

# Influência da Diabetes Mellitus no Desenvolvimento da Doença Periodontal

Diana Correia\*; Gil Alcoforado\*\*; Paulo Mascarenhas\*\*\*

\*Médica Dentista Militar no Serviço de Estomatologia e Medicina Dentária do HMP

\*\* Professor Catedrático da FMDUL e regente da cadeira de Periodontologia. Director do Curso de Especialização em Periodontologia da FMDUL;

\*\*\* Mestre em Periodontologia e Docente da disciplina de Periodontologia e do Mestrado na Universidade de Lisboa;

(Correia D, Alcoforado G, Mascarenhas P. Influência da Diabetes Mellitus no Desenvolvimento da Doença Periodontal. Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac 2010;51:167-176)

## Key-words:

Diabetes Mellitus;  
Periodontal Disease;  
Citokines; Inflammation;  
Periodontal Therapy

## Palavras Chave:

Diabetes Mellitus;  
Doença Periodontal;  
Citoquinas; Inflamação;  
Terapia Periodontal

**Abstract:** Diabetes is a condition in which there is a chronically raised blood glucose levels caused by an absolute or relative lack of insulin due to insufficient production by the pancreas, or a deficit in the insulin action for the body needs. Periodontal disease is one of its complications, which is a chronic inflammatory disease that begins with an oral infection that leads to a destruction of periodontal tissues. The purpose of this review is to provide the reader with knowledge concerning the relationship between diabetes mellitus and periodontal diseases, focused on the effects of Diabetes in periodontal health, through the exacerbation of certain factors presents on this condition. It was made a research of scientifically articles via internet search engines like “Med-line” and “B-on”, as well scientifically magazines and books. Immunological, microbiological and wound healing factors were analyzed and compared between diabetics and non-diabetic patients. It was also analyzed clinical attachment loss, and other parameters, which were shown to be significantly higher in diabetes compared to that in non-diabetics, and the clinical attachment loss is higher in those with poor metabolic control. Periodontal therapy is an important factor on the control of diabetic patients and periodontal health. Diabetic patients with good metabolic control should be treated like healthy individuals. For some diabetic patients, the ideal HbA1c levels are not achieved even though they are considered controlled for the disease. There’s not a consensus for the use of antibiotics in this patients, but we can see an improving of metabolic control in low doses or in doses without antibacterial effects.

**Resumo:** A diabetes é uma condição sistémica em que se verifica uma elevação crónica dos níveis de glicose causada por uma absoluta ou relativa falta de insulina devido a uma insuficiente produção pelo pâncreas ou uma deficiência da sua acção no organismo. Uma das complicações da condição diabética é a doença periodontal. Esta revisão tem como objectivo mostrar a relação entre ambas as doenças, focando-se nas alterações de determinados factores presentes na Diabetes Mellitus que actuam sinergicamente com a condição de doença periodontal e são os principais responsáveis pelo aumento da destruição periodontal. Foi efectuada uma pesquisa de artigos científicos através dos motores de busca “Med-line” e “B-on”, bem como revistas e livros científicos. Dos artigos pesquisados foram analisados factores associados à resposta imunológica, microbiologia e cicatrização dos tecidos. Na análise dos parâmetros periodontais verificou-se que a perda de inserção é maior e mais prevalente em pacientes diabéticos e à medida que o controlo glicémico diminui os seus valores aumentam. A terapia periodontal é um importante factor no controlo da diabetes e saúde periodontal, verificando-se que pacientes diabéticos bem controlados devem ser tratados com os mesmos protocolos que os pacientes saudáveis. Porém grande parte destes pacientes não conseguem um controlo glicémico, segundo os padrões da ADA e os níveis de HbA1c que apresentam são uma condição controlada para esses pacientes. Alguns casos podem justificar o uso de antibióticos contribuindo para uma maior alteração de moléculas intervenientes na resposta pró-inflamatória e consequentemente um melhor controlo metabólico nestes pacientes.

## Correspondência para:

Diana Correia

E-mail: danaelc@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença sistémica, cujas complicações, são principais causas de morbilidade em todo o mundo. A doença periodontal é uma das suas complicações, sendo a sua prevalência na DM tipo 1, 39%(1) e pacientes DM tipo 2 apresentam uma probabilidade 2,8 vezes maior de desenvolver a doença, em comparação com pacientes saudáveis(2).

Dos diversos tipos de Diabetes Mellitus a DM tipo 1 e 2 são as mais frequentes. A sua fisiopatologia baseia-se em dois mecanismos essenciais necessários para a presença de hiperglicemia, uma ausência de produção de insulina por causa auto imune ou idiopática, presente na DM tipo 1 ou um mecanismo de resistência à insulina presente na DM tipo 2. A presença de hiperglicemia é um dos principais factores responsáveis pelo desenvolvimento de complicações diabéticas microvasculares e macrovasculares. As alterações microvasculares estão associadas a danos na microcirculação de determinados órgãos, nomeadamente ao nível da retina, dos rins, do periodonto, entre outros. Nos grandes vasos, as complicações macrovasculares devem-se à presença de aterosclerose, distinta da presente em pacientes não diabéticos devido ao seu estabelecimento rápido e extenso(3). Estas complicações têm por base a presença de alterações celulares, formação de produtos de glicosilação avançada (AGEs), stress oxidativo, alterações do mecanismo lipoproteico, presença de um estado de hipoxia, entre outros.

A doença periodontal, que como referido anteriormente pode ser uma consequência das complicações microvasculares da DM é uma doença crónica inflamatória, que se manifesta primariamente por uma infecção oral através de bactérias anaeróbias gram- e que leva conseqüentemente a uma inflamação gengival, destruição dos tecidos periodontais, perda de osso alveolar e em casos mais severos à esfoliação dentária(4,5). Estima-se que 10% da população adulta e 30% dos indivíduos com mais de 50 anos sofram desta doença(6).

Além dos seus efeitos locais, diversos estudos têm mostrado o seu relacionamento com algumas patologias sistémicas: Doença cardíaca coronária/aterosclerose(7), parto prematuro com baixo peso à nascença(8), infecções respiratórias(9), patologia cerebral(10) e DM(11).

## RELAÇÃO ENTRE A DIABETES E A DOENÇA PERIODONTAL

Em 1993 a doença periodontal foi descrita como a “6ª complicação da diabetes, porém só apenas em 2003 é que a

“American Diabetes Association” classificou que “a hipertensão, as anomalias no metabolismo lipoproteico e a doença periodontal” como estando presentes com bastante frequência nos indivíduos com DM(12).

A associação epidemiológica entre a doença periodontal e a DM resulta de dois mecanismos distintos: uma relação causal directa, na qual, as complicações da DM agem como modificadores da expressão da doença periodontal(13) ou a presença de uma susceptibilidade genética para cada uma das doenças; ou ambas. A maioria dos autores parece aceitar mais o primeiro mecanismo, devido à evidência de que existe um risco aumentado de desenvolvimento da periodontite em pacientes diabéticos, baseado num estado de resistência à insulina ou ausência da mesma, da qual resulta um estado de hiperglicemia e dislipidemia(14). A base da relação existente entre a periodontite e a DM é a presença de um estado de inflamação crónica e exacerbada(13). A premissa que está subjacente a esta relação é a presença de citocinas pró-inflamatórias, bactérias e seus produtos na doença periodontal, que são libertados localmente na gengiva e entram na circulação sistémica influenciando tecidos e órgãos à distância. Ao mesmo tempo, as citocinas pró-inflamatórias sistémicas envolvidas na DM infiltram-se nos tecidos periodontais e agravam a condição periodontal, resultando numa relação bi-direccional(15). Em termos de susceptibilidade genética, verificou-se que ambas as doenças apresentam uma forte componente hereditária, no entanto nenhuma das duas está associada com uma única mutação genética, sendo consideradas doenças poligénicas(16,17). Existe uma associação comum entre a susceptibilidade genética e o genótipo HLA. Esta associação é devida à proximidade genética existente entre as duas doenças e os diferentes alelos na região HLA-D do gene responsável. A região HLA-D é a responsável por uma resposta exacerbada de libertação de TNF-alfa e IL-1 β pelos monócitos, em pacientes DM tipo 1(18).

## A DIABETES MELLITUS COMO FACTOR DE RISCO DA DOENÇA PERIODONTAL

Uma meta-análise realizada por Khader(19) teve como objectivo comparar a extensão e severidade da doença periodontal em pacientes diabéticos com não diabéticos. Tendo em conta os parâmetros periodontais analisados, verificou-se que os indivíduos diabéticos apresentam uma maior prevalência, maior progressão e maior severidade da doença periodontal, em comparação com os não diabéticos(15,20). Mesmo indivíduos com bom controlo glicémico continuam a evidenciar uma situação de doença periodontal, o que sugere

que nalguns pacientes a DM induz alterações metabólicas que vão causar uma diminuição na resposta do hospedeiro à destruição tecidual e que estas alterações não são apenas reversíveis com o controlo glicémico, estando também associadas à susceptibilidade individual e à presença de dislipidemia presente essencialmente em pacientes DM tipo 2<sup>(20-22)</sup>.

### A Dislipidemia e a Presença de Infecção

Em ambos os tipos de DM a condição de hiperglicemia é na maioria das vezes acompanhada por uma condição de dislipidemia. A dislipidemia é caracterizada por grandes elevações de LDL, triglicéridos e ácidos gordos polinsaturados ómega-6, devido a uma desregulação do metabolismo dos lípidos por deficiência de insulina. Estes ácidos gordos são componentes estruturais da membrana celular, bastante importantes na função celular<sup>(20)</sup>.

Na periodontite, a exposição crónica de microorganismos gram e suas endotoxinas tem o potencial não só de invadir o tecido conjuntivo e o endotélio vascular associado ao periodonto mas também podem ser encontrados na circulação sistémica, associados a placas de ateroma e neste sentido suscitar uma resposta imunitária sistémica e não apenas local. Estas alterações sistémicas, levam a alterações no mecanismo dos lípidos e consequente dislipidemia<sup>(23)</sup>.

Estudos com pacientes DM com doença periodontal mostraram uma grande inflamação gengival associada ao aumento de citocinas pró-inflamatórias e TG, independentemente do controlo metabólico<sup>(24)</sup>. Apesar da resolução do estado de hiperglicemia resultar uma melhoria no metabolismo dos lípidos e consequente resolução da dislipidemia na DM tipo 1, a dislipidemia normalmente persiste na DM tipo 2 apesar do controlo glicémico<sup>(21)</sup>.

## FACTORES INFLAMATÓRIOS NA DIABETES – FACTORES IMUNO-HISTOQUÍMICOS E SUA INFLUÊNCIA NA DOENÇA PERIODONTAL

### Factores associados à resposta imunológica

#### Monócitos e Macrófagos

A interacção dos AEGs com os seus receptores (RAGE) na superfície dos monócitos contribui para uma alteração do seu fenótipo, resultando num aumento da sua regulação e consequente alteração da resposta genética para uma maior libertação de mediadores inflamatórios, nomeadamente, citocinas pró-inflamatórias<sup>(25,26,27)</sup>. Dado que os macrófagos são células fagocitárias derivadas dos monócitos, também

estes apresentam alterações no seu fenótipo responsáveis por mudanças no mecanismo de sinalização celular<sup>(28)</sup>. Devido a este facto em pacientes diabéticos com doença periodontal verifica-se uma diminuição de alguns factores de crescimento, nomeadamente o factor de crescimento TGF- $\beta$ 1 responsável pela activação da metaloproteína gelatinase A. Esta desempenha um papel muito importante na diminuição da inflamação, através da inactivação e quebra do gradiente químico estabelecido pelos monócitos, agindo como um sinal natural de stop para a destruição tecidual, permitindo a cicatrização dos tecidos<sup>(20)</sup>. A sua diminuição nos tecidos locais favorece a perpetuação da doença periodontal em pacientes diabéticos<sup>(29)</sup>.

#### Leucócitos polimorfonucleares (PMN) e Elastase (MMP-8)

Os PMN são responsáveis pela resposta inata do organismo face a uma infecção. Na doença periodontal os PMN estão presentes no sulco periodontal como primeira linha de defesa, sendo os principais responsáveis pela interrupção ou redução do processo de destruição tecidual<sup>(17)</sup>. Apesar dos seus níveis elevados, verifica-se que alguns pacientes diabéticos apresentam uma depressão no seu funcionamento, adesão e quimiotaxia<sup>(11)</sup>. Esta resposta deprimida pode se dever a um estado de hiperglicemia. Porém a mesma foi também encontrada em irmãos de pacientes diabéticos, sugerindo uma origem genética<sup>(30)</sup>. Um estudo efectuado por McMullen<sup>(30)</sup> verificou que nestes pacientes, a presença de um grande número de bactérias gram-negativas, é responsável pela depressão do funcionamento, adesão e sinalização dos PMN. A elastase (MMP-8) é uma enzima libertada pelos PMN como resultado de interacções bacterianas. É um dos marcadores inflamatórios não imunológicos, que mais tem sido encontrado no fluido crevicular em pacientes com doença periodontal<sup>(31,55)</sup>, apresentando concentrações mais elevadas em pacientes diabéticos em comparação com os não diabéticos<sup>(32)</sup>. Tem como função a degradação de proteínas (elastina, colagénio) constituintes do tecido conjuntivo. Um aumento da sua actividade leva a um aumento da destruição tecidual nas zonas infectadas<sup>(17)</sup> e consequentemente um aumento da progressão da doença periodontal.

#### Citoquinas

IL-1  $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  - São citocinas pró-inflamatórias secretadas por diversos tipos de células, que agem como mensageiras na transmissão de sinais. Estas são responsáveis pela iniciação e a manutenção da resposta imune. Em pacientes diabéticos com doença periodontal a presença de polimorfismos genéticos nos genes que as codificam

é responsável pela exacerbação da resposta inflamatória. Encontram-se elevadas na DM tipo 1, em resposta ao processo auto-imune, resultando na sinalização de outras citocinas pró-inflamatórias e consequente<sup>(33,34,35)</sup> maior destruição das células beta do pâncreas. Na DM tipo 2 devido à sua elevada produção pelo tecido adiposo, verifica-se uma diminuição da sensibilidade dos receptores da insulina.

Embora os mecanismos de resistência à insulina via IL-6 sejam pouco conhecidos, pensa-se que tal como o TNF $\alpha$ , esta altere a sinalização intracelular, inibindo a actividade do receptor da insulina e reduzindo a síntese do seu transportador<sup>(33)</sup>. Na doença periodontal a IL-6 encontra-se elevada no fluido crevicular<sup>(34,35)</sup> sendo responsável pela estimulação e formação de osteoclastos, aumento da reabsorção óssea<sup>(36)</sup> e dos danos vasculares e consequentemente aterosclerose<sup>(37)</sup>. Um estudo efectuado por Raunio<sup>(38)</sup> mostrou que a presença de polimorfismos genéticos, na IL-6 está largamente associado a um aumento da severidade da doença periodontal em pacientes diabéticos. Tal como a IL-6 também o TNF $\alpha$  e a IL-1 $\beta$  apresentam grandes concentrações no fluido gengival. A IL-1beta apresenta uma concentração de 91% na doença periodontal moderada e avançada, sendo esta uma das principais citocinas responsáveis pela destruição do periodonto<sup>(39)</sup>. O TNF $\alpha$  é a principal citocina que inicia a cascata pró-inflamatória, em que elevados níveis de libertação induzem a expressão de vários genes que estão envolvidos em alterações no processo de reparação vascular, reabsorção óssea e interferências no receptor da insulina tirosina-quinase, diminuindo a sua sensibilidade à insulina<sup>(40)</sup>. Em pacientes diabéticos bem como na presença de doença periodontal, os seus níveis estão aumentados independentemente do controlo metabólico ou do grau de severidade periodontal<sup>(41,42)</sup>. Esta resposta exacerbada caracterizada por uma elevada concentração de TNF $\alpha$  é responsável pelo aumento da susceptibilidade destes indivíduos à presença de infecções bacterianas, principalmente na presença de lipopolissacaridos (LPS)<sup>(43)</sup> não se observando a mesma em pacientes saudáveis<sup>(44)</sup>. A DM é responsável pela exacerbação da doença periodontal, em que o genótipo para uma libertação exacerbada de TNF $\alpha$  actua de forma sinérgica no mecanismo de resistência à insulina destes pacientes e consequentemente contribui para um maior agravamento do estado glicémico<sup>(41,45)</sup>.

#### Proteína C-reactiva (PCR)

É o principal mediador de fase aguda, sendo um marcador inflamatório sistémico quando a inflamação ainda é sub-clínica<sup>(46)</sup>. Níveis aumentados desta proteína estão associados a alterações da função proteica e da expressão genética de

diversas células, resultando na sua disfunção<sup>(47)</sup>. A presença de hiperglicemia induz a sua activação e por isso esta encontra-se aumentada em pacientes diabéticos. Tal como os neutrófilos destes pacientes, também estas proteínas são responsáveis por grandes libertações de radicais livres de oxigénio, contribuindo para um maior stress oxidativo e perpetuação do estado inflamatório. A presença de complicações vasculares causadas pela proteína C-reactiva, associadas<sup>(48)</sup> à activação do DAG (diacilglicerol), causam uma disfunção endotelial e consequentemente danos ao nível da microvascularização.

#### Imunoglobulinas (Ig)

Na DM alguns estudos verificaram concentrações elevadas de IgM, IgG e IgA, sendo que a IgA é aquela que apresenta valores mais elevados<sup>(48)</sup>. A IgA1 é uma sub-classe da IgA que se encontra glicosilada e cujos níveis estão elevados em pacientes diabéticos. Segundo Moreno<sup>(49)</sup> as suas concentrações elevadas na diabetes tipo 2 não se devem a um aumento da sua produção, mas sim a uma diminuição da sua excreção renal. A glicosilação desta proteína leva a que a sua conformação seja instável originando uma alteração no reconhecimento dos antígenos e consequentemente um aumento da susceptibilidade à infecção<sup>(50)</sup>. Ao nível da homeostasia da cavidade oral a IgA é um dos componentes imunológicos mais importantes. É responsável por inibir a adesão das bactérias à superfície da mucosa e neutralizar as enzimas libertadas pelos microorganismos. A subclasse IgA1 corresponde a 50% da IgA total da secreção salivar<sup>(51)</sup>. Os pacientes diabéticos apresentaram um desequilíbrio na produção ou secreção de imunoglobulinas, causado pela diabetes, o que pode levar a uma alteração das defesas da mucosa contra infecções específicas<sup>(51)</sup> como é o caso de infecções por *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. e consequentemente levar a um aumento da susceptibilidade nestes pacientes para a doença periodontal.

#### Metaloproteínas de matriz extra celular (MMP)

As MMPs são proteases responsáveis pela activação ou inactivação de diversas vias de sinalização, através de um processo de degradação ou renovação celular. O seu processo proteolítico regula muitos mecanismos normais e necessários ao desenvolvimento, sendo que a sua inadequada activação é responsável pela presença de diversas patologias<sup>(52)</sup>.

A grande expressão da MMP9 na DM está relacionada a uma disfunção endotelial e apoptose celular e consequentemente a um atraso na cicatrização das úlceras e ocorrência de bolsas periodontais cada vez mais profundas em pacientes diabéticos com doença periodontal<sup>(53,54)</sup>. A MMP9 é um factor permissivo para mais tarde existir degradação da insuli-

na, aumento dos níveis de glicose e formação de AEGs que estimulam a resposta inflamatória que por sua vez regula o mecanismo das metaloproteínas<sup>[53]</sup>. Num estudo com ratos normais e diabéticos com bom controlo glicémico, foi induzida a doença periodontal, verificando-se um aumento das metaloproteínas em ambos os pacientes, porém nos pacientes com DM as concentrações da MMP9 foram 13 vezes superior, em comparação com os pacientes não diabéticos.

### Peroxidase

O sistema de peroxidase salivar é um dos mais importantes sistemas de defesa não imunológicos da saliva<sup>[56]</sup>. Este é constituído pela peroxidase salivar libertada pela glândula parótida e pela mieloperoxidase (MPO) libertada pelos leucócitos. A mieloperoxidase é a enzima mais abundante com um grande efeito anti-microbiano<sup>[57]</sup>. A sua actividade aumenta na presença de inflamação gengival e retoma a valores normais quando o equilíbrio da flora oral é restabelecido<sup>[58]</sup>. Um estudo realizado por Wei e cols,<sup>[59]</sup> mostra que esta enzima se encontra elevada no fluido crevicular e a nível sistémico em pacientes com periodontite.

Na DM verificou-se que os seus níveis encontram-se reduzidos em relação a pacientes saudáveis<sup>[60]</sup> mesmo em pacientes com bom controlo metabólico<sup>[61]</sup> mostrando que a condição diabética pode ser responsável pela ocorrência de deficiências na mieloperoxidase<sup>[62]</sup>. Um estudo efectuado por Gonçalves e cols<sup>[31]</sup> mostra que a baixa actividade desta enzima pode derivar de uma deficiência no mecanismo de defesa primário destes pacientes em resposta a um agente agressivo e consequentemente a um maior grau de susceptibilidade para a destruição periodontal.

## **Factores Microbiológicos**

A maioria dos estudos microbiológicos em pacientes com doença periodontal, mostram que os microorganismos presentes em pacientes diabéticos são semelhantes aos não diabéticos, predominando as bactérias gram-negativas: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermédia*, *Campylobacter rectus* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*<sup>[42,63,66]</sup>. Nestes pacientes o nível de controlo metabólico não altera a composição da flora subgengival<sup>[11]</sup> mesmo face a uma terapia intensiva de insulina<sup>[67]</sup>. Apesar da composição semelhante da microflora subgengival o desenvolvimento da resposta inflamatória é mais precoce em pacientes diabéticos, mesmo com bom/moderado controlo metabólico.

## **Factores associados à cicatrização dos tecidos**

Uma cicatrização alterada é um problema comum em

pacientes diabéticos. Esta deve-se a um conjunto de efeitos cumulativos sobre a actividade celular devido à formação de AGEs como consequência de um estado hiperglicémico<sup>[2]</sup>. As consequências deste processo são: (a) alterações no funcionamento das principais células regeneradoras do periodonto, fibroblastos e osteoblastos, (b) aumento do Factor de Crescimento Plaquetar (VEGF) e (c) diminuição dos receptores da glicoproteína de membrana CD44<sup>[68]</sup>. O incorrecto funcionamento e os níveis reduzidos dos fibroblastos e osteoblastos deve-se à formação de radicais livres de oxigénio e níveis aumentados de apoptose celular<sup>[77]</sup>. O colagénio produzido por estes fibroblastos apresenta defeitos de remodelação em que se verifica um cruzamento deficiente das fibras e consequentemente rápida degradação pelas metaloproteínas, principalmente a collagenase, que está bastante elevada na diabetes em comparação com indivíduos saudáveis<sup>[69]</sup>. Ao nível ósseo as alterações nos osteoblastos provocam uma diminuição do turnover ósseo<sup>[70]</sup>. Dado que o periodonto é composto principalmente por colagénio, estas mudanças no seu metabolismo vão contribuir para alterações na cicatrização dos tecidos e promover a iniciação e progressão da doença periodontal<sup>[57]</sup>.

A glicoproteína de membrana CD44 está envolvida na regulação e diferenciação celular, promove a adesão de células à matriz celular e é responsável pela acumulação de células inflamatórias no tecido conjuntivo<sup>[71]</sup>. Ao promover a interacção entre os linfócitos e fibroblastos nos tecidos gengivais, leva à proliferação e migração de outras células, que ao aderirem aos componentes da matriz (colagénio, fibronectina) promovem a reparação tecidual<sup>[72]</sup>. Ao nível vascular uma diminuição dos seus receptores, devido a uma glicosilação irreversível do colagénio, origina um crescimento e uma regeneração anormal dos vasos. Este facto é responsável pelas complicações microvasculares nos pacientes diabéticos<sup>[73]</sup>.

O factor de crescimento VEGF é uma citoquina que induz a neovascularização através da proliferação de células endoteliais<sup>[74]</sup>. Um estudo com pacientes com doença periodontal mostrou elevadas concentrações de VEGF nos tecidos gengivais de pacientes diabéticos em comparação com não diabéticos<sup>[74]</sup>. Este é responsável pelo espessamento da membrana basal, prejudicando a difusão de oxigénio, levando a uma perda metabólica por eliminação através da migração de PMN e difusão de anticorpos<sup>[75]</sup>. A ligação de AGEs às células endoteliais vasculares pode desencadear respostas que induzem a coagulação, levando à vasoconstrição e à formação de microtrombos prejudicando a difusão dos tecidos<sup>[76]</sup>. Este efeito indutor nos níveis de VEGF durante a doença periodontal em pacientes

diabéticos<sup>[77-79]</sup> é um factor importante no aparecimento da gengivite e a sua progressão para periodontite.

### EFEITO DA TERAPIA PERIODONTAL NOS MEDIADORES INFLAMATÓRIOS E NO CONTROLO GLICÉMICO EM PACIENTES DIABÉTICOS

Baseado na inter-relação entre a doença periodontal e a DM, existem duas áreas major para intervenções terapêuticas, ao nível da redução dos níveis de citocinas pró inflamatórias e dos níveis lipídicos<sup>[20]</sup>. O objectivo da terapia periodontal é a redução do número de patogénios no periodonto infectado e a remoção de factores locais que possam conduzir à recolonização bacteriana<sup>[20]</sup>. Desta forma reduz-se local e sistemicamente os níveis de mediadores inflamatórios presentes<sup>[11]</sup> permitindo a cicatrização dos tecidos e interrompendo a progressão da destruição do periodonto<sup>[17]</sup>. Para os pacientes diabéticos é ainda mais importante uma terapia de manutenção periodontal regular com um controlo estrito da placa bacteriana para evitar a reinfecção, permitindo a manutenção de um controlo metabólico e lipídico<sup>[12]</sup>. Mesmo pacientes com bom controlo apresentam uma tendência persistente para uma progressiva destruição periodontal<sup>[12,54]</sup>. Além da terapia periodontal de manutenção existe a terapia periodontal não cirúrgica e cirúrgica. Uma meta-análise realizada por Darre e cols,<sup>[60]</sup> analisou o efeito do tratamento periodontal no controlo glicémico de pacientes diabéticos com doença periodontal, concluindo que este, caracterizado por destarização e alisamento radicular (DAR), pode reduzir em 80% os níveis de HbA1c, mostrando também reduções em 50% nos níveis dos mediadores inflamatórios, nomeadamente da IL-6 e TNF-alfa, traduzindo-se num melhor controlo metabólico. O uso de tetraciclina, mais precisamente, a doxiciclina e a minociclina em baixas doses ou modificados quimicamente, de forma a perderem a sua actividade antibacteriana<sup>[45]</sup> conseguem atingir grandes concentrações no fluido crevicular diminuindo a resposta inflamatória do hospedeiro inibindo o processo de formação de AGEs prevenindo as suas consequências<sup>[15]</sup>. Alguns estudos<sup>[61,45]</sup> mostram o aumento de citocinas anti-inflamatórias, como é o caso da adiponectina, em que 1ug/

ml no seu aumento está associado a 16% de redução da progressão da diabetes<sup>[62]</sup>. Através da terapia periodontal conseguem-se um aumento de 32% da adiponectina em circulação. A adiponectina é produzida exclusivamente pelo tecido adiposo<sup>[63,64]</sup>, que actua ao nível dos receptores da insulina promovendo o aumento da sensibilidade e a diminuição das concentrações dos mediadores inflamatórios. Níveis baixos desta citocina estão irreversivelmente associados a uma progressão da diabetes devido a um estado de resistência à insulina. No que diz respeito à terapia cirúrgica recomenda-se que as cirurgias sejam marcadas de manhã, após o pequeno-almoço e da toma da medicação, devem ser curtas (Máx 2 h), o mais atraumáticas possível e deve ser assegurado que o paciente possa manter uma correcta alimentação após a cirurgia. Na eventualidade dos procedimentos alterarem os hábitos dietéticos do paciente, são recomendados suplementos alimentares<sup>[60]</sup>. Nos casos em que a DM não esteja perfeitamente controlada opta-se por um tratamento não cirúrgico, apesar de idealmente o controlo da glicemia dever ser alcançado previamente ao início do tratamento periodontal<sup>[60]</sup>.

### CONCLUSÕES

A Doença Periodontal e a Diabetes Mellitus são doenças crónicas com uma grande prevalência e inter-relacionadas entre si através dos mecanismos patofisiológicos que as caracterizam. Os factores etiológicos associados a um aumento da severidade da doença periodontal em indivíduos com DM envolvem a combinação de infecções bacterianas específicas, também responsáveis pelas alterações dos níveis metabólicos e lipídicos e uma resposta imunológica alterada face a esses patogénios. A terapia periodontal além de permitir a cicatrização dos tecidos, melhora o controlo metabólico permitindo a manutenção de um equilíbrio glicémico. A resposta a curto prazo de pacientes diabéticos bem controlados à terapia periodontal parece ser equivalente a indivíduos não diabéticos, sendo por isso tratados com os mesmos protocolos porém à medida que o controlo glicémico diminui existe uma maior recorrência da doença e uma resposta menos favorável a longo prazo.

### BIBLIOGRAFIA

- 1 - Cianciola L, Park B, Bruck E, Mosovich L, Genco R. Prevalence of periodontal disease in insulin dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). JADA. 1982;104:653-660 Abdulrazzaq AI. Diabetes Mellitus its management and complications. International Dental Journal. 2008;58:231-236.

- 2 - Academy Reports. Position Paper. Diabetes and periodontal Diseases. *Journal of Periodontology*. 1999;70:935-949.
- 3 - Souhami RL, Moxham J. *Textbook of Medicine*. Churchill Livingstone. 2002. 4th Ed.
- 4 - Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: Current concepts. *J Periodontol*. 1992;21:720-727. In: Iacopino AM. *Pathophysiological Relationships Between Periodontitis and Systemic Disease: Recent Concepts Involving Serum lipids*. *J Periodontol*. 2000;71:1375-1384.
- 5 - Liljenberg B, Lindhe J, Berglundh T, Dahlen G, Jonsson R. Some microbiological, histopathological and immunohistochemical characteristics of progressive periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1994;21:720-727.
- 6 - Loos BG. Systemic Markers of Inflammation in Periodontitis. *J Periodontol* 2005; 76:2106-2115.
- 7 - Matilla KJ, Valtonen V, Nieminen M, Huthmen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clinical Infectious Disease*. 1995;20:588-592. In: Lindhe J, Thorkild K, Lang N. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. Guanabara Koogan. 2005
- 8 - Lief S, Jared H, McKaig R, Herbert W, Murtha A, Moss K, et al. Periodontitis and preterm low birthweight risk in pregnant women. *Journal of Dental Research*. 2000;79:608. In: Lindhe J, Thorkild K, Lang N. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. Guanabara Koogan. 2005
- 9 - Scannapieco, EA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *Journal of Periodontology*. 1999;70:793-802. In: Lindhe J, Thorkild K, Lang N. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. Guanabara Koogan. 2005. 5ª edição
- 10 - Syrajanen J, Peltola J, Valtonen V, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med*. 1989;225:179-184. In: Iacopino AM. *Pathophysiological Relationships Between Periodontitis and Systemic Disease: Recent Concepts Involving Serum lipids*. *J Periodontol*. 2000;71:1375-1384.
- 11 - Mealey BL, Oates TW. Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases –AAP-Commissioned Review. *J Periodontol*. 2006;77:1289-1303
- 12 - Preshaw M P. Diabetes and periodontal disease. *International Dental Journal*. 2008 ;58 : 237-243.
- 13 - Grossi S, Genco RJ. Periodontal Disease and Diabetes Mellitus: A Two-Way Relationship. *Ann Periodontol* . 1998;3:51-61.
- 14 - Soskolne WA, Klinger A. The Relationship Between Periodontal Diseases and Diabetes: an Overview. *Ann Periodontol*. 2001;6:91-98.
- 15 - Taylor GW. Bidirectional interrelationships between Diabetes and periodontal diseases: An epidemiologic perspective. *Ann Periodontol*. 2001;6:99-112.
- 16 - Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL et al. *Harrison's Medicina Interna*. McGraw-Hill. 2006.
- 17 - Lindhe J, Thorkild K, Lang N. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. Guanabara Koogan. 2005
- 18 - Nerup J, Mandrup-Poulsen T, Molvig J. The HLA-IDDm association: Implications for etiology and pathogenesis of IDDM. *Diabetes Metab Rev*. 1987; 3:779-802. In: Soskolne WA, Klinger A. *The Relationship Between Periodontal Diseases and Diabetes: an Overview*. *Ann Periodontol*. 2001;6:91-98.
- 19 - Khader Y, Dauoda A, El-Qaderib S, Alkafajei A, Batayha W. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2006;20:59-68.
- 20 - Iacopino AM. *Pathophysiological Relationships Between Periodontitis and Systemic Disease: Recent Concepts Involving Serum lipids*. *J Periodontol*. 2001;71:1375-1384.
- 21 - Garg A. Lipid-lowering therapy and macrovascular disease in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1992;41(Suppl)
- 22 - U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-853.
- 23 - Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of Periodontal Pathogens in Atheromatous Plaques. *J Periodontol*. 2000;71:1554-1560
- 24 - Cutler CW, Shinedling EA, Nunn M, et al. Association between periodontitis and hyperlipidemia: Cause or effect? *J Periodontol*. 1999;70:1429-1434.
- 25 - Salvi GE, Kandykaki M, Troerulle A, Persson GR, Lang NP: Experimental gingivitis in type I diabetics a controlled clinical and microbiological study. *J Clin Periodontol*. 2005;32:31-316..
- 26 - Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, Bradshaw M, Crout RL, Fleeth AF, et al. Sub antimicrobial dose doxycycline as an adjunct to scaling and root planning: post-treatment effects. *J Clin Periodontol*. 2001;28:782-789.
- 27 - Doxey DL, Nares S, Park B, Trieu C, Cutler CW, Iacopino AM. Diabetes-induced impairment of macrophage cytokine release in a rat model: Potential role of serum lipids. *Life Sci*. 1998;63:1127 -1136.

- 28 - Chu X, Newman J, Park B, Nares S, Ordonez G, Iacopino AM. In vitro alteration of macrophage phenotype and function by serum lipids. *Cell Tiss Res.* 1999;296:331-337. In: Iacopino AM. Pathophysiological Relationships Between Periodontitis and Systemic Disease: Recent Concepts Involving Serum lipids. *J Periodontol.* 2001;71:1375-1384
- 29 - Andersen C, Flyvbjerg A, Buschard K, Holmstrup P. Relationship Between Periodontitis and Diabetes: Lessons From Rodent Studies. *J Periodontol.* 2007;78:1264-1275.
- 30 - McMullen JA, Van Dyke E, Horoszewicz HU, Genco RJ. Neutrophil Chemotaxis in Individuals with Advanced Periodontal Disease and a Genetic Predisposition to Diabetes Mellitus. *J Periodontology.* 1981;52:167-173.
- 31 - Gonçalves D, Correa FOB, Khalil NM, Oliveira OMM, Orrico SRP. The effect of non-surgical periodontal therapy on peroxidase activity in diabetic patients: a case-control pilot study. *J Clin Periodontol.* 2008;35:799-806.
- 32 - Alpagot T, Silverman S, Lundergan W, Bell C, Chambers D. Crevicular fluid elastase levels in relation to periodontitis and metabolic control of diabetes. *J Periodont Res.* 2001;36:169-174.
- 33 - Drobny EC, Abramson EC, Baumann G. Insulin receptors in acute infection: A study of factors conferring insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;58:710-716. In: Academy Reports. Position Paper. Diabetes and periodontal Diseases. *Journal of Periodontology.* 1999;70:935-949.
- 34 - D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res.* 2005;84:269-273.
- 35 - Nishimura F, Takahashi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. *Ann Periodontol.* 1998;3:20-29.
- 36 - Duarte PM, Tambeli CH, Parada CA, Casati MZ, Nociti FH. Overexpression of interleukin-1 beta and interleukin-6 may play an important role in periodontal breakdown in type 2 diabetic patients. *J Periodont Res.* 2007;42:377-381.
- 37 - Wedrychowicz A, Dziatkowiak H, Szeiko K, Wedrychowicz A. Interleukin-6 (IL-6) and IGFBP system in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 2004;112(8):435-439. In: Dogan Y, Akarsu S, Ustundag B, Yilmaz E, and Kaya M. Gurgoze. Serum. Research Communication - Serum IL-1 p, IL-2, and IL-6 in Insulin-Dependent Diabetic Children. Hindawi Publishing Corporation. 2006:1-6.
- 38 - Raunio T, Knuutila M, Hiltunen L, Karttunen R, Vainio O, Tervonen T. IL-6-174 genotype associated with the extent of periodontal disease in type 1 diabetic subjects. *J Clin Periodontol.* 2009;36:11-17.
- 39 - Mathur A, Michalowicz B, Castillo M, Aeppli D: Interleukin I-alpha, interleukin 8 and interferon alpha levels in gingival crevicular fluid. *J Periodont Res.* 1996;31:489-495
- 40 - Atish T. Paul, Vikrantsinh M. Gohil and Kamlesh K. Bhutani. Modulating TNF- $\alpha$  signaling with natural products. *Drug Discovery Today.* 2006;11:15-16.
- 41 - Engebretson S, Chertog R, Niclwls A, Hey-Hadavi J, Celenti R, Grbic J. Plasma levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Clin Periodontol.* 2007;34:18-24.
- 42 - Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annual Reviews in Immunology.* 1992;10:411-452. In: Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Ang NP, Offenbacher S. Monocytic TNF  $\alpha$  secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1997;24:8-16.
- 43 - Pushkareva M, Obeid L, Hannun Y. Ceramide: an endogenous regulator of apoptosis and growth suppression. *Immunology Today.* 1995;16:294-297.
- 44 - Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Ang NP, Offenbacher S. Monocytic TNF  $\alpha$  secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1997;24:8-16
- 45 - Matsumoto S, Ogawa H, Soda S, Hirayama S, Amarasena N, Aizawa Y et al. Effect of antimicrobial periodontal treatment and maintenance on serum adiponectin in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Periodontol.* 2009;36:142-148.
- 46 - Karima M, Kantarci A, Ohira T, Hasturk H, Jones VL, Nam BH et al. Enhanced superoxide release and elevated protein kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: association with periodontitis. *J Leukoc Biol.* 2005;78:862-70.
- 47 - King G. The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetes and Its Complications. *J Periodontol.* 2008;79:1527-1534
- 48 - Gorus FK, Vandeealle CL, Winnock F, Lebleu F, Keymeulen B, Van der Auwera et al. Increased prevalence of abnormal immunoglobulin M, G, and A concentrations at clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus: a registry-based study. *The Belgian Diabetes Registry.* 1998;16:50-59
- 49 - Moreno V, Candia M, Robles-Burguefioa M. Hypersialylated macromolecular serum immunoglobulin A1 in type 2 diabetes mellitus. *Clinical Biochemistry.* 2001;34:35-41.

- 50 - Gugliucci A. Glycation as the glucose link to diabetic complications. *JAOA*. 2000;100:621-632.
- 51 - Gomes MAB, Rodrigues FH, Afonso-Cardoso SR, Buso AM, Silva AG, Favoreto S Jr, Souza MA: Levels of immunoglobulin Al and Messenger RNA for interferon  $\gamma$  and tumor necrosis factor  $\alpha$  in total saliva from patients with diabetes mellitus type 2 with chronic periodontal disease. *J Periodont Res*. 2006; 41:177-183
- 52 - Sternlicht D, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2001;17:463-516.
- 53 - Silva JAF, Lorencini M, Peroni LA, De La Hoz CLR, Carvalho HF, Stach-Machado DR. The influence of type I diabetes mellitus on the expression and activity of Gelatinases [matrix metalloproteinases-2 and I -9] in induced periodontal disease. *J Periodont Res*. 2008;43: 48-54.
- 54 - American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Position statement. *Diabetes Care*. 2005;29(Suppl.1):S37-S42
- 55 - Trevonen T, Raunio T, Knuutila M, Karttunen R. Polymorphisms in the CD14 and IL-6 genes associated with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2007;34:377-383.
- 56 - Alley CS, Reinhardt RA, Maze CA, et al. HLA-D and T Lymphocyte reactivity to specific periodontal pathogens in type 1 diabetic periodontitis. *J Periodontol*. 1993;64:974-979.
- 57 - Mealey BL, Moritz AJ. Hormonal-influences: effects of diabetes mellitus. And . endogenous female sex steroid hormones on the periodontium . *Periodontology* 2000. 2003;32: 59-81.
- 58 - Schmidt AM, Van SD, Wautier JL, Stem D. Activation of receptor for advanced glycation end products. A mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res*. 1999;84:489-497.
- 59 - Wei P, Ho K, Wu Y, Yang Y, Tsai C. The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1 beta in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases. *Journal Of Periodontal Research*. 2004;39:287-293.
- 60 - Lalla E, Cheng B, Lal S, Kaplan S, Softness B, Greenberg E, et al. Diabetes-related parameters and periodontal conditions in children. *J Periodont Res*. 2007;42:345-349.
- 61 - Hussain MJ, Peakman M, Gallati H, Lo SS, Hawa M, Viberti GC, Watkins PJ, Leslie RD, Vergani D. Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM. *Diabetologia*. 1996 .Jan;39:1:60-9.
- 62 - Lanza F. Clinical manifestations of myeloperoxidase deficiency. *Journal of Molecular Medicine*. 1998;76:676-681.
- 63 - Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *Journal of Periodontology*. 1993;64:432-444.
- 64 - Dyke T. The Management of Inflammation in Periodontal Disease. *J Periodontol*. 2008;79:1601-1608.
- 65 - Sbordone L, Ramaglia L, Borone A, Ciaglia RN, Iacono VJ. Periodontal status and selected cultivable anaerobic microflora of insulin-dependent juvenile diabetics. *J Periodontol*. 1995;66:452-461.
- 66 - Mandell R, DiRienzo J, Kent R, Joshipura K, Haber J. Microbiology of healthy and diseased periodontal sites in poorly controlled insulin dependent diabetics. *Journal of Periodontology*. 1992;63:274-279
- 67 - SastroWijoto S, van der Veiden U, van Steenberg T, Hart A, deGraff J, Abraham-Inpijn L. Improved metabolic control, clinical periodontal status and subgingival microbiology in insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective study. *J Clin Periodontol*. 1990;17:233-242.
- 68 - Monnier VM, Glomb M, Elgawish A, Sell DR. The mechanism of collagen cross-linking in diabetes. A puzzle nearing resolution. *Diabetes*. 1996;45:67-72. In: Mealey BL. Periodontal disease and diabetes: A two-way street. *J Am Dent Assoc*. 2006;137:26S-31S.
- 69 - Golub LM, Lee BM, Ryan ME. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res*. 1998;12:12-26. In: Mealey BL. Periodontal disease and diabetes: A two-way street. *J Am Dent Assoc*. 2006;137:26-31.
- 70 - Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone*. 2002;31;1-7.
- 71 - Leonardi R, Loreto C, Caltabiano R, Ca1tabiano C. Immunolocalization of CD44s in human teeth. *Acta Histochemica*. 2006;108:425-429. Aruna D, Pradhan MD, MPH; JoAnn E. Manson, MD, DrPH; Nader Rlfai, PhD; Julie E. Buring, SeD; Paul M. Ridker, MD, MPH. C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*. 2001;286:327-334.
- 72 - Bourguignon L, Ramez M, Gilad E, Singleton P, A Man, Crumrine D. Hyaluronan-CD44 interaction stimulates keratinocyte differentiation, lamellar body formation/secretion, and permeability barrier homeostasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006;126:1356-1365.
- 73 - Seppala B, Sorsa T, Ainamo J. Morphometric analysis of cellular and vascular changes in gingival connective tissue in long-term insulin-dependent diabetes. *J Periodontol*. 1997;68:1237-1245.

- 74 - Unlu, E, Guneri, Hekimji J M, Yesilbek B, Boyacioglu H. Expression of vascular endothelial growth factor in human periodontal tissues: comparison of healthy and diabetic patients. *Journal of Periodontology*. 2003;74:181-187
- 75 - Schmidt AM, Weidman E, lalla E, et al. Advanced glycation end products (AGEs) induce oxidant stress in the gingival: A potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontal Res*. 1996;31:508-515.
- 76 - Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: Role of oxidative stress. *Circulation*. 2002; 106:2067-2072
- 77 - Sakallioğlu E, Aliyev E, Lutfioglu M, Yavuz U, Acikgoz G. Vascular endothelial growth factor (VEGF) levels of gingival and gingival crevicular fluid in diabetic and systemically healthy periodontitis patients. *Clinical Oral Investigations*. 2007;11:115-120. In: Lucarini G, Ziw A, Aspriello SD, Ferrante L, Tosco E, Lo Muzio et al. Involvement of vascular endothelial growth factor, CD44 and CD133 in periodontal disease and diabetes: an Immunohistochemical study. *J Clin Periodontol*. 2009;36:3-10.
- 78 - Yin A, Miraglia S, Zanjani E, Porada G, Ogawa M, Leary A et al. AC 133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood*. 1997;90:5002-5012.
- 79 - Lucarini G, Ziw A, Aspriello SD, Ferrante L, Tosco E, Lo Muzio et al. Involvement of vascular endothelial growth factor, CD44 and CD133 in periodontal disease and diabetes: an Immunohistochemical study. *J Clin Periodontol*. 2009;36:3-10.
- 80 - Rees T. Periodontal management of the patient with diabetes mellitus. *Periodontology* 2000; 2000;23:63-72
- 81 - Darre L, Vergnes J, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes & Metabolism*. 2008;34:491-506.
- 82 - Golub LM, Lee H, Lehrer G, Nemiroff A, Mcnamara F, Kaplan R et al. Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during Diabetes. *Journal of Periodontal Research*. 1983;18:516-516.