



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

ASSOCIAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E A SÍNDROME METABÓLICA: REVISÃO NARRATIVA

[Association between periodontal disease and metabolic syndrome: narrative review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado de Medicina Dentária]

Orna Myriam Bouskila

Orientador:

Doutor Rui Manuel Gomes de Figueiredo Rua

Julho 2024

ASSOCIAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E A SÍNDROME METABÓLICA: REVISÃO NARRATIVA

[Association between periodontal disease and metabolic syndrome: narrative review]

Dissertação de Mestrado em Medicina Dentária

[Mestrado Integrado de Medicina Dentária]

Orna Myriam Bouskila

Orientador:

Doutor Rui Manuel Gomes de Figueiredo Rua

Julho 2024

AGRADECIMENTOS:

Gostaria de expressar a minha sincera gratidão a todas as pessoas que contribuíram direta ou indiretamente para a conclusão desta dissertação em Medicina Dentária.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer calorosamente ao meu orientador de tese, Professor Rui Manuel Gomes de Figueiredo Rua, pela sua orientação atenta, pelos seus bons conselhos e pelo seu apoio constante ao longo deste trabalho. A sua constante disponibilidade foi uma vantagem considerável para a concretização deste projeto.

O meu agradecimento vai também para todo o corpo docente da Universidade Fernando Pessoa. Graças à transmissão dos seus conhecimentos e ao acompanhamento prático, consegui adquirir a formação adequada ao exercício da minha profissão. O seu envolvimento enriqueceu enormemente esta experiência e estou-lhes infinitamente grato.

Gostaria de agradecer ao Porto, cidade que me acolheu durante 5 anos e que me permitiu realizar mais do que um sonho.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers ma famille et mes amis pour leur soutien inconditionnel et leur compréhension durant les périodes intenses de travail. Leurs présences et leurs encouragements ont été une source de motivation essentielle qui m'a permis de persévérer dans ce projet.

Mes plus grands remerciements vont à mes parents, sans qui, ce projet n'aurait jamais pu aboutir. Papa, maman, merci pour vos sacrifices, votre accompagnement, votre amour, votre confiance ainsi que vos prières qui m'ont donné toute la force nécessaire pour mener à bien mon cursus universitaire. Merci de m'avoir aidé à m'accomplir en tant que femme, sans vous rien de tout ça n'aurait été possible.

A Ganael, David et Shirane, mes piliers. Un énorme merci pour votre amour et votre soutien inconditionnel que vous m'offrez depuis ma naissance. Vous avez eu un grand rôle dans ma réussite.

A Gad et Audrey merci pour vos encouragements constants et votre présence, sans quoi le déroulé de ces 5 années aurait été différent.

Je voudrai adresser une reconnaissance particulière envers Ava, Sharon, Ella, Naor, Liv, Lenny et Evan, mes plus beaux cadeaux et ma force face à toutes les situations.

A Noa, ma colocataire et ma meilleure amie, merci pour ta présence, ton appui constant et ta générosité. Sans toi, tout aurait été différent.

Enfin, à Alex, un merci tout particulier pour ta présence, ta patience, ton soutien et tes encouragements qui ont participé à ma réussite.

Merci à vous tous de ne jamais avoir douté de moi. Je vous aime.

RESUMO:

A relação entre doença periodontal e a síndrome metabólica é complexa e multidirecional, envolvendo uma série de mecanismos fisiopatológicos e fatores de risco comuns. Essa relação bidirecional mostra que a presença de um pode aumentar o risco de desenvolvimento do outro e vice-versa. A doença periodontal, uma condição inflamatória crônica que afeta os tecidos de suporte dos dentes, e a síndrome metabólica, um conjunto de fatores de risco cardiometabólicos, incluindo obesidade abdominal, hipertensão, hiperglicemia e dislipidemia, compartilham mecanismos comuns como inflamação e disfunção imunológica. Na verdade, a doença periodontal é uma patologia inflamatória crônica que afeta os tecidos de suporte dos dentes, em particular as gengivas, o osso alveolar e o ligamento periodontal. A inflamação desempenha um papel fundamental no seu desenvolvimento, com uma resposta imunitária exacerbada à presença de biofilmes bacterianos na cavidade oral. Esta inflamação local pode espalhar-se sistemicamente, contribuindo para desequilíbrios metabólicos e um risco aumentado de doenças cardiovasculares, diabetes e outras condições associadas à síndrome metabólica. Por outro lado, os fatores de risco associados à síndrome metabólica, como a obesidade e a hiperglicemia, também podem influenciar a progressão da doença periodontal, alterando o ambiente oral e promovendo o crescimento bacteriano patogénico. Pesquisas recentes sugerem que o tratamento da doença periodontal pode melhorar os parâmetros metabólicos em pacientes com síndrome metabólica e vice-versa, enfatizando assim a importância de uma abordagem integrada na gestão dessas condições. Estudos sugerem que a abordagem conjunta dessas condições pode trazer benefícios significativos em termos de saúde geral, destacando a importância de uma sinergia entre a medicina dentária e medicina geral. Na verdade, o tratamento da doença periodontal pode levar a melhorias significativas nos parâmetros metabólicos em pacientes com síndrome metabólica.

Palavras-chave: doença periodontal; síndrome metabólica; inflamação ; tratamento multidisciplinar.

ABSTRACT

The relationship between periodontal disease and metabolic syndrome is complex and multidirectional, involving a series of pathophysiological mechanisms and common risk factors. This bidirectional relationship shows that the presence of one can increase the risk of developing the other and vice versa. Periodontal disease, a chronic inflammatory condition that affects the tooth-supporting tissues, and metabolic syndrome, a set of cardiometabolic risk factors including abdominal obesity, hypertension, hyperglycemia, and dyslipidemia, share common mechanisms such as inflammation and immune dysfunction. In fact, periodontal disease is a chronic inflammatory pathology that affects the supporting tissues of the teeth, in particular the gums, the alveolar bone and the periodontal ligament. Inflammation plays a fundamental role in its development, with an exacerbated immune response to the presence of bacterial biofilms in the oral cavity. This local inflammation can spread systemically, contributing to metabolic imbalances and an increased risk of cardiovascular disease, diabetes and other conditions associated with metabolic syndrome. On the other hand, risk factors associated with metabolic syndrome, such as obesity and hyperglycemia, can also influence the progression of periodontal disease, altering the oral environment and promoting pathogenic bacterial growth. Recent research suggests that treatment of periodontal disease can improve metabolic parameters in patients with metabolic syndrome and vice versa, thus emphasizing the importance of an integrated approach in managing these conditions. Studies suggest that a joint approach to these conditions can bring significant benefits in terms of general health, highlighting the importance of a synergy between dentistry and general medicine. In fact, treatment of periodontal disease can lead to significant improvements in metabolic parameters in patients with metabolic syndrome.

Keywords: periodontal disease; metabolic syndrome; inflammation; multidisciplinary treatment.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	vii
RESUMO	ix
ABSTRACT	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xv
I. INTRODUÇÃO.....	1
II. DESENVOLVIMENTO	3
1. Materiais e métodos.....	3
2. Doença periodontal e síndrome metabólica	3
i. Doença periodontal	3
ii. Síndrome metabólica	6
3. Encontro entre dois mundos	8
i. Pontos de convergência entre doença periodontal e síndrome metabólica.....	8
4. Impacto Clínico	16
i. Associação epidemiológica entre a doença periodontal e a síndrome metabólica.....	16
ii. Abordagens de tratamento integradas	20
iii. Papel do médico dentista na gestão conjunta.....	26
5. Prevenção e Conselhos de Saúde	27
i. Recomendações para a prevenção da doença periodontal e da síndrome metabólica	27
6. Discussão	30
III. CONCLUSÃO	33
IV. BIBLIOGRAFIA	35

LISTA DE ABREVIATURAS:

ABL Perda óssea alveolar

AGE Produtos finais de glicação avançada

AHA Associação Americana do Coração

BOP Sangramento à sondagem

CAL Perda de inserção clínica

CC Circunferência da cintura

CHU Centro hospitalar universitário

cIMT Espessura da íntima média carotídea

DCV Doenças cardiovasculares

EUA Estados Unidos da América

FDA Agência de Alimentos e Medicamentos

FMD Dilatação mediada por fluxo

GI Índice gengival

HbA1c Níveis de hemoglobina glicada

HDL/ HDL-C Lipoproteína de alta densidade

HSC Células-tronco hematopoiéticas

IDF Federação Internacional de Diabetes

IG Índice glicémico

IL-1 β Interleucina 1 beta

IL-6 Interleucina 6

IMC Índice de massa corporal

IVUS Imagens de ultrassom intravascular

mg/dL Miligrama por decilitro de sangue

mmHg Milímetros de mercúrio

NHANES Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição

NHBLI Instituto Nacional Americano do Sangue, Coração e Pulmão

LDL Lipoproteína de baixa densidade

LPS Lipopolissacarídeo

p =... probabilidade=

PA Hipertensão arterial

PD Profundidade da bolsa periodontal

P. gingivalis *Porphyromonas gingivalis*

PI Índice de placa

RAR Raspagem e alisamento radicular

SM Síndrome metabólica

TNF- α Fator de necrose tumoral

VOP Velocidade da onda de pulso

I. INTRODUÇÃO:

A associação entre doença periodontal e síndrome metabólica (SM) é um interessante tema de investigação na área da saúde. Estas duas entidades, inicialmente percebidas como distintas, podem estar conectadas, dado que ambas estão associadas à inflamação sistêmica e à resistência à insulina (Pirih et al., 2021).

« A síndrome metabólica é um grupo de condições definidas pela presença de obesidade, dislipidemia, hipertensão e disglucemia levando a um risco aumentado de diabetes e doenças cardiovasculares » (Jepsen et al., 2020, p.125).

O denominador comum das condições associadas à SM é o stress oxidativo, podendo este atuar como um elo comum para explicar a relação entre cada componente da síndrome metabólica e a periodontite. É sugerido que a síndrome metabólica favorece um estado pró-oxidativo no tecido periodontal, alterando os mecanismos de defesa antioxidante. Isto afetaria negativamente a resposta dos tecidos contra o ataque da placa bacteriana. Por sua vez, a periodontite, sendo uma grande fonte de marcadores oxidativos, promove o aparecimento de resistência à insulina e SM num círculo vicioso (Marchetti, et al., 2012).

Os mecanismos subjacentes a esta associação não são totalmente compreendidos, sendo, portanto, crucial compreender estas interações porque esta associação pode ter implicações significativas na saúde oral e geral dos indivíduos em causa (Nilsen et al., 2023).

O objetivo deste trabalho é procurar as ligações entre estas duas patologias, explorando as ramificações clínicas e as possíveis implicações preventivas e terapêuticas. A investigação pode proporcionar a oportunidade de integrar a saúde oral na saúde metabólica, que é mais ampla, abrindo assim caminho para abordagens mais holísticas, ou seja, levar em conta uma pessoa como um todo, em vez de considerá-la de forma compartimentada. É importante descrever a condição periodontal e a qualidade da higiene oral dos pacientes com SM, avaliar os fatores de risco que apresentam.

II. DESENVOLVIMENTO:

1. Materiais e Métodos:

Para a concretização deste trabalho foi efetuada uma revisão bibliográfica através de uma pesquisa eletrónica nas bases de dados *PubMed*, *Google Scholar* e *SciELO*. Como critérios de inclusão foram considerados artigos publicados entre 2000 e 2024, nos idiomas inglês, francês, português e espanhol. No final, foram selecionados 72 artigos que continham informações relevantes para o desenvolvimento deste trabalho. Na pesquisa foi dada uma maior importância a artigos mais recentes. Foram excluídos, após a leitura do título e do resumo, artigos com abordagens menos pertinentes para o trabalho.

2. Doença periodontal e síndrome metabólica:

i. Doença periodontal:

a. Definição e classificação da doença periodontal:

A doença periodontal é uma condição inflamatória crónica, progressiva, que afeta os tecidos que circundam e sustentam os dentes. É caracterizada por disbiose e por uma mudança na placa subgengival para uma microbiota Gram negativa.

Vários parâmetros são utilizados para diagnosticá-la e entre eles, o sangramento à sondagem (BOP), o índice gengival (GI), o índice de placa (PI), a profundidade da bolsa periodontal (PD) e a perda de inserção clínica (CAL) (Daskalopoulou et al., 2004).

As doenças periodontais são classificadas em diversas categorias, de acordo com a sua gravidade e as suas diferentes manifestações clínicas:

- Gengivite: é uma inflamação localizada, limitada à gengiva livre. Não causa destruição dos tecidos de suporte subjacentes. É induzida pela placa dentária e pode ser revertida através de uma melhor higiene oral. A gengivite pode evoluir para periodontite (Houle et al., 2003 ; Lamster & Pagan, 2017).

- Periodontite: é uma doença inflamatória crônica associada a biofilmes de placas disbióticas e caracterizada pela destruição progressiva do aparelho de suporte dentário (Pirih et al., 2021).

A perda de tecido conjuntivo e colagénio nas gengivas, bem como a perda do ligamento periodontal e a reabsorção do osso alveolar são características da periodontite. Assim, as raízes dentárias ficam expostas ao meio oral, e a raiz e o cimento radicular são colonizados por um biofilme bacteriano, que pode calcificar formando cálculo dentário. A cronicidade e a progressão geralmente lenta desta doença resultam em mobilidade dentária, deterioração da função mastigatória, problemas estéticos e, em última instância, se não tratada, perda dentária. Além disso, a inflamação periodontal tem efeitos sistêmicos; pode desencadear inflamação sistêmica de baixo grau, que tem efeitos negativos em outros órgãos (Loos & Van Dyke, 2020, p. 26).

b. Prevalência e fatores de risco:

A doença periodontal é a doença da cavidade oral mais comum na população humana. É prevalente em países desenvolvidos e em desenvolvimento e afeta aproximadamente 20-50% da população mundial. As estatísticas de prevalência e incidência de doenças periodontais variam devido ao viés, à classificação incorreta dos casos e ao número de dentes e locais examinados (Nazir, 2017).

Vários fatores de risco estão ligados à doença periodontal. Existem fatores de risco modificáveis e não modificáveis. Entre os primeiros, o tabagismo é o fator de risco modificável mais bem estabelecido para o desenvolvimento de doença periodontal. Além deste, existem evidências que sugerem uma relação entre o estado periodontal e a nutrição, o consumo de álcool, o estatuto socioeconómico e os níveis de stress, embora estas relações não tenham sido claramente estabelecidas.

Os fatores de risco não modificáveis, incluem fatores genéticos, resposta do hospedeiro,

osteoporose, certas doenças sistêmicas, bem como envelhecimento (Van Dyke & Sheilesh, 2005).

c. Patogênese da doença periodontal:

A patogênese da doença periodontal é considerada um processo de múltiplas etapas que envolve interações complexas entre bactérias, fatores do hospedeiro e fatores ambientais que modelam a doença (Rhissassi et al., 2004).

A formação de biofilme bacteriano desencadeia inflamação gengival. No entanto, o início e a progressão da periodontite dependem de alterações ecológicas disbióticas no microbioma em resposta a nutrientes provenientes de produtos inflamatórios gengivais, à degradação do tecido gengival e a mecanismos antibacterianos que tentam conter o ataque microbiano na área do sulco gengival, uma vez iniciada a inflamação. Isto leva à ativação de diversas vias moleculares chave que, em última análise, ativam proteinases derivadas do hospedeiro que permitem a perda de fibras do ligamento periodontal marginal, a migração apical do epitélio de união e permitem a disseminação apical do biofilme bacteriano ao longo da superfície radicular (Luis Muñoz-Carrillo et al., 2020).

d. Consequências e impactos na saúde oral:

Como mencionado anteriormente, a doença periodontal tem diversas consequências:

-Perda óssea: a infecção pode danificar o osso que sustenta os dentes e levar à perda óssea e, eventualmente, à perda dentária;

-Recessão gengival: os tecidos gengivais retraem-se enquanto expõem ainda mais as raízes, aumentando a sensibilidade dentária e o risco de cáries radiculares ;

-Formação de bolsas periodontais: a infecção provoca a formação de bolsas periodontais localizadas entre os dentes e a gengiva, promovendo o recrutamento e crescimento de bactérias;

-Mau hálito: a infecção causa halitose permanente, mesmo após a escovagem regular e correta dos dentes;

-Mobilidade dentária: a perda óssea causa mobilidade dentária que se torna instável;

-Problemas de mastigação: que são induzidos como resultado da mobilidade dentária e da perda dentária precoce (Highfield, 2009).

A doença periodontal geralmente é diagnosticada através do exame clínico dentário, dado que sinais e sintomas como mobilidade dentária, halitose, posicionamento dentário alterado e abscessos frequentes, tendem a ser notados pelos doentes apenas nas fases finais da doença (Daudt et al., 2021).

Além disso, a doença periodontal não só tem consequências na saúde oral, mas também tem consequências sistêmicas. Na verdade, como as doenças periodontais representam uma porta de entrada para outras partes do nosso corpo para as bactérias, estas podem atingir diferentes órgãos. A doença periodontal é a causa de graves problemas de saúde, sendo os mais comuns os cardiovasculares, pulmonares, Alzheimer, artrite e até diabetes (Loos & Van Dyke, 2020).

É crucial tratar a doença periodontal nas suas fases iniciais para prevenir estas graves consequências e preservar a saúde oral geral, bem como a saúde geral.

ii. Síndrome metabólica:

a. Definição da síndrome metabólica:

« A SM é um distúrbio complexo definido por um conjunto de fatores interconectados que aumentam o risco de doenças cardiovasculares ateroscleróticas e diabetes mellitus tipo 2 » (Kassi et al., 2011, p. 2).

« A SM refere-se à ocorrência de vários fatores de risco cardiovasculares conhecidos,

incluindo a resistência à insulina, a obesidade, a dislipidemia aterogénica e a hipertensão. Estas condições estão inter-relacionadas e partilham mediadores, mecanismos e vias subjacentes » (Huang PL 2009, p. 231).

b. Critérios de diagnóstico:

De acordo com a declaração conjunta publicada, em 2009, pela Federação Internacional de Diabetes (IDF), o Instituto Nacional Americano do Sangue, Coração e Pulmão (NHBLI), a Associação Americana do Coração (AHA), a Federação Mundial do Coração e a Associação Internacional para o Estudo da Obesidade o diagnóstico de SM é feito quando 3 dos 5 seguintes fatores de risco estão presentes:

- circunferência da cintura aumentada com critérios específicos da população e do país;
- triglicéridos elevados, definidos como ≥ 150 mg/dL;
- diminuição do HDL-C, definida como < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres;
- pressão arterial elevada, definida como pressão arterial sistólica ≥ 130 mm Hg ou sangue diastólico pressão ≥ 85 mm Hg;
- glicemia de jejum elevada, definida como glicemia ≥ 100 mg/dL.

O tratamento medicamentoso para triglicéridos elevados, HDL-C baixo, pressão arterial elevada ou glicose elevada são indicadores alternativos dos últimos quatro (Lam & LeRoith, 2019).

c. Prevalência e fatores de risco:

Os seguintes fatores aumentam a probabilidade de desenvolver SM:

- Idade: o risco de SM aumenta com a idade, afetando menos de 10% das pessoas na faixa dos 20 anos e 40% das pessoas na faixa dos 60 anos;
- Raça: nos Estados Unidos, quase 25% da população sofre de SM. A doença é mais comum entre mulheres afro-americanas e mexicanas-americanas do que entre homens dos mesmos grupos raciais. A SM afeta quase igualmente mulheres e homens

de raça branca. Certos grupos raciais e étnicos nos Estados Unidos correm maior risco de SM do que outros. Os americanos de origem mexicana têm a taxa mais elevada de SM seguindo dos afro-americanos e caucasianos. Além disso, certos grupos étnicos, como os hispânicos e os sul-asiáticos, correm maior risco de desenvolver SM;

- Obesidade: um índice de massa corporal (IMC), uma medida a percentagem de gordura corporal com base na altura e no peso, acima de 25 aumenta o risco de SM. O excesso de gordura na região abdominal é um fator de risco maior para doenças cardíacas do que o excesso de gordura em outras partes do corpo, como nos quadris;
- História de diabetes: o risco de SM é maior se houver história familiar de diabetes tipo 2 ou história de diabetes durante a gravidez (diabetes gestacional);
- Outras doenças: um diagnóstico de doença hepática gordurosa, cálculos biliares, problemas respiratórios durante o sono, doença cardiovascular ou síndrome dos ovários policísticos também aumenta o risco de SM (Gupta A & Gupta V, 2010).

3. Encontro entre dois mundos:

i. Pontos de convergência entre doença periodontal e a síndrome metabólica:

A periodontite e a SM são problemas preocupantes que afetam o bem-estar e são generalizados. Estudos epidemiológicos, experimentais e de intervenção documentaram que a periodontite pode ter consequências sistêmicas para a saúde e partilha uma via comum com várias doenças crônicas não transmissíveis, nomeadamente diabetes, doenças cardiovasculares e a SM (Kumar et al., 2023, p. 66).

A SM foi inicialmente definida como a síndrome X. Posteriormente, foi definida como síndrome de resistência à insulina, pois os autores acreditavam que a resistência à insulina era o fator dominante predisponente ao aparecimento de outros sintomas. Além dos fatores de risco já mencionados, outras peculiaridades parecem estar associadas à

SM (Marchetti et al., 2012).

A relação entre SM e a saúde oral tem sido investigada. Pessoas obesas tendem a ter uma maior taxa de prevalência de periodontite do que pessoas com peso normal (Doke, et al., 2021).

Al-Zahrani assinalou a existência de uma relação significativa entre gordura corporal e doença periodontal (Al-Zahrani et al., 2003).

De facto, estudos epidemiológicos transversais têm apoiado a existência de uma ligação potencial entre a doença periodontal e a SM (Lamster & Pagan, 2017).

Lee et al. demonstraram uma correlação positiva entre o número de componentes da SM e a presença de gengivite em uma população de indivíduos de 12 a 18 anos (Lee et al., 2015).

Em referência à periodontite, D'Aiuto et al. encontraram uma associação entre a gravidade da periodontite e a prevalência de SM (D'Aiuto et al., 2008)

Na mesma linha do estudo anterior, um estudo caso-controlo, realizado por Gomes-Filho et al., em 2021, teve como objetivo avaliar a relação entre a gravidade da periodontite e a existência da SM. Este incluiu 870 participantes, dos quais 408 apresentavam SM e 462 não possuíam SM. Os participantes preencheram um questionário para fornecer informações gerais. Os dados laboratoriais foram coletados dos seus registos médicos. Os resultados demonstram que pessoas com periodontite moderada ou severa tinham duas vezes mais probabilidade do que aquelas sem periodontite de sofrer de SM, com risco maior aumentado em pessoas com periodontite severa (Gomes-Filho et al., 2021).

O estado da SM e o número de componentes positivos da mesma, qualquer que seja a sua definição, predizem um aumento a longo prazo de risco de perda dentária e eventos

de periodontite moderada a grave, conforme atestado pela medição de parâmetros como a profundidade da bolsa dentária, perda clínica de inserção (CAL), mobilidade dentária e perda óssea alveolar (ABL) (Kaye et al., 2016).

Também Andriankaj et al. detetaram que indivíduos com doença periodontal tinham maior probabilidade de ter SM do que aqueles sem doença periodontal (26,1% vs. 17%). Não foi encontrada diferença entre os participantes, com ou sem doença periodontal, em termos de história familiar de diabetes ou doença arterial coronária ou história de osteoporose. Adicionalmente, os testes para averiguarem uma potencial correlação entre as variáveis do estudo, como potenciais interações bidirecionais entre a SM e variáveis selecionadas, como sexo, escolaridade e idade, na associação com doença periodontal, não revelaram resultados significativos, exceto para o termo de interação entre SM e sexo ($p = 0,02$). Assim, o estudo da associação entre SM e doença periodontal foi estratificado segundo o sexo. Nos homens não houve diferença entre a ausência de componentes metabólicos e a presença de um ou mais componentes metabólicos na ocorrência de doença periodontal. Por outro lado, nas mulheres, com exceção das participantes com apenas um componente metabólico, a associação progressiva entre o aumento de dois ou mais componentes metabólicos e a ocorrência de doença periodontal foi estatisticamente muito elevada e significativa (Andriankaj et al., 2010, p.255).

Mais recentemente, Pietropaoli et al. encontraram uma maior prevalência de periodontite e tabagismo em homens do que em mulheres. Os homens expostos a um ou mais componentes de SM fumavam mais frequentemente do que os homens não expostos (65,4% vs. 59,6%, $p = 0,046$), mas não detetaram diferença na prevalência de periodontite ou sangramento gengival entre expostos e não expostos. Por outro lado, não foi encontrada diferença nos hábitos de fumar entre mulheres expostas e não expostas ($p = 0,863$), e as mulheres expostas tinham maior prevalência de sangramento gengival e periodontite do que as mulheres não expostas. Embora os fatores da SM tenham sido distribuídos uniformemente nos homens, a circunferência da cintura e o

HDL-c baixo foram observados com maior frequência nas mulheres (Pietropaoli et al., 2023, p. 4).

Entre os possíveis mecanismos comuns subjacentes, incluem-se:

- A inflamação crônica: efetivamente tem sido sugerido que o denominador comum entre a periodontite e a SM é a inflamação. Uma base biologicamente plausível para que a periodontite possa ser um fator de risco para a SM é que as citocinas inflamatórias produzidas localmente ou os agentes patogênicos periodontais/LPS no periodonto entrem na circulação sistêmica e, assim, influenciem outros locais do corpo para acelerar ou induzir o desenvolvimento da SM (Watanabe & Cho, 2014, p. 862).

Um estudo intervencionista, foi realizado durante 6 meses em uma amostra de 90 pacientes (45-75 anos) apresentando SM e periodontite crônica. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: um grupo teste com tratamento periodontal intensivo incluindo raspagem, alisamento radicular, e instruções de higiene oral e um grupo de controlo com apenas instruções de higiene oral. Este estudo demonstrou que os níveis de proteína C reativa se encontram reduzidos em indivíduos com SM após tratamento periodontal, o que significa que uma redução na inflamação periodontal poderia reduzir a inflamação sistêmica e o risco de doença cardiovascular (López et al., 2012).

A injeção periodontal de LPS em camundongos com SM resultou em um aumento acentuado na perda óssea alveolar, osteoclastogênese e reabsorção óssea, em comparação com camundongos sem SM. Este achado é importante porque demonstra pela primeira vez que o tratamento local com LPS e a SM cooperam fortemente para estimular uma resposta hiper-inflamatória no tecido periodontal, levando a notável perda óssea alveolar (Li et al., 2015).

- A disfunção imunológica e endotelial: foi investigado o efeito da obesidade nas respostas imunes inatas a *Porphyromonas gingivalis*, uma bactéria fortemente associada à periodontite. Por isso, camundongos com obesidade induzida por dieta

(DIO) e camundongos controlo magros foram infetados oralmente ou sistemicamente com *P. gingivalis*. A patologia periodontal e as respostas imunes sistémicas foram examinadas após a infeção. Após a infeção oral com *P. gingivalis*, os camundongos com DIO tiveram um nível significativamente maior de perda óssea alveolar do que os controlos magros. A amostragem microbiana oral revelou níveis mais elevados de *P. gingivalis* em camundongos com DIO em comparação com camundongos magros durante e após a infeção. Além disso, animais com DIO expostos à infeção oral ou inoculação sistémica da bactéria *P. gingivalis* desenvolveram uma resposta inflamatória atenuada com expressão reduzida de TNF- α , IL-6 em todos os momentos em comparação com camundongos magros. Finalmente, macrófagos peritoneais colhidos de camundongos com DIO e expostos a *P. gingivalis* apresentaram níveis reduzidos de citocinas pró-inflamatórias em comparação com camundongos magros e quando expostos a *P. gingivalis* (Amar et al., 2007).

Há evidências que sugerem que o estado inflamatório causado pela SM está associado à disfunção endotelial, o que pode contribuir para um risco aumentado de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 (Kim et al., 2006).

Alguns estudos também relataram uma possível associação positiva entre periodontite e disfunção endotelial. Entre eles, o estudo de Higashi Y et al. demonstrou que a periodontite, através de mecanismos inflamatórios, imunológicos e oxidativos, contribui para a disfunção endotelial. Esta relação destaca a importância da saúde oral para a prevenção de doenças cardiovasculares (Higashi et al., 2008)

- A influência da adiposidade visceral/ dislipidemia aterogénica (alterações lipídicas)/ Obesidade: « Quando examinados individualmente, os componentes da SM mais intimamente ligados ao risco de periodontite são a disglícemia e a obesidade » (Lamster & Pagan, 2017, p. 67).

Vários estudos até o momento investigaram as relações entre doença periodontal e diabetes, hipertensão e obesidade, conforme definido pelo alto índice de massa corporal (IMC) e várias definições de SM (Kim et al., 2022).

« A adiposidade visceral é de facto complementar e aditiva ao IMC pelo seu impacto sistémico » (Pietropaoli et al., 2023, p. 2).

As principais características da dislipidemia aterogénica são níveis elevados de triglicéridos plasmáticos, níveis baixos de colesterol HDL e aumento de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). A resistência à insulina e a obesidade visceral estão associadas à dislipidemia aterogénica. A resistência à insulina leva à dislipidemia aterogénica (Huang, 2009, p. 235).

A prevalência da obesidade está a aumentar e é um dos principais fatores de morbidade a nível mundial. Uma consequência da obesidade pode ser um risco acrescido de doença periodontal, embora a inflamação periodontal possa, por sua vez, exacerbar a SM, da qual a obesidade é um componente (Chaffee & Weston, 2010, p. 1).

D’Aiuto et al. apresentaram dados sugerindo uma associação moderada entre periodontite grave e SM, incluindo resistência à insulina e obesidade e marcadores inflamatórios. O objetivo do estudo visava examinar a associação entre a SM a periodontite grave em uma população americana. Descobriu-se que pessoas com periodontite moderada e grave apresentavam SM. Da mesma forma, entre pessoas com periodontite moderada e grave, a prevalência de obesidade foi maior em comparação com aquelas com periodontite leve ou sem periodontite (D’Aiuto et al., 2008).

- O envolvimento da microbiota oral: Desequilíbrios na composição da microbiota oral promovem o crescimento de certas bactérias patogénicas associadas à doença periodontal.

Existem evidências que a SM pode alterar o microbiota oral e potencializar os efeitos deletérios da periodontite (Prince et al., 2022).

O microbioma salivar de indivíduos periodontalmente comprometidos com SM expressou uma composição microbiana alterada em comparação com indivíduos saudáveis (Pirih et al., 2021).

Amostras retiradas de implantes dentários de indivíduos com SM apresentaram níveis significativamente mais elevados de agentes patogénicos periodontais, reforçando o impacto sistémico da SM (Di Murro et al., 2021).

- Impacto na saúde cardiovascular e hipertensão: « A necessidade de organizar o diagnóstico exato da SM surge da necessidade de identificar pacientes com risco extremo de desenvolver doenças cardiovasculares e estabelecer terapia e prevenção adequadas » (Marchetti et al., 2012, p. 3).

A periodontite também contribui para a aterosclerose e doenças cardiovasculares, como hipertensão. Os agentes patogênicos periodontais também são capazes de invadir o endotélio e os ateromas; na verdade, a infecção oral, sendo uma fonte de bactérias, está associada a doenças cardiovasculares. Existem várias teorias que tentam explicar a correlação entre periodontite e doenças cardiovasculares (Libby, Ridker, Maseri, 2002).

A presença de pressão arterial elevada é um dos critérios necessários para o diagnóstico de SM, e a hipertensão é muito comumente encontrada em pessoas com SM. A hipertensão está presente em quase 80% dos pacientes com SM (Katsimardou et al., 2020).

- Disglicemia ou hiperglicemia e resistência à insulina: Li et al. demonstraram que ratinhos alimentados com uma dieta rica em gordura desenvolveram SM, determinada por obesidade, hiperinsulinemia, resistência à insulina e dislipidemia. Neste estudo, a SM levou a um aumento significativo na osteoclastogênese e a perda óssea periodontal (Li et al., 2015).

Koné et al. levaram a cabo, um estudo transversal descritivo e analítico, a partir dos registros de pacientes diabéticos tipo 2 acompanhados em consulta de medicina interna do Centro Hospitalar Universitário (CHU) de Bouaké. O estudo ocorreu durante um período de seis meses, de 1 de janeiro a 30 de junho de 2023. No total, foram incluídos 165 pacientes diabéticos tipo 2, dos quais se detetou que cento e oito (108) sofriam de SM, ou seja, uma prevalência de 65,4%. A prevalência da SM e dos seus componentes em pacientes com diabetes tipo 2 é elevada. Isto sugere que os pacientes diabéticos apresentam risco aumentado de doenças cardiovasculares e outras complicações (Koné et al., 2024).

A resistência à insulina é um elemento central da SM. A resistência à insulina é uma

condição em que a insulina é produzida pelo pâncreas, mas não é eficazmente ligada às células musculares, adiposas e hepáticas, em resultado de uma sinalização disfuncional. O resultado é a redução da absorção de glucose da corrente sanguínea. A resistência à insulina pode promover a inflamação através de uma série de mecanismos, incluindo o aumento da concentração de ácidos gordos livres e a interferência com os efeitos anti-inflamatórios da insulina (Lamster & Pagan, 2017). A resistência à insulina já foi associada a outros componentes da SM, como obesidade central e dislipidemia, mas também à doença periodontal. Indivíduos previamente diagnosticados com resistência à insulina apresentaram um nível significativamente mais elevado de doença periodontal moderada a grave do que indivíduos saudáveis (Aizenbud et al., 2023, p. 11).

- Stress oxidativo: O stress oxidativo pode atuar como um elo comum para explicar a relação entre cada componente da SM e a periodontite. Vários estudos demonstraram uma correlação real entre o stress oxidativo e a SM. Na verdade, em pacientes com SM, o stress oxidativo sistémico parece ser maior do que em controlos saudáveis (Marchetti et al., 2012, p. 1).

Como ambas as doenças são de natureza inflamatória, as citocinas pró-inflamatórias da gengiva infiltram-se na corrente sanguínea e aumentam o stress oxidativo. O maior stress oxidativo pode facilitar a resistência à insulina e alterações ateroscleróticas, as quais podem levar ao desenvolvimento da SM. A conexão é bidirecional, pois as citocinas inflamatórias resultantes de componentes da SM podem aumentar o stress oxidativo na gengiva, prejudicando assim a capacidade do periodonto de responder ao ataque bacteriano, o que pode levar ao aumento do risco de doença periodontal (Aizenbud et al., 2023, p. 6).

O stress oxidativo pode ser um mecanismo comum no desenvolvimento de diversas características ligadas à SM e à periodontite, e talvez uma interação entre as duas condições possa resultar em um pior resultado de ambas. Há evidências crescentes de capacidade antioxidante comprometida nos tecidos e fluidos periodontais, independentemente do tabagismo, e de níveis aumentados de produtos finais de glicação avançada (AGE) em pessoas com diabetes tipo 2 e em fumadores, que são

fatores de risco para periodontite (Bullon et al., 2009).

Os AGEs são considerados marcadores desse stress e, quando ligados aos seus receptores, podem induzir dano oxidativo local.

A resistência à insulina também pode ser induzida pelo stress oxidativo. Um desequilíbrio entre a ingestão calórica e o gasto energético pode resultar em stress oxidativo, que por sua vez pode alterar as vias de sinalização intracelular, levando em última análise à resistência à insulina. O stress oxidativo sistémico é significativamente maior em indivíduos com SM do que em controlos. O aumento da concentração de citocinas e o stress oxidativo resultante da periodontite podem levar à redução da sensibilidade à insulina. A diminuição da sensibilidade à insulina é considerada um evento importante no desenvolvimento da SM. Alternativamente, a presença de SM ou de qualquer um dos seus componentes poderia facilitar um estado pró-oxidante que pode diminuir a capacidade antioxidante dos tecidos periodontais, prejudicando assim a resposta fisiológica normal ao dano bacteriano e aumentando o risco de doença periodontal (Lamster & Pagan, 2017).

4. Impacto Clínico:

i. Associação epidemiológica entre a doença periodontal e a síndrome metabólica:

Diversas investigações apontam a existência de relações entre a SM e as patologias periodontais.

Shimazaki et al., em 2007, levaram a cabo um estudo em que averiguaram as relações entre componentes da SM e a doença periodontal, em 584 mulheres japonesas, tendo em consideração fatores como a idade, hábitos tabágicos e higiene oral. No final da sua investigação, os autores constataram que as pessoas que apresentavam mais componentes da SM tinham rácios de probabilidade significativamente mais elevados para uma maior profundidade de bolsa e perda de inserção clínica do que as pessoas sem componentes. Os resultados indicam que a SM aumenta o risco de periodontite e os autores sugerem que qualquer pessoa com componentes de SM seja submetida a um exame da cavidade oral (Shimazaki et al., 2007).

Em 2012, Fukui et al. realizaram um estudo em que investigaram a relação entre o estado de saúde periodontal e a SM, em 6421 japoneses. Para isso, foram avaliadas componentes da SM e parâmetros periodontais como a profundidade de sondagem periodontal (PD) e o nível de inserção clínico (CAL). Após a análise dos dados, constatou-se que os indivíduos que tinham uma severa PD e um severo CAL ou que possuíam uma moderada PD e um moderado CAL apresentavam um risco significativamente maior de desenvolverem SM. No final do estudo, os investigadores sugerem que o estado periodontal, particularmente em indivíduos suspeitos de terem periodontite não tratada acompanhada por profundidade de sondagem ≥ 4 mm está significativamente associado à SM (Fukui et al., 2012).

Mais recentemente, em 2018, Phan, tendo por base uma população vietnamita de 206 pacientes com SM e um número igual de pessoas saudáveis, verificou que a prevalência de periodontite moderada e grave avaliada pelo índice de placa (IP), PD e CAL foi significativamente maior no grupo com SM do que no grupo de controlo e foi significativamente aumentada pelo número de componentes de SM (Pham, 2018).

a. Associação epidemiológica entre a doença periodontal e doenças cardiovasculares:

A doença periodontal representa um fator de risco para o aparecimento de doenças cardiovasculares como infarto do miocárdio, danos nas artérias periféricas ou acidente vascular cerebral (Li et al., 2000).

Há evidências de estudos epidemiológicos de que pacientes com periodontite apresentam disfunção endotelial significativa, medida pela dilatação mediada por fluxo (FMD), rigidez arterial (por exemplo, velocidade da onda de pulso - VOP) e espessura significativamente maior da íntima média carotídea (cIMT) e valores elevados de calcificação arterial (Sanz et al., 2020).

Um estudo imagiológico realizado por de Boer et al., em 2014, com o intuito de investigarem as associações entre os anticorpos circulantes contra agentes patogénicos periodontais e os resultados cardiovasculares ao fim de um ano, bem como a extensão da aterosclerose coronária, a vulnerabilidade da placa e a remodelação da lesão em imagens de ultrassom intravascular (IVUS), demonstrou que existe uma associação entre níveis altos de anticorpos contra agentes patogénicos periodontais com um menor grau de remodelação positiva da placa ateromatosa (de Boer et al., 2014).

A hipertensão arterial (PA) e a periodontite são duas condições altamente prevalentes em todo o mundo, com um impacto significativo nas complicações das doenças cardiovasculares (DCV). A má saúde periodontal está associada ao aumento da prevalência de hipertensão (Del Pinto et al., 2020).

Holmund et al., em 2006, levaram a cabo um grande estudo transversal, com o objetivo de investigarem como a gravidade da doença periodontal e o número de dentes remanescentes se relacionam com o infarto do miocárdio e a hipertensão. Para tal foi tido em consideração a história autorrelatada de 3352 pacientes com infarto do miocárdio e hipertensão e a gravidade da periodontite foi estimada através de uma combinação da quantidade de perda óssea à volta de cada dente investigado a partir de uma radiografia de boca inteira, da presença ou ausência de hemorragia à sondagem (BOP) e do envolvimento de furca. No final do estudo, os investigadores observaram uma correlação significativa entre a gravidade da periodontite e um aumento da prevalência de infarto do miocárdio e de hipertensão (Holmund et al., 2006).

Em 2013, Rivas-Tumanyan et al. realizaram um estudo com objetivo de avaliarem a associação entre doença periodontal medida clinicamente e hipertensão avaliada clinicamente em uma amostra representativa de idosos porto-riquenhos. Os autores constataram que os participantes com doença periodontal tinham maior probabilidade de desenvolver hipertensão em comparação com aqueles com saúde periodontal normal (Rivas-Tumanyan et al., 2013).

Em 2023, Yuting et al. efetuaram um estudo tendo por base dados de 21800 participantes com idade ≥ 30 anos da Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição (NHANES) 2009-2018, dos Estados Unidos da América. Procedeu-se à medição da pressão arterial e recolheu-se as informações autorrelatadas sobre saúde oral e doença periodontal. No final do estudo, os investigadores encontraram uma associação positiva entre saúde bucal e doença periodontal com hipertensão (Li et al., 2023).

b. Associação epidemiológica entre doença periodontal e diabetes:

Estudos epidemiológicos confirmam que a diabetes é um importante fator de risco para a periodontite e que o risco de periodontite é maior se o controlo glicémico for deficiente. Pessoas com diabetes mal controlada (que também apresentam maior risco de outras complicações macrovasculares e microvasculares) apresentam risco aumentado de periodontite e perda óssea alveolar. O risco de periodontite é aproximadamente três vezes maior em indivíduos com diabetes do que em indivíduos sem diabetes. Muita ênfase tem sido recentemente colocada na relação “bidirecional” entre diabetes e periodontite. Por outras palavras, a diabetes não é apenas um factor de risco para a periodontite, mas a periodontite pode ter um efeito negativo no controlo glicémico. Além disso, vários estudos relataram que a prevalência e a gravidade das complicações não orais relacionadas com a diabetes, incluindo retinopatia, neuropatia diabética, proteinúria e complicações cardiovasculares, estão correlacionadas com a gravidade da periodontite (Preshaw et al., 2012).

c. Associação epidemiológica entre doença periodontal e obesidade:

A obesidade é um importante problema de saúde que aumenta o risco de SM, doenças cardiovasculares, distúrbios respiratórios, complicações diabéticas e certos tipos de cancro (Jepsen et al., 2020).

A obesidade, devido à sua componente dietética, partilha muitos fatores de risco com patologias orais. Além disso, a prevalência da obesidade aumenta constantemente devido ao consumo cada vez maior de alimentos processados, ricos em gorduras e hidratos de carbono. Este tipo de alimentação também promove o aparecimento de

doenças orais como a cárie dentária ou a doença periodontal (Tubert-Jeannin et al., 2018).

Um crescente conjunto de evidências na última década sugere que a obesidade é um fator de risco para doença periodontal destrutiva. Martinez-Herrera et al, em 2017, realizaram uma revisão sistemática onde examinaram a associação entre a obesidade e a doença periodontal. Foram incluídos na revisão 28 estudos. No final, os autores constataram que todos os estudos descreveram a existência de associação entre obesidade e doença periodontal, exceto dois artigos que não relataram tal associação. Alguns dos estudos revisados também analisaram moléculas pró-inflamatórias no soro, na tentativa de identificar um possível mecanismo causal que relacionasse a obesidade à periodontite. A maioria dos estudos apontou o processo inflamatório como possível causa. De acordo com os autores desta revisão, o desenvolvimento de resistência à insulina como consequência de um estado inflamatório crônico e de stress oxidativo pode estar implicado na associação entre obesidade e periodontite (Martinez-Herrera et al., 2017).

Em 2024, Liu et al., para compreenderem melhor a relação entre obesidade e doença periodontal na população dos EUA, levaram a cabo um estudo tendo por base dados de 6662 participantes com idade ≥ 30 anos da Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição (NHANES) 2011 -2014, que tinham realizado exames periodontais. A avaliação da obesidade foi feita tendo em consideração o índice de massa corporal (IMC) e a circunferência da cintura (CC). No final do estudo, os autores verificaram a existência de uma associação significativa entre estes últimos parâmetros e a periodontite, mesmo após o ajuste para muitas variáveis, e sugerem que os especialistas em periodontia devem incluir o IMC e a CC como indicadores de obesidade ao avaliarem os fatores de risco periodontais (Liu et al., 2024).

ii. Abordagens de tratamento integradas:

A boca é a porta de entrada do corpo e está repleta de bactérias. Acredita-se que existam mais bactérias na boca do que pessoas na Terra. A saúde oral está ligada à “saúde geral”

e tem sido sugerido que indivíduos com múltiplos componentes de SM devem ser encorajados a fazer um exame oral. A terapia periodontal desempenha um papel importante na melhoria das condições periodontais, reduzindo os marcadores inflamatórios e, assim, influenciando as condições sistêmicas. Deste modo, a terapia periodontal poderia fazer parte do tratamento da SM. Os médicos dentistas que identificam pacientes em risco de SM podem encaminhá-los para o seu médico de família, e estes podem encaminhar os pacientes para médicos dentistas de forma a garantir que recebem uma avaliação dentária e qualquer tratamento necessário (Srivastava et al., 2019).

a. Tratamento para pacientes com doença periodontal:

Existem dois tipos de tratamento periodontal: tratamento periodontal não cirúrgico e tratamento periodontal cirúrgico.

Relativamente ao tratamento periodontal não cirúrgico, devido à natureza microbiana da periodontite, o seu tratamento baseia-se fundamentalmente na descontaminação da superfície radicular e no controlo de infeções nas bolsas periodontais, permitindo o restabelecimento do equilíbrio do ambiente subgengival. Após a limpeza bem-sucedida da superfície radicular, os principais objetivos do tratamento são a redução da inflamação e o fechamento das bolsas, controlando assim a destruição e progressão da doença (Ribeiro et al. 2023).

A raspagem e alisamento radicular (RAR) é considerado o tratamento não cirúrgico « padrão-ouro » para a periodontite e a sua eficácia clínica tem sido bem documentada por diversas revisões sistemáticas. O tipo de dente, o grau de destruição periodontal, os fatores locais, o histórico médico e a idade dos pacientes podem interferir na eficácia da RAR (Fischer et al. 2020).

Uma revisão da literatura científica indica que o tratamento periodontal não cirúrgico reduz previsivelmente os níveis de inflamação, a profundidade de sondagem e aumenta

o nível de inserção clínica. O médico pode selecionar uma das seguintes opções de tratamento com base nas necessidades de cada paciente:

- Instrumentação quadrante/sextante (desbridamento convencional por fases);
- Instrumentação de todas as bolsas num período de 24 horas com (desinfecção oral completa) ou sem (raspagem oral completa e alisamento radicular) antissépticos locais. Ambos os procedimentos podem ser combinados com antimicrobianos sistêmicos;
- Desbridamento convencional por fases ou desinfecção oral completa em combinação com laser ou terapia fotodinâmica (Aimetti, 2014).

Quanto ao tratamento periodontal cirúrgico, defeitos intraósseos e lesões de furca podem ser tratados com cirurgias conservadoras, ressectivas ou regenerativas (Fischer et al., 2020).

b. Tratamento para pacientes com síndrome metabólica:

A modificação do estilo de vida é a intervenção fundamental no tratamento da SM.

O Programa de Prevenção da Diabetes resultou de um ensaio clínico randomizado que testou estratégias para prevenir ou retardar o desenvolvimento de diabetes tipo 2 em indivíduos de alto risco com concentrações elevadas de glicose plasmática em jejum e tolerância diminuída à glicose e que envolveu mais de 3000 participantes recrutados por centros clínicos dos EUA. Este incluía uma intervenção intensiva no estilo de vida e a toma de metformina ou placebo (Orchard et al., 2005). O Programa veio a demonstrar que a intervenção no estilo de vida reduziu a incidência da SM em 41%, em comparação com o placebo. Esta intervenção envolveu a adoção de uma dieta saudável de baixas calorias e gorduras e uma atividade física moderada de pelo menos 150 minutos/semana, resultando numa redução de peso de 7%. Advoga-se que a dieta recomendada deve incluir < 200 mg/dia de colesterol, < 7% de gordura saturada, com a gordura total a representar 25-35% das calorias, baixo teor de açúcares simples e aumento de frutas, legumes e cereais integrais e a cessação do tabagismo deve ser instituída em todos os pacientes com SM. Para além disso, recomenda-se a administração de uma dose baixa de aspirina em casos de risco cardiovascular moderado a elevado, sempre que não

existam contra-indicações para a terapêutica com aspirina. Para aqueles pacientes nos quais a intervenção no estilo de vida não é suficiente para tratar a SM, está disponível farmacoterapia para o tratamento de componentes da SM (Lam & LeRoith, 2019).

- Tratamento da dislipidemia associada à síndrome metabólica: Como o principal objetivo do tratamento da dislipidemia é a redução do LDL-C, as estatinas são os medicamentos de primeira escolha. Além disso, as estatinas têm efeitos antiinflamatórios e diminuem os níveis de citocinas que podem estar envolvidas na patogênese da resistência à insulina. As estatinas também induzem uma ligeira diminuição dos triglicérides, o que pode levar a uma melhor tolerância aos hidratos de carbono (Daskalopoulou et al., 2004).
- Tratamento da obesidade associada à síndrome metabólica: Na última década, um número crescente de terapias medicamentosas foi aprovado pela FDA (Agência de Alimentos e Medicamentos). Atualmente disponível, a terapia medicamentosa aprovada pela FDA para obesidade inclui fentermina, orlistat, fentermina/topiramato, locaserina, bupropiona/naltrexona e liraglutida 3,0 mg. Além disso, pessoas que sofrem de obesidade mórbida (IMC > 40 kg/m² ou > 35 kg/m² com comorbidades) podem ser candidatas à cirurgia bariátrica. A cirurgia bariátrica demonstrou ser um tratamento eficaz para a obesidade, com melhorias no peso, diabetes tipo 2, hipertensão, hiperlipidemia e apneia do sono. Alguns estudos demonstram a superioridade do tratamento cirúrgico em relação ao tratamento não cirúrgico em termos de perda de peso e SM (Lam & LeRoith, 2019).
- Tratamento da hipertensão associada à síndrome metabólica: De acordo com diretrizes de hipertensão, o objetivo do tratamento anti-hipertensivo é a redução da pressão arterial para menos de 140/90 mm Hg. Diuréticos em doses mais baixas (equivalente a 12,5 mg de hidroclorotiazida) são anti-hipertensivos úteis e eficazes medicamentos (como monoterapia ou em combinação com outros agentes) e estão associados a uma baixa incidência e gravidade de efeitos colaterais metabólicos (Daskalopoulou et al., 2004).

- Tratamento da resistência à insulina associada à síndrome metabólica: O tratamento com insulina (aplicação vitalícia) e o transplante de ilhotas (em casos raros e doenças graves) são os tratamentos padrão para a diabetes tipo 1. O transplante de pâncreas ou ilhotas tem algumas limitações, como a falta de doadores suficientes e a imunossupressão prolongada para prevenir a rejeição do aloenxerto. Estudos recentes demonstram que células-tronco hematopoiéticas autólogas (HSCs) podem regenerar a tolerância imunológica contra os auto-antígenos. Aproveitando esta característica, o transplante autólogo de HSC (auto-HSCT) é provavelmente o único tratamento para a diabetes tipo 1 associado a uma remissão completa e duradoura (Nikoonezhad et al., 2022).
- Tratamento de patologias cardiovasculares associadas à síndrome metabólica: A Federação Internacional de Diabetes (IDF) recomenda que “A abordagem da SM deve ser agressiva e intransigente no seu objetivo de reduzir o risco de doença cardiovascular e a diabetes tipo 2. Os pacientes devem ser submetidos a uma avaliação abrangente do risco cardiovascular”. Da mesma forma, em 2005, a declaração científica da AHA/NHLBI (Associação Americana do Coração/ Instituto Nacional Americano do Sangue, Coração e Pulmão) recomendou que “para reduzir o risco de doença cardiovascular aterosclerótica ao longo da vida, todas as pessoas com SM merecem cuidados de longo prazo e seguimento em um ambiente clínico” (Bharti & Khurana, 2009).

c. Impacto do tratamento periodontal na síndrome metabólica:

O estado periodontal deve ser verificado como parte do tratamento da SM, pois tem um impacto significativo no início e na progressão da SM e dos seus componentes (Aizenbud et al., 2023).

Efetivamente, vários estudos têm relatado o impacto do tratamento periodontal nos parâmetros relacionados com a SM.

Em um estudo piloto de 2 meses que abrangeu 31 pacientes com periodontite (16 dos quais com SM e 15 sistemicamente saudáveis), Acharya et al. avaliaram os efeitos da terapia periodontal em marcadores de inflamação sistêmica. Os investigadores detetaram uma melhoria significativa nos parâmetros periodontais em ambos os grupos após o tratamento e relataram uma diminuição significativa nos níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade, contagem total de leucócitos e triglicerídeos, bem como um aumento significativo nas lipoproteínas de alta densidade nos pacientes com SM (Acharya et al., 2010).

Na mesma linha, em um ensaio randomizado de um ano, Lopez et al. analisaram os efeitos da terapia periodontal sobre marcadores de inflamação sistêmica em pacientes com SM e periodontite. Os resultados mostraram que a eliminação da inflamação periodontal usando alisamento radicular e antibióticos sistêmicos (grupo 1, com 82 participantes) ou usando controle de placa e raspagem supragengival (grupo 2, com 83 participantes) diminuiu significativamente a proteína C reativa em pacientes com SM (Lopez et al., 2012).

No mesmo ano, Torumtay et al. compararam os efeitos do tratamento periodontal não cirúrgico sobre marcadores de stress inflamatório e oxidativo em 25 pacientes com SM e 25 pacientes sistemicamente saudáveis. O tratamento periodontal diminuiu o stress oxidativo e o estado inflamatório de pacientes com SM e periodontite crônica (Torumtay et al., 2012).

Posteriormente, Montero et al., em 2020, efetuaram um ensaio clínico controlado e aleatório para determinarem o impacto da terapia periodontal nos marcadores sistêmicos de inflamação em pacientes com SM e periodontite. Os autores verificaram que a terapia periodontal reduziu o risco cardiovascular em pacientes com SM e periodontite grave, diminuindo significativamente os níveis de proteína C reativa, mediadores pró-inflamatórios, pressão arterial e os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) (Montero et al., 2020).

Mais recentemente, em um ensaio clínico controlado e aleatório efetuado entre a população japonesa, verificou-se que a realização de intervenções dentárias, como terapia periodontal combinada com dieta e aconselhamento de exercícios, levou a uma melhoria do estado antropométrico e periodontal de pacientes com SM (Doke et al., 2021).

iii. Papel do medico dentista na gestão conjunta:

Os médicos dentistas podem desempenhar um papel importante na avaliação de pacientes com SM. Os médicos dentistas que tratam pacientes com histórico médico e sinais físicos que indicam um possível distúrbio metabólico, como aumento da circunferência da cintura e hipertensão, devem perguntar ao paciente se ele já foi avaliado para SM ou aos fatores de risco que a compõem porque uma intervenção abrangente e precoce pode prevenir o desenvolvimento de doenças cardiovasculares evidentes. Caso o paciente não esteja sob acompanhamento médico, o médico dentista deverá encaminhá-lo para avaliação e tratamento adequado (Bharti & Khurana, 2009).

Por outro lado, foi observado que pessoas com SM não tratada apresentavam condições periodontais significativamente mais graves do que participantes saudáveis, o que reforça a importância do trabalho em equipa entre médico dentista e médicos (Hatipoglu et al., 2015).

Recomenda-se que as pessoas com componentes de SM façam um exame periodontal e prestem atenção à sua saúde oral. Entre as regras de ouro para manter uma boa higiene oral, incluem-se a visita ao médico dentista pelo menos duas vezes por ano, a escovagem dos dentes pelo menos duas vezes por dia, o uso fio dentário regularmente e o seguimento de uma dieta saudável, em que devem ser evitados alimentos muito doces e pegajosos. Para além disso, deve ser dada especial atenção às crianças, e a higiene oral, bem como os hábitos de vida saudáveis, devem ser implementados no currículo educativo (Gobin et al., 2020).

A má higiene oral é a principal causa de doenças orais comuns. A acumulação de placa permite o crescimento bacteriano que pode levar à inflamação dos tecidos periodontais e, eventualmente, criar bacteriemia e inflamação sistêmica. Pensa-se também que bactérias invasoras de cáries graves ou infecções endodônticas provocam mecanismos semelhantes. A inflamação crônica de baixo grau está subjacente ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos, tendo sido descoberto que a exposição sistêmica a bactérias periodontais estava associada à SM. Também é sabido que a exposição crônica a citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β , pode alterar o metabolismo lipídico, causando hiperlipidemia (Santoso et al., 2021).

A escovagem dos dentes e a limpeza interdentária, que são as principais formas de autocuidado oral, juntamente com os cuidados profissionais regulares, são medidas importantes para controlar ou remover a placa dentária e manter uma saúde oral ótima. Os maus cuidados de higiene oral estão associados a inflamação de baixo grau, sugerindo a sua potencial ligação com a SM. Foi demonstrada a associação de cuidados inadequados de higiene oral com um maior risco de componentes da SM, como obesidade, diabetes, hipertensão e dislipidemia, bem como com determinadas doenças cardiovasculares (Santoso et al., 2021).

Em resumo, embora a SM não seja uma patologia oral, está intimamente ligada à doença periodontal e tem consequências importantes para a saúde oral. Portanto, é fundamental que o médico dentista colabore com o médico que trata da SM. Assim, com trabalho em grupo e vontade dos pacientes, estes poderão ter boas possibilidades de melhorar a sua saúde oral e geral.

5. Prevenção e Conselhos de Saúde:

i. Recomendações para a prevenção da doença periodontal e da síndrome metabólica:

a. Prevenção de doenças periodontais:

A doença periodontal é principalmente uma doença oral local com patologias que incluem perda dentária, inflamação, dificuldade de mastigação e mau hálito. O tratamento envolve uma boa higiene oral e limpeza profissional dos dentes. Em alguns casos, isto também incluirá o uso de antibióticos e cirurgia periodontal. O tratamento mais importante é, sem dúvida, a prevenção primária, que não só é o método mais eficaz, mas também o mais económico para lidar com a doença e as suas complicações (Mann et al., 2020).

A prevenção primária envolve a prevenção de doenças e inclui o conceito de estratégias de promoção e proteção da saúde. Estas estratégias de promoção da saúde, destinadas a permitir que grupos ou indivíduos controlem e melhorem a sua saúde, incluem educação em higiene oral e estratégias de proteção, como a fluoretação. A prevenção secundária da doença visa limitar o impacto da doença através do diagnóstico e tratamento precoces, impedindo assim a progressão da doença nas fases iniciais (Dentino et al., 2005).

A prevenção primária com escovas de dente ou outros meios mecânicos é praticada há centenas de anos. Para além dos vários tipos de escovas de dentes, outros dispositivos mecânicos, incluindo o fio dentário, irrigadores orais, palitos de madeira macios, como os removedores de placa Stim-U-Dent, pequenas escovas interproximais, estimuladores de gengivas de borracha e outros, estão no mercado há anos. Os colutórios combinam vários ingredientes para o tratamento de diversas doenças orais; no entanto, esses colutórios não substituem a necessidade de escovagem regular e o uso de auxiliares interproximais. São utilizados como complemento aos cuidados diários domiciliários, prevenindo e controlando a placa supragengival, a gengivite e o mau hálito (Mann et al., 2020).

b. Prevenção da síndrome metabólica:

Para melhor controlar a SM, é fundamental estimular um estilo de vida saudável, combinando atividade física regular com uma dieta equilibrada, que inclua frutas e vegetais, peixes, alimentos ricos em amido, cereais e laticínios. Sem impor dietas restritivas aos pacientes, é importante ensiná-los a recuperar bons hábitos e

comportamentos alimentares, privilegiando alimentos frescos, naturalmente com baixo teor de gordura e baixo teor de açúcar, e evitando alimentos processados (Battu, 2014).

A capacidade de um alimento para aumentar os níveis de insulina no sangue, em comparação com um alimento de referência como a glicose ou o pão, é conhecida como índice glicêmico (IG). Parece que quanto maior for o consumo de alimentos com IG mais elevado, maior será o risco de desenvolver resistência à insulina, disfunção endotelial e doenças cardiovasculares. Com efeito, o consumo de alimentos com IG elevado leva a um rápido aumento do açúcar no sangue e, conseqüentemente, à insulinemia com o objetivo de restaurar o açúcar no sangue; a secreção de insulina continua apesar da euglicemia restabelecida, de modo a levar a um estado hipoglicêmico.

A hipoglicemia provoca a secreção de hormonas contra-reguladoras, como os corticosteróides, o glucagon e a epinefrina, com a conseqüente redução da lipólise, glicogenólise, liberação de ácidos gordos e vasoconstrição que pode levar à hipertensão. A repetição desse processo pode causar danos às células β e levar à diabetes tipo 2. Vários estudos demonstraram a relação entre o consumo de alimentos com alto IG e SM (Marchetti et al., 2012).

A gestão nutricional de um paciente com SM baseia-se principalmente na perda de gordura abdominal. Recomenda-se uma perda de peso moderada (5 a 10% do peso inicial), mas duradoura, através da redução da ingestão total de energia, incluindo a redução de hidratos de carbono (principalmente aqueles com elevado índice glicêmico e frutose pelo seu efeito hipertrigliceridémico) e pela normalização da ingestão lipídica (Battu, 2014).

Cada elemento da SM pode ser melhorado pela atividade física regular: em estudos de intervenção, a atividade física diminui a gordura visceral, aumenta o colesterol HDL e diminui os triglicéridos, diminui a pressão arterial e aumenta a sensibilidade à insulina. Essas mudanças ocorrem independentemente de qualquer variação no peso. Porém, sua amplitude aumenta se houver perda de peso associada. Na população francesa, a frequência da SM é significativamente menor entre os atletas do que entre os sedentários. Este efeito é linear, aparecendo o efeito protetor para atividades físicas

moderadas. Isto ilustra a importância do estilo de vida na ocorrência e desenvolvimento da SM. Os mesmos efeitos benéficos da atividade física são relatados em grandes estudos epidemiológicos (Duclos, 2007).

6. Discussão:

A associação entre doença periodontal e a SM é uma área de investigação que tem ganho importância nos últimos anos, refletindo uma crescente consciência das interligações entre a saúde oral e as doenças sistêmicas. Ambas as condições são prevalentes nas sociedades modernas e têm implicações importantes para a saúde pública. É primordial sintetizar as principais descobertas, explorar potenciais mecanismos subjacentes e propor implicações para a prática clínica e pesquisas futuras.

Em relação aos principais achados, estudos epidemiológicos e clínicos revelam uma correlação significativa entre a doença periodontal e vários componentes da SM, como obesidade, resistência à insulina, hiperglicemia, hipertensão e dislipidemia. É conhecido que indivíduos com periodontite apresentam risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 2, um componente chave da SM (Koné et al., 2024).

Além disso, vários estudos sugerem que a gravidade da doença periodontal é proporcional ao número de componentes da SM presentes num indivíduo (Gomes-Filho et al., 2021).

No que concerne aos mecanismos biológicos subjacentes, a inflamação sistêmica e o stress oxidativo são os principais mecanismos propostos para explicar a associação entre a doença periodontal e a SM. Bactérias periodontopatogénicas, como a *Porphyromonas gingivalis*, podem induzir uma resposta inflamatória local nos tecidos periodontais. Estas bactérias e os seus produtos (endotoxinas) também podem entrar na corrente sanguínea, levando a uma resposta inflamatória sistêmica. Esta inflamação crónica é um fator chave no desenvolvimento de resistência à insulina e outras anomalias metabólicas características da SM (Watanabe & Cho, 2014).

Outro mecanismo potencialmente importante é o papel da microbiota oral. Alterações na microbiota periodontal podem influenciar a microbiota intestinal através da ingestão contínua de bactérias orais, afetando assim a inflamação sistêmica e o metabolismo (Kilian et al., 2016). Estas interações complexas sugerem que a saúde oral pode ter efeitos de longo alcance na saúde metabólica geral.

No que diz respeito às implicações para a prática clínica, a consideração da associação entre doença periodontal e a SM tem várias implicações importantes para a prática clínica. Em primeiro lugar, é crucial que os profissionais de saúde, incluindo médicos dentistas e clínicos gerais, adotem uma abordagem interdisciplinar para a detecção e gestão de ambas as condições. Por exemplo, um paciente com sinais de periodontite deve ser avaliado quanto a fatores de risco metabólicos e vice-versa. Esta abordagem holística poderia melhorar os resultados de saúde, identificando e tratando condições de comorbidade numa fase inicial.

Entre a adoção de uma abordagem eficaz para reduzir o risco de doença periodontal, a prevenção através de uma boa higiene oral e visitas regulares ao dentista é crucial. Ao mesmo tempo, os esforços para controlar os fatores de risco para a SM, também podem ajudar a prevenir a doença periodontal.

Em termos de implicações para pesquisas futuras, apesar das evidências existentes, várias questões permanecem. Estudos futuros devem ter como objetivo elucidar ainda mais os mecanismos biológicos precisos que ligam a doença periodontal à SM para melhorar as estratégias de rastreio. Além disso, poderão surgir cuidados integrados, onde médicos dentistas e clínicos gerais colaborem estreitamente, facilitando a detecção precoce e os tratamentos combinados. O aumento da consciencialização e dos programas educacionais poderia encorajar práticas preventivas.

III. CONCLUSÃO:

A associação entre doença periodontal e SM realça a importância da valorização da saúde oral no contexto da saúde sistêmica. Uma compreensão mais profunda dos mecanismos biológicos subjacentes a esta relação é crucial e pode levar a estratégias de prevenção e tratamento mais integradas e eficazes, melhorando assim os resultados globais de saúde. É reconhecido que o tratamento da SM tem o potencial de melhorar a saúde periodontal e vice-versa. A colaboração interdisciplinar entre médicos dentistas e médicos, bem como a investigação contínua, é essencial para enfrentar os desafios colocados por estas condições de comorbidade.

V. BIBLIOGRAFIA:

- Acharya, A., Bhavsar, N., Jadav, B., & Parikh, H. (2010). Cardioprotective effect of periodontal therapy in metabolic syndrome: a pilot study in Indian subjects. *Metabolic syndrome and related disorders*, 8(4), 335–341. <https://doi.org/10.1089/met.2010.0002>
- Aimetti M. (2014). Nonsurgical periodontal treatment. *The international journal of esthetic dentistry*, 9(2), 251–267.
- Aizenbud, I., Wilensky, A., & Almozino, G. (2023). Periodontal Disease and Its Association with Metabolic Syndrome-A Comprehensive Review. *International journal of molecular sciences*, 24(16), 13011. <https://doi.org/10.3390/ijms241613011>
- Al-Zahrani, M. S., Bissada, N. F., & Borawskit, E. A. (2003). Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *Journal of periodontology*, 74(5), 610–615. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.5.610>
- Amar, S., Zhou, Q., Shaik-Dasthagirisaheb, Y., & Leeman, S. (2007). Diet-induced obesity in mice causes changes in immune responses and bone loss manifested by bacterial challenge. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(51), 20466–20471. <https://doi.org/10.1073/pnas.0710335105>
- Andriankaja, O. M., Sreenivasa, S., Dunford, R., & DeNardin, E. (2010). Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Australian dental journal*, 55(3), 252–259. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01231.x>
- Ashok Kumar, Bharathi & Shenoy, Nina & Ramesh, Amitha & Shetty, Smitha. (2023). Association between periodontitis and metabolic syndrome: A review. *Gulhane Medical Journal*. 65. 66-71.
- Battu, C. (2014). La prise en charge nutritionnelle d'un adulte présentant un syndrome métabolique, *Actualités Pharmaceutiques*, Volume 53, Issue 537, Pages 57-60, SSN 0515-3700.
- Bharti, V., & Khurana, P. (2009). Metabolic syndrome and periodontal disease. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 13(3), 172–174. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.60234>
- Bullon, P., Morillo, J. M., Ramirez-Tortosa, M. C., Quiles, J. L., Newman, H. N., & Battino, M. (2009). Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link?. *Journal of dental research*, 88(6), 503–518. <https://doi.org/10.1177/0022034509337479>
- Chaffee, B. W., & Weston, S. J. (2010). Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology*, 81(12), 1708–1724. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100321>
- D'Aiuto, F., Sabbah, W., Netuveli, G., Donos, N., Hingorani, A. D., Deanfield, J., & Tsakos, G. (2008). Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(10), 3989–3994. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2522>
- Daudt, L. D., Musskopf, M. L., Mendez, M., Remonti, L. L. R., Leitão, C. B., Gross, J. L., Weidlich, P., & Oppermann, R. V. (2018). Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian oral research*, 32, e35. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0035>
- Daskalopoulou, S. S., Mikhailidis, D. P., & Elisaf, M. (2004). Prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Angiology*, 55(6), 589–612. <https://doi.org/10.1177/00033197040550i601>
- de Boer, S. P., Cheng, J. M., Rangé, H., Garcia-Garcia, H. M., Heo, J. H., Akkerhuis, K. M., Meilhac, O., Cosler, G., Pussinen, P. J., van Geuns, R. J., Serruys, P. W., Boersma, E., & Kardys, I. (2014). Antibodies to periodontal pathogens are associated with coronary plaque remodeling but not with vulnerability or burden. *Atherosclerosis*, 237(1), 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.050>

Dentino, A. R., Kassab, M. M., & Renner, E. J. (2005). Prevention of periodontal diseases. *Dental Clinics*, 49(3), 573-594. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2005.03.005>

Di Murro, B., Moretti, M., De Smaele, E., Letizia, C., Lubrano, C., Passarelli, P. C., D'Addona, A., Pompa, G., & Papi, P. (2021). Microbiological Profiles of Dental Implants in Metabolic Syndrome Patients: A Case-Control Study. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(4), 452. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040452>

Doke, M., Komagamine, Y., Kanazawa, M., Iwaki, M., Suzuki, H., Miyazaki, Y., Mizuno, T., Okayasu, K., & Minakuchi, S. (2021). Effect of dental intervention on improvements in metabolic syndrome patients: a randomized controlled clinical trial. *BMC oral health*, 21(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01373-3>

Duclos. (2007). Prévention et traitement du syndrome métabolique: rôle de l'activité physique, *Science & Sports*, Volume 22, Issues 3–4, 2 Pages 129-134.

Fischer, R. G., Lira Junior, R., Retamal-Valdes, B., Figueiredo, L. C., Malheiros, Z., Stewart, B., & Feres, M. (2020). Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section V: Treatment of periodontitis. *Brazilian oral research*, 34(suppl 1), e026. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0026>

Fukui, N., Shimazaki, Y., Shinagawa, T., & Yamashita, Y. (2012). Periodontal status and metabolic syndrome in middle-aged Japanese. *Journal of periodontology*, 83(11), 1363–1371. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110605>

Gobin, R., Tian, D., Liu, Q., & Wang, J. (2020). Periodontal Diseases and the Risk of Metabolic Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology*, 11, 336. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00336>

Gomes-Filho, I. S., Balinha, I. D. S. C. E., da Cruz, S. S., Trindade, S. C., Cerqueira, E. M. M., Passos-Soares, J. S., Coelho, J. M. F., Ladeia, A. M. T., Vianna, M. I. P., Hintz, A. M., de Santana, T. C., Dos Santos, P. P., Figueiredo, A. C. M. G., da Silva, I. C. O., Scannapieco, F. A., Barreto, M. L., & Loomer, P. M. (2021). Moderate and severe periodontitis are positively associated with metabolic syndrome. *Clinical oral investigations*, 25(6), 3719–3727. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03699-2>

Gupta, A., & Gupta, V. (2010). Metabolic syndrome: what are the risks for humans?. *Bioscience trends*, 4(5), 204–212.

Hatipoglu, H., Yaylak, F., & Gungor, Y. (2015). A brief review on the periodontal health in metabolic syndrome patients. *Diabetes & metabolic syndrome*, 9(2), 124–126. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2015.02.007>

High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension. (1992). Editrice Kurtis s.r.l.

Higashi, Y., Goto, C., Jitsuiki, D., Umemura, T., Nishioka, K., Hidaka, T., Takemoto, H., Nakamura, S., Soga, J., Chayama, K., Yoshizumi, M., & Taguchi, A. (2008). Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 51(2), 446–453. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.101535>

Highfield J. (2009). Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian dental journal*, 54 Suppl 1, S11–S26. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01140.x>

Holmlund, A., Holm, G., & Lind, L. (2006). Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. *Journal of periodontology*, 77(7), 1173–1178. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.050233>

Huang P. L. (2009). A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease models & mechanisms*, 2(5-6), 231–237. <https://doi.org/10.1242/dmm.001180>

Jepsen, S., Suvan, J., & Deschner, J. (2020). The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontology 2000*, 83(1), 125–153. <https://doi.org/10.1111/prd.12326>

Kassi, E., Pervanidou, P., Kaltsas, G., & Chrousos, G. (2011). Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC medicine*, 9, 48. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-48>

Katsimardou, A., Imprialos, K., Stavropoulos, K., Sachinidis, A., Doumas, M., & Athyros, V. (2020). Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. *Current hypertension reviews*, 16(1), 12–18. <https://doi.org/10.2174/1573402115666190415161813>

Kaye, E. K., Chen, N., Cabral, H. J., Vokonas, P., & Garcia, R. I. (2016). Metabolic Syndrome and Periodontal Disease Progression in Men. *Journal of dental research*, 95(7), 822–828. <https://doi.org/10.1177/0022034516641053>

Kilian, M., Chapple, I. L., Hannig, M., Marsh, P. D., Meuric, V., Pedersen, A. M., Tonetti, M. S., Wade, W. G., & Zaura, E. (2016). The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals. *British dental journal*, 221(10), 657–666. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.865>

Kim, C. M., Lee, S., Hwang, W., Son, E., Kim, T. W., Kim, K., & Kim, Y. H. (2022). Obesity and periodontitis: A systematic review and updated meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*, 13, 999455. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.999455>

Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113(15):1888-1904.

Koné, F., Gnaba, L. A., Touré, K. H., Kouassi, L., Koné, S., Acho, J. K., Touré, Y. L., Kouamé, K. G. R., Yapa, G. S. K., Adoubi, K. A., & Ouattara, B. (2024). Prévalence du syndrome métabolique chez le patient diabétique de type 2 à Bouaké, Côte d'Ivoire. *Médecine Des Maladies Métaboliques*.

Lam, D. W., & LeRoith, D. (2019). Metabolic Syndrome. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc.

Lamster, I. B., & Pagan, M. (2017). Periodontal disease and the metabolic syndrome. *International dental journal*, 67(2), 67–77. <https://doi.org/10.1111/idj.12264>

Lee, K. S., Lee, S. G., Kim, E. K., Jin, H. J., Im, S. U., Lee, H. K., Merchant, A. T., Song, K. B., & Choi, Y. H. (2015). Metabolic syndrome parameters in adolescents may be determinants for the future periodontal diseases. *Journal of clinical periodontology*, 42(2), 105–112. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12338>

Libby, P., Ridker, P. M., & Maseri, A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105(9), 1135–1143. <https://doi.org/10.1161/hc0902.104353>

Li, X., Kolltveit, K. M., Tronstad, L., & Olsen, I. (2000). Systemic diseases caused by oral infection. *Clinical microbiology reviews*, 13(4), 547–558. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.4.547>

Li, Y., Lu, Z., Zhang, X., Yu, H., Kirkwood, K. L., Lopes-Virella, M. F., & Huang, Y. (2015). Metabolic syndrome exacerbates inflammation and bone loss in periodontitis. *Journal of dental research*, 94(2), 362–370. <https://doi.org/10.1177/0022034514561658>

Li, Y., Yuan, X., Zheng, Q., Mo, F., Zhu, S., Shen, T., Yang, W., & Chen, Q. (2023). The association of periodontal disease and oral health with hypertension, NHANES 2009-2018. *BMC public health*, 23(1), 1122. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16012-z>

Liu, L., Xia, L. Y., Gao, Y. J., Dong, X. H., Gong, R. G., & Xu, J. (2024). Association between Obesity and Periodontitis in US Adults: NHANES 2011-2014. *Obesity facts*, 17(1), 47–58. <https://doi.org/10.1159/000534751>

López, N. J., Quintero, A., Casanova, P. A., Ibieta, C. I., Baelum, V., & López, R. (2012). Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *Journal of periodontology*, 83(3), 267–278. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110227>

Loos, B. G., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 26–39. <https://doi.org/10.1111/prd.12297>

Luis Muñoz-Carrillo, J., Elizabeth Hernández-Reyes, V., Eduardo García-Huerta, O., Chávez-Ruvalcaba, F., Isabel Chávez-Ruvalcaba, M., Mariana Chávez-Ruvalcaba, K., & Díaz-Alfaro, L. (2020). Pathogenesis of Periodontal Disease.

Mann, J., Bernstein, Y., & Findler, M. (2020). Periodontal disease and its prevention, by traditional and new avenues. *Experimental and therapeutic medicine*, 19(2), 1504–1506. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8381>

Marchetti, E., Monaco, A., Procaccini, L., Mummolo, S., Gatto, R., Tetè, S., Baldini, A., Tecco, S., & Marzo, G. (2012). Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutrition & metabolism*, 9(1), 88. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-88>

Martinez-Herrera, M., Silvestre-Rangil, J., & Silvestre, F. J. (2017). Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 22(6), e708–e715. <https://doi.org/10.4317/medoral.21786>

Meryem Rhissassi, Latifa Benrachadi, Néji Benzarti, 2004 Rev Odont Stomat 2004;33:275-283

Michaud, D. S., Fu, Z., Shi, J., & Chung, M. (2017). Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. *Epidemiologic reviews*, 39(1), 49–58. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxx006>

Montero, E., López, M., Vidal, H., Martínez, M., Virto, L., Marrero, J., Herrera, D., Zapatero, A., & Sanz, M. (2020). Impact of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *Diabetes, obesity & metabolism*, 22(11), 2120–2132. <https://doi.org/10.1111/dom.14131>

Nazir M. A. (2017). Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International journal of health sciences*, 11(2), 72–80.

Nilsen, A., Thorsnes, A., Lie, S. A., Methlie, P., Bunaes, D. F., Reinholtsen, K. K., & Leknes, K. N. (2023). Periodontitis in obese adults with and without metabolic syndrome: a cross-sectional study. *BMC oral health*, 23(1), 439. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03133-5>

Nikoonezhad, M., Lasemi, M. V., Alamdari, S., Mohammadian, M., Tabarraee, M., Ghadyani, M., Hamidpour, M., & Roshandel, E. (2022). Treatment of insulin-dependent diabetes by hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant immunology*, 75, 101682. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2022.101682>

Pham T. (2018). The association between periodontal disease severity and metabolic syndrome in Vietnamese patients. *International journal of dental hygiene*, 16(4), 484–491. <https://doi.org/10.1111/idh.12350>

Pietropaoli, D., Altamura, S., Ortu, E., Guerrini, L., Pizarro, T. T., Ferri, C., & Del Pinto, R. (2023). Association between metabolic syndrome components and gingival bleeding is women-specific: a nested cross-sectional study. *Journal of translational medicine*, 21(1), 252. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04072-z>

Pirih, F. Q., Monajemzadeh, S., Singh, N., Sinacola, R. S., Shin, J. M., Chen, T., Fenno, J. C., Kamarajan, P., Rickard, A. H., Travan, S., Paster, B. J., & Kapila, Y. (2021). Association between metabolic syndrome and periodontitis: The role of lipids, inflammatory cytokines, altered host response, and the microbiome. *Periodontology 2000*, 87(1), 50–75. <https://doi.org/10.1111/prd.12379>

Prince, Y., Davison, G. M., Davids, S. F. G., Erasmus, R. T., Kengne, A. P., Graham, L. M., Raghubeer, S., & Matsha, T. E. (2022). The Relationship between the Oral Microbiota and Metabolic Syndrome. *Biomedicines*, 11(1), 3. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010003>

Ribeiro, F. V., Mehta, J. J., Monteiro, M. F., Moore, J., Casati, M. Z., & Nibali, L. (2023). Minimal invasiveness in nonsurgical periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 91(1), 7–19. <https://doi.org/10.1111/prd.12476>

Rivas-Tumanyan, S., Campos, M., Zevallos, J. C., & Joshipura, K. J. (2013). Periodontal disease, hypertension, and blood pressure among older adults in Puerto Rico. *Journal of periodontology*, 84(2), 203–211. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110748>

Santoso, C. M. A., Ketti, F., Bramantoro, T., Zsuga, J., & Nagy, A. (2021). Association between Oral Hygiene and Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*, 10(13), 2873. <https://doi.org/10.3390/jcm10132873>

Sanz, M., Marco Del Castillo, A., Jepsen, S., Gonzalez-Juanatey, J. R., D'Aiuto, F., Bouchar, P., Chapple, I., Dietrich, T., Gotsman, I., Graziani, F., Herrera, D., Loos, B., Madianos, P., Michel, J. B., Perel, P., Pieske, B., Shapira, L., Shechter, M., Tonetti, M., Vlachopoulos, C., ... Wimmer, G. (2020). Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *Journal of clinical periodontology*, 47(3), 268–288. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13189>

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. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2342-y>

Shimazaki, Y., Saito, T., Yonemoto, K., Kiyohara, Y., Iida, M., & Yamashita, Y. (2007). Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. *Journal of dental research*, 86(3), 271–275. <https://doi.org/10.1177/154405910708600314>

Srivastava, M. C., Srivastava, R., Verma, P. K., & Gautam, A. (2019). Metabolic syndrome and periodontal disease: An overview for physicians. *Journal of family medicine and primary care*, 8(11), 3492–3495. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_866_19

Torumtay, G., Kırzioğlu, F. Y., Öztürk Tonguç, M., Kale, B., Calapoğlu, M., & Orhan, H. (2016). Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. *Journal of periodontal research*, 51(4), 489–498. <https://doi.org/10.1111/jre.12328>

Tubert-Jeannin, S., Pichot, H., Rouchon, B., Pereira, B., & Hennequin, M. (2018). Common risk indicators for oral diseases and obesity in 12-year-olds: a South Pacific cross sectional study. *BMC public health*, 18(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4996-y>

Van Dyke, T. E., & Sheilesh, D. (2005). Risk factors for periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 7(1), 3–7.

Watanabe, K., & Cho, Y. D. (2014). Periodontal disease and metabolic syndrome: a qualitative critical review of their association. *Archives of oral biology*, 59(8), 855–870. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.05.003>