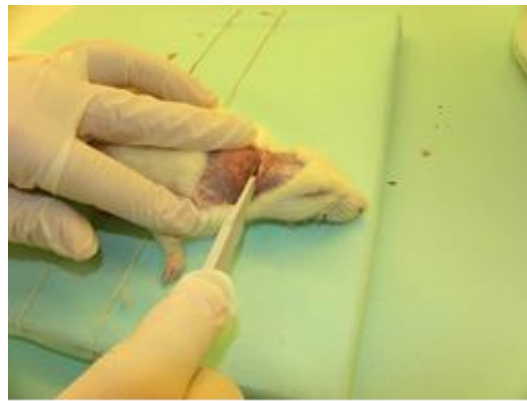
**Εικόνα 13**. Μετά την αναισθησία οι επίμους τοποθετήθηκαν στο χειρουργικό πεδίο



**Εικόνα 14**. Τοποθέτηση της ορθοδοντικής δύναμης με ελατήριο .



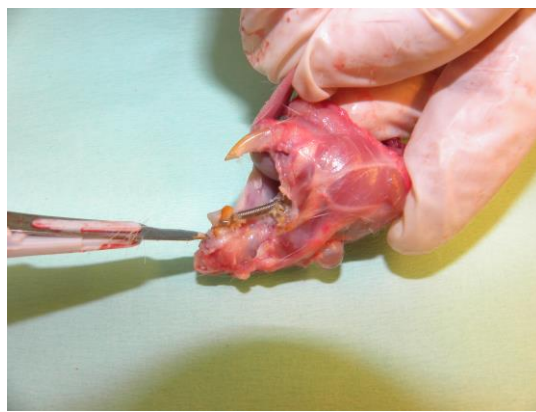
**Εικόνα 15.** Ολοκλήρωση του πειράματος



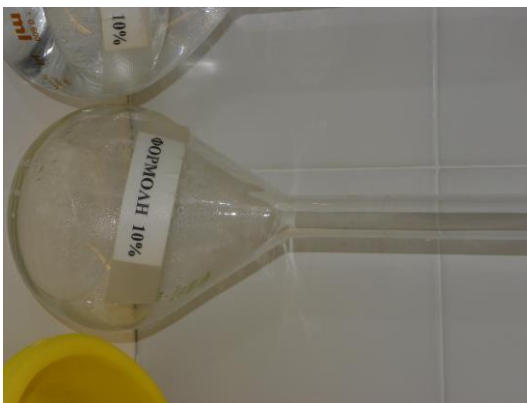
**Εικόνα 16.** Ευθανασία



**Εικόνα 17.** Διαχωρισμός της άνω γνάθου από την κάτω γνάθο



**Εικόνα 18.** Άνω και κάτω γνάθος



**Εικόνα 19.** Διάλυμα φορμόλης που παρασκευάστηκε



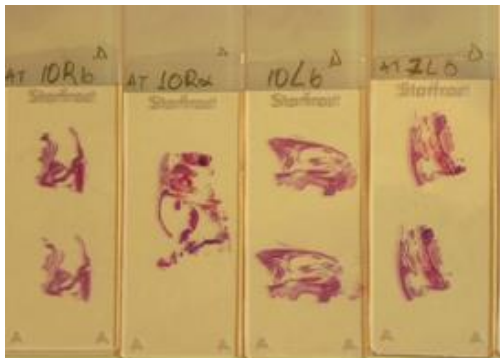
**Εικόνα 20.** Η άνω γνάθος τοποθετήθηκε σε διάλυμα 10% ουδέτερης φορμόλης



**Εικόνα 21.** Το ελατήριο στο στόμα



**Εικόνα 22.** Τα κουτιά αποθήκευσης



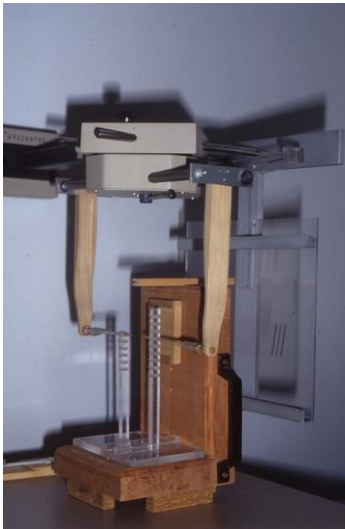
**Εικόνα 23.** Ιστολογικές τομές διαβητικών & υγιών επίμυων

## Κεφαλοστάτης και Μέθοδος Ακτινογραφίας

Πλάγιες και πωγωνοβρεγματικές κεφαλομετρικές ακτινογραφίες λαμβάνονταν κατά την αρχή και το τέλος της πειραματικής περιόδου χρησιμοποιώντας ακτινογραφικά πλακίδια συγκλείσεως της Kodak με χρόνο εκθέσεως 0,6 δευτερολέπτων και στοιχεία ακτινοβολίας 15 milliamperes και 70 kilovolts. Οι ακτινογραφίες λαμβάνονταν σε ειδικό κεφαλοστάτη, που πρωτοεπινοήθηκε από τον Behrents (1976), τροποποιήθηκε από τον Κατσαβριά στο Εργαστήριο Ορθοδοντικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και έχει περιγραφεί από τους Tsolakis και συν (1997) (Εικόνα 24).

Τα ζώα τοποθετούνταν στον προαναφερόμενο κεφαλοστάτη με τη μέθοδο που περιγράφεται από τον Τσολάκη (1993). Η ακτινογραφική πηγή, που χρησιμοποιήθηκε για τη λήψη των ακτινογραφιών, ήταν η πηγή του κεφαλομετρικού ακτινογραφικού μηχανήματος της Siemens, του Εργαστηρίου Ορθοδοντικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στον κεφαλοστάτη του οποίου ο ειδικός κεφαλοστάτης των ζώων.

Στο τέλος του πειράματος και αφού τα ζώα είχαν θυσιαστεί, διαχωριζόταν η κεφαλή από το υπόλοιπο σώμα. Μετά την αφαίρεση των μαλακών μορίων της κεφαλής, διαχωριζόταν η κάτω γνάθος από το σύμπλεγμα κρανίου - άνω γνάθου. Το σύμπλεγμα κρανίου - γνάθου τοποθετούνταν στον ειδικό προαναφερόμενο κεφαλοστάτη και λαμβάνονταν βρεγματο-ανωγναθικές ακτινογραφίες. Κατά τη λήψη όλων των ακτινογραφιών λαμβάνονταν ειδική



μέριμνα ώστε οι έξω ακουστικοί πόροι των κρανίων να βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο με τα πλάγια εξαρτήματα του κεφαλοστάτη που εισέρχονταν στους έξω ακουστικούς πόρους του ζώου. Όλα τα ακτινογραφικά πλακίδια εμφανίσθηκαν με το χέρι και χρησιμοποιήθηκε χρόνος εμφάνισης πέντε πρώτα λεπτά και χρόνος στερεώσεως οκτώ πρώτα λεπτά. Στη συνέχεια, τα ακτινογραφικά πλακίδια ξεπλένονταν για μια ώρα και στεγνώνονταν για τρεις ώρες.

**Εικόνα 24.** Κεφαλοστάτης πειραματόζωων

### Λήψη Αποτυπωμάτων και Κατασκευή Εκμαγείων

Αποτυπώματα από τα οδοντικά τόξα των κάτω γνάθων ελήφθησαν στο τέλος του πειράματος σε όλα τα ζώα χρησιμοποιώντας αποτυπωτικό υλικό Xantopren/Optosil σε ατομικά ακρυλικά δισκάρια που είχαν προηγουμένως κατασκευασθεί χρησιμοποιώντας κάτω γνάθους κρανίων αρουραίων ανάλογης ηλικίας. Τα εκμαγεία κατασκευάσθηκαν μετά από έγχυση γύψου moldano στα αποτυπώματα των οδοντικών τόξων των κάτω γνάθων των ζώων.

### Ανάλυση Ακτινογραφιών και Μετρήσεις

Η διαδικασία επεξεργασίας των ακτινογραφιών υλοποιήθηκε μέσα από την ψηφιακή ανάλυση τους. Αρχικά επιτυγχάνονταν η σάρωση (scanning) των ακτινογραφιών που λήφθηκαν κατά περιόδους από σαρωτή (scanner) EPSON EXPRESSION 1680 Pro σε υψηλό επίπεδο ανάλυσης 800 dpi (dots per inch = κουκίδες ανά ίντσα). Στη συνέχεια, γινόταν η επεξεργασία της ψηφιακής μορφής τους από κατάλληλες εφαρμογές. Στις βρεγματογοναθικές ακτινογραφίες εντοπίσθηκαν τα εξής **σημεία: Β** το πλέον εγγύς σημείο της μασητικής επιφάνειας του άνω δευτέρου δεξιού γομφίου και **Γ** το πλέον άπω σημείο της μασητικής επιφάνειας του άνω τρίτου δεξιού γομφίου. Με τη χρήση του προγράμματος Corel Draw 10 δημιουργήθηκε η **ευθεία Ε**, που ενώνει τα προαναφερόμενα σημεία και επεκτείνεται και στη μασητική επιφάνεια του άνω δεξιού γομφίου. Ο προσδιορισμός της μετακίνησης του πρώτου γομφίου (μέτρηση απόστασης μεταξύ

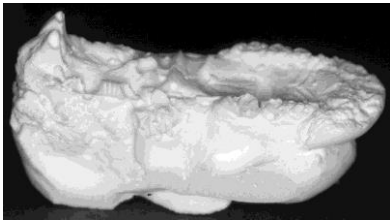


του σημείου Α, στο οποίο η ευθεία Ε τέμνει την άπω μασητική επιφάνεια του πρώτου άνω δεξιού γομφίου και του σημείου Β, στο οποίο η προαναφερόμενη ευθεία τέμνει την εγγύς μασητική επιφάνεια του δεύτερου άνω δεξιού γομφίου) έγινε μέσω των εργαλείων μέτρησης απόστασης του προγράμματος View box 2.60 (Halazonetis 1999)

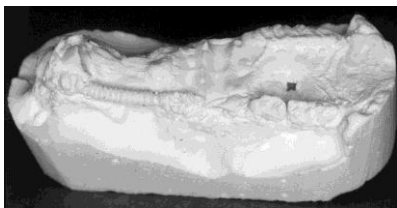
## ΕΥΡΗΜΑΤΑ.

### 1.Μακροσκοπικά ( Κλινικά ) Ευρήματα.

Μετά την ευθανασία των ζώων, παρασκευάστηκε η άνω γνάθος με τρόπο ώστε να



γίνουν μακροσκοπικές παρατηρήσεις, όπως επίσης και να ληφθούν αποτυπώματα της άνω γνάθου για λεπτομερέστερες παρατηρήσεις.



Από τις μακροσκοπικές παρατηρήσεις των άνω γνάθων αλλά και από τα αποτυπώματα των φραγμών, ήταν εμφανές ότι οι πρώτοι άνω δεξιά γομφίοι των επίμυων με σακχαρώδη διαβήτη είχαν μετακινηθεί περισσότερο σε σύγκριση με τους πρώτους άνω δεξιούς γομφίους των επίμυων που

δεν είχαν σακχαρώδη διαβήτη.



### 2.Ακτινογραφικά Ευρήματα.

Μετά την ψηφιοποίηση και ανάλυση των ακτινογραφιών μετρήθηκαν οι αποστάσεις μετακίνησης των άνω δεξιά πρώτων γομφίων σε όλους τους επίμυες και των δύο ομάδων.

Η μέση μετακίνηση του άνω δεξιού πρώτου στους φυσιολογικούς επίμυες απεικονίζεται στην εικόνα

**Εικόνα Α**

Α , ενώ η μέση μετακίνηση του άνω δεξιά

πρώτου γομφίου στους επίμυες που είχαν σακχαρώδη διαβήτη απεικονίζεται στην εικόνα Β.

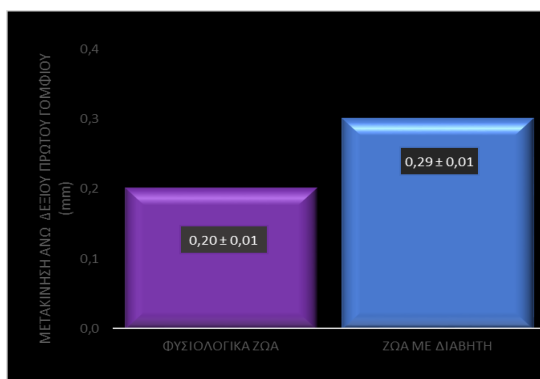


**Εικόνα Β**



Οι μέσες τιμές και σταθερές αποκλίσεις των μετρήσεων των μετακινήσεων (mm) μεταξύ των δύο ομάδων παρουσιάζεται στο Ιστόγραμμα 1.

Συγκρίνοντας τις μετρήσεις μετακίνησης των άνω δεξιά πρώτων γομφίων στους φυσιολογικούς και με σακχαρώδη διαβήτη επίμυες αποδείχθηκε πως υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μετρήσεις μετακίνησης με υψηλότερες τιμές στην ομάδα των επίμυων με σακχαρώδη διαβήτη.



**Ιστόγραμμα 1**

## ΠΙΝΑΚΑΣ Ι

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΣΩΝ ΤΙΜΩΝ ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΕΩΝ (mm) ΣΕ ΒΡΕΓΜΑΤΟΓΝΑΘΙΚΑ ΚΕΦΑΛΟΜΕΤΡΙΚΑ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑΞΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΖΩΩΝ (ΟΜΑΔΑ Α) ΚΑΙ ΖΩΩΝ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΗ (ΟΜΑΔΑ Β)									
	ΟΜΑΔΑ Α				ΟΜΑΔΑ Β				P
	Ελάχιστη τιμή μετακίνησης	Μέγιστη τιμή μετακίνησης	Μέση τιμή μετακίνησης	Σταθερή απόκλιση	Ελάχιστη τιμή μετακίνησης	Μέγιστη τιμή μετακίνησης	Μέση τιμή μετακίνησης	Σταθερή απόκλιση	
AB (mm)	0,186	0,223	0,206	0,01	0,271	0,321	0,294	0,01	***

## ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΕΙΚΟΝΑΣ

### Αρχές μορφομετρικών τεχνικών

Τα συστήματα ανάλυσης εικόνας προέκυψαν ως αποτέλεσμα της αδήριτης ανάγκης για ποιοτικότερους ελέγχους στα προϊόντα υψηλής μικροτεχνολογίας (transistors, microchips) στις αρχές της δεκαετίας του 80 στον κλάδο της Ηλεκτρονικομηχανικής. Προσφέρουν τη δυνατότητα ποσοτικοποίησης του ποιοτικού μέσω μιας ταχείας και ακριβούς εκτίμησης των μετρούμενων παραμέτρων. Οι μορφομετρικές αναλύσεις στο επίπεδο της παθολογικής ανατομικής και κυτταρολογίας αφορούν μετρήσεις απόλυτου αριθμού κυτταρικών χώρων (πχ πυρήνων) ή γεωμετρικών χαρακτηριστικών όπως διαμέτρων πυρήνων ή κυττάρων, λόγων διαμέτρων ή χώρων (N/C ratio), καθώς και πυκνομετρικές μελέτες (densitometry), όπου μετρώνται η έκταση και η οπτική πυκνότητα (βαθυχρωματικότητα) πυρηνικών ή κυτταροπλασματικών ιστοχημικών ή ανοσοιστοχημικών χρώσεων. Αναγνωρίζονται δύο ειδών συστήματα ανάλυσης εικόνας ανάλογα με την ανεξαρτησία της δραστηριότητάς τους: τα αυτόματα (full automated), τα οποία με ρομποτικούς μηχανισμούς και βάση τροποποιημένων μακροεντολών εκτελούν τη διαχείριση και μέτρηση των επιθυμούμενων χαρακτηριστικών με απόλυτα αυτόματοποιημένο τρόπο και εκείνα τα οποία χαρακτηρίζονται ως ημιαυτόματα (semi automated) στα οποία ο χειριστής-ιατρός επεμβαίνει αποκόπτοντας ή ενσωματώνοντας χώρους ενδιαφέροντος.

### Μέθοδος υπολογιστικής ανάλυσης εικόνας-Εφαρμογές

Σε κάθε ιστολογικό ή κυτταρολογικό πλακίδιο επιλέγονται αντιπροσωπευτικά πεδία υπό την επιθυμητή μεγέθυνση και υπό σταθερή ένταση φωτός και μετράται ο απόλυτος αριθμός των πυρήνων και η οπτική πυκνότητα (optical density) ή η ένταση της ανοσοιστοχημικής χρώσης (staining intensity) στα επιλεγμένα κυτταρικά υποσυστήματα (πχ μεμβράνη, κυτταρόπλασμα), αφού προηγουμένως κατασκευάζονται οι αντίστοιχες μακροεντολές δομημένες σε γλώσσα Basic για τον καθορισμό του χρωματικού εύρους (στην προκειμένη περίπτωση αποχρώσεις του καφέ λόγω DAB κατά το πρότυπο RGB (Red/Green/Blue). Η ψηφιοποιημένη εικόνα του μικροσκοπίου καταλαμβάνει

σταθερό πλαίσιο μέτρησης στην οθόνη του υπολογιστή ('' ενεργό κάδρο'' -active window) εκτάσεως 16848  $\mu\text{m}^2$  σε μεγέθυνση 40x, δηλ το  $\frac{1}{4}$  του οπτικού πεδίου του μικροσκοπίου. Κάθε εικονοστοιχείο (pixel) λαμβάνει μια τιμή του χρωματικού φάσματος, που αποτελεί τη συνισταμένη των προαναφερθέντων βασικών χρωμάτων. Το εύρος της οπτικής πυκνότητας στο συγκεκριμένο σύστημα καλύπτει το εύρος των τιμών από 0 (απόλυτο μαύρο ) έως 255 (απόλυτο λευκό). Κατ αυτό τον τρόπο μεταφράζεται σε κλινικό επίπεδο η συσχέτιση της έντασης της χρώσης (μειούμενες τιμές-βαθυχρωματικότητα) με τη βιολογική συμπεριφορά του νεοπλάσματος (διαφοροποίηση-σταδιοποίηση). Κατά τη διαδικασία της μέτρησης η αναλογική εικόνα του μικροσκοπίου φιλτράρεται ψηφιακά (σχηματισμός προσωρινού ή αποθηκευμένου ψηφιακού αρχείου τύπου jpeg ή TIFF) και μετά την ακινητοποίησή της, μέσω της προκατασκευασμένης μακροεντολής αποτυπώνονται οι χώροι της μέτρησης σημαινόμενοι με κάποιο χρώμα (π.χ κόκκινο), ώστε στο τελικό στάδιο, πριν δηλαδή σχηματισθεί η τελική κάρτα αποτελεσμάτων (τύπου Excel sheet), να επιτραπεί στο χειριστή η παρέμβαση μέσω ενσωμάτωσης ή αποκοπής χώρων ενδιαφέροντος, τους οποίους αγνόησε ή υπερεκτίμησε το σύστημα. Ο συνδυασμός σωστής μακροεντολής, ποιότητας χρωσμένου πλακιδίου (καθαρότητα- ειδικότητα ανοσοιστοχημικής χρώσης) και εμπειρίας του χρήστη μειώνουν δραματικά το στατιστικό σφάλμα (<5%).

Εμπορικά διαθέσιμη απαντάται μια ευρεία ποικιλία συστημάτων (ημιαυτόματων και αυτοματοποιημένων) τα οποία χαρακτηρίζονται πλέον από υψηλή ποιότητα τεχνικών χαρακτηριστικών και υπολογιστικής δύναμης (hardware) όσο και από ισχυρά λογισμικά (software). Τα τελευταία επιτρέπουν στον αναλυτή να κατασκευάζει μακροεντολές (macros) με βάση τις ειδικού τύπου απαιτήσεις μετρήσεων περιλαμβάνοντας γεωμετρικές και πυκνομετρικές παραμέτρους που να ανταποκρίνονται και προσαρμόζονται στα καταγεγραμμένα δεδομένα και στα ζητούμενα της ανάλυσης. Στα αυτοματοποιημένα-ρομποτικά συστήματα απαιτείται περισσότερη προσοχή από τον χειριστή-αναλυτή καθώς το σύστημα αναφέρεται σε απόλυτα τεχνικές και αριθμητικές παραμέτρους και δεν έχει την αφαιρετική ιδιότητα και ικανότητα του ανθρώπινου εγκεφάλου ώστε να διακρίνει αντικείμενα ενδιαφέροντος που δεν οριοθετούνται από αυτές. Επιπρόσθετα, η χρώση αυτών, η φωτεινότητα, το μη χαρτογραφημένο και αποτυπωμένο ηλεκτρονικά σχήμα τους

είναι τεχνικές παράμετροι που δυνητικά δημιουργούν αρνητικές προϋποθέσεις μετρήσεων αυξάνοντας την αβεβαιότητα της τελικής υπολογιστικής ανάλυσης. Γι αυτό το λόγο η αλληλεπίδραση χειριστή-συστήματος και η εποπτεία που αυτός ασκεί σε αυτό είναι μείζονος σημασίας για την ευόδωση σωστών μετρήσεων και αντικειμενικής εκτίμησης των αναλυόμενων μορφολογικών και πυκνομετρικών χαρακτηριστικών.

### **Ψηφιακή ανάλυση γεωμετρικών χαρακτηριστικών**

#### **Υπόδειγμα μέτρησης χώρων ανάπτυξης οστεοκυτταρικής δραστηριότητας**

Εφαρμόστηκε πρωτόκολλο ψηφιακής ανάλυσης εικόνας σε υπόστρωμα πλακιδίων με ιστούς πειραματόζωων. Σε ιστικές τομές οδόντων χρωσμένων ιστοχημικά με ηωσίνη-αιματοξυλίνη (H&E) και σε πέντε (n=5) περιοχές ανά περιστατικό μετρήθηκαν γεωμετρικές παράμετροι περιλαμβάνοντας έκταση οστεοκυτταρικής αντίδρασης (area εκφρασμένη σε  $\mu\text{m}^2$ ), βαθμός κυκλικότητας της περιγεγραμμένης περιοχής (aspect ratio) καθώς και απόλυτος αριθμός νεοφυών οστεοκυττάρων εντός των περιγεγραμμένων περιοχών (number of circular objects). Επιπρόσθετα, με στόχο τη σύγκριση των δύο ομάδων περιστατικών (total, n=11) δηλ. των φυσιολογικών (controls, n=4) καθώς και των πασχόντων διαβητικών (abnormal, n=7) υπολογίστηκε η πυκνότητα % των αναδυόμενων οστεοκυττάρων εντός των αντίστοιχων περιγεγραμμένων περιοχών.

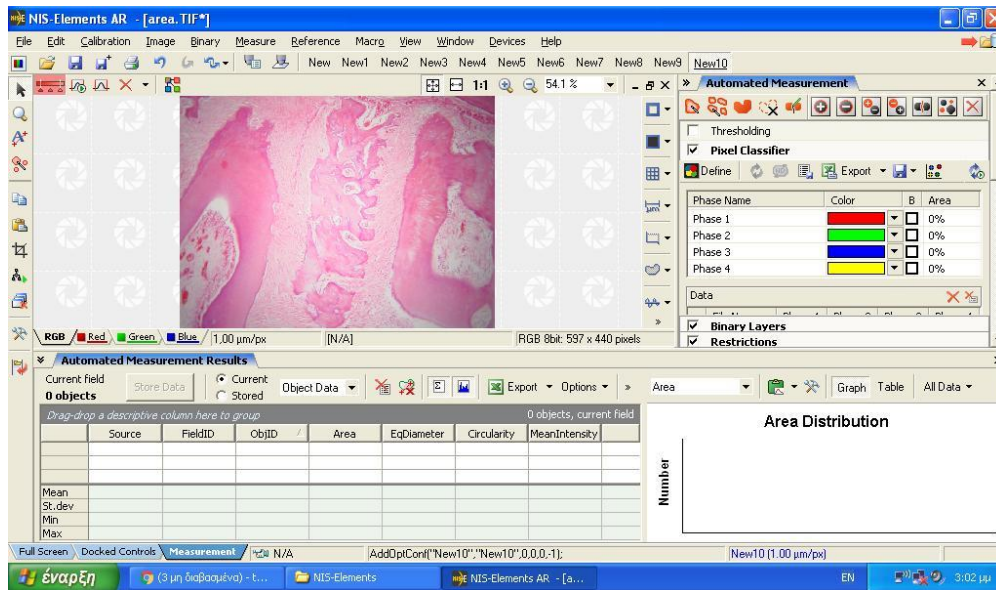
Σε σταθερό πλαίσιο (ψηφιακό κάδρο) ενσωματώθηκαν επαναληπτικά τα αρχεία των ψηφιακών μικροφωτογραφιών (snapshots in \*TIFF format). Κάθε εξεταζόμενη βάση δεδομένων περιείχε 4 ψηφιακές μικροφωτογραφίες: μία με αυθεντική μεγέθυνση x100 αποτυπώνοντας την ολότητα του εξεταζόμενου χώρου της οστεοκυτταρικής αντίδρασης και τρεις με αυθεντική μεγέθυνση x400 εστιασμένες στις πυκνότερες περιοχές της οστεοκυτταρικής αντίδρασης. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με σύστημα (hardware): Intel Pentium, Digital Camera, Sony (1600x1200), Microscope Olympus CX-31, και με λογισμικό (software): Windows XP/NIS-Elements Software AR v3.0, Nikon Corp, Tokyo, Japan.

Στις μετρήσεις ρυθμίστηκαν παράμετροι προαναλυτικοί όπως σταθερή φωτεινότητα ψηφιακών εικόνων σε συγκεκριμένο πλαίσιο καθώς και σε

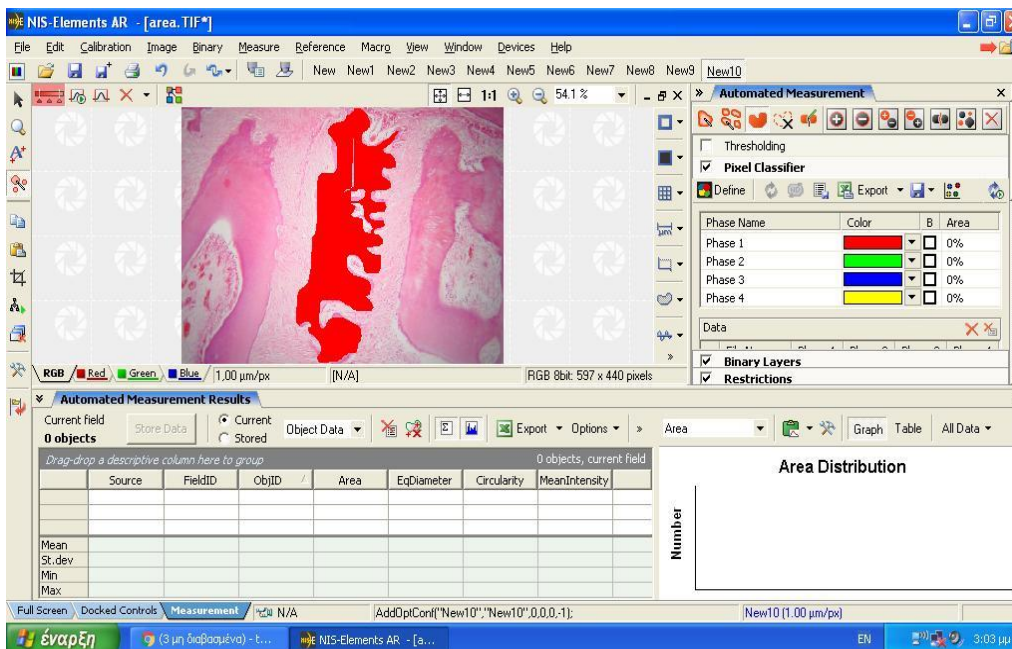
συγκεκριμένο χρωματικό φάσμα (ιώδες προς κόκκινο) λόγω της σταθερής ιστοχημικής χρώσης. Με ψηφιακό «πινέλο» πραγματοποιήθηκε η χαρτογράφηση και περιγραφή των χώρων οστεοκυτταρικής δραστηριότητας, ενώ στις αριθμητικές μετρήσεις περιγράφηκαν αυτόματα και επικουρικά ημιαυτόματα οι κυκλοτερείς χώροι των αναδυόμενων οστεοκυττάρων. Με βάση τις ψηφιακές αποτυπώσεις των πλακιδίων κατασκευάστηκαν προσωρινές μακροεντολές (temporary macros) για τον υπολογισμό των γεωμετρικών και αριθμητικών χαρακτηριστικών. Οι μετρήσεις κατά την ολοκλήρωσή τους αποθηκεύτηκαν σε αρχεία πινάκων excel και ενσωματώθηκαν σε ένα ενιαίο αντίστοιχο αρχείο ώστε να αποτελέσουν κατάλληλο υπόστρωμα για την περαιτέρω στατιστική ανάλυση. Συγκεντρωτικά, συγκροτήθηκαν 220 μετρήσεις επιμερισμένες ανά περιοχή οδόντος (n=5) ανά περιστατικό.

Τα στάδια της ψηφιακής ανάλυσης σχηματικά περιέλαβαν τα εξής:

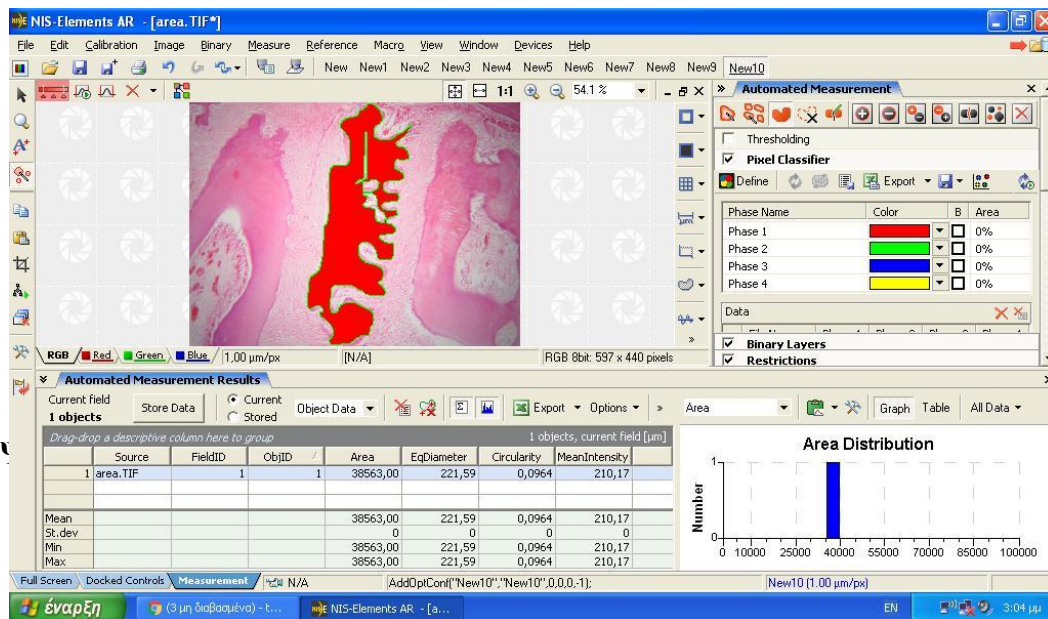
1. Εισαγωγή της ψηφιακής εικόνας στο πλαίσιο μετρήσεων



2. Ημιαυτόματη – μέσω μακροεντολής- περιχαρακωση των χώρων ενδιαφέροντος και συμπαγής χρώση της εξετασθείσας περιοχής.

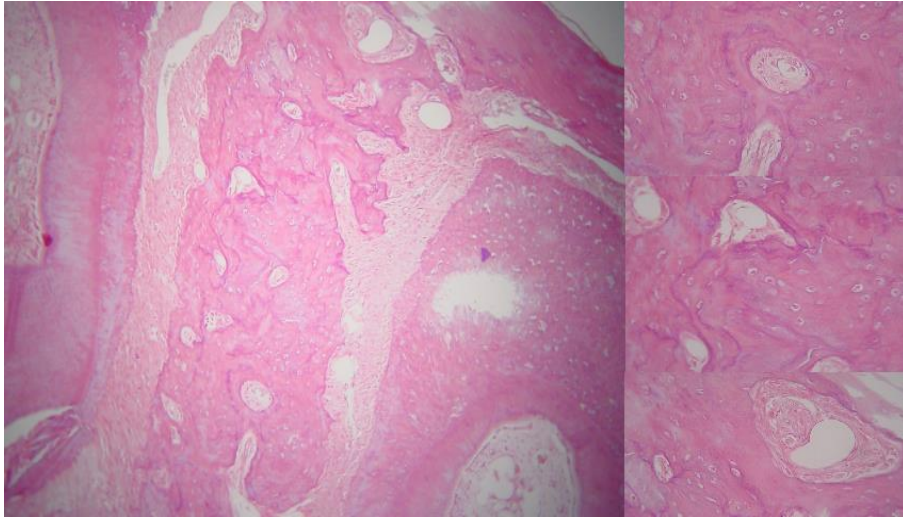


3. Αυτόματη μέτρηση της περιγεγραμμένης και χρωσμένης έκτασης και έκφραση της (area) σε  $\mu\text{m}^2$  ( $1. \mu\text{m}^2/\text{px}$ ). Παράλληλα, αυτόματος προσδιορισμός της διαμόρφωσης της μετρούμενης περιοχής ως αντικείμενο (object circularity/aspect ratio) ) Δεδομένα αποθηκευμένα σε αρχείο πίνακα excel.

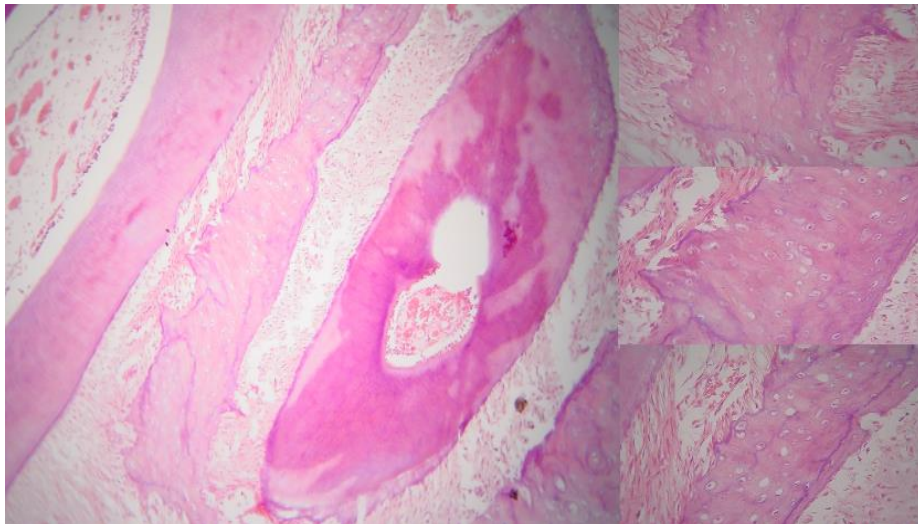


**ΕΙΚΟΝΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ (ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΑ)**

**7R (DIABETIC RIGHT)**

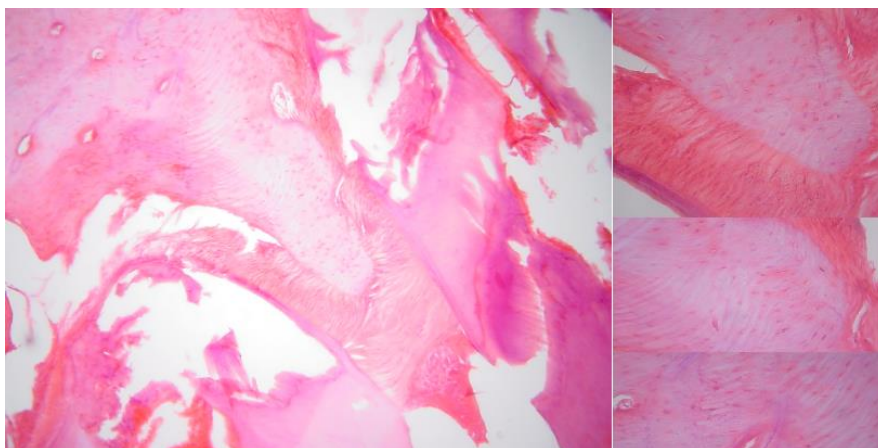


**8L (CONTROL LEFT)**





## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ



**Υπόθεση:** Είναι η οστεοκυτταρική δραστηριότητα διαφορετική σε διαβητικά ποντίκια σε σχέση με μη διαβητικά;

Επειδή το δείγμα ήταν μικρό κάναμε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις από διάφορα μέρη της γνάθου των ποντικών. Αυτό μας δημιουργεί πρόβλημα στο στατιστικό μοντέλο που θα χρησιμοποιήσουμε διότι οι τιμές του δείγματος δεν είναι πλέον ανεξάρτητες, αλλά σχετιζόμενες (correlated), οπότε μια απλή μέθοδος όπως αυτή της δοκιμασίας t (independent t-test) για τον έλεγχο της υπόθεσης δεν ενδείκνυται.

Υπάρχουν δύο προσεγγίσεις [Aathira R and Jain V, 2014]. Η πρώτη είναι η εύρεση του στατιστικού μέσου όρου των οστεοκυττάρων ανά ποντίκι και έπειτα την εκτέλεση της δοκιμασίας t (t-test) ανάμεσα στις ομάδες των διαβητικών και μη ποντικών. Το αρνητικό της διαδικασίας αυτής είναι ότι κατά την εύρεση του μέσου όρου χάνουμε πληροφορία για το δείγμα. Η εναλλακτική προσέγγιση, την οποία και χρησιμοποιήσαμε, είναι η χρήση «Μεικτών Μοντέλων» (Mixed Models)

Το μοντέλο:

Το μοντέλο που θα εξετάσουμε είναι το εξής Γραμμικό Μεικτό Μοντέλο. Στο σύστημα ορίζουμε σαν οστεοκυτταρική δραστηριότητα τον αριθμό των οστεβλαστών.

(Linear Mixed Model σε μορφή πινάκων):

$$y = \alpha X + \beta Z + \varepsilon \quad \text{όπου}$$

$y$ : οι παρατηρήσεις μας

$\alpha$ : οι συντελεστές των σταθερών επιδράσεων (*fixed effects*),

$X$ : οι σταθερές επιδράσεις (στην περίπτωσή μας το *status* των ποντικών και μια σταθερή επίδραση (*intersept*),

$Z$ : οι τυχαίες επιδράσεις (*random effects*)(στην περίπτωσή μας η περιοχή της γνάθου απ' όπου πήραμε τη μέτρηση,

$\beta$ : οι συντελεστές των τυχαίων επιδράσεων

$\varepsilon$ : τα υπόλοιπα (*residuals*)

με τις υποθέσεις ότι

$$\beta \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{G}) \quad \text{και} \quad \varepsilon \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{R})$$

Ο πίνακας  $\mathbf{R}$  έχει τη μορφή  $\mathbf{R} = \sigma^2 \mathbf{I}$ , όπου  $\mathbf{I}$  ο μοναδιαίος πίνακας, ενώ η μορφή του πίνακα συνδιακύμανσης  $\mathbf{G}$  ποικίλει αναλόγως την υπόθεση που θα ακολουθήσει κανείς για τη συνδιακύμανση των παρατηρήσεων εντός των τυχαίων επιδράσεων (*within-subjects covariance*) [2]. Ο υπολογισμός των εκτιμητριών γίνεται με την μέθοδο της «Υπολειπόμενης Μέγιστης Πιθανοφάνειας» (REsidual Maximum Likelihood – REML). Η μέθοδος αυτή έχει το πλεονέκτημα ότι χειρίζεται και την πιθανότητα ακραίων παρατηρήσεων.

**Στατιστική Ανάλυση** (έγινε με τη χρήση του υπολογιστικού πακέτου SPSS):

Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήσαμε τις μεταβλητές «CODE» (κατηγορική) που δηλώνει τον κωδικό κάθε ποντικιού, «STATUS» (κατηγορική) που δηλώνει το αν το ποντίκι είναι διαβητικό ή όχι και παίρνει τιμές «0» για τα μη διαβητικά και «1» για τα διαβητικά, «JBP» (κατηγορική) που δηλώνει το μέρος της γνάθου από όπου μετρήσαμε τον αριθμό των οστεοκυττάρων και παίρνει τις τιμές

«1», «2», «3», «4» και «5» που αντιστοιχούν στις περιοχές A, B, C, D και E της γνάθου και «NofOst» (ποσοτική) που είναι ο αριθμός οστεοκυττάρων που μετρήθηκαν.

### 1) Έλεγχος υπόθεσης κανονικότητας

Πρώτα θα εξετάσουμε την κανονικότητα (normality) των μετρήσεων τόσο συνολικά όσο και ομαδοποιημένα κατά τις σταθερές και τυχαίες επιδράσεις.

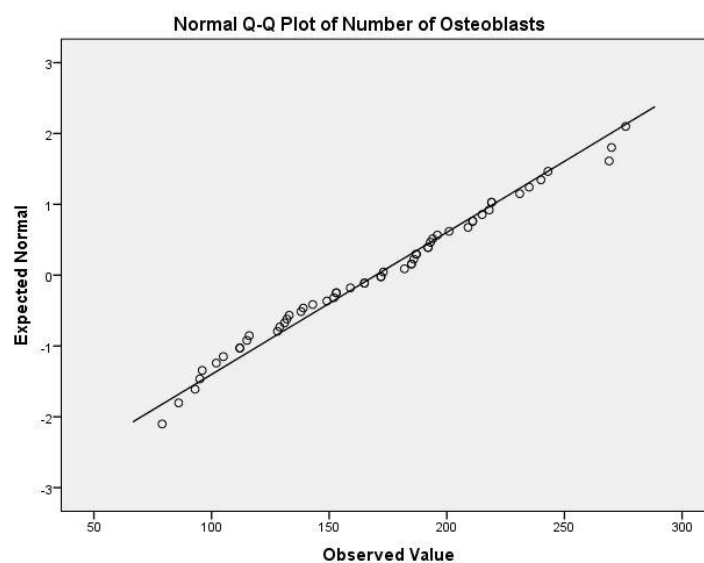
#### A. Συνολικά

**Tests of Normality**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Number of Osteoblasts	.074	55	.200 <sup>*</sup>	.978	55	.418

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction



Από τη δοκιμασία κανονικότητας Sharipo-Wilk συμπεραίνουμε ότι τα δεδομένα ακολουθούν κανονική κατανομή συνολικά ( $p\text{-value} = 0.418 > 0.05$ )

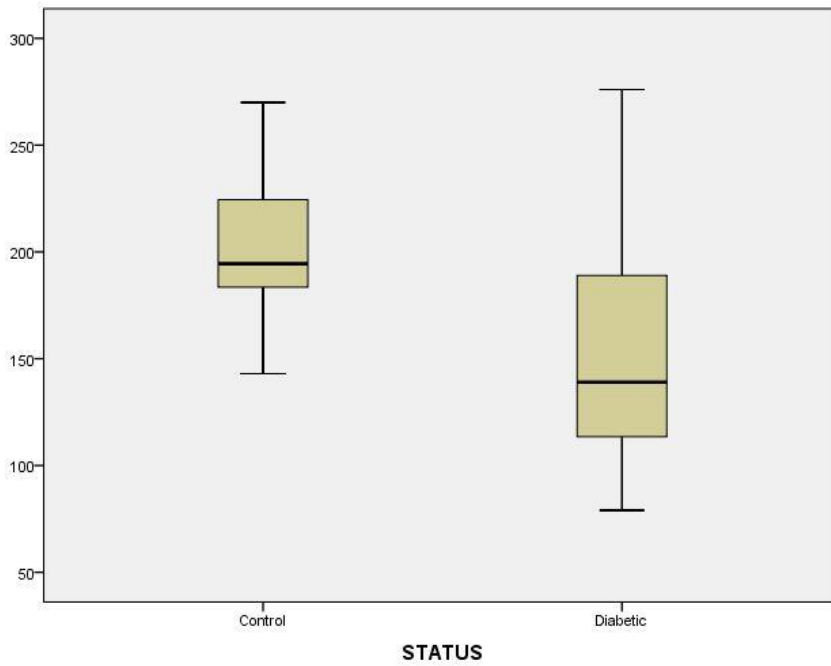
#### B. Ομαδοποιημένα κατά «STATUS»

**Tests of Normality**

	STATUS	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Number of Osteoblasts	Control	.133	20	.200 <sup>*</sup>	.954	20	.435
	Diabetic	.113	35	.200 <sup>*</sup>	.954	35	.152

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction



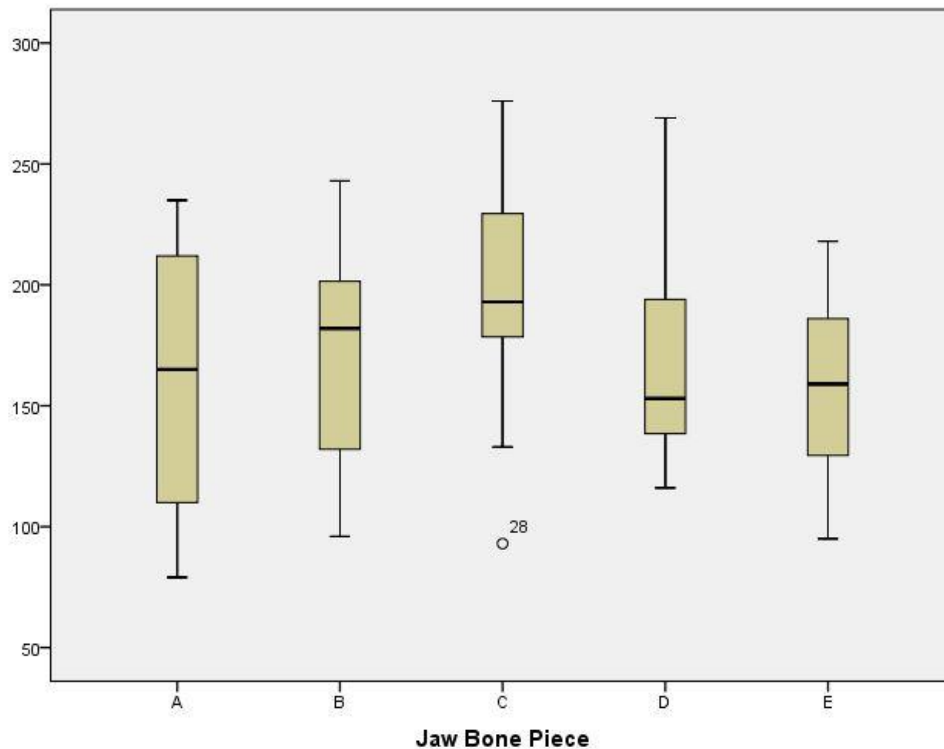
Από τη δοκιμασία κανονικότητας Shapiro-Wilk συμπεραίνουμε ότι τα δεδομένα ακολουθούν κανονική κατανομή ανά τιμή της μεταβλητής «STATUS» (p-value = 0.435 > 0.05 & p-value = 0.152 > 0.05)

Γ. Ομαδοποιημένα κατά “JBP”

		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
Jaw Bone Piece		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Number of Osteoblasts	A	.178	11	.200 <sup>*</sup>	.921	11	.327
	B	.145	11	.200 <sup>*</sup>	.941	11	.533
	C	.154	11	.200 <sup>*</sup>	.957	11	.738
	D	.184	11	.200 <sup>*</sup>	.909	11	.235
	E	.187	11	.200 <sup>*</sup>	.959	11	.754

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction



Από τη δοκιμασία κανονικότητας Shapiro-Wilk συμπεραίνουμε ότι τα δεδομένα ακολουθούν κανονική κατανομή ανά τιμή της μεταβλητής «JBP» ( $p$ -values  $>0.05$ ). Για αυτήν την περίπτωση παρατηρούμε επιπλέον ότι υπάρχει παρατήρηση εκτός του box-plot για την περιοχή C, πράγμα που ενισχύει την απόφασή μας για υπολογισμό των εκτιμητριών μέσω της μεθόδου REML.

## 2) Εύρεση των συντελεστών των σταθερών επιδράσεων

Η στατιστική μέθοδος του «Γραμμικού Μεικτού Μοντέλου» πραγματοποιήθηκε αρκετές φορές για διάφορες μορφές του πίνακα συνδιακύμανσης **G**. Από τα αποτελέσματα των κριτηρίων πληροφορίας προκύπτει ότι η μορφή που κάνει καλύτερη προσέγγιση των παρατηρήσεων (έχουν την μικρότερη τιμή για τις διάφορες μορφές) είναι αυτή της «Variance Components» (για περισσότερες πληροφορίες στο [Chuck Kincaid, «Guidelines for selecting the covariance structure in mixed model analysis»])

**Information Criteria<sup>a</sup>**

-2 Restricted Log Likelihood	556.200
Akaike's Information Criterion (AIC)	560.200
Hurvich and Tsai's Criterion (AICC)	560.440
Bozdogan's Criterion (CAIC)	566.141
Schwarz's Bayesian Criterion (BIC)	564.141

The information criteria are displayed in smaller-is-better form.

a. Dependent Variable: Number of Osteoblasts.

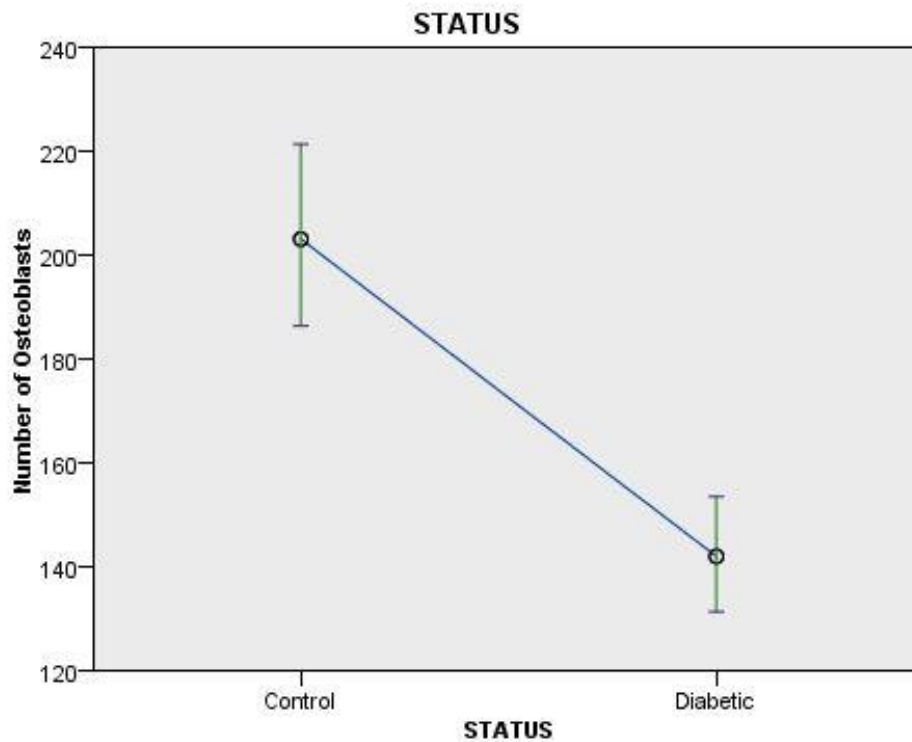
Από την ανάλυση προκύπτει ο παρακάτω πίνακας αποτελεσμάτων για τις σταθερές επιδράσεις του μοντέλου

**Estimates of Fixed Effects<sup>a</sup>**

Parameter	Estimate	Std. Error	df	t	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Intercept	203.000000	10.413834	16.426	19.493	.000	180.970118	225.029882
STATUS	-52.057143	11.917779	49	-4.368	.000	-76.006817	-28.107469

a. Dependent Variable: Number of Osteoblasts.

Από τον πίνακα συμπεραίνουμε ότι η μέση τιμή των οστεοκυττάρων είναι μικρότερος κατά 52.06 στην περίπτωση που το ποντίκι είναι διαβητικό με μεγάλη στατιστική σημαντικότητα (Estim.= -52.06, t = -4.368, p-value<0.001)



3) Έλεγχος κανονικότητας των υπολοίπων (residuals)

A. Συνολικά

**Tests of Normality**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Residuals	.116	55	.064	.968	55	.153

a. Lilliefors Significance Correction

B. Ομαδοποιημένα κατά «STATUS»

**Tests of Normality**

	STATUS	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Residuals	Control	.132	20	.200*	.968	20	.716
	Diabetic	.114	35	.200*	.961	35	.242

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

### Γ. Ομαδοποιημένα κατά «JBP»

#### Tests of Normality

Jaw Bone Piece	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Residuals A	.197	11	.200*	.912	11	.261
B	.132	11	.200*	.947	11	.601
C	.192	11	.200*	.954	11	.695
D	.203	11	.200*	.901	11	.191
E	.181	11	.200*	.959	11	.757

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Από τους παραπάνω πίνακες αποτελεσμάτων διαπιστώνουμε ότι τα υπόλοιπα ακολουθούν κανονική κατανομή όπως υποθέτει το μοντέλο που χρησιμοποιήσαμε.

#### 4) Συμπεράσματα

Από την στατιστική ανάλυση των δεδομένων προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην οστεοκυτταρική δραστηριότητα μεταξύ των διαβητικών ποντικών και των μη και μάλιστα στα διαβητικά ποντίκια είναι μικρότερη. Επιπλέον από τον έλεγχο των υποθέσεων του μοντέλου που κάναμε καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι αυτές εκπληρούνται, οπότε ενισχύεται η εγκυρότητα του μοντέλου που χρησιμοποιήσαμε.

CODE	STATUS	AGE	A-area	A-circularity	A-Osteoblasts	A-O/A	B-area	B-circularity	B-Osteoblasts	B-O/A	C-area	C-circularity	C-Osteoblasts	C-O/A
11L	Control αριστερά	8 εβδομάδων	90853	0,4532	215		63445	0,178	187	0,294	596299	0,2107	185	0,021
4R	Control δεξιά	8 εβδομάδων	130222	0,6579	172	0,13	62576	0,3777	243	0,388	924461	0,4653	270	0,029
5R	Διαβητικό δεξιά	8 εβδομάδων	430357	0,2288	115	0,026	182864	0,3256	192	0,104	876620	0,0943	276	0,031
7R	Διαβητικό δεξιά	8 εβδομάδων			86				112		1037503	0,2177	219	0,021
8R	Διαβητικό δεξιά	8 εβδομάδων	37633	0,301	209	0,555	171629	0,2711	211	0,122	761612	0,1464	194	0,025
12 R	Διαβητικό δεξιά	8 εβδομάδων			105				96		40109	0,0676	93	0,231
13R	Διαβητικό δεξιά	8 εβδομάδων	139949	0,1206	165	0,117	182010	0,4267	152	0,083	1019521	0,2142	133	0,013
14R	Διαβητικό δεξιά	8 εβδομάδων	111290	0,2977	79	0,07	116787	0,1167	102	0,08	1312155	0,4399	186	0,014
6L	Control αριστερά	8 εβδομάδων	118268	0,3293	235	0,198	113030	0,2464	231	0,204	158921	0,1428	193	0,121
7L	Διαβητικό αριστερά	8 εβδομάδων			219				153		1763884	0,3572	240	0,013
8L	Control αριστερά	8 εβδομάδων	36878	0,347	143	0,387	79214	0,144	182	0,229	46784	0,239	172	0,367



CODE	STATUS	AGE	D-area	D-circularity	D-Osteblasts	D-O/A	E-area	E-circularity	E-Osteblasts	E-O/A
11 L	Control αριστερά	8 εβδομάδων	88388	0,1984	196	0,15	44178	0,2572	187	0,278
4R	Control δεξιά	8 εβδομάδων	106866	0,247	165	0,154	44191	0,2367	218	0,16
5R	Διαβητικό δεξιά	8 εβδομάδων	108398	0,0865	153	0,141			112	
7R	Διαβητικό δεξιά	8 εβδομάδων	55847	0,2871	149	0,266	65151	0,1551	159	0,244
8R	Διαβητικό δεξιά	8 εβδομάδων	97675	0,178	139	0,142	54319	0,271	131	0,241
12R	Διαβητικό δεξιά	8 εβδομάδων			116				95	
13R	Διαβητικό δεξιά	8 εβδομάδων	121227	0,088	192	0,158			173	
14R	Διαβητικό δεξιά	8 εβδομάδων	116751	0,145	138	0,118	56786	0,157	128	0,225
6L	Control αριστερά	8 εβδομάδων	71795	0,0803	269	0,374	71649	0,2104	185	0,258
7L	Διαβητικό αριστερά	8 εβδομάδων	98789	0,091	129	0,13	86557	0,211	132	0,152
8L	Control αριστερά	8 εβδομάδων	91399	0,2033	211	0,23	145357	0,1788	201	0,138



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα ευρήματα της εργασίας αυτής προκύπτουν τα πιο κάτω συμπεράσματα:

1. Τα πειραματόζωα μας κατέστησαν διαβητικά, με πρόκληση διαβήτη χορηγώντας στρεπτοζοτοκίνη. Ο διαβήτης επιβεβαιώθηκε με μέτρηση σακχάρου.
2. Το ελατήριο παρέμεινε στο στόμα και των δύο ομάδων επί δύο εβδομάδες
3. Μειωμένη οστεοκυτταρική δραστηριότητα στατιστικώς σημαντική στην ομάδα των διαβητικών πειραματόζωων σε αντίθεση με τα υγιή.
4. Το φατνιακό οστό στα διαβητικά ζώα είναι οστεοπορωτικό
5. Μεγαλύτερη μετακίνηση των γομφίων στα διαβητικά πειραματόζωα
6. Η υπολογιστική ανάλυση εικόνας που χρησιμοποιήσαμε σε μοντέλο ανάλυσης εικόνας είναι έγκυρη



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τις τελευταίες δεκαετίες, ο αριθμός των ενηλίκων και των παιδιών με σοβαρά χρόνια προβλήματα υγείας έχει αυξηθεί, ειδικά όσον αφορά στις περιπτώσεις του σακχαρώδους διαβήτη. Το 2000, ο αριθμός των διαβητικών στον κόσμο ήταν περίπου 171 εκατομμύρια [American Diabetes Association, 2001]. Η πρόβλεψη για το 2030 είναι ότι η ασθένεια θα φθάσει τα 366 εκατομμύρια ανθρώπων, κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες. Λόγω της μεγαλύτερης διάρκειας ζωής που απολαμβάνει ο παγκόσμιος πληθυσμός τώρα και με την πρόοδο της ιατρικής που σχετίζεται με το διαβήτη, είτε έχουν λάβει διάγνωση είτε όχι, οι ασθενείς αποζητούν όλο και πιο συχνά οδοντιατρικές υπηρεσίες.

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να μελετηθεί η πιθανή διαφοροποίηση των βιολογικών φαινομένων που επισυμβαίνουν στο φατνιακό οστό κατά την εφαρμογή ορθοδοντικών δυνάμεων σε γομφίους επιμυών που έχουν προηγουμένως πειραματικά καταστεί διαβητικοί, σε σύγκριση με βιολογικά φαινόμενα μετά από εφαρμογή αντίστοιχων δυνάμεων σε ζώα που δεν είναι διαβητικά.

Δέκα έξι αρσενικοί επίμυες Wistar χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη και τα ζώα θα διαιρέθηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα τα ζώα θα καταστάθηκαν διαβητικά μετά από ενδοφλέβια ένεση στρεπτοζοτοκίνης ενώ στη δεύτερη ομάδα όλα τα ζώα θα ήταν φυσιολογικά. Σε όλα τα ζώα και των δύο ομάδων θα εφαρμόσθηκε ορθοδοντική δύναμη 30gr στον πρώτο δεξιό γομφίο της άνω γνάθου με την εφαρμογή κλειστού ελικοειδούς ελατηρίου.

Τα ζώα παρέμειναν σε κλουβιά από ανοξείδωτο χάλυβα, ανοικτής βάσης με κανενός είδους επίθεμα και σε ομάδες των δύο ανά κλουβί με σταθερό κύκλο φωτισμού/σκότους, έχοντας ελεύθερη πρόσβαση σε τυπική διατροφή εργαστηρίου και νερό βρύσης. Η θερμοκρασία του χώρου ρυθμίστηκε μεταξύ 18-22C και η σχετική υγρασία ήταν 55-66%. Καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος ελήφθησαν επαρκή μέτρα ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο πόνος και η δυσφορία των ζωικών προτύπων.

Έγινε σήμανση όλων των πειραματόζωων στην ουρά καθώς και μέτρηση του σωματικού τους βάρους. Στην 2<sup>η</sup> ομάδα έγινε πρόκληση διαβήτη με χορήγηση

στρεπτοζοτοκίνης. Ακολούθησε η επιβεβαίωση του διαβήτη 24 ώρες μετά την χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης με μέτρηση του σακχάρου και νηστείας 8-10 ώρες, με λήψη αίματος από αγγείο στο πέλμα του ποδιού του πειραματόζωου, με σακχαρόμετρο. Στην ομάδα πλέον που είχε πιστοποιηθεί ο διαβήτης, τοποθετηθήκαν ελατήρια με ολική αναισθησία: Έγινε προνάρκωση χρησιμοποιώντας αιθέρα και 2 καπάκια διαιθλαιθέρα σε γυάλα. Αμέσως μετά έγινε χορήγηση ενδομυϊκά: Xylazine 1-5mg/kg και ketamine 50-100mg/kg.

Η πειραματική περίοδος θα διήρκησε είκοσι οκτώ ημέρες. Την πρώτη ημέρα τα ζώα θα ζυγίσθηκαν και στα ζώα της πρώτης ομάδας θα χορηγήθηκε ενδοφλέβια ένεση στρεπτοζοτοκίνης για την πειραματική πρόκληση του διαβήτη. Την όγδοη μέρα θα εφαρμοσθήκαν σε όλα τα ζώα και των δύο ομάδων οι ορθοδοντικές δυνάμεις στον πρώτο γομφίο της άνω γνάθου και λήφθηκαν ειδικές πωγωνοβρεγματικές ακτινογραφίες. Την εικοστή όγδοη μέρα του πειράματος θυσιάστηκαν με ευθανασία όλα τα ζώα και των δύο ομάδων με συνδυασμό διαλύματος υδροχλωρικής κεταμίνης 200mg/kg βάρους σώματος (ενδομυϊκά) και διαλύματος πεντοθάλης 10% (ενδοπεριτοναϊκά). Μετά την ευθανασία έγινε η μέτρηση του τελικού βάρους κάθε πειραματόζωου. Ακολούθησε ιστολογική και ιστοχημική εξέταση του φατνιακού οστού της περιοχής του πρώτου δεξιού γομφίου της άνω γνάθου κάθε ζώου χωριστά. Επίσης λήφθηκαν ακτινογραφίες των γνάθων καθώς και αποτυπώματα και μετρήθηκαν οι αποστάσεις μεταξύ των άνω πρώτων γομφίων δεξιά και του κεντρικού τομέα δεξιά σε όλες τις ομάδες των επίμυων.

Τέλος, έγινε λήψη του κρανίου αφού αφαιρέθηκε το δέρμα, η άνω γνάθος αφαιρέθηκε και τοποθετήθηκαν για συντήρηση σε φορμόλη 10% . Επίσης ελήφθησαν αποτυπώματα των γνάθων με το ελατήριο και χωρίς αυτό και πάρθηκαν ακτινογραφίες. Τα δείγματα αργότερα ξεπλύθηκαν σε νερό, χωρίστηκαν στο δεξί και αριστερό ημιμόριο σε πρόσθια και οπίσθια περιοχή, τεμαχίζοντας κατά μήκος της μέσης γραμμής και βυθίστηκαν σε παραφίνη.

Μετά έγιναν ιστολογικές τομές στο εργαστήριο και ελήφθησαν φωτογραφίες οι οποίες στάλθηκαν για υπολογιστική ανάλυση εικόνας.

Τα πειραματόζωα μας κατέστησαν διαβητικά, με πρόκληση διαβήτη χορηγώντας στρεπτοζοτοκίνη. Ο διαβήτης επιβεβαιώθηκε με μέτρηση σακχάρου. Το ελατήριο παρέμεινε στο στόμα και των δύο ομάδων επί δύο εβδομάδες. Παρατηρήθηκε μειωμένη οστεοκυτταρική δραστηριότητα, στατιστικώς σημαντική, στην ομάδα των διαβητικών πειραματόζωων σε αντίθεση με τα υγιή καθώς και μεγαλύτερη μετακίνηση των γομφίων στα διαβητικά πειραματόζωα. Το φατνιακό οστό στα διαβητικά ζώα είναι οστεοπορωτικό. Η υπολογιστική ανάλυση εικόνας που χρησιμοποιήσαμε σε μοντέλο ανάλυσης εικόνας είναι έγκυρη





## **SUMMARY**

During last decades, the number of adolescents and children with serious health problems has increased, especially in case of diabetes. In 2000, the number of people suffering from diabetes was approximately 171 million [American Diabetes Association, 2001]. It is expected that in 2030, 366 million people will suffer from the disease, mainly in developing countries. Due to the longer lifespan of the worldwide population, and the development of medicine in that field, more and more patients seek for dental care, some of whom have never been diagnosed of diabetes before. The aim of this research was to study the possible differentiation of the biologic procedures involved in the alveolar bone remodeling, during orthodontic power application on rat molars that have previously experimentally become diabetic, compared to the ones observed in healthy animals.

Sixteen male Wistar rats were used in the study. They were divided in two groups. The first group included animals that were experimentally become diabetic through intravenous streptozotocin injection. Only healthy animals were included in the second group. In both groups orthodontic power of 30g was implemented on right first maxillary molar through a closed coil.

The animals were stored in stainless steel cages of an open base, in groups of two in each cage; the light/dark circle was kept steady, having free access in typical laboratory nutrition and tap water. No kind of patch was used. The space temperature was set to 18-22 C and the relative moisture was 55-66%. During the experiment measures were taken so that any pain and discomfort of the animals to be minimized.

All animals were marked in the tail and their weight was measured. In the 2nd group diabetes was induced by streptozotocin injection. Twenty-four hours after the injection, diabetes was verified by measuring blood glucose. Blood was obtained by vessels on the foot of the experiment animals by a saccharometer. In the group that diabetes was verified, coils were placed with general anesthesia. Before that, ether and dithiolether was used. Afterwards, Xylazine 1-5mg/kg and ketamine 50-100mg/kg were injected intramuscularly.

The experimental period lasted for 28 days. The first day the animals were weighted,

and streptozotocin was injected intravenously so that experimentally induced diabetes to be caused. Orthodontic forces were applied to upper first molar eight days after the start of the experiment, and special X-ray examination was conducted. At the 28th day of the experiment all animals of both groups were sacrificed with euthanasia, after the prescription of the combination of ketamine hydrochloride 200mg/kg (intramuscularly) and pentathol 10% (intraperitoneally) solution. After the euthanasia, the final weight of each animal was measured. Histological and histochemical examination of the alveolar bone round the upper first molar was conducted for each animal separately. X-rays and impressions of both jaws were taken, and the distance between the upper first molar and the central incisor of the right side was measured in both groups.

Finally, the skull of each experiment animal was gathered after skin removal; the maxilla was removed and placed in formyl solution 10%. Upper jaw X-rays and impressions were taken with and without the coils. The specimens were then rinsed with water, and divided to right and left side, as well as to frontal and rear region, cutting along the midline, and were immersed to paraphni.

Histological sections were conducted in lab, and photographs were taken and subjected to computational image analysis.

The experiment animals were made diabetic by streptozotocin injection. Diabetes was verified by blood glucose measurement. The coil remained in the mouth of both groups for two weeks. Decreased osteocellular activity was observed in the group of the diabetic animals, proved to be statistically significant, in contrast to the healthy animals. Furthermore, larger molar movement was observed in diabetic animals. The alveolar bone in diabetic induced animals was found to be osteoporotic. The computational image analysis is valid.

## **BIBLIOGRAFIA**

**Aathira R** and Jain V, 2014. Advances in management of type 1 diabetes mellitus. *World J Diabetes*, 5(5): 689-696.

**American Diabetes Association**, 2001. Postprandial blood glucose. American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 24(4): 775-778.

**American Diabetes Association**, 2003. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26(1):33-50.

**Andrade I Jr**, Silva TA, Silva GAB, Teixeira AL and Teixeira MM, 2007. The Role of Tumor Necrosis Factor Receptor Type 1 in Orthodontic Tooth Movement. *J Dent Res*, 86: 1089-1094.

**Andrade I Jr**, Taddei SRA, Garlet GP, Garlet TP, Teixeira AL, Silva TA and Teixeira MM, 2009. CCR5 Down-regulates Osteoclast Function in Orthodontic Tooth Movement. *J Dent Res*, 88: 1037-1041.

**Andrade I Jr**, Sousa AB and Silva GG, 2014. New therapeutic modalities to modulate orthodontic tooth movement. *Dental Press J Orthod*, 19(6): 123-133.

**Araújo AS**, Fernandes AB, Maciel JV, Netto Jde N and Bolognese AM, 2015. New methodology for evaluating osteoclastic activity induced by orthodontic load. *J Appl Oral Sci*, 23(1): 19-25.

**Atkinson MA** et al. 2001. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *The Lancet*, 358(9277): 221-229.

**Atkinson MA**, 2012. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(11).

**van Belle TL**, Coppieters KT and von Herrath MG, 2011. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev*, 91(1): 79-118.

**Bezerra MC**, Carvalho JF, Prokopowitsch AS and Pereira RMR, 2005. RANK, RANKL and osteoprotegerin in arthritic bone loss. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 38: 161-170.

**Bloomgarden ZT**, 2004. Type 2 Diabetes in the Young The evolving epidemic. *Diabetes care*, 27(4): 998-1010.

**Braga SM**, Taddei SR, Andande I Jr, Queiroz-Junior CM, Garlet GP, Repeke CE, Teixeira MM, da Silva TA, Effect of diabetes on orthodontic tooth movement in a mouse model , *Eur J Oral Sci* 2011 Jan;12(1):65-73

**Burden D**, Mullally B and Sandler J, 2001. Orthodontic treatment of patients with medical disorders. *The European Journal of Orthodontics*, 23(4): 363-372.

**Carroll MF and Schade DS**, 2005. The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy. *Endocrine Practice*, 11(1): 55-64.

**Catalfamo DL**, Calderon NL, Harden SW, Sorenson HL, Neiva KG and Wallet SM, 2013. Augmented LPS Responsiveness in Type 1 Diabetes-Derived Osteoclasts. *J Cell Physiol*, 228(2): 349-361.

**Cetinkaya BO**, Keles GC , Ayas B, Gurgor P. Effects of risedronate on alveolar bone loss and angiogenesis: a stereotype study in rats. *J. Periodontol* 2008; 79(10): 1950-61

**Chuck Kincaid**, "Guidelines for Selecting the Covariance Structure in Mixed Model Analysis"

**Charfen MA and Fernández-Frackelton M**, 2005. Diabetic ketoacidosis. *Emergency medicine clinics of North America*, 23(3): 609-628.

**Chen B**, Wu W, Sun W, Zhang Q, Yan F and Xiao Y, 2004. RANKL expression in periodontal disease: where does RANKL come from? *Biomed Res Int*, 2014:731039.

**Clark CM Jr**, 1998. How Should We Respond to the Worldwide Diabetes Epidemic? *Diabetes Care*, 21(4): 475-476.

**Coetzee M and Kruger MC**, 2004. Osteoprotegerin-Receptor Activator of Nuclear Factor-[kappa]B Ligand Ratio: A New Approach to Osteoporosis Treatment? *South Med J*, 97(5).

**Crotti T**, Smith MD, Hirsch R, Soukoulis S, Weedon H, Capone M, Ahern MJ and Haynes D, 2003. Receptor activator NF kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. *J Periodontal Res*, 38(4): 380-387.

**Davidovitch Z and Krishnan V**, 2009. Role of basic biological sciences in clinical orthodontics: a case series. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 135(2): 222-231.

**Davis EA**, Keating B, Byrne GC, Russell M and Jones TW, 1997. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care*, 20(1): 22-25.

**DeFronzo RA**, Matsuda M and Barrett EJ, 1994. Diabetic ketoacidosis: a combined metabolic-nephrologic approach to therapy. *Diabetes Reviews*, 2(2): 209-238.

**DeAlmeida JM**, Theodoro LH, Bosco AF, Nagata MJ, Oshiiwa M, Garcia VG. Influence of photodynamic therapy on the development of ligature-induced periodontitis in rats. *J Periodontol* 2007; 78(3): 566-75

**DeVasconcellos LM**, Ricardo LH, Balducci I, de Vasconcellos LG, Carvalho YR. Historical analysis of effects of 24% EDTA gel for nonsurgical treatment of periodontal tissues. *J Oral Sci* 2006; 48(4): 207-14

**Di Domenico M**, D'apuzzo F, Feola A, Cito L, Monsurrò A, Pierantoni GM, Berrino L, De Rosa A, Polimeni A and Perillo L, 2012. Cytokines and VEGF induction in orthodontic movement in animal models. *J Biomed Biotechnol*, 2012:201689.

**Dumitrescu AL**, Abd El- Aleem S, Morales – Aza B, Donaldson LF, A model of periodontitis in the rat: effect of lipopolysaccharide on bone resorption, osteoclast activity and local perptidergic innervation. *J Clin Periodontol* 2004; 31(8): 596-603.

**Egro FM**, 2013. Why is type 1 diabetes increasing? *J Mol Endocrinol*, 51(1): 1-13.

**Franzen TJ**, Brudvik P and Vandevska-Radunovic V, 2013. Periodontal tissue reaction during orthodontic relapse in rat molars. *Eur J Orthod*. 2013 Apr;35(2):152-9.

**Garlet P**, Coelho U, Silva JS and Garlet GP, 2007. Cytokine expression pattern in compression and tension sides of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement in humans. *European Journal of Oral Sciences*, 115: 355-362.

**Galvao MP**, Chapper A, Rosing CK, Ferreira MB, de Souza MA. Methodological considerations on descriptive studies of induced periodontal diseases in rats. *Pesqui Odontol Bras* 2003; 17(1): 56-62

**Gaspersic R**, Stiblar-Martincic D, Skaleric U. Influence of restraint stress on ligature-induced periodontitis in rats. *Eur J Oral Sci* 2002; 110(2): 125-9

**Gilmer TP**, O'Connor PJ, MD, Rush WA, Lauren Crain AL, Whitebird RR, Hanson AM, and Solberg LI, 2005. Predictors of Health Care Costs in Adults With Diabetes. *Diabetes Care* January, 28(1): 59-64.

**Gordin D**, Soro-Paavonen A, Thomas MC, Harjutsalo V, Saraheimo M, Bjerre M, Forsblom C, Flyvbjerg, Groop PH on Behalf of the Finndiane study group, 2013. Osteoprotegerin Is an Independent Predictor of Vascular Events in Finnish Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 36: 1827-1833.

**Grigoropoulou P**, Eleftheriadou I, Zoupas C and Tentolouris N, 2011. The role of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system in diabetic vascular disease. *Curr Med Chem*, 18(31): 4813-4819.

**Gross R and Acquisti A**, 2005. Information revelation and privacy in online social networks. Proceedings of the 2005 ACM workshop on Privacy in the electronic society. ACM, 2005.

**Halazonetis D** Viewbox version 2.60 Manual version 2.60.02 Kifisia, Greece 1999

**Henneman S**, Von den Hoff JW and Maltha JC, 2008. Mechanobiology of tooth movement. *The European Journal of Orthodontics*, 30(3): 299-306.

**Higgins GT**, Khan J and Pearce IA, 2007. Glycaemic control and control of risk factors in diabetes patients in an ophthalmology clinic: what lessons have we learned from the UKPDS and DCCT studies?. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 85(7): 772-776.

**Hou J**, Chen Y, Meng X, Shi C, Li C, Chen Y and Sun H, 2014. Compressive force regulates ephrinB2 and EphB4 in osteoblasts and osteoclasts contributing to alveolar bone resorption during experimental tooth movement. *Korean J Orthod*, 44(6): 320-329.

**Huang H**, Williams RC and Kyrkanides S, 2014. Accelerated orthodontic tooth movement: molecular mechanisms. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 146(5): 620-632.

**Ingman T**, Apajalahti S, Rice D and Sorsa T, 2012. Gingival Crevicular Fluid, Matrix Metalloproteinases, and Their Bioactive Regulators as Potential Adjunctive Chair-Side Point-of-Care Biomarkers in Orthodontic Tooth Movement. *Seminars in Orthodontics*, 18(4): 270-277.

**International Diabetes Federation**, 2010. Annual report.

**Jiao H** and Graves DT. Diabetes and its effect on bone and fracture healing. *Current Osteoporosis Reports*, (2015), 13(5), 327-335.

- Jung GB**, Kim KA, Han I, Park YG and Park HK, 2014. Biochemical characterization of human gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement using Raman spectroscopy. *Biomed Opt Express*, 5(10): 3508-3520.
- Kahn CR**, 1994. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. *Diabetes*, 43(8): 1066-1084.
- Kalajzic Z**, Peluso EB, Utreja A, Dymont N, Nihara J, Xu M, Chen J, Uribe F and Wadhwa S, 2014. Effect of cyclical forces on the periodontal ligament and alveolar bone remodeling during orthodontic tooth movement. *Angle Orthod*, 84(2): 297-303.
- Kang YH**, Jin JS and Seok MS, 2015. Long Term Effect of High Glucose and Phosphate Levels on the OPG/RANK/RANKL/TRAIL System in the Progression of Vascular Calcification in rat Aortic Smooth Muscle Cells. *Korean J Physiol Pharmacol*, 19(2): 111-118.
- Kanzaki H**, Chiba M, Arai K, Takahashi I, Haruyama N, Nishimura M and Mitani H, 2006. Local RANKL gene transfer to the periodontal tissue accelerates orthodontic tooth movement. *Gene therapy*, 13(8): 678-685.
- Kašparová M**, Procházka A, Grajciarová L, Yadollahi M, Vyšata O and Dostálová T, 2014. Evaluation of dental morphometrics during the orthodontic treatment. *Biomed Eng Online*, 13: 68.
- King H**, Aubert RE and William H Herman WH, 1998. Global Burden of Diabetes, 1995–2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 21(9): 1414-1431.
- King AJ. The use of animal models in diabetes research. *Br J Pharmacol* 2012; 166(3): 877-94
- Kitabchi AE** and Wall BM, 1995. Diabetic ketoacidosis. *The Medical clinics of North America*, 79(1): 9-37.
- Kitaura H**, Kimura K, Ishida M, Sugisawa H, Kohara H, Yoshimatsu M, Takano-Yamamoto T, 2014. Effect of cytokines on osteoclast formation and bone resorption during mechanical force loading of the periodontal membrane. *Scientific World Journal*, 2014: 617032.
- Krane SM**, 2005. Identifying genes that regulate bone remodeling as potential therapeutic targets. *J Exp Med*, 201(6): 841-843.

**Krishnan V** and Davidovitch Z, 2006. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 129(4): 1-32.

Leite CL, Redins CA, Vasquez EC, Meyrelles SS. Experimental – induced periodontitis is exacerbated in spontaneously hypertensive rats. **Clin Exp Hypertens** 2005;27(6): 523-31

**Masella RS** and Meister M, 2006. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 129(4): 458-468.

**Matsuo K** and Irie N, 2008. Osteoclast-osteoblast communication. *Arch Biochem Biophys*, 473(2): 201-209.

**McCormack SW**, Witzel U, Watson PJ, Fagan MJ and Gröning F, 2014. The biomechanical function of periodontal ligament fibres in orthodontic tooth movement. *PLoS One*, 9(7): e102387. Mealey BL and Ocampo GL, 2007. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology*, 44(1): 127-153.

**Nauntofte B** et al. 2003. Dental Caries: The disease and its clinical management. *Dental Caries: The disease and its clinical management (2003)*.

**Nishijima Y**, Yamaguchi M, Kojima T, Aihara N, Nakajima R and Kasai K, 2006. Levels of RANKL and OPG in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement and effect of compression force on releases from periodontal ligament cells in vitro. *Orthodontics and craniofacial research*, 9(2): 63-70.

**Nokoff N** and Rewers M, 2013. Pathogenesis of type 1 diabetes: lessons from natural history studies of high-risk individuals. *Ann N Y Acad Sci*, 1281: 1-15.

**Ogasawara T**, Yoshimine Y, Kiyoshima T, Kobayashi I, Matsuo K, Akamine A and Sakai H, 2004. In situ expression of RANKL, RANK, osteoprotegerin and cytokines in osteoclasts of rat periodontal tissue. *J Periodontal Res*, 39(1): 42-49.

**Perinetti G**, Paolantonio M, D'Attilio M, D'Archivio D, Tripodi D, Femminella B, Festa F and Spoto G, 2002. Alkaline phosphatase activity in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 122(5): 548-556.

**Perinetti G**, Paolantonio M, D'Attilio M, D'Archivio D, Dolci M, Femminella B, Festa F and Spoto G, 2003. Aspartate aminotransferase activity in gingival crevicular fluid during orthodontic treatment. A controlled short-term longitudinal study. *J Periodontol*, 74(2): 145-152.



**Perinetti G**, Serra E, Paolantonio M, Bruè C, Meo SD, Filippi MR, Festa F and Spoto G, 2005. Lactate dehydrogenase activity in human gingival crevicular fluid during orthodontic treatment: a controlled, short-term longitudinal study. *J Periodontol*, 76(3): 411-417.

**Prescott R.**, Brown H., "Applied Mixed Models in Medicine"

**Rajasekaran UB** and Krishna Nayak US, 2014. Effect of prostaglandin E1 versus corticotomy on orthodontic tooth movement: An in vivo study. *Indian J Dent Res*, 25: 717-721.

**Robertson RP** et al. 2003. Glucose toxicity in  $\beta$ -cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes*, 52(3): 581-587.

**Rosenberg N**, Rosenberg O and Soudry M, 2012. Osteoblasts in bone physiology-mini review. *Rambam Maimonides Med J*, 3(2): e0013.

**Ru N**, Liu SS, Zhuang L, Li S and Bai Y, 2013. In vivo microcomputed tomography evaluation of rat alveolar bone and root resorption during orthodontic tooth movement. *The Angle Orthodontist*, 83(3): 402-409.

**Rudolph DJ**, Willes MG and Sameshima GT, 2001. A Finite Element Model of Apical Force Distribution From Orthodontic Tooth Movement. *The Angle Orthodontist*, 71(2): 127-131.

**Ryan ME**, Carnu O and Kamer A, 2003. The influence of diabetes on the periodontal tissues. *The Journal of the American Dental Association*, 134: 34-40.

**Sağlam M**, Köseoğlu S, Hatipoğlu M, Esen HH and Köksal E, 2015. Effect of sumac extract on serum oxidative status, RANKL/OPG system and alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Appl Oral Sci*, 23(1): 33-41.

**Sasaki T**, 2003. Differentiation and functions of osteoclasts and odontoclasts in mineralized tissue resorption. *Microsc Res Tech*, 61(6): 483-495.

**Shaw JE**, Sicree RA and Zimmet PZ, 2010. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(1): 4-14.

**Shimazaki Y**, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y, 2007. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. *J Dent Res*, 86(3): 271-275.

**Shinya K**, Shinya A, Nakahara R, Nakasone Y and Shinya A, 2009. Characteristics of the tooth in the initial movement: the influence of the restraint site to the periodontal ligament and the alveolar bone. *Open Dent J*, 3: 85-91.

**Sorrentino MJ**, 2005. Implications of the metabolic syndrome: the new epidemic. *The American journal of cardiology*, 96(4): 3-7.

**Taddei SR**, Moura AP, Andrade I Jr, Garlet GP, Garlet TP, Teixeira MM and da Silva TA, 2012. Experimental model of tooth movement in mice: a standardized protocol for studying bone remodeling under compression and tensile strains. *J Biomech*, 45(16): 2729-2735.

**Takahashi N**, Udagawa N and Suda T, 2014. Vitamin D endocrine system and osteoclasts. *BoneKEy Reports*, 3(495).

**Teale MJ**, Schorman N, Feug X, Bice T, Meehan EJ and DeLucas L, 2011. Murine RANKL Extra Cellular Domain Homotrimer Structure In Space Groups P212121 And H3 At 1.9 And 2.6 Respectively. To be published.

**Toker H**, Ozan F, Ozer H, Ozdemir H, Eren K, Yeler H. A morphometric and histopathologic evaluation of the effects of propolis on alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol* 2008; 79(6): 1089-94

**Tsolakis AI**, Spyropoulos MN. An appliance designed for experimental mandibular hyperpropulsion in rats. *Eur J Orthod*. 1997; 19:1-7

**Venkataramana V**, Chidambaram S, Reddy BV, Goud EV, Arafath M and Krishnan S, 2014. Impact of Bisphosphonate on Orthodontic tooth movement and osteoclastic count: An Animal Study. *J Int Oral Health*, 6(2): 1-8.

**Vernillo AT**, 2003. Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus. *The Journal of the American Dental Association*, 134: 24-33.

**WHO study group on Diabetes mellitus**, 1985. Diabetes mellitus. WHO technical report series, 727. WHO, Geneva.

**WHO**, 1999. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part1. diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva.

**Wu YL**, Ding YP, Gao J, Tanaka Y and Zhang W, 2013. Risk Factors and Primary Prevention Trials for Type 1 Diabetes. *International Journal of Biological Sciences*, 9(6): 666-679.

**Wu YY**, Xiao E and Graves DT. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *International Journal of Oral Science*, (2015), 7. 63-72.

**Yamagishi**, Sho-ichi. Role of advanced glycation end products (AGEs) in osteoporosis in diabetes. *Current Drug Targets*, (2011), 12(14), 2096-2102.

**Yoshimatsu M**, Shibata Y, Kitaura H, Chang X, Moriishi T, Hashimoto F, Yoshida N and Yamaguchi A, 2006. Experimental model of tooth movement by orthodontic force in mice and its application to tumor necrosis factor receptor-deficient mice. *J Bone Miner Metab*, 24(1): 20-27.

**Xu J**, Yue F, Wang J, Chen L and Qi W, 2015. High glucose inhibits receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand-induced osteoclast differentiation via downregulation of v-ATPase V0 subunit d2 and dendritic cell-specific transmembrane protein. *Molecular medicine reports*, 11: 865-870.

**Zóka A**, Somogyi A and Firneisz G, 2012. 1-es típusú diabetes mellitus: a patogenezis és terápia aktuális kérdései. *Clinical Medicine*, 153(27): 1047-1056.

**Σαχίνη-Καρδάση Α** και Πάνου Μ, (2004). Λειτουργία πήξης αίματος. Παθολογική και χειρουργική νοσηλευτική. Εκδόσεις Βήτα, Β' έκδοση, τόμος Α': 120-129.

**Τσολάκης ΑΙ**, Μελέτη της αυξήσεως της κάτω γνάθου μετά από πειραματική κονδυλεκτομή και προολίσθηση. Διδακτορική Διατριβή, Αθήνα 1993

**Τσολάκης ΑΙ**, 2002. Η επίδραση της οστεοπόρωσης στην ορθοδοντική μετακίνηση. Δεδομένα πειραματικής ωθηκυστερεκτομής και ορθοδοντικής μετακίνησης σε αρουραίους. Ερευνητική μονογραφία.

<http://post.dental smile.gr/periodontitis/04/06/2014>

<http://www.fidlonthetooth.com/treatment/seattle-dentistry-diabetes/04/06/2014>

<http://platinumdentoffice.com/2014/01/gingivitis/30/05/2014>

<http://www.studiodentaire.com/en/conditions/periodontitis.php/30/05/2014>

[http://www.dent-wiki.com/foundations\\_of\\_periodontics/functions-of-the-periodontal-ligament/](http://www.dent-wiki.com/foundations_of_periodontics/functions-of-the-periodontal-ligament/)

<http://askanorthodontist.com/braces/how-do-braces-work/02/06/2014>

[http://www.uscnk.com/directory/Osteoprotegerin\(OPG\)-0108.htm](http://www.uscnk.com/directory/Osteoprotegerin(OPG)-0108.htm)