

STOMATOLOGIE

DIABETUL ZAHARAT ȘI AFECȚIUNILE PARODONTALE: SEMNE DE O RELAȚIE BIDIRECȚIONALĂ

Bocancea Ecaterina¹

1 - Catedra Chirurgie OMF Pediatrică, Pedodonție și Ortodonție
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Diabetes mellitus and periodontal diseases: signs of a bidirectional relationship

There is a bidirectional relationship between periodontal diseases and diabetes [16]. Elucidating the mechanisms underlying the interaction of these pathologies is really needed in improving treatment strategies relevant to balance glycemic control and / or limit other complications of diabetes, and in identifying patients who might benefit most of all from periodontal therapy in this context [13].

Key words: diabetes mellitus, diabetic complications, advanced glycation, oxidative stress, inflammation.

Rezumat

Există o relație bidirecțională între afecțiunile parodontale și diabet [16]. Elucidarea mecanismelor care stau la baza interacțiunii acestor patologii este într-adevăr necesară în îmbunătățirea strategiilor de tratament relevante pentru echilibrarea controlului glicemic și / sau să limiteze alte complicații diabetului zaharat, cât și în identificarea pacienților care ar putea beneficia cel mai mult de la terapia parodontală în acest context [13].

Cuvinte cheie: diabet zaharat, complicațiile diabetice, glicozilare avansată, stresul oxidativ, inflamație.

Actualitatea temei

Actualmente în Republica Moldova sunt înregistrați peste 60 mii de bolnavi cu diabet zaharat (DZ) manifest. În același timp, numărul persoanelor cu diabet „latent” este de 2-3 ori mai mare. Combaterea diabetului zaharat reprezintă pentru RM o problemă actuală atât medicală, cât și social-economică, prin creșterea numărului de bolnavi cu patologia aceasta, modificarea structurii morbidității, afectarea copiilor și a tinerilor cu pierderea capacității de muncă, invalidizare și mortalitate prematură [11]. Maladia aceasta aduce la complicații grave: vasculare, infecțioase, oculare, renale, nervoase [9], fiind o afecțiune care influențează calitatea vieții și implică cheltuieli financiare immense. Afecțiunile parodontale au fost denumite «a șasea complicație a diabetului zaharat» (Löe H. și colab. 1993).

Scopul lucrării constă în studierea proceselor care stau la bază interacțiunii diabetului zaharat și afecțiunilor parodontale.

Materiale și metode

Analiza literaturii din ultimul deceniu de ani a fost efectuată utilizând revirurile extinse în articolele din reviste și monografii de specialitate, baza de date PubMed cu următoarea strategie de căutare: “periodontitis” sau “periodontal disease” și “diabetes mellitus”, apoi “treatment” sau “interaction”, sau “metabolic control” și “saliva” sau “gingival crevicular fluid”, sau “serum”). Căutarea s-a executat în limba engleză, română, rusă.

Rezultate și discuții

Biofilmul (placă dentară) reprezintă stratul subțire de microorganisme care aderă la suprafețele dinților [12]. Prezența

în placa bacteriană a anumitor microorganisme specifice, care pot elabora substanțe cu rol distructiv pentru țesuturile parodontale, este una dintre condițiile necesare dezvoltării afecțiunilor parodontale. Tehnicile contemporane de microbiomics și metagenomics oferă perspective noi în studierea influenței diabetului la microbioma orală. Un exemplu de aplicare a acestei metode este un raport a lui Casarin R. și colegii (2013) care au folosit clonarea și secvențiere genelor 16S rRNA și au descoperit deosebiri semnificative în biodiversitatea subgingivală la participanți cu DZ de tip 2 slab controlat și parodontită severă în comparația cu grupa de control similară fără patologia endocrină. Autorii au stabilit că procentul de colonii TM7, Aggregatibacter, Neisseria, Gemella, Eikenella, Selenomonas, Actinomyces, Capnocytophaga, Fusobacterium, Veillonella și Streptococcus genera crește, dar Porphyromonas, Filifactor, Eubacterium, Synergistetes, Tannerella și Treponema genera se reduce [3].

O serie de investigații anterioare a raportat ca diabetul zaharat contribuie la afectarea funcției neutrofilelor (Miller M. 1972, Hill H. 1974, Molenaar D. 1976, Manouchehr-Pour M. 1981). Rapoartele indică faptul ca chemotaxie, aderența, fagocitoza și activitatea bactericidă scăzută ar putea duce la o mai mare predispoziție pentru colonizare și proliferarea agenților patogeni parodontali în biofilmul dentar. Dovezi suplimentare sugerează că hiperglicemia cronică contribuie la defecte în funcție neutrofilelor care mediază deteriorarea țesuturilor parodontului prin stimularea producției exagerate de mediatori inflamatorii, eliberarea superoxidului, derulare

intensificată a leucocitelor, atașamentul față de endoteliul vascular în vase parodontale și migrație prin endoteliu afectat [5]. S-a confirmat că neutrofilele la pacienții diabetici și parodontită severă, de asemenea, au apoptoza defectă, ceea ce duce la păstrare mai îndelungată a celulelor acestea în parodontiu, la distrugerea tisulară mai prelungită și mai avansată prin eliberarea continuă a metaloproteinazelor matriceale (MMP - matrix metalloproteinase) și specii reactive de oxigen (ROS - reactive oxygen species).

Pentru evaluarea suplimentară a efectelor DZ asupra modificărilor în răspunsul inflamator al gazdei un număr de studii a investigat dacă să schimbe cantitativ sau calitativ profilurile citokinelor și adipokinelor la pacienții diabetici cu boala parodontala. Marea majoritate a cercetărilor au studiat probe a fluidului gingival cervical (FCG), saliva sau țesuturile gingivale (Engebreston S. și colab. 2006, Lalla E și colab. 2006, Takeda M. și colab. 2006, Foia L. & Toma V. 2008, Lappin D. și colab. 2009, etc.). Rezultatele cele mai consistente au fost asocieri între nivelurile crescute de interleukina IL-1 β (Duarte P. și colab. 2007a, Kardeşler L. și colab. 2008, Andriankaja O. și colab. 2009), interleukina IL-6 (Kurtis B. și colab. 1999, Duarte P și colab. 2007a, Cole C. și colab. 2008, Andriankaja O. și colab. 2009, Ross J. și colab. 2010, Kardeşler L. și colab. 2011) și afecțiunile parodontale la pacienții cu DZ tip 2. Se admite rolul posibil al diabetului de tipul acesta în modularea nivelurilor orale de activator al receptorului de factor nuclear-kappa B ligand (RANKL - receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) și osteoprotegerină (OPG) în caz de parodontită cronică (Santos R. și colab. 2010, Vieira Ribeiro F. și colab. 2011). Rezultatele cercetărilor sus numite permite să se presupună că alterarea mediatorilor locali, nu sistemici, pot avea un rol mai important în dezvoltarea bolii parodontale la persoane cu diabet [22].

Datele literaturii referitor la valorile citokinelor la pacienții cu DZ tip 1 și afecțiunile parodontale sunt foarte limitate și cota de interleukina IL-1 β și prostaglandina E2 (PGE2) în FCG subiecților aceștia comparativ cu grupul de control clinic sănătos cu niveluri similare de parodontită este singura constatare consistentă (Salvi G. și colab. 1997a, 2010).

Un număr de studii la animale diabetice a subliniat importanța factorul de necroză tumorală (TNF- α - tumour necrosis factor) în stabilirea prelungită a răspunsului imun la placa bacteriană în caz de DZ tip 1 și tip 2 și, prin urmare, în afectarea țesuturilor parodontale în aceste condiții (Lalla E. și colab. 2000a,b, Graves D. și colab. 2004, Naguib G. și colab. 2004, Liu J. și colab. 2006a,b, Watanabe K. și colab. 2008, Pacios S. și colab. 2012). În modele de parodontita la animalele cu DZ este notat un număr de modificări a altor mediatorii: nivelurile crescute de citokine pro-inflamatorii, cum ar fi gamma-interferon (IFN γ) și IL-1 β , precum și chemokinelor, cum ar fi proteina macrofag inhibitorie-2 (MIP-2) și proteina monocit chemotactică-1 (MCP-1), și experimente de blocare cu anticorpi anti-TNF- α demonstrează că aceste schimbări pot fi secundare la efectele TNF- α (Naguib G. și colab. 2004, Pacios S. și colab. 2012) [22].

Perspectiva suplimentară în mecanismul dezvoltării parodontitei severe în caz de diabet provine din studiile in vitro, care au demonstrat relație cauză-efect între evenimentele specifice celulare și moleculare, care nu pot fi realizate cu ușurință în cercetări umane. Studiile efectuate pe culturi celulare indică faptul ca un subgrup substanțial de persoane cu DZ tip 1 au un

fenotip hiperresponsabil a monocitelor care le predispune la un răspuns pronunțat la infecția bacteriană Gram-negativă. Salvi G. și colegii (1997) au raportat reacția exagerată a monocitelor din sânge la provocare lipopolizaharidelor (LPS) bacteriene, ce se confirmă prin valorile ridicate de PGE2, IL-1 β și TNF- α în fluidul gingival cervical la persoanele cu diabet zaharat tip 1 și boli parodontale cum este menționat anterior, ce în rândul său induce resorbția osului alveolar și destrucțiile ale țesuturilor conjunctive a parodontiului [14].

Alte studii au furnizat detalii suplimentare în factori potențiali genetici și metabolici care ar putea contribui la creșterea riscului și severitatea distrugerii țesuturilor parodontale în caz de diabet. Hiperglicemie persistentă provoacă glicozilare non-enzimatică și oxidarea proteinelor și lipidelor cu formarea ulterioară a produșilor finali de glicozilare avansată (AGE - advanced glycation end products), care se acumulează în plasmă și țesuturi [20]. Diabetul stimulează formarea de AGE în parodontiu și expresia crescută a RAGE (receptor for AGE) [4]. Acești receptori au fost identificați pe suprafețele a mai multor tipuri de celule (fagocitele mononucleare, celule endoteliale, fibroblaste, celule mușchilor netezi, limfocite, podocite și neuroni), care prezintă un răspuns inflamator sporit și implicat în patogeneza complicațiilor DZ. O analiză extinsă efectuată de Lalla E. și Papapanou P. (2011), descriindu-se rolul AGE și RAGE în relația diabet-parodontită, menționează că expresia crescută a ultimilor receptori a fost observată în țesuturile gingivale la subiecți diabetici cu boli parodontale, și nivelurile de AGE în ser s-au dovedit a fi asociate cu gradul de extindere a parodontitei la adulți cu DZ de tip 2 [16]. Sunt publicate dovezi că acumularea AGE și interacțiunea acestora cu RAGE poate contribui la osteoclastogeneză prin creșterea expresiei RANKL și suprimarea OPG în diferite tipuri de celule (Ding J. și colab. 2006, Yoshida T. și colab. 2009) [8].

În plus, a fost raportat faptul că interacțiune AGE-RAGE contribuie la regenerarea afectată a răni. Influență RAGE și interacțiunea sa cu ligandul a AGE carboxymethyllysine(CML)-albuminei au fost demonstrate în vindecarea osoasă întârziată (în absența infecției), folosind culturi ale osteoblastelor și defecte deschise a craniului la șoareci (Santana R. și colab. 2003). Utilizând abordarea experimentală aceeași s-a dovedit că efectul apoptotic al CML-cologen asupra osteoblastelor este mediat prin RAGE. Creșterea activității P38 MAP kinazei, C-Jun N-terminal kinazei, caspazei 3 și caspazei 8, de asemenea, a fost implicată în procesul acesta (Alikhani M. și colab. 2007) [2].

Studii de inoculare a P. gingivalis, utilizând defectul calvarial sau modelele pierderii osoase alveolare ligaturi-induse la rozătoare, au sugerat că diabetul poate afecta formarea de os în urma resorbției prin apoptoza crescută a osteoblastelor inactive (He H. și colab. 2004, Liu R. și colab. 2006). Rata mărită de apoptoza fibroblaștilor poate fi explicată prin ridicarea nivelului caspazei-3 activate, și vindecare a fost îmbunătățită în mod semnificativ de către un inhibitor al proteazei această (Al-Mashat H. și colab. 2006) sau prin tratament anti-TNF- α (Liu R. și colab. 2006). Mai recent, inhibarea TNF- α la șobolanii diabetici cu parodontită ligaturi-indusă a fost demonstrată prin faptul de a restabili procesul de cuplare osoasă, reduce apoptoza și crește proliferarea osteoblastelor și deci capacitatea animalului de a forma os nou (Pacios S. și colab. 2012) [19].

În rezumat, dovezi din studiile clinice de mediatorii ai resorbției osoase (de exemplu, RANKL/OPG), precum și modele relevante de animale sugerează că modificarea homeostaziei

osului alveolar este o cale importantă în patogeneză afecțiunilor parodontale în diabetul zaharat [22].

Unii cercetători au discutat o altă perspectivă asupra dereglării metabolice în boala această endocrină. Interacțiunea monocite/macrofage este considerată mediatorul principal al fazei inflamatorii în vindecarea rănilor, având rolul principal în transducția semnalului plăgii și în inițierea regenerării de la momentul inflamației până la perioadă de granulare [13]. Un ipotetic efect a hiperlipidemie are loc prin legarea acizilor grași cu monocitele, ce cauzează funcționarea dereglată a receptorilor legați de membrană celulelor aceste și a sistemului enzimatic. Fenomenul indicat duce la amplificarea și transducția afectată a semnalului răni.

O altă cale postulată ceea ce duce la afectarea funcției monocitelor în diabet și în semnalizarea plăgii este prin glicolizarea non-enzimatică a lipidelor și trigliceridelor în plus față de proteine. Se consideră, că aceste AGE afectează diferențierea și maturizarea normală a fenotipurilor specifice a monocitelor pe parcursul diferitelor etape ale procesului de cicatrizare. Rezultatul ambelor căi este răspunsul exagerat inflamator mediat de gazdă și distrugerea țesutului. În funcția afectată a monocitelor diabet-asociată dereglarea în lipide, care duce la niveluri ridicate de lipoproteine cu densitate scăzută și de trigliceride, poate fi un factor major în incidența și severitatea bolii parodontale [6].

Afectarea mai multor căi metabolice la persoane cu diabet în multe cazuri este legată de hiperglicemie, deși contribuția potențială a hipoinsulinemiei ar trebui să fie luată în considerație. Una dintre schimbările care apare este manevră crescută prin calea poliol care provoacă activitatea ridicată aldoz reductazei și o producere mărită de zahăr sorbitol și fructozei. Ca urmare, se intensifică formarea pro-inflamatorii AGE, specii reactive de oxigen (ROS) și oxid nitric (NO). Faptul că aceasta cale este importantă în DZ a fost demonstrat prin inhibarea aldoz reductazei, ce reduce activarea protein kinazei C (PKC), translocarea nucleară a NF- κ B (RANKL) și expresia a markerilor inflamației. Suprimarea aldoz reductazei diminuează producerea ROS (Tebbs S. și colab. 1992, Ihm C. și colab. 1997).

După cum s-a arătat anterior, stresul oxidativ este crescut în mod semnificativ în caz de diabet și este asociat cu atât intensificarea formării ROS și capacitate redusă antioxidantă (Garcia-Silva M. și colab. 2008). Unu dintre mecanisme prin care se realizează acest fenomen este supraîncărcarea lanțurilor de transport al electronilor din mitocondrii, ceea ce duce la eliberarea lor. Reacția electronilor aceștia cu oxigenul induce formarea superoxidelor. Producția ROS provoacă deteriorarea celulelor și, de asemenea, stimulează producerea citokinelor inflamatorii. Importanța stresului oxidativ în condiții de DZ a fost demonstrată prin diminuarea complicațiilor diabetice în caz de tratament a animalelor cu anti-oxidante (Stosic-Crujic S. și colab. 2004). În plus, diabet zaharat provoacă stres nitrozativ crescut în parodontiul (Cavagni J. și colab. 2013) [18].

Multe complicații în diabet au fost legate de activarea mărită de protein kinazei C, care aduce la formarea ROS și inflamație. Diabetul crește glicoliza, ce determină nivelurile ridicate de fosfat dihidroxiacetonei. Ultima potate fi convertită în diacilglicerola, care participă direct în activarea PKC [15].

Obezitatea este un factor important în patogeneză diabetului de tip 2. Țesutul adipos produce citokine inflamatorii și excesul lui susține starea inflamatorie sistemică. În caz de obezitatea se activează procesul de recrutare a macrofagelor în țesut

adipos și crește producția mediatorilor inflamatorii importanți cum ar fi TNF- α , IL-6 [17]. În plus, starea aceasta duce la dezvoltarea rezistenței la insulină și intoleranța la glucoză (Tataranni P. 2005). Adipocitele au, de asemenea, potențial inflamatoriu, producând adipokinele importante ca leptina și adiponectina. Leptina poate funcționa ca o citokină pro-inflamatorie și induce fagocitoza macrofagelor, afluxul leucocitelor polimorfonucleare și radicalilor de oxigen (Caldefie-Chezet F. 2003). Adiponectina are ambele activități pro-inflamatorii și anti-inflamatorii, și nivelul scăzut ale acestei adipokine în obezitate indică o lipsă de suprimare a producției de TNF- α cât și IL-6 [10].

Mai multe studii sugerează o relație bilaterală între diabet și parodontita: afecțiunile parodontale avansate pot afecta în mod negativ controlul metabolic al DZ și pot provoca ridicarea nivelului hemoglobinei glicozilate la persoane fără patologia această endocrină (Grossi S. & Genco R. 1998, Mealey B. & Oates T. 2006, Demmer și colab. 2010, Lalla E. & Papapanou P. 2011, Preshaw P. și colab. 2012). În plus, prezența bolilor parodontale pare a fi un factor de risc pentru dezvoltarea complicațiilor sistemice de diabet (Saremi A. și colab. 2005, Shultis W. și colab. 2007). Așa, există dovezi că tratamentul parodontitei este asociat cu un control glicemic îmbunătățit și reducere a HbA1c cu aproximativ 0,4% (Simpson T. și colab. 2010) [22]. S-a dovedit că microflora subgingivală poate intra în circulația sistemică prin intermediul epiteliului bine vascularizat ulceros a parodontiului și poate avea chiar un efect direct în promovarea inflamație sistemice și rezistenței la insulină [23]. Rezoluția procesului inflamator în țesuturile parodontale ca rezultat al terapiei efectuate provoacă reducerea mediatorilor inflamatorii la nivel local, și, prin urmare, valorilor ale acestor markerii în circulație. Mediatori cheie în acest proces ar putea fi IL-6 și TNF- α , care sunt inductori ai proteinelor de fază acută, cum ar fi PCR, și ambele s-au dovedit a afecta semnalizarea intracelulară la insulină (Hotamisligil G. 2000, Rotter J. și colab. 2003). Scăderea nivelului acestor mediatorii, ca urmare a tratamentului parodontal ar putea, teoretic, servi ca un factor pronostic în stabilirea controlul diabetului ameliorat.

Stresul oxidativ este strâns legat cu inflamația cronică (Chapple I. și colab. 1996, Graves D. & Kayal R. 2008). Markerii biochimici de stres oxidativ sistemic sunt crescuți în diabet zaharat, atât și parodontita (Bullon P. și colab. 2009), și sunt corelați pozitiv cu proteina C-reactivă la pacienții cu boala parodontală comparativ cu grupe de control sănătoase (D'Aiuto F. și colab. 2010) [22]. S-a propus ca neutrofilele hiperactive, eventual activate în parodontiu, pot servi o sursă importantă de specii reactive de oxigen care duc o activare a căilor pro-inflamatorii și promovează rezistența la insulină la pacienții cu parodontită și diabet (Allen D. și colab. 2011). E posibil că stresului oxidativ mărit induce, de asemenea, peroxidarea lipidelor crescută care, la rândul său, poate avea un efect pro-inflamator. Studiul a lui Bastos A. și colab. (2012) a demonstrat un nivel mai ridicat al markerilor de peroxidare a lipidelor în GCF la pacienții diabetici, care corelează cu parametrii clinici de parodontită și valorile mediatorilor inflamatorii.

Concluzii

În urmă analizei literaturii am putea concluda că diabetul zaharat are următoarele efecte asupra țesuturile parodontale:

- modifică componența microflorei subgingivale cu predominarea coloniilor TM₇, Aggregatibacter, Neisseria, Gemella, Eikenella, Selenomonas, Actinomyces, Capno-

cytophaga, Fusobacterium, Veillonella și Streptococcus genera;

- aduce la formarea produșilor finali de glicozilare avansată (AGEs) și expresia receptorilor lor (RAGE), interacțiunea lor, la rândul său, duce la disfuncția celulelor imune, alterează fenotipul și funcția altor celule cheie din parodontiu, și contribuie la dezechilibrul citokinelor cu generarea sporită a unor cu activitatea pro-inflamatorie (IL-1 β , IL-6, TNF- α);
- provoacă creșterea intensivă a speciilor reactive de oxigen (ROS) și stresul oxidativ;
- modulează raportul factorilor resorbției osoase RANKL / OPG, ce determină inflamație exagerată și distrugere.

Toate mecanismele cele de mai sus, completate cu schimbările adipokinelor în circulație ca urmare a asocierii diabetului zaharat cu obezitate și dislipidemie, conduce acest cerc vicios de disfuncție celulară și inflamație. Rezultatul final este o pierdere de echilibru, unde are loc distrugerea avansată a țesutului parodontal avansată și afectarea regenerării, ceea ce duce la afecțiunile lui progresive și severe.

Fiind că bolile parodontale sunt asociate cu nivelurile crescute ale celulelor și mediatorilor inflamatorii în circulația sistemică, ce promovează rezistența la insulina, tratamentul parodontal la persoanele cu diabet zaharat are potentialul de a îmbunătăți controlul glicemic și indicatorii de sănătate în general.

Bibliografie

1. ALBA-LOUREIRO T. et al. *Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus*. *Braz J Med Biol Res.*, 2007; vol. 40, no. 8, p. 44-1037.
2. ALIKHANI M., ALIKHANI Z., BOYD C., MACLELLAN C., RAPTIS M., LIU R., et al. *Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways*. *Bone*, 2007; vol. 40, no. 2, p. 53-345
3. CASARIN R., BARBAGALLO A., MEULMANT., SANTOS V., SALLUM E., NOCITI F., et al. *Subgingival biodiversity in subjects with uncontrolled type-2 diabetes and chronic periodontitis*. *J Periodontol.*, 2013; vol. 84, no. 4, p. S113-S134.
4. CHANG P., CHEIN L., CHONG L., KUO Y., HSIAO J. *Glycated matrix up-regulated inflammatory signaling similarly to Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide*. *J Periodontol Res.*, 2013; vol. 48, no. 2, p. 93-184.
5. COLLISON K. et al. *RAGE-mediated neutrophil dysfunction is evoked by advanced glycation end products (AGEs)*. *J Leukoc Biol.*, 2002; vol. 71, no. 3, p. 44-433.
6. CUTLER C., IACOPINO A. *Periodontal disease: links with serum lipid/triglycerid levels? Review and new data*. *J Int Acad Periodontol.*, 2003; vol. 5, no. 2, p. 47-51.
7. DARVEAU R. *Periodontitis: a polymicrobial disruption of hostomeostasis*. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2010; vol. 8, p. 481-490
8. DING K., WANG Z., HAMRICK M., DENG Z., ZHOU L., KANG B., et al. *Disordered osteoclast formation in RAGE-deficient mouse establishes an essential role for RAGE in diabetes related bone loss*. *Biochem Biophys Res Comm.*, 2006; vol. 340, no. 4, p. 7-1091.
9. FOIA L., TOMA V. *Patologia parodontală în diabetul juvenil* ISBN 978-973-7682-62-8, Ed. Gr. T. Popa, 2008.
10. FANTUZZI G. *Adiponectin and inflammation: consensus and controversy*. *J Allergy Clin Immunol.*, 2008; vol. 121, no. 2, p. 30-326.
11. *Hotărâre Guvernului RM Nr. 549 din 21.07.2011 cu privire la aprobarea Programului național de profilaxie și combatere a diabetului zaharat pentru 2011-2015*. *Monitorul Oficial*, 2011, no. 122-127, art nr. 621.
12. IACOPINO A. *Periodontitis and diabetes interrelationship: role of inflammation*. *Ann Periodontol.*, 2001; vol. 6, no. 1, p. 35-127.
13. LAMSTER Ira B. *Diabetes Mellitus and Oral Health: an interprofessional approach*. John Wiley and Sons, 2014, p. 127-141.
14. NARUSE K. *Diabetes and periodontal disease: What should we learn next?* *J Diabetes Investig.*, 2014; vol. 5, no. 3, p. 249-250.
15. KING G. *The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications*. *J Periodontol.*, 2008; vol. 79, no. 8, p. 34-1527.
16. LALLA E., PAPAPANOU P. *Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases*. *Nat Rev Endocrinol.*, 2011; vol. 7, no. 12, p. 48-738.
17. LUMENG C., DEYOUNG S., BODZIN J., SALTIEL A. *Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity*. *Diabetes*, 2007; vol. 56, no. 1, p. 16-23.
18. NISHIKAWA T., NARUSE K., KOBAYASHI Y., MIYAJIMA S., MIZUTANI M., KIKUCHI T., et al. *Involvement of nitrosative stress in experimental periodontitis in diabetic rats*. *J Clin Periodontol.*, 2012; vol. 39, no. 4, p. 9-342
19. PACIOS S., KANG J., GALICIA J., GLUCK K., PATEL H., OVAYDI-MANDEL A., et al. *Diabetes aggravates periodontitis by limiting repair through enhanced inflammation*. *FASEB J.*, 2012; vol. 26, no. 4, p. 30-1423.
20. RAMASAMY R., VANNUCCI S., YAN S.S., HEROLD K., Yan S.F., SCHMIDT A. *Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration and inflammation*. *Glycobiology*, 2005; vol. 15, no. 7, p. 16R-28R.
21. SIMPSON T., NEEDLEMAN I., WILD S., MOLES D., MILLS E. *Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes*. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2010, ed. 5.
22. TAYLOR J., PRESHAW P., LALLA E. *A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes*. *J Clin Periodontol.*, 2013; vol. 40, no. 14, p. S113-S130.
23. VAN DYKE T., van WINKELHOFF A. *Infection and inflammatory mechanisms*. *J Clin Periodontol.*, 2013; vol. 40, no. 14, p. A S1-S7.

Bocancea Ecaterina, asistentent universitar
Catedra Chirurgie OMF Pediatrică, Pedodontie și Ortodontie
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. V. Alexandri, 2
Tel.: 068614444, 079597170
E-mail: ecobocancea@gmail.com