

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 18/05/2023.

LÍCIA CLARA GARCIA BELIZÁRIO

**Impacto da Diabetes Mellitus no tratamento da
periodontite: estudo clínico em humanos**

Araçatuba-SP
2022

LÍCIA CLARA GARCIA BELIZÁRIO

**Impacto da Diabetes Mellitus no tratamento da
periodontite: estudo clínico em humanos**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

- UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Odontologia (Área de Periodontia).

Orientadora: Professora Associada Leticia Helena Theodoro

Coorientador: Professor Doutor Carlos Marcelo da Silva Figueredo

Araçatuba-SP
2022

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

B431i Belizário, Lícia Clara Garcia.
Impacto da Diabetes Mellitus no tratamento da
periodontite: Estudo clínico em humanos / Lícia Clara
Garcia Belizário. - Araçatuba, 2022
45 f.: il.; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual
Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientadora: Profa. Letícia Helena Theodoro
Coorientador: Prof. Carlos Marcelo da Silva
Figueredo

1. Periodontite 2. Diabetes mellitus 3. Raspagem
dentária 4. Imunidade I.T.

Black D6
CDD 617.64

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

À minha família: meu grande incentivo de viver

*Aos meus pais, Sérgio Savik Belizário (in memoriam) e
Laura Terezinha Garcia Belizário*

*Aos meus irmãos, Lucilara Garcia Belizário, Sérgio Francisco Belizário e Lauriê
Garcia Belizário*

A vocês devo minha eterna gratidão e dedico meus bens mais preciosos: minha honra, honestidade e amor. Vocês são o meu incentivo de viver. Agradeço imensamente tudo que me ensinaram.

AGRADECIMENTOS

À **Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP**, em especial à **Faculdade de Odontologia de Araçatuba**, nas pessoas do senhor diretor **Prof. Tit. Glauco Issamu Miyahara** do senhor vice-diretor **Prof. Tit. Alberto Carlos Botazzo Delbem**, pela oportunidade de realizar o curso de Pós Graduação nesta instituição.

Ao coordenador do programa de Pós-Graduação em Odontologia, **Prof. Assoc. Wirley Gonçalves Assunção**.

À minha orientadora **Prof^a. Assoc. Leticia Helena Theodoro** e ao meu coorientador **Prof. Dr. Carlos Marcelo da Silva Figueredo**.

Agradecemos a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de Financiamento 001 e ao Programa CAPES-Print, da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP (Processo 88887.310463/2018-00).

Aos docentes e servidores desta instituição. Agradeço todo o empenho e dedicação com a Graduação e Pós Graduação.

Aos pacientes, por serem fonte inesgotável de conhecimento. Agradeço a confiança e disposição em cederem-se ao meu ensino desde a Graduação.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Deus, por sempre ter me dado forças e iluminado meu caminho. Agradeço por ter colocado pessoas especiais em minha vida que levarei em toda minha jornada. Obrigada por tanta proteção, amor e carinho.

A minha família, pelo apoio ao caminho que sempre sonhei. Agradeço, de coração, todos os dias, por ter conhecido cada um de vocês.

A minha mãe, Laura Terezinha Garcia Belizário, grande mulher. Minha eterna gratidão e reconhecimento por tudo que és. O orgulho que sinto de ser sua filha não cabe em mim. Eu te amo muito e tudo que sou agradeço e dedico a ti. Quero um dia ser grande, forte, intensa como a senhora é. Eu nada teria alcançado sem o seu apoio. Meu eterno amor, mãe querida. Nunca esquecerei tudo que fez por mim.

Ao meu amado pai, Sérgio Savik Belizário (in memoriam), que sempre será o meu grande amor, independente da distância física que nos separa. Obrigada meu grande amigo. Espero ter lhe dado orgulho em toda minha trajetória. Foi uma honra conhecê-lo. E se o Grande Criador um dia nos permitir, nos encontraremos novamente. Será o dia mais esperado da minha vida. Até breve. Minha eterna saudade e gratidão.

A minha irmã, Lucilara Garcia Belizário, minha irmã, amiga, protetora e leal. Agradeço cada carinho, cada cuidado e horas dedicadas em minha infância e em toda minha jornada. Tornei-me uma grande mulher, assim como você. Meu espelho e minha grande paixão. Obrigada por sempre me incentivar, me acalentar e estar por mim quando até mesmo eu duvido ser capaz. Obrigada por tudo. Por tanto!

Ao meu irmão, Sérgio Francisco Garcia Belizário, o melhor irmão protético do mundo. Agradeço por cada incentivo, cada conversa e cada ensinamento que recebi. Sou grata por ser sua irmã. Dedico a você todo meu amor. Tu és o homem mais amado da minha vida.

A minha irmã, Lauriê Garcia Belizário, minha amiga irmã que sempre admirei por tanto talento e inteligência. Agradeço por todo apoio dentro e fora da Odontologia. Desejo a você toda a felicidade do mundo... porque a sua felicidade

sempre será a minha. A você, dedico toda minha admiração, orgulho, amizade. Obrigada por existir.

Aos meus amigos, preciso dizer-lhes o quão leve minha caminhada se tornou ao lado de cada um de vocês. Posso dizer, com toda certeza e convicção, que tenho os melhores companheiros de jornada. Em especial, em meu coração, Amilton Sandrin, Cleidiane Guarnier, Giovani Martins Gomes, Guilherme Arruda, Luy de Abreu Costa, Marcela Januzzi, Natalia Gomes, Vinicius de Paiva Gonçalves. Vocês foram minha base, meu alicerce quando as dificuldades chegaram. Sou grata. Feliz de quem tem alguém para chamar de amigos-irmão. Sou feliz.

A professora e orientadora Leticia Helena Theodoro, obrigada, minha querida professora Leticia. Agradeço por cada oportunidade dada e cada palavra dita. Obrigada por permitir meu conhecimento na amada Periodontia e me acompanhar em todo meu crescimento. Minha admiração à senhora cresce a cada dia.

Aos pacientes, agradeço a cada um dos pacientes que foram atendidos por mim. Obrigada por confiarem na minha capacidade e proporcionarem meu conhecimento. Vocês foram fundamentais para meu aprendizado e realização deste trabalho. Muito Obrigada.

“Somos o que pensamos.
Tudo o que somos surge com os nossos pensamentos.
Com os nossos pensamentos, fazemos nosso mundo.”

Buda

BELIZÁRIO, L. C. G. **Impacto da diabetes mellitus no tratamento da periodontite: estudo clínico em humanos.** 55 f. 2022. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista; Araçatuba, 2022.

RESUMO

Introdução: inúmeros estudos têm investigado a associação entre a diabetes mellitus (DM) e a periodontite, e as evidências científicas demonstram que a DM constitui um dos principais fatores de risco para a periodontite, o qual apresenta-se cerca de 3 a 4 vezes maior em indivíduos diabéticos e, os trabalhos sugerem ainda, uma relação direta entre o nível do controle glicêmico e a gravidade da periodontite. **Objetivo:** o objetivo desse estudo foi analisar, através de ensaio clínico controlado, a resposta ao tratamento periodontal não-cirúrgico (raspagem e alisamento radicular - RAR) da periodontite estágios II, III e IV em pacientes com e sem diabetes mellitus tipo 2 (DM2), e avaliar o impacto da RAR no controle metabólico da glicemia, através de análises clínicas periodontais e níveis de hemoglobina glicada. **Material e método:** quarenta pacientes com periodontite (P), diabéticos (DM2) ou não, foram aleatoriamente divididos em dois grupos: DM2/P Grupo (n=20) - pacientes diabéticos tipo 2 com periodontite; e P Grupo - pacientes não diabéticos com periodontite. Todos os indivíduos foram avaliados no baseline e o nível de hemoglobina glicada (HbA1c) de cada paciente, assim como os parâmetros clínicos de índice de placa visível (IPV), profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC) e sangramento à sondagem (SS) foram registrados. Os pacientes receberam tratamento periodontal não-cirúrgico (RAR) e, após 90 e 180 dias, os parâmetros clínicos periodontais (IPV, ISG, PS, NIC, SS) e o nível de HbA1c de cada paciente foram novamente avaliados. Os resultados clínicos periodontais e de hemoglobina glicada (baseline, 90 e 180 dias) foram submetidos à análise estatística ($\alpha = 5\%$) com teste de normalidade de Shapiro-Wilk, D'Agostino & Pearson e Kolmogorov-Smirnov. Para análise de idade foram utilizados o teste T de Student. Para análise da variável categórica (sexo) foi usado o teste qui-quadrado. Para análise dos parâmetros clínicos periodontais foi utilizado a Análise de Variância (ANOVA) a dois critérios, seguido

do teste de Tukey. **Resultados:** a HbA1c não apresentou variação significativa em nenhum dos grupos, quando comparados os períodos de avaliação ($p > 0,05$). A porcentagem média dos índices IPV e SS reduziu significativamente após 90 e 180 dias da RAR apenas no grupo P ($p < 0,05$). No grupo DM2/P a porcentagem média de sítios com $PS \leq 4\text{mm}$ não foi modificada ao longo do tempo ($p > 0,05$) porém, houve aumento significativo na porcentagem média de sítios com $PS \geq 5\text{mm}$ após 180 dias da RAR ($p < 0,05$). No grupo P, os sítios periodontais $PS \leq 4\text{mm}$ e $PS \geq 5\text{mm}$ foram, respectivamente, aumentados e reduzidos após 90 e 180 dias de RAR ($p < 0,05$). Conclusão: Dentro dos limites do presente estudo pode-se concluir que os pacientes com Diabetes mellitus tipo 2 apresentaram resposta comprometida ao tratamento periodontal não cirúrgico, com maior deficiência no controle de placa com evidência de que a RAR não influenciou no controle metabólico da glicemia.

Palavras-chave: Periodontite. Diabetes mellitus. Raspagem radicular. Hemoglobina glicada.

BELIZÁRIO, L. C. G. **Impact of diabetes mellitus in the treatment of periodontitis: clinical study in humans.** 55 f. 2022. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista; Araçatuba, 2022.

ABSTRACT

Introduction: Several studies have investigated the association between diabetes mellitus (DM) and periodontitis, and scientific evidence shows that DM is one of the main risk factors for periodontitis, which is about 3 to 4 times higher in diabetic individuals, and the studies also suggest a direct relationship between the level of glycemic control and the severity of periodontitis. **Objective:** The aim of this study was to compare, through a randomized clinical trial, the response to non-surgical periodontal treatment (scaling and root planning - SRP) of periodontitis stages II, III and IV in patients with and without type 2 diabetes mellitus (DM2), and to evaluate the impact of SRP on the metabolic control of glycemia, through periodontal clinical analysis and glycated hemoglobin levels. **Material and method:** Forty patients with periodontitis (P), diabetic (DM2) or not, were randomly divided into two groups: DM2/P Group (n=20) – type 2 diabetic patients with periodontitis; and P Group – non-diabetic patients with periodontitis. All patients were evaluated at baseline and the level of glycated hemoglobin (HbA1c) of each one, as well as the clinical parameters of visible plaque index (VPI), gingival bleeding index (GBI), probing depth (PD), clinical attachment level (CAL) and bleeding on probing (BOP) were recorded. The patients received non-surgical periodontal treatment (SRP) and after 90 and 180 days, the periodontal clinical parameters (VPI, GBI, PD, CAL, BOP) and the HbA1c level of each patient were assessed again. Clinical periodontal and glycated hemoglobin results (baseline, 90 and 180 days) were submitted to statistical analysis ($\alpha = 5\%$) using the Shapiro-Wilk, D'Agostino & Pearson and Kolmogorov-Smirnov normality tests. Student's T test was used for age analysis. The chi-square test was used to analyze the categorical variable gender. Two-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's test was used to analyze periodontal clinical parameters. **Results:** HbA1c showed no significant variation in any of the groups, when comparing the periods of baseline ($p > 0.05$). The average percentage of the VPI and BOP indexes

significantly reduced after 90 and 180 days of SRP, just in group P ($p < 0.05$). In the DM2/P group, the average percentage of sites with $PS \leq 4\text{mm}$ was not modified through the time ($p > 0.05$), however, there was a significant increase in the percentage of sites with $PS \geq 5\text{mm}$ after 180 days of SRP ($p < 0.05$). In group P, periodontal sites with $PS \leq 4\text{mm}$ and $PS \geq 5\text{mm}$ were, respectively, increased and decreased after 90 and 180 days of SRP ($p < 0.05$). Conclusion: Within the limits of the present study the patients with DM2 showed a compromised response to nonsurgical periodontal treatment with high deficiency of visible plaque index with shows evidence that SRP did not have influence on glycemic metabolic control.

Keywords: Periodontitis. Diabetes mellitus. Scaling and root planning. Glycated hemoglobin.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Fluxograma da sequência do delineamento experimental desde a seleção da amostra, ao resultado final

30

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características demográficas da amostra estudada	31
TABELA 2 - Comparação das variáveis clínicas periodontais e índice glicêmico avaliados nos diferentes tempos do estudo	32

LISTA DE SIGLAS

DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
FOA	Faculdade de Odontologia de Araçatuba
HbA1c	Hemoglobina glicada
IG	Índice gengival
IH	Instrução de higiene
mm	Milímetro
NIC	Nível de inserção clínica
RAR	Raspagem e alisamento radicular
SS	Sangramento à sondagem
TPNC	Terapia periodontal não cirúrgica
UNESP	Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
IPV	Índice de placa visível

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	OBJETIVO	23
3	METODOLOGIA	24
3.1	Delineamento do estudo	24
3.2	Aspectos éticos	24
3.3	Recrutamento de participantes	24
3.4	Critérios de inclusão	25
3.5	Critérios de exclusão	25
3.6	Exame clínico periodontal	26
3.7	Avaliação dos níveis de glicose	26
3.8	Calibração intra-examinador	26
3.9	Tratamento periodontal	27
3.10	Terapia de Manutenção	27
3.11	Análise estatística	27
4	RESULTADOS	29
4.1	Características Demográficas	29
5	DISCUSSÃO	36
6	CONCLUSÃO	45
7	AGRADECIMENTOS	46
8	REFERÊNCIAS	47
9	ANEXO - Parecer Consubstanciado do CEP	52

6 CONCLUSÃO

Dentro dos limites do presente estudo pode-se concluir que os pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 apresentam pior controle de placa bacteriana associada a maior progressão de periodontite e maior aumento de sua severidade. Além disto, a resposta ao tratamento periodontal não-cirúrgico inicial ao longo do tempo é comprometida em pacientes diabéticos, além de não influenciar no controle metabólico da glicemia.

7 AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de Financiamento 001 e ao Programa CAPES-Print, da Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho - UNESP (Processo 88887.310463/2018-00).

8 REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42(1): 13-28. doi: 10.2337/dc19-S002
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138: 271-281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023
3. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(2): 88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151
4. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes* 2017; 66(2): 241-55. doi: 10.2337/db16-0806
5. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(1): 13-27. doi: 10.2337/dc18-S002
6. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16(7): 377-390. doi: 10.1038/s41581-020-0278-5
7. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Insulin sensitivity depends on the route of glucose administration. *Diabetologia* 2020; 63(7): 1382-1395. doi: 10.1007/s00125-020-05157-w
8. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol* 2019; 234(6): 8152-8161. doi: 10.1002/jcp.27603
9. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327-1334. doi: 10.2337/dc09-9033
10. Cao R, Li Q, Wu Q, Yao M, Chen Y, Zhou H. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMC Oral Health* 2019; 19(1): 176. doi: 10.1186/s12903-019-0829-y
11. Van Dyke TE, Bartold PM, Reynolds EC. The nexus between periodontal inflammation and dysbiosis. *Front Immunol* 2020; 11: 511. doi: 10.3389/fimmu.2020.00511
12. Franco EJ, Pogue RE, Sakamoto LH, Cavalcante LL, Carvalho DR, de Andrade RV. Increased expression of genes after periodontal treatment with photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2014; 11(1): 41-47. doi: 10.1016/j.pdpdt.2013.10.002
13. Figueredo CM, Lira-Junior R, Love RM. T and B cells in periodontal disease: new functions in a complex scenario. *Int J Mol Sci* 2019; 20(16): 3949. doi: 10.3390/ijms20163949

14. Vieira Colombo AP, Magalhães CB, Hartenbach FA, Martins do Souto R, Maciel da Silva-Boghossian C. Periodontal-disease-associated biofilm: a reservoir for pathogens of medical importance. *Microb Pathog* 2016; 94: 27-34. doi: 10.1016/j.micpath.2015.09.009
15. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* 2018; 89(1): 173-182. doi: 10.1002/JPER.17-0721
16. Badiger AB, Gowda TM, Chandra K, Mehta DS. Bilateral Interrelationship of diabetes and periodontium. *Curr Diabetes Rev* 2019; 15(5): 357-362. doi: 10.2174/1573399815666190115144534
17. Borgnakke WS. IDF Diabetes Atlas: diabetes and oral health: a two-way relationship of clinical importance. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107839. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107839
18. Oberti L, Gabrione F, Nardone M, Di Girolamo M. Two-way relationship between diabetes and periodontal disease: a reality or a paradigm? *J Biol Regul Homeost Agents* 2019; 33(1):153-159.
19. Baeza M, Morales A, Cisterna C, et al. Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci* 2020. e20190248. doi: 10.1590/1678-7757-2019-0248
20. Scardina G, Citarrella R, Messina P. Diabetic microangiopathy of oral mucosa depends on disease duration and therapy. *Med Sci Monit* 2017; 23: 5613-5619. doi: 10.12659/msm.902612
21. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci* 2019; 11: 30. doi:10.1038/s41368-019-0064-z
22. Nuernberg MA, Janjacom MDM, Ivanaga CA, et al. Influence of antimicrobial photodynamic therapy as an adjunctive to scaling and root planing on alveolar bone loss: a systematic review and meta-analysis of animal studies. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2019; 25: 354-363. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.01.020
23. Sanz M, Herrera D, Kerschull M, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* 2020; 47(22): 4-60. doi: 10.1111/jcpe.13290
24. Prietto NR, Martins TM, Santinoni CDS, et al. Treatment of experimental periodontitis with chlorhexidine as adjuvant to scaling and root planing. *Arch Oral Biol* 2020; 110: 104600. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.104600
25. Cobb CM, Sottosanti JS. A re-evaluation of scaling and root planing. *J Periodontol* 2021; 92(10): 1370-1378. doi: 10.1002/jper.20-0839
26. Sinha S, Sonoo PR, Siddhartha R, Singh SK, Singh A. Effect of conventional periodontal treatment (scaling and root planing) on type-2 diabetic patient with moderate generalized chronic periodontitis: a clinical study. *J Pharm Bioallied Sci* 2021; 13(1): 706-710. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_692_20
27. Soi S, Bains VK, Srivastava R, Madan R. Comparative evaluation of improvement in

periodontal and glycemic health status of type 2 diabetes mellitus patients after scaling and root planing with or without adjunctive use of diode laser. *Lasers Med Sci* 2021; 36(6): 1307-1315. doi: 10.1007/s10103-021-03261-w

28. Ivanaga CA, Miessi DMJ, Nuernberg MAA, Claudio MM, Garcia VG, Theodoro LH. Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) with curcumin and LED, as an enhancement to scaling and root planing in the treatment of residual pockets in diabetic patients: A randomized and controlled split-mouth clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2019; 27: 388-395. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.07.005

29. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033

30. Beiler TFCSB, de Mello Neto JM, Alves JC, Hamlet S, Ipe D, da Silva Figueredo CM. Impact of non-surgical periodontal treatment on salivary expression of cytokines related to bone metabolism. *Odontology* 2020; 108(4): 646-652. doi: 10.1007/s10266-020-00502-2

31. Correa FO, Gonçalves D, Figueredo CM, Gustafsson A, Orrico SR. The short-term effectiveness of non-surgical treatment in reducing levels of interleukin-1beta and proteases in gingival crevicular fluid from patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2008; 79(11): 2143-2150. doi: 10.1902/jop.2008.080132

32. Jasim H, Carlsson A, Hedenberg-Magnusson B, Ghafouri B, Ernberg M. Saliva as a medium to detect and measure biomarkers related to pain. *Sci Rep* 2018; 8(1): 3220. doi: 10.1038/s41598-018-21131-4

33. Techatanawat S, Surarit R, Chairatvit K, et al. Salivary and serum interleukin-17A and interleukin-18 levels in patients with type 2 diabetes mellitus with and without periodontitis. *PLoS One* 2020; 15(2): e0228921. doi: 10.1371/journal.pone.0228921

34. Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis and diabetes. *Br Dent J* 2019; 227: 577- 584. doi: 10.1038/s41415-019-0794-5

35. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, et al. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019; 127(1): 1-7. doi: 10.1055/a-1018-9078

36. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, et al. 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. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 137: 231-241. doi: 10.1016/j.diabres.2017.12.001

37. Andrade NK, Brandão RLCM, Barros AW. Avaliação da eficácia das terapias periodontais básicas realizadas pelos graduandos de odontologia de uma capital do nordeste brasileiro. *Rev ACBO* 2018; 8(1): 65-72.

38. Al-Zahrani MS, Bamshmous SO, Alhassani AA, Al-Sherbini MM. Short-term effects of photodynamic therapy on periodontal status and glycemic control of patients with diabetes. *J Periodontol* 2009; 80(10):1568-1573. doi: 10.1902/jop.2009.090206

39. Chen YF, Zhan Q, Wu CZ, et al. Baseline HbA1c level influences the effect of periodontal therapy on glycemic control in people with type 2 diabetes and periodontitis: a systematic review on randomized controlled trials. *Diabetes Ther* 2021; 12(5): 1249-1278. doi: 10.1007/s13300-021-01000-6
40. Lee JY, Choi YY, Choi Y, Jin BH. Efficacy of non-surgical treatment accompanied by professional toothbrushing in the treatment of chronic periodontitis in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Implant Sci* 2020; 50(2): 83-96. doi: 10.5051/jpis.2020.50.2.83
41. Mauri-Obradors E, Merlos A, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, López-López J, Viñas M. Benefits of non-surgical periodontal treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2018; 45(3): 345-353. doi: 10.1111/jcpe.12858
42. Corbella S, Francetti L, Taschieri S, De Siena F, Fabbro MD. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2013; 4(5): 502-509. doi: 10.1111/jdi.12088
43. Kim SH, Lee J, Kim WK, Lee YK, Kim YS. HbA1c changes in patients with diabetes following periodontal therapy. *J Periodontal Implant Sci* 2021; 51(2): 114-123. doi: 10.5051/jpis.2005620281
44. 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(1): 31. doi: 10.1186/s12903-016-0249-1
45. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J* 2019; 42(1): 27-35. doi: 10.1016/j.bj.2018.12.001
46. Hong M, Kim HY, Seok H, et al. Prevalence and risk factors of periodontitis among adults with or without diabetes mellitus. *Korean J Intern Med* 2016; 31(5): 910-919. doi: 10.3904/kjim.2016.031
47. Perrone A, Giovino A, Benny J, Martinelli F. Advanced Glycation End Products (AGEs): biochemistry, signaling, analytical methods, and epigenetic effects. *Oxid MedCell Longev* 2020. doi: 10.1155/2020/3818196
48. Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules* 2015; 5(1): 194-222. doi: 10.3390/biom5010194
49. Figueredo CM, Martins AP, Lira-Junior R, et al. Activity of inflammatory bowel disease influences the expression of cytokines in gingival tissue. *Cytokine* 2017; 95:1- 6. doi: 10.1016/j.cyto.2017.01.016
50. Genco RJ, Graziani F, Hasturk H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontol 2000* 2020; 83(1): 59-65. doi: 10.1111/prd.12271
51. Mohan M, Jhingran R, Bains VK, et al. Impact of scaling and root planing on C-reactive protein levels in gingival crevicular fluid and serum in chronic periodontitis

patients with or without diabetes mellitus. *J Periodontal Implant Sci* 2014; 44(4): 158- 168. doi: 10.5051/jpis.2014.44.4.158

52. Chen L, Luo G, Xuan D, et al. Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical response, serum inflammatory parameters, and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized study. *J Periodontol* 2012; 83(4): 435-443. doi: 10.1902/jop.2011.110327

53. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2006; 20(1): 59-68. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.05.006

54. Shanmukappa SM, Nadig P, Puttannavar R, Ambareen Z, Gowda TM, Mehta DS. Knowledge, attitude, and awareness among diabetic patients in davangere about the association between diabetes and periodontal disease. *J Int Soc Prev Community Dent* 2017; 7(6): 381-388. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_390_17

55. Bissong M, Azodo CC, Agbor MA, Nkuo-Akenji T, Fon PN. Oral health status of diabetes mellitus patients in Southwest Cameroon. *Odontostomatol Trop* 2015; 38(150): 49-57.

56. Sandberg GE, Sundberg HE, Wikblad KF. A controlled study of oral self-care and self-perceived oral health in type 2 diabetic patients. *Acta Odontol Scand* 2001; 59(1): 28-33. doi: 10.1080/000163501300035742

57. Jiang DH, Mundell BF, Shah ND, McCoy RG. Impact of high deductible health plans on diabetes care quality and outcomes: systematic review. *Endocr Pract* 2021; 27(11): 1156-1164. doi: 10.1016/j.eprac.2021.07.001

58. Poudel P, Griffiths R, Wong VW, et al. Oral health knowledge, attitudes and care practices of people with diabetes: a systematic review. *BMC Public Health* 2018; 18(1):577. doi: 10.1186/s12889-018-5485-7

59. Helal O, Göstemeyer G, Krois J, et al. Predictors for tooth loss in periodontitis patients: systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2019; 46(7): 699- 712. doi: 10.1111/jcpe.13118

60. Nascimento G, Leite FRM, Vestergaard P, Scheutz F, López R. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol* 2018; 55(7): 653-667. doi: 10.1007/s00592-018-1120-4. Epub 2018 Mar 3. PMID: 29502214.