

Impacto do controle glicêmico sobre as complicações associadas ao diabetes *mellitus* na osseointegração

Impact of glycemic control at complications associated at diabetes mellitus on osseointegration

Impacto del control de la glucemia en las complicaciones asociadas a la diabetes mellitus en la osteointegración

Maria Cristina Rosifini Alves **Alves Rezende**¹

Cristiane Mayumi **Wada**²

Luiz Guilherme **Fiorin**³

Marina Tolomei Sandoval **Cury**⁴

Paulo Noronha **Lisboa-Filho**⁵

¹Professora Adjunto, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil

²Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais, POSMAT, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil

³Graduação em Odontologia, Bolsista IC FAPESP(2013/23308-0) Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil

⁴Graduação em Odontologia, Bolsista IC FAPESP(2013/23289-6)

Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil

⁵Professor Adjunto, Faculdade de Ciências de Bauru, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil

Resumo

O aumento da prevalência de indivíduos diabéticos tem se tornado um problema de saúde pública. Diabetes mellitus é considerada uma doença metabólica caracterizada por aumento nos níveis de glicose plasmática. Ela prejudica o equilíbrio fisiológico da utilização de carboidratos pelos tecidos. A hiperglicemia persistente pode produzir efeitos deletérios sobre a formação óssea devido a complicação microvascular. O presente artigo faz uma revisão da bibliografia que liga o Impacto do controle glicêmico sobre as complicações associadas ao diabetes *mellitus* na osseointegração. Em modelos experimentais de diabetes foi observada uma redução do nível de contato osso-implante. Essa falha pode ser reduzida por meio de controle de hiperglicemia. Além disso, vários estudos apontam o efeito benéfico do implante revestido sobre o processo de osseointegração. É necessário ter em consideração um cuidado especial para a colocação de implantes em pacientes diabéticos e melhorar as percentagens de sobrevivência do implante. Um controle rigoroso da glicemia plasmática, juntamente com outras medidas, como a ausência de complicações crônicas, uma boa higiene bucal e acompanhamento médico regular tem sido relacionado ao aumento das percentagens de sucesso em pacientes diabéticos.

Descritores: Complicações do Diabetes; Implantes Dentários; Metabolismo; Osseointegração.

Abstract

The increased prevalence of diabetic individuals has become a public health problem. Diabetes *Mellitus* is a metabolic disorder characterized by an increase in plasma glucose levels. It impairs the physiological equilibrium in utilization of carbohydrate by tissues. The persistent hyperglycemia can produce deleterious effects on bone formation due the microvascular complication. The present paper reviews the bibliography linking the impact of glycemic control at complications associated at diabetes mellitus on osseointegration. In experimental models of diabetes it was observed a reduced level of bone-implant contact. This failure can be reduced by means of hyperglycemia control. Also, several studies point the beneficial effect of coated implant on osseointegration process. It is necessary to take special care into account for the placement of implants in diabetic patient and improve the percentages of implant survival. A rigorous control of plasma glycaemia, together with other measures, like as absence of chronic complications, good oral hygiene and regular medical follow-up has been related to rising the percentages of successful in diabetic patients.

Descriptors: Diabetic Complications; Dental Implants; Metabolism; Osseointegration.

Resumen

El aumento de la prevalencia de los pacientes diabéticos se ha convertido en un problema de salud pública. Diabetes *mellitus* es considerada como una enfermedad metabólica caracterizada por aumento de los niveles de glucosa en plasma. Se deteriora el equilibrio fisiológico de la utilización de carboidratos por los tejidos. La hiperglicemia persistente puede producir efectos deletéreos sobre la formación de hueso debido a la complicación microvascular. Este artículo revisa la literatura que vincula el impacto del control de la glucemia en las complicaciones asociadas a la diabetes *mellitus* en la osteointegración. En modelos experimentales de diabetes se observó una reducción del nivel de contacto hueso-implante. Este fracaso se puede reducir mediante el control de la hiperglicemia. Además, varios estudios demuestran el efecto beneficioso del implante revestido en el proceso de osteointegración. Es necesario considerar un cuidado especial para la colocación de implantes en pacientes diabéticos y mejorar los porcentajes de supervivencia de los implantes. Un estricto control de la glucosa en plasma, junto con otras medidas, como la ausencia de complicaciones crónicas, una buena higiene bucal y regular seguimiento médico se ha relacionado con el aumento de las tasas de éxito en los pacientes diabéticos.

Descritores: Complicaciones de la Diabetes; Implantes Dentales; Metabolismo; Oseointegración.

INTRODUÇÃO

No passado, alterações metabólicas sistêmicas, tais como o diabetes *mellitus*, participavam fortemente como fatores etiológicos responsáveis pelo insucesso dos implantes dentários. O fracasso de um implante pode ser explicado como sua falha em cumprir seu propósito funcional¹. Alguns fatores são reconhecidos como fundamentais para a obtenção e manutenção da osseointegração² e são definidos como “triângulo de sucesso de Massler”: saúde sistêmica e local do indivíduo, sistema de implantes e equipe de profissionais³. Estes três aspectos estão intimamente relacionados e o grau de harmonia entre eles é que será determinante no resultado positivo ou negativo do tratamento reabilitador com implantes dentários³⁻⁸.

O diabetes *mellitus* é uma síndrome complexa e heterogênea, de origem multifatorial, caracterizada por desordens metabólicas, em que a capacidade de metabolização de glicídios se encontra prejudicada por distúrbios na insulina (incapacidade de secreção, ação diminuída sobre os tecidos-alvo ou ambos) ocasionando alterações na perfusão tecidual e na permeabilidade microvascular, diminuição do metabolismo proteico, aumento no metabolismo lipídico, deficiência na migração dos neutrófilos, comprometimento da fagocitose e exagerada resposta inflamatória aos produtos microbianos. Alterações renais e cardíacas são também complicações frequentes. Em sua forma mais grave, a elevação crônica na glicose sanguínea está acompanhada de cetose e proteólise⁹. Os relatos de estudos que investigam os efeitos do estado diabético na cicatrização mostram prejuízos substanciais no mecanismo de reparo tecidual e formação óssea, em razão de alterações qualitativas e quantitativas dos componentes de regeneração tecidual. Também a doença periodontal se mostra mais frequente no paciente diabético, sendo a sexta complicação mais frequente nos pacientes acometidos com a patologia¹⁰⁻¹³.

A classificação e o diagnóstico do diabetes *mellitus* têm passado por alterações nos últimos anos. Conforme a Organização Mundial de Saúde¹⁴, a classificação do diabetes é baseada nos tipos etiológicos, e não nos tipos de tratamento. Os dois tipos mais comuns de diabetes são: tipo I, que indica o processo autoimune¹⁰ de destruição das células β e responde por 5 a 10% dos casos, e o tipo II, caracterizada por distúrbios da ação de insulina ou de sua secreção e que acomete de 90 a 95% dos indivíduos diabéticos. Uma terceira categoria, menos comum, inclui o diabetes causado por um defeito precedente específico e identificável, como um defeito genético ou uma doença da porção exócrina do pâncreas. De acordo com a Associação Americana de Diabetes, valores de glicose plasmática entre 100 a 125mg/dl são diagnosticados como pré-diabetes, e valores iguais ou maiores de 126 mg/dl são diagnosticados como diabetes¹⁴. A hiperglicemia é considerada a principal causa das complicações do diabetes. Seus efeitos deletérios são atribuídos, entre outros fatores, à constituição de um grupo heterogêneo de moléculas formado de uma reação não-enzimática permanente entre glicose e grupos proteicos (hemoglobina por exemplo), lipídico e ácido nucléico. Esse grupo heterogêneo é chamado de produtos das glicação avançada (AGEs - Advanced Glycation End products). Além da produção endógena de AGEs, esses também podem ser introduzidos no corpo por fontes exógenas. O tabaco, por exemplo, é uma forma bem estabelecida de fonte exógena de AGEs, e estudos recentes têm mostrado que a dieta também é uma importante fonte de AGEs^{9,15,16}.

A predisposição genética múltipla é necessária, mas não suficiente para causar o diabetes *mellitus* tipo I, já que fatores ambientais desencadeiam o processo autoimune nas células β ^{10,17}.

O diabetes *mellitus* tipo II, estado hiperglicêmico mais comum e que responde por cerca de 90% dos

diagnósticos, está por sua vez associado à forte predisposição genética sob influência de fatores ambientais¹⁰. Isso explica porque o risco de se desenvolver o diabetes tipo II aumenta com a idade, sobrepeso e sedentarismo¹⁸.

O número de indivíduos acometidos com diabetes *mellitus* tipo II está aumentando em números alarmantes no Brasil e no mundo. Dados epidemiológicos da última década do século XX mostravam que 124 milhões de pessoas em todo o mundo apresentavam diabetes, dos quais 97% tinham diabetes tipo II. Dados de 2012 da International Diabetes Federation apontam 371 milhões de pessoas portadoras de diabetes com idades entre 20 e 79 anos, sendo 13,4 milhões no Brasil, colocando o país em 4ª posição entre os países com maior prevalência^{9,19}.

Concentrações plasmáticas de glicose em níveis de normalidade parece ser crucial na prevenção e retardo do aparecimento das complicações crônicas do diabetes mellitus. Se os níveis de glicose sanguínea persistem elevados promovem toxicidade ao organismo do paciente por meio da glicação de proteínas, por hiperosmolaridade e por aumento da concentração intracelular de sorbitol^{20,21}.

Como a hiperglicemia pode afetar negativamente a osseointegração, o controle glicêmico é parâmetro essencial no sucesso da reabilitação por meio de implantes dentários em pacientes diabéticos.

ÍNDICE GLICÊMICO E CARGA GLICÊMICA

O teste considerado como critério de referência para a avaliação do controle glicêmico é a hemoglobina glicada (HbA1c), conhecido há mais de meio século²² e que representa um sumário das excursões glicêmicas durante as seis a oito semanas que precedem sua mensuração²³. O teste mensura a ligação não enzimática e permanente entre a hemoglobina e a glicose. Como parâmetro laboratorial no controle glicêmico do paciente diabético, o teste de hemoglobina glicada somente ganhou destaque,

com significativa redução de custos de determinação e evolução dos métodos de dosagem, após a publicação de dois importantes estudos²⁴. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), de 1993²⁵, e United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), de 1998²⁶.

A HbA é a forma principal e nativa da hemoglobina. A HbA1 total corresponde a formas de HbA carregadas mais negativamente devido à adição de glicose e outros carboidratos e HbA1c se refere à hemoglobina cujo terminal valina da cadeia beta está ligado à glicose por meio de ligação estável e irreversível. Em adultos normais os valores de HbA1c variam em torno de 1 a 4%. Níveis acima de 7% exigem atenção quanto ao controle glicêmico, alertam para os riscos maiores de complicações crônicas e ultrapassam o limite estabelecido como valor aceitável para um paciente diabético controlado¹⁷.

Também a glicemia pós-prandial é entendida como fator determinante nos valores da hemoglobina glicada (HbA1c), podendo ser responsável por até 50% ou mais dos valores desse teste²⁷. Valores altos para glicemia pós-prandial são preditores do aparecimento e progressão da doença microvascular (nefropatia e retinopatia) e macrovascular (doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e doença macrovascular periférica) em pacientes diabéticos²⁸.

Silva et al.²⁹ lembram que o carboidrato da dieta é o principal determinante da glicemia pós-prandial e dietas com baixo índice glicêmico e baixa carga glicêmica se mostram eficazes no controle do nível glicêmico do paciente diabético

Jenkins et al.³⁰ introduziram o conceito de índice glicêmico (IG) como forma de quantificar a glicemia em resposta à ingestão de alimentos com diferentes quantidades de carboidratos. Trata-se da relação entre a área abaixo da curva de resposta glicêmica (duas horas após o consumo de uma porção de alimento-teste contendo 25-50 gramas de carboidrato) e a área abaixo da curva de resposta glicêmica correspondente ao

consumo de uma mesma porção de carboidrato de alimento-referência (geralmente glicose ou o pão branco)^{29,30}.

Já a carga glicêmica (CG) remete ao valor global calculado a partir do índice glicêmico de um alimento e seu conteúdo de carboidrato, sendo representativo tanto da resposta glicêmica como da demanda insulínica produzida pela ingestão de determinada porção de alimento³¹⁻³³.

Silva et al.²⁹ lembram que a análise do índice glicêmico e da carga glicêmica auxiliam na seleção dos alimentos a qual joga importante papel no controle glicêmico do paciente diabético³⁴.

IMPACTO DO CONTROLE GLICÊMICO SOBRE A OSSEOINTEGRAÇÃO

Cerca de 50% dos pacientes portadores de diabetes *mellitus* desconhecem sua condição²¹. São diabéticos cerca de 3-4% dos pacientes adultos que procuram o consultório odontológico^{35,36}, os quais podem requerer a implantação dentária para sua reabilitação bucal.

Beikler e Fleming³⁷ destacam que a contraindicação da diabetes *mellitus* para a implantoterapia está diretamente relacionada ao controle glicêmico, de tal sorte que a colocação de implantes dentários em pacientes com diabetes metabolicamente controlada parece ser tão bem sucedida como na população em geral^{37,38}.

Oates et al.³⁹ acrescentam que o pobre controle glicêmico e a hiperglicemia aumentam o risco de comorbidades no paciente diabético tipo 2, com consequente comprometimento da resposta inflamatória e imune, além de deficiente formação óssea perimplantar.

O grau de controle da doença pode ser muito mais importante do que a natureza da doença em si, e a avaliação individualizada do paciente, incluindo sua condição médica e qualidade/expectativa de vida são indicados. Certamente que protocolos rígidos no pré e pós-operatório são imperativos na taxa de sucesso⁴⁰.

Os benefícios dos implantes para muitos dos pacientes diabéticos podem superar quaisquer riscos⁴¹.

AVANÇOS NA OSSEOINTEGRAÇÃO NO PACIENTE DIABÉTICO

O quadro persistente de hiperglicemia no paciente diabético prolonga a resposta inflamatória³⁸ e a atividade osteoclástica^{42,43}, diminuindo a formação óssea perimplantar. Além disso, são observadas alterações na atividade osteoblástica e na secreção do paratormônio (regulador do metabolismo do cálcio e fósforo)⁴⁴, além de apoptose nas linhas celulares osteoblásticas⁴⁵ e diminuição na formação de colágeno⁴⁶. Sun et al.⁴⁷ demonstraram que o tempo de crescimento celular, a formação mineral e a atividade de fosfatase alcalina dos osteoblastos está bastante diminuída no diabetes do tipo II. Acrescentam-se ainda as repercussões do diabetes mellitus na função dos granulócitos e na proliferação microbiana, o que predispõe o paciente às infecções, potencializadas pelas alterações microvasculares, porta de entrada para a contaminação da ferida cirúrgica⁴⁸.

Vários autores têm proposto a modificação da superfície dos implantes dentários visando favorecer a formação óssea no quadro de diabetes mellitus.

Iyama et al.⁴⁹ compararam a quantidade da formação óssea e sua distribuição ao redor de hidroxiapatita instalada em cavidade óssea em tíbia de ratos diabético-induzidos por estreptozotocina e sádios e observaram menor percentual de contato osso/implante no grupo diabético. Estudos semelhantes conduzidos por Takeshita et al.⁵⁰ corroboraram estes resultados apontando redução de 50% na formação óssea no perímetro do implante.

Também Nevins et al.⁵¹ em mesmos modelo biológico experimental e condição diabética observaram diminuição no percentual ósseo perimplantar junto a implantes de titânio com tratamento superficial plasma-spray.

Já Fiorellini et al.⁵² observaram em ratos diabético-induzidos por estreptozotocina controlados

por insulina que a taxa de formação óssea junto a implantes de titânio com tratamento superficial plasma-spray instalados em fêmur, embora maior neste grupo quando comparado ao grupo diabético, mostrou-se inferior ao grupo controle (animais saudáveis).

Gerritsen et al.⁵³ estudaram o efeito do diabetes induzido na osseointegração de implantes biofuncionais (tratamento superficial com fosfato de cálcio) em coelhas e observaram que a densidade óssea junto ao implante foi estatisticamente inferior nos animais diabéticos. Quando comparados os implantes com e sem tratamento de superfície, os melhores resultados foram encontrados junto aos implantes tratados, tanto nos animais saudáveis quanto nos sistemicamente comprometidos. Os autores acreditam que frente à ancoragem primária adequada a instalação de implantes em pacientes diabéticos não é uma contra-indicação quando existe uma ótima ancoragem em osso cortical.

Em 2000 McCracken et al.⁵⁴ analisaram a resposta óssea em ratos diabéticos e saudáveis frente à instalação de implantes de liga Ti-6Al-4V e observaram que houve um retardo no reparo ósseo nos animais diabéticos em relação à qualidade e à quantidade do tecido ósseo formado.

No mesmo ano Giglio et al.⁵⁵ compararam a influência do diabetes no reparo ósseo frente à colocação de implantes laminados em ratos diabéticos e sadios observando menores taxas de formação nos animais sistemicamente comprometidos. Também em 2000 Siqueira⁵⁶ comparou influência do controle insulínico nos índices de osseointegração e valores de torque de implantes usinados e jateados em ratos diabéticos aloxânicos e observaram correção das alterações reparacionais e valores de torque.

Trabalhos de McCracken et al.⁵⁷ e Novaes e Ortolan⁵⁸ mostraram maior formação óssea em ratos diabéticos controlados com insulina quando comparados aos animais diabéticos não-controlados. Novaes e Ortolan⁵⁸ destacam porém que a insulina não

igualava os resultados aos obtidos aos encontrados no grupo controle.

Bugea et al.⁵⁹ analisaram histologicamente o tecido ósseo perimplantar de paciente do gênero feminino, 65 anos, cujo implante dentário com duplo ataque ácido de superfície e instalado para suportar *overdenture* fora indicado para remoção em razão de mostrar-se proteticamente desfavorável. A análise mostrou contato osso implante em torno de 80%.

Malik et al.⁶⁰ avaliaram o efeito do plasma rico em plaquetas (PRP) sobre a osseointegração de implantes dentários em pacientes diabéticos. Medidas de densidade radiográfica foram realizadas em cinco pontos no tecido ósseo perimplantar de implantes com e sem tratamento PRP. Os resultados obtidos sugeriram que o revestimento de implantes de plasma rico em plaquetas não teve efeito significativo na redução do tempo de osseointegração.

Em 2013 Genaro et al.⁶¹ compararam a formação óssea ao redor de implantes usinados e com superfície tratada, instalados em ratos diabético-induzidos e não-diabéticos, investigando diferenças na formação óssea entre os dois quadros metabólicos e no padrão de osteogênese entre as duas superfícies. Concluíram que nos implantes usinados o diabetes interferiu negativamente na osseointegração, enquanto que os implantes tratados com ácido mostraram maior contato osso/implante, sugerindo seu uso seletivo em pacientes diabéticos.

Oh et al.⁶² estudaram o efeito do jateamento e tratamento ácido da superfície de mini-implantes sobre a osseointegração em coelhos diabéticos aloxânicos, concluindo que o tratamento de superfície dos implantes melhorou a estabilidade primária.

Balshi e Wolfinger⁶³ lembram que os conceitos biológicos dos efeitos do diabetes mellitus na osseointegração estão relacionados ao acúmulo de AGEs nos tecidos, com consequente ambiente desfavorável à osseointegração.

Boateng et al.⁶⁴ chamam a atenção para a importância da incorporação de drogas a hidrogéis que

estimulem a proliferação celular e promovam a cicatrização, atuando como arcabouço para o crescimento dos tecidos em pacientes diabéticos.

Aiala et al.⁶⁵ observaram que a disponibilidade local de aminoguanidina (droga anti-AGEs) associada à membrana de quitosana em animais diabéticos levou a valores do contratorque de remoção de implantes semelhantes aos observados em animais não-diabéticos.

CONCLUSÃO

O controle glicêmico, além do controle dos lipídios plasmáticos e da pressão arterial de pacientes com diabetes mellitus do tipo II retarda ou previne o aparecimento das complicações micro e macrovasculares relacionadas à doença.

Pacientes diabéticos cuidadosamente selecionados, com rígido controle glicêmico, ausência de complicações crônicas, boa higiene bucal e acompanhamento/monitoramento médico regular mostram respostas favoráveis na formação óssea perimplantar, bastante próximas àquelas observadas no paciente não-diabético. As respostas ósseas são ainda mais favoráveis em situações de implantes com tratamento de superfície e associados à liberação local de drogas anti-glicação de proteínas.

REFERÊNCIAS

1. El Askary AS, Mffert RM, Riffin T. Why do dental implants fail Part I. *Implant Dent.* 1999; 8:173-85.
2. Fadanelli AB, Stemmer AC, Beltrão GC. Falha prematura em implantes orais. *Rev Odonto Cienc Fac Odonto/PUCRS.* 2005;20(48):170-6.
3. Zavanelli RA, Guilherme AS, Castro AT, Fernandes JMA, Pereira RE, Garcia RR. Fatores locais e sistêmicos relacionados aos pacientes que podem afetar a osseointegração. *RGO.* 2011;59:133-46.
4. Rosa JL, Nakazato RZ, Schneider SG, Alves Claro AP, Alves Rezende MCR. Wettability behavior of nanotubular TiO₂ intended for biomedical applications. *Arch Health Invest.* 2014; 3(5): 43-7.
5. Alves Claro APR, Oliveira JAG, Escada ALA, Carvalho LMF, Louzada MJQ, Alves Rezende MCR. Histological Analysis of the Osseointegration of Ti-30Ta Dental Implants After Surface Treatment, in: A. Öchsner, L.F.M. Silva, H. Altenbach (Eds.), *Characterization and Development of Biosystems and Biomaterials*, Springer, Berlim, 2013, pp.175-182.
6. de Oliveira JA, do Amaral Escada AL, Alves Rezende MC, Mathor MB, Alves Claro AP. Analysis of the effects of irradiation in osseointegrated dental implants, *Clin Oral Implants Res.*2012;23(4):511-4.
7. Alves-Rezende MCR, Bertoz APM, Grandini CR, Louzada MJQ, Santos APA, Capalbo BC, Alves Claro APR. Osseointegração de Implantes Instalados sem Estabilidade Primária: o Papel dos Materiais à Base de Fibrina e Fosfato de Cálcio *Arch. Health Invest.*2012;1(1): 33-40.
8. Alves Rezende MCR, Dekon SFC, Grandini CR, Bertoz APM, Alves-Claro APR. Tratamento de superfície de implantes dentários: SBF. *Rev Odontol Araçatuba.* 2011; 32:38-43.
9. Peppas M, Vlassara H. Oxidant stress, diabetes mellitus and its complications. *Strategies in the treatment of type 2 diabetes mellitus.* I.Migdalidis ed, Zita, 2003.
10. Kudiyirickal MG, Pappachan JM. Diabetes mellitus and oral health. *Endocrine.* 2014 Dec 9. DOI 10.1007/s12020-014-0496-3.
11. Pushparani DS. Zinc And Type 2 Diabetes Mellitus With Periodontitis- A Systematic Review. *Current diabetes reviews : Curr Diabetes Rev* 2014 Nov 21.
12. Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. *Br Dent J.* 2014;217(8):433-7.
13. Corbella S, Francetti L, Taschieri S, De Siena F, Fabbro MD. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2013 Sep 13;4(5):502-9.
14. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications [pdf 1741kb] Report of a WHO consultation, Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Geneva, 59p, WHO/NCD/NCS/99.2

15. McDaniel JC, Browning KK. Smoking, chronic wound healing, and implications for evidence-based practice. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2014;41(5):415-23.
16. Boretsky A, Gupta P, Tirgan N, Liu R, Godley BF, Zhang W, Tilton RG, Motamedi M. Nicotine Accelerates Diabetes-Induced Retinal Changes. *Curr Eye Res.* 2014; 9:1-10.
17. Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada (A1C). Posicionamento Oficial. (versão 2009). Atualização sobre hemoglobina glicada (A1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. Disponível em <<http://www.sbpc.org.br/profissional/noticia.diverso.php?id=5&tp=3>>. Acesso em 06 de maio de 2014.
18. Pimenta WP, Mazeto GMFS, DeMarco FVC, Moreira RN, Castro AVB, Brandão-Néto J, Padovani CR. Prevalência de tireopatias em uma população de diabéticos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1997; 41:31-4.
19. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year. 2010. *Diabet Med.* 1997;14 (5): S1-85.
20. Sacks D.B. Carbohydrates. In: Burtis, C.A.; Ashwood, E.R.; Bruns, D.E. 4th ed. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics.* St. Louis, Elsevier Saunders 2006. p.837-901.
21. IDF Diabetes Atlas 5th- Edition 2012 Update.
22. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun.* 1969; 36:838-43.
23. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Glucose metabolism and hyperglycemia. *Am J Clin Nutr.* 2008;87 Suppl:217S-22.
24. Sumita, N. M.; And riolo, A. Importância da hemoglobina glicada no controle do diabetes mellitus e na avaliação de risco das complicações crônicas. *J Bras Patol Med Lab.* 2008;44:169-74.
25. DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The effect of intensive treatment of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
26. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 1998;352:837-53, 1998.
27. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care.* 2003;26(3):881-5.
28. Marshall MS, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ.* 2006;333(7566):475-80.
29. Silva FM, Steemburgo T, Azevedo MJ, Mello VD. Papel do índice glicêmico e da carga glicêmica na prevenção e no controle metabólico de pacientes com diabetes melito tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(5):560-71.
30. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr.* 1981; 34(3):362-6.
31. Salmerón J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of niddm in men. *Diabetes Care.* 1997; 20:545-50.
32. Salmerón J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load and risk of non-insulindependent diabetes mellitus in women. *JAMA.* 1997;277(6):472-7.
33. Portero-McLellan KC, Srebernick SM, Meireles F, Postali CC, Leandro-Merhi VA. Determinação do índice glicêmico e da carga glicêmica de dietas hospitalares para indivíduos com diabetes. *Cad Saúde Colet.* 2010;18 (2):259-65.
34. Jenkins DJ, Kendall CW, McKeown-Eyssen G, Josse RG, Silverberg J, Booth GL et al. Effect of a low-glycemic index or a high-cereal fiber diet on type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300(23):2742-53.
35. Sonis ST, Fazio RC, Fang L. Princípios e prática de medicina oral. Ed Guanabara Koogan, 2ª ed, 1996.

36. Sousa RR, Castro RD, Monteiro CH, Silva SC, Nunes AB. O Paciente Odontológico Portador de Diabetes Mellitus: Uma Revisão da Literatura. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr*, 2003; 3(2):71-7.
37. Beikler T, Flemmig TF. Implants in the medically compromised patient. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14:305-16.
38. Dubey RK, Gupta DK, Singh AK. Dental implant survival in diabetic patients; review and recommendations. *Natl J Maxillofac Surg*. 2013; 4(2): 142-50.
39. Oates TW, Dowell S, Robinson M, McMahan CA. Glycemic Control and Implant Stabilization in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Dent Res*. 2009;88(4):367-71.
40. Ciancio SG, Lauciello F, Shibly O, Vitello M, Mather M. The effect of an antiseptic mouthrinse on implant maintenance: Plaque and peri-implant gingival tissues. *J Periodontol*. 1995;66:962-5
41. Scully C, Hobkirk J, Dios PD. Dental endosseous implants in the medically compromised patient. *J Oral Rehabil*. 2007;34(8):590-9.
42. Liu R, Bal HS, Desta T, Behl Y, Graves DT. Tumor necrosis factor alpha mediates enhanced apoptosis of matrix-producing cells and impairs diabetic healing. *Am J Pathol*. 2006;168:757-64.
43. Kayal RA, Tsatsas D, Bauer MA, Allen B, Al-Sebaei MO, Kakar S, et al. Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilages associated with increased osteoclast activity. *J Bone Miner Res*. 2007;22:560-3
44. Santana RB, Xu L, Babakhanlou C, Amar S, Graves DT. A role for advanced glycation end products in diminished bone healing in type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2003;52:150-210.
45. He H, Liu R, Desta T, Leone C, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes causes decrease osteoclastogenesis, reduced bone formation and enhanced apoptosis of osteoblastic cells in bacteria stimulated bone loss. *Endocrinology*. 2004;145:447-52.
46. Gooch HL, Hale JE, Fujioka H, Balian G, Hurwitz SR. Alterations of cartilage and collagen expression during fracture healing in experimental diabetes. *Connect Tissue Res*. 2000;41:81-5.
47. Sun DC, Li DH, Ji HC, Rao GZ, Liang LH, Ma AJ et al. In vitro culture and characterization of alveolar bone osteoblasts isolated from type 2 diabetics. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(6):502-09.
48. Mellado-Valero A, Ferrer García JC, Herrera Ballester A, Labaig Rueda C. Effects of diabetes on the osseointegration of dental implants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12(1):E38-43.
49. Iyama S, Takeshita F, Ayukawa Y, Kido MA, Suetsugu T, Tanaka T. A study of the regional distribution of bone formed around hydroxyapatite implants in tibiae of streptozotocin-induced diabetic rats using multiple fluorescent labeling and confocal laser scanning microscopy. *J Periodontol*. 1997;68(12):1169-75.
50. Nevins ML, Karimbux NY, Weber HP, Giannobile WV, Fiorellini JP. Wound healing around endosseous implants in experimental diabetes. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1998; 13(5):620-9.
51. Takeshita F, Iyama S, Ayukawa Y, Kido MA, Murai K, Suetsugu T. The effects of diabetes on the interface between hydroxyapatite implants and bone in rat tibia. *J Periodontol*. 1997;68(2):180-5.
52. Fiorellini JP, Nevins ML, Norikin A, Weber HP, Karimbux NY. The effect of insulin therapy on osseointegration in a diabetic rat model. *Clin Oral Implants Res*. 1999; 10(5):362-8.
53. Gerritsen M, Lutterman JA, Jansen JA. Wound healing around bone-anchored percutaneous devices in experimental diabetes. *J Biomed Mater Res* 2000; 53(6):702-9.
54. McCracken M¹, Lemons JE, Rahemtulla F, Prince CW, Feldman D. Bone response to titanium alloy implants placed in diabetics rats. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000; 15(3):345-54.
55. Giglio MJ, Giannunzio G, Olmedo D, Guglielmotti MB. Histomorphometric study of bone healing around laminar implants in experimental diabetes. *Implant Dent* 2000; 9(2):143-9.
56. Siqueira JTT. Estudo experimental do processo de regeneração óssea ao redor de implantes metálicos de titânio: influência do diabetes mellitus [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2000.
57. McCracken MS, Aponte-Wesson R, Chavali R, Lemons JE. Bone associated with implants in

- diabetic and insulin-treated rats. Clin Oral Implants Res. 2006;17(5):495-500.
58. Novaes MM, Ortolan EVP. Avaliação da formação óssea em implantes dentários de ratos não diabéticos, diabéticos não controlados e controlados com insulina. Anais do XXIII CIC UNESP. 2012
59. Bugea C, Luongo R, Di Iorio D, Cocchetto R, Celletti R. Bone contact around osseointegrated implants: histologic analysis of a dual-acid-etched surface implant in a diabetic patient. Int J Periodontics Restorative Dent. 2008;28(2):145-51.
60. Malik A, Shaari R, Rahman SA, Aljuboori MJ. Influence of platelet-rich plasma on dental implants. Osseointegration in well-controlled diabetic patients. Dent Implantol Update. 2012;23(12):89-96.
61. Gennaro G, Assis GF, Cestari TM, Rodrigues Filho R. Assessment of new bone formation around titanium surface treated implants in diabetic rats. RGO 2013; 61(2):213-19.
62. Oh NH, Kim EY, Paek J, Kook YA, Jeong DM, Cho IS, Nelson G. Evaluation of stability of surface-treated mini-implants in diabetic rabbits. Int J Dent. 2014; doi: 10.1155/2014/838356.
63. Balshi TJ, Wolfinger GJ. Dental implants in the diabetic patient: a retrospective study. Implant Dent. 1999;8(4):355-9.
64. Boateng J, Matthews K, Stevens HNE, Eccleston GM. Wound healing dressings and drug delivery systems - a review. JPharmSci 2008; 97(8), 2892-23.
65. Aiala GF, Oliveira AM, Costa FO, Fialho DL, Cunha AS Jr, Oliveira PA. Effect of local application of aminoguanidine on the biomechanical retention of implants in rats with induced diabetes. Int J Oral Maxillofac Implants. 2013, 28(5):1272-7

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Maria Cristina Rosifini Alves Rezende
Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Unesp
rezende@foa.unesp.br

Submetido em 03/07/2014

Aceito em 24/07/2014