

A complexa relação entre diabetes mellitus e doenças periodontais

The complex relationship between diabetes mellitus and periodontal disease

Kevan Guilherme Nóbrega Barbosa¹

Correspondência: kevanguilherme@gmail.com

Submetido: 24/08/2012 Aceito: 09/12/2012

RESUMO

Inúmeros estudos na literatura têm identificado que o diabetes mellitus pode influenciar a cavidade bucal, principalmente com alterações periodontais. O presente artigo revisou importantes estudos no tema. Foi realizada uma busca no MEDLINE/PubMed utilizando os descritores: "Diabetes Mellitus", "Periodontitis" e "Periodontal Diseases", depois foi estruturada uma divisão didática para facilitar a compreensão de assuntos como: implicações do diabetes na cavidade bucal; evidências epidemiológicas entre diabetes e doença periodontal; relação bidirecional existente; eventos bioquímicos e imunológicos, estudos intervencionais e diabetes gestacional. A partir desta revisão ficaram evidentes as interferências do diabetes mellitus na cavidade bucal, mas a relação contrária ainda é incerta, necessitando de mais estudos sobre os mecanismos imunológicos envolvidos.

PALAVRAS-CHAVE: Doença Periodontal; Diabetes Mellitus; Doença Periodontal e Diabetes Mellitus.

ABSTRACT

Many scientific literature studies have found that diabetes mellitus can influence the oral cavity, mainly with periodontal disorders. The present paper aim to review important issues concerning this subject. A survey in MEDLINE/PubMED was performed using the following descriptors: Diabetes Mellitus, Periodontitis and Periodontal Diseases. A Didactic division was structured to facilitate the understanding of issues such as: Implications of diabetes on oral cavity; epidemiological evidences concern diabetes and periodontal disease; a two-way street, biochemical and immunological events, interventional studies and gestational diabetes. Through this review, the interference of diabetes mellitus on oral cavity was evident. However, the opposite relationship still remains unclear, requiring further investigations about the immunological mechanisms involved.

KEY WORDS: Periodontal Disease; Diabetes Mellitus; Periodontal Disease and Diabetes Mellitus.

¹ Universidade Estadual da Paraíba, Brasil

INTRODUÇÃO

De acordo com a American Diabetes Association (ADA) [1], o diabetes mellitus corresponde a uma doença metabólica caracterizada por uma secreção de insulina deficiente, uma ação deficiente da insulina, ou mesmo uma associação destes dois fatores. A etiologia do diabetes mellitus segundo a ADA não é unifatorial, podendo resultar de um dos seguintes fatores: destruição auto-imune das células β do pâncreas (tipo I), levando a uma deficiência absoluta de insulina; resistência aumentada para insulina (tipo II), levando a uma deficiência relativa; diabetes gestacional, que ocorre principalmente no primeiro trimestre da gestação e outros tipos específicos de diabetes. O diabetes tipo II é mais prevalente do que o tipo I e está associado com a obesidade [1].

Muitas desordens orais têm sido associadas com o diabetes mellitus, como as gengivites e periodontites [2]. Segundo Ship (2003) [3], o diagnóstico do diabetes inclui os sinais e sintomas sistêmicos e orais, em que o Cirurgião-Dentista pode ter um papel decisivo no controle de pacientes diabéticos. Muitos artigos [4,5,6,7] têm revisado o diabetes mellitus como um fator de risco para as doenças periodontais, mostrando a importância que este tema tem gerado na comunidade científica.

Além das manifestações orais do diabetes, alguns autores evidenciaram que a própria infecção periodontal também influencia no diabetes, havendo, portanto, uma relação bidirecional [8].

O presente artigo revisou a complexa relação que existe entre o diabetes mellitus e as doenças periodontais. Para tanto, este artigo realizou uma divisão didática para facilitar a compreensão de assuntos como: implicações do diabetes na cavidade bucal; evidências epidemiológicas entre diabetes e doença periodontal; relação bidirecional existente; eventos bioquímicos e imunológicos, estudos intervencionais e diabetes gestacional.

Foram pesquisados artigos científicos publicados através da base de dados MEDLINE (PubMed: *Cumulative Index Medicus*) que abordassem a relação bidirecional entre doença periodontal e diabetes mellitus. Na pesquisa bibliográfica foram utilizados os descritores em idioma inglês: "*Diabetes Mellitus*", "*Periodontitis*" e "*Periodontal Diseases*". Estes descritores estão contidos no *Medical Subject Headings* (MeSH), sendo utilizado entre cada termo o operador booleano "and". O período de análise dos artigos compreendeu entre 2000-2009. Como critérios de inclusão, era necessário que os artigos envolvessem os seguintes aspectos: epidemiologia, imunologia, intervenções (experimentos) e diabetes gestacional.

REVISÃO DA LITERATURA

Diabetes Mellitus

O diabetes mellitus corresponde a um grupo de desordens metabólicas que apresentam como característica a hiperglicemia. Esta desordem pode se tornar crônica e acometer de forma secundária alguns órgãos a exemplo dos rins, olhos, nervos e vasos sanguíneos. Esta doença afeta cerca de 16 milhões de norte-americanos, sendo que em 50% destes não é diagnosticada. O diabetes corresponde à principal causa de insuficiência renal crônica, cegueira no adulto e amputações não traumáticas [9].

No Brasil já foram diagnosticadas 7,5 milhões de pessoas com diabetes mellitus, sendo que a incidência anual está sofrendo aumentos, além disso, ainda existem os casos daqueles que não foram diagnosticados [10].

O diabetes mellitus tipo I é caracterizado por ser uma doença auto-imune na qual as ilhotas de *Langerhans* são destruídas principalmente pelos linfócitos T reagindo com as células β do pâncreas. Além dos linfócitos T, o envolvimento de citocinas como INF- γ , fator de necrose tumoral e IL-1. O diabetes mellitus tipo II, por sua vez, é caracterizado por defeitos metabólicos como redução na habilidade de tecidos periféricos responderem a insulina e disfunção das células β pancreáticas, ocasionando uma secreção inadequada de insulina [11].

Implicações do Diabetes Mellitus na cavidade bucal

Com relação às alterações bucais no paciente diabético, os estudos têm mostrado que as manifestações iniciais do diabetes são as alterações periodontais: gengivites e periodontites. Além destas, podemos encontrar: disfunção da glândula salivar, infecções orais, glossodinia, estomatopirose e alterações do gosto [2,3,12,13]. No entanto, as alterações citadas dizem respeito a um paciente diabético mal controlado. Isto evidencia a responsabilidade do Cirurgião-Dentista na educação dos seus pacientes a fim de promover uma melhor saúde sistêmica [12].

Alterações do fluxo salivar têm sido identificadas na literatura em pacientes diabéticos, devido a uma hipofunção das glândulas salivares. Esta redução de saliva na cavidade bucal causa uma alteração ambiental e torna a cavidade mais susceptível a cáries e desgaste dos dentes, a mucosa oral também fica susceptível a lesões, como erosão, atrofia e desidratação [13]. Esta associação, no entanto, não está totalmente definida, pois a redução do fluxo salivar pode estar associada com outras causas [2].

A disfunção salivar também promove o ambiente ideal para infecções oportunistas em pacientes diabéticos mal controlados. A candidíase tem sido notavelmente identificada na literatura, sendo que sua causa está associada com a redução do fluxo salivar e o comprometimento do sistema imune [2,13].

Desordens neurosensoriais como a sensação de queimação na língua e na mucosa oral têm sido relatadas por pacientes diabéticos [2,3,12,13]. Isto pode estar associado com a xerostomia e candidíase instalada, devido a um mal controle glicêmico, o que indica que um controle adequado pode reduzir estes sintomas [13]. Alterações no gosto dos alimentos foram referenciadas na literatura [2,3,12], entretanto, Lamster *et al.* (2008) [2] fazem ressalvas quanto a esta associação, ao autores explicam que nem todos os estudos verificaram uma associação positiva, além do que as alterações no gosto correspondem a um sintoma complexo sendo difícil estabelecer uma causa.

Em um estudo comparando 50 crianças com diabetes mellitus tipo I com um grupo controle (50 crianças) verificou-se significativas alterações bucais nos pacientes diabéticos. Os autores verificaram que as crianças diabéticas apresentavam um rápido desenvolvimento dental até os 10 anos, seguido de um período de demora na erupção dental. Também houve diferença estatística significativa entre os dois grupos analisados para o Índice de Placa, Índice Gengival e Índice de Cálculo, nos quais as crianças portadoras de diabetes tipo I apresentaram um índice mais elevado [14].

Estudos Epidemiológicos: diabetes x doença periodontal

Blanco *et al.* (2003) [15] realizaram um estudo com 70 pacientes diabéticos em comparação a um controle de 74 pessoas não diabéticas. Os parâmetros clínicos utilizados para comparação do estado gengival e periodontal foram: Índice Gengival, profundidade à sondagem, perda de inserção e recessão gengival. Também foi verificado o Índice Periodontal Comunitário de Necessidade de Tratamento (CPITN), além do exame histológico gengival. Todos os parâmetros clínicos foram estatisticamente maiores nos pacientes diabéticos, mas para o CPITN não houve diferença estatística significativa, indicando uma necessidade de tratamento em toda a amostra. Ainda assim, os pacientes diabéticos apresentaram necessidade de tratamento complexo em 15,71%, contra 10,81% do grupo controle. O exame histológico não revelou mudanças gengivais significativas nos dois grupos estudados.

Em outro estudo de caso controle envolvendo 180 indivíduos (90 diabéticos tipo I e 90 não diabéticos), os autores [16] puderam verificar que o Índice de Placa foi semelhante em ambos os grupos, mas houve diferença estatística significativa para o Índice de Sangramento Gengival, profundidade à sondagem e perda de inserção. O estudo ainda observou que os diabéticos mal controlados obtiveram maiores valores quanto aos parâmetros estudados e os pacientes diabéticos, de um modo geral, tinham um risco aumentado (*odds ratio*) para o Índice de Sangramento Gengival, profundidade à sondagem e perda de inserção, 1,026; 2,465 e 2,969 respectivamente.

Em um grande estudo realizado no Iraque por Mansour e Abd-Al-sada (2005) [17] com 1593 indivíduos (633 diabéticos e 960 não diabéticos), houve diferença estatística significativa na prevalência de periodontite para casos moderados da doença, no entanto casos leves e avançados não mostraram o mesmo.

O diabetes, assim como outras alterações metabólicas, está associado com maior prevalência na severidade da doença periodontal, D'Autio *et al.* (2008) [18] analisaram a influência de diversas alterações metabólicas (obesidade central, hipertrigliceridemia, hipertensão e resistência a insulina) na periodontite. Os autores conduziram um estudo transversal representativo da população dos Estados Unidos e verificaram que a prevalência de alterações metabólicas em paciente com periodontite moderada e severa foi de 34% e 37%, respectivamente.

É interessante observar que não só os adultos diabéticos podem sofrer influências no periodonto, mas crianças e adolescentes diabéticos têm sido correlacionadas com significativas alterações periodontais, apresentando maior Índice de Placa e Índice Gengival, sangramento gengival e perda de inserção. Um estudo [19] de caso-controle realizado com 182 crianças e adolescentes com diabetes evidenciou que o número médio de dentes com sinais de perda óssea foi de 5,79 entre as crianças e adolescentes diabéticos, enquanto que no controle o número foi significativamente menor (1,53).

Outra investigação originária de um estudo de base populacional envolvendo 155.280 norte-americanos encontrou uma forte associação entre perda dentária resultante de periodontite e diabetes [20].

No Brasil, um estudo de prevalência foi realizado com 71 pacientes diabéticos tipo II atendidos numa clínica de Estomatologia e num Hospital. A partir da pesquisa ficou claro que pacientes diabéticos, principalmente a partir dos 40 anos, possuíam percentualmente maior perda de inserção periodontal e bolsas periodontais profundas [21].

Além dos estudos transversais de prevalência, também é possível encontrar na literatura estudos longitudinais prospectivos. Num destes, foi verificado que a doença periodontal independente de outros fatores esteve associada com a maior incidência de diabetes tipo II. O *follow-up* desse estudo foi de duas décadas, tendo um *odds ratio* de 1,70 para pacientes dentados com avançado comprometimento periodontal [22]. Em outro interessante estudo realizado por Saremi *et al.* (2005) [23] houve maior mortalidade de indivíduos diabéticos tipo II com doença periodontal devido a complicações cardíacas e renais. O *follow-up* do estudo foi de 11 anos e contou com uma amostra de 628 índios Pima Norte-Americanos. A relação do número de mortes

calculado para cada 1000 indivíduos ao ano foi de 28,4 em índios com doença periodontal severa, número menor foi encontrado para os casos de periodontite moderada e periodontite leve ou sem periodontite [23].

Os estudos apontam que o diabetes mellitus tipo II, resultado da obesidade, está fortemente associado com a periodontite. No Japão, indivíduos com alto Índice de Massa Corpórea apresentaram um maior risco de periodontite em comparação com grupos de menores índices. O estudo japonês realizado por Saito et al. (2001) [24] com 643 indivíduos verificou que apenas pacientes diabéticos acima do peso apresentaram risco aumentado para doença periodontal.

Estudos retrospectivos também mostraram associação entre diabetes mellitus e maior risco de periodontite. Num estudo entre 150 pacientes diabéticos e 150 não diabéticos, o primeiro grupo apresentou um aumento de 50% de perda óssea em comparação aos não diabéticos [25].

Relação entre diabetes e doença periodontal

Mealey e Ocampo (2007) [5] realizaram uma ampla revisão mostrando a etiologia, classificação, diagnóstico, apresentação clínica, terapia, além das complicações clínicas do diabetes mellitus. Para as alterações bucais, os autores enfatizaram a gengivite e periodontite. Eles puderam verificar que o baixo controle glicêmico em diabéticos está fortemente associado com a severidade da doença periodontal. Kidambi et al. (2008) [4] realizaram uma análise semelhante à citada anteriormente, de forma mais sucinta, sendo sua leitura mais indicada ao Cirurgião-Dentista. Ryan et al. (2003) [7] também mostraram o diabetes como um fator de risco para as doenças periodontais.

Dyke e Dave (2005) [6] realizaram uma revisão mostrando que dentre os fatores de risco modificadores da doença periodontal está o diabetes mellitus. Júnior et al. (2007) [26] a partir de uma revisão de literatura também explicaram que o diabetes corresponde a um reconhecido fator de risco para doenças periodontais. Com base nestas revisões, cabe ressaltar que o diabetes mellitus, por si só, não causa a doença periodontal, mas as pesquisas recentes têm buscado investigar a possibilidade da doença periodontal influenciar a condição diabética [27]. O surgimento desta pode estar associado ao diabetes devido a condições imunológicas e bioquímicas que acontecem no diabetes.

Ainda assim a doença periodontal pode afetar a saúde sistêmica do indivíduo diabético. Isto tem sido citado na literatura como relação bidirecional. Em verdade, os vários estudos epidemiológicos mostrados neste artigo dizem respeito às complicações periodontais em diabéticos, mas a relação contrária ainda não está muito bem estabelecida.

Mealey (2006) [28] explica que apenas recentemente começou a se estabelecer mecanismos pelos quais a doença periodontal influi no diabetes. O principal mecanismo referido foi o aumento da resistência tecidual a insulina, levando a um controle glicêmico sanguíneo ruim. Isto possivelmente deve estar relacionado com o envolvimento de citocinas pró-inflamatórias desencadeadas durante a inflamação, como por exemplo, o TNF- α , principalmente no que diz respeito ao diabetes tipo II [29].

Embora alguns estudos tenham apontado que a severidade da doença periodontal esteja relacionada direta ou indiretamente com o controle glicêmico, ainda não está claro se uma melhora na saúde periodontal seria capaz de aumentar significativamente o controle glicêmico [30].

O esclarecimento dessa relação poderá ocorrer com os estudos imunológicos. Kim e Amar (2006) [8] também citaram alguns recentes estudos imunológicos na área e, assim como Mealey (2006) [28], verificaram que o TNF- α está associado com o aumento da resistência a insulina.

Eventos imunológicos e bioquímicos

O princípio básico para o entendimento das complicações periodontais em diabéticos está na hiperglicemia e na consequente ativação da resposta imune inata do hospedeiro. Isto ocorre pois o estado hiperglicêmico afeta as funções de sinalização celular, levando a ativação de diacilglicerol e proteína cinase, moléculas importantes de sinalização celular [31].

Nassar et al. (2007) [31] mostraram que os eventos bioquímicos das complicações vasculares em diabéticos são: estresse oxidativo, aumento de produtos da glicosilação avançada e ativação da proteína quinase C. Eles ainda explicam que a interação destes fatores com a doença periodontal pré-existente fornece evidências do motivo da exacerbação da destruição periodontal em diabéticos.

Os produtos finais da glicosilação ou glicação (AGE) possuem receptores (RAGE), que são imunoglobulinas presentes na superfície de algumas células como fibroblastos e macrófagos. A ativação em excesso destes receptores induzem uma produção massiva de mediadores pró-inflamatórios (interleucina 1 e 6, fator de necrose tumoral alfa e prostaglandinas). Estes mediadores irão causar uma modificação na solubilidade do colágeno levando a uma deficiente cicatrização, e também irão causar a ativação de osteoclastos, levando a destruição óssea [31,32].

A hiperglicemia também leva a um estado de estresse oxidativo, que poderá causar uma maior redução dos níveis de glicose, sorbitol e frutose em células de tecidos em que não há dependência de insulina para transporte da glicose (como o tecido nervoso, renal, do cristalino e dos vasos sanguíneos). Este estresse está muito relacionado com a patogênese do diabetes e causa um aumento da resistência à insulina [31,32]. Outro evento importante é a ativação da proteína quinase C, que está estreitamente envolvida na sinalização intracelular. A ativação não fisiológica desta proteína na hiperglicemia diabética pode estar relacionada com: o

aumento de diacilglicerol, pela ligação de AGE com RAGE ou ainda pelo estresse oxidativo. Haverá então alterações nas funções de sinalização normal das células, que poderão não responder a estímulos ambientais [31].

Com relação aos eventos imunológicos, há uma complexa participação da resposta imunológica do indivíduo. A resposta inata tem um papel fundamental, já que esta corresponde à primeira linha de defesa do organismo frente aos microrganismos.

O desencadear desta resposta associada à doença periodontal e diabetes ocorre por meio da ligação entre Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) dos periodontopatógenos ou dos AGE (resultante da hiperglicemia) com os *Toll like receptor* (TLR), importantes receptores de reconhecimento padrão. Esta ligação dá início à resposta inata, que por meio da sinalização intracelular em cascata leva à ativação do fator de transcrição factor- κ B, este através de vias de sinalização induz determinados genes relacionados com as citocinas inflamatórias [31].

A ativação dos TLR via PAMPs das bactérias gram-negativas leva a uma secreção elevada de citocinas e mediadores inflamatórios em diabéticos, como interleucina-1, TNF- α e prostaglandina E2. A ativação dos TLR via hiperglicemia e AGE, em parte, leva a distúrbios dos neutrófilos, causando uma hiperfunção destas células e destruição intracelular [32].

Algumas evidências imunológicas

O diabetes tem sido identificado como um fator de risco para a doença periodontal, e uma complexa relação entre estas duas doenças ocorre a nível molecular. Naguib *et al.* (2004) [33] realizaram a inoculação de *Porphyromonas gingivalis* em camundongos diabéticos tipo II e controle. Eles observaram mudanças histológicas teciduais nos dois grupos passados alguns dias. No primeiro dia não houve dependência estatística para os grupos observados ($p > 0,05$). No entanto, no terceiro dia houve dependência estatística entre camundongos controle e redução do infiltrado inflamatório ($p < 0,05$). Também foi analisada a expressão *in vivo* das citocinas nos camundongos infectados. O TNF esteve elevado em ambos os grupos no primeiro dia, mas no terceiro houve associação estatística para redução de TNF apenas no grupo controle ($p < 0,05$) [33].

De acordo com o estudo acima, percebe-se que o diabetes aumenta o estado inflamatório da doença periodontal. Esta prolongação pode então afetar o osso alveolar no que diz respeito às células formadoras e remodeladoras ósseas, osteoblastos e osteoclastos respectivamente [34].

Liu *et al.* (2006) [34] verificaram que a prolongação da inflamação, resultante do diabetes tipo II, em ratos com periodontite experimental levou diferenças significantes ($p < 0,05$) entre controle e ratos experimentais para os seguintes fatores: maior número e atividade dos osteoclastos em ratos diabéticos, maior formação óssea em ratos normoglicêmicos, maior apoptose para as células da linha óssea e fibroblastos, além da diminuição do número de osteoblastos em ratos diabéticos.

Previamente, He *et al.* (2004) realizaram um estudo semelhante e verificaram uma supressão da atividade tanto para os osteoclastos quanto para osteoblastos. No entanto, a supressão de formação óssea foi muito maior que a reabsorção, resultando em perda óssea alveolar em camundongos diabéticos com periodontite experimental.

Efeito do tratamento periodontal em diabéticos

Há controvérsias na literatura sobre este tema, em função disso Janket *et al.* (2005) [35] realizaram uma meta-análise de 10 estudos, após alguns critérios para seleção dos artigos por três examinadores. A análise buscou testar a hipótese nula de que o tratamento periodontal não exerce influência sobre o controle glicêmico. Para tanto, eles utilizaram como parâmetro os níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c), que nos estudos estavam expressas em porcentagem. A HbA1c é um ótimo indicador do controle glicêmico num período de tempo, quanto menor os seus níveis melhor o controle. A análise estatística dos estudos mostrou uma diminuição não significativa (0,38%) dos níveis de HbA1c após tratamento periodontal para os estudos analisados. Desta forma a hipótese nula não pode ser rejeitada [35].

Algumas ressalvas foram feitas pelos autores do estudo acima. Por exemplo, o fato de alguns estudos terem sido feitos apenas em diabéticos tipo I, o que está relacionado com a auto-imunidade e portanto, a terapia não cause efeito significativo. Os autores afirmam que, além do estudo com pacientes portadores de diabetes mellitus tipo I, há necessidade de avançar com estudos que envolvam pacientes portadores de diabetes mellitus tipo II, uma vez que esta está mais relacionada com eventos imunológicos semelhantes à doença periodontal.

O resultado desta meta-análise não significa que os cuidados com a higiene oral, tanto pelo paciente quanto pelo Cirurgião-Dentista, não tenham efeito sobre o paciente diabético. Juntamente com o controle glicêmico, o paciente precisa ter uma higiene oral intensiva, visando prevenir complicações orais como gengivite e doença periodontal [36].

Em outro estudo Dowel *et al.* (2007) [37] verificaram que o uso de implantes em diabéticos tipo II não mostrou significante melhora ou piora dos níveis de HbA1c.

Desta forma, não há fortes indícios que provem a melhora no controle glicêmico com a terapia periodontal, uma vez que esta não é o tratamento para o diabetes. No entanto, devido à forte relação entre estas doenças, é de se esperar que haja alguma melhora nos níveis glicêmicos após um tratamento periodontal

eficaz e com os devidos cuidados com a higiene oral por parte do paciente e do controle da condição periodontal pelo Cirurgião-Dentista.

Diabetes gestacional e doença periodontal

O diabetes gestacional de acordo com a ADA [1] corresponde a qualquer grau de intolerância a glicose com início ou primeiro conhecimento durante a gravidez.

Chaper *et al.* (2005) [38] realizaram um estudo com 60 mulheres grávidas com diabetes gestacional. Eles compararam com o grupo controle os seguintes parâmetros: presença de sangramento gengival, sangramento gengival a sondagem e perda de inserção clínica. Com relação ao sangramento gengival e perda de inserção, houve diferença estatística significativa. Para o sangramento a sondagem, houve um aumento não significativo com relação ao índice de massa corpórea.

O diabetes gestacional assim como o diabetes tipo I e principalmente o tipo II parece estar associado com eventos inflamatórios e imunológicos. Isto foi verificado no estudo de Dasanayake *et al.* (2008) [39], em que houve diferença estatística significativa ($p= 0,01$) entre gestantes diabéticas e o grupo controle para os níveis de proteína C reativa. Já para os níveis de TNF- α e IL-6 não houve diferença significativa, mas os níveis em gestantes diabéticas foram maiores. No entanto, o estudo teve limitação no número de gestantes diabéticas, o que pode explicar a não significância entre alguns parâmetros.

CONCLUSÃO

A literatura para o assunto foi bastante ampla e diversos estudos epidemiológicos mostraram um real envolvimento entre diabetes mellitus e doença periodontal, sendo uma relação de risco e não causal.

Os mecanismos pelos quais o diabetes mellitus repercute na cavidade bucal já estão bem esclarecidos, principalmente numa pior evolução do quadro de pacientes com doenças gengivais e periodontais. Entretanto, ainda é incipiente o conhecimento da relação oposta da doença, onde a doença periodontal influencia diretamente o diabetes mellitus. Isto sugere a necessidade de prosseguimento nas pesquisas imunológicas, bioquímicas e genéticas, visando elucidar o real envolvimento de ambas as doenças em questão.

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2005;28(supp 1):37S-42S.
2. Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. The relationship between oral health and Diabetes Mellitus. *JADA* 2008;139:19-24.
3. Ship JA. Diabetes and oral health: an overview. *JADA* 2003;134:4-10.
4. Kidambi S, Patel SB. Diabetes Mellitus: consideration for dentistry. *JADA* 2008;139:8-18.
5. Mealey B, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol* 2000 2007;44:127-53. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2006.050459>
6. Dyke TEV, Dave S. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2005(7)1:3-7.
7. Ryan ME, Carnu O, Kamer A. The influence of diabetes on the periodontal tissues. *JADA* 2003;134:34-40.
8. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology* 2006;94(1):10-21.
9. Narayan KM, et al. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003;290(14):1884-90. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.14.1884>
10. Brasil. Portal da Saúde. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/>>. Acesso em 11 de nov de 2012.
11. Maitra A, Abbas AK. O sistema endócrino. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editores. *Patologia – bases patológicas das doenças*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 1207-82.
12. Lalla RV, D'Ambrosio JA. Dental management considerations for the patient with diabetes mellitus. *JADA* 2001;132:1425-32.
13. Vernillo AT. Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus. *JADA* 2003;134:24-33.
14. Orbak R, Simsek S, Orbak Z, Kavrut F, Colak M. The influence of type-1 diabetes mellitus on dentition and oral health in children and adolescents. *Yonsei Med J* 2008;49(3):357-65. <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2008.49.3.357>
15. Blanco JJA, Villar BB, Martinez EJ, Vallejo OS, Blanco FJA. Dental problems in patients with diabetes mellitus (II): gingival index and periodontal disease. *Med Oral* 2003;8:233-47.
16. Silvestre FJ, Miralles L, Llambes F, Bautista D, Izquierdo ES, Hernández-Mijares A. Type 1 diabetes mellitus and periodontal disease: relationship to different clinical variables. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(4):175-9.
17. Mansour AA, Abd-Al-sada N. Periodontal disease among diabetics in Iraq. *Med Gen Med* 2005;7(3):2.

18. D'Autio F, Sabbah W, Netuveli G, Donos N, Hingonari AD, Deanfield J, Tsakos G. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):3989-94. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-2522>
19. Lalla E, Cheng B, Lal S, Tucker S, Greenberg E, Goland R, Lamster IB. Periodontal changes in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(2):295-9. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1355>
20. Kapp JM, Boren SA, Yun S, LeMaster J. Diabetes and tooth loss in a national sample of dentate adults reporting annual dental visits. *Center for Disease Control and Prevention* 2007;4(3):1-8.
21. Guimarães GK, Meireles SS, Marques MS, Costa LJ. Condições periodontais em portadores de diabetes mellitus tipo 2 atendidos na Universidade Federal da Paraíba. *Odonto Ciência* 2007;22(56):124-30.
22. Demmer RT, Jacobs DR, Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(7):1373-9. <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-0026>
23. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(1):27-32. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.1.27>
24. Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Oshima A. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *J Dent Res* 2001;80(7):1631-6. <http://dx.doi.org/10.1177/00220345010800070701>
25. Lalla E, Park DB, Papapanou PN, Lamster IB. Oral disease burden in northern Manhattan patients with diabetes mellitus. *American Journal of Public Health* 2004;94(5):755-8. http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.98.Supplement_1.S91
26. Novaes Júnior AB, Macedo GO, Andrade PF. Inter-relação doença periodontal e diabetes mellitus. *R Periodontia* 2007;17(2):39-44.
27. Li X, KollTveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic disease caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(4): 547-8. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.13.4.547-558.2000>
28. Mealey BL. Periodontal disease and diabetes: a two-way street. *JADA* 2006;137(sup):26S-31S.
29. He H, Liu R, Desta T, Leone C, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes causes decreased osteoclastogenesis, reduced bone formation, and enhanced apoptosis of osteoblastic cells in bacteria stimulated bone loss. *Endocrinology* 2004;145(1):447-52. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2003-1239>
30. Tan WC, Tay FB, Lim LP. Diabetes as a risk factor for periodontal disease: current status and future considerations. *Annals Academic of Medicine* 2006;35(8):571-81.
31. Nassar H, Kantarci A, Dyke TEV. Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontol* 2000 2007;43:233-44. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00168.x>
32. Alves C, Andion J, Brandão M, Menezes R. Mecanismos patogênicos da doença periodontal associada ao diabetes melito. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;51(7):1050-7.
33. Naguib G, Al-Mashat H, Desta T, Graves DT. Diabetes prolongs the inflammatory response to a bacterial stimulus through cytokine dysregulation. *The journal of investigative dermatology* 2004;123(1):87-92. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.22711.x>
34. Liu R, Bal HS, Desta T, Krothapalli N, Alyassi M, Luan Q, Graves DT. Diabetes enhances periodontal bone loss through enhanced resorption and diminished bone formation. *J Dent Res* 2006;85(6):510-4. <http://dx.doi.org/10.1177/154405910608500606>
35. Jancket SJ, Wightman A, Baird AE, Dyke TEV, Jones JA. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J Dent Res* 2005;84(12):1154-9. <http://dx.doi.org/10.1177/154405910508401212>
36. Lee HK, Choi SH, Won KC et al. The Effect of Intensive Oral Hygiene Care on Gingivitis and Periodontal Destruction in Type 2 Diabetic Patients. *Yonsei Med J* 2009;50(4):529-36.
37. Dowell S, Oates TW, Robinson M. Implant success in people with type 2 diabetes mellitus with varying glycemic control. *JADA* 2007;138:355-61.
38. Chaper A, Munch A, Schermann C, Piancentini CC, Fasolo MTM. Obesity and periodontal disease in diabetic pregnant women. *Braz Oral Res* 2005;19(2):83-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-83242005000200002>
39. Dasanayake AP, Chhun N, Tanner ACR, Craig RG, Lee MJ, Moore AF, Norman RG. Periodontal pathogens and gestational diabetes mellitus. *J Dent Res* 2008;87(4):328-33. <http://dx.doi.org/10.1177/154405910808700421>