

Artigo de Revisão de Literatura
Literature Review Article

Doença periodontal e sua influência no controle metabólico do diabetes

Periodontal disease and its influence on the metabolic control of diabetes

Marcia Maehler¹
Tatiana Miranda Deliberador²
Geisla Mary Silva Soares³
Ricardo Luiz Grein¹
Gastão Valle Nicolau¹

Endereço para correspondência:

Corresponding author:

Marcia Maehler
Rua Professor Sebastião Paraná, n.º 165 – Vila Izabel
CEP 80320-070 – Curitiba – PR
E-mail: mamaehler@yahoo.com.br

¹ Departamento de Estomatologia, Universidade Federal do Paraná – Curitiba – PR – Brasil.

² Faculdade de Odontologia, Universidade Positivo – Curitiba – PR – Brasil.

³ Universidade de Guarulhos – Guarulhos – SP – Brasil.

Recebido em 17/8/2010. Aceito em 7/11/2010.

Received for publication: August 17, 2010. Accepted for publication: November 7, 2010.

Palavras-chave:

diabete melito;
periodontite; índice
glicêmico.

Resumo

Introdução: Atualmente se aceita que a doença periodontal (DP) é mais prevalente e mais severa em pessoas portadoras de diabete melito (DM) do que nas não diabéticas. Por outro lado, indivíduos com periodontite severa podem apresentar dificuldade em realizar o controle glicêmico. **Objetivo:** Por meio de uma revisão da literatura, determinar a influência da DP no controle metabólico dos pacientes diabéticos. **Revisão de literatura:** Mediante pesquisa na base de dados PubMed entre os meses de novembro e dezembro de 2008 foram relacionados diversos artigos da bibliografia atual e clássica, utilizando unitermos como periodontite e diabete melito. Dos 44

trabalhos encontrados, metade ($n = 22$) referia-se a estudos em humanos após tratamento periodontal mecânico somente ou associado a uma terapia antimicrobiana tópica ou sistêmica. Destes, dez apresentaram resultados benéficos quanto ao controle glicêmico. Três artigos ($n = 3$) traziam pesquisas simulando a periodontite em ratos pré-dispostos ou portadores de DM. Os resultados para as investigações epidemiológicas ($n = 5$), de revisão de literatura e meta-análise ($n = 14$) mostraram-se positivamente similares aos estudos em humanos após tratamento periodontal para quatro e 11 artigos, nessa ordem. As possíveis trajetórias patofisiológicas comuns entre DP e DM avaliadas pelos autores foram relacionadas a marcadores inflamatórios, à resposta do hospedeiro alterada e à resistência a insulina. **Conclusão:** A periodontite pode influenciar no controle glicêmico do diabetes. No entanto a padronização das pesquisas no tocante à terapia periodontal e ao grupo testado torna-se necessária para consolidar a relação bidirecional entre DP e DM e auxiliar no tratamento multiprofissional dos pacientes acometidos por tais patologias.

Keywords: diabetes mellitus; periodontitis; glycemic index.

Abstract

Introduction: Currently, it is accepted that the periodontal disease is more prevalent and severe in people with diabetes mellitus compared to non-diabetic people. On the other hand, patients with severe periodontitis may present difficulty in performing glycemic control. **Objective:** The objective of the present study is to determine, through a literature review, the influence of the periodontal disease on the metabolic control of diabetic patients. **Literature review:** PubMed database was searched, from November to December of 2008, and several studies comprising the current and classic literature were listed, using the following uniterms: periodontitis and diabetes mellitus. Forty and four reports were found. Half of them ($n = 22$) was conducted in humans after the mechanic periodontal treatment alone or associated with a topic or systemic antimicrobial therapy. Ten of these studies presented beneficial results regarding to the glycemic control. Three studies ($n = 3$) were conducted in animals, simulating periodontitis in pre-diabetic or diabetic rats. The results of epidemiologic ($n = 5$), literature review, and meta-analysis ($n = 14$) studies were positively similar to the studies in humans after the periodontal treatment, in 4 and 11 articles, respectively. The most common possible patho-physiological paths between periodontal disease (DP) and diabetes mellitus (DM) evaluated by the authors were related to the inflammatory markers, the host's modified response, and the resistance to insulin. **Conclusion:** Periodontitis may influence on the glycemic control of diabetes. However, the study's standardization in relation to both the periodontal therapy and the studied groups are necessary to consolidate the bidirectional relationship between DP and DM and to help in the multidisciplinary treatment of the patients suffering of these diseases.

Introdução

O termo doença periodontal (DP) refere-se a diferentes quadros clínicos, denominados doenças gengivais ou gengivite quando limitados aos tecidos periodontais de proteção (gengiva e mucosa alveolar) e periodontite quando acometem os tecidos periodontais de suporte do elemento dentário (osso alveolar, cemento e ligamento periodontal).

A periodontite caracteriza-se por perda de inserção progressiva, incluindo destruição do ligamento periodontal e suporte ósseo alveolar, resultado de uma interação entre o biofilme dental (acúmulo de placa bacteriana) e as respostas celulares e vasculares dos tecidos periodontais [5].

A instalação e a progressão da DP envolve um conjunto de eventos imunopatológicos e inflamatórios que podem ser influenciados por fatores modificadores locais, ambientais, genéticos e doenças sistêmicas, sobretudo o diabetes, capazes de exacerbar a resposta do hospedeiro ante os agentes microbianos [29]. Por outro lado, essa relação é bidirecional, ou seja, o tratamento periodontal também pode influir no controle glicêmico de pacientes diabéticos [11].

Tal hipótese ainda não foi bem elucidada. Entretanto várias associações entre periodontite e diabetes melito (DM) foram comprovadas, entre elas relações epidemiológicas [18, 22, 42, 47], imunológicas [2, 3, 7, 16, 20, 28, 33, 49], microbiológicas [24] e clínicas [12, 19, 23, 27, 36, 40].

O objetivo do presente estudo é determinar, por meio de uma revisão da literatura, a influência da DP no controle metabólico de sujeitos com DM.

Revisão de literatura

O procedimento adotado para a obtenção dos dados necessários para os fins deste estudo compreendeu a realização de levantamento de artigos na base PubMed, com acesso via internet. O acesso aos textos na íntegra foi mediado pelo portal da Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). Para a realização dos levantamentos utilizaram-se as seguintes combinações de termos descritores: *periodontitis* e *diabetes mellitus*. Dessa forma, a pesquisa efetuada entre os meses de novembro e dezembro de 2008 abrangeu artigos da bibliografia atual e clássica

indexados nessa base de dados. Primeiramente, para restringir as referências, consideraram-se somente trabalhos do período de 1990 à data da execução do levantamento de dados. Depois se verificaram as referências que diziam respeito à temática em questão – controle metabólico e doença periodontal; os demais artigos foram descartados. O terceiro passo consistiu em delimitar os textos em cinco categorias: revisão de literatura, meta-análise, estudos clínicos com humanos, estudos epidemiológicos de acompanhamento (*follow up*) com humanos e pesquisas com animais.

A quantidade, a amplitude e a metodologia das evidências mostraram-se diversificadas. De cinco investigações epidemiológicas de acompanhamento (*follow up*) encontradas [18, 22, 37, 42, 47], quatro sugerem que o pobre controle glicêmico em diabéticos pode estar associado à alta prevalência da periodontite severa [18, 22, 42, 47]. Todavia, para Sastrowijoto *et al.* (1990) [37], a melhora no controle metabólico não teve potencial impacto posteriormente à melhora clínica periodontal ao questionar a relação entre DP e DM. Os cinco trabalhos abarcaram portadores de DM tipo 1 ou 2 ou ambos. Não houve restrição de gênero, e a quantidade de pacientes acompanhados variou ($n = 6$ até $n = 10.590$), assim como o critério de idade (a partir de 15 anos ou apenas população adulta). Os critérios de controle glicêmico oscilaram entre HbA1c e níveis plasmáticos de glicose. A fim de avaliar a DP, analisaram-se o nível de inserção clínica e/ou a profundidade de sondagem. A duração das pesquisas foi de 12 a 84 meses.

Em relação aos estudos clínicos, 11 trazem os resultados do controle glicêmico após tratamento periodontal mecânico unicamente (consistindo em raspagem, alisamento radicular e orientação de higiene bucal) [1, 4, 7, 8, 19, 24, 28, 38, 39, 40, 45]. Em diversos artigos realizou-se tratamento periodontal mecânico associado ao uso de antimicrobiano tópico (minociclina administrada localmente no interior da bolsa ou clorexidina como enxaguatório bucal) [6, 16, 20, 23, 50]. Alguns autores fizeram tratamento periodontal mecânico com antibioticoterapia sistêmica (doxiciclina 100 mg ou amoxicilina + clavulanato 875 mg) [33, 35, 36]. Em outros três artigos o tratamento periodontal mecânico foi combinado com antibioticoterapia sistêmica e administração de antimicrobiano tópico (doxiciclina 100mg + clorexidina como enxaguatório

bucal) [12, 17, 27]. Houve pesquisadores que perceberam melhora no controle metabólico do diabetes após terapia periodontal [12, 16, 19, 23, 24, 27, 28, 33, 36, 40]. Em duas investigações comprovou-se a relação bidirecional entre DP e DM depois do tratamento periodontal [7, 20], confirmada por meio das interações dos níveis elevados de marcadores como IL-1, TNF α e outros marcadores inflamatórios presentes em diabéticos com pobre controle metabólico e portadores de DP, produzindo um efeito somatório quando ambas as doenças estão presentes, o que dificulta o controle glicêmico e a melhora clínica da DP.

Contudo nove artigos não relataram nenhum efeito significativamente benéfico ao controle glicêmico após terapia periodontal, mesmo quando somados ao tratamento antimicrobiano sistêmico ou tópico [1, 4, 6, 8, 17, 35, 38, 39, 50]. Conduziram-se esses estudos com no mínimo um grupo tratado e um controle, com duração de dois a 60 meses do monitoramento depois da terapia. O número de pacientes acompanhados variou. Como parâmetros para avaliar a DP, empregaram-se o nível de inserção clínica, a profundidade clínica de sondagem e o nível de perda óssea alveolar. Para controle da DM, utilizaram-se os níveis de hemoglobina glicosilada.

Quanto à pesquisa em animais, consideraram-se os níveis de insulina, a resistência a insulina, fatores séricos de TNF- α , IL-1 β , IL-6, ácido livre de gordura (FFA), teste de tolerância a glicose e perda óssea alveolar [2, 3, 49]. Quatro grupos controle foram enumerados: animais obesos em estado pré-diabético apenas, animais obesos pré-diabéticos e com DP, animais esguios em estado pré-diabético somente e animais esguios pré-diabéticos e portadores de DP. Estimulou-se a obesidade mediante uma dieta com altas concentrações de gordura. Os índices examinados demonstraram que a periodontite é um fator facilitador no desenvolvimento do diabetes e responsável pelo agravamento do estado pré-diabético dos animais, por meio de distúrbios na homeostase da glicose [3]. Andersen *et al.* (2006) [2] classificaram os grupos controle do seguinte modo: com DM tipo II, portadores de DP, com DP e DM tipo II e não portadores de ambas as doenças. Os índices averiguados evidenciaram que a DP experimental em cobaias induziu o aumento da intolerância a glicose, alterando assim o controle metabólico nos

ratos diabéticos. Watanabe *et al.* (2008) [49] assim dividiram os quatro grupos controle de animais obesos com diabetes tipo II: com DP e alimentados com dieta composta por altas concentrações de gordura, não portadores de DP e alimentados com dieta composta por altas concentrações de gordura, com DP e alimentados com dieta composta por baixas concentrações de gordura, não portadores de DP e alimentados com dieta composta por baixas concentrações de gordura. Os resultados indicaram que a periodontite contribui muito para aumentar os níveis de TNF- α em ratos sustentados com altas concentrações de gordura, acelerando o início da resistência a insulina severa, o que sugere uma possível sinergia entre as patologias.

Adicionalmente 13 artigos de revisão de literatura [10, 11, 13, 14, 15, 25, 26, 30, 31, 32, 41, 43, 44] e um de meta-análise [9] foram encontrados. Doze deles concluíram que após tratamento periodontal houve melhora no controle glicêmico em pacientes diabéticos, por intermédio de reduções dos parâmetros clínicos do diabetes, como níveis de hemoglobina glicosilada, resultado que reflete a complexidade do tema [9, 10, 11, 13, 15, 25, 26, 30, 31, 32, 41, 43].

Discussão

Hoje em dia aceita-se que a DP é mais prevalente e mais severa em pessoas com DM do que nas não diabéticas [18, 22, 26, 42, 47]. Em virtude da alta prevalência de periodontite em pacientes diabéticos, Løe (1993) [22] já havia afirmado que a periodontite poderia ser considerada a sexta complicação do diabetes.

Taylor *et al.* (1996) [42] explicaram que a periodontite se mostra capaz de influir no controle glicêmico. Nesse estudo 88 indivíduos diagnosticados com periodontite severa apresentaram controle glicêmico deficiente (hemoglobina glicosilada > 9%). Contudo pela pesquisa de Sastrowijoto *et al.* (1990) [37] não foi possível corroborar tal relação. Essa discrepância pode ser relacionada à amostragem relativamente menor da referida investigação em comparação aos demais trabalhos [18, 22, 42, 47].

As possíveis trajetórias patofisiológicas em comum entre DP e DM vêm sendo testadas por diversos autores, incluindo aquelas associadas à inflamação, à resposta do hospedeiro alterada e à resistência a insulina [2, 3, 6, 7, 11, 16, 20, 28,

33, 49]. O diabetes induz alterações no fenótipo das células imunes e elevação nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias. A DP também consegue produzir esses problemas, no caso da periodontite avançada. Prabhu *et al.* (1996) [34] afixam que os níveis de TNF α e IL-1 β são suficientemente elevados para serem “jogados” sistemicamente. As infecções sistêmicas aumentam a resistência tecidual à insulina. Isso impede a glicose de entrar nas células-alvo e causa elevação dos níveis de glicose sanguíneos, requerendo produção pancreática aumentada de insulina para manter a glicemia em níveis normais [29]. Em pacientes com periodontite, o estímulo sistêmico persistente de bactérias e seus produtos podem agir de modo semelhante a infecções sistêmicas bem conhecidas [11, 16, 23, 25, 31].

Várias moléculas têm se demonstrado responsáveis por induzir essa resistência a insulina, como, por exemplo, TNF α , IL-6, IL-1 β e proteína C reativa [31]. Vassiliadis *et al.* (1999) [48] relataram que a IL-1 β facilita a ativação da proteína C quinase e esta leva à destruição das células β pancreáticas por meio de mecanismo de apoptose celular. Entre os índices analisados, tais marcadores inflamatórios tiveram seus níveis diminuídos após tratamento periodontal em sujeitos diabéticos [2, 3, 7, 16, 28, 33, 49]. Em modelo proposto por Grossi e Genco (1998) [11], os organismos periopatogênicos são capazes de estimular o ciclo síntese e a secreção das citocinas, bem como esse ciclo se encontra exacerbado no diabético. A soma dos dois fatores resulta em um aumento na destruição tecidual vista em diabéticos com periodontite e ainda explica como a infecção periodontal complica a severidade do diabetes e o grau do controle metabólico.

Os níveis microbiológicos mostraram redução depois da terapia periodontal, e não houve diferenças entre os grupos diabéticos e não diabéticos, exceto em estudo no qual o envolvimento dos clones tipo II da espécie *Porphyromonas gingivalis* foi relacionado à deteriorização do controle glicêmico [24].

Alguns autores asseguram que o efeito da terapia periodontal no controle metabólico do diabetes é dependente da modalidade de tratamento de escolha [10]. Entre as terapias preconizadas, diversos pesquisadores designaram o efeito positivo no controle glicêmico à administração sistêmica do antibiótico após tratamento periodontal [10, 12, 16]. Considerou-se que essa associação tem efeito duplo, diminuindo os periopatógenos no fluido gengival

e atuando como modulador da resposta imune dos diabéticos, de forma a inibir a glicação não enzimática das proteínas extracelulares, além de um efeito similar na glicação da hemoglobina [10]. No entanto encontraram-se trabalhos em que somente com tratamento mecânico houve reduções nos níveis de HbA1c nos grupos tratados, quando comparados aos não tratados [19, 24, 28, 36, 40].

Em contrapartida, alguns investigadores não conseguiram estabelecer relação entre DP e DM; os valores referentes ao controle metabólico permaneceram inalterados após terapia periodontal [1, 4, 6, 8, 17, 35, 38, 39, 50].

Conclusão

O conhecimento da etiopatogenia e progressão da DP, especificamente em relação aos eventos imunopatológicos e inflamatórios, torna evidente que é possível a periodontite influenciar no controle metabólico do diabetes.

Todavia faz-se imprescindível padronizar as pesquisas no tocante à terapia periodontal e ao grupo examinado (tipo e controle do diabetes), com amostras bem maiores para que se consolide a relação bidirecional entre DP e DM.

A associação epidemiológica entre ambas remete à necessidade do tratamento periodontal no paciente diabético e à relevância de enfatizar perante as classes odontológica e médica a importância de conhecer tal associação, a fim de determinar um plano de tratamento adequado para cada caso.

Referências

1. Aldridge JP, Lester V, Watts TLP, Collins A, Viberti G, Wilson RF. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 1995;22:271-5.
2. Andersen CC, Buschard K, Flyvbjerg A, Stoltze K, Holmstrup P. Periodontitis deteriorates metabolic control in type 2 diabetic goto-kakizaki rats. *J Periodontol.* 2006;77:350-6.
3. Andersen CC, Flyvbjerg A, Buschard K, Holmstrup P. Periodontitis is associated with aggravation of pre-diabetes in Zucker fatty rats. *J Periodontol.* 2007;78:559-65.

4. Campus G, Salem A, Sacco G, Maida C, Cagetti MG, Tonolo G. Clinical effects of mechanical periodontal therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;75(3):368-9.
5. Carvalho MCBA. Periodontia médica. 1. ed. São Paulo: Senac; 2003.
6. Christgau M, Palitzsch KD, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological and immunologic results. *J Clin Periodontol.* 1998;25:112-24.
7. Cole CM, Sundararaj KP, Leite RS, Nareika A, Slate EH, Sanders JJ et al. A trend of increase in periodontal interleukin-6 expression across patients with neither diabetes nor periodontal disease, patients with periodontal disease alone, and patients with both diseases. *J Periodont Res.* 2008;43:717-22.
8. Cruz GA, Toledo S, Sallum EA, Sallum AW, Ambrosano GMB, Sardi JCO et al. Clinical and laboratory evaluations of non-surgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2008 Jul;79(7):1150-7.
9. Darré L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycemic control in diabetic patients: a meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab.* 2008;34:497-506.
10. Grossi SG. Treatment of periodontal disease and control of diabetes: an assessment of the evidence and need for future research. *Ann Periodontol.* 2001 Dec;6:138-45.
11. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two way relationship. *Annals of Periodontology.* 1998 Jul;3(1):51-61.
12. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol.* 1997 Aug;68:713-9.
13. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. *J Periodontol.* 1996;67:1094-102.
14. Gustke CJ. Treatment of periodontitis in the diabetic patient. A critical review. *J Clin Periodontol.* 1999;26:133-7.
15. Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann Periodontol.* 2001 Dec;6(1):125-37.
16. Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H et al. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2001 Jun;72(6):774-8.
17. Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich SE, Krall-Kaye EA, McCoy LC et al. Does periodontal care improve glycemic control? The department of veterans affairs dental diabetes study. *J Clin Periodontol.* 2007;34:46-52.
18. Katz J. Elevated blood glucose levels in patients with severe periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2001;28:710-2.
19. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2005;(32):266-72.
20. Lalla E, Kaplan S, Yang J, Roth GA, Papapanou PN, Greenberg S. Effects of periodontal therapy on serum C-reactive protein, sE-selectin, and tumor necrosis factor- α secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study. *J Periodont Res.* 2007;42:274-82.
21. Lindhe J, Karring T, Lang NP. Tratado de periodontia clínica e implantologia oral. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
22. Løe H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993;16(suppl 1):329-34.
23. Madden TE, Herriges B, Boyd L, Laughlin G, Chiodo GT, Rosenstein DI. Alterations in HbA1c following minimal or enhanced non-surgical, non-antibiotic treatment of gingivitis or mild periodontitis in type 2 diabetic patients: a pilot trial. *J Contemp Dent Pract.* 2008 Jul;9(5):9-16.

24. Makiura N, Ojima M, Kou Y, Furuta N, Okahashi N, Shizukuishi S et al. Relationship of porphyromonas gingivalis with glycemic level in patients with type 2 diabets following periodontal treatment. *Oral Microbiol Immunol*. 2008;23:348-51.
25. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2007;44:127-53.
26. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. *Compend Contin Educ Dent*. 2008 Sep;29(7):402-13.
27. Miller LS, Manwell MA, Newbold D, Reding ME, Rasheed A, Blodgett J et al. The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: a report of 9 cases. *J Periodontol*. 1992;63:843-8.
28. Navarro-Sanchez AB, Faria-Almeida R, Bascones-Martinez A. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2007;34:835-43.
29. Newman MG, Takei HH, Carranza FE. *Periodontia clínica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
30. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor- α in a 2-way relationship. *J Periodontol*. 2003;74:97-102.
31. Nishimura F, Iwamoto Y, Soga Y. The periodontal host response with diabetes. *Periodontology* 2000. 2007;43:245-53.
32. Nishimura F, Takahashi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. *Annals of Periodontol*. 1998 Jul;3(1):20-9.
33. O'Connell PAA, Taba Júnior M, Nomizo A, Freitas MCF, Suaid FA, Uyemura AS et al. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. *J Periodontol*. 2008;79:774-83.
34. Prabhu A, Michalowicz BS, Mathur A. Detection of local and systemic cytokines in adult periodontitis. *J Periodontol*. 1996;67:515-22.
35. Promsudthi A, Pimapsanri S, Deerochanawrong C, Kanchanavasita W. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Diseases*. 2005;11:293-8.
36. Rodrigues DC, Taba Júnior M, Novaes Júnior AB, Souza SLS, Grisi MFM. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol*. 2003;74:1361-7.
37. Sastrowijoto SH, van der Velder U, van Steenberghe TJM, Hillemans P, Hart AAM, de Graaff J et al. Improved metabolic control clinical periodontal status and subgingival microbiology in insulin-dependent diabetes mellitus. A prospective study. *J Clin Periodontol*. 1990;17:233-42.
38. Seppälä B, Seppälä M, Ainamo J. A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1993;20:161-5.
39. Smith TG, Greenbaum CJ, Johnson BD, Persson GR. Short-term responses to periodontal therapy in insulin-dependent diabetic patients. *J Periodontol*. 1996 Aug;67(8):794-802.
40. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2001;28:306-10.
41. Taylor GW. Bidirectional interrelationship between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol*. 2001;6:99-112.
42. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1996 Oct;67(10):1085-93.
43. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Diseases*. 2008;14:191-203.

44. Taylor GW, Mich AA. Periodontal treatment and its effects on glycemic control. A review of the evidence. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;87:311-6.
45. Tervonen T, Karjalainen K. Periodontal disease related to diabetic status. A pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes. *J Clin Periodontol.* 1997;24:505-10.
46. Thorstensson H, Kuylenstierna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol.* 1996;23:194-202.
47. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2002;30:182-92.
48. Vassiliadis S, Dragiotis V, Protopapadakis E. The destructive action of IL-1 alpha and IL-1 beta in IDDM is a multistage process: evidence and confirmation by apoptotic studies, induction of intermediates and electron microscopy. *Mediators Inflamm.* 1999;8:85-91.
49. Watanabe K, Petro BJ, Shilimon AE, Unterman TG. Effect of periodontitis on insulin resistance and the onset of type 2 diabetes mellitus in Zucker diabetic fatty rats. *J Periodontol.* 2008;79:1208-16.
50. Westfelt E, Rylander H, Biohmé G, Jonasson P, Lindhe J. The effect of periodontal therapy in diabetics. Results after 5 years. *J Clin Periodontol.* 1996;23:92-100.