



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

PERIODONTITE VERSUS DIABETES

Trabalho submetido por

Vera Lucia da Fonte Condez Rodrigues

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

junho de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

PERIODONTITE VERSUS DIABETES

Trabalho submetido por

Vera Lucia da Fonte Condez

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Prof. Dra. Maria Fernanda de Mesquita

junho de 2019

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho àquele que é e sempre será a razão da minha vida, meu filho Matheus Condez Rodrigues.

Sem ele nada disto estaria a acontecer. Desde a mudança de país, a realização da matrícula, a motivação em voltar a estudar e a realização deste trabalho.

Momentos difíceis foram superados pelo seu apoio, amor e presença constante.

Amo-te e sou grata por ter-te como filho !

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar quero agradecer a Deus por me ter dado saúde, coragem e sabedoria para a realização deste trabalho. Sem Ele eu nada realizaria.

À Professora Doutora Maria Fernanda de Mesquita, os meus sinceros, gratos e eternos agradecimentos por toda orientação, apoio e toda a disponibilidade que me honrou durante a realização deste trabalho.

Ao meu filho, pelo apoio incondicional, compreensão, motivação, carinho e ensinamentos fundamentais durante este processo.

Aos meus amigos, em especial Diana Fernandes , Joana Pires e Matheus Belucio , pela amizade, carinho, paciência, incentivo e disposição durante este trabalho.

À minha família, em especial a minha mãe e esposo, que mesmo além-mar, com palavras de incentivo, fortalecem a minha caminhada.

E, a todos os colegas de turma, professores, colaboradores desta instituição de ensino que me receberam com carinho e , a cada dia, contribuíram para a realização deste trabalho com ensinamentos e palavras de incentivo.

Por fim, agradeço a todos aqueles que não estão referidos, mas que possam ter contribuído direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho.

Minha Eterna Gratidão!!!

RESUMO

Introdução:

A Periodontite e a Diabetes Mellitus são doenças inflamatórias crônicas com alta prevalência mundial e cuja incidência tem vindo a aumentar ao longo dos anos substancialmente na faixa etária da terceira idade.

Desenvolvimento:

Descreve-se os mecanismos entre a relação da Diabetes Mellitus e a Periodontite e vice-versa. Na hiperglicémia crónica há um aumento da produção de citocinas, alteração dos AGEs/RAGEs, alteração na apoptose, alteração na função dos polimorfonucleares, causando uma resposta inflamatória descontrolada, com um aumento de citocinas pró-inflamatórias e de metaloproteinases de matriz causando a Doença Periodontal. As alterações dos tecidos periodontais, causadas pela presença de bactérias gram negativas, favorece o aumento de mediadores inflamatórios que, por sua vez, desencadeiam um estado inflamatório sistémico contribuindo para um descontrolo glicémico e um aumento da resistência à insulina.

Conclusão:

A relação entre Periodontite e Diabetes Mellitus pode ser explicada por teorias relacionadas com os produtos finais da glicosilação avançada, as alterações na estrutura do colagénio e a imunidade alterada, que é causada por uma função deficiente dos leucócitos polimorfonucleares. O desequilíbrio funcional destes componentes pode facilitar a persistência de bactérias nos tecidos e a acumulação de produtos finais da glicosilação avançada, o que pode causar aumento de citocinas pró-inflamatórias e a hiperglicémia crónica prolongada. O tratamento periodontal tem influência positiva no controlo glicémico baixando os níveis da HbA_{1c}.

Palavra-chave: *Periodontite, Diabetes Mellitus, Relação Bidirecional*

ABSTRACT

Introduction:

Periodontitis and Diabetes Mellitus are chronic inflammatory diseases with a high global prevalence and whose incidence has increased over the years substantially in the elderly.

Development:

Describes the mechanisms between the relationship Diabetes Mellitus and Periodontitis and vice-versa. In chronic hyperglycemia there is an increase in cytokine production, alteration of AGEs / RAGEs, alteration in apoptosis, alteration in polymorphonuclear function, causing an uncontrolled inflammatory response, with an increase in prokaryotic cytokines, inflammatory and matrix metalloproteinases causing Periodontal Disease.

The changes in periodontal tissues, caused by the presence of gram-negative bacteria, induce the increase of inflammatory mediators that, in turn, trigger a systemic inflammatory state contributing to a glycemic control and an increase in resistance to insulin.

Conclusion:

The relationship between Periodontitis and Diabetes Mellitus can be explained by theories related to the end products of advanced glycosylation, changes in collagen structure, and altered immunity caused by poor polymorphonuclear leukocyte function. The functional imbalance of these components may facilitate the persistence of bacteria in the tissues and the accumulation of advanced glycosylation end products, which may cause increased pro-inflammatory cytokines and prolonged chronic hyperglycemia. Periodontal treatment has a positive influence on glycemic control by lowering levels of HbA_{1c}.

Keywords: *Periodontitis, Diabetes Mellitus, Bidirectional Relationship*

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	11
II. DESENVOLVIMENTO	15
1. Diabetes Mellitus	15
1.1. Classificação	15
1.2. Complicações:	17
2. Doença Periodontal	17
2.1. Classificação	17
2.2 Etiopatogenia.....	18
3. Impacto da Diabetes Mellitus na Periodontite.....	20
3.1. Mecanismo pelos quais a Diabetes Mellitus influencia a Periodontite	22
4. Impacto da Periodontite na Diabetes Mellitus.....	32
4.1. Mecanismo pelos quais a Periodontite influencia a Diabetes Mellitus	34
5. Importância do diagnóstico da Periodontite e controlo da Diabetes Mellitus	37
III. CONCLUSÃO	41
BIBLIOGRAFIA.....	43

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1-RELAÇÃO PERIODONTITE VERSUS DIABETES MELLITUS.....	7
FIGURA 2- REABSORÇÃO ÓSSEA	9

LISTA DE ABREVIATURAS

AGE: Produtos finais da glicosilação não enzimática

DM tipo I: Diabetes mellitus tipo I

DM tipo II: Diabetes mellitus tipo II

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

IDF: International Diabetes Federation

IFN γ : Interferon gama

IL-1 β : Interleucina 1 beta

IL-6: Interleucina 6

IUEM: Instituto Universitário Egas Moniz

JDI: Journal of Diabetes Investigation

LPS: Lipopolissacarideo

MMPs: Metaloproteínas de matriz

PCR: Proteína C reactiva

RAGE: Receptor dos produtos finais de glicosilação avançada

RANKL: Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B

ROS: Radicais de oxigénio

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral α

I. INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é considerada , cada vez mais, como um problema de Saúde Pública. Em 2015 a estimativa da doença era de 415 milhões de pessoas com diabetes e a projeção de 642 milhões para 2040. Nos adultos, 90 a 95 % dos casos são DM tipo II (International Diabetes Federation, 2015).

A incidência e prevalência da Diabetes continuam a aumentar gradualmente assim como o efeito devastador causado pela doença. Os indicadores são significativos e milhões de pessoas tem vindo a ser diagnosticadas com a doença, havendo um potencial risco de pandemia. Comparando o número de casos, a partir de 2000, houve um aumento abrupto da Diabetes Mellitus e há uma projeção de duplicação de sua ocorrência, em diversas regiões, até 2045. Atualmente a Diabetes Mellitus afeta 425 milhões de pessoas das quais 1/3 são pessoas com mais de 65 anos. A perspectiva para 2045 é de que esse número aumente pois estima-se que hoje em dia, 352 milhões são pré-diabéticos portanto tem potencial de desenvolver a doença. Por isso, a Diabetes Mellitus é uma preocupação mundial de saúde. Existe uma diferença na prevalência da diabetes entre homens (15,6%) e as mulheres (10,7%). Verifica-se também um forte aumento da prevalência da diabetes em relação a idade , onde a estimativa é de que ¼ das pessoas entre 60-79 anos apresentam diabetes (IDF, 2017).

Em 2014 a Organização Mundial de Saúde afirmou que 8,5% dos adultos com mais de 18 anos sofriam de Diabetes Mellitus (Sut Yee Tse, 2018).

A Diabetes tipo I constitui cerca de 5-10 % de todos os casos de diabetes, sendo responsável por 90 % dos casos de diabetes em jovens com menos de 25 anos de idade, e 75% dos casos de diabetes em jovens com menos de 18 anos (Busato *et al.*, 2010; Skyler, 2014).

A Diabetes tipo II representa 90-95% de todos os casos de diabetes,e está relacionada com o estilo de vida. Está mais presente em adultos, embora existam cada vez mais casos diagnosticados em jovens (Casanova *et al.*, 2014).

A Doença Periodontal, inclui a Gengivite e a Periodontite, sendo doenças inflamatórias crônicas e infecciosas comuns no Homem, afetando mais de 90% da população mundial, com maior prevalência na população idosa. Se levarmos em consideração somente a Periodontite, a prevalência passa a ser 50% em adultos. A incidência de Periodontite em idosos de 60 a 74 anos é de 70-90% (IDF, 2014).

Em 2010, a Periodontite foi a sexta doença mais prevalente no mundo, afetando 11% da população mundial (Kassebaum et al, 2014). Em 2014, segundo a Organização Mundial de Saúde a prevalência passa a ser 15% (Sut Yee Tse, 2018).

A doença está associada ao aumento da incidência de outras patologias como as doenças cardiovasculares, os problemas adversos na gravidez, a Diabetes Mellitus e a redução da qualidade de vida (Preshaw *et al.*, 2012).

A prevalência da Periodontite aumenta significativamente com a idade onde o maior significado ocorre entre a terceira e quarta década da vida. No *World Workshop for the Classification of Periodontal Diseases and Conditions* identifica-se três tipos de periodontite com base na etiologia: Periodontite crônica, Periodontite agressiva, e Periodontite como manifestação de doença sistêmica (Armitage, 2004).

Dados epidemiológicos indicam que a prevalência da Periodontite severa é de 5% a 20%. A Periodontite moderada se encontra mais frequente em adultos (Dye, 2012; Petersen and Ogawa, 2012).

Nas últimas duas décadas, a doença periodontal tem vindo a ser reconhecida como uma complicação “clássica” da Diabetes Mellitus, sendo a Periodontite considerada a sexta complicação (Xiadong *et al.*, 2015).

A Diabetes Mellitus e a Periodontite, são ambas doenças inflamatórias crônicas com altas prevalências na população mundial, com expectativa de aumento nos próximos anos. Estas doenças apresentam também algumas vias comuns na sua patogénese e são ambas doenças poligénicas. A associação dessas duas patologias está a ser estudada há anos, porém os resultados ainda geram muita polémica a discussão e é, por vezes, contraditória (Soskolne & Klinger, 2001).

Está estabelecido, atualmente, que existe, de facto, uma relação bidirecional entre a Diabetes Mellitus e a Periodontite. Assim, a Diabetes Mellitus pode aumentar o risco de haver um desenvolvimento da Periodontite, bem como aumentar a severidade e progressão, e a Periodontite pode agravar a Diabetes Mellitus, dificultando o controlo glicémico (Souza et al., 2014). Por isso, o objetivo geral desse trabalho é realizar uma revisão da literatura de ambas as doenças, da relação entre Periodontite e Diabetes Mellitus, apresentando os mecanismos de ação entre as duas doenças e suas relações.

Para a realização deste trabalho foi efetuada uma pesquisa eletrónica em fontes de informação selecionadas das bases de dados, Biblioteca do conhecimento online (B-on), Cochrane e PubMed. A pesquisa foi realizada em português e inglês usando as

palavras-chave: “Periodontitis”, “Diabetes Mellitus”, “Bidirectional Relationship”, “Types of Diabetes Mellitus”, “Periodontal Diseases + Diabetes”, “Relationship Between Periodontal Disease + Diabetes”, “Subgingival Microbiota”, “Healing Alterations in Diabetes”, “Treatment for Diabetes” e “Glycemic Control”. A seleção dos artigos foi feita com base no título, no resumo e na data da sua realização, considerando os artigos posteriores a 2010.

Este trabalho está organizado da seguinte maneira: após a introdução apresentar-se-á o segundo capítulo onde serão apresentados os mecanismos pelos quais a Diabetes influencia a Periodontite e por fim serão tecidas as considerações finais.

II. DESENVOLVIMENTO

Neste capítulo serão desenvolvidos aspectos relevantes sobre a Diabetes Mellitus, a Doença Periodontal, o Impacto da Diabetes na Periodontite e o Impacto da Periodontite na Diabete Mellitus.

1. Diabetes Mellitus

A Diabetes Mellitus consiste num grupo de doenças metabólicas, caracterizado por uma hiperglicemia resultante de um defeito na secreção de insulina ou por uma falha do mecanismo de ação da mesma, ou ainda, pelos dois motivos (Souza *et al.*, 2014).

É uma doença inflamatória crónica caracterizada por hiperglicemia, que afeta principalmente o metabolismo da glicose, e que reflete o desequilíbrio entre a produção de insulina e a utilização da glicose pelos tecidos e sua libertação pelo fígado (Ochoa *et al.*, 2012).

A Diabetes Mellitus compreende num grupo de doenças metabólicas que resultam resulta dum defeito na secreção e/ou ação da insulina. O organismo não produz insulina ou não pode usá-la de modo adequado (Souza *et al.*, 2018).

A insulina é a única hormona responsável pela redução da glicose no sangue e é produzida e libertada pelas células β dos ilhéus pancreáticos de Langerhans e com ação à nível hepático, nos tecidos adiposo e muscular (Dai C, M.Brissova *et al.*, 2012).

É uma doença caracterizada por inúmeros fatores onde o principal é o difícil controlo da infecção, deficiência na cicatrização de feridas e lesões e também apresenta elevada morbidade e mortalidade associadas à sua progressão (Taylor *et al.*, 2013).

1.1. Classificação

As duas principais formas da doença são Diabetes tipo I (DM I) e tipo II (DM II). Além disso, outras formas também são descritas na literatura, como o Diabetes Gestacional, assim como outros tipos específicos de DM, como os associados a doenças genéticas, entre outros fatores.

Na DM tipo I, a resposta do sistema imunológico destrói as células pancreáticas. Portanto, insuficiente ou nenhuma insulina é libertada e conseqüentemente, a glicose permanece no sangue ao invés de ser usada como energia pelo corpo (Karande *et al.*, 2017).

A DM II consiste num grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta hiperglicemia crônica como resultado de defeitos na ação ou na secreção de insulina. É um tipo de diabetes, que na maioria das vezes, tem ausência de sinais e sintomas e por tal motivo pode passar despercebido (Milech *et al.*, 2016).

A DM II está relacionada com algumas condições entre elas a obesidade, e associadas a alterações fisiológicas, nutricionais e metabólicas, nomeadamente a hiperglicemia, a hiperlipidemia. Tais alterações têm como consequência a destruição do sistema imunitário manifestado por um estado inflamatório crônico e por uma limitação nas respostas imunes (Taylor *et al.*, 2013).

Outro fator responsável pela patogênese da DM tipo II é a alteração sistêmica no nível de citocinas, pois estas podem contribuir para a resistência à insulina e para a apoptose das células dos ilhéus de Langerhans tendo como resultado deficiência de insulina ou progressão do estado diabético (Tunes *et al.*, 2010).

A Diabetes Gestacional tem seu início por volta do terceiro trimestre da gravidez e é caracterizada pela redução na produção de insulina ou pela resistência à mesma. Na maioria dos casos, a paciente volta a ter uma glicemia normal após a gestação, sendo necessário um tratamento, enquanto presente, para a prevenção da morbidade perinatal. Porém, o histórico de Diabetes Gestacional aumenta exponencialmente e a probabilidade do desenvolvimento da diabetes tipo II (Casanova *et al.*, 2014; Stanko & Holla, 2014).

Outros grupos específicos da Diabetes podem existir e estão associados a etiologias diversas, como síndrome da Diabetes monogênica, doenças do pâncreas exócrino (ex: fibrose quística) ou diabetes induzida por drogas ou químicos (ex: tratamento da SIDA ou depois de transplantes de órgãos) (Negrato *et al.*, 2013; American Diabetes Association, 2015).

1.2. Complicações:

As principais complicações da Diabetes são microangiopatia, nefropatia, neuropatia, doença macrovascular e má cicatrização de feridas. A morbidade e mortalidade, devidas aos principais tipos de Diabetes (tipo I e II) têm vindo a aumentar, principalmente devido às complicações que aparecem a longo prazo. A Periodontite é considerada a sexta complicação da DM (Karande *et al.*, 2017).

Como em todas as doenças, a prevenção é o principal meio de evitar a doença, mas na Diabetes Mellitus tipo I os meios de prevenção não são muito eficazes. Ao contrário, na Diabetes Mellitus tipo II, a prevenção passa por adquirir um estilo de vida saudável, em termos de dieta e de prática de exercício físico (Casanova, Hughes & Preshaw, 2014).

2. Doença Periodontal

As Doenças Periodontais são consideradas doenças inflamatórias crónicas e infecciosas que afetam o periodonto, causadas por bactérias anaeróbicas gram negativas. A microbiota periodontal é composta por bactérias anaeróbicas estritas e anaeróbicas facultativas (Stanko & Holla, 2014).

A Doença Periodontal compreende a Gengivite e a Periodontite. A Gengivite é uma inflamação limitada a gengiva e reversível. A Periodontite resulta na perda dos tecidos de suporte dos dentes e dos dentes (Jorge, 2012). A Gengivite é a manifestação mais comum das doenças periodontais e quando não tratada pode evoluir para uma Periodontite (Antonini *et al.*, 2013).

2.1. Classificação

A Doença Periodontal é um processo patológico que afeta os tecidos do periodonto, caracterizando-se por inflamação destes tecidos devido a um processo infeccioso, o que pode levar a inflamação gengival, como é o caso da Gengivite, ou à formação de bolsas periodontais e, no caso de periodontite, possivelmente levar a perda dentária. Divide-se em Gengivite e Periodontite, dividindo-se a última em crónica ou agressiva (Antonini, Cancellier, Ferreira, Scaini & Streck, 2013).

A ruptura das fibras de colagénio do ligamento periodontal , leva a formação de bolsas periodontais onde ocorre a destruição de tecidos periodontais verificada na periodontite (Casanova *et al.*, 2014). A inflamação gengival que é causada pelas toxinas dos microrganismos presentes na placa bacteriana pode levar à formação de bolsas periodontais, que por sua vez são também colonizadas por uma grande quantidade de bactérias. Quando a Doença Periodontal progride, as bolsas aumentam, o que permite que as bactérias e as suas toxinas penetrem cada vez mais profundamente, podendo atingir o osso e causar perda de suporte periodontal (Pacios *et al.*, 2012; Poplawska-Kita *et al.*, 2014).

Na Periodontite, ao contrário da Gengivite, há perda de inserção (reabsorção óssea mais recessão gengival) resultante de uma modificação na densidade óssea.

A Classificação para as condições periodontais está dividida em três grandes grupos. O primeiro grupo está relacionado com a saúde periodontal, condições e doenças gengivais .O segundo grupo, Periodontite, subdividido em doenças periodontais necrosantes, Periodontite e Periodontite como manifestações de doenças sistémicas. E o terceiro grupo , outras condições que afetam o periodonto. Com esta classificação , passa a ser aceite a Periodontite como complicação de doenças sistémicas (Steffens *et al.*, 2018).

2.2 Etiopatogenia

A etiologia desta patologia deve-se sobretudo à presença de placa bacteriana e o cálculo dentário (Teeuw *et al.*, 2010).

É considerada uma doença silenciosa, sendo assim deve estar atento aos sinais e sintomas que possam aparecer, como inflamação gengival, edema, mobilidade dentária, hemorragia gengival, entre outros.

A Periodontite é uma das doenças inflamatórias crónicas frequentemente associada ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, o que leva à destruição de tecidos periodontais. A colonização bacteriana da superfície dentária e a formação de um biofilme subgengival, leva ao envolvimento do tecido conjuntivo pelas bactérias e suas toxinas, apresentando uma infecção gengival, formação de bolsas periodontais, perda de tecidos periodontais e reabsorção óssea alveolar (Stanko & Holla, 2014).

Na Periodontite há formação de bolsas causadas pela ruptura das fibras de colagénio presentes no ligamento periodontal, ocorrendo a destruição do tecido periodontal. (Casanova *et al.*, 2014).

Apesar da placa bacteriana ser o principal fator etiológico, outros fatores de risco, locais ou sistémicos, podem estar associados a doença periodontal, como restaurações debordantes, próteses mal-adaptadas, tabaco, diabetes, alterações hormonais e a idade. Muitas investigações demonstram que a periodontite pode ter efeitos negativos a nível sistémico tais como enfarte do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais, dificuldades no controlo glicémico e complicações na gestação (Xiong *et al.*, 2009). Para evitar estas complicações é essencial uma prevenção correta desta doença, que passa pelo controlo dos fatores etiológicos e de risco (Soskolne & Klinger, 2001).

As primeiras reações do periodonto são respostas inflamatórias e imunológicas quando na presença de placa bacteriana visam proteger os tecidos subgingivais da invasão microbiana. Essas reações, dependendo das lesões causadas pela defesa do hospedeiro, podem gerar uma gengivite ou uma periodontite. A destruição periodontal é causada pelos fatores de virulência das bactérias através da produção de toxinas ou através da indução de uma resposta imunopatológica por parte do hospedeiro (Antonini *et al.*, 2013).

A associação entre estas duas doenças tem sido descrita e estudada há vários anos, com resultados e dados bastante conflituosos (Soskolne & Klinger, 2001). Atualmente, está estabelecido que existe, de facto, uma relação bidirecional entre a Diabetes Mellitus e a Periodontite. Assim, a Diabetes Mellitus pode aumentar o risco de desenvolvimento de Periodontite, bem como a sua severidade e progressão, e a Periodontite pode agravar a severidade da Diabetes Mellitus, aumentando a glicémia (Negrato & Tarzia, 2010).

A Doença Periodontal pode ser uma consequência das complicações microvasculares da DM (Lamster *et al.*, 2008) sendo uma doença infecciosa cuja associação se manifesta primariamente por uma infeção oral através de bactérias anaeróbias gram negativas e que leva, conseqüentemente, a uma inflamação gengival, destruição dos tecidos periodontais, perda de osso alveolar e em casos mais severos a perda dentária (Memon *et al.*, 2013).

A Diabetes e a Periodontite possuem a capacidade de induzir uma resposta inflamatória levando a produção de mediadores da inflamação. Atualmente há

evidências disponíveis para sugerir que a Diabetes tipo II está associada a um aumento na prevalência, extensão e gravidade da Periodontite (Biju Thomas *et al.*, 2019).

Existem crescentes indícios a sugerir que a relação entre Diabetes e Doença Periodontal é bidirecional (Sut Yee Tse, 2018).

3. Impacto da Diabetes Mellitus na Periodontite

A relação bidireccional entre a Diabetes e a Periodontite é reconhecida há alguns anos (Genco 1996, Kinane & Chestnutt, 1997). Entre esta relação, é mais do que aceite que as pessoas portadoras da Diabetes terão elevado risco de desenvolver a Doença Periodontal sendo esta considerada a complicação oral mais frequente da Diabetes Mellitus (Chapple & Genco, 2013; Stanko & Holla, 2014). Dentre todas as doenças sistêmicas estudadas, por sua associação com a Periodontite, a maioria das evidências está disponível para a possível associação entre a Diabete Mellitus e as Doenças Periodontais (Biju Thomas *et al.*, 2019).

A Associação entre Diabetes Mellitus e Periodontite vem sendo reportada em vários estudos. Está amplamente aceite que a Diabetes Mellitus é um fator de risco para a prevalência de uma Periodontite Severa (Tan *et al.*, 2006 ; Southerland *et al.*, 2006).

Além de isso, há evidências de que o nível do controlo metabólico e a duração da Diabetes influencia o risco de no futuro surgir a Doença Periodontal, com uma significativa heterogeneidade sendo relatada entre indivíduos com Diabetes (Demmer *et al.*, 2012, Taylor *et al.*, 2013). Na direção inversa, há evidência crescente de que a Periodontite afeta negativamente o controlo glicémico em doentes com Diabetes (Preshaw *et al.*, 2012). Isso é reforçado por estudos de intervenção, onde a terapia periodontal bem sucedida pode levar a melhorias no controlo glicémico em doentes que sofrem de Diabetes (Taylor *et al.*, 2013 , Simpson *et al.*, 2015).

Estudos epidemiológicos geralmente sugerem um risco aumentado de Periodontite em indivíduos com Diabetes Mellitus. É o caso do estudo “The Pima Indians of Arizona” onde há uma prevalência muito alta de Diabetes tipo II. Nessa amostra e os resultados obtidos foram que 60% dos doentes com Periodontite eram Diabéticos e 36% não apresentavam Diabetes e após acompanhamento durante 2

anos, a taxa da Doença Periodontal reduzia em doentes diabéticos controlados (Nelson *et al.*, 1990).

Observou-se que de 48 estudos publicados desde 1960, 44 estudos indicaram que doentes diabéticos têm um aumento da prevalência, severidade e extensão da Doença Periodontal. Verificaram que a incidência de Periodontite é semelhante entre doentes Diabéticos bem controlados e doentes não-diabéticos, mas aumenta, significativamente, em doentes diabéticos não controlados tipo II (Bjelland *et al.*, 2002). Chávarry *et al.*, 2009, a partir de 49 estudos seccionais cruzados e 8 estudos longitudinais, observa-se que em 27 estudos há maior prevalência de Doença Periodontal em indivíduos diabéticos, com o maior risco para progressão da Doença Periodontal na DM tipo II.

Segundo um estudo do NHANES III (US National Health and Nutrition Examination Survey), concluíram que doentes diabéticos com níveis de HbA_{1c} > 9% apresentam maior prevalência de Periodontite severa quando comparados com doentes não diabéticos (Tsai *et al.*, 2002).

Da mesma forma, um estudo com afro-americanos, na Carolina do Sul, 70,6% dos doentes diabéticos apresentavam Periodontite e 10,6% não diabéticos apresentavam também Periodontite (Fernandes *et al.*, 2009).

Weinspach *et al.*, num estudo na Alemanha refere que doentes diabéticos tipo II apresentam uma sondagem periodontal maior do que doentes não diabéticos (3,52 versus. 3,26, $p < 0,01$) (Weinspach *et al.*, 2013).

Além desses estudos transversais, estudos longitudinais também demonstram que a Diabetes Mellitus é um fator de risco para a Periodontite. Em Pima, Arizona, durante um acompanhamento de 2 anos, a taxa da Doença Periodontal diminuiu em doentes diabéticos controlados (Nelson *et al.*, 1990).

Todos esses estudos relatam a relação entre Diabetes Mellitus e Periodontite e vice versa baseados na glicémia, onde um alto controlo glicémico reduz o risco da Periodontite e um baixo controlo glicémico induz a uma Periodontite Severa (Zielinski *et al.*, 2002).

Um estudo realizado no Japão, comprova que doentes diabéticos controlados e submetidos a um tratamento periodontal, após 6 meses apresentaram uma redução da HbA_{1c} (Katagiri *et al.*, 2013). Por outro lado, doentes diabéticos não controlados

apresentaram bolsas periodontais e perda de osso quando comparados a doentes diabéticos controlados (Ajita *et al.*, 2013).

Além de estudos realizados em humanos, estudos realizados em animais também comprovam a influência da Diabetes Mellitus na Periodontite. A presença de Diabetes aumenta significativamente a prevalência e gravidade da reabsorção óssea na Doença Periodontal quando induzida por uma inoculação bacteriana em camundongos, sugerindo que a Diabetes é um fator importante de risco para o desenvolvimento da Periodontite (Claudio *et al.*, 2007).

A justificação para um impacto da Diabetes Mellitus na Periodontite poderá ser explicada pelo mecanismo de ação dos produtos finais da glicosilação no periodonto. Uma resposta inflamatória gerada pelos AGEs contribuem para a destruição dos tecidos gengivais e também do osso suporte dos dentes (Xiaodong Zhou *et al.*, 2015).

3.1. Mecanismo pelos quais a Diabetes Mellitus influencia a Periodontite

A Diabetes resulta de uma combinação de resistência à insulina e resposta compensatória inadequada à secreção da insulina, levando a uma relativa deficiência na libertação dessa hormona (Milech *et al.*, 2016).

Doenças sistêmicas, nomeadamente a Diabetes, também podem interferir na condição periodontal, tornando desfavorável o prognóstico das doenças associadas (Lindhe *et al.*, 2018). A prevalência das duas doenças ocorre de acordo com o tipo e duração da Diabetes.

Lamster *et al.* (2018) num estudo realizados com crianças e jovens diabéticos demonstra evidências de destruição do periodonto nesse grupo quando comparado com o grupo controlo. Ao verificar a idade dos doentes desse grupo, os indivíduos mais jovens apresentam um risco de destruição maior do que os indivíduos com mais idade. Outro fator observado do nível de HbA_{1c} que é diretamente associado à Periodontite ao contrário da duração da Diabetes.

A Periodontite passa a ser uma complicação notória em doentes diabéticos não controlados. Um estudo, em larga escala, relata doentes diabéticos tipo I com alto índice glicémico e sem controlo, apresentam uma maior severidade da inflamação gengival e destruição do ligamento periodontal e osso alveolar. O mesmo estudo

relata, em relação aos diabéticos tipo II com fraco controle glicêmico, uma perda óssea alveolar onze vezes maior e uma perda de dentes quinze vezes maior quando comparados a indivíduos não diabéticos (Deshpande *et al.*, 2010).

As complicações da Diabete mellitus e a progressão da Periodontite em doentes diabéticos podem partilhar uma patogénese comum. Apesar de relatos afirmarem que a colonização bacteriana subgingival de doentes diabéticos e não-diabéticos é semelhante, a resposta do hospedeiro é o fator responsável pela progressão da Doença Periodontal (JDI, 2014).

As Doenças Periodontais, nomeadamente a Periodontite, são doenças com etiologia complexa e multifatorial, cujo fator comum é a presença de uma inflamação crónica nos tecidos periodontais, com formação de bolsas periodontais associadas ao biofilme gengival (Preshaw & Taylor, 2011).

Bactérias anaeróbias gram negativas, que formam um complexo conhecido como complexo vermelho, são responsáveis pela produção de fatores de virulência capazes de invadir e colonizar o ambiente subgingival, conseguindo destruir o tecido periodontal, e perturbar o sistema de defesa do hospedeiro, promovendo uma resposta imunodestrutiva (Sakalauskiene *et al.*, 2014).

A Diabetes, sendo considerada uma doença inflamatória, provoca alterações na função das células do sistema imunitário, incluindo monócitos, neutrófilos e macrófagos. Os neutrófilos têm sido considerados os agentes de defesa mais importantes contra os agentes periodontopatógenos, porém nos indivíduos diabéticos têm sido relatados defeitos na função. Essa atividade debilitada está associada a alterações metabólicas que ocorrem na Diabetes.

Doentes diabéticos que apresentam Periodontite severa tem mostrado alterações negativas na apoptose dos leucócitos polimorfonucleares, levando a uma retenção exagerada desta substância nos tecidos periodontais, com isso causando uma destruição periodontal (Preshaw *et al.*, 2012; Tunes *et al.*, 2010).

A presença da Diabetes provoca uma falta de aderência dos neutrófilos, na quimiotaxia e na fagocitose, acarretando a presença persistente das bactérias na bolsa periodontal causando a destruição do periodonto. A hipofunção dos neutrófilos está também ligada ao aumento da produção de mediadores pró-inflamatórios e citocinas, onde estas são presentes em grande quantidade no fluido crevicular. A

presença de citocina no fluido crevicular está relacionada com o controlo glicémico em doentes diabéticos (Mealey & Ocampo, 2007).

A presença de monócitos e macrófagos no sangue de doentes diabéticos apresentam uma resposta exarcebada a antigénicos da *Porphyromonas gingivalis*, aumentando consideravelmente a produção de citocinas e mediadores pró-inflamatórios, como o TNF- α (Pranckeviciene *et al.*, 2013; Stanko & Holla, 2014).

Na Periodontite há a migração do epitélio juncional para apical que é acompanhada por neutrófilos presentes no tecido conjuntivo e do fluído crevicular para o epitélio. Um *et al.*, revela em um estudo, que ocorre uma diminuição da migração de neutrófilos para o epitélio juncional e oral em pacientes diabéticos, e com isso há uma quebra na primeira linha de defesa do periodonto (Um *et al.*, 2010).

As alterações na defesa do hospedeiro e os níveis aumentados de mediadores pró-inflamatórios na Diabetes Mellitus resultam no aumento da inflamação periodontal e contribuem para a dificuldade no controlo metabólico da doença, o que, em parte, explica a relação recíproca entre a Diabetes Mellitus e Periodontite (Stanko & Holla, 2014).

Os mecanismos que ligam a Diabetes Mellitus à Periodontite ainda não são totalmente conhecidos e nem completamente esclarecidos, no entanto estão baseados em aspectos envolvendo a inflamação, função imunitária, atividade dos neutrófilos e citocinas biológicas. Consequentemente, a secreção inadequada de citocinas, seja qualitativa ou quantitativamente, é um sinal que o sistema imunitário está desregulado e causa destruição periodontal. A Diabetes Mellitus está associada a níveis de marcadores sistémicos de inflamação (Casanova *et al.*, 2014; Stanko & Holla, 2014; Wu Xiao & Graves, 2015).

A inflamação crónica do periodonto provoca ativação e libertação de mediadores inflamatórios responsáveis pela destruição do tecido conjuntivo e osso alveolar. Entre estes mediadores estão as interleucinas 1 β (IL- β) e 6 (IL-6), as prostaglandinas E2 (PGE2), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa β (RANKL), metaloproteinase de matriz (MMP), citocinas, células reguladoras T (IL-2, IL-8) e quimiocinas (Preshaw & Taylor, 2011).

A Diabetes Mellitus é uma doença associada a altos níveis de marcadores inflamatórios que contribuem para complicações macro e microvasculares,

mecanismo pelo qual explica a relação bidirecional entre Diabetes e a Periodontite (Dandona *et al.*, 2004).

Brownlee, 2005 afirma que a glicémia crónica leva a ativação de diferentes mecanismos que resultam em um aumento da inflamação, estresse oxidativo e apoptose com altas concentrações de IL-6 e TNF- α , associadas a um aumento de proteína C-reativa na fase aguda (Brownlee, 2005).

Sendo a inflamação importante nas duas doenças, a hipótese mais aceite está na que a Diabetes Mellitus pode aumentar de forma significativamente a resposta inflamatória nos tecidos periodontais. Os níveis de PGE2 e IL-1 β no fluido crevicular (GCF) estão em maior quantidade em doentes diabéticos quando comparados a doentes sem diabetes porém com o mesmo nível de periodontite (Prashaw & Taylor).

Doentes diabéticos tipo II com HbA_{1c} >8% apresentam um aumento significativo de IL-1 β no GCF quando comparados com doentes diabéticos com HbA_{1c} <8% (Taylor *et al.*, 2013).

Shetty *et al.*, 2008 estudaram a função dos polimorfonucleares (PMNs) em 15 doentes diabéticos com Periodontite crónica generalizada e a conclusão do estudo relata que a função dos PMNs nos doentes diabéticos é significativamente prejudicada quando comparados a indivíduos saudáveis. A disfunção de PMNs em doentes diabéticos mostraram defeitos na quimiotaxia, fagocitose e morte celular, e aumento da libertação de superóxido (Golub *et al.*, 1982). Os neutrófilos de doentes com Periodontite geram níveis altos de radicais de oxigénio em resposta a estímulos. Este é um mecanismo bactericida importante, mas com potencial de induzir a destruição do tecido. Em doentes diabéticos com Periodontite, a libertação de superóxido é aumentada devido ao estado hiperglicémico, que provoca destruição tecidual quando comparada a indivíduos saudáveis com Periodontite (Hart *et al.*, 1994).

Doentes diabéticos com Periodontite severa apresentam quimiotaxia reduzida, assim como apoptose comprometida e um aumento na retenção de PMNs nos tecidos periodontais acompanhados por uma destruição tecidual. quando comparados a doentes com Periodontite leve causadas por uma secreção continuada de metaloproteinase de matriz (MMP) e espécies de reativos de oxigénio (ROS) (Molina *et al.*, 2016).

Concretamente, a hiperglicémia crónica leva a um aumento da produção de produtos finais da glicosilação avançada. Tais produtos são produzidos de forma

fisiológica pelo organismo porém encontram-se aumentados em situações de maior stress oxidativo ou em condições de hiperglicémia (Casanova *et al.*, 2014). Assim, a acumulação de produtos finais da glicosilação avançada e os efeitos nas interações célula-matriz e matriz-matriz faz com que haja um aumento do stress oxidativo nos tecidos, alteração na função endotelial e aumento da atividade das metaloproteínas (Stanko & Holla, 2014). A presença de AGEs, juntamente com marcadores de estresse oxidativo, foi demonstrada pela primeira vez, em tecidos gengivais de doentes diabéticos com Periodontite, por Schmidt *et al.* (Schmidt *et al.* 1996). Os AGEs foram encontradas na saliva de doentes diabéticos e foram associadas aos níveis de placa bacteriana presente nesses doentes (Yoon *et al.* 2004). Os níveis de AGE no soro mostraram-se significativamente associados à extensão da Periodontite em doentes diabéticos do tipo II (Takeda *et al.*, 2006).

A atividade aumentada das colagenases em conjunto com a diminuição na síntese de colagénio, na Diabetes, apresenta um resultado negativo causando uma destruição aumentada do tecido periodontal, bem como uma cicatrização comprometida (Al-Maskari *et al.*, 2011, Saini *et al.*, 2011). Segundo a literatura, os níveis de produtos finais da glicosilação avançada estão associados a severidade da Periodontite em adultos diabéticos (Tunes *et al.*, 2010). A atividade dos produtos finais da glicosilação avançada contra os tecidos periodontais. é realizada devido a presença elevada de receptores destes produtos no periodonto (RAGEs).

Na Diabetes Mellitus há uma quantidade significativa de RAGEs que desenvolvem papel expressivo nas complicações causadas por essa doença (Yan *et al.*, 2009).

O stress oxidativo e a reação entre os produtos da glicosilação avançada e os seus receptores, contribuem para a inflamação periodontal (Marchetti *et al.*, 2012).

A hiperglicémia na Diabetes Mellitus leva à formação irreversível de AGEs que podem ter efeitos pró-inflamatórios e pró-oxidantes diretos nas células. É importante ressaltar que, quando os AGEs se ligam ao seu receptor RAGE, há aumento da inflamação, do estresse oxidativo e no dano causado ao tecido. A infecção periodontal potencializa ainda mais esse ciclo vicioso no hospedeiro diabético suscetível, levando à destruição periodontal acelerada e mais severa (Anderson *et al.*, 1999, Giacco & Brownlee 2010). Na figura 1 encontra-se representada a relação Periodontite versus Diabetes Mellitus.

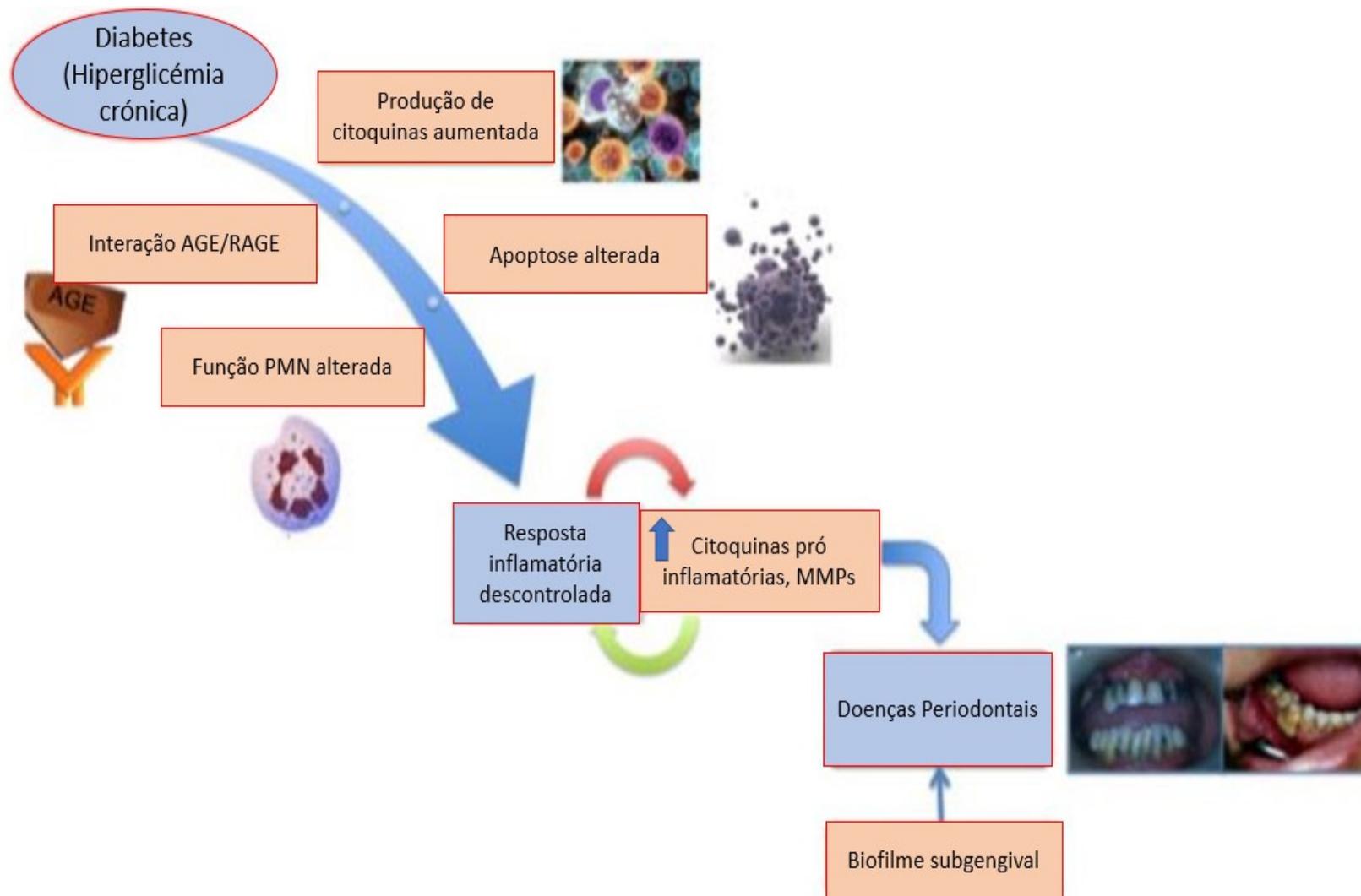


Figura 1-Relação Periodontite Versus Diabete Mellitus
Inspirado em Molina *et al.*, 2016

Os produtos finais da glicosilação avançada aumentam a atividade das collagenases, aumentando a destruição das fibras de colagénio presentes no periodonto. A ligação entre os AGEs e os RAGEs leva ao aumento de mediadores inflamatórios como a IL-1 β e o TNF- α , mediadores esses que migram para a área inflamatória e se infiltram nos tecidos periodontais. Ao infiltrarem-se nos tecidos periodontais, progridem até ao osso e aumentam a reabsorção óssea e a destruição tecidual, características da Periodontite (Preshaw, 2008; Steffens *et al.*, 2010). Ao se estender para o osso alveolar, o infiltrado inflamatório provoca uma reabsorção óssea osteoclástica reforçada e aumenta ainda mais a inflamação. Contudo, há uma excessiva produção de interleucina 1 β e de TNF- α (Preshaw, 2008).

A Diabetes Mellitus afeta o metabolismo dos osteoclastos e osteoblastos no periodonto, quer aumentando os níveis de produtos finais da glicosilação avançada e o stress oxidativo, quer aumentando a expressão dos mediadores inflamatórios. Em condições fisiológicas normais a remodelação óssea de osteoclastos e osteoblastos acontece de forma equilibrada. Na Diabetes há o aumento da formação de osteoclastos e aumento também da apoptose dos osteoblastos, sendo assim a taxa de destruição óssea mais elevada do que a reposição causando a reabsorção óssea (Wu *et al.*, 2015). Estudos indicam a presença de osteoclastos em pacientes diabéticos e o aumento de sua atividade levando a uma maior reabsorção óssea (Brem & Tomic-Canic, 2007). Na figura 2 encontra-se representado o processo da Reabsorção óssea.

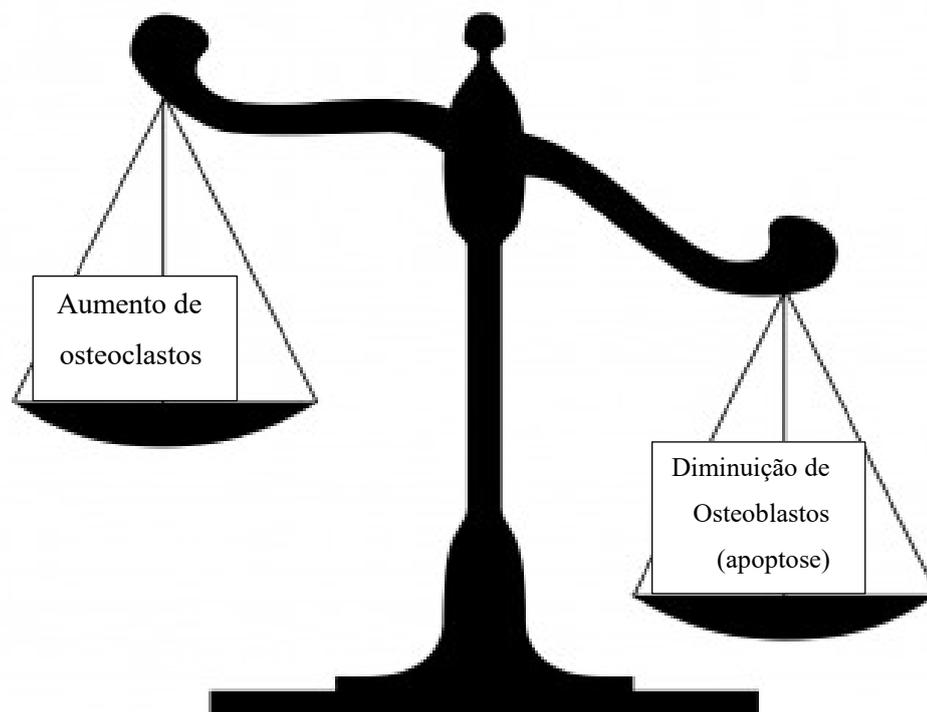


Figura 2- Reabsorção Óssea
Fonte: Elaboração própria

O mecanismo de ação entre Diabetes e Periodontite não está bem compreendido mas sabe-se que a Diabetes, a idade avançada, os maus hábitos na saúde oral, o tabaco e a diminuição da imunidade têm um papel importante como fatores de risco para a Periodontite. Todos esses fatores associados a mecanismos subjacentes como alterações do nível de glicose, alterações da resposta ao hospedeiro e alterações no metabolismo do tecido periodontal contribuem para a associação da Periodontite e da Diabetes (Deshpande *et al.*, 2010).

A Diabetes é uma consequência patológica de várias alterações fisiológicas que pode causar um efeito negativo na integridade e cicatrização dos tecidos. A maior dificuldade de cicatrização dos tecidos em doentes diabéticos é uma das complicações mais comuns da doença (Taylor *et al.*, 2013). O colagénio é a proteína principal da estrutura periodontal, no entanto na presença da diabetes, a sua produção e maturação são bastante afetados, prejudicando os tecidos periodontais e a cicatrização dos mesmos (Gurav & Jadhav, 2011; Stanko & Holla, 2014). A hiperglicémia existente na Diabetes tem o potencial de provocar alterações no colagénio, através dos produtos finais da glicosilação avançada, na sua

estrutura ou na sua síntese. Apesar dessas alterações não ter efeito no tecido conjuntivo, têm efeito sobre a vascularização do periodonto com sinais de microangiopatia, característica da Diabetes (Pradhan *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2008).

Os produtos finais da glicosilação avançada aumentam a lesão dos tecidos periodontais, prejudicam o metabolismo ósseo, e causam dificuldades na reparação e formação de osso. Uma vez formados, os produtos finais de glicosilação avançada, durante o seu tempo de vida, permanecem ligados às proteínas portanto, mesmo que a hiperglicémia seja corrigida, a presença destes produtos nos tecidos afetados, nomeadamente no periodonto, não volta ao normal, levando a alterações nos componentes orgânicos da matriz extracelular (Gurav & Jahdavi, 2011; Preshaw *et al.*, 2012).

A Diabetes, através da formação de AGEs, pode indiretamente alterar a formação da matriz extracelular, bem como atividades celulares, aumentando reações inflamatórias e diminuindo a viabilidade celular, o que leva à deterioração do processo de cicatrização e uma vasta mudança nos tecidos periodontais (Chang *et al.*, 2012).

A desregulação da função de algumas células como a imunidade deficiente das células-T, defeitos na quimiotaxia e fagocitose, capacidade bactericida dos leucócitos e disfunções nos fibroblastos e nas células da pele, está presente nas feridas diabéticas a impedir uma correta eliminação bacteriana dos tecidos e a levar a atrasos ou defeitos da cicatrização nos doentes diabéticos (Guo & DiPietro, 2010).

As metaloproteinases da matriz são produzidas pelas células do periodonto e são importantes na homeostase dos tecidos, bem como na cicatrização das feridas. Na Diabetes, a produção exagerada destas metaloproteinases, como as collagenases, resulta em alterações no colagénio e na cicatrização dos tecidos (Ohlrich *et al.*, 2010). Este tipo de alterações não só afeta a saúde dos tecidos periodontais, como também inibem a cicatrização dos tecidos, levando a que o periodonto se torne mais suscetível aos agentes patogénicos periodontais, fatores importantes na Periodontite. Há um aumento da severidade e extensão da doença, assim como uma rápida progressão (Brem & Tomic-Canic, 2007; Mealey & Ocampo, 2007).

Muitos são os estudos a comparar a composição da placa bacteriana de indivíduos diabéticos com indivíduos não diabéticos. Porém, apesar da presença de agentes patogénicos em doentes diabéticos estarem em maior número, a diferença entre estes e os não diabéticos é pouco significativa. (Mealey & Ocampo, 2007).

Alguns estudos revelam que há uma maior facilidade do crescimento de algumas espécies bacterianas, em pacientes diabéticos, principalmente no ambiente

subgengival. Este facto pode levar a uma suscetibilidade aumentada para doença periodontal e/ou progressão mais rápida da mesma (Poplawska-Kita *et al.*, 2014; Taylor *et al.*, 2013).

O ambiente subgengival é composto pelo fluído crevicular e pela microbiota subgengival normal. O fluído crevicular é formado pelos produtos resultantes do processo inflamatório e tem o fluxo aumentado quando há inflamação e provoca alteração do ambiente subgengival. Esta alteração acontece na presença da doença periodontal, seja ela uma Gengivite ou uma Periodontite. O fluído crevicular apresenta, normalmente, um fluxo mínimo de cocos e bacilos anaeróbicos facultativos gram positivos, mas que durante a patogénese sofre um aumento no fornecimento de nutrientes e um sulco mais profundo, passando a ter espécies anaeróbicas estritas que incluem *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*, e espécies patogénicas do biofilme (Ohlrich *et al.*, 2010).

A relação entre a Diabetes e a Periodontite é baseada em evidências científicas que sustentam a ideia de que a Diabetes e a hiperglicémia persistente fazem com que o hospedeiro apresente uma resposta imuno-inflamatória exagerada aos agentes patogénicos, tendo como resultado uma maior e mais severa destruição periodontal. Algumas bactérias são capazes de facilitar a invasão dos tecidos periodontais quando produzem algumas enzimas ou leucotoxinas proteolíticas e isso pode acarretar na degradação do tecido circundante assim como uma reabsorção óssea, causada pelos lipopolissacáridos bacterianos (Deshpande *et al.*, 2010).

As metaloproteinase da matriz, como as colagenases, as gelatinases e as elastases desempenham uma função essencial na degradação do colagénio do tecido ósseo e também do tecido conjuntivo. Assim como as toxinas bacterianas, as endotoxinas e os produtos das membranas celulares provocam um efeito cascata da inflamação, ativando a síntese de mediadores inflamatórios, como a IL-1 β e o TNF- α . A Diabetes também faz com que a resposta inflamatória seja maior na presença da *Porphyromonas gingivalis*, levando a uma produção ainda maior de TNF- α (Marchetti *et al.*, 2012; Pradhan *et al.*, 2009).

A microbiota subgengival de doentes diabéticos e não diabéticos, quando comparadas, não apresentam diferenças significativas. Isso indica que o desenvolvimento da doença periodontal está relacionada com as alterações inumo-

inflamatórias do hospedeiro em relação a potenciais patógenos (Mealey & Ocampo, 2007).

De acordo com a literatura disponível, não há evidências sólidas de que a Diabetes tenha impacto na microbiota oral. Os resultados de estudos apresentam dados conflituosos em relação a esse assunto onde as conclusões são as mais diversas, como por exemplo, que pacientes diabéticos podem apresentar níveis altos da microbiota oral. Outros, que doentes diabéticos apresentam uma prevalência mais baixa de agentes patogénicos periodontais e outros ainda, demonstram que não há diferença entre a microbiota do doente diabético e dos não diabéticos. Há uma grande limitação nos estudos realizados que consiste na não avaliação de toda a microbiota periodontal Chapple & Genco, 2013; Silva-Boghossian, Orrico, Gonçalves, Correa & Colombo, 2014).

4. Impacto da Periodontite na Diabetes Mellitus

Há uma relação de bidirecional entre Diabetes Mellitus e Periodontite, não somente a Diabetes é um fator de risco para a Periodontite, mas também a Periodontite pode afetar negativamente a Diabetes Mellitus. Reconhecendo que a Periodontite pode potencialmente afectar negativamente o controlo glicémico, parece lógico hipotizar a Periodontite com um factor de risco para o desenvolvimento da Diabetes Mellitus (Winning *et al.*, 2017).

Desde que uma terapia eficaz da Doença Periodontal é estabelecida, é importante saber, como prevenção futura e controlo da Diabetes, se a Doença Periodontal de facto desempenha um papel no desenvolvimento e controlo da Diabetes e nas suas complicações potencialmente fatais (Lalla & Papapanou, 2011). Se uma relação causal realmente existir, um novo paradigma na medicina e na medicina dentária para a prevenção e gestão da Diabetes pode ser desenvolvido no futuro. (Glurich *et al.*, 2013).

Ide *et al.*, num estudo realizado com 5848 indivíduos não-diabéticos com idade entre 30 e 59 anos foram acompanhados durante 7 anos onde o objetivo era acompanhar os efeitos da Doença Periodontal sobre o quadro clínico da Diabetes. Os resultados mostram que a Periodontite moderada e mais grave estão significativamente associadas a uma maior prevalência da Diabetes Mellitus. Porém a magnitude da

associação diminui quando há ajustes para idade, sexo, tabagismo, hipertensão entre outros fatores (Ide *et al.*, 2011).

Sendo assim, a Doença Periodontal pode ser um fator de risco para um pobre controle glicêmico e promover a existência de complicações na Diabetes. Tem sido demonstrado que a Doença Periodontal tem um efeito devastador no controle glicêmico em doentes diabéticos tipo II e uma redução significativa da hemoglobina glicolisada (HbA_{1c}), de 0.40% foi observada após 3-4 meses de terapia periodontal realizada em doentes com Diabetes tipo I e II. O comprometimento do controle glicêmico pode provocar uma diminuição na atividade dos PMNs e causar a Doença Periodontal. Doentes diabéticos com Periodontite severa têm 5 vezes mais probabilidade de ter um pobre controle glicêmico quando comparados a doentes com periodonto saudável. Sendo que o oposto, também se verifica. (Teshome & Gelaw, 2016).

A inflamação pode promover resistência à insulina e descompensação na glicemia. Observa-se que a Periodontite pode afetar o controle glicêmico em doentes diabéticos (King, 2008).

Um estudo realizado em uma Comunidade Indígena do Rio Gila, revela que a Periodontite Severa estava associada a um risco aumentado do mau controle glicêmico (HbA_{1c} >9 %) durante 2 anos com o acompanhamento periódico (Taylor *et al.*, 1996). Um outro, 5 anos mais tarde, 2973 indivíduos não-diabéticos na Alemanha, mas com Periodontite mais severa apresentaram um aumento 5 vezes maior da HbA_{1c} quando comparados com aqueles que não apresentavam Periodontite no início do estudo (Demmer *et al.*, 2010).

Borgnakke *et al.* ao comparar doentes com boa saúde periodontal com doentes num estado periodontal deficiente e diabéticos, sugere que os efeitos da doença periodontal agravam o controle glicêmico. Doentes diabéticos com Periodontite têm 6 vezes mais dificuldades de controlar a glicemia (Borgnakke *et al.*, 2013; Chapple & Genco, 2013).

A maioria dos ensaios clínicos demonstram, claramente, que o efeito da inflamação presente nos tecidos periodontais está relacionada ao estado diabético e suas complicações (Taylor, 2001; Taylor *et al.*, 2013). Portanto, estudos relataram que a Periodontite está associada a um baixo controle glicêmico a através da realização de um tratamento periodontal observa-se uma resposta eficaz com melhoria dos níveis da

glicemia e diminuição dos valores de HbA_{1c} (Kiran *et al.*, 2005; Moeintaghavi *et al.*, 2012).

4.1. Mecanismo pelos quais a Periodontite influencia a Diabetes Mellitus

A Periodontite é uma doença primariamente infecciosa e inflamatória causada por bactérias anaeróbicas em associação ou não com outros periodontopatógenos, no biofilme dental. Ela afeta os tecidos de suporte dos dentes, como a gengiva e osso alveolar, e pode levar a perda dentária (Jindal *et al.*, 2017).

Na Periodontite grave não tratada, na área subgengival, há um epitélio inflamado e ulcerado que constitui uma porta para a entrada de bactérias e os produtos periodontopatógenos que podem atingir a circulação sistêmica (Hujoel *et al.*, 2001; Perda, 2005).

A Periodontite tem sido fortemente associada ao sistema imune reativo no desenvolvimento da Doença Periodontal. Os periodontopatógenos estimulam, entre outros mediadores inflamatórios, a produção de citocinas como interleucina 1 beta (IL1 - β), interferon gama (IFN - γ), fator de necrose tumoral - alfa (TNF - α), e quimiocinas (CXCL-1, CXCL-8, CCL-5) no epitélio gengival e provocam um aumento da permeabilidade dos capilares gengivais e quimiotaxia de neutrófilos do epitélio juncional ao sulco gengival, essa resposta promove uma migração de um infiltrado inflamatório composto de células T e monócitos para o tecido conjuntivo (Ford *et al.*, 2010; Naiff *et al.*, 2012).

Para Ford *et al.* (2010) caso não ocorra o controle da infecção, as células dendríticas, células B e células T, são recrutadas e se diferenciam em células plasmáticas, que por sua vez produzem imunoglobulinas (anticorpos) que podem conferir proteção aos tecidos periodontais, controlar o processo infeccioso ou induzir efeitos deletérios, levando à destruição do tecido conjuntivo e promovendo a reabsorção do osso alveolar. A eficácia dessa resposta varia entre os indivíduos e demonstra importância na determinação da suscetibilidade à doença (Ford *et al.*, 2010).

Os mecanismos pelos quais a Periodontite promove disfunção metabólica ainda não são totalmente compreendidos. Acredita-se que, em resposta a endotoxinas como o lipopolissacarídeo (LPS) produzido por microrganismos periodontais, influência o

aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, espécies reativas de oxigênio (ROS) e proteína C-reativa (PCR) que podem alterar o metabolismo lipídico e a resistência à insulina, levando a hiperlipidemia e hiperglicemia . Além disso, o TNF- α foi identificado como um potente bloqueador do receptor de insulina (Akash *et al.*, 2018).

A alteração dos tecidos periodontais na Periodontite, favorece a presença dum ambiente pró-inflamatório através do aumento de mediadores inflamatórios, o que vai prejudicar a sinalização da insulina e agravar a tolerância à glicose (Poplawska-Kita *et al.*, 2014).

A Periodontite severa tem sido associada a um risco elevado de controle glicêmico deficiente, indicando assim que a Periodontite severa é um fator de risco para o controle da Diabetes. Inúmeras investigações acerca desta associação, apesar de escassas, evidenciam o efeito da Periodontite na Diabetes, quer seja pelo controle glicêmico, quer seja pelas complicações do doente diabético (Casanova *et al.*, 2014; Preshaw *et al.*, 2012).

Microrganismos periodontais, bem como seus antígenos, podem causar inflamação sistêmica significativa e contribuir para as complicações da Diabetes Mellitus (Ursărescu *et al.*, 2016).

Os mecanismos imunológicos que medeiam o efeito da Periodontite no controle da Diabetes têm nível moderado de suporte na literatura atual. A maioria dos estudos demonstra que os mediadores pró-inflamatórios circulantes e mediadores do estresse oxidativo estão elevados em doentes com ambas as doenças. Esses indivíduos tendem a demonstrar dislipidemia mais alta, redução da função das células beta e estresse oxidativo elevado quando comparados a indivíduos que apresentam somente Diabetes. Provavelmente, esses mediadores afetam o controle da Diabetes Mellitus, mas não há informações suficientes de estudos em animais para apoiar essa possibilidade (Sanz *et al.*, 2017).

Na Periodontite, os mecanismos de resposta do hospedeiro envolvem a ativação da imunidade inata pela regulação das citocinas pró-inflamatórias de monócitos e leucócitos polimorfonucleares, na presença de um biofilme subgingival. As infecções periodontais, que são causadas por bactérias gram negativas, podem desencadear um estado inflamatório sistêmico, contribuindo para um descontrole glicêmico ou para um aumento da resistência à insulina (Preshaw *et al.*, 2012; Tunes *et al.*, 2010).

Os agentes patogênicos periodontais têm o poder de induzir inflamações persistentes, que podem elevar a hiperglicemia, afetando a resposta do hospedeiro e facilitando a instalação de doenças oportunistas, comprometendo a condição metabólica dos doentes. A Periodontite pode iniciar ou propagar e agravar a resistência à insulina reforçando a ativação da resposta imunitária; (Taylor *et al.*, 2013; Tozzi *et al.*, 2014; Tunes *et al.*, 2010).

Dados obtidos a partir de uma revisão sistemática, conclui que há evidência de níveis elevados de interleucina-6 e interleucina-1 β nos tecidos periodontais e fluido crevicular de doentes com Diabetes Mellitus e Periodontite quando comparados com doentes sistematicamente saudáveis (Sonnenschein SK & Meyle J., 2015).

Um estudo longitudinal realizado com a finalidade de estudar a relação entre o aumento dos níveis de HbA_{1c} em indivíduos não diabéticos e a presença de Periodontite, realizado por Demmer *et al.* (2010), relata que participantes não diabéticos que apresentavam periodontite severa no início do estudo, apresentaram um aumento de cerca de 5 vezes superior nos níveis de HbA_{1c} em relação aos participantes sem Periodontite. Estes resultados, sugerem ao autor, que a Periodontite se faz presente em indivíduos que não sofrem de Diabetes, e que também podem aumentar a incidência de novos casos da doença (Demmer *et al.*, citado em Casanova *et al.*, 2014).

Uma revisão feita por Borgnakke *et al.* (2013), compara doentes divididos em 3 grupos. Doentes com boa saúde periodontal, doentes com deficiente estado periodontal e diabéticos tipo II. O resultado demonstrado que doentes que padecem de Diabetes e Periodontite tem 6 vezes mais dificuldade em controlar a glicemia. Os doentes com Diabetes e pouca saúde periodontal tem risco acrescido de apresentarem complicações diabéticas sistêmicas. Já os doentes com pouca saúde periodontal, porém sem Diabetes, tem um risco elevado de vir a desencadear uma Diabetes (Borgnakke *et al.*, 2013).

A Periodontite, altera o tecido periodontal e favorece um ambiente pró-inflamatório através do aumento de mediadores inflamatórios, vai prejudicar a resistência à insulina e agravar a tolerância à glicose (Poplawska-Kita *et al.*, 2014).

A suscetibilidade e a extensão da destruição tecidual são determinadas pelo complexo balanço de citocinas produzido pela presença de numerosas associações

entre microrganismos periodontais. Uma resposta do hospedeiro exacerbada pode levar a danos nos tecidos, causando perda do suporte periodontal (Naiff *et al.*, 2018).

As complicações da Diabetes Mellitus tipo II causadas pela Periodontite podem ser prevenidas ou diminuídas se a esta passar a ser tratada. Estudos demonstraram que a terapia periodontal pode promover a redução dos marcadores da inflamação na corrente sanguínea (*PCR, IL-6, entre outros*) (D'Aiuto F. *et al.*, 2004).

5. Importância do diagnóstico da Periodontite e controlo da Diabetes Mellitus

O efeito do tratamento periodontal no controlo glicémico no estudo da revisão sistemática, apresenta boas evidências em apoio a essa hipótese, não somente em relação a melhoria clínica e imunológica da Periodontite mas também a melhoria, a longo prazo, no controlo da Diabetes Mellitus (Singh *et al.*, 2008; Peng *et al.*, 2017).

Existe uma associação entre a Diabetes não controlada e o aparecimento da Periodontite. Para além disso, a presença da Periodontite aumenta o risco do aparecimento da Diabetes em doentes anteriormente saudáveis (Mealey & Rose, 2008).

O efeito da doença periodontal no controlo da Diabetes mellitus tipo II está amplamente descrito na evidência científica. A Periodontite potencia a redução da função de células β dos ilhéus pancreáticos, aumento do estresse oxidativo e dislipidémia. Os doentes com ambas as doenças, Periodontite e Diabetes Mellitus, apresentam normalmente níveis elevados de TNF- α , IL-6, PCR e espécies reativas de oxigénio (ROS) na circulação sanguínea, que podem interferir no controlo glicémico e potencializar o agravamento de complicações cardiovasculares (Peng *et al.*, 2017).

A remoção dos agentes patogénicos presentes no tártaro supra e subgingival, com auxílio de curetas ou dispositivos ultrasónicos, tem como propósito a remoção da inflamação nos tecidos periodontais e conseqüentemente, o controlo da doença. Contudo, evidências existem de que o tratamento periodontal reduz o estresse oxidativo, o nível de proteína C-reativa e as citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF α , IL-6 e IL- (Tonetti & Van Dyke, 2013; Fu *et al.*, 2016; Sanz *et al.*, 2018).

Desde 1960 que se põe a hipótese de que o tratamento periodontal possa, de forma efetiva, levar as melhorias no contolo glicémico em doentes diabéticos com

Periodontite, com o objetivo de restaurar a sensibilidade à insulina e por consequência, o contolo glicémico (Stanko & Holla, 2014). Um grande número de estudos tem sido realizado com a finalidade de investigar os efeitos do tratamento periodontal em doentes diabéticos em relação ao controlo glicémico.

O controlo das infeções periodontais não tem importância somente para a saúde oral, mostram também melhoria na saúde geral do doente diabético. Tendo em conta que o tratamento periodontal do tipo não cirúrgico, é um tratamento relativamente simples e não tem interações indesejadas com a medicação de uso continuado em doentes diabéticos, se trata de um tratamento mecânico que rompe a película do biofilme, reduzindo a virulência dos agentes patogénicos, e permitindo que se restabeleça a saúde periodontal no hospedeiro (Chaplle & Wilson, 2014; Deshpande *et al.*, 2010).

Kiran *et al.*, realizou um ensaio clínico randomizado controlado em 44 doentes com Diabetes Mellitus tipo II, com doença periodontal. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente, em dois grupos, um grupo que realizou um tratamento periodontal clínico com alisamento radicular e outro grupo sem tratamento nomeado grupo controlo, que recebeu apenas orientações de higiene oral. Contudo, o resultado do estudo teve como efeito uma diminuição em 50% na prevalência de hemorragia gengival dos doentes no grupo do tratamento após 3 meses. Além disso, os níveis de HbA_{1c} medidos no grupo do tratamento tiveram uma diminuição significativa (de 7,31% para 6,51%) enquanto o grupo controlo apresentou um aumento de 4,42% nos níveis de HbA_{1c} (Kiran *et al.*, 2005).

Faria-Almeida *et al.* também demonstraram que o tratamento clínico das doenças periodontais interfere significativamente no controlo glicémico do Diabetes Mellitus. Estes autores realizaram um estudo clínico com 20 doentes distribuídos em 2 grupos, doentes diabéticos tipo II e não-diabéticos, todos com Periodontite. O tratamento de alisamento radicular foi realizado em todos os doentes e ao decorrer 3 e 6 meses estes foram avaliados clinicamente e apresentaram melhorias no periodonto. Contudo, os níveis de HbA_{1c} confirmam uma resposta metabólica positiva ao tratamento periodontal, com menor valor para esta variável (Faria-Almeida *et al.*, 2006).

Em 2010, Teeuw *et al.* realizaram uma meta-análise de 5 estudos envolvendo 371 doentes diabéticos, também relatam uma redução média de 0,40% da HbA_{1c} durante tratamento monitorizado de 3 a 9 meses, embora os autores ressaltem que os

resultados devem ser analisados com cautela devido a heterogeneidade dos estudos analisados (Teeuw *et al.*, 2010).

Recentemente, uma revisão sistemática com meta-análise em 2015 com base de dados da Cochrane inclui 35 estudos, num total de 2.565 doentes diabéticos tipo I e tipo II, diagnosticados com Periodontite, teve como conclusão que havia pouca evidência qualitativa do tratamento periodontal em relação ao controlo glicémico, com redução de 0,29% dos níveis de HbA_{1c} após 3 meses, sem perspectiva que este efeito continuaria após o quarto mês. Entretanto apontam a necessidade de estudos maiores, bem conduzidos e claramente relatados são necessários para compreender o potencial do tratamento periodontal no controlo glicémico entre os doentes com Diabetes Mellitus (Simpson *et al.*, 2015).

Os mecanismos biológicos que explicam a etiologia e a patogénese da doença periodontal, ainda não são elucidativos, pelo que, não é possível formar uma terapia individualizada e focada em cada doente de forma singular. Os efeitos da doença periodontal, nomeadamente a Periodontite, não são apenas orais, atingindo proporções sistémicas, através de mecanismos que ainda não estão descritos de forma precisa na evidência científica (Sanz *et al.*, 2018).

Os mecanismos pelos quais o tratamento periodontal influencia positivamente o controlo glicémico ainda não estão evidenciados por completo, mas pensa-se que estejam relacionados com a possível redução da inflamação sistémica após o tratamento clínico (Preshaw *et al.*, 2010).

As metanálises e outras evidências disponíveis indicam ser esperada uma redução cerca de 0,4% da HbA_{1c} após uma efetiva terapia periodontal nos doentes diabéticos, embora existam poucos estudos controlados, randomizados, multicêntricos e disponíveis e alguns deles sem ter um poder estatístico adequado. Os mecanismos que produzem esse efeito permanecem obscuros, mas provavelmente se deve a uma redução na inflamação sistémica, por exemplo, redução dos níveis séricos de IL-6 e TNF- α , após o tratamento e resolução da inflamação periodontal. Análises epidemiológicas sugerem uma contínua relação entre os riscos de complicações microvasculares e glicémia, de modo que para cada 1% de redução de HbA_{1c} ocasiona uma redução de 37% no risco de complicações, redução no risco de infarto do miocárdio e redução de 21% em qualquer outra complicação relacionada ao Diabetes Mellitus (Stratton *et al.*, 2000).

Doentes diabéticos são incapazes de continuar suas atividades laborais por causa de complicações crônicas da doença ou permanecem com algumas limitações no seu desempenho profissional, causando perdas significativas em relação à produtividade. Sendo assim, o controlo da Doença Periodontal em doentes com Diabetes Mellitus, através do tratamento periodontal mecânico, é fundamental e pode ocasionar um melhoria no controlo metabólico e, conseqüentemente, à melhoria da qualidade de vida desse doente. Exames periodontais devem ser realizados periodicamente em doentes diabéticos assim como orientações em relação a uma boa higiene oral e manutenção de um periodonto saudável (Sanz *et al.*, 2017).

Os profissionais relacionados com a saúde oral, nomeadamente os médicos dentistas, têm uma valiosa oportunidade de identificar doentes não diagnosticados com Diabetes Mellitus ou pré-diabéticos não gestacional e encaminhá-los ao medico endocrinologista (Lalla *et al.*, 2011).

Considerando a relação bidirecional entre a Periodontite e a Diabetes Mellitus, a Conferderação Internacional de Diabetes estabeleceu uma série de recomendações para os cuidados periodontais de doentes diabéticos. Como parte de uma avaliação inicial, doentes com diabetes tipo I e tipo II e diabetes gestacionais, devem ser aconselhados a submeter-se a um exaustivo exame dentário e oral onde inclua um exame periodontal completo. Uma avaliação anual deve ser proposta e realizada com o intuito de avaliar os cuidados do doente com a higiene oral diária e também poder verificar qualquer sintomas relacionados às doenças periodontais, como hemorragia gengival na escovagem dentária, gengivas avermelhadas ou inflamadas e retração gengival. Caso algum grau de doença periodontal estiver presente, é aconselhável realizar check-ups regulares a cada 6 meses pelo médico dentista. O médico dentista deve motivar o doente e consciencizá-lo que os cuidados diários com a saúde oral são importantes e fazem parte integrante do controlo da Diabetes Mellitus (IDF,2009).

III. CONCLUSÃO

Esta dissertação centrou esforços para compreender e descrever aspectos importantes da relação entre a Periodontite versus Diabetes Mellitus.

Ainda não existe comprovação de evidências científicas claras entre a Periodontite e a Diabetes Mellitus, mas o tratamento periodontal proporciona efeitos benéficos em doentes diabéticos.

Vários mecanismos foram revistos, através dos quais a Diabetes Mellitus, associada a um abaixo controlo glicémico, tem a capacidade de aumentar a susceptibilidade, potenciar e prolongar a resposta inflamatória, provocando uma maior destruição do tecido periodontal e diminuição da cicatrização em doentes diabéticos mal controlados. Porém, mesmo doentes com bom controlo metabólico, podem apresentar estes sinais. Isto sugere, que em alguns doentes, a Diabetes Mellitus tem a capacidade de induzir alterações metabólicas que promovem uma diminuição na resposta do hospedeiro face à destruição tecidular. Tendo como base que a Diabetes é um fator de risco para a Periodontite por intermédio de um mecanismo inflamatório que resulta da expressão dos AGEs associada a um estado de hiperglicémia crónica.

Outra importante conclusão é que o metabolismo descompensado da glicémia pode afetar o desenvolvimento e gravidade da periodontite. Em relação ao impacto da Periodontite na Diabetes Mellitus, a inflamação existente na Periodontite provoca um aumento da resistência à insulina com consequente diminuição do controlo glicémico e um aumento dos valores de HbA_{1c} e a probabilidade do aparecimento das complicações associadas à Diabetes. A terapia periodontal está associada a erradicação da inflamação causada pela Periodontite, restaurando a sensibilidade à insulina e promovendo uma melhoria no controlo glicémico dos doentes diabéticos.

A Periodontite e a Diabetes estabelecem uma associação bidirecional, e cada uma, se não tratada, poderia promover ou exacerbar as complicações da outra. Dada essa relação, doentes que apresentam Diabetes Mellitus, Periodontite ou ambas, devem ser informados que a Periodontite pode ser uma complicação da Diabetes. Em caso de não tratamento o fator de risco maior para o seu desenvolvimento aumenta. Contudo, essa relação tem necessidade de estudos rigorosos, pois, ainda há muita controvérsia sobre a relevância clínica e os efeitos da terapia periodontal nesse tipo de doente.

Assim como o diagnóstico precoce de ambas as doenças é importante para o tratamento e controle.

Outra preocupação futura é que as duas doenças tem uma alta incidência e prevalência na população mundial, principalmente nos indivíduos com mais idade. Por isso os responsáveis por elaborarem medidas de saúde pública devem levar em consideração mais esse aspecto. Este estudo colabora ainda com o meio científico pois aborda uma importante temática para a área da saúde, abordando pontos críticos que necessitam de mais atenção dos investigadores.

BIBLIOGRAFIA

- Ajita, M., Karan, P., Vivek, G., & Anuj, M. (2013). Periodontal disease and type 1 diabetes mellitus: associations with glycemic control and complications: an Indian perspective. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 7(2), 61-63. doi: 10.1016/j.dsx.2013.03.001.
- Akash, M.S.H., Rehman, K., & Liaqat, A. (2018). Tumor necrosis factor-alpha: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Journal of cellular biochemistry*, 119(1), 105-110. doi: 10.1002 / jcb.26174.
- Al-Maskari, A.Y., Al-Maskari, M.Y. & Al-Sudairy, S. (2011). Oral manifestations and complications of diabetes mellitus. *SQU Medical Journal*, 11(2).
- American Diabetes Association (2015). Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015, 38(1), S1-S94. doi: 10.2337/dc15-S001.
- Anderson, M. M., Requena, J. R., Crowley, J. R., Thorpe, S. R. & Heinecke, J. W. (1999) The myeloperoxidase system of human phagocytes generates Nepsilon-(carboxymethyl)lysine on proteins: a mechanism for producing advanced glycation end products at sites of inflammation. *Journal of Clinical Investigation* 104, 103–113.
- Antonini, R., Cancellier, K., Ferreira, G.K., Scaini, G. & Streck, E.L. (2013). Fisiopatologia da doença periodontal. *Revista Inova Saúde*, 2.
- Armitage G.C. (2004). Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 34:9-21. doi: 10.1046/j.0906-6713.2002.003421.x.
- Bjelland S, Bray P, Hirsch R. Dentists, diabets and periodontitis (2002). *Australian Dental Journal* 47(3), 202–207.
- Borgnakke, W. S., Ylostalo, P. V., Taylor, G. W. & Genco, R. J. (2013). Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *Journal of Clinical Periodontology* 40 (Suppl. 4), S135–S152. doi: 10.1902/jop.2013.1340013.

- Brem, H. & Tomic-Canic, M. (2007). Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(5)'' 1219-1222. doi: 10.1172/JCI321169.
- Brownlee, M. (2005) The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. *Diabetes* , 54, 1615-1625. doi :10.2337/diabetes.54.6.1615.
- Brownlee, MD, M. (1995). Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annual review of medicine*, 46(1), 223-234. doi: 10.1146 / annurev.med.46.1.223.
- Brownlee, M., Cerami, A. & Vlassara, H. (1988) Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *New England Journal of Medicine* 318, 1315–1321.
- Casanova, L., Hughes, F.J. & Preshaw, P.M. (2014). Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. *British Dental Journal*, 217: 433-437. doi: 10.1038/sj.bdj.2014.907.
- Chang, P. C., & Lim, L. P. (2012). Interrelationships of periodontitis and diabetes: A review of the current literature. *Journal of Dental Sciences*, 7(3), 272-282. doi: 10.1016/j.jds.2012.02.002.
- Chapple, I.L.C. & Genco, R. (2013). Diabetes and periodontal diseases: consensus report the Joint EFP/AAP Workshop on periodontitis and systemic diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40 (Suppl. 14): S106-S112. doi: 10.1111/jcpe.12077.
- Chávarry, N.G., Vettore, M.V., Sansone, C. & Sheiham, A. (2009). The Relationship between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis. *Oral Health & Preventive Dentistry* , 7(2), 107-127.
- Chilelli, N.C., Burlina, S., & Lapolla,A.(2013). AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: A glycoxidation-centric point of view. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*:1-7. doi:10.1016/j.numecd.2013.04.004.

- Claudino, M., Ceolin, D. S., Alberti, S., Cestari, T. M., Spadella, C. T., Rubira-Bullen, I. R. F., ... & de Assis, G. F. (2007). Alloxan-induced diabetes triggers the development of periodontal disease in rats. *PloS one*, 2(12), e1320. doi: 10.1371/journal.pone.0001320.
- Dai, C., Brissova, M., Hang, Y., Thompson, C., Poffenberger, G., Shostak, A., ... & Powers, A. C. (2012). Islet-enriched gene expression and glucose-induced insulin secretion in human and mouse islets. *Diabetologia*, 55(3), 707-718. doi: 10.1007 / s00125-011-2369-0.
- Dalbosco, W. O., & Rech, C. (2015). Influência do tratamento periodontal no nível glicêmico de paciente diabético. *Journal of Oral Investigations*, 2(2), 27-31. ISSN 2238-510X.
- D'aiuto, F., Ready, D., & Tonetti, M. S. (2004). Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *Journal of periodontal research*, 39(4), 236-241. doi: 10.1111/j.1600-0765.2004.00731.x
- Dandona, P., Aljada, A. and Bandyopadhyay, A. (2004) Inflammation: The Link between Insulin Resistance, Obesity and Diabetes. *Trends in Immunology* , 25, 4-7. doi:10.1016/j.it.2003.10.013
- Demmer, R. T., Desvarieux, M., Holtfreter, B., Jacobs, D. R., Wallaschofski, H., Nauck, M., ... & Kocher, T. (2010). Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes care*, 33(5), 1037-1043. doi: 10.2337/dc09-1778.
- Demmer, R. T., Jacobs Jr, D. R., Singh, R., Zuk, A., Rosenbaum, M., Papapanou, P. N., & Desvarieux, M. (2015). Periodontal bacteria and prediabetes prevalence in ORIGINS: the oral infections, glucose intolerance, and insulin resistance study. *Journal of dental research*, 94(9_suppl), 201S-211S. doi: 10.1177/0022034515590369.
- Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M., & Schootman, M. (2008). Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Physical therapy*, 88(11), 1254-1264. doi: 10.2522 / ptj.20080020.
- Deshpande, K., Jain, A., Sharma, R., Prashar, S. & Jain, R. (2010). Diabetes and periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 14: 207-212.

- Dye, B.A. (2012). Global periodontal disease epidemiology. *Periodontal 2000*, 58, 10-25. doi: 10.1111/j.1600-0757.2011.00413.x.
- Faria-Almeida, R., Navarro, A. and Bascones, A. (2006) Clinical and Metabolic Changes after Conventional Treatment of Type 2 Diabetic Patients with Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology* , 77, 591-598. doi.org/10.1902/jop.2006.050084.
- Ford, P. J., Gamonal, J., & Seymour, G. J. (2010). Immunological differences and similarities between chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, 53(1), 111-123. doi: 10.1111 / j.1600-0757.2010.00349.x.
- Fu, Y.W., Li, X.X., Xu,H.Z., Gong, Y.Q., Yang, Y. (2016) Effects of periodontal therapy on serum lipid profile and proinflammatory cytokines ins patients with hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig*; Jul;20(6): 1263-1269. doi: 10.1007 / s00784-015-1621-2.
- Genco, R. J. (1996) Current view of risk factors for periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, 67, 1041–1049. doi. 10.1902/jop.1996.67.10s.1041.
- Golub, L.M., Nicoll, G.A., Iacono, V.J. e Ramamurthy, N.S.. (1982). Resposta in vivo de leucócitos creviculares a um desafio quimiotático: Inibição por diabetes experimental. *Infect Immun*. 37 : 1013–20.
- Guo, S. & DiPietro, L.A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*, 89(3), 219-229. doi: 10.1177/0022034509359125.
- Gurav, A. & Jadhav, V. (2011). Periodontitis and risk of diabetes mellitus. *Journal of Diabetes*, 3, 21-28. doi: 10.1111/j.1753-0407.2010.00098.x.
- Hart, T.C., Shapira, L., Van Dyke, T.E. (1994). Defeitos neutrofílicos como fatores de risco para doença periodontal. *J Periodontol.* ; 65 : 521-9.
- Hujoel, P. P., White, B. A., Garcia, R. I., & Listgarten, M. A. (2001). The dentogingival epithelial surface area revisited. *Journal of periodontal research*, 36(1), 48-55. 36 (1), 48-55. doi: 10.1034 / j.1600-0765.2001.00011.x.

- Ide, I., Hoshuyama, T., Wilson, D., Takahashi, K. & Higashi, T. (2011). Periodontal disease and incident diabetes: a seven-year study. *Journal of Dental Research*, 90(1): 41-46 doi: 10.1177/0022034510381902.
- IDF Clinical Guidelines Task Force (2009) IDF Guideline on Oral Health for People with Diabetes. International Diabetes Federation, Brussels.
- International Diabetes Federation (2015) IDF Diabetes Atlas, 7th Edition. Brussels, Belgium.
- International Diabetes Federation (2017) IDF Diabetes Atlas, 8th Edition. Brussels, Belgium
- Jindal, A., Agarwal, N., Sakalle, D., & Pippal, D. (2017). Diabetes Mellitus and Periodontitis A wo ay a: t W Relationship. *People*, 10(2), 91.
- Karande, A. M., Vergeese, C. S., Khandeparkar, R., & Mahajan, T. (2017). Inter relationship between the implant and biofilm based on their microbial linkage. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*, 5(1), 46-53. doi: 10.21276/jamdsr.2017.5.1.9
- Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J. L., & Marcenes, W. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *Journal of dental research*, 93(11), 1045-1053. doi: 10.1177/00220034514552491.
- Katagiri, S., Nitta, H., Nagasawa, T., Uchimura, I., Izumiyama, H., Inagaki, K., Kikuchi, T., Noguchi, T., Kanazawa, M., Matsuo, A., Chiba, H., Nakamura, N., Kanamura, N., Inoue, S., Ishikawa, I. & Izumi, Y. (2009). Multi-center intervention study on glycohemoglobin (HbA1c) and serum, high-sensitivity CRP (hs-CRP) after local anti-infectious periodontal treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *Diabetes Res Clin Pract*, 83(3), 308-315. doi: 10.1016/j.diabres.2008.10.016.
- King, G. L. (2008). The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *Journal of periodontology*, 79, 1527-1534. doi: 10.1902/jop.2008.080246.
- Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan M. The Effect of improved periodontal health on metabolic control type 2 diabetes mellitus (2005). *J Clin Periodontol*. Mar, 32(3), 266-272.

- Lalla, E. & Papapanou, P. N. (2011) Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nature Reviews Endocrinology* 7, 738–748.
- Lamster, I. B., Cheng, B., Burkett, S., & Lalla, E. (2014). Periodontal findings in individuals with newly identified pre-diabetes or diabetes mellitus. *Journal of clinical periodontology*, 41(11), 1055-1060 doi: 10.1111/jcpe.12307.
- Lindhe J., Karring T., Lang NP *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral* . 6º. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan; 2018.
- Loos, B. G. (2005). Systemic markers of inflammation in periodontitis. *Journal of periodontology*, 76, 2106-2115. doi: 10.1902 / jop.2005.76.11-s.2106.
- Marchetti, E., Monaco, A., Procaccini, L., Mummolo, S., Gatto, R., Tetè, S., ... & Marzo, G. (2012). Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutrition & metabolism*, 9(1), 88. doi: 10.1186/1743-7075-9-88.
- Mealey, B. L., & Ocampo, G. L. (2007). Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology* 2000, 44(1), 127-153.
- Mealey, B.L., Rose, L.F. (2008). Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2008; 15 (2): 135–141. doi: 10.1097 / med.0b013e3282f824b7.
- Memon, A. A., Sundquist, J., Wang, X., Palmér, K., Sundquist, K., & Bennet, L. (2013). The association between cytokines and insulin sensitivity in Iraqi immigrants and native Swedes. *BMJ open*, 3(11), e003473. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003473.
- Milech, A., Angelucci, A. P., Golbert, A., Matheus, A., Carrilho, A. J., & Ramalho, A. C. (2016). *Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes (2015-2016)*. São Paulo: AC Farmacêutica.
- Miranda, T. S., Feres, M., Retamal-Valdes, B., Perez-Chaparro, P. J., Maciel, S. S., & Duarte, P. M. (2017). Influence of glycemic control on the levels of subgingival periodontal pathogens in patients with generalized chronic periodontitis and type 2 diabetes. *Journal of Applied Oral Science*, 25(1), 82-89. doi: 10.1590/1678-77572016-0302.

- Moeintaghavi A, Arab H, Bozorgnia Y, Kianoush K, Alizadeh M. Non-surgical periodontal therapy affects metabolic control in diabetics: a randomized controlled trial (2012). *Australian Dental Journal*, 57(1). doi: 10.1111/j.1834-7819.2011.01652.x.
- Mohangi, G. U., Singh-Rambirich, S., & Volchansky, A. (2013). Periodontal disease: mechanisms of infection and inflammation and possible impact on miscellaneous systemic diseases and conditions: clinical. *South African Dental Journal*, 68(10), 462-467.
- Molina, C. A., Ojeda, L. F., Jiménez, M. S., Portillo, C. M., Olmedo, I. S., Hernández, T. M., & Moreno, G. G. (2016). Diabetes and periodontal diseases: an established two-way relationship. *J Diabetes Mellitus*, 6, 209-229. doi:10.4236/idm.2016.64024.
- Naiff, P. F., Orlandi, P. P., & Santos, M. C. (2012). Imunologia da Periodontite Crônica: uma revisão de literatura. *Scientia Amazonia*, 1(2), 28-36. ISSN:2238.1910.
- Naiff, P., Carneiro, V., & Guimarães, M. D. C. (2018). Importance of Mechanical Periodontal Therapy in Patients with Diabetes Type 2 and Periodontitis. *International Journal of Dentistry*, 2018. doi: 10.1155 / 2018/6924631
- Naruse, K. (2014). Diabetes and periodontal disease: What should we learn next?. *Journal of diabetes investigation*, 5(3), 249. doi: 10.1111/jdi.12213.
- Negrato, C. A., & Tarzia, O. (2010). Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetology & metabolic syndrome*, 2(1), 3. doi: 10.1186/1758-5996-2-3.
- Negrato, C. A., Tarzia, O., Jovanovič, L., & Chinellato, L. E. M. (2013). Periodontal disease and diabetes mellitus. *Journal of Applied Oral Science*, 21(1), 1-12. doi: 10.1590/1678-7757201302106.
- Nelson, R. G., Shlossman, M., Budding, L. M., Pettitt, D. J., Saad, M. F., Genco, R. J., & Knowler, W. C. (1990). Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes care*, 13(8), 836-840. doi: 10.2337/diacare.13.8.836.
- Ochoa, S. P., Ospina, C. A., Colorado, K. J., Montoya, Y. P., Saldarriaga, A. F., Miranda Galvis, M., ... & Botero, J. E. (2012). Periodontal condition and tooth loss in diabetic patients. *Biomedica*, 32(1), 52-59. ISSN 0120-4157.

- Ohlrich, E. J., Cullinan, M. P., & Leichter, J. W. (2010). Diabetes, periodontitis, and the subgingival microbiota. *Journal of oral microbiology*, 2(1), 5818. doi: 10.3402/jom.v2i0.5818.
- Pacios, S., Kang, J., Galicia, J., Gluck, K., Patel, H., Ovaydi-Mandel, A., ... & Graves, D. T. (2012). Diabetes aggravates periodontitis by limiting repair through enhanced inflammation. *The FASEB Journal*, 26(4), 1423-1430. doi: 10.1096/fj.11-196279.
- Peng, C.H., Yang, Y.S., KC, Chan, Kornelius, E., Chiou, J.Y. (2017). Periodontal and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study. May 1; 56 (9): 1015-1021. doi: 10.2169 / internalmedicine.56.7322.
- Popławska-Kita, A., Siewko, K., Szpak, P., Król, B., Telejko, B., Klimiuk, P. A., ... & Szelachowska, M. (2014). Association between type 1 diabetes and periodontal health. *Advances in medical sciences*, 59(1), 126-131.
- Pradhan, L., Nabzdyk, C., Andersen, N. D., LoGerfo, F. W., & Veves, A. (2009). Inflammation and neuropeptides: the connection in diabetic wound healing. *Expert reviews in molecular medicine*, 11(2) doi:10.1017/S1462399409000945.
- Pranckeviciene, A., Siudikiene, J., Ostrauskas, R., & Machiulskiene, V. (2014). Severity of periodontal disease in adult patients with diabetes mellitus in relation to the type of diabetes. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 158(1), 117-123. doi: 10.5507/bp.2013.098.
- Preshaw, P. M., Foster, N. & Taylor, J. J. (2007) Cross-susceptibility between periodontal disease and type 2 diabetes mellitus: an immunobiological perspective. *Periodontology 2000* 45, 138–157.
- Preshaw, P. M., Alba, A. L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K., & Taylor, R. (2012). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*, 55(1), 21-31. doi: 10.1007/s00125-011-2342-y.
- Preshaw, P. M., Alba, A. L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K. & Taylor, R. (2012) Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 55, 21–31.

- Preshaw, P. M. & Taylor, J. J. (2011) How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *Journal of Clinical Periodontology* 38 (Suppl 11), 60–84.
- Preshaw, P.M. (2008). Diabetes and periodontal disease. *International Dental Journal*; 58(4 s1), 237-243. doi: 10.1922/IDJ_1986Preshaw07.
- Saini, R., Saini, S., & Sugandha, R. S. (2011). Periodontal disease: The sixth complication of diabetes. *Journal of family and community medicine*, 18(1), 31. doi: 10.4103/1319-1683.78636.
- Sakalauskiene, J., Kubilius, R., Gleiznys, A., Vitkauskiene, A., Ivanauskiene, E., & Šaferis, V. (2014). Relationship of clinical and microbiological variables in patients with type 1 diabetes mellitus and periodontitis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 20, 1871-1877. doi: 10.12659/MSM.890879.
- Sanz, M., Ceriello, A., Buyschaert, M., Chapple, I., Demmer, R. T., Graziani, F., ... & Mathur, M. (2018). Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Journal of clinical periodontology*, 45(2), 138-149. doi: 10.1016 / j.diabres.2017.12.001.
- Silva, J. A. F., Lorencini, M., Reis, J. R. R., Carvalho, H. F., Cagnon, V. H. A., & Stach-Machado, D. R. (2008). The influence of type I diabetes mellitus in periodontal disease induced changes of the gingival epithelium and connective tissue. *Tissue and Cell*, 40(4), 283-292. doi: 10.1016/j.tice.2008.02.002.
- Silva-Boghossian, C. M., Orrico, S. R. P., Gonçalves, D., Correa, F. O. B., & Colombo, A. P. V. (2014). Microbiological changes after periodontal therapy in diabetic patients with inadequate metabolic control. *Brazilian oral research*, 28(1), 1-9. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2014.vol28.0007.
- Simpson, T.C., Weldon, J.C., Worthington, H.V., Needleman, I., Wild, S.H., Moles, D.R., et al . (2015) Treatment of Periodontal Disease for Glycaemic Control in People with

Diabetes Mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews , 6, CD004714. Doi: 10.1002/14651858.cd004714.pub3.

Simpson, T. C., Needleman, I., Wild, S. H., Moles, D. R., & Mills, E. J. (2010). Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews, (5). doi: 10.1002/14651858.CD004714.pub2.

Singh, S., Kumar, V., Kumar, S. and Subbappa, A. (2008) The Effect of Periodontal Therapy on the Improvement of Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Clinical Trial. International Journal of Diabetes in Developing Countries , 28, 38-44.

Skyler, J. S. (2014). Characterizing subgroups of type 1 diabetes. Diabetes, 63(11), 3578-3580. doi: 10.2337/db14-1160.

Schmidt, A.M. , Weidman, E. , Lalla, E. , Yan, S.D. , Hori, O. , Cao, R. , Brett, J.G. & Lamster, I.B. (1996) Advanced glycation and products (AGEs) induce oxidant stress in the gingival tissue: a potencial mechanism underlying accelerad periodontal disease associated with diabetes. Journal of Periodontal Research 31 , 508 - 515 .

Soory, M. (2010). Chronic periodontitis as a risk marker for systemic diseases with reference to cardiometabolic disorders: common pathways in their progression. Immunology and Immunogenetics Insights, 2, III-S5795. doi: 10.4137 / iii.s5795.

Soskolne, W. A., & Klinger, A. (2001). The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. Annals of Periodontology, 6(1), 91-98.

Southerland, J. H., Taylor, G. W., Moss, K., Beck, J. D., & Offenbacher, S. (2006). Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease. Periodontology 2000, 40(1), 130-143. doi: 10.1111/j.1600-0757.2005.00138.x.

- SOUSA, J. N. L., de Medeiros NÓBREGA, D. R., & Araki, A. T. (2014). Perfil e percepção de diabéticos sobre a relação entre diabetes e doença periodontal. *Rev Odontol UNESP*, 43(4), 265-272. Doi 10.1590/rou.2014.042.
- Stanko, P., & Holla, L.I., (2014). Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 158(1), 35-38. doi: 10.5507/bp.2014.005.
- Steffens, J. P., & Marcantonio, R. A. C. (2018). Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-implantares 2018: guia Prático e Pontos-Chave. *Revista de Odontologia da UNESP*, 47(4), 189-197. doi: 10.1590/1807-2577.04704.
- Steffens, J.P., Reinke, S.M.G., Munoz, M.A., Santos, F.A. & Pilatti, G.L. (2010). Influencia de la enfermedad periodontal en el control metabólico de pacientes com diabetes mellitus tipo2: revisión de la literatura. *Revista médica de Chile*, 138(9), 1172-1178. doi: 10.4067/S0034-98872010000900014.
- Stratton, I.M., Adler, A.I., Neil, H.A., Matthews, D.R., Manley, S.E., Cull, C.A., et al. (2000) Association of Glycaemia with Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (UKPDS 35): Prospective Observational Study. *British Medical Journal* , 321, 405- 412 . doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405.
- Takeda, M., Ojima, M., Yoshioka, H., Inaba, H., Kogo, M., Shizukuishi, S., Nomura, M. & Amano, A. (2006) Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. *Journal of Periodontology* 77, 15–20.
- Tan, W. C., Tay, F. B., & Lim, L. P. (2006). Diabetes as a risk factor for periodontal disease: current status and future considerations. *Annals-Academy of Medicine Singapore*, 35(8), 571-581.
- Taylor, G. W., Burt, B. A., Becker, M. P., Genco, R. J., Shlossman, M., Knowler, W. C., & Pettitt, D. J. (1996). Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of periodontology*, 67(Suppl. 10), 1085-1093.

- Taylor, J. J., Preshaw, P. M., & Lalla, E. (2013). A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *Journal of clinical periodontology*, 40, S113-S134. doi: 10.1111/jcpe.12059.
- Taylor, G.W. (2001). Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiological perspective (2001). *Ann Periodontol*.Dec,6(1),99-112.doi: 10.1902/annals.2001.6.1.99.
- Teeuw, W. J., Gerdes, V. E., & Loos, B. G. (2010). Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*, 33(2), 421-427. doi: 10.2337/dc09-1378.
- Teshome, A., & Yitayeh, A. (2017). The effect of periodontal therapy on glycemic control and fasting plasma glucose level in type 2 diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *BMC oral health*, 17(1), 31. doi: 10.1186/s12903-016-0249-1.
- Teufer, B., Sommer, I., Nussbaumer-Streit, B., Titscher, V., Bruckmann, C., Klerings, I., & Gartlehner, G. (2019). Screening for periodontal diseases by non-dental health professionals: a protocol for a systematic review and overview of reviews. *Systematic reviews*, 8(1), 61. doi: 10.1186/s13643-019-0977-9.
- Thomas, B., Prasad, B. R., Kumari, N. S., Radhakrishna, V., & Ramesh, A. (2019). A comparative evaluation of the micronutrient profile in the serum of diabetes mellitus Type II patients and healthy individuals with periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 23(1), 12-20. doi: 10.4103/jisp.jisp 398 18.
- Tonetti, M.S., Van Dyke, T.E.(2013) Periodontitis and artherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *JPeriodontol*. Apr;84(4-s):S24-S29. doi: 10.1902 / jop.2013.1340019.
- Tozzi, M.M., Correia, T.M., Cunha-Correia, A.S., Okamoto, A.C., Ranieri, R.V., Schweitzer, C.M. & Gaetti-Jardim, J.R. (2014). Diabetes e doenças periodontais: influência recíprocas. *Arch Health Invest*. 3(Spec Iss 3): 67-68.

- Tsai, C., Hayes, C. and Taylor, G.W. (2002). Glycemic Control of Type 2 Diabetes and Severe Periodontal Disease in the US Adult Population. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 30(3), 182-192.
- Tse, S. Y. (2018). Diabetes mellitus and periodontal disease: awareness and practice among doctors working in public general out-patient clinics in Kowloon West Cluster of Hong Kong. *BMC family practice*, 19(1), 199. doi: 10.1186/s12875-018-0887-2.
- Tunes, R. S., Foss-Freitas, M. C., & Nogueira-Filho, G. D. R. (2010). Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *J Can Dent Assoc*, 76(35), 1-7.
- Um, Y. J., Jung, U. W., Kim, C. S., Bak, E. J., Cha, J. H., Yoo, Y. J., & Choi, S. H. (2010). The influence of diabetes mellitus on periodontal tissues: a pilot study. *Journal of periodontal & implant science*, 40(2), 49-55. doi: 10.5051/jpis.2010.40.2.49.
- Winning, L., Patterson, C. C., Neville, C. E., Kee, F., & Linden, G. J. (2017). Periodontitis and incident type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Journal of clinical periodontology*, 44(3), 266-274. doi: 10.1111/jcpe.12691.
- Wu, Y., Xiao, E. & Graves, D.T. (2015). Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *International Journal of Oral Science*, 7, 63–72. doi: 10.1038/ijos.2015.2.
- Yan, S. F., Ramasamy, R. & Schmidt, A. M. (2009) Receptor for AGE (RAGE) and its ligands-cast into leading roles in diabetes and the inflammatory response. *Journal of Molecular Medicine (Berl)* 87, 235–247.
- Yoon, M. S., Jankowski, V., Montag, S., Zidek, W., Henning, L., Schluter, H., Tepel, M. & Jankowski, J. (2004) Characterisation of advanced glycation endproducts in saliva from patients with diabetes mellitus. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 323, 377–381.
- Zhou, X., Zhang, W., Liu, X., Zhang, W., & Li, Y. (2015). Interrelationship between diabetes and periodontitis: role of hyperlipidemia. *Archives of Oral Biology*, 60(4), 667-674. doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.11.008.