



ELSEVIER

MASSON

Ricevuto il:

23 marzo 2009

Accettato il:

22 giugno 2009

Disponibile online:

16 dicembre 2009

Diabete e osteointegrazione implantare

Diabetes and implant osteointegration

I. Franchi^{a,*}, S. Bortolini^b, M. Gardinali^c, G. Malaguti^d, U. Consolo^e

^a Odontoiatria, Professore a contratto integrativo di Protesi Fissa (AA 2008-09), Insegnamento di Protesi Dentaria, Corso di Laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria, Università di Modena e Reggio Emilia

^b Professore associato, Insegnamento di Protesi Dentaria, Corso di Laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria, Università di Modena e Reggio Emilia

^c Assistente reparto medicina Casa di Cura S.M. Maddalena e Ambulatorio diabetologico convenzionato USSL 18, Rovigo

^d Assegnista di ricerca, tutor clinico in Protesi Dentaria, Corso di Laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria, Università di Modena e Reggio Emilia

^e Professore ordinario, Chirurgia Orale e Maxillo-Facciale, Direttore Struttura Complessa di Odontoiatria e Chirurgia Oro-Maxillo-Facciale, Università di Modena e Reggio Emilia

Parole chiave:

Diabete mellito
Osteointegrazione
Impianti
Tessuti molli
Chirurgia implantare

Key words:

Diabete mellitus
Osseointegration
Dental implants
Soft tissue
Implant therapy

Riassunto

Obiettivi: Il presente articolo studia, attraverso l'analisi della letteratura, gli effetti del diabete sull'osteointegrazione implantare e sulla guarigione dei tessuti molli.

Materiali e metodi: Negli studi sperimentali si evince che nella patologia diabetica è presente un ridotto contatto fra osso e impianto. Rispetto alla popolazione non affetta da diabete si assiste a una percentuale maggiore di fallimento implantare. La maggior parte di questi fallimenti accade durante il primo anno di carico, attribuendo la causa a problematiche microvascolari.

Risultati: Sebbene ci sia un alto rischio di fallimento nei pazienti diabetici, studi sperimentali hanno dimostrato che un livello di glicemia controllato incrementa il grado di osteointegrazione implantare.

Conclusioni: L'incremento della patologia diabetica pone numerosi problemi alla chirurgia implantare, anche se non rappresenta una controindicazione. Le complicanze del diabete possono inficiare la guarigione dei tessuti molli: è necessario effettuare considerazioni preliminari in caso di soggetti diabetici. Un controllo della glicemia e di altri fattori (per esempio emoglobina glicata) può incrementare la percentuale di sopravvivenza implantare.

© 2009 Elsevier Srl. Tutti i diritti riservati.

Abstract

Objectives: To review the literature about the effects of diabetes on implant osseointegration and soft tissue healing.

Material and methods: Experimental studies have shown a reduced contact area between bone and implant in diabetes. Compared with the general population, a higher rate of implant failure has been seen in diabetic patients. Most of these occur during the first year of functional loading, seemingly because of microvascular complications.

Results: Although there is a higher risk of failure in diabetic patients, experimental studies have shown that the degree of implant osseointegration improves with a good control of blood glucose levels.

Conclusions: The increasing prevalence of diabetes mellitus has become implant therapy problem but is not a contraindication. The diabetic complication compromise the healing of soft tissues: it is necessary to take certain special preliminary considerations into account for the placement of implants in diabetic patients. A good control of plasma glycaemia, together with other measures (for example glycosylated hemoglobin), has been shown to improve the percentages of implant survival in this patients.

© 2009 Elsevier Srl. All rights reserved.

***Autore di riferimento:**

franchiirene@virgilio.it

(I. Franchi)

CLINICAL IMPLICATIONS

Dall'analisi della letteratura si evince che il diabete non compensato può essere associato a complicanze nei meccanismi di osteointegrazione e a un'incompleta guarigione post-operatoria. Pur non rappresentando una controindicazione al trattamento implantare, la patologia diabetica costituisce un fattore di rischio di fallimento implantare se sottovalutata o associata ad altri fattori quali fumo e scarsa igiene orale.

According to the literature, poorly controlled diabetes may be associated with complications in osseointegration and incomplete post-surgical healing. Although diabetes is not a contraindication, it may be a risk factor for implant failure if it is not taken into adequate consideration or it is associated with other risk factors such as smoking and poor oral hygiene.

Introduzione

Il diabete è una delle principali cause di morbilità e mortalità nella società moderna: nell'ultimo decennio sono stati 140 milioni gli individui affetti da diabete, con una previsione pari a 220 milioni nel 2010 e a più di 300 milioni nel 2025 [1].

Il diabete di tipo 1 insulino-dipendente (DID) insorge in età adolescenziale ed è caratterizzato da mancata secrezione di insulina: sono stati ipotizzati diversi meccanismi nella distruzione delle isole pancreatiche. Alcuni autori [1–21] indicano un agente virale come *primum movens* che scatenerrebbe le reazioni autoimmuni, a cui parteciperebbero le sottopopolazioni linfocitarie T *suppressor*, T *helper* e T *amplifier*. È stata osservata una significativa associazione tra alleli del sistema maggiore di istocompatibilità (MHC) e DID, fatto che suggerisce che l'ereditarietà è legata a uno o più geni posti sul cromosoma 6, associati con i loci HLA. L'inizio della patologia è rapido, con polidipsia, polifagia, ipotensione, assenza di riflessi patellari, astenia, dimagrimento, spesso acidosi e coma.

Nel diabete di tipo 2 insulino-indipendente l'insulinemia è normale o modestamente ridotta; l'età di insorgenza, in genere, è successiva alla quarta decade di vita e in genere la progressione della malattia è lenta (*tabella 1*). Anche questo tipo di diabete sembra essere caratterizzato da una base genetica. I diabetici insulino-indipendenti sono suddivisi a loro volta in obesi e non: nei primi, spesso contraddistinti da iperinsulinemia e insulinoresistenza, la riduzione

dell'eccesso ponderale migliora sia l'intolleranza al glucosio sia l'iperglicemia.

Altri tipi di diabete:

- **Ridotta tolleranza al glucosio:** è caratterizzata da livelli glicemici a digiuno inferiori ai valori richiesti per la diagnosi di diabete, cioè inferiori a 140 mg/100 ml, e da glicemia durante la prova di carico di glucosio per os (OGTT) intermedia fra valori normali e patologici. I pazienti di questa classe non vengono definiti diabetici, ma rappresentano solo una popolazione maggiormente esposta, rispetto alla popolazione generale, al rischio di sviluppare diabete.
- **Diabete gestazionale:** comprende solo le gestanti in cui l'esordio o la diagnosi di diabete o di intolleranza al glucosio avviene durante la gravidanza e non include le gestanti diabetiche; dopo il parto i livelli glicemici possono ritornare alla normalità.
- **Precedenti anomalie di tolleranza al glucosio:** sono compresi soggetti normoglicemici ma che hanno manifestato in passato iperglicemia o intolleranza al glucosio, sia spontanea sia sotto stimolo.

In assenza di sintomi di malattia (poliuria, polidipsia, calo ponderale) la diagnosi di diabete è definita dalla presenza dei seguenti valori, confermati in due delle seguenti misurazioni [1]:

- glicemia a digiuno ≥ 126 mg/100 ml (dopo almeno 8 ore di digiuno), oppure.
- glicemia casuale ≥ 200 mg/100 ml indipendentemente dall'assunzione di cibo, oppure.

- glicemia ≥ 200 mg/100 ml due ore dopo il carico di glucosio con 75 g di glucosio.

Materiali e metodi

La misurazione della glicemia a fini diagnostici o di screening deve essere effettuata su plasma venoso (l'uso dei glucometri, e quindi l'utilizzo di sangue capillare, è sconsigliato, in quanto le misurazioni sono difficilmente standardizzabili). Gli effetti della patologia diabetica nel cavo orale si manifestano principalmente a livello parodontale (*tabella II*). L'aumento persistente della glicemia causa un ispessimento della membrana basale dei capillari per glicosilazione non enzimatica delle proteine

di membrana, tale da influenzare la permeabilità basale [2]. Questo processo modifica, di conseguenza, anche la nutrizione dei tessuti, la diffusione dell'ossigeno e l'eliminazione dei metaboliti. Inoltre, il deficit della motilità vasale provoca riduzione della perfusione ematica e della migrazione (diapedesi) leucocitaria, rendendo i tessuti più suscettibili alle aggressioni microbiche.

Nel diabete si verifica una riduzione dell'attività chemiotattica dei neutrofilii e di quella fagocitaria dei macrofagi che potrebbe essere responsabile dell'alterata risposta dei tessuti parodontali nei confronti della placca batterica. L'origine di tale deficit sembrerebbe dipendere dalla chetoacidosi e dall'iperglicemia che agiscono in maniera negativa nei confronti dell'attività fagocitaria dei macrofagi,

TABELLA I – PARAMETRI EMATOCHIMICI CHE INFLUENZANO L'ITER DIAGNOSTICO PER DIABETE MELLITO E INTOLLERANZA AL GLUCOSIO IN ADULTI E BAMBINI

Diabete mellito negli adulti	Diabete mellito nei bambini
<p>Ciascuno dei seguenti dati ha un valore diagnostico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) sintomi classici (poliuria, polidipsia, rapido dimagrimento) e marcata iperglicemia 2) iperglicemia a digiuno in almeno un'occasione: plasma ≥ 140 mg/100 ml, sangue venoso ≥ 120, sangue capillare ≥ 120; in questi casi non è richiesta la prova di carico di glucosio per os (OGTT) 3) glicemia a digiuno inferiore ai livelli diagnostici, ma iperglicemia all'OGTT in più di un'occasione. I campioni a 2 ore dal carico e a vari tempi entro le 2 ore vanno valutati secondo i seguenti criteri: plasma ≥ 200 mg/100 ml, sangue venoso ≥ 180, sangue capillare ≥ 200 	<p>Ciascuno dei seguenti dati ha un valore diagnostico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) sintomi classici (poliuria, polidipsia, chetonuria, rapido dimagrimento) associati a glicemie ≥ 200 mg/100 ml 2) nei soggetti asintomatici sono di valore diagnostico sia l'iperglicemia a digiuno sia una persistente iperglicemia all'OGTT in più di un test 3) OGTT (2 ore e altri tempi): plasma ≥ 200 mg/100 ml, sangue venoso ≥ 180, sangue capillare ≥ 200 4) glicemia a digiuno: plasma ≥ 140 mg/100 ml, sangue venoso ≥ 180, sangue capillare ≥ 200
Intolleranza al glucosio negli adulti	Intolleranza al glucosio nei bambini
<p>Per glicemie a digiuno inferiori a quelle di valore diagnostico vanno valutate le glicemie all'OGTT a 2 ore e a vari tempi entro le 2 ore:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) glicemie all'OGTT (2 ore): plasma fra 140 e 200 mg/100 ml, sangue venoso fra 120 e 180, sangue capillare fra 140 e 200 2) glicemie all'OGTT (30, 60, 90 minuti): plasma >200 mg/100 ml, sangue venoso >180, sangue capillare >200 	<p>I criteri diagnostici sono: glicemia a digiuno al di sotto dei valori diagnostici e glicemie a 2 ore dall'OGTT elevate:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) glicemie a digiuno: plasma >140 mg/100 ml, sangue venoso >120, sangue capillare >120 2) glicemie all'OGTT (2 ore): plasma >140 mg/100 ml, sangue venoso >120, sangue capillare >120

TABELLA II – COMPLICANZE DELLA PATOLOGIA DIABETICA

Microvascolari	Macrovascolari
Retinopatia	Patologia ischemica cardiaca
Neuropatia	Patologia arteriosa
Nefropatia	Patologia cerebrovascolare
Disfunzione erettile	
Patologia parodontale	

mentre la ridotta o assente produzione di insulina potrebbe ridurre l'attività chemiotattica dei granulociti neutrofili.

La ridotta sintesi di collagene, la sua diminuita solubilità e la degradazione del collagene di nuova sintesi, associate a una bassa produzione di crescita piastrinica ed epidermica da parte dei monociti e a una riduzione della produzione di matrice ossea da parte degli osteoblasti, sono responsabili della maggiore difficoltà nella guarigione delle ferite in pazienti affetti da diabete mellito.

L'iperglicemia inibisce la differenziazione osteoblastica e altera la risposta delle paratiroidi che regolano il metabolismo del fosforo e del calcio [3]: si assiste a effetti deleteri sulla crescita e differenziazione della matrice extracellulare [4].

L'omeostasi minerale e la formazione ossea sembrano essere diminuite nella patologia diabetica [5,6]; il rimodellamento osseo può essere la causa della mancata osteointegrazione implantare. Nevins et al. [7] riportarono differenze ossee qualitative nell'osso neoformato di ratti diabetici rispetto al gruppo di controllo di ratti non diabetici: l'osso trabecolare era immaturo e meno organizzato. Giglio et al. [8] confermarono questi risultati: il 14° giorno seguente all'inserimento degli impianti l'osso lamellare nei ratti diabetici era immaturo rispetto al gruppo di controllo; si apprezzava un sottile strato di osso lamellare attorno agli impianti solo 30 giorni dopo l'inserimento degli impianti. Questa risposta ritardata alla formazione ossea fu confermata dallo studio di trasmissione elettronica microscopica, che rivelava la presenza di cellule simili ai condrociti circondate da matrice cartilaginea nell'area perimplantare [8].

I processi di guarigione nei soggetti diabetici sono perciò più lenti, nonostante il contatto osso-impianto raggiunga i medesimi livelli dei pazienti non diabetici. La lunghezza ossea, definita come "percentuale di lunghezza implantare direttamente a contatto con l'osso", era sovrapponibile nei due gruppi [9].

McCracken et al. [10] identificarono livelli sierici di osteocalcina aumentati del 60% nei pazienti diabetici e riduzione dei livelli di fosfatasi alcalina, sinonimi di anormale attività ossea. La terapia insulinica può ridurre gli effetti del diabete sull'osso circostante gli impianti, favorendo l'osteointegrazione.

Shernoff et al. [11] inserirono 178 impianti in 89 pazienti affetti da diabete di tipo 2 nella regione antero-superiore e li riabilitarono con overdenture. Dopo un anno la sopravvivenza implantare era del 92,7%, a cinque anni era del 91%. In questo studio i livelli di glucosio variavano da 78 a 272 mg/100ml [12].

Morris et al. [13] riportarono una sopravvivenza implantare nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 pari al 92,2%, in confronto al 93,2% del gruppo di controllo (non diabetici) dopo un periodo di 36 mesi.

Fiorellini et al. [14] riportarono una sopravvivenza implantare del 100% al momento della scopertura e dell'85,6% dopo un periodo di 6,5 anni di funzione.

Farzard et al. [15] riportarono una sopravvivenza implantare pari al 96,3% al momento della scopertura e del 94,1% dopo 10 anni dall'inserimento.

Abdulwassie e Dhanrajani [16] riportarono una percentuale di sopravvivenza pari al 95,57% alla scopertura, senza alcun fallimento dopo 3 anni dal caricamento protesico.

Sulla base di questi studi si può affermare che alte percentuali di successo sono ottenibili in pazienti affetti da diabete sia di tipo 1 sia di tipo 2, purché i livelli glicemici nel sangue vengano tenuti sotto controllo [17]. I fattori di rischio in grado di inficiare la riabilitazione implantoprotesica in pazienti affetti da patologia diabetica possono essere così suddivisi:

- Fattori legati al paziente: età, razza, abitudine al fumo.
- Fattori legati alla patologia diabetica: tipo, concentrazione glicemica e tipologia di controllo.
- Fattori chirurgici: tipo di impianti, lunghezza, qualità ossea, esperienza dell'operatore, tecnica chirurgica.
- Fattori protesici: tipo di riabilitazione protesica.

L'età e la razza del paziente sembrano non influire sulla riabilitazione implantoprotesica, il fumo rappresenta un fattore di rischio anche per i pazienti non diabetici [16]. Fiorellini et al. [14], al contrario di Olson et al. [12], non trovarono nessuna relazione fra età d'insorgenza della patologia diabetica e fallimento implantare; da tenere in considerazione, invece, il livello glicemico e il valore di emoglobina glicata (HbAc1), che rileva la glicemia media negli ultimi tre mesi (*tabella III*). Un livello di HbAc1, indice del tasso glicemico dei tre mesi precedenti, $\leq 6\%$

è ritenuto accettabile per riabilitazioni implantari in pazienti diabetici (i valori in individui non affetti da diabete variano dal 3,5% al 5,5%).

La ripercussione della patologia diabetica sulla guarigione dei tessuti molli dipende dal grado di controllo della glicemia e dalle entità vascolari (microangiopatia diabetica): le infezioni sono più frequenti a causa della ridotta e alterata attività dei granulociti [18].

Nella saliva dei diabetici è stata riscontrata un'alterazione della composizione biochimica responsabile di variazioni del pH e della flora batterica presente nel cavo orale. Il pH salivare è più basso a causa dell'acidosi ematica e per la presenza di glucosio fermentabile [2]. Altre variazioni biochimiche della saliva dei soggetti diabetici sono diminuzione della perossidasi e della sintesi proteica dell'attività enzimatica e aumento di IgA e IgG, dovuto a un incremento della permeabilità delle membrane basali. Inoltre, l'aumentata concentrazione di calcio e glucosio nella saliva favorirebbe lo sviluppo di una flora parodonto-patogena: la concentrazione microbica sottogengivale di *Capnocytophaga*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e vibrioni anaerobi è più elevata nei giovani diabetici, mentre alcuni patogeni parodontali, quali *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *P. melaninogenica*, *C. rictus* e *P. intermedia*, sono maggiormente presenti nei siti affetti dei diabetici di tipo 1 scarsamente compensati, rispetto ai siti sani degli stessi soggetti. Specie simili sono state trovate nei pazienti adulti con parodontite e con diabete non insulino-dipendente [2].

Si rende necessaria, pertanto, la profilassi pre-operatoria con amoxicillina (2 g per os un'ora prima dell'intervento) oppure clindamicina (600 mg per os un'ora prima); azitromicina o claritromicina (500 mg per os un'ora prima) vengono utilizzate solo se il paziente è allergico alle penicilline [19]. Inoltre, si consiglia l'utilizzo di clorexidina 0,12% come collutorio pre-operatorio al fine di abbassare la carica batterica determinata dall'elevato livello glicemico presente nella vascolarizzazione parodontale [20]. Nel caso di soggetti diabetici insulino-dipendenti deve essere attuata un'accurata pianificazione oraria degli interventi, al fine di non interferire con le normali cadenze orarie alimentari del paziente.

Considerando che la terapia con insulina viene generalmente effettuata in concomitanza dei tre pasti

TABELLA III – CORRELAZIONE FRA LIVELLI DI EMOGLOBINA GLICATA (HBAC1) E LIVELLI DI GLICEMIA (MG/100ML, MMOL/L): IN ROSSO SI RIPORTANO I VALORI TOLLERABILI NEL CASO DI RIABILITAZIONI IMPLANTOPROTESICHE

HbAc1 (%)	mg/100 ml	mmol/l
6	135	7,5
7	170	9,5
8	205	11,5
9	240	13,5
10	275	15,5
11	310	17,5
12	345	19,5

principali, l'orario più raccomandabile per effettuare interventi chirurgici è il mattino, una o due ore dopo una leggera colazione e dopo la somministrazione della normale dose di insulina. È raccomandabile l'utilizzo di anestetici locali senza vasocostrittore, in quanto le catecolamine aumentano la neoglucogenasi epatica e la secrezione di glucagone e riducono la clearance del glucosio con conseguente aggravio dell'iperglicemia [2]. Allo stesso modo, catecolamine endogene indotte da stress e traumi sono in grado di scatenare la chetoacidosi [2].

Discussione

Dall'analisi della letteratura si evince che il diabete non compensato può essere associato a complicanze nei meccanismi di osteointegrazione e a un'incompleta maturazione e guarigione post-operatoria. Il diabete, nel suo esordio iniziale, sia di tipo 1 sia di tipo 2, può essere asintomatico, senza sintomi clinici evidenti. Paradossalmente, il follow-up a lungo termine è migliore nei casi dei pazienti diabetici di tipo 1 insulino-dipendenti nei quali i livelli glicemici vengono regolarizzati e mantenuti stabili rispetto ai pazienti diabetici di tipo 2 o intolleranti al glucosio. La presenza di glucosio nelle urine è fonte di diagnosi certa di uno stadio diabetico con sintomi non conclamati.

La dieta liquida e particolarmente ricca di zuccheri a cui si attiene la maggior parte dei pazienti nell'immediato post-operatorio (succhi di frutta, gelato, bibite fresche) può contribuire a innalzare ancora di più il livello glicemico e condurre al fallimento implantare per mancata osteointegrazione.

I pazienti privi di sintomatologia conclamata, non essendo seguiti in centri diabetologici ed essendo caratterizzati da un livello glicemico che può subire sbalzi incontrollati, sono quelli più a rischio di fallimento implantare. Queste situazioni borderline dovrebbero essere stabilizzate almeno sei mesi prima del trattamento implantare, al fine di permettere l'osteointegrazione e una microvascolarizzazione idonee al successo implantare.

Conclusioni

È evidente dalla letteratura che l'iperglicemia causa effetti negativi sulla formazione ossea e il suo rimodellamento [20–23]. I tessuti parodontali sono influenzati dall'alterazione nella microcircolazione. È raccomandato un controllo glicemico accurato in soggetti con predisposizione familiare alla patologia; imperativo il monitoraggio glicemico, inclusa emoglobina glicata nei pazienti a rischio (valori <6%).

La patologia diabetica non rappresenta una controindicazione al trattamento implantare, ma costituisce un fattore di rischio di fallimento implantare se sottovalutata o se associata ad altri fattori quali fumo e scarsa igiene orale. È consigliata la profilassi pre-operatoria con amoxicillina per os 2 g un'ora prima dell'intervento, seguita da 1 g ogni 12 ore e mantenimento igienico domiciliare con collutorio a base di clorexidina 0,12% per i primi dieci giorni. Il

paziente si deve attenere a una dieta ipocalorica e ipoglicemica (sconsigliate bevande zuccherate e alimenti quali gelati e yogurt).

Nella *tabella IV* sono riportati gli esami ematochimici da far eseguire al paziente come screening prima di sottoporlo a un intervento chirurgico implanto-protetico.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non aver nessun conflitto di interessi.

Finanziamento allo studio

Gli autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti istituzionali per il presente studio.

Bibliografia

- Standard italiani per la cura del diabete mellito 2007. AMD-SID-Diabete Italia.
- Lione L. Problemi odontoiatrici nel paziente diabetico. *Il dentista moderno* 2008;7:26-37.
- Zimmet P, Shaw J, Alberti KG. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetes Metab* 2003;29:609-18.
- Santana RB, Xu L, Babakhanlou C, Amar S, Graves DT, Trackman PC. A role for advanced glycation end products in diminished bone healing in type 1 Diabetes. *Diabetes* 2003;52:1502-10.
- Weiss RE, Gora A, Nimmi ME. Abnormalities in the biosynthesis of cartilage and bone proteoglycans in experimental diabetes. *Diabetes* 1981;30:670-7.
- Nyomba BL, Verhaegue J, Tomaste M, Lissens W, Bouillon RB. Bone mineral homeostasis in spontaneously diabetic BB rats. Abnormal vitamin D metabolism and impaired active intestinal calcium absorption. *Endocrinology* 1989;124:565-72.
- Nevins ML, Karimbux NY, Weber HP, Giannobile WV, Fiorellini JO. Wound healing around endosseous implants in experimental diabetes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13:620-9.
- Giglio MJ, Giannunzio G, Olmedo D, Guglielmotti MB. Histomorphometric study of bone healing around

TABELLA IV – ELENCO DEGLI ESAMI EMATICI RICHIESTI PRIMA DELL'INTERVENTO DI CHIRURGIA IMPLANTARE NEL PAZIENTE DIABETICO

• VES
• TAS
• PCR
• Emocromo con formula: globuli bianchi, globuli rossi, emoglobina, ematocrito, MCV, MCH, MCHC, RDW, piastrine, gr. eosinofili, gr. basofili, gr. neutrofili, linfociti, monociti, sideremia, transferrina, ferritina
• PT
• aPTT
• Fibrinogeno
• Glicemia
• GOT
• GTP
• Emoglobina glicata

- laminar implants in experimental diabetes. *Implant Dent* 2000;9:143-9.
9. Gerritsen M, Lutterman JA, Jansen JA. Wound healing around bone-anchored percutaneous devices in experimental diabetes mellitus. *J Biomed Mater Res* 2000;53:702-9.
10. McCracken M, lemons JE, Rahemtulla F, Prince CW, Feldman D. Bone response to titanium alloy implants placed in diabetic rats. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15:345-54.
11. Shernoff AF, Colwell JA, Bingham SF. Implants for type 2 diabetic patients: interim report VA Implants in Diabetes Study Group. *Implant Dent* 1994;3:183-5.
12. Olson JW, Shernoff AF, Tarlow JL, Colwell JA, Scheetz JP, Bingham SF. Dental endosseous implant assessments in a type 2 diabetic population: a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15:811-8.
13. Morris HF, Ochi S, Winkler S. Implant survival in patient with type 2 diabetes: placement to 36 months. *Ann Periodontol* 2000;5:157-65.
14. Fiorellini JP, Chen PK, Nevins M, Nevins ML. A retrospective study of dental implants in diabetic patients. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:366-73.
15. Farzad P, Andersson L, Nyberg J. Dental implant considerations in the diabetic patient. *Periodontology* 2000;23:73-7.
16. Abdulwassie H, Dhanrajani PJ. Diabetes mellitus and dental implants: a clinical study. *Implant Dent* 2002;11:83-6.
17. Zarb GA, Albrektsson T. Consensus report: towards optimized treatment outcomes for dental implants. *J Prosthet Dent* 1998;80:641.
18. Mealey BL, Moritz AJ. Influencias hormonales: efectos de la diabetes mellitus y las hormonas sexuales esteroideas endogenas femeninas en el periodonto. *Periodontology* 2000 (ed. esp.) 2004;7:59-81.
19. Beikler T, Flemming TF. Antimicrobials in implant dentistry. In: Newman M, van Winkelhoff A, editors. *Antibiotic and antimicrobial use in dental practice*. Chicago: Quintessence; 2001. p. 195-211.
20. Valero AM, Garcia JCF, Ballester AH, Rueda CL. Effect of diabetes on the osseointegration of dental implants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E38-43.
21. Ottoni CEC, Chopard RP. Histomorphometric evaluation of new bone formation in diabetic rats submitted to insertion of temporary implants. *Braz Dent J* 2004;15:87-92.
22. Kopman JA, Kim DM, Rahman SS, Arandia JA, Karimbux NY, Fiorellini JP. Modulating the effects of diabetes on osseointegration with aminoguanidine and doxycycline. *J Periodontol* 2005;76:614-20.
23. Peled M, Ardekian L, Tagger-Green N, Gutmacher Z, Matchei EF. Dental implants in patients with type 2 diabetes mellitus: a clinical study. *Implant Dent* 2003;12:116-22.