BIOMARCADORES DO ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 E PERIODONTITE: UMA ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA

Walder Jansen de Mello **Lobão**[1*], Oswaldo de Castro **Costa Neto**[1], Mariana Batista Ribeiro **Lages**[2], Daniele Masterson **Ferreira**[3], Rafael Scaf de **Molon**[1,4], Lucianne Cople **Maia**[2], Jônatas Caldeira **Esteves**[1]

[1]Departamento de Clínica Odontológica, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
[2]Departamento de Odontopediatria e Ortodontia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
[3]Biblioteca Central do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
[4]Departmento de Diagnóstico e Cirurgia, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual de São Paulo - UNESP, Araçatuba, SP, Brasil.

Palavras-chave: estresse oxidativo. diabetes Melittus tipo 2. Periodontite. revisão bibliométrica.

RESUMO

Objetivo: identificar e descrever o perfil das publicações sobre os biomarcadores do estresse oxidativo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e periodontite. **Fontes dos dados:** foram realizadas pesquisas bibliográficas sem restrições de idioma ou data de publicação nas seguintes bases de dados: PubMed, Scopus, Web of Science, Biblioteca Cochrane, Embase e LILACS/BBO. Dados sobre os títulos, anos de publicação, palavras-chave, países de origem, autores e suas colaborações, tipos de estudo, periódicos das publicações, tipos de biomarcadores e associação entre as variáveis foram extraídos e analisados usando o software VantagePoint™. **Síntese dos dados:** um total de 38 trabalhos se adequaram aos critérios de elegibilidade (estudos em humanos que avaliaram os marcadores do estresse oxidativo em pacientes com DM2 e periodontite, com exclusão de protocolos iniciais de ensaios clínicos, estudos pré-clínicos, estudos ex-vivo, relato de caso e cartas ao editor), sendo 68,42% observacionais e 31,58% de intervenção. A Índia teve a maior parte dos trabalhos publicados sobre o tema (50%) e o "Journal of Periodontology" foi o periódico que concentrou a maioria das publicações (18,42%). As publicações iniciaram em 2005, tendo um aumento na quantidade de publicações nas décadas seguintes. Nos estudos os biomarcadores mais pesquisados foram capacidade antioxidante total (26,31%), seguido por superóxido dismutase-1 (23,68%) e catalase (21,05%). Uma associação positiva entre os biomarcadores do estresse oxidativo e a periodontite foi encontrada em 37 artigos (97,36%). **Conclusão:** estudos sobre estresse oxidativo em pacientes com diabetes tipo 2 e periodontite apresentaram um aumento do número de publicações nos últimos anos, sendo a Índia a grande protagonista das publicações e os resultados obtidos ferramentas promissoras para avaliar a relação dessas doenças.

Keywords: oxidative stress. type 2 diabetes Mellitus. Periodontitis. bibliometric review.

ABSTRACT

Objective: identify and describe the profile of publications on oxidative stress biomarkers in individuals with type 2 diabetes mellitus and periodontitis. **Sources of Data:** bibliographic searches were carried out on the following databases: PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane library, Embase and LILACS/BBO, without restrictions on language or publication date. Data on titles, years of publication, keywords, countries of origin, authors and their collaborations, types of study, periodicals of publications, types of biomarkers and association between variables were extracted and analyzed using VantagePoint™ software. **Synthesis of Data:** A total of 38 studies met the eligibility criteria (human studies that evaluated oxidative stress markers in patients with DM2 and periodontitis, excluding initial clinical trial protocols, preclinical studies, ex-vivo studies, case reports and letters to the editor), being 68.42% observational studies and 31.58% interventional studies. India had most of the works published on the topic (50%) and Journal of Periodontology was the periodical that concentrated the majority of publications (18.42%). The publications began in 2005, with an increase in the number of publications in the following decades. In studies, the most researched biomarkers were total antioxidant capacity (26.31%), followed by superoxide dismutase-1 (23.68%) and catalase (21.05%). A positive association between oxidative stress biomarkers and periodontal disease was found in 37 articles (97.36%). **Conclusion:** studies on oxidative stress have shown an increase in the number of publications from year to year, being India the main protagonist of publications and the results obtained promising tools to evaluate the relationship between these diseases.

Submetido: 04 de março, 2024
Modificado: 16 de abril, 2024
Aceito: 16 de abril, 2024

***Autor para correspondência**:
Walder Jansen de Mello Lobão
Endereço: Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 325. Cidade Universitária, RJ, Brasil.
CEP: 21.941-913.
Número de telefone: +55 (21) 2562-2098
E-mail: walderjansen@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é um problema de saúde global comum e grave que evoluiu em associação com o crescimento tecnológico e bruscas mudanças no estilo de vida.[1] Esse tipo de diabetes mellitus (DM) é o mais frequente na população e acomete 90% dos indivíduos com a doença, sendo mais comum em pessoas a partir de 40 anos com sobrepeso, sedentarismo, tabagismo, episódios depressivos e associado a fatores genéticos, embora também tenha crescido o número de crianças e adolescentes acometidos pela doença.[2] Na DM2, os sintomas geralmente não são graves ou podem estar ausentes, devido ao ritmo lento em que a hiperglicemia piora, o que possibilita maior risco de desenvolver complicações macro e microvasculares.[3]

A periodontite é uma doença inflamatória crônica multifatorial associada com biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental.[4] Essa doença é reconhecida como a sexta maior complicação associada ao DM.[5] Em pacientes com essa alteração metabólica, a periodontite se manifesta com maior extensão e gravidade em comparação a indivíduos sem a doença.[6] O efeito das infecções periodontais no DM é explicado pelo aumento de mediadores pró-inflamatórios sistêmicos, que estão envolvidos em mecanismos que resultam na resistência à insulina, exacerbando o quadro hiperglicêmico já existente na doença.[7]

A inflamação crônica de baixo grau é causada tanto pela hiperglicemia, com aumento da produção de produtos finais de glicação avançada (AGEs) como pela presença de agentes infecciosos no periodonto, o que resulta no aumento permanente de espécies reativas de oxigênio (ROS) de forma local e sistêmica e consequentemente do estresse oxidativo (OS).[8,9] Os efeitos deletérios do OS causam desregulação em micronutrientes (ferro, cálcio, vitamina C, zinco e magnésio)[10,11,12] e em importantes biomoléculas que incluem modificações em bases dos ácidos nucleicos, lipídios, oxidação de resíduos de aminoácidos específicos, formação de proteínas carboniladas, oxidação de DNA, levando a mudanças no padrão de expressão gênica.[13]

Níveis excessivos de glicose induzem a produção de radicais livres e aumentam o OS pelo aumento da formação dos AGEs. Esses mecanismos patológicos no DM2 com periodontite preexistente podem ser responsáveis pela destruição periodontal exacerbada observada em indivíduos com DM.[14,15] Os AGEs causam danos celulares por elevada produção de ROS, podem se ligar a receptores celulares no endotélio vascular, monócitos, macrófagos, em células do epitélio glomerular e células neuronais,[16] além de ativarem o fator nuclear de transcrição kappa B (NFκβ), o que aumenta a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como, IL-6 e peptídeo quimioatraente de monócitos 1 (MCP-1), assim como do próprio receptor de produtos finais de glicação avançada (RAGE) e de outras proteínas ligantes, tais como High mobility group Box-1 (HMGB-1), proteínas da classe S100/calgranulinas e o peptídeo â-amilóide, intensificando a resposta inflamatória local e sistêmica.[17]

Portanto, o presente estudo bibliométrico teve como objetivo apresentar os dados sobre os biomarcadores do estresse oxidativo em indivíduos com DM2 e periodontite, através de artigos publicados mundialmente, destacando características dos estudos incluídos, como países, autores, periódicos, desenhos, fluido corporal os quais os biomarcadores foram analisados, o que estabelecerá indicadores científicos de qualidade e confiabilidade, responsáveis por nortear e recuperar dados e informações sobre essa importante temática que não possui uma padronização entre os estudos publicados em relação a essas variáveis de estudo.

FONTE DOS DADOS

Estratégia de busca

A busca foi realizada de forma independente, em setembro de 2022, por dois pesquisadores (WJML e OCCN), sem restrição de data ou idioma. As seguintes bases de dados foram pesquisadas: PubMed, Scopus, Web of Science, Biblioteca Cochrane, Embase e LILACS/BBO. A estratégia de busca considerou *Medical Subject Headings* (MeSH), sinônimos e termos livres relacionados a: Diabetes mellitus tipo 2, doença periodontal, estresse oxidativo, agentes oxidantes e antioxidantes. Os termos foram combinados com operadores booleanos (OR, AND) e as buscas foram adaptados para cada base de dados (Tabela 1).

Seleção dos estudos

Foram selecionados estudos em humanos que avaliassem os marcadores do estresse oxidativo em pacientes com DM2 e periodontite. Não houve restrição quanto à idade dos pacientes. Protocolos de ensaios clínicos, estudos pré-clinicos, estudos *ex-vivo*, relato de caso e cartas ao editor foram excluídos. Após a realização das buscas, os artigos recuperados foram exportados para o Endnote® Web (www.myendnoteweb.com) para listar, organizar e remover duplicatas. No caso de artigos com pequenas alterações nos títulos e que não foram detectados como duplicatas pelo software, realizou-se a remoção manualmente. Autores e coautores de estudos que não foram recuperados no texto completo foram contatados por e-mail em até cinco tentativas, por semanas consecutivas.

***Tabela 1**: Bases eletrônicas e estratégia de busca.*

PUBMED/ MEDLINE	(Diabetes Mellitus[Mesh] OR Diabetes Mellitus[Tiab] OR Diabetes Mellitus, Type 2[Mesh] OR Diabetes Mellitus Non Insulin Dependent[Tiab] OR Diabetes Mellitus Stable[Tiab] OR NIDDM[Tiab] OR MODY[Tiab] OR Maturity Onset Diabetes[Tiab] OR Type 2 Diabetes[Tiab] OR Diabetes Type 2[Tiab]) AND (Periodontal Diseases[Mesh] OR Periodontal Disease*[Tiab] OR Periodontitis[Mesh] OR Periodont*[Tiab] OR Aggressive Periodontitis[Mesh] OR Aggressive Periodont*[Tiab] OR Chronic Periodontitis[Mesh] OR Chronic Periodont*[Tiab]) AND (Oxidative Stress[Mesh] OR Oxidative Stress*[Tiab] OR Antioxidants[Mesh] OR Antioxidant*[Tiab] OR Antioxidant effect*[Tiab] OR Free radicals[Mesh] OR Free radicals[Tiab] OR Oxidants[Mesh] OR Oxidant*[Tiab] OR Oxidizing Agents[Tiab])
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY(("Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Type 2" OR "Diabetes Mellitus Non Insulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus Stable" OR NIDDM OR MODY OR "Maturity Onset Diabetes" OR "Type 2 Diabetes" OR "Diabetes Type 2") AND (Periodontal Disease* OR Periodont* OR Aggressive Periodont* OR Chronic Periodont*) AND (Oxidative Stress* OR Antioxidant* OR Antioxidant effect* OR "Free radicals" OR Oxidant* OR "Oxidizing Agents"))
WEB OF SCIENCE	(("Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Type 2" OR "Diabetes Mellitus Non Insulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus Stable" OR NIDDM OR MODY OR "Maturity Onset Diabetes" OR "Type 2 Diabetes" OR "Diabetes Type 2") AND (Periodontal Disease* OR Periodont* OR Aggressive Periodont* OR Chronic Periodont*) AND (Oxidative Stress* OR Antioxidant* OR Antioxidant effect* OR "Free radicals" OR Oxidant* OR "Oxidizing Agents"))
COCHRANE	#1MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees; #2 "Diabetes Mellitus" ; #3 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees; #4 ("Diabetes Mellitus Non Insulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus Stable" OR NIDDM OR MODY OR "Maturity Onset Diabetes" OR "Type 2 Diabetes" OR "Diabetes Type 2"); #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4; #6MeSH descriptor: [Periodontal Diseases] explode all trees; #7 Periodontal disease* #8 MeSH descriptor: [Periodontitis] explode all trees; #9 Periodont*; #10 MeSH descriptor: [Aggressive Periodontitis] explode all trees; #11 Aggressive Periodont*; #12 MeSH descriptor: [Chronic Periodontitis] explode all trees ; #13 Chronic Periodont* ; #14 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 ;#15 MeSH descriptor: [Oxidative Stress] explode all trees ; #16 Oxidative Stress* ; #17 MeSH descriptor: [Antioxidants] explode all trees ; #18 (Antioxidant* OR Antioxidant effect*); #19 MeSH descriptor: [Free Radicals] explode all trees ; #20 "Free radicals" ; #21 MeSH descriptor: [Oxidants] explode all trees ;#22 (Oxidant* OR "Oxidizing Agents") ; #23 #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 ; #24 #5 AND #14 AND #23

Em seguida, a leitura de títulos e resumos por dois examinadores independentes (WJML e OCCN), que aplicando todos critérios de elegibilidade fizeram a seleção dos artigos. As discordâncias quanto à elegibilidade foram resolvidas por dois pesquisadores experientes (MBRL e LCM). Todas as referências dos artigos selecionados foram enviadas para o software de mineração de texto e análise de dados *VantagePoint*®, versão 13.0 (Vantagepoint A.I., Wesley Chapel, FL, US).

Extração de dados

Os estudos classificados como elegíveis foram lidos integralmente e analisados pelos examinadores (WJML e OCCN) para preenchimento da tabela de extração de dados.

Nesta etapa, foram considerados os tipos de estudo (observacionais e de intervenção), faixa etária (adultos e idosos), gênero (masculino e feminino), tipo de fluido corporal pesquisado (saliva, sangue e fluido crevicular), método de análise empregado, doenças envolvidas além do DM2 (obesidade, dislipidemia), estado de controle metabólico do DM2 (controlada ou não controlada), duração do DM (informada ou não informada), grupo de marcadores (oxidantes, antioxidantes e produtos da oxidação (AGES)), alvo do dano celular avaliado (lipídios, bases do DNA, proteínas e carboidratos), antioxidante avaliado (enzimático ou não enzimático), biomarcador avaliado, suplementos (gengibre, resveratrol, vitaminas, suplemento simbiótico e fruta noni), bem como a associação entre eles. Um estudo pode ser classificado em uma ou mais subcategorias em todas as classificações.

Análise bibliométrica

Os dados foram exportados para o *VantagePoint®* com a finalidade de extrair e avaliar as seguintes informações: título, autores e colaboração entre os autores, revista, ano de publicação, país de origem e palavras-chave.

Os dados dos artigos analisados pelo *VantagePoint* geraram um mapa-múndi, onde cada país foi representado em cores diferentes. Em cinza, ficaram países sem publicações e os demais foram agrupados de acordo com a quantidade de trabalhos publicados. Além da distribuição geográfica das publicações, uma nuvem de palavras também foi gerada pelo software a partir de todas as palavras-chave utilizadas na estratégia de busca. Na nuvem de palavras, a frequência de citações aparece proporcional ao tamanho da palavra.

A análise cronológica das publicações foi representada por um gráfico de bolhas que demonstra o número de publicações; quanto mais publicações, maior a bolha. Este gráfico correlaciona o ano da publicação com o tipo de biomarcador avaliado. Foram analisado os autores que mais publicam na área e suas colaborações com outros autores, além da distribuição da publicação desses autores pelas revistas que mais publicam o tema. Por fim, analisou-se o tipo de fluido pesquisado com os biomarcadores e a associação dos biomarcadores com DM e DP.

SÍNTESE DOS DADOS

As pesquisas nas bases de dados recuperaram inicialmente 947 registros, dos quais 302 foram excluídos após a remoção de duplicatas. Os 645 manuscritos restantes foram submetidos à aplicação dos critérios de elegibilidade e 607 foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão. Finalmente, 38 artigos foram incluídos no estudo (Figura 1).

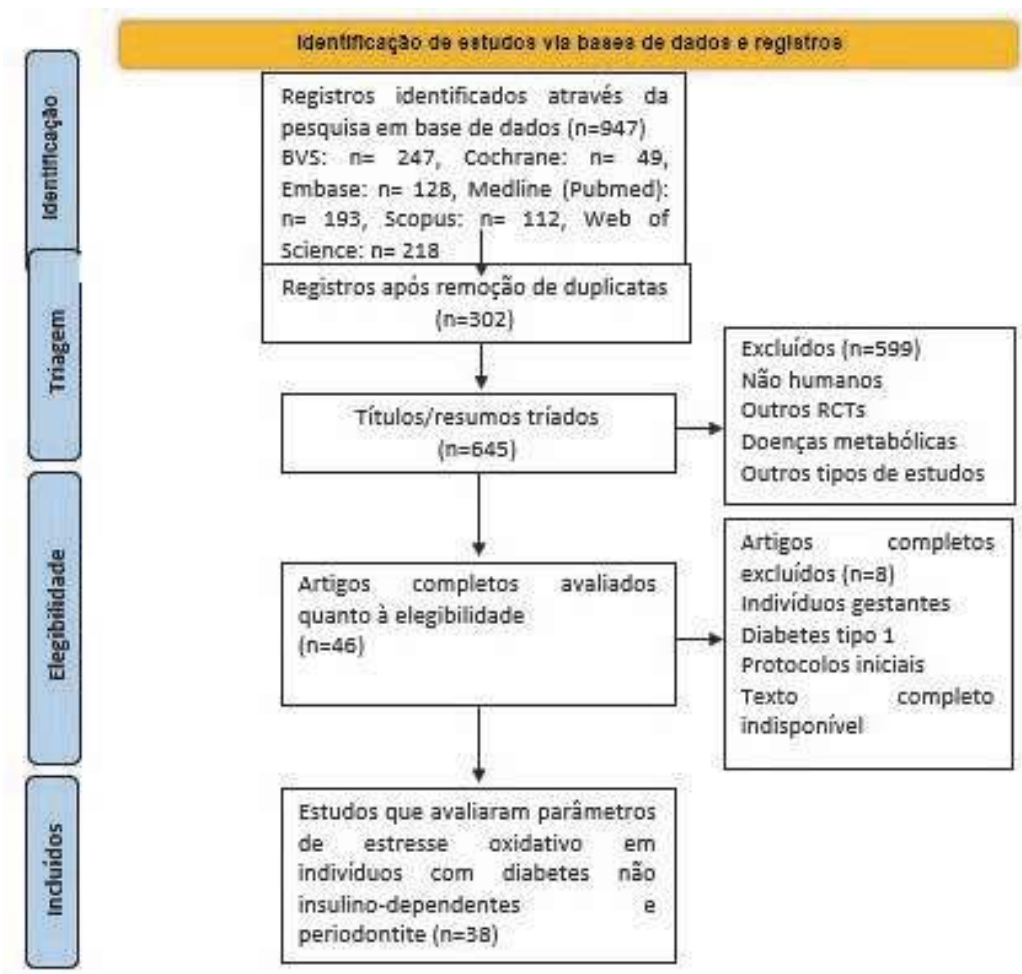

***Figura 1**: Fluxograma da pesquisa bibliográfica.*

Métrica geral das publicações, tipos de estudos publicados, tipos de biomarcadores avaliados e ano de publicação

Trata-se um tema pouco explorado e cujas publicações foram realizadas dentro dos últimos 20 anos. Dezessete países produziram estudos sobre o tema, no qual a Índia apresentou o maior número de publicações (n=14; 36,84%),[10,12,15,18-28] seguida do Irã (n=4; 10,52%),[29-32] da Turquia (n=4; 10,52%),[11,33-35] do Japão (n=3; 7,89%)[14,36,37] e do Brasil (n=2; 5,26%),[38,39] sendo o único país da América do Sul. Os outros países que apresentaram apenas 1 estudo publicado, foram: Canadá,[40] Iraque,[41] Coréia,[42] Tailândia,[43] Grécia,[44] Sérvia,[45] Itália,[46] Eslovênia,[47] México,[48] Irlanda[49] e Espanha[50] (Figura 2). A África e a Oceania não tiveram publicações sobre o tema. Dentre os estudos publicados, a maioria foi observacional (n=26; 68,42%%), enquanto os demais foram de intervenção (n=12; 31,58%). Nota-se um crescimento no número de publicações na primeira década dos anos 2000, seguida de uma manutenção do número de trabalhos até os dias atuais, nos quais biomarcadores, tais como GSH, vitamina C e MDA foram sempre estudados ao longo dos anos, enquanto os estudos sobre a catalase tiveram início mais tardiamente com variação de frequência nos últimos anos. AGEs e 8-OHdG estão sendo importantes objetos de estudos nos últimos anos (Figura 3).

Métrica das palavras-chave, autoria e periódicos

As palavras mais comuns foram “homens”, “mulheres”, “humanos”, “estresse oxidativo”, “adulto”, “diabetes mellitus” e “periodontite crônica”. Outras palavras que apareceram com menor frequência foram “periodontite”, “meia idade”, “artigos”, “estudo controlado”, “crônica” e “diabetes não insulino-dependente” (Figura 4).

Os autores indianos se destacam nas publicações sobre esse tema conforme indica a Figura 5, sendo Thomas, B. o autor de mais destaque, seguido pelos autores Haghighi-Zadeh, M. H. e Javid, A. Z. No que diz respeito à correlação entre os autores (Figura 6) pode-se perceber publicações realizadas por autores indianos em pares e que os autores iranianos mantêm uma estreita correlação entre si nas publicações. Thomas, B. e Ramesh, A. não publicaram com os outros autores apresentados nesta pesquisa.

O principal periódico a publicar sobre o tema foi o *Journal of Periodontology* (18,42%). Já os autores que mais publicaram concentram-se em outros periódicos como *Diabetes Metabolic Syndrome* (7,89%) e *Contemporary Clinical Dentistry* (5,26%), (Figuras 7 e 8).

Métrica dos fluidos biológicos e biomarcadores

A análise dos fluidos corporais utilizados nas análises dos biomarcadores mostrou que houve uma preponderância pelo sangue (n=26; 68,42%), seguido da saliva (n=11; 28,94%) e por último o fluido crevicular (n=4; 10,52%), sendo que alguns estudos utilizaram mais de um fluido. Já entre os biomarcadores, os mais prevalentes foram a capacidade antioxidante total (26,31%), seguido por superóxido dismutase 1 (23,68%) e catalase (21,05%), tendo os demais biomarcadores aparecido em uma menor quantidade de publicações. A relação entre eles é mostrada na Figura 9.

Todos os biomarcadores apresentaram-se alterados na presença do DM2 e periodontite, porém, cinco desses biomarcadores não foram unânimes sobre o assunto, não apresentando diferença estatisticamente significante em indivíduos com essas doenças; foi o caso da SOD1, GSH, GSSG, ácido úrico e vitamina C, conforme mostra a Figura 9.

Resultados das Associações entre os biomarcadores do estresse oxidativo, DM2 e periodontite

Uma associação positiva entre os biomarcadores do estresse oxidativo e a periodontite e o DM2 foi encontrada em 37 (97,36%) artigos (Figura 10).

Pode-se notar que na coexistência da periodontite e DM2, as substâncias antioxidantes apresentaram-se em menores níveis e os marcadores oxidantes elevados, caracterizando esse grupo de estudo com estresse oxidativo permanentemente aumentado. Esses resultados estiveram presentes em 37 (97,36%) artigos, conforme mostra a Figura10.

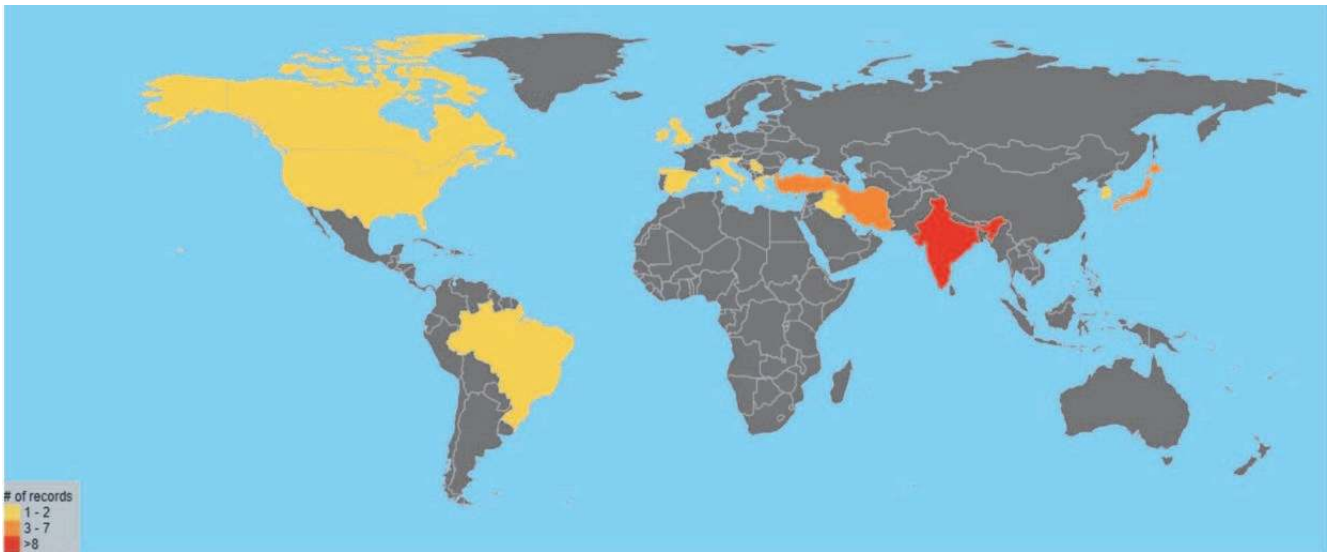

***Figura 2**: Mapa Mundi de acordo com o número de estudos considerando o país de origem. Nota: TAOC – capacidade antioxidante total; SOD1 – superóxido dismutase-1; GPx – glutationa peroxidase; MDA – malondialdeído; AGEs – Produtos finais de glicação; C Vitamin – vitamina C; GSH – glutationa reduzida; Nitric oxide – óxido nítrico; 8-OHdG – 8-hidroxi-deoxiguanosina; 4-Hydroxy-2-nonenal – 4-Hidroxi-2-nonenal; 8-epiPGF2 – 8-Epi Prostaglandina F2 Alfa; GSSG – glutationa oxidada; LPO – peroxidação lipídica; Magnesium – magnésio; OSI – Índice de estresse oxidativo; pCarbonila – proteína carbonilada; zinc – zinco; calcium – cálcio; GRd – glutationa redutase; Iron – ferro; Manganese – manganês; PRDX1 – Peroxiredoxina-1; PRDX2 – Peroxiredoxina-2; pSMAC – proteína SMAC periférica; Selenium – selênio; SOD2 – superóxido dismutase-2; TBARs – substância reativas ao ácido tiobarbitúrico; TOS – status oxidante total; Uric acid – ácido úrico.*

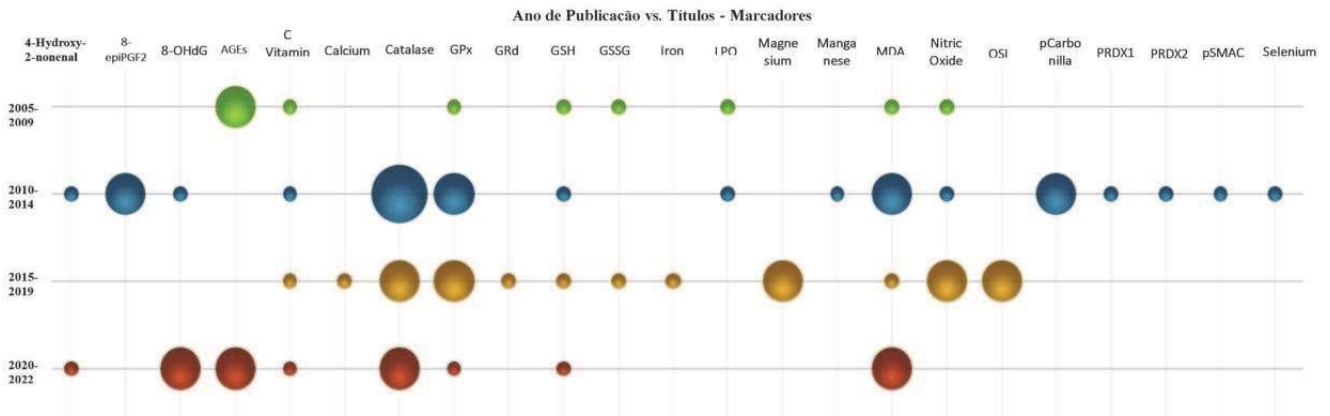

***Figura 3**: Gráfico de bolhas do número de estudos publicados de 2005 a 2022 considerando os biomarcadores.*



***Figura 4**: Nuvem de palavras com as primeiras 50 palavras-chave mais citadas após a remoção de termos vazios.*

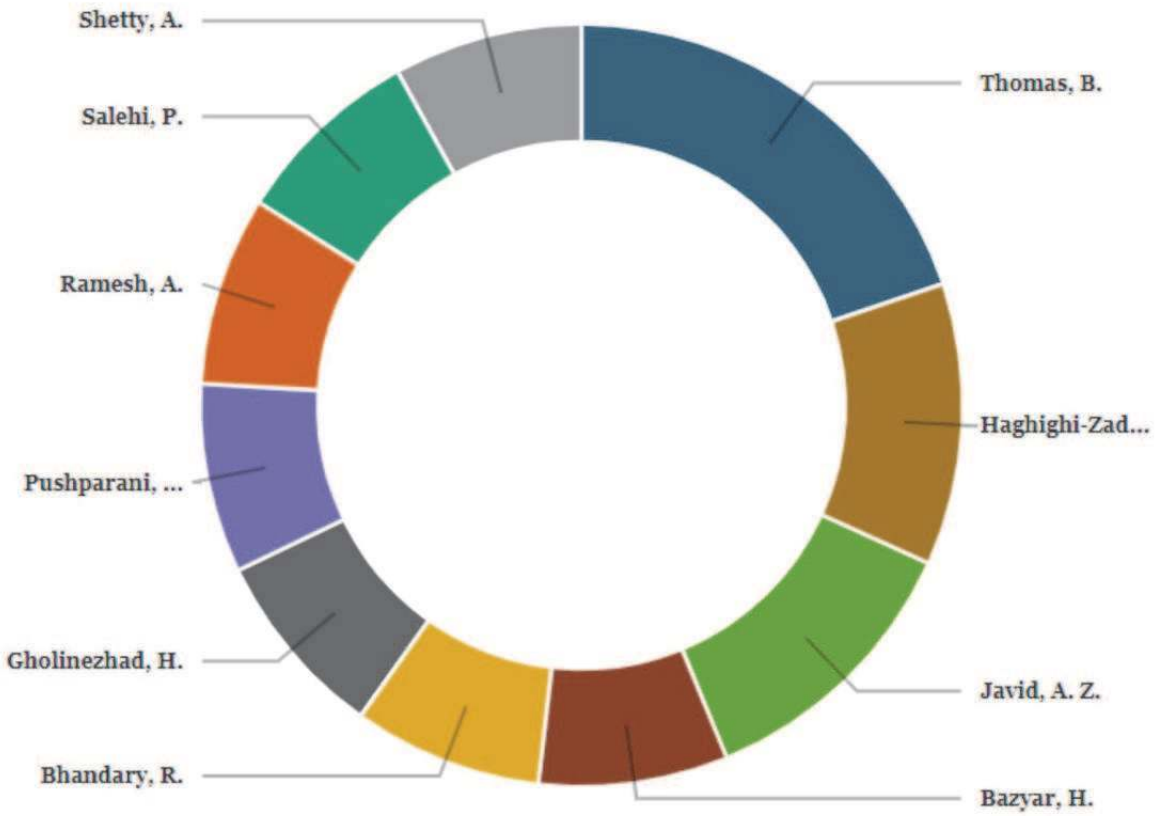

***Figura 5**: Gráfico Donut dos principais autores com quatro ou mais estudos publicados.*

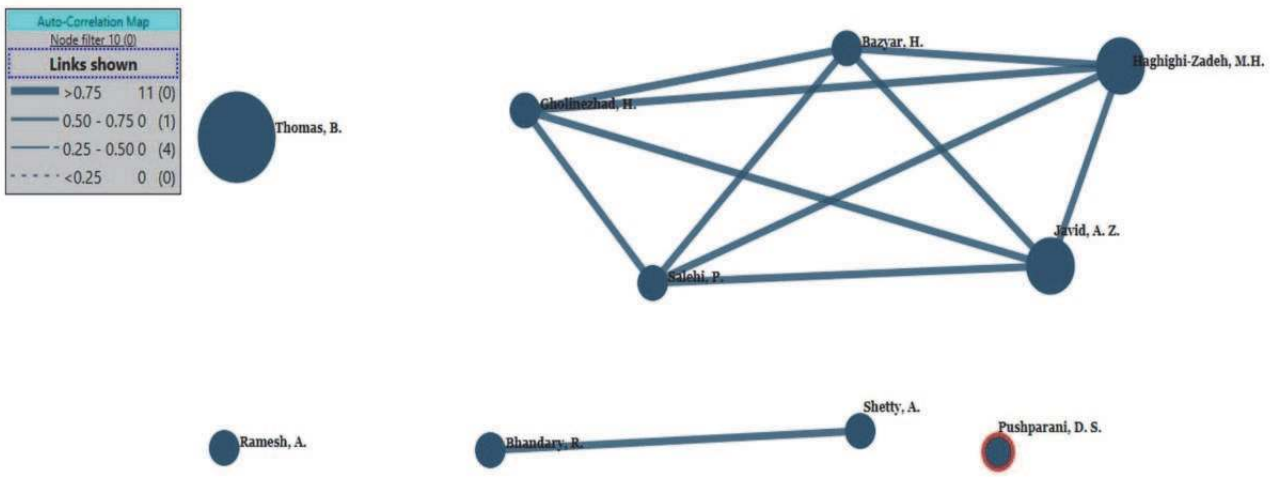

***Figura 6**: Mapa de autocorrelação entre os principais autores, quanto mais grossa a linha, mais forte a correlação entre os autores.*

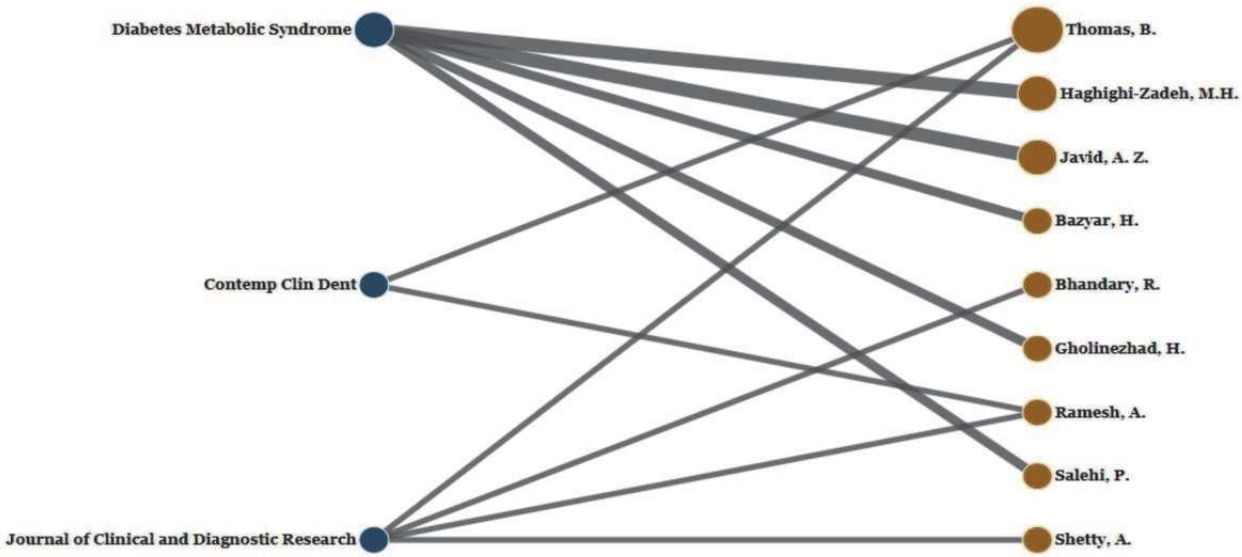

***Figura 7**: Número de artigos publicados nos principais periódicos de acordo com os principais autores.*

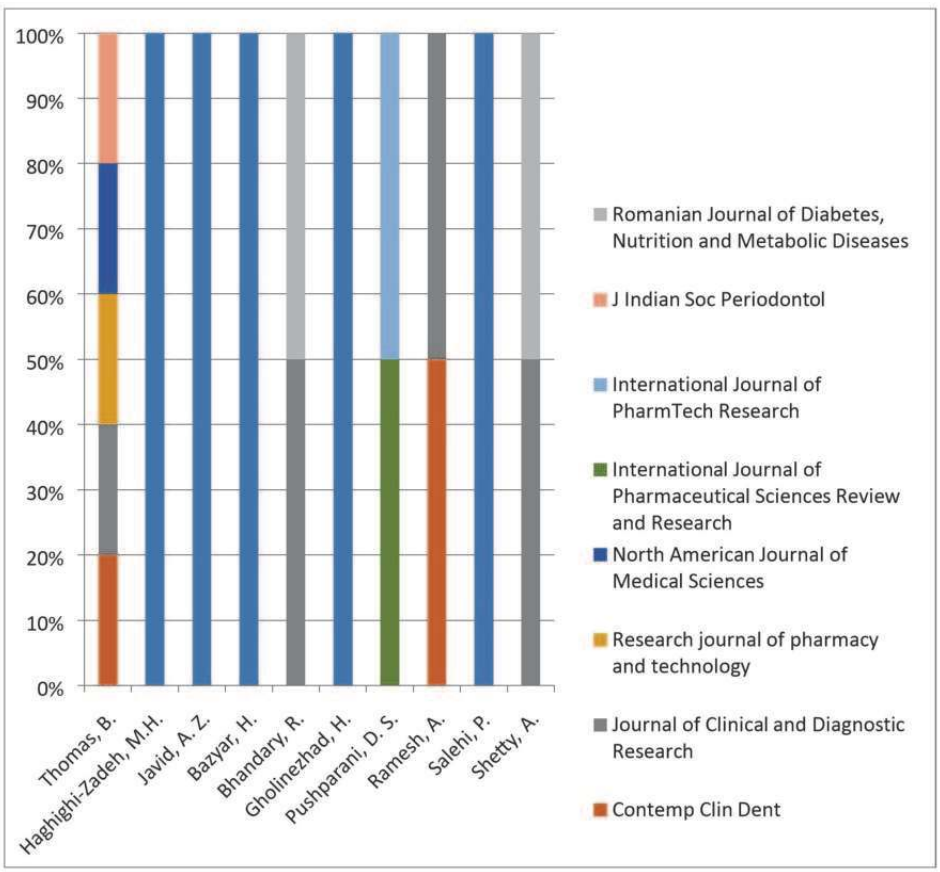

***Figura 8:** Gráfico da distribuição das publicações dos principais autores.*

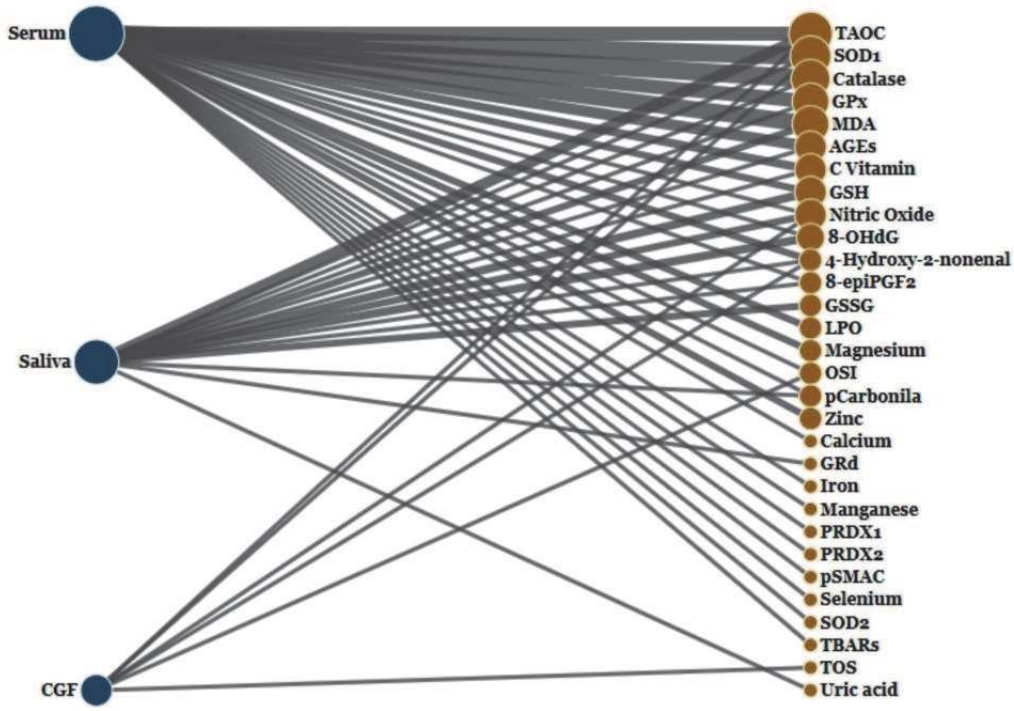

***Figura 9**: Relação entre fluido corporal pesquisado e o biomarcador analisado. Nota: TAOC – capacidade antioxidante total; SOD1 – superóxido dismutase-1; GPx – glutationa peroxidase; MDA – malondialdeído; AGEs – Produtos finais de glicação; C Vitamin – vitamina C; GSH – glutationa reduzida; Nitric oxide – óxido nítrico; 8-OHdG – 8-hidroxi-deoxiguanosina; 4-Hydroxy-2-nonenal – 4-Hidroxi-2-nonenal; 8-epiPGF2 – 8-Epi Prostaglandina F2 Alfa; GSSG – glutationa oxidada; LPO – peroxidação lipídica; Magnesium – magnésio; OSI – Índice de estresse oxidativo; pCarbonila – proteína carbonilada; zinc – zinco; calcium – cálcio; GRd – glutationa redutase; Iron – ferro; Manganese – manganês; PRDX1 – Peroxiredoxina-1; PRDX2 – Peroxiredoxina-2; pSMAC – proteína SMAC periférica; Selenium – selênio; SOD2 – superóxido dismutase-2; TBARs – substância reativas ao ácido tiobarbitúrico; TOS – status oxidante total; Uric acid – ácido úrico.*

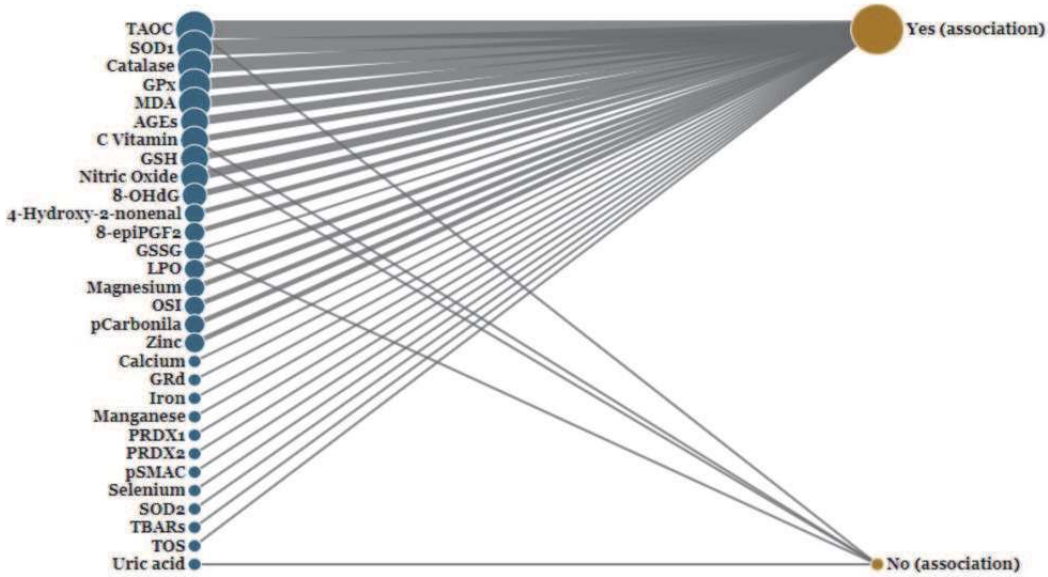

***Figura 10**: Associação dos biomarcadores em indivíduos com DM2 e periodontite. Nota: TAOC – capacidade antioxidante total; SOD1 – superóxido dismutase-1; GPx – glutationa peroxidase; MDA – malondialdeído; AGEs – Produtos finais de glicação; C Vitamin – vitamina C; GSH – glutationa reduzida; Nitric oxide – óxido nítrico; 8-OHdG – 8-hidroxi-deoxiguanosina; 4-Hydroxy-2-nonenal – 4-Hidroxi-2-nonenal; 8-epiPGF2 – 8-Epi Prostaglandina F2 Alfa; GSSG – glutationa oxidada; LPO – peroxidação lipídica; Magnesium – magnésio; OSI – Índice de estresse oxidativo; pCarbonila – proteína carbonilada; zinc – zinco; calcium – cálcio; GRd – glutationa redutase; Iron – ferro; Manganese – manganês; PRDX1 – Peroxiredoxina-1; PRDX2 – Peroxiredoxina-2; pSMAC – proteína SMAC periférica; Selenium – selênio; SOD2 – superóxido dismutase-2; TBARs – substância reativas ao ácido tiobarbitúrico; TOS – status oxidante total; Uric acid – ácido úrico.*

DISCUSSÃO

O papel dos biomarcadores do estresse oxidativo e suas interrelações com a periodontite em pacientes com Diabetes mellitus tipo 2 tem chamado a atenção de autores do mundo todo. Por esse motivo, optou-se neste trabalho de revisão bibliométrica buscas apenas de trabalhos clínicos que fossem observacionais ou de intervenção na busca de mapear através deste estudo o que os pesquisadores de todas as partes têm buscado neste tema.

Usar o VantagePoint® como ferramenta foi importante pois permitiu o processamento das informações e a sua utilização nos resultados da pesquisa nas bases de dados. O software vem sendo cada vez mais utilizado neste tipo de revisão, porém poucos trabalhos publicados até o momento da pesquisa se valeram dele para realizar uma análise bibliométrica no ramo da odontologia.[51]

Em nossa busca, encontramos uma maior prevalência de estudos observacionais sobre os estudos de intervenção. Isto poderia ser explicado pela relativa maior facilidade metodológica em elaborar trabalhos deste formato, além de exigirem um custo reduzido quando comparados aos estudos intervencionais. Devido à especificidade do tema, trabalhos sobre taxas de incidência e prevalência das doenças combinadas não foram resgatados para a pesquisa. Além disso, a população pesquisada foi basicamente de adultos e idosos em função da natureza das doenças pesquisadas.[52] Apesar disso, principalmente o DM2 tem crescido no público infanto-juvenil, o que desperta grande alerta da comunidade científica e dos órgãos de políticas públicas.[53]

Dentre os estudos de intervenção realizados, a grande maioria buscou o controle do DM2 através do controle da DP e vice-versa, mostrando uma correlação importante entre as doenças.[54] Outros buscaram associar a suplementação de produtos como gengibre, resveratrol, probióticos e vitaminas com a melhora do estresse oxidativo nos grupos de pacientes estudados encontrando um padrão de relação.[55]

Interessante notar que as publicações resgatadas nas chaves de busca iniciam-se na primeira década do século XXI, apesar da associação entre DM2 e DP ser bem documentada desde a segunda metade do século XX. Isso pode ser explicado pela evolução de técnicas e sensibilidade dos equipamentos para detecção dos biomarcadores.[23] Observamos também que desde então o número de publicações se manteve estável ao longo do tempo, não apresentando queda, o que denota a contínua relevância do assunto.

Em relação aos países de origem dos autores das publicações, nota-se uma primazia absoluta da Índia no desenvolvimento científico. Sua enorme participação no tema pode ser atribuída à grande prevalência da DM e da DP entre os indianos. Atualmente a índia aparece como o segundo país do mundo com maior número de pessoas que possuem DM2[56] e mais da metade da população adulta/idosa indiana sofre com algum tipo de doença periodontal.[57]

Podemos observar um número relativamente baixo de países que publicam sobre o tema. Na América do norte, apenas USA e Canadá, com pouquíssimas publicações, não havendo publicações pela Europa sobre o tema. África e Oceania aparecem sem nenhuma contribuição, sendo essa realmente concentrada em países asiáticos. Na América do Sul, apenas o Brasil acrescentou ao conhecimento mundial com dois artigos publicados, ambos do mesmo grupo de autores.

Essa colaboração entre autores nacionais também pode ser vista no Oriente médio onde a troca entre os autores foi bem relevante com os grupos se mostrando bem coesos. Diferentemente do que notamos entre os autores indianos onde se destacam pelo número de publicações, porém com pouca ou nenhuma interação entre os autores principais.

As palavras-chave mais citadas nos estudos publicados sobre o tema foram mais genéricas como “homens”, “mulheres”, “adulto” e “humanos”, isto reflete principalmente a população estudada nesse assunto. Depois, palavras como “estresse oxidativo”, “diabetes mellitus” e “periodontite crônica” apareceram como as mais procuradas. Isso é esperado tendo em vista que as os termos usados na montagem das chaves de busca nas bases de dados visam facilitar a recuperação de todos os trabalhos possíveis sobre os assuntos que buscamos. Outras palavras-chave frequentes dizem respeito a termos como: “artigos”, “estudo controlado”, “crônica” e “diabetes não insulino dependente”, também presentes em nossa chave de busca o que denota boa associação entre a pesquisa e os resultados. Já o termo “inflamação” apareceu, porém, com menos citações que os das doenças principais, apesar de ser o grande responsável pelo link entre os três temas.[58]

O periódico “Journal of Periodontology” foi o que apresentou o maior número absoluto de artigos publicados, entre os principais autores do tema, e “Diabetes Metabolic Syndrome” foi o mais requisitado. Enquanto o primeiro explora preferencialmente o nicho da odontologia, sendo um expoente na periodontia,[59] o segundo é mais abrangente em seu escopo, publicando trabalhos de maior interdisciplinaridade como nas áreas médicas de endocrinologia, gastroenterologia, clínica médica, além de nutrição, enfermagem e medicina do esporte.[60] É interessante notar o fato de que o principal autor do tema não utilizou nenhum dos dois periódicos para suas publicações, tendo dado preferência a outros que publicaram menos sobre o assunto.

O soro apareceu como fluido corpóreo mais utilizado

para a pesquisa dos biomarcadores do estresse oxidativo. A técnica para obtenção é extremamente simples, barata, adaptável à maioria dos métodos de análise (Elisa, espectofotômetro,etc), capaz de analisar a grande maioria dos biomarcadores e amplamente consagrada na literatura,[61] tendo somente como revés a necessidade de profissional técnico para acesso venoso. A Saliva foi o segundo método mais utilizado, sendo também muito acessível, fácil e barato, podendo ser realizado pelo próprio profissional da odontologia, porém ainda não consagrado para muitos marcadores.[62] Finalmente o fluido crevicular que não é tão simples de ser obtido (requer equipamento específico), deste modo, não é tão barato e nem tão usado, trazendo a principal vantagem ser um fluido in loco do periodonto.[63]

A relação de associação entre DM2, DP e biomarcadores do estresse oxidativo foi muito clara nesta revisão, tendo quase a totalidade dos artigos selecionados para leitura na íntegra, relatando que houve uma associação entre as partes. Com base nos dados pode-se observar que níveis excessivos de glicose induzem a produção de ROS e ocasionam um quadro inflamatório sistêmico e local mais agravante, devido ao aumento da formação de AGEs e depleção de antioxidantes. Esses fatores patológicos no DM2 combinados à periodontite estão associados à destruição periodontal exacerbada observada em indivíduos com diabetes.[15,25-28]

A análise bibliométrica tem suas limitações, desde a questão da seleção dos trabalhos deixando parte da literatura de fora por critérios de inclusão e exclusão, assim como a questão metodológica de cada trabalho que não é levada em conta. Porém é de grande valor para fazer um grande screening no momento de desenvolvimento científico atual, incentivando autores do mundo a aprofundarem as pesquisas e suas colaborações multicêntricas.

CONCLUSÃO

A publicação dos estudos sobre marcadores do estresse oxidativo em pacientes com DM2 e periodontite vem aumentando e pode ser considerado um assunto novo e ainda pouco explorado, sendo uma fronteira do conhecimento a ser trabalhada e expandida. O país que mais desenvolveu estudos sobre o assunto foi a Índia e o Journal of Periodontology foi o periódico que mais publicou nessa temática, sendo a maioria dos estudos observacionais que mostraram a associação entre os biomarcadores do estresse oxidativo, DM2 e periodontite.

REFERÊNCIAS

1.World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2011;93:299-309.

2.American Diabetes Association (ADA). Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S13-S27. doi: 10.2337/dc18-S002.

3.Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH, *et al*. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. Lancet. 2006;368:1681-1688. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69703-1.

4.Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, *el al*. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. J Clin Periodontol. 2018;45(Suppl 20):1-8. doi: 10.1111/jcpe.12935.

5.Löe H. Periodontal disease: a brief historical perspective. Periodontol 2000. 1993;2:7-12. doi: 10.1111/j.1600-0757.1993.tb00215.x.

6.Mealey BL, Oates TW. American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases. J Periodontol. 2006;77:1289-1303. doi: 10.1902/jop.2006.050459.

7.Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. Nat. Rev. Endocrinol. 2011;7(12):738-48. doi: 10.1038/nrendo.2011.106.

8.Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, *et al.* Periodontitis and diabetes: A twoway relationship. Diabetol. 2012;55:21–31. doi: 10.1007/s00125-011-2342-y.

9.Silva N, Abusleme L, Bravo D, Dutzan N, Garcia-Sesnich J, Vernal R, *et al.* Host response mechanisms in periodontal diseases. J Appl Oral Sci. 2015;23(3):329-55. doi: 10.1590/1678-775720140259.

10.Pushparani DS, Nirmala S, Theagarayan P. Low serum vitamin C and zinc is associated with the development of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus with periodontitis. Int J Pharm Sci Rev Res. 2013;23(2):259-264.

11.Pushparani DS. Influence of serum zinc on calcium, iron and magnesium levels in type 2 diabetes mellitus with periodontitis. Int J PharmTech Res. 2015;8(7):112-119.

12.Shetty A, Bhandary R, Thomas B, Ramesh A. A comparative evaluation of serum magnesium in diabetes mellitus type 2 patients with and without periodontitis- a clinico-biochemical study. J Clin Diagn Res. 2016;10(2):59-61. doi: 10.7860/JCDR/2016/21063.9078.

13.Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 2007;39(1):44-84. doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.

14.Takeda M, Ojima M, Yoshioka H, Inaba H, Kogo M, Shizukuishi S, *et al.* Relationship of Serum Advanced Glycation End Products With Deterioration of Periodontitis in Type 2 Diabetes Patients. J Periodontol 2006;77:15-20. doi: 10.1902/jop.2006.77.1.15.

15.Vincent RR, Appukuttan D, Victor DJ, Balasundaram A. Oxidative stress in chronic periodontitis patients with type II diabetes mellitus. Eur J Dent. 2018;12:225-31. doi: 10.4103/ejd.ejd_244_17.

16.Biswas SK. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox?. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:5698931. doi: 10.1155/2016/5698931.

17. Ueda A, Ishigatsubo Y, Okubo T, Yoshimura T. Transcriptional regulation of the human monocyte chemoattractant protein-1 gene: Cooperation of two NF-êâ sites and NF-êâ/Rel subunit specificity. J Biol Chem. 1997;272:31092-31099. doi: 10.1074/jbc.272.49.31092.

18. Pradeep AR, Agarwal E, Bajaj P, Rao NS. 4-Hydroxy-2-nonenal, an oxidative stress marker in crevicular fluid and serum in type 2 diabetes with chronic periodontitis. Cont Clin Dent. 2013;4(3):281-285. doi: 10.4103/0976-237X.118342.
19. Thomas B, Ramesh A, Suresh S, Prasad BR. A comparative evaluation of antioxidant enzymes and selenium in the serum of periodontitis patients with diabetes mellitus type 2. Contemp Clin Dent. 2013;4(2):176-180. doi: 10.4103/0976-237X.114867.
20. Thomas B, Varma S, Prasad R, Shayeb MAL, Khair MBM, Elkaseh AMA, *et al.* Assessment of the Antioxidant Levels in Sera of Periodontitis patients with or without Diabetes Mellitus. Research J. Pharm. and Tech. 2021;14(2):1025-1032. doi: 10.5958/0974-360X.2021.00183.9.
21. Patil VS, Patil VP, Gokhale N, Acharya A, Kangokar P. Chronic periodontitis in type 2 diabetes mellitus: oxidative stress as a common factor in periodontal tissue injury. J Clin Diag Res. 2016;10(4):12-6. doi: 10.7860/JCDR/2016/17350.7542.
22. Gayathri S, Elizabeth K, Sadasivan A, Arunima PR, Kumar J. Effect of Initial Periodontal Therapy on Serum Nitric Oxide Levels in Chronic Periodontitis Patients with or without Type 2 Diabetes Mellitus. J Contemp Dent Pract. 2019;20(2):197-203. PubMed PMID: 31058635.
23. Shashikumar P, Nisha S, Das D, Debanth K, Kanthal LK, Pattanayak S. Effect of Morinda citrifolia L. Mouthwash on Periodontal Health in Type 2 Diabetes Mellitus Patients" A Randomized Controlled Trial. Int. J. Nutr. Pharmacol. Neurol Dis. 2022;12(1): 7-13. doi: 10.4103/ijnpnd.ijnpnd_66_21.
24. Latha N, Uppoor A, Nayak SU, Naik DG. Effect of non-surgical therapy on salivary nitric oxide and lipid peroxidation levels in type II diabetic and non diabetic patients with periodontal disease. Asian J Pharm Clin Res. 2018;11:330-336. doi: org/10.22159/ajpcr.2018.v11i8.25554.
25. Trivedi S, Nandlal MDS, Mahdi AA, Mittal M, Singh B, Pandey S. Evaluation of Antioxidant Enzymes Activity and Malondialdehyde Levels in Chronic Periodontitis Patients With Diabetes. J Periodontol. 2014;85:713-20. doi: 10.1902/jop.2013.130066.
26. Pendyala G, Thomas B, Joshi SR. Evaluation of total antioxidant capacity of saliva in type 2 diabetic patients with and without periodontal disease: A case-control study. N. Am. J. Med. Sci. 2013;5(1):51-7. doi: 10.4103/1947-2714.106208.
27. Pendyala G, Thomas B, Joshi S. Periodontitis, diabetes mellitus, and the lopsided redox balance: A unifying axis. J Indian Soc of Periodontol. 2013;17:338-44. doi: 10.4103/0972-124X.115661.
28. Shetty A, Bhandary R, Thomas B, Ramesh A. A Comparative Evaluation of Serum Magnesium in Diabetes Mellitus Type 2 Patients with and without Periodontitis - A Clinico-biochemical Study. J Clin Diagnos Res. 2016;10:59-61. doi: 10.7860/JCDR/2016/21063.9078.
29. Hooshmand B, Goodarzi MT, Ourai F, Safari MR, Amirrj S. Advanced glycation end products and thiobarbituric acid reactive substance in gingival tissues of diabetic and non-diabetic patients with chronic periodontitis. Med J Islamic Rep. Iran. 2005;19(2):141-5.
30. Javid AZ, Hormoznejad R, Yousefimanesh HA, Haghighi-zadeh MH, Zakerkish M. Impact of resveratrol supplementation on inflammatory, antioxidant, and periodontal markers in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. Diabetes Metab Syndr. 2019;13(4):2769-2774. doi: 10.1016/j.dsx.2019.07.042.
31. Javid AZ, Bazyar H, Gholinezhad H, Rahimlou M, Rashidi H, Salehi P, *et al.* The effects of ginger supplementation on inflammatory, antioxidant, and periodontal parameters in type 2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis under non-surgical periodontal therapy. A double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Metab Syndr. 2019;12:1751-1761. doi: 10.2147/DMSO.S214333.
32. Bazyar H, Maghsoumi-Norouzabad L, Yarahmadi M, Gholinezhad H, Moradi L, Salehi P, *et al.* The impacts of synbiotic supplementation on periodontal indices and biomarkers of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis under non-surgical periodontal therapy. A double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Metab Syndr. 2020;13:19-29. doi: 10.2147/DMSO.S230060.
33. Altingöz SM, Kurgan S, Önder C, Serdar MA, Ünlütürk U, Uyanýk M, *et al.* Salivary and serum oxidative stress biomarkers and advanced glycation end products in periodontitis patients with or without diabetes: A crosssectional study. J Periodontol. 2021;92(9):1274-1285. doi: 10.1002/JPER.20-0406.
34. Gümüº P, Buduneli N, Cetinkalp S, Hawkins SI, Renaud D, Kinane DF, *et al*. Salivary antioxidants in patients with type 1 or 2 diabetes and inflammatory periodontal disease: a casecontrol study. J Periodontol. 2009;80(9):1440-1446. doi: 10.1902/jop.2009.090159.
35. Akalin FA, Iþýksal E, Baltacýoðlu E, Renda N, Karabulut E. Superoxide dismutase activity in gingiva in type-2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis. Arch Oral Biol. 2008;53(1):44-52. doi: 10.1016/j.archoralbio.2007.07.009.
36. Sonoki K, Nakashima S, Takata Y, Naito T, Fujisawa K, Ootsubo T, *et al*. Decreased lipid peroxidation following periodontal therapy in type 2 diabetic patients. J Periodontol. 2006;77(11):1907-1913. doi: 10.1902/jop.2006.060088.
37. Mizuno H, Ekuni D, Maruyama T, Kataoka K, Yoneda T, Fukuhara D, *et al*. The effects of non-surgical periodontal treatment on glycemic control, oxidative stress balance and quality of life in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. PloS one. 2017;12(11):e0188171. doi: 10.1371/journal.pone.0188171.
38. Bastos AS, Graves DT, Loureiro APM, Rossa Júnior C, Abdalla DSP, Faulin TES, *et al*. Lipid peroxidation is associated with the severity of periodontal disease and local inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. J Clin Endo Metab. 2012;97(8):1353-1362. doi: 10.1210/jc.2011-3397. Epub 2012 May 7.
39. Duarte PM, Napimoga MH, Fagnani EC, Santos VR, Bastos MF, Ribeiro FV, *et al*. The expression of antioxidant enzymes in the gingivae of type 2 diabetics with chronic periodontitis. Arch Oral Biol. 2012;57(2):161-168. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.08.007. Epub 2011 Oct 4.
40. Su H, Velly AM, Salah MH, Benarroch M, Trifiro M, Schipper HM, *et al*. Altered redox homeostasis in human diabetes saliva. J Oral Pathol Med. 2012;41(3):235-241. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01092.x. Epub 2011 Nov 14.
41. Hussein LK, Mohammed AN. Assessment of serum advanced glycation end-product level and its effect on periodontal health status in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. Indian J For Med Toxic. 2020;14(1):1-10. doi: 10.37506/v14/i1/2020/ijfmt/192968.
42. Han DH, Kim MS, Shin HS, Park KP, Kim HD. Association between periodontitis and salivary nitric oxide metabolites among community elderly Koreans. J Periodontol. 2013;84(6):776-784. doi: 10.1902/jop.2012.120237. Epub 2012 Jul 16.
43. Kim HS, Park JA, Na JS, Lee KH, Bae KH. Association between

plasma levels of manganese and periodontal status: a study based on the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. J Periodontol. 2014;85(12):1748-1754. doi: 10.1902/jop.2014.140250.
44. Koromantzos PA, Xanthippi KM, Dereka DX, Offenbacher S, Katsilambros N, Vrotsos IA, *et al*. Effect of nonsurgical periodontal therapy on Creactive protein, oxidative stress, and matrix metalloproteinase (MMP)9 and MMP2 levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. J Periodontol. 2011;83(1):3-10. doi: 10.1902/jop.2011.110148. Epub 2011 May 31.
45. Mirnic J, Djuric M, Gusic I, Veljovic T, Cakic S, Katanic J, *et al*. Effects of Nonsurgical Periodontal Therapy on Salivary 8-Hydroxy-Deoxyguanosine Levels and Glycemic Control in Diabetes Mellitus Type 2 Patients. Biomed. 2022;10(9):2269, 2022. doi: 10.3390/biomedicines10092269.
46. Masi S, Orlandi M, Parkar M, Bhowruth D, Kingston I, O'Rourke C, *et al*. Mitochondrial oxidative stress, endothelial function and metabolic control in patients with type II diabetes and periodontitis: A randomised controlled clinical trial. Int J Card. 2018;271:263-268. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.05.019. Epub 2018 Aug 1.
47. Skaleric U, Gaspirc B, McCartney-Francis N, Masera A, Wahl SM. Proinflammatory and antimicrobial nitric oxide in gingival fluid of diabetic patients with periodontal disease. Infec Immun. 2006;74(12):7010-7013. doi: 10.1128/IAI.00071-06. Epub 2006 Oct 2.
48. Valdez Penagos AG, Mendoza Núñez VM. Relación del estrés oxidativo con la enfermedad periodontal en adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2. Rev Asoc Dent Mex. 2006;63(5):189-194.
49. Allen EM, Matthews JB, O' Halloran DJ, Griffiths HR, Chapple IL. Oxidative and inflammatory status in Type 2 diabetes patients with periodontitis. J Clin Periodontol. 2011;38:894-901. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01764.x. Epub 2011 Aug 24.
50. Arana C, Moreno-Fernández AM, Gómez-Moreno G, Morales-Portillo C, Serrano-Olmedo I, Mayor MCC, *et al.* Increased salivary oxidative stress parameters in patients with type 2 diabetes: Relation with periodontal disease. Endo Diab Nut. 2017; 64(5):258-264. doi: 10.1016/j.endinu.2017.03.005. Epub 2017 Apr 26.
51. Ribeiro-Lages MB, Jural LA, Magno MB, Vicente-Gomila V, Ferreira DM, Fonseca-Gonçalves A, *et al*. A world panorama of bruxism in children and adolescents with emphasis on associated sleep features: A bibliometric analysis**.** J Oral Rheab. 2021;48:1271-1282. DOI: 10.1111/joor.13249. Epub 2021 Sep 15.
52. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Belgium: International Diabetes Federation; 2021.
53. Muniz HKM, Dos Santos Andrade ML, Marques LG, Da Silva AC. Os fatores que potencializam o erro alimentar e as suas consequências na qualidade de vida das crianças. Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2023;23(1):1-8. doi: org/10.25248/reas.e11472.2023.
54. Provinciali LS, Fabri GMC. The bidirectional relationship between obesity and periodontal disease–a narrative review. Braz J Heal Rev. 2023;6(1):702-714. doi: 10.34119/bjhrv6n1-055.
55. Mourão L, Carillo Jr R, Linares SM, Canabarro A, Fischer RG. Homeopathy and periodontal treatment in type II diabetic patients: a 1-year randomized clinical trial. Braz Dent J. 2019;30(2):139-45. doi: 10.1590/0103-6440201902124. Epub 2019 Apr 4.
56. Fralick M, Jenkins AJ, Khunti K, Mbanya JC, Mohan V, Schmidt MI. Global accessibility of therapeutics for diabetes mellitus. Nat Rev Endocrin. 2022;18(4):199-204. doi: 10.1038/s41574-021-00621-y. Epub 2022 Jan 17.
57. Ceena DE, Navya K, Nayak SU, Shenoy R , Binnal A, Bastians TS. Oral health status among the geriatric population-a cross sectional study. J Gerontol Geriat. 2022;70:164-8. doi: 10.36150/2499-6564-N477.
58. De Oliveira LML, Barbosa LM, Nunes Negreiros JHC; Penteado LAM; Da Silva Santana Lima VVR. Cuidado integrado do paciente periodontal diabético tipo 2 na Atenção Básica: revisão scoping. Physis. 2020;30(3):e300327. doi: 10.1590/S0103-73312020300327.
59. Ahmad P, Slots J. A bibliometric analysis of periodontology. Periodontol 2000. 2021;85(1):237-40. doi: 10.1111/prd.12376. Epub 2020 Nov 23.
60. Vaishya R, Misra A. International rankings of Diabetes and Metabolic diseases related journals in comparison to other medical journals from India. Diabetes Metab Syndr. 2022;16(7):102559. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102559. Epub 2022 Jul 3.
61. Zhou X, Gao S, Yue M, Zhu S, Liu Q, Zhao XE. Recent advances in analytical methods of oxidative stress biomarkers induced by environmental pollutant exposure. TrAC. 2023;116978. doi: 1.1016/j.trac.2023.116978
62. Maciejczyk M, Bielas M, Zalewska A, Gerreth K. Salivary biomarkers of oxidative stress and inflammation in stroke patients: from basic research to clinical practice. Oxid Med Cel Long. 2021:1-22. doi: 10.1155/2021/5545330. eCollection 2021
63. Chen M, Cai W, Zhao S, Shi L, Chen Y, Li X, *et al*. Oxidative stressrelated biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and metaanalysis. J Clin Periodontol. 2019;46(6):608-22. doi: 10.1111/jcpe.13112.