

Diabetes Mellitus e Doença Periodontal

Diabetes Mellitus and Periodontal Disease

M. Costa Neves^{1,6}, J. S. Neves^{1,2,3}, M. Gouveia¹, F. Estevinho^{1,5}, P. Subtil^{1,4}, J. Leite-Moreira¹

1 - Associação Portuguesa de Medicina Dentária Hospitalar (APMDH)/Unidade Móvel de Estomatologia e Medicina Dentária (UMEMD), Porto, Portugal.

2 - Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.

3 - Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

4 - Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal.

5 - Serviço de Oncologia, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal.

6 - Serviço de Medicina Dentária, Trofa Saúde Hospital, Vila Real, Portugal.

Resumo

A diabetes é uma das principais causas de mortalidade e morbilidade a nível mundial, associando-se a complicações micro e macro vasculares. A diabetes associa-se também a um aumento marcado do risco de doença periodontal, principalmente quando o controlo glicémico não é adequado. A relação entre diabetes *mellitus* e doença periodontal parece ser bidirecional, com a doença periodontal a poder também contribuir para um impacto negativo no controlo glicémico. A doença periodontal promove um descolamento gengival levando a perda de suporte ligamentar, recessão gengival e perda óssea. O diagnóstico da periodontite crónica baseia-se principalmente numa avaliação médico-dentária. Feito o diagnóstico, devem ser removidos todos os fatores etiológicos presentes e corrigir fatores de risco. O controlo da infeção deve ser uma prioridade. A destarização é habitualmente o primeiro procedimento, podendo ser necessário outros procedimentos incluindo cirurgia periodontal. Tratamentos adjuvantes incluem o uso de agentes tópicos e antibioterapia sistémica. O tratamento da doença periodontal, leva a uma diminuição dos mediadores pró-inflamatórios sistémicos podendo contribuir desta forma para um melhor controlo glicémico. Em conclusão, a doença periodontal é uma importante complicação associada à diabetes, devendo o seu diagnóstico precoce e tratamento ser uma prioridade em todos os doentes com diabetes.

Palavras-chave: diabetes; doença periodontal; complicações crónicas da diabetes; inflamação; periodontite

Abstract

Diabetes is one of the main causes of mortality and morbidity worldwide, being associated with micro and macrovascular complications. Diabetes is also associated with a marked increase in the risk of periodontal disease, especially when there is no adequate glycemic control. The relationship between diabetes *mellitus* and periodontal disease appears to be bidirectional, with periodontal disease also contributing for a negative impact on glycemic control. Periodontal disease promotes gingival detachment leading to loss of ligament support, gingival recession and bone loss. The diagnosis of chronic periodontitis is made by a medical-dental evaluation. When the diagnosis is made, all the etiological factors must be eliminated and the risk factors must be corrected. Infection control should be a priority. The removal of plaque and calculus deposits is usually the first procedure. Other procedures including periodontal surgery may also be indicated. Adjuvant treatments, like topical agents and systemic antibiotic therapy may also be used. The treatment of periodontal disease leads to a decrease in pro-inflammatory mediators which may improve glycemic control. In conclusion, periodontal disease is an important complication associated with diabetes, and its early diagnosis and treatment must be a priority in all patients with diabetes.

Keywords: diabetes; periodontal disease; chronic complications of diabetes; inflammation; periodontitis

CORRESPONDÊNCIA

Marta Costa Neves
Associação Portuguesa de Medicina Dentária Hospitalar (APMDH) /
Unidade Móvel de Estomatologia e Medicina Dentária (UMEMD).
Estrada Interior da Circunvalação nº 6657
4200-172 Porto
Telef./Phone: +351 225 492 423
E-mail: martarcostaneves@gmail.com

Recebido/Received: 17/02/2019; Aceite/Accepted: 22/05/2019.

> INTRODUÇÃO

A diabetes é um problema global, sendo uma das principais causas de mortalidade e morbilidade a nível mundial. ⁽¹⁾ Segundo o Observatório Nacional da Diabetes em 2015, Portugal tinha uma percentagem de 13,3% de indivíduos com diabetes entre os 20 e os 79 anos de idade. ⁽²⁾ Em países desenvolvidos, a diabetes é a principal causa de cegueira, de doença renal terminal e de amputação não-traumática do membro inferior. ⁽³⁾ É também

responsável por um aumento do risco de doença aterosclerótica aumentando significativamente o risco de acidente vascular cerebral e enfarte agudo do miocárdio. ⁽⁴⁾ A diabetes associa-se também a um aumento marcado do risco doença periodontal. Pela sua importância, a doença periodontal tem sido denominada como a "sexta complicação da diabetes". ⁽⁵⁾

A doença periodontal é uma doença comum que afeta os tecidos e que compromete a estrutura de suporte dentário (gengiva, ligamento periodontal e osso alveolar). Esta é classificada como gengivite ou periodontite sendo que se distingue pelo envolvimento do osso alveolar que ocorre na periodontite e não na gengivite. ⁽⁶⁾

A doença periodontal pode também associar-se significativamente a outras patologias nomeadamente patologias cardiovasculares e pulmonares. ^(7, 8)

De acordo com o Estudo de Prevalência de Doenças Orais da Direção Geral de Saúde (DGS), a prevalência da periodontite em Portugal em 2015 era de 10,8% nos adultos e 15,3% nos idosos. ⁽⁹⁾ Vários estudos epidemiológicos têm identificado claramente que a diabetes aumenta o risco de desenvolver doença periodontal principalmente quando o controlo glicémico não é adequado. ^(10, 11)

> FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA PERIODONTAL

O periodonto é uma estrutura constituída por gengiva, ligamento periodontal, cimento radicular e osso alveolar, e tem como função o suporte das peças dentárias no tecido ósseo mantendo assim a integridade da superfície da mucosa mastigatória da cavidade oral.

A doença periodontal tem uma etiologia bacteriana. A cavidade oral possui uma flora bacteriana vasta e, contrariamente a muitas outras doenças infecciosas, a doença periodontal parece estar relacionada com o crescimento dos microrganismos comensais e não com um agente patogénico exógeno. ⁽¹²⁾

O espaço entre a margem gengival e o ponto onde a gengiva se encontra com a superfície do dente é chamado sulco gengival. Este é colonizado por diversas bactérias formando o biofilme ou placa dentária. Num periodonto saudável, os microrganismos presentes são essencialmente gram-positivos como os *Streptococcus sanguinis* e *Actinomyces spp.* Na gengivite, a flora subgengival é predominantemente constituída por bacilos anaeróbios gram-negativos sendo a *Prevotella intermedia* a bactéria isolada mais predominante. ⁽¹³⁾

Quando se estabelece a periodontite, a flora torna-se ainda mais complexa com microrganismos como a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromo-*

nas gingivalis, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, e *Tannerella forsythensis*. ⁽¹⁴⁾

O tártaro é o resultado da mineralização da placa dentária. Este promove a retenção de biofilme bacteriano e dificulta a resolução da inflamação. O tártaro não é removível pela escovagem ou pelo uso de fio dentário sendo necessária a realização de procedimentos como a destartarização para a sua remoção.

Na periodontite, as várias bactérias vão promover o desenvolvimento de um processo inflamatório que vai provocar um aumento do sulco gengival e poderá levar à formação de uma bolsa periodontal. Este processo vai desencadear um descolamento da gengiva levando a perda de suporte ligamentar, perda óssea e a recessão gengival. ⁽¹⁵⁾

A inflamação gengival traduz um estado intermédio entre a saúde oral e a periodontite. ⁽¹⁶⁾

Os fatores de risco da doença periodontal estão divididos entre aqueles que podem ser modificados, como o tabagismo, a diabetes *mellitus*, a obesidade, o alcoolismo, a osteoporose e o *stress*, e aqueles que não podem ser modificados, como o género, a etnia, a idade e os fatores genéticos. ⁽¹⁷⁾

> MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DA DOENÇA PERIODONTAL

O primeiro desafio na abordagem à doença periodontal é um diagnóstico correto e atempado uma vez que a perda óssea e de tecido é irreversível. O diagnóstico é particularmente difícil, uma vez que numa fase inicial os doentes não apresentam dor e raramente procuram cuidados de saúde por este motivo. É comum os doentes atingirem graus avançados de severidade da doença antes desta ser identificada. As características clínicas da periodontite crónica incluem eritema e alteração da textura gengival, sangramento gengival, destruição das estruturas de suporte dentário, recessão da gengiva marginal expondo a raiz dentária e aumentado a mobilidade dentária, podendo levar a perda das peças dentárias. ⁽¹⁸⁾

Apesar de a doença periodontal ser tipicamente indolor, a dor pode surgir com exacerbações agudas devido a abscessos ou movimentos dentários causados pelo enfraquecimento dos tecidos de suporte. ⁽¹⁹⁾

O diagnóstico da periodontite crónica baseia-se principalmente numa avaliação médico-dentária que inclui a avaliação do nível de inserção gengival, o sangramento à sondagem, a profundidade da bolsa periodontal e os achados radiográficos da cavidade oral. ⁽²⁰⁾ Além disso, esta avaliação deve ser repetida regularmente em con-

sultas de medicina dentária de forma a monitorizar a evolução da doença e otimizar o tratamento. ⁽²¹⁾ Estes parâmetros clínicos só permitem avaliar a extensão e a gravidade da doença atual, não existindo métodos adequados de prever a atividade futura da doença. ⁽²²⁾

A periodontite caracteriza-se por levar a mau hálito que não desaparece, eritema gengival, gengivas inflamadas e sangrantes, dor gengival, perda de dentes, sensibilidade dentária, e recessão gengival. ⁽⁶⁾

> IMPACTO DA DIABETES NA CAVIDADE ORAL E DOENÇA PERIODONTAL

A diabetes associa-se a um aumento do risco de múltiplas complicações na cavidade oral. Entre as complicações na cavidade oral destacam-se um maior risco de cáries, ⁽²³⁾ disfunção das glândulas salivares e xerostomia, ⁽²⁴⁾ língua geográfica, ⁽²⁵⁾ infeções odontogénicas e infeções fúngicas ⁽²⁶⁻²⁸⁾ e doença periodontal.

Pela sua importância, a doença periodontal é frequentemente denominada como a “*sexta complicação da diabetes*”. ⁽²⁹⁾ Doentes com diabetes apresentam um risco três vezes superior de doença periodontal comparativamente à população sem diabetes. ⁽¹⁰⁾ Sabe-se que o risco aumentado de doença periodontal existe tanto em doentes com diabetes tipo 1 como com diabetes tipo 2. ⁽³⁰⁾ Adicionalmente, a doença periodontal apresenta habitualmente maior gravidade em doentes com diabetes comparativamente a doentes sem diabetes. ⁽³¹⁾

O mau controlo glicémico em doentes com diabetes tem sido associado a um mau estado dos tecidos periodontais. Há uma associação entre o perfil glicémico e a perda do ligamento periodontal, sendo que em doentes com um mau controlo glicémico esta perda vai ser superior à apresentada por doentes com diabetes e bom controlo glicémico ou doentes sem diabetes. ^(32, 33)

Dois dos principais mecanismos pelos quais a diabetes afeta negativamente a saúde do periodonto, são o facto de esta reduzir a renovação dos tecidos periodontais e enfraquecer os mecanismos de defesa imunológica. ⁽³⁴⁾

Os doentes com diabetes apresentam uma maior produção de citocinas pró-inflamatórias que levam à destruição dos tecidos periodontais e uma menor capacidade de eliminar os agentes patogénicos da periodontite por apresentarem várias alterações imunológicas. ⁽³⁵⁾

Doentes com diabetes apresentam frequentemente alterações da flora microbiana oral com aumento da quantidade de microrganismos das espécies *Capnocytophaga*, *Vibrios anaeróbios* e *Actinomyces*, e redução das espécies *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, e *actinomy cetemcomitans*. ⁽³⁶⁾ Os doentes com diabetes

possuem níveis elevados de AGEs (produtos de glicação avançada) no periodonto quando comparados com doentes sem diabetes. ⁽³⁷⁾ A interação dos AGEs com o colagénio, levam à produção de macromoléculas que são altamente estáveis e resistentes à degradação enzimática, ⁽³⁸⁾ com redução da renovação dos tecidos do ligamento periodontal.

De acordo com a *International Diabetes Federation* (IDF), todos os doentes com diabetes devem ter pelo menos uma consulta anual com o médico dentista, devem receber indicações relativamente a cuidados de higiene oral e relativamente à importância da deteção precoce de doenças da cavidade oral como forma de evitar a progressão da doença periodontal e outras complicações relacionadas com a diabetes. ⁽³⁹⁾

> TRATAMENTO DA DOENÇA PERIODONTAL

Uma vez feito o diagnóstico, devem ser removidos todos os fatores etiológicos presentes e corrigir os possíveis fatores de risco, como a má higiene oral, o tabagismo e a diabetes *mellitus* descontrolada. Como os fatores de risco modificáveis estão dependentes em parte da colaboração do doente, o sucesso do tratamento da periodontite crónica depende muito da capacidade de motivar o doente para o tratamento e para as mudanças comportamentais. ⁽¹⁹⁾ Em todos os casos, o doente deverá melhorar a higiene oral com realização de escovagem duas a três vezes por dia e com o uso de fio dentário. Na presença de infeção ativa, o mais importante no tratamento é conseguir um adequado controlo da infeção. A destartarização é habitualmente o primeiro procedimento realizado na doença periodontal com o objetivo de remover o tártaro e placa bacteriana. Poderá ainda haver indicação para a realização de raspagem e alisamento radicular e na presença de bolsas profundas poderá ser necessária a realização de cirurgia periodontal. ⁽⁴⁰⁾ Tratamentos adjuvantes à remoção mecânica de tártaro e placa incluem o uso de agentes tópicos como a doxiciclina ou a clorexidina tópica. Antibióticos sistémicos, como a amoxicilina ou o metronidazol, poderão ser necessários na presença de abscessos, nos casos mais graves ou na periodontite ulcerativa necrosante. ⁽⁴¹⁾ Uma dose baixa de doxiciclina pode ser prescrita durante 3 a 9 meses, com o objetivo de inibir a atividade da colagenase e a destruição adicional do tecido conjuntivo ou osso alveolar. ⁽⁴²⁾ Nesta dose, os níveis sistémicos atingidos não são suficientes para terem efeitos bactericidas. Os tratamentos sistémicos são habitualmente reservados para doentes com perda ligamentar mesmo após um tratamento adequa-

do com abordagens convencionais ou em doentes com formas mais agressivas da doença. ⁽⁴³⁾

> IMPACTO DA DOENÇA PERIODONTAL NO CONTROLO GLICÉMICO

A relação entre diabetes *mellitus* e doença periodontal parece ser bidirecional. ⁽³⁴⁾ Se por um lado a diabetes é um dos principais fatores de risco para doença periodontal, por outro a doença periodontal poderá também ter um impacto negativo no controlo glicémico. As doenças inflamatórias podem deteriorar o controlo glicémico por promoverem resistência à insulina, sendo também este o mecanismo proposto para a associação entre doença periodontal e agravamento do controlo glicémico na diabetes. O tratamento da doença periodontal, leva a uma diminuição dos mediadores pró-inflamatórios sistémicos podendo contribuir desta forma para um melhor controlo glicémico. ^(32, 44-47) Num estudo aleatorizado com 264 doentes com periodontite moderada a severa, o tratamento periodontal intensivo (incluindo raspagem radicular e cirurgia periodontal a cada 3 meses) levou a uma HbA1c 0,6% inferior após 1 ano de tratamento comparativamente ao grupo em tratamento periodontal de controlo (destartarização e polimento a cada 3 meses). ⁽⁴⁸⁾ Uma meta-análise recente de estudos aleatorizados, sugere que o tratamento da doença periodontal se associa a uma redução média de 0,48% (0,18-0,78%) de HbA1c após 3 meses de seguimento e 0,53% (0,24-0,81%) no final do período de intervenção. ⁽⁴⁹⁾ Apesar de a maioria dos estudos publicados sugerir uma melhoria do controlo glicémico com o tratamento da doença periodontal, um estudo aleatorizado de tratamento não cirúrgico de doença periodontal que incluiu 514 indivíduos não demonstrou benefício com o tratamento da doença periodontal. O nível inicial de HbA1c da população (HbA1c inicial 7,8%), uma baixa eficácia do tratamento periodontal realizado e o facto da população apresentar uma obesidade significativa (IMC médio 34 kg/m²) poderão ter contribuído para a ausência de benefício do tratamento. ⁽⁵⁰⁾ O benefício de reduzir o estímulo pró-inflamatório da doença periodontal em doentes com obesidade poderá ser menor comparativamente à restante população, por estes manterem o estímulo pró-inflamatório sistémico relacionado com a obesidade, particularmente em doentes com obesidade mórbida. ⁽⁵⁰⁾ Por outro lado, os efeitos benéficos do tratamento da doença periodontal poderão em parte depender do controlo prévio da diabetes *mellitus* e da gravidade da doença periodontal. Num estudo que incluiu doentes com HbA1c média inicial de

9,7% na África Subsariana, o tratamento da doença periodontal melhorou significativamente o controlo glicémico com uma redução atribuível de HbA1c de 2,2%. ⁽⁵¹⁾ No estudo Hiroshima, os benefícios do tratamento da doença periodontal no controlo glicémico dependeram dos níveis de inflamação sistémica avaliados pela proteína C-reativa de alta sensibilidade. O benefício foi observado apenas no grupo com níveis mais elevados de proteína C-reativa submetido a tratamento com anti-bioterapia e desbridamento. ⁽⁵²⁾

Os doentes com doença periodontal apresentam também uma maior prevalência das várias complicações crónicas associadas à diabetes. ⁽⁵³⁾ Assim, doentes com patologia periodontal deverão ser avaliados relativamente à presença de outras complicações crónicas da diabetes, e doentes com complicações microvasculares ou macrovasculares deverão também ser mais cuidadosamente avaliados relativamente à presença de doença periodontal.

> CONCLUSÃO

Em conclusão, a doença periodontal é uma importante complicação associada à diabetes. Existe uma relação bidirecional entre a diabetes e a doença periodontal sendo que o mau controlo glicémico pode ter consequências adversas importantes na cavidade oral e uma má condição da cavidade oral pode contribuir para uma maior dificuldade no controlo glicémico. É importante sensibilizar os clínicos e os doentes para a importância desta patologia de forma a que a prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado da doença periodontal sejam uma prioridade em todos os doentes com diabetes. <

Conflito de interesses/Conflict of interests:

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesses./The authors declare that there is no conflict of interest.

Patrocínios/Sponsorships:

Não foram obtidos patrocínios para este trabalho./No sponsorship was obtained for this work.

BIBLIOGRAFIA

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 138: 271-281.
2. Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2015 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes – Parte I. *Revista Portuguesa de Diabetes.* 2015; 12: 40-48.

3. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical Diabetes*. 2008; 26: 77 -82.
4. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 588-597.
5. Bascones-Martinez A, Gonzalez-Febles J, Sanz-Esporrin J. Diabetes and periodontal disease. Review of the literature. *Am J Dent*. 2014; 27: 63-67.
6. Laudendach JM, Simon Z. Common dental and periodontal diseases: evaluation and management. *Med Clin North Am*. 2014; 98: 1239-1260.
7. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol*. 1996; 67: 1103-1113.
8. Hayes C, Sparrow D, Cohen M, Vokonas PS, Garcia RI. The association between alveolar bone loss and pulmonary function: the VA Dental Longitudinal Study. *Ann Periodontol*. 1998; 3: 257-261.
9. Calado R, Ferreira CS, Nogueira P, Melo P. III Estudo Nacional de Prevalência das Doenças Orais. Direção-Geral da Saúde (DGS) 2015.
10. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2007; 44: 127-153.
11. Costa M, Gouveia M, Moura S, Oliveira S, Guerra J, Estevinho F, et al. Incidência e caracterização da doença periodontal numa população de doentes com diabetes *mellitus*. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2017; 12(1) Suppl: 59.
12. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 1997; 14: 112-143.
13. Johnson TC, Reinhardt RA, Payne JB, Dyer JK, Patil KD. Experimental gingivitis in periodontitis-susceptible subjects. *J Clin Periodontol*. 1997; 24: 618-625.
14. Lopez R, Dahlen G, Retamales C, Baelum V. Clustering of subgingival microbial species in adolescents with periodontitis. *Eur J Sci*. 2011; 119: 151-150.
15. Moore WE, Moore LV. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 1994; 5: 66-67.
16. Tanner A, Maiden MF, Macuch PJ, Murray LL, Kent RL, Jr. Microbiota of health, gingivitis, and initial periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1998; 25:85-98.
17. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res*. 2012; 91: 914-920.
18. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2001; 25: 8-20.
19. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17038.
20. American Academy of Periodontology Task Force Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2015; 86: 835-838.
21. Stathopoulou PG, Buduneli N, Kinane DF. Systemic Biomarkers for Periodontitis. *Current Oral Health Reports*. 2015; 2: 218-226.
22. Haffajee AD, Socransky SS, Goodson JM. Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity. *J Clin Periodontol*. 1983; 10: 257-265.
23. Latti BR, Kalburge JV, Birajdar SB, Latti RG. Evaluation of relationship between dental caries, diabetes mellitus and oral microbiota in diabetics. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018; 22: 282.
24. Chavez EM, Borrell LN, Taylor GW, Ship JA. A longitudinal analysis of salivary flow in control subjects and older adults with type 2 diabetes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001; 91: 166-173.
25. Saini R, Al-Maweri SA, Saini D, Ismail NM, Ismail AR. Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 89: 320-326.
26. Huang TT, Liu TC, Chen PR, Tseng FY, Yeh TH, Chen YS. Deep neck infection: analysis of 185 cases. *Head Neck*. 2004;26: 854-860.
27. Cardoso AS, Mitchell DF. Progression of pulpitis to necrosis and periapical disease in deciduous and permanent teeth of monkeys. *J Dent Res*. 1971; 50: 934-938.
28. Newman HN. Focal infection. *J Dent Res*. 1996; 75: 1912-1919.
29. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993; 16: 329-334.
30. Albert DA, Ward A, Allweiss P, Graves DT, Knowler WC, Kunzel C, et al. Diabetes and oral disease: implications for health professionals. *Ann N Y Acad Sci*. 2012; 1255: 1-15.
31. Daniel R, Gokulanathan S, Shanmugasundaram N, Lakshmi-gandhan M, Kavin T. Diabetes and periodontal disease. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012; 4: S280-282.
32. Mealey BL. Periodontal disease and diabetes. A two-way street. *J Am Dent Assoc*. 2006; 137 Suppl: 26s-31s.
33. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J Periodontol*. 1998; 69: 76-83.
34. Weinspach K, Staufienbiel I, Memenga-Nicksch S, Ernst S, Geurtsen W, Gunay H. Level of information about the relationship between diabetes mellitus and periodontitis - results from a nationwide diabetes information program. *Eur J Med Res*. 2013; 18:6.
35. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol*. 2006; 77:1289-1303.
36. Miller LS, Manwell MA, Newbold D, Reding ME, Rasheed A, Blodgett J, Kornman KS. The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: a report of 9 cases. *J Periodontol*. 1992; 63: 843-848.
37. Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R, Brett

- JG, Lamster IB. Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontol Res.*1996; 31: 508-515.
38. Monnier VM, Glomb M, Elgawish A, Sell DR. The mechanism of collagen cross-linking in diabetes: a puzzle nearing resolution. *Diabetes.*1996; 45 Suppl 3: S67-72.
39. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. IDF Guideline on oral health for people with diabetes. 2009.
40. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontol* 2000.2013; 62: 218-231.
41. Zandbergen D, Slot DE, Niederman R, Van der Weijden FA. The concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole compared to scaling and root planing alone in treating periodontitis: a systematic review. *BMC Oral Health.* 2016; 16: 27.
42. Ozmeric N, Gokmenoglu C. Chemical inhibition of matrix metalloproteinases for periodontal treatment. *Clinical Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Drugs.* 2015; 2: 21-26.
43. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 2002; 29 Suppl 3: 136-159; discussion 160-132.
44. Gurav AN. Periodontal therapy - an adjuvant for glycemic control. *Diabetes Metab Syndr.* 2012; 6: 218-223.
45. Marcaccini AM, Meschiari CA, Zuardi LR, de Sousa TS, Taba M, Jr, Teofilo JM, et al. Gingival crevicular fluid levels of MMP-8, MMP-9, TIMP-2, and MPO decrease after periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 2010; 37: 180-190.
46. Marcaccini AM, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MC, de Souza AM, Faccioli LH, Tanus-Santos JE, Novaes AB, Gerlach RF. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *J Periodontol.* 2009; 80: 594-602.
47. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis.* 2008; 14: 191-203.
48. D'Aiuto F, Gkraniias N, Bhowruth D, Khan T, Orlandi M, Suvan J, et al. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 954-965.
49. Teshome A, Yitayeh A. 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.* 2016; 17: 31.
50. Borgnakke WS, Chapple IL, Genco RJ, Armitage G, Bartold PM, D'Aiuto F, et al. The multi-center randomized controlled trial (RCT) published by the journal of the American Medical Association (JAMA) on the effect of periodontal therapy on glycated hemoglobin (HbA1c) has fundamental problems. *J Evid Based Dent Pract.*2014; 14: 127-132.
51. Tsoibngny-Tsague NF, Lontchi-Yimagou E, Nana ARN, Tankeu AT, Katte JC, Dehayem MY, Bengondo CM, Sobngwi E. Effects of nonsurgical periodontal treatment on glycated haemoglobin on type 2 diabetes patients (PARODIA 1 study): a randomized controlled trial in a sub-Saharan Africa population. *BMC Oral Health.*2018; 18: 28.
52. Munenaga Y, Yamashina T, Tanaka J, Nishimura F. Improvement of glycated hemoglobin in Japanese subjects with type 2 diabetes by resolution of periodontal inflammation using adjunct topical antibiotics: results from the Hiroshima Study. *Diabetes Res Clin Pract.*2013; 100: 53-60.
53. Graziani F, Gennai S, Solini A, Petrini M. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol.*2018; 45: 167-187.