

Revisiones Bibliográficas:

DIRECTRICES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS Y LA CONDUCTA CLÍNICA PERIODONTAL

Recibido para arbitraje: 17/06/2008

Aceptado para publicación: 06/11/2008

Débora Aline Silva Gomes (1), Juliana Rico Pires (2), Denise Palomari Madalena Spolidorio (3), Elizangela Partata Zuza (2), Jose Carlos Rivas Gutierrez (4), Benedicto Egbert Corrêa de Toledo (5).

1. Cursante del Doctorado de Periodoncia de la Universidad Estadual Paulista (UNESP) de Araraquara-SP.
2. Profesora Investigadora, Doctora del Curso de Maestría en Ciencias Odontológicas del Centro Universitario de la Fundación Educacional de Barretos (UNIFEB)
3. Profesora Titular de la Disciplina de Microbiología de la Universidade Estadual Paulista (UNESP) de Araraquara-SP.
4. Doctor y Maestro de la Universidade Estadual Paulista (UNESP) de Araraquara-SP.
5. Profesor Titular de la Disciplina de Periodoncia de la Universidade Estadual Paulista (UNESP) de Araraquara-SP y Coordinador del Curso de Mestrado en Ciencias Odontológicas da UNIFEB.

Autor responsable de correspondencia:

Elizangela Partata Zuza R: Buaque, 67 Cep: 14080-530. Campos Elíseos. Ribeirão Preto-SP
Tel /Fax: (16) 3961-1400 elizangelazuza@yahoo.com.br

RESUMEN

La medicina periodontal es un área de importancia actual por relacionar enfermedades sistémicas a patologías periodontales. Se han realizado estudios con el propósito de verificar esta relación, y por eso, la literatura viene enfocando a la cavidad bucal como un importante instrumento en el diagnóstico precoz de patologías sistémicas, como en el caso de la diabetes mellitus. Para poder sospechar de un cuadro diabético, los odontólogos deben observar manifestaciones clínicas como abscesos periodontales recurrentes, necrosis de la encía marginal y aumento de la predisposición a infecciones. Una vez observadas estas condiciones, el odontólogo deberá solicitar los exámenes necesarios para el diagnóstico de la diabetes y entonces encaminar al paciente para su tratamiento médico. Considerando la importancia del diagnóstico precoz nos propusimos en el presente artículo revisar los estudios que investigan esta posible correlación, buscando presentar las principales alteraciones clínicas y sistémicas de los pacientes portadores de esas patologías, para mejor esclarecer a los profesionales clínicos de cómo proceder en relación al control metabólico de los pacientes (exámenes de sangre) y que conducta clínica es la más adecuada.

Palabras clave: diabetes mellitus, enfermedad periodontal, complicaciones de la diabetes.

ABSTRACT

The periodontal medicine is an area that has been receiving importance, due the association between periodontal diseases and systemic conditions. Studies have been conducted in order to verify this

relationship, and that is why literature has been focusing on the oral cavity as an important tool in the early diagnosis of systemic diseases, such as diabetes mellitus. Then the literature have been focused the oral cavity which an important instrument of early diagnosis about some systemic pathologies such as diabetes mellitus. In front of the suspect of diabetes conditions, many oral healthy complications have been observed by health care that include recurrent periodontal abscess, gingival marginal necrosis and high susceptibility to infections. Once these conditions were observed, the surgeon dentist should request the necessary exams for the diagnosis of the diabetes and then to direct the patient for medical treatment. In front of such considerations, we set out in this article to review studies that investigated the possible correlation, seeking to present major alterations clinics and systemic patients with these diseases, to better clarify the clinical practitioners on how to proceed in relation to metabolic control of patients (blood tests) and clinical behavior is the most appropriate.

Keywords: Diabetes mellitus, periodontal diseases, diabetes complications

INTRODUCCIÓN

El mantener la integridad de los tejidos periodontales de soporte (ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar), depende del equilibrio dinámico entre una agresión microbiana y/o traumática y la respuesta del organismo. El desequilibrio en este mecanismo asociado a un compromiso sistémico puede exacerbar una reacción inflamatoria previa, llevando a una severa destrucción tisular (1).

La diabetes mellitus es una condición patológica de origen no infecciosa causada por una insuficiencia absoluta o relativa de insulina que ataca aproximadamente al 80% de la población mundial (2). Es caracterizada, principalmente, por hiperglicemia y está asociada a una extensa lista de complicaciones comprometiendo diferentes órganos y sistemas (3,4). En la cavidad bucal, se destaca alta prevalencia de enfermedad periodontal severa con abscesos periodontales recurrentes y aumento de la predisposición a infecciones (5, 6, 7).

Algunas evidencias sugieren que existe una correlación positiva entre diabetes mellitus y la destrucción periodontal. En el sitio infectado, el proceso inflamatorio es capaz de llevar numerosos componentes del sistema complemento, los cuales, activados por vía clásica y/o alternativa, puede liberar factores quimiotáticos para leucocitos y elementos vasoactivos, potencializando la respuesta inflamatoria que puede estar alterada en el estado diabético (8).

Teniendo en vista la importancia de la diabetes mellitus como factor debilitante y predisponente para la presencia de numerosas patologías de naturaleza infecciosa, se debe dar importancia a la respuesta de ese huésped en relación a la evolución de la enfermedad periodontal y así poder entender mejor esta patogénesis (9).

Tomando en consideración, que la correlación entre diabetes y enfermedad periodontal está establecida en la literatura, pero es poco conocida, este artículo tiene como objetivo, revisar los estudios que investigan esta posible correlación, buscando presentar al cirujano-dentista las principales alteraciones clínicas y sistémicas de los pacientes portadores de esas patologías y así poder orientarlos de cómo proceder en relación al control metabólico de los pacientes (exámenes de sangre) y que conducta clínica es la más adecuada.

REVISIÓN DE LA LITERATURA Y DISCUSIÓN

Diagnosticando la Diabetes Mellitus:

La diabetes mellitus se debe a un trastorno metabólico complejo y primario de los carbohidratos, que envuelven secundariamente, y por ello de forma importante, lípidos y proteínas, asociada a la resistencia a la insulina y/o a su deficiencia absoluta o relativa. Las alteraciones se deben a una disfunción de los

islotos de Langerhans, también conocidas como islotos pancreáticos, que consisten en un aglomerado microscópico de células del páncreas, constituido por cuatro tipos de células diferentes β , α , δ y PP (polipéptido pancreático) (10).

Las células representan cerca del 68% de la población de células de los islotos de los adultos y son responsables por la producción y almacenamiento de la insulina, siendo que el estímulo más importante que inicia su síntesis y liberación es la glicosis. La presencia de la elevación de los niveles de glicemia resulta en captación de glicosis por las células y liberación inmediata de insulina. Si la secreción persiste, ocurre estimulación de la liberación de insulina, pero no su síntesis, lo que resulta en hiperglicemia (3). Cuando la hiperglicemia alcanza valores por encima de 180mg/dL, que es el límite de absorción renal, la glicosis excedente es eliminada del organismo por la orina, siendo este proceso denominado glicosúria (10,11).

Dentro de los varios tipos de diabetes, existen 2 tipos principales: a) diabetes tipo 1 (diabetes insulino-dependiente), conocida también como diabetes juvenil y b) diabetes tipo 2 (diabetes no-insulino-dependiente) o tardía (2). El tratamiento de la diabetes tipo 1 es realizado con insulina exógena, mientras que la tipo 2 puede ser tratada apenas con dieta específica, ejercicio físico e hipoglicemiantes orales. Por ello, la efectividad de las drogas hipoglicemiantes es limitada e influenciada por una variedad de efectos adversos, incluyendo hipoglicemia (12,13,14). Esos dos tipos de diabetes se diferencian en la presentación clínica, origen genético, patogénesis, lesiones de los islotos pancreáticos y en la respuesta a la insulina. Los principales síntomas observados son: poliúria (acto de orinar en exceso), polidipsia (sentir mucha sed) y polifagia (sentir mucha hambre) (15).

El método comúnmente utilizado para el diagnóstico de la diabetes es la glicemia en ayuno. El individuo es considerado no diabético si presenta glicemia en ayuno <100 , mientras que, en caso de que el valor sea >100 y <126 , significa que presenta tolerancia a la glucosa disminuida (pre-diabetes) y un gran potencial de volverse diabético en el futuro, de esa forma, para la confirmación del diagnóstico definitivo se indica el Teste Oral de Tolerancia a la Glucosa (TOTG). En el TOTG, la colecta de sangre es realizada después de 2 horas de ingestión de 75g de glucosa, considerándose glicemia normal cuando <140 . Si el TOTG diera un valor 140 y <200 , el estado pre-diabético es confirmado, de manera que, si presenta un valor 200 se cierra el diagnóstico en diabetes mellitus (16, 17).

Por otro lado, el examen de laboratorio considerado de elección para el diagnóstico y monitoreo de la diabetes es el test de la Hemoglobina glucosilada. La hemoglobina que tiene tiempo de vida de 3 meses se localiza dentro de los glóbulos rojos quedando expuesta a ciertos elementos como la glucosa plasmática. De esta forma y dependiendo de la concentración de glucosa plasmática, la glucosa va a reaccionar con la hemoglobina formándose así la hemoglobina glucosilada. Como esta reacción es irreversible, la hemoglobina glucosilada permite identificar la concentración media de glucosa en la sangre durante períodos largos de tiempo, ignorando alteraciones de concentración episódicas. Esto es útil en el diagnóstico de diabetes, ya que el enfermo se abstiene de consumir productos con glucosa días antes de la consulta, de forma que pueda esconder su situación o la incorrecta ingestión de alimentos, teniendo en cuenta su condición. También se evita así, que ciertos factores que alteran la concentración de glucosa de la sangre por cortos períodos (como por ejemplo, el estrés) puedan indicar un falso diagnóstico (15,17). Este test es caro y limitado a una pequeña parte de la población. Los valores de glicemia aceptados para cada categoría de diabetes por la ADA (American Diabetes Association) pueden ser observados en la Tabla 1 (16).

Tabla 1
Valores aceptados para el diagnóstico de la diabetes mellitus (DM) y sus estadios pre-clínicos

Categoría	Ayuno* (mg/dL)	2h después 75g de glucosa (TOTG**)	Casual***	Hemoglobina Glucosilada (HbA1c)
Glicemia normal	<100	<140		<6.0%
Tolerancia a la glicemia disminuida (pre-diabetes)	>100 a <126	≥140 a <200		6.0 -7.0%
Diabetes Mellitus	≥126	≥200	≥200(con síntomas básicos)****	>7.0% (siendo considerado descompensado > 10%)

*Falta de ingestión calórica por un mínimo de 8 horas; ** Test Oral de Tolerancia a la Glucosa; ***Glicemia plasmática realizada a cualquier hora del día; ****Los síntomas clásicos de DM incluyen poliúria, polidipsia y pérdida no explicada de peso. American Diabetes Association (16).

Diabetes Mellitus y Enfermedad Periodontal: Aspectos generales y Conducta Clínica:

La duración de la elevación crónica de la glicemia está directa e indirectamente relacionada con el compromiso de la función de diversos órganos y sistemas, como corazón, ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos. Esta patología engloba tanto factores sistémicos como factores locales, siendo de fundamental importancia para el profesional de la Odontología.

La relación entre diabetes mellitus y la enfermedad periodontal ha sido estudiada hace ya mucho tiempo. En el año de 1993 la enfermedad periodontal fue reconocida como la sexta complicación más común de la diabetes mellitus, lo que confirma la idea de que las personas diabéticas tienen mayor susceptibilidad a infecciones (6).

Algunos estudios sugieren que dentro de las manifestaciones orales más comunes de la diabetes, se puede destacar el aumento de la severidad de la enfermedad periodontal crónica, presencia de abscesos periodontales recurrentes y mayor predisposición a infecciones (5,6,7).

Algunos factores pueden contribuir para el desarrollo de la enfermedad periodontal en diabéticos, como por ejemplo, defecto en la función y quimiotaxia de los leucocitos polimorfonucleares, alteración de la síntesis y metabolismo del colágeno, aumento de la actividad de colagenasas y acúmulo de productos finales de la glucosilación (que actúan sobre receptores de macrófagos y monocitos resultando en aumento en la secreción de factor de necrosis tumoral alfa - TNF-?). Otros factores contribuyentes para el desarrollo de la enfermedad periodontal es el aumento de la actividad de interleucina 1 (IL-1) y prostaglandina (PGE2) (5,7,2,9) alteraciones vasculares patológicas, compromiso de cicatrización de heridas y desequilibrio microbiológico (18,1,19,20).

La diabetes ocasiona alto porcentaje de glicosis en los tejidos blandos, lo que lleva a una baja resistencia de estos tejidos al estrés, pudiendo dar como resultado una circulación sanguínea deficiente y consecuentemente, necrosis de la encía marginal. Esa hiperglicemia tisular también ocasiona una baja en la resistencia del hueso alveolar al estrés, destrucción de las estructuras de soporte y movilidad de los dientes (21,22). La expresión del factor básico de crecimiento de fibroblastos se presenta alterada en el paciente portador de diabetes, debido a los altos niveles de glicosis, ocasionando inhibición del crecimiento de las células del ligamento periodontal (23).

La fibronectina, que funciona como un señalizador para las células del ligamento periodontal entre el medio intracelular y el extracelular, sufre alteraciones frente a los altos niveles de glicosis, repercutiendo,

así, en cambios morfológicos y muerte de las células del ligamento periodontal. Alteraciones de la fibronectina en relación a la glicosis acarrearán, además, una disminución de la respuesta quimiotáctica de las células del ligamento periodontal para el factor de crecimiento derivado de plaquetas. Este puede ser el mecanismo que explica la dificultad de cicatrización en pacientes diabéticos y puede ser la causa de la destrucción periodontal más severa observada en estos pacientes (24).

El estudio de Karjalainen, Knuutila (25), evaluó la relación entre el equilibrio metabólico y la inflamación gingival en pacientes diabéticos, observando la presencia de sangrado gingival pronunciado en individuos con pobre control metabólico, confirmando así, la relación entre el equilibrio de glicosis y la inflamación gingival. Buscando esclarecer una asociación entre diabetes mellitus y enfermedad periodontal, los autores concluyeron que, independientemente del tipo de diabetes mellitus, el grado de control de los niveles glicémicos, la duración de la enfermedad y la edad del paciente son factores relacionados positivamente con la prevalencia y severidad de la enfermedad periodontal en pacientes diabéticos.

Evaluando el grado de compromiso de los tejidos periodontales entre pacientes diabéticos y no-diabéticos con enfermedad periodontal, Taylor et al., (22) demostraron que individuos diabéticos presentaban mayores valores de profundidad de sondeo, niveles de inserción, niveles de pérdida ósea y prevalencia más acentuada de periodontitis avanzada. Durante los 10 años que duró el estudio los autores observaron el curso clínico natural de la enfermedad periodontal en individuos diabéticos, encontrando que el índice gingival se triplicó durante ese período, a pesar de las variaciones mínimas en la cantidad de depósitos de placa o biopelícula dental (26).

El infiltrado del tejido conjuntivo de pacientes diabéticos es caracterizado por la presencia de menos fibroblastos y colágeno y más plasmocitos, en relación al que se observa en pacientes no diabéticos. Histológicamente se observa la presencia de infiltrado de células inflamatorias del tejido conjuntivo en la terminación más apical del epitelio de unión, aún estando la encía clínicamente saludable (27).

En 1998, Salvi et al., (9) evaluando la respuesta de mediadores de la inflamación, observaron que los pacientes diabéticos presentaban niveles significativamente mayores de prostaglandina 2 e interleucina 1 β en el fluido gingival cuando son comparados a los no-diabéticos controlados con estado periodontal similar. Tales pacientes poseen una reacción inflamatoria exagerada en respuesta a las bacterias gram-negativas de la infección periodontal.

De modo ilustrativo se puede observar en la figura 1 que la invasión bacteriana lleva a la liberación de leucocitos polimorfonucleares que estimulan la secreción de productos inflamatorios, provocando reabsorción ósea y degradación del colágeno. En la figura 2 se pueden observar los aspectos clínicos de la alteración gingival, con abscesos periodontales recurrentes. A pesar de mostrar gran cantidad de placa dental, se puede sugerir que la diabetes agrava la respuesta inflamatoria del huésped.

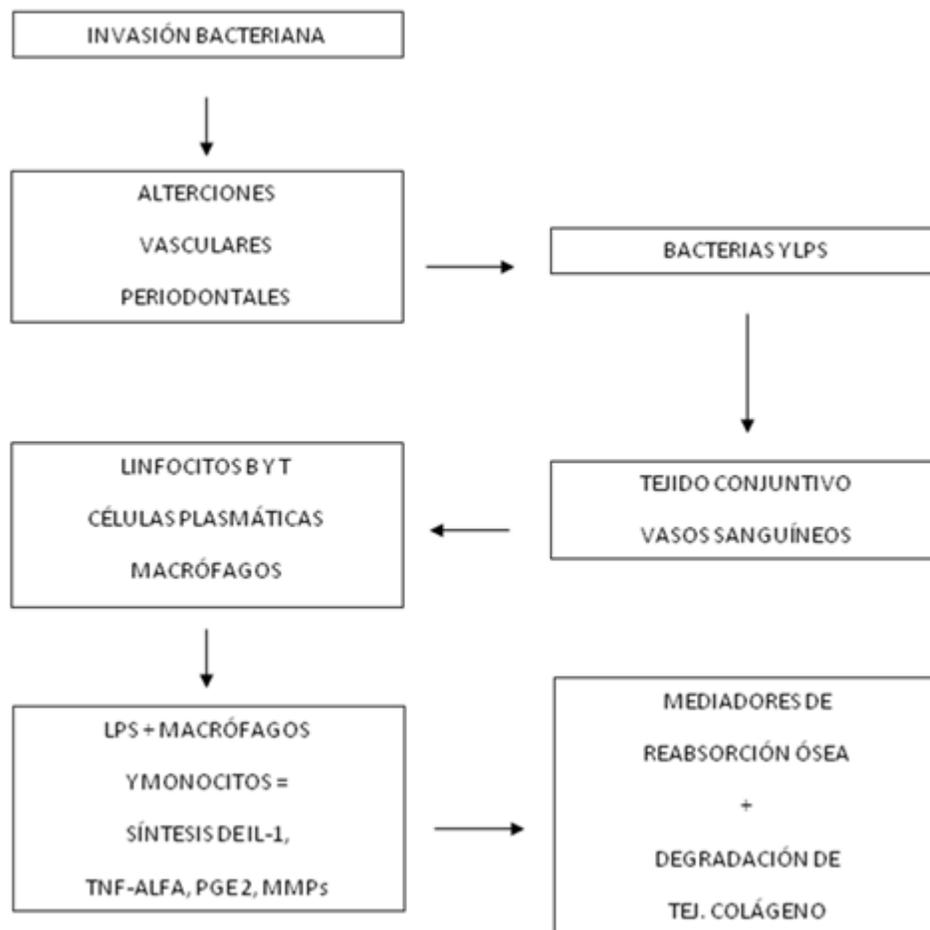


Figura 1
Representación esquemática del proceso inflamatorio e infeccioso periodontal en pacientes diabéticos.



Figura 2
Aspecto gingival en el paciente diabético.

La ansiedad y el miedo pueden inducir a la producción de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) por las glándulas suprarrenales, desencadenando aún más el aumento en los niveles de glicemia en los diabéticos. De esa forma, se indica el uso de benzodiazepínicos como medicación pre-anestésica (en las dosis habituales), en el instinto de evitarse el aumento de la glicemia por motivos emocionales. En estos pacientes, no se debe usar anestésicos locales en los cuales los vasoconstrictores sean la adrenalina o la noradrenalina. En las situaciones de urgencia odontológica en diabéticos no-controlados, como por ejemplo, en los casos inflamatorios agudos, se debe usar anestesia local con vasoconstrictor felipressina (octapressin) (28).

En diabéticos no controlados, se hubiera necesidad de la realización de procedimientos que envuelvan sangrado, se indica la profilaxia antibiótica con 2 gramos de amoxicilina 1 hora antes del procedimiento. En estos individuos hay un mayor riesgo de infecciones y la posibilidad de instalación de bacterias en membranas que revisten internamente el corazón. Dentro de los procedimientos odontológicos que necesitan de prescripción antibiótica previa están: extracción dental, raspado radicular, implantes dentales, cirugías ortognáticas, anestesia intraligamentaria, apicectomía, colocación de banda ortodóncica, y otras maniobras cruentas (29).

Es importante resaltar que independiente del procedimiento clínico a ser realizado, el paciente portador de diabetes debe estar en control médico periódico, estando el médico responsable, consciente de las conductas clínicas y autorizandolas. Las conductas odontológicas en el paciente diabético pueden ser observadas en la tabla 2.

Tabla 2
Exámenes y conductas odontológicas en el paciente que relata ser diabético:

Exámen Inicial	Resultado	Conducta
Glicemia plasmática de ayuno Hemoglobina glicada	<100mg/dl <7%	Atención odontológica y cirugías orales indicadas.
Glicemia plasmática de ayuno y Hemoglobina glicada	>100mg/dl <7%	Atención odontológica y cirugías orales indicadas: con riguroso control metabólico pos-operatorio.
Glicemia plasmática de ayuno y Hemoglobina glicada	<100mg/dl >7%	Urgencias y emergências
Glicemia plasmática de ayuno y Hemoglobina glicada	>100mg/dl >7%	Urgencias y emergências

Adaptado de Fortes et al. (2007).

CONCLUSIÓN

Para el odontólogo, la exacerbación de las manifestaciones clínicas periodontales como: severidad de la enfermedad periodontal crónica, abscesos periodontales recurrentes y mayor predisposición a infecciones pueden ser consideradas señales clínicas sugestivas de un cuadro de diabetes descompensada (no-controlado). El control metabólico por parte del médico tratante es importante para el control de la enfermedad periodontal por parte del periodoncista.

REFERENCIAS

1. Grossi S.C. Treatment of periodontal disease and control of diabetes: an assessment of the evident and need for future research. *Ann. Periodontol.* (2001); 6(1): 138-145.
2. Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* (2003); 26 (suppl. 1): S5-S20.
3. Cotran R.S., Kumar V., Collins T.: *Robins patologia estrutural e funcional*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2000.
4. Gunczler P., Lanes R., Paoli M., Martinis R., Weisinger J.R. Decreased bone mineral density and bone formation markers shortly after diagnosis of clinical type 1 diabetes mellitus. *J. Pediatr.*

- Endocrinol. Metab. (2001); 14(5): 525-528.
5. Lalla E., Lamster I.B., Drury S., Fu C., Schmidt A.M. Hyperglycemia, glycooxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontol. 2000* (2000); 23 (1): 50-62.
 6. Løe H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* (1993); 16(1): 329-334.
 7. Nishimura F., Takahashi K., Kurihara M., Takashiba S., Murayama Y. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. *Ann. Periodontol.* (1998); 3(1): 20-29.
 8. Holzhausen M., Garcia D.F., Pepato M.T., Marcantonio E. Jr. The influence of short-term diabetes mellitus and insulina therapy on alveolar bone loss in rats. *J. Periodontal Res.* (2004); 39(3): 188-193.
 9. Salvi G.E., Beck J.D., Offenbacher S. PGE₂, IL-1 β , and TNF- α responses in diabetics as modifiers of periodontal disease expression. *Ann. Periodontol.* (1998); 3(1): 40-50.
 10. Felig P.: *Endocrinology and metabolism*. 3rd. ed. New York: McGraw-Hill. 1995.
 11. Tepperman J., Tepperman H.M.: *Metabolic and endocrine physiology*. 4th. Chicago: Ybmp. 1987.
 12. Camacho R.C., Galassetti P., Davis S.N., Wasserman D.H. Glucoregulation during and after exercise in health and insulin-dependent diabetes. *Exerc. Sport. Sci. Rev.* (2005); 33(1): 17-23.
 13. Davis S.N., Granner D.K.: *Insulin, oral hypoglycemic agents and the pharmacology of endocrine pancreas*. In: Gilman A.G., Goodman L.S, Gilman A.Z.: *The pharmacological basis of therapeutics*. 9th. New York: McGraw-Hill. 1996.
 14. Davis S.N. The role of glimepiride in the effective management of Type 2 diabetes. *J. Diabetes Complications* (2004); 18(6): 367-376.
 15. Toledo B.E.C.; Rossa Jr C. Influências das condições sistêmicas sobre as doenças periodontais e das doenças periodontais sobre as condições sistêmicas. In: Tunes, U.R.; Rapp, G.E. *Atualização em Periodontia e Implantodontia*, São Paulo: Artes médicas, cap.3, p.29-60.1999.
 16. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes care* (2005); 28 (suppl. 1).
 17. Fortes R.P; Eduardo J.V.P; Neto Z.B. Pacientes Portadores de Diabetes Mellitus: Diretrizes de diagnóstico e controle. *PerioNews* (2007); 1(3): 20-24.
 18. American Academy of Periodontology. Diabetes and periodontal diseases: position paper. *J. Periodontol.* (1996); 67: 166-176.
 19. Iacopino A.M. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann. Periodontol.* (2001); 6(1): 125-137.
 20. Zambon J.J., Reynolds H., Fisher J.G., Shlossman M., Dunford R., Genco R.J. Microbiological and immunological studies of adults periodontitis in patients with non-insulin-dependent diabetes

- mellitus. *J. Periodontol.* (1988); 59(1): 23-31.
21. Benatti B.B., Noqueira-Filho G.R., Dinis M.C., Sallum F.A., Sallum A.W., Nociti F.H. Jr. Stress may enhance nicotine effects on periodontal tissues. An in vivo study in rats. *J. Periodontal Res.* (2003); 38 (3): 351-353.
 22. Taylor G.W., Burt B.A., Becker M.P., Genco R.J., Shlossman M., Knowler W.C., Pettitt D.J. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J. Periodontol.* (1998); 69(1): 76-83.
 23. Ohgi S., Johnson P.W. Glucose modulates growth of gingival fibroblasts and periodontal ligaments cells: correlation with expression of basic fibroblast growth factor. *J. Periodontal Res.* (1996); 31(8): 579-588.
 24. Nishimura F., Terra Nova V., Foo H., Kurihana M., Kurihara H., Murayama Y. Glucose-mediated alteration of cellular function in human periodontal ligament cells. *J. Dent. Res.* (1996); 75(9): 1664-1671.
 25. Karjalainen K.M., Knuutila M.L.E. The on-set of diabetes and poor metabolic control increase gingival bleeding in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Periodontol.* (1996); 23(12): 1060-1067.
 26. Novaes Júnior A.B., Silva M.A., Batista Júnior E.L., dos Anjos B.A., Novaes A.B., Pereira A.L. Manifestations of insulin-dependent diabetes mellitus in the periodontium of young Brazilian patients. A 10-year follow-up study. *J. Periodontol.* (1997); 68(4): 328-334.
 27. Sepälä B., Sorsa T., Ainano J. Morphometric analysis of cellular and vascular changes in gingival connective tissue in long-term insulin-dependent diabetes. *J. Periodontol.* (1997); 68(12): 1237-1245.
 28. Andrade E.D., Ranali J., Volpato M.C. Pacientes que requerem cuidados especiais. In: Andrade, E.D. *Terapêutica medicamentosa em Odontologia.* São Paulo: Artes médicas, cap.9, p.93-140. 2000.
 29. Veronese E.L., Silva F.B.R., Silva-Netto C.R. Profilaxia e ocorrência de endocardite bacteriana por procedimentos odontológicos: uma revisão de literatura. *Faculdade de Odontologia de Lins* (1999); 11(2): 45-51.