

# O EFEITO DO DIABETES MELLITUS NA OSSEOINTEGRAÇÃO: UMA REVISÃO DAS ESTRATÉGIAS DISPONÍVEIS PARA MELHORES RESULTADOS

*Data de aceite: 01/07/2024*

**Pedro Henrique Justino Oliveira Limirio**

Universidade de Rio Verde  
Rio Verde, Goiás  
<http://lattes.cnpq.br/8169625019841581>

**Guilherme Gonçalves da Cruz**

Universidade de Rio Verde  
Rio Verde, Goiás  
<http://lattes.cnpq.br/6130208639659572>

**Maria Adelia Faleiro Santana Silva**

Universidade Federal de Uberlândia  
Uberlândia, Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/7779366414102061>

**Marcelo Dias Moreira de Assis Costa**

Universidade Federal de Uberlândia  
Uberlândia, Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/6345363514182658>

**Jessyca Figueira Venâncio**

Universidade Federal de Uberlândia  
Uberlândia, Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/2457660872710605>

**Paula Dechichi**

Universidade Federal de Uberlândia  
Uberlândia, Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/0316757832048240>

**RESUMO:** O objetivo da presente revisão de literatura foi explorar os mecanismos envolvidos nas alterações metabólicas ósseas ao redor dos implantes dentários em pacientes diabéticos, bem como as terapias disponíveis para melhorar a osseointegração. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados eletrônicas PubMed, Cochrane Library e Embase para identificar estudos relevantes. Um conjunto significativo de evidências foi identificado, demonstrando o impacto negativo do diabetes mellitus na qualidade óssea e atraso na osseointegração. Esse fato pode ser atribuído a vários fatores, incluindo o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs), comprometimento da angiogênese e biomarcadores relacionados aos ossos. Várias abordagens terapêuticas têm sido propostas para melhorar a osseointegração de implantes dentários em pacientes diabéticos. Essas incluem terapia com insulina, agentes hipoglicêmicos, terapia com hormônio da paratireóide, modificação da superfície do implante, substâncias naturais, gerenciamento de células-tronco mesenquimais, expressão gênica e modulação de fatores de

crescimento. Apesar do potencial inerente às diversas terapias, seja para controle glicêmico ou para auxiliar diretamente na osseointegração, são necessárias investigações pré-clínicas e clínicas adicionais para validar sua eficácia e segurança.

**PALAVRAS-CHAVE:** Diabetes Mellitus, Implantes Dentários, Osseointegração, Hipoglicemiantes.

## THE EFFECT OF DIABETES MELLITUS ON OSSEOINTEGRATION: A REVIEW OF THE AVAILABLE STRATEGIES FOR BETTER OUTCOMES

**ABSTRACT:** The aim of this comprehensive review was to explore the mechanisms involved in metabolic bone changes around dental implants in diabetic patients, as well as the available therapies to improve osseointegration. A literature search was conducted in electronic databases PubMed, Cochrane Library, and embase to identify relevant studies. A significant body of evidence has been identified, demonstrating the negative impact of diabetes mellitus on bone health and impaired osseointegration. This can be attributed to several factors, including the overexpression of reactive oxygen species (ROS), accumulation of advanced glycation end products (AGEs), impaired angiogenesis and bone-related biomarkers. Various therapeutic approaches have been proposed to enhance dental implant osseointegration in diabetic patients. These include insulin therapy, hypoglycemic agents, parathyroid hormone therapy, implant surface modification, naturally occurring substances, mesenchymal stem cell management, gene expression and growth factor modulation. Despite the potential for numerous therapies, either for glycemic control or to directly assist with osseointegration, additional preclinical and clinical investigations are necessary to validate their effectiveness and safety.

**KEYWORDS:** Diabetes Mellitus, Dental Implants, Osseointegration, Hypoglycemic Agents

## INTRODUÇÃO

A perda de dentes permanentes, seja por trauma ou doença, continua sendo um problema frequente em todo o mundo. Atualmente, a reabilitação com implantes dentários osseointegrados é considerada a terapia de escolha para a restauração de áreas edêntulas, pois oferece biocompatibilidade e resultados previsíveis para a maioria dos pacientes (MORASCHINI *et al.*, 2015). Porém, fatores locais e sistêmicos podem limitar a eficiência da técnica ou até mesmo levar ao fracasso, principalmente em condições que afetam o metabolismo ósseo, como o diabetes mellitus (DM) (JIANG *et al.*, 2021).

O DM é caracterizado como um conjunto de distúrbios metabólicos crônicos provocados por níveis elevados de glicose plasmática, resultantes de complicações no mecanismo de produção de insulina, na ação da insulina ou em ambos. O diabetes mellitus tipo 1 é causado pela destruição autoimune das células  $\beta$  pancreáticas, levando à deficiência total na produção de insulina, e representa 5–10% da população diabética. Enquanto o diabetes tipo 2 está relacionado a resistência à insulina ou redução parcial de sua produção, sendo o tipo mais frequentemente observada (90-95% dos casos de diabetes) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014).

Pacientes diabéticos, especialmente não controlados, muitas vezes apresentam níveis alterados de biomarcadores relacionados aos ossos devido a um estado de inflamação crônica. Essa condição é, principalmente, caracterizada pela superprodução de espécies reativas de oxigênio (ERO) e produtos de glicação avançada (AGEs) (MURRAY; COLEMAN, 2019). Nesse contexto, a formação e a vascularização do tecido ósseo peri-implantar são afetados negativamente em termos de quantidade e qualidade (LEKKALA *et al.*, 2019).

Segundo dados da Federação Internacional de Diabetes, o aumento exponencial do número de casos de DM é motivo de preocupação, sendo responsável por 6,7 milhões de mortes em 2021, com uma projeção de 783 milhões de pessoas afetadas em todo o mundo até 2045. Devido ao impacto do DM, é essencial identificar estratégias de tratamento eficazes para minimizar os efeitos deletérios do DM na saúde bucal para melhorar os resultados da osseointegração de implantes dentários. Portanto, o objetivo desta revisão de literatura é explorar os efeitos deletérios do DM na qualidade óssea e fornecer uma visão geral das estratégias adjuvantes disponíveis para auxiliar os dentistas a alcançarem resultados bem-sucedidos na reabilitação por meio de implantes dentários.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Compreendendo os efeitos do diabetes mellitus na osseointegração

Condições adequadas de remodelação óssea são necessárias para a estabilidade biomecânica primária e manutenção a longo prazo dos implantes dentários (FLANAGAN, 2019). O conceito clássico de osseointegração, anteriormente descrito por Brånemark como um contato direto entre osso e implante, foi recentemente entendido como um fenômeno de resposta a corpo estranho, associado à estimulação inflamatória contínua (ALBREKTSSON *et al.*, 2017). A resposta imunológica é iniciada após a inserção do implante com o objetivo de isolar a superfície do titânio, em conjunto com a inflamação crônica dos tecidos moles (ALBREKTSSON *et al.*, 2019). A interface estabelecida entre a superfície do implante e o osso recém-formado foi previamente descrita, como sendo composta por uma camada de matriz óssea pouco mineralizada, com osteócitos em íntimo contato com o titânio, combinada com seções estreitas através das quais se ancoram extensões dendríticas dos osteócitos ao implante, apoiando a osseointegração a longo prazo (DU *et al.*, 2016). Alterações no processo de formação e equilíbrio dessa interface, podem comprometer o sucesso da reabilitação com implantes.

Há evidências crescentes de que o DM inibi o metabolismo ósseo ao redor dos implantes dentários. Apesar das taxas de falha dos implantes parecerem semelhantes às de indivíduos saudáveis, a doença está claramente associada a um risco elevado de complicações peri-implantares (MAURÍCIO *et al.*, 2019; JIANG *et al.*, 2021). Além disso, os mecanismos subjacentes à osseointegração anormal são complexos e ainda não

completamente compreendidos. Aqui, resumimos os principais achados descritos na literatura científica sobre alterações metabólicas ósseas ao redor de implantes dentários na presença de hiperglicemia.

### **Espécies reativas de oxigênio (ERO)**

A superprodução de ERO e a inflamação crônica desempenham um papel central na progressão de distúrbios metabólicos. O estresse oxidativo causado pela presença excessiva dessas moléculas no ambiente intracelular leva à modificação estrutural em numerosos tipos de células, afetando assim o seu bom funcionamento (RENDRA *et al.*, 2019). Este processo não é diferente na interface osso-implante. Investigações *in vitro* mostraram expressão significativamente aumentada de ERO, associada ao comprometimento da proliferação e ao potencial de mineralização de células-tronco mesenquimais, derivadas da medula óssea cultivadas em titânio (SAITO *et al.*, 2022). Da mesma forma, foi demonstrado em modelo de cultura de osteoblastos que as células apresentaram morfologia alterada, atividade reduzida e níveis elevados de apoptose, correlacionados ao aumento da presença de EROs, possivelmente devido a distúrbios na função mitocondrial (FENG *et al.*, 2013). Além disso, o estresse oxidativo aparentemente induz disfunção de células endoteliais vasculares submetidas a condições hiperglicêmicas em superfícies de titânio, comprometendo assim o processo de angiogênese (HU *et al.*, 2018).

### **Acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs)**

A hiperglicemia induz aumento de produção dos AGEs, possivelmente como reflexo do estresse oxidativo excessivo. Os AGEs induzem um comportamento celular alterado, interferindo consideravelmente no metabolismo ósseo, o que culmina em desarranjo estrutural do tecido ósseo (ASADIPOOYA; UY, 2019). Altas concentrações de AGEs suprimem a remodelação óssea por inibir a diferenciação e atividade de osteoblastos e osteoclastos, além de interferir no processo de reticulação do colágeno (PARK *et al.*, 2021). O acúmulo de AGEs também restringe a formação óssea devido à proliferação e diferenciação prejudicada de células-tronco mesenquimais da medula óssea, mediada pela redução da apoptose osteoblástica (LUO *et al.*, 2021). Acredita-se também que os AGEs afetem a mecanossensibilidade dos osteócitos e induzam a apoptose dos osteoblastos, interferindo na síntese e manutenção da matriz óssea, além de inibir a mineralização, quando associada a níveis elevados de glicose (OGAWA *et al.*, 2007).

Também são esperadas alterações no microambiente peri-implantar que levem à osseointegração inadequada. Foi identificado em modelo animal que a presença de AGEs reduz o contato osso-implante, dificultando a estabilidade dos implantes dentários (QUINTERO *et al.*, 2010). Clinicamente, utilizando análise de fluido sulcular peri-implantar,

níveis elevados de AGEs em pacientes diabéticos foram correlacionados com maior profundidade de sondagem e perda óssea marginal (ALRABIAH *et al.*, 2018). Fiorelli *et al.* (2020) relataram que a adesão dos osteoblastos às superfícies dos implantes de titânio é limitada sob condições hiperglicêmicas, mediada pela produção de AGEs, comprometendo a qualidade da osseointegração, principalmente durante os estágios iniciais.

## Angiogênese prejudicada

O suprimento sanguíneo adequado é fundamental durante a neoformação e manutenção do tecido ósseo. Os vasos sanguíneos participam ativamente na interação entre o osso e os tecidos adjacentes para fornecer nutrientes, células, citocinas, fatores de crescimento e outras moléculas necessárias para a osteogênese (SARAN; GEMINI PIPERNI; CHATTERJEE, 2014). No entanto, na interface osso-implante os mecanismos que reduzem a angiogênese ainda não foram totalmente compreendidos. A disfunção das células endoteliais vasculares devido ao estresse oxidativo mediado pela produção excessiva de AGEs e superexpressão de EROs tem sido proposta como uma via central de comprometimento da reparação óssea (HU *et al.*, 2018). Além disso, Xiang *et al.* (2020) identificaram que a polarização de macrófagos M1 induzida por DM afeta negativamente a neovascularização ao redor dos implantes de titânio. Esse efeito foi, indiretamente, revertido pela estimulação da polarização de macrófagos M2 pela sitagliptina, um agente supressor da dipeptidil peptidase-4 que é usado para controlar os níveis de glicose no sangue.

## Expressão de biomarcadores relacionados ao osso

A expressão gênica de vários moduladores da atividade óssea está alterada nos domínios peri-implantares de indivíduos diabéticos. O ativador do receptor do ligante do fator nuclear kappa B (RANKL) juntamente com a osteoprotegerina (OPG) são bem conhecidos por terem papel regulador na atividade dos osteoclastos. OPG impede a interação do receptor RANK-RANKL, limitando a osteoclastogênese e, conseqüentemente, a reabsorção óssea (TAKAYANAGI, 2021). Estudo que avaliou biópsias ósseas de pacientes diabéticos, que receberam implantes dentários, foi observado aumento da expressão de RANKL, maior relação RANKL/OPG e tendência à redução de OPG, fatores associadas ao perfil osteoclástico (CONTE *et al.*, 2015). Da mesma forma, Correa *et al.* (2021) encontraram aumento da expressão de RANKL, em contraste com níveis reduzidos de OPG, associados ao contato osso-implante comprometido e parâmetros de contra torque mais baixos, em animais diabéticos comparado com animais saudáveis.

Outro fator alterado pelo DM é o fator de transcrição relacionado ao Runt-2 (Runx2), um fator de transcrição imperativo para o desenvolvimento ósseo satisfatório, que controla a diferenciação das células progenitoras dos osteoblastos (KOMORI, 2020). O DM induz a redução significativa da expressão do gene Runx2, afetando assim, a osseointegração

dos implantes dentários (CORRÊA *et al.*, 2021). Também, foi observada regulação negativa de outras moléculas que participam ativamente do processo de formação e mineralização do tecido ósseo, como osteocalcina, osteopontina, fator transformador de crescimento- $\beta$ 1, proteína morfogenética óssea-252, proteína morfogenética óssea-455 e microRNA-491-5p (LIANG *et al.*, 2020). Além disso, os genes hub *Smpd3* e *Itga10*, juntamente com o microRNA *rno-mir-207*, foram identificados como possíveis biomarcadores prejudiciais à osseointegração no DM (WANG *et al.*, 2021).

O conteúdo atípico de proteínas peri-implantares limita a adesão celular à superfície do implante. Liu *et al.* (2015) identificaram expressão reduzida, induzida pelo diabetes, de fibronectina e integrina  $\alpha$ 5 $\beta$ 1, seu receptor primário, que desempenha um papel importante na estimulação da ação de ligação de osteoblastos e subsequente neoformação óssea.

## **ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA AUXILIAR A OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES DENTÁRIOS**

### **Terapia com insulina**

A insulina continua sendo a terapia principal para controle da glicemia de pacientes diabéticos tipo 1. Vários regimes de tratamento são utilizados para o controle do nível de glicose, incluindo injeções diárias de insulina de ação rápida combinada com insulina regular, bem como infusão subcutânea contínua (DiMEGLIO *et al.*, 2018). A manutenção do controle glicêmico rigoroso reduz o risco a longo prazo de doenças macro e microvasculares no diabetes tipo 1 e tipo 2 (GILOR; FLEEMAN, 2022,). A taxa de sucesso dos implantes poderia ser melhorada em pacientes com diabetes se a concentração de glicose plasmática fosse controlada (LIU *et al.* 2015). No entanto, os níveis normais de glicose obtidos pela terapia com insulina podem não corrigir todas as alterações produzidas pelo diabetes (MARGONAR *et al.*, 2003).

Em animais diabéticos, a terapia com insulina preveniu a ocorrência de anomalias ósseas, foi capaz de manter a densidade óssea e a osseointegração não foi comprometida, embora não tenha sido possível alcançar os resultados obtidos no grupo não diabético (SOUZA *et al.*, 2020). Após a terapia com insulina, ratos diabéticos apresentaram níveis de glicose no sangue normais, peso corporal elevado, estabilidade do implante ligeiramente aumentada e aumento da fixação do implante em 12 semanas após a implantação (WU *et al.*, 2009). No entanto, a micro-CT e a histomorfometria indicaram prejuízo na osseointegração do implante e na microestrutura trabecular peri-implantar, pois a microarquitetura não estava tão bem organizadas quanto nos grupos não diabéticos (WU *et al.*, 2013).

## Substâncias naturais orgânicas

As investigações, atualmente, têm-se concentrado em terapias mais previsíveis e com menos efeitos secundários em pacientes diabéticos que necessitam de reparação óssea, beneficiando tanto o tratamento como a prevenção de complicações relacionadas (SARMAH; ROY, 2022). O resveratrol é uma destas substâncias ativas derivadas de plantas e alimentos com inúmeras atividades farmacológicas, incluindo potencial para prevenir apoptose das células  $\beta$  pancreáticas, melhorar a ação da insulina, regular o metabolismo da glicose e o impacto inibitório na diferenciação dos osteoclastos (RIBEIRO *et al.*, 2019). Estudos demonstraram aumento na densidade óssea peri-implantar, melhora da arquitetura trabecular e melhora na fixação biomecânica com a utilização de resveratrol (CORRÊA *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2009). No entanto, o nível de osseointegração foi inferior ao observado nos grupos controle, de acordo com análises histológicas e micro-CT (CORRÊA *et al.*, 2021).

A berberina, principal componente do *Rhizoma Coptidis* (da fitoterapia chinesa), promove a regeneração das células  $\beta$  pancreáticas, regula a liberação do peptídeo 1 semelhante à insulina, inibe a inflamação e exibe efeito hipoglicêmico (ZHANG *et al.*, 2008; ZHOU *et al.*, 2009). A berberina atua como um agente eficiente de osseointegração no diabetes, o que indica que pode ser uma boa estratégia para implantes dentários em pacientes diabéticos (SHAO *et al.*, 2021).

A curcumina tem sido usada como tempero, suplemento de ervas e medicina tradicional na Ásia há mais de 4.000 anos. Tem sido amplamente estudada em relação a muitas doenças e é considerada como tendo potencial benefício na medicina (COX *et al.*, 2022). Os efeitos deste nutracêutico no que diz respeito às suas propriedades antibacterianas, anti-inflamatórias e antioxidantes foram estudados *in vitro* e *in vivo* (COX *et al.*, 2022; YUSUF *et al.*, 2022). Estudos demonstraram que a curcumina reverte os efeitos nocivos do diabetes na reparação óssea, contribuindo para a modulação de marcadores relacionados aos ossos, especialmente em associação com a insulinoterapia. O uso adicional de curcumina pode representar uma terapêutica interessante para pacientes diabéticos submetidos a implantes dentários (CIRANO *et al.*, 2018).

## Manejo de células-tronco mesenquimais, expressão gênica e modulação de fatores de crescimento

A medula óssea é considerada fonte potencial de células-tronco adultas multipotentes, que são conhecidas por terem alta capacidade osteogênica (EGUSA *et al.*, 2012). A terapia de células-tronco com células estromais mesenquimais osteoindutoras da medula óssea e plasma rico em plaquetas, podem oferecer nova abordagem para melhorar a osseointegração de implantes dentários, em pacientes diabéticos não controlados. A análise por meio de micro-CT revelou melhor osseointegração ao redor dos implantes em coelhos diabéticos (ALQAHTANI *et al.*, 2020).

Estudos demonstraram que o nível elevado crônico de glicose resulta em resposta defeituosa dos tecidos a condições hipóxicas, prejudicando a função do fator 1 alfa induzível por hipóxia, e influencia vários genes-alvo, como o fator de crescimento endotelial vascular e Runx2, que está associado à angiogênese e osteogênese (AHLUWALIA; TARNAWSKI, 2012). Oh *et al.* (2019) mostraram que a administração local do fator 1 alfa induzível por hipóxia por meio do sistema de entrega de DNA mediado pelo domínio de transdução de proteínas, pode aumentar a formação óssea ao redor dos implantes e induzir a expressão gênica favorável à formação óssea em camundongos diabéticos.

O fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF) desempenha papel importante na reparação óssea como potente estimulador da proliferação osteoblástica (PARK *et al.*, 2006). Estudos demonstraram que o bFGF regula a produção de matriz extracelular por células osteoblásticas *in vitro* e, quando administrado sistemicamente *in vivo*, aumenta a formação óssea endosteal em ratos (MAYAHARA *et al.*, 1993). Portanto, a entrega local de bFGF a partir de microesferas de poli (lactídeo-co-glicólido) em áreas ao redor dos implantes de titânio pode melhorar a osseointegração em ratos diabéticos (ZOU *et al.*, 2012).

O hormônio da paratireóide (PTH) tem efeitos significativos na regulação do metabolismo ósseo (CHANDRA *et al.*, 2013). A síntese e secreção de PTH são controladas, sensivelmente, pelo mecanismo de detecção da concentração de cálcio. O PTH exerce efeitos anabólicos tanto nos osteoblastos quanto nos osteócitos, regulando a remodelação óssea; e a diferenciação de células-tronco mesenquimais flutua após alterações de PTH (FAN *et al.*, 2017). O PTH promove o potencial osteogênico de células-tronco mesenquimais de ratas ovariectomizadas, que fornece novas perspectivas sobre estratégias potenciais para gerenciar a perda óssea diabética (WANG *et al.*, 2021). Entretanto, as características metabólicas dos ratos diabéticos produziram uma condição incapaz de responder ao tratamento com PTH, com ou sem insulina associada (KUCHLER *et al.*, 2011).

## Agentes hipoglicemiantes

A metformina é um dos meios farmacológicos mais utilizados para controlar os níveis de glicose no sangue. A ação ocorre em jejum e pós-prandial, atuando na redução da gliconeogênese e da produção hepática de glicose e/ou aumento da captação de glicose no músculo esquelético (HUNDAL; INZUCCI, 2003). Melhorias nos níveis de glicose no sangue e na reparação tecidual ao redor dos implantes foram observadas em ratos diabéticos usando metformina, além de aumento da expressão de OPG e diminuição da relação RANKL/OPG na área medular (INOUYE *et al.*, 2014). Apesar disso, também foram encontrados resultados negativos onde não houve modulação do efeito deletério da hiperglicemia na consolidação óssea ou porcentagem reduzida de contato entre osso e implante e aumento da expressão de RANKL, ao redor dos implantes (BASTOS *et al.*, 2017). Portanto, este medicamento pode ser insuficiente para reverter a influência negativa da hiperglicemia no processo de osseointegração de implantes dentais.

## Modificação do implante

O titânio e suas ligas são os materiais de implante dentário mais utilizados devido à resistência mecânica, inércia química e biocompatibilidade (OZAN *et al.*, 2017). Vários estudos relataram que implantes com superfície rugosa e porosa foram benéficos para a osseointegração e que a superfície do implante é importante durante os estágios iniciais da reparação óssea (YAMAWAKI *et al.*, 2017). Portanto, muitos estudos têm se concentrado nas propriedades superficiais dos implantes (POURMOLLAABBASSI; KARBASI; HASHEMIBENI, 2016).

Implantes com superfícies hidrofílicas têm sido utilizados para melhorar a osseointegração em cenários desafiadores, como pacientes com diabetes. Sugere-se que as superfícies hidrofílicas tenham o potencial de modular o processo de osseointegração produzindo resultados mais previsíveis (SCHLEGEL *et al.*, 2013). Schuster *et al.* (2021) compararam a neoformação óssea de uma superfície hidrofílica (Acqua®) e uma superfície hidrofóbica (Neoporos®) em ratos diabéticos. O grupo diabético, após período de reparação de 7 dias, com implantes Acqua apresentou valores significativamente maiores de contato osso-implante total e contato osso-implante trabecular em comparação aos implantes Neoporos. Os efeitos positivos da superfície Acqua foram capazes de neutralizar o impacto adverso do diabetes não controlado nos períodos iniciais de osseointegração. No entanto, após 28 dias *in vivo*, o comprometimento sistêmico metabólico causado pelo diabetes superou o efeito do tratamento de superfície (SHUSTER *et al.*, 2021).

Os implantes Sandblasted, Large-grit, Acid-etched (SLA) são obtidos pela técnica de jateamento de areia com grânulos grandes, que gera uma macro-rugosidade na superfície de titânio. Esse processo é seguido pela subtração ácido, que se sobrepõe à micro-rugosidade. O SLActive tem o processo de obtenção igual além disso, possui superfícies mais hidrofílicas. Estudos experimentais revelaram que os implantes SLActive levaram a um contato osso-implante significativamente maior em comparação com o SLA em animais diabéticos e comparável ao observado em animais não diabéticos (SCHLEGEL *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2013). Superfícies hidrofílicas resultaram em efeitos positivos em animais saudáveis e especialmente em animais diabéticos, o que demonstra que poderia melhorar o progresso da osseointegração em humanos diabéticos (SHUSTER *et al.*, 2021). Além disso, os implantes de titânio SLActive mostraram tendência de promover formação óssea total superior no início da osseointegração, sugerindo melhor prognóstico possível para o tratamento com implantes de pacientes diabéticos (LEE *et al.*, 2013).

Nanotubos de TiO<sub>2</sub> preparados pela técnica de oxidação anódica imitam a estrutura fundamental em nanoescala do tecido ósseo (KULKARNI *et al.*, 2015). Em comparação com as superfícies SLA, os implantes com superfície de nanotubos de TiO<sub>2</sub> reduziram a inibição osteogênica induzida por estados de alto teor de glicose, revertendo a superprodução de ERO *in vitro*. A análise de micro-TC confirmou ainda, *in vivo*, a melhor capacidade

osteogênica dos implantes de superfície de nanotubos de TiO<sub>2</sub> em ratos diabéticos. Esta estratégia pode fornecer superfícies de implantes mais favoráveis do que superfícies polidas mecanicamente e SLA para pacientes com diabetes (YANG *et al.*, 2020).

O estrôncio (Sr) tem sido amplamente estudado na engenharia de tecidos ósseos porque pode não apenas estimular a formação óssea, mas também inibir a reabsorção óssea (OKUZO *et al.*, 2017). In vivo, poderia prevenir alterações mecânicas estruturais ósseas como consequência do diabetes (ALVAREZ *et al.*, 2018). O estrôncio também pode estimular os osteoblastos à osteogênese (ZHANG *et al.*, 2018). As superfícies SLA-Sr mostraram contato osso-implante significativamente maior em 4 e 8 semanas e expressão aumentada de osteoprotegerina em 4 semanas em ratos diabéticos. Além disso, apresentou maior contato osso-implante em 4 semanas em ratos normoglicêmicos. Sugere-se que superfícies de implantes de titânio incorporadas com estrôncio possam melhorar a osseointegração do implante em ratos diabéticos (XU *et al.*, 2021).

Jateamento de areia de grão grande com implantes de oxidação de microarco (SL-MAO) e implantes com estruturas tubulares 3D interconectadas (I3D) têm potencial para serem testados em condições hiperglicêmicas. A modificação da superfície do SL-MAO criou uma morfologia topográfica caracterizada por crateras de tamanho micrométrico e poços em escala submicrométrica. Essa superfície resultou em composição química superior, que promoveu adesão, proliferação e diferenciação osteogênica. Os implantes de titânio modificados SL-MAO apresentaram osseointegração mais eficiente do que os controles SLA ou MAO, com proporção de área óssea e contato osso-implante, significativamente, maiores na região peri-implantar (HE *et al.*, 2019). A estrutura em forma de tubo dos implantes I3D permite o armazenamento de quimioatraentes para mobilizar células-tronco, melhorando a osseointegração. Foi relatada maior deposição de cálcio e força de torque necessária para remover implantes I3D em comparação com implantes sólidos (BOLLMAN *et al.*, 2020).

## CONCLUSÃO

Portanto, a presente revisão de literatura destaca a diversidade de fatores que influenciam negativamente a neoformação óssea em condições hiperglicêmicas e elucida possíveis estratégias para melhorar a osseointegração. Esta informação é particularmente relevante para dentistas que tratam pacientes com diabetes, uma vez que a reparação óssea deficiente e a falha do implante são complicações comuns nesta população. Embora promissoras, é importante observar a natureza experimental destas terapias e a necessidade de investigação adicional para transpor estes resultados para prática clínica.

## REFERÊNCIAS

- AHLUWALIA, A.; TARNAWSKI, A. S. Critical role of hypoxia sensor--HIF-1 $\alpha$  in VEGF gene activation. Implications for angiogenesis and tissue injury healing. *Current Medicinal Chemistry*, v. 19, n. 1, p. 90-97, 2012. doi:10.2174/092986712803413944.
- ALBREKTSSON, T.; CHRKANOVIC, B.; JACOBSSON, M.; WENNERBERG, A. Osseointegration of implants – a biological and clinical overview. *Journal of Stomatology and Oral Surgery*, v. 2, n. 3, p. 1022, 2017.
- ALBREKTSSON, T.; JEMT, T.; MÖLNE, J.; TENGVALL, P.; WENNERBERG, A. On inflammation-immunological balance theory - A critical apprehension of disease concepts around implants: Mucositis and marginal bone loss may represent normal conditions and not necessarily a state of disease. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, v. 21, n. 1, p. 183-189, 2019. doi:10.1111/cid.12711.
- ALQAHTANI, N. A.; CHANDRAMOORTHY, H. C.; SHAIK, S.; SYED, J.; CHOWDHARY, R.; ANTONY, L. Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells (BMMSCs) Augment Osteointegration of Dental Implants in Type 1 Diabetic Rabbits: An X-Ray Micro-Computed Tomographic Evaluation. *Medicina (Kaunas)*, v. 56, n. 4, 2020. doi:10.3390/MEDICINA56040148.
- ALRABIAH, M.; AL-AALI, K. A.; AL-SOWYGH, Z. H.; BINMAHFOOZ, A. M.; MOKEEM, S. A.; ABDULJABBAR, T. Association of advanced glycation end products with peri-implant inflammation in prediabetes and type 2 diabetes mellitus patients. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, v. 20, n. 4, p. 535-540, 2018. doi:10.1111/CID.12607.
- ÁLVAREZ-LLORET, P.; FERNÁNDEZ, J. M.; MOLINUEVO, M. S.; et al. Multi-Scale Approach for the Evaluation of Bone Mineralization in Strontium Ranelate-Treated Diabetic Rats. *Biological Trace Element Research*, v. 186, n. 2, p. 457-466, 2018. doi:10.1007/s12011-018-1322-1.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, v. 37, SUPPL. 1, p. S81-S90, 2014. doi:10.2337/dc14-S081.
- ASADIPOOYA, K.; UY, E. M. Advanced Glycation End Products (AGEs), Receptor for AGEs, Diabetes, and Bone: Review of the Literature. *Journal of Endocrine Society*, v. 3, n. 10, p. 1799-1818, 2019. doi:10.1210/JS.2019-00160.
- BASTOS, M. F.; SERRÃO, C. R.; MIRANDA, T. S.; CRUZ, D. F.; DE SOUZA MALTA, F.; DUARTE, P. M. Effects of metformin on bone healing around titanium implants inserted in non-diabetic rats. *Clinical Oral Implants Research*, v. 28, n. 10, p. e146-e150, 2017. doi:10.1111/CLR.12960.
- BOLLMAN, M.; MALBRUE, R.; LI, C.; et al. Improvement of osseointegration by recruiting stem cells to titanium implants fabricated with 3D printing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1463, n. 1, p. 37-44, 2020. doi:10.1111/nyas.14251.
- CHANDRA, A.; LAN, S.; ZHU, J.; et al. PTH prevents the adverse effects of focal radiation on bone architecture in young rats. *Bone*, v. 55, n. 2, p. 449-457, 2013. doi:10.1016/J.BONE.2013.02.023.
- CIRANO, F. R.; PIMENTEL, S. P.; CASATI, M. Z.; et al. Effect of curcumin on bone tissue in the diabetic rat: repair of peri-implant and critical-sized defects. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 47, n. 11, p. 1495-1503, 2018. doi:10.1016/J.IJOM.2018.04.018.

- CONTE, A.; GHIRALDINI, B.; CASARIN, R. C.; et al. Impact of type 2 diabetes on the gene expression of bone-related factors at sites receiving dental implants. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 44, n. 10, p. 1302-1308, 2015. doi:10.1016/J.IJOM.2015.06.001.
- CORRÊA, M. G.; RIBEIRO, F. V.; PIMENTEL, S. P.; et al. Impact of resveratrol in the reduction of the harmful effect of diabetes on peri-implant bone repair: bone-related gene expression, counter-torque and micro-CT analysis in rats. *Acta Odontologica Scandinavica*, v. 79, n. 3, p. 1-8, 2021. doi:10.1080/0016357.2020.1797159.
- COX, F. F.; MISIOU, A.; VIERKANT, A.; et al. Protective Effects of Curcumin in Cardiovascular Diseases - Impact on Oxidative Stress and Mitochondria. *Cells*, v. 11, n. 3, 2022. doi:10.3390/CELLS11030342.
- DiMEGLIO, L. A.; EVANS-MOLINA, C.; ORAM, R. A. Type 1 diabetes. *Lancet (London, England)*, v. 391, n. 10138, p. 2449-2462, 2018. doi:10.1016/S0140-6736(18)31320-5.
- DU, Z.; IVANOVSKI, S.; HAMLET, S. M.; FENG, J. Q.; XIAO, Y. The ultrastructural relationship between osteocytes and dental implants following osseointegration. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, v. 18, n. 2, p. 270-280, 2016. doi:10.1111/cid.12257.
- EGUSA, H.; SONOYAMA, W.; NISHIMURA, M.; ATSUTA, I.; AKIYAMA, K. Stem cells in dentistry--Part II: Clinical applications. *Journal of Prosthodontic Research*, v. 56, n. 4, p. 229-248, 2012. doi:10.1016/J.JPOR.2012.10.001.
- FAN, Y.; HANAI, J. I.; LE, P. T.; et al. Parathyroid Hormone Directs Bone Marrow Mesenchymal Cell Fate. *Cell Metabolism*, v. 25, n. 3, p. 661-672, 2017. doi:10.1016/J.CMET.2017.01.001.
- FENG, Y.-F.; WANG, L.; ZHANG, Y.; et al. Effect of reactive oxygen species overproduction on osteogenesis of porous titanium implant in the presence of diabetes mellitus. *Biomaterials*, v. 34, n. 9, p. 2234-2243, 2013. doi:10.1016/j.biomaterials.2012.12.023.
- FIORELLINI, J.; SOURVANOS, D.; CROHIN, C.; et al. Diabetic serum inhibits osteoblast adhesion to titanium surface through advanced glycation end products: an in vitro study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, v. 35, n. 3, p. 551-559, 2020. doi:10.11607/JOMI.8114.
- FLANAGAN, D. Osseous remodeling around dental implants. *Journal of Oral Implantology*, v. 45, n. 3, p. 239-246, 2019. doi:10.1563/AAID-JOI-D-18-00130.
- GILOR, C.; FLEEMAN, L. M. One hundred years of insulin: Is it time for smart? *Journal of Small Animal Practice*, 2022. doi:10.1111/JSAP.13507.
- HE, W.; YIN, X.; XIE, L.; et al. Enhancing osseointegration of titanium implants through large-grit sandblasting combined with micro-arc oxidation surface modification. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, v. 30, n. 6, p. 73, 2019. doi:10.1007/s10856-019-6276-0.
- HU, X.-F.; WANG, L.; XIANG, G.; LEI, W.; FENG, Y.-F. Angiogenesis impairment by the NADPH oxidase-triggered oxidative stress at the bone-implant interface: Critical mechanisms and therapeutic targets for implant failure under hyperglycemic conditions in diabetes. *Acta Biomaterialia*, v. 73, p. 470-487, 2018. doi:10.1016/j.actbio.2018.04.008.
- HUNDAL, R. S.; INZUCCHI, S. E. Metformin: new understandings, new uses. *Drugs*, v. 63, n. 18, p. 1879-1894, 2003. doi:10.2165/00003495-200363180-00001.

- INOUE, K. A. S.; BISCH, F. C.; ELSALANTY, M. E.; ZAKHARY, I.; KHASHABA, R. M.; BORKE, J. L. Effect of metformin on periimplant wound healing in a rat model of type 2 diabetes. *Implant Dentistry*, v. 23, n. 3, p. 319-327, 2014. doi:10.1097/ID.0000000000000069.
- JIANG, X.; ZHU, Y.; LIU, Z.; TIAN, Z.; ZHU, S. Association between diabetes and dental implant complications: a systematic review and meta-analysis. *Acta Odontologica Scandinavica*, v. 79, n. 1, p. 9-18, 2021. doi:10.1080/00016357.2020.1761031.
- KOMORI, T. Molecular Mechanism of Runx2-Dependent Bone Development. *Molecules and Cells*, v. 43, n. 2, p. 168-175, 2020. doi:10.14348/MOLCELLS.2019.0244.
- KUCHLER, U.; SPILKA, T.; BARON, K.; TANGL, S.; WATZEK, G.; GRUBER, R. Intermittent parathyroid hormone fails to stimulate osseointegration in diabetic rats. *Clinical Oral Implants Research*, v. 22, n. 5, p. 518-523, 2011. doi:10.1111/J.1600-0501.2010.02047.X.
- KULKARNI, M.; MAZARE, A.; GONGADZE, E.; et al. Titanium nanostructures for biomedical applications. *Nanotechnology*, v. 26, n. 6, p. 062002, 2015. doi:10.1088/0957-4484/26/6/062002.
- LEE, S. B.; RETZEPI, M.; PETRIE, A.; HAKIMI, A. R.; SCHWARZ, F.; DONOS, N. The effect of diabetes on bone formation following application of the GBR principle with the use of titanium domes. *Clinical Oral Implants Research*, v. 24, n. 1, p. 28-35, 2013. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02448.x.
- LEKKALA, S.; TAYLOR, E. A.; HUNT, H. B.; DONNELLY, E. Effects of diabetes on bone material properties. *Current Osteoporosis Reports*, v. 17, n. 6, p. 455-464, 2019. doi:10.1007/S11914-019-00538-6.
- LIANG, C.; SUN, R.; XU, Y.; GENG, W.; LI, J.; LI, J. Effect of the Abnormal Expression of BMP-4 in the Blood of Diabetic Patients on the Osteogenic Differentiation Potential of Alveolar BMSCs and the Rescue Effect of Metformin: A Bioinformatics-Based Study. *BioMed Research International*, v. 2020, 2020. doi:10.1155/2020/7626215.
- LIU, Z.; ZHOU, W.; TANGL, S.; LIU, S.; XU, X.; RAUSCH-FAN, X. Potential mechanism for osseointegration of dental implants in Zucker diabetic fatty rats. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 53, n. 8, p. 748-753, 2015. doi:10.1016/J.BJOMS.2015.05.023.
- LUO, D.; HU, Y.; TANG, Y.; DING, X.; LI, C.; ZHENG, L. Effect of advanced glycation end products on autophagic ability in osteoblasts. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban (Journal of Central South University. Medical sciences)*, v. 46, n. 4, p. 361-367, 2021. doi:10.11817/J.ISSN.1672-7347.2021.190401.
- MARGONAR, R.; SAKAKURA, C. E.; HOLZHAUSEN, M.; PEPATO, M. T.; CÂNDIA ALBA, R.; MARCANTONIO, E. The influence of diabetes mellitus and insulin therapy on biomechanical retention around dental implants: a study in rabbits. *Implant Dentistry*, v. 12, n. 4, p. 333-339, 2003. doi:10.1097/01.ID.0000086482.65273.B7.
- MAURÍCIO, J. M.; MIRANDA, T. S.; ALMEIDA, M. L.; SILVA, H. D.; FIGUEIREDO, L. C.; DUARTE, P. M. An umbrella review on the effects of diabetes on implant failure and peri-implant diseases. *Brazilian Oral Research*, v. 33, suppl. 1, 2019. doi:10.1590/1807-3107BOR-2019.VOL33.0070.
- MAYAHARA, H.; ITO, T.; NAGAI, H.; et al. In vivo stimulation of endosteal bone formation by basic fibroblast growth factor in rats. *Growth Factors*, v. 9, n. 1, p. 73-80, 1993. doi:10.3109/08977199308991583.

MORASCHINI, V.; POUBEL, L. A. da C.; FERREIRA, V. F.; BARBOZA, E. D. S. P. Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: a systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 44, n. 3, p. 377-388, 2015. doi:10.1016/j.ijom.2014.10.023.

MURRAY, C. E.; COLEMAN, C. M. Impact of diabetes mellitus on bone health. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 19, 2019. doi:10.3390/IJMS20194873.

OGAWA, N.; YAMAGUCHI, T.; YANO, S.; YAMAUCHI, M.; YAMAMOTO, M.; SUGIMOTO, T. The combination of high glucose and advanced glycation end-products (AGEs) inhibits the mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells through glucose-induced increase in the receptor for AGEs. *Hormone and Metabolic Research*, v. 39, n. 12, p. 871-875, 2007. doi:10.1055/S-2007-991157.

OH, S. M.; SHIN, J. S.; KIM, I. K.; et al. Therapeutic Effects of HIF-1 $\alpha$  on Bone Formation around Implants in Diabetic Mice Using Cell-Penetrating DNA-Binding Protein. *Molecules*, v. 24, n. 4, 2019. doi:10.3390/MOLECULES24040760.

Okuzu, Y., Fujibayashi, S., Yamaguchi, S., Matsushita, T., Shroff, A., Matsuda, S. Strontium and magnesium ions released from bioactive titanium metal promote early bone bonding in a rabbit implant model. *Acta Biomaterialia*, v. 63, p. 383-392, 2017. doi:10.1016/j.actbio.2017.09.019.

OZAN, S.; LIN, J.; LI, Y.; WEN, C. New Ti-Ta-Zr-Nb alloys with ultrahigh strength for potential orthopedic implant applications. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, v. 75, p. 119-127, 2017. doi:10.1016/J.JMBBM.2017.07.011.

PARK, M. S.; KIM, S. S.; CHO, S. W.; CHOI, C. Y.; KIM, B. S. Enhancement of the osteogenic efficacy of osteoblast transplantation by the sustained delivery of basic fibroblast growth factor. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, v. 79, n. 2, p. 353-359, 2006. doi:10.1002/JBM.B.30549.

PARK, S. Y.; CHOI, K. H.; JUN, J. E.; CHUNG, H. Y. Effects of Advanced Glycation End Products on Differentiation and Function of Osteoblasts and Osteoclasts. *Journal of Korean Medical Science*, v. 36, n. 37, p. 1-11, 2021. doi:10.3346/JKMS.2021.36.E239.

POURMOLLAABBASSI, B.; KARBASI, S.; HASHEMIBENI, B. Evaluate the growth and adhesion of osteoblast cells on nanocomposite scaffold of hydroxyapatite/titania coated with poly hydroxybutyrate. *Advanced Biomedical Research*, v. 5, n. 1, p. 156, 2016. doi:10.4103/2277-9175.188486.

QUINTERO, D. G.; WINGER, J. N.; KHASHABA, R.; BORKE, J. L. Advanced glycation endproducts and rat dental implant osseointegration. *Journal of Oral Implantology*, v. 36, n. 2, p. 97-103, 2010. doi:10.1563/AAID-JOI-D-09-00032.

RENDRA, E.; RIABOV, V.; MOSSEL, D. M.; SEVASTYANOVA, T.; HARMSEN, M. C.; KZHYSHKOWSKA, J. Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and function in diabetes. *Immunobiology*, v. 224, n. 2, p. 242-253, 2019. doi:10.1016/j.imbio.2018.11.010.

RIBEIRO, F. V.; PIMENTEL, S. P.; CORRÊA, M. G.; BORTOLI, J. P.; MESSORA, M. R.; CASATI, M. Z. Resveratrol reverses the negative effect of smoking on peri-implant repair in the tibia of rats. *Clinical Oral Implants Research*, v. 30, n. 1, p. 1-10, 2019. doi:10.1111/CLR.13384.

SAITO, N.; MIKAMI, R.; MIZUTANI, K.; et al. Impaired dental implant osseointegration in rat with streptozotocin-induced diabetes. *Journal of Periodontal Research*, v. 57, n. 2, p. 412-424, 2022. doi:10.1111/jre.12972.

- SARAN, U.; GEMINI PIPERNI, S.; CHATTERJEE, S. Role of angiogenesis in bone repair. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 561, p. 109-117, 2014. doi:10.1016/J.ABB.2014.07.006.
- SARMAH, S.; ROY, A. S. A review on prevention of glycation of proteins: Potential therapeutic substances to mitigate the severity of diabetes complications. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 195, p. 565-588, 2022. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.12.041.
- SCHLEGEL, K. A.; PRECHTL, C.; MÖST, T.; SEIDL, C.; LUTZ, R.; VON WILMOWSKY, C. Osseointegration of SLActive implants in diabetic pigs. *Clinical Oral Implants Research*, v. 24, n. 2, p. 128-134, 2013. doi:10.1111/J.1600-0501.2011.02380.X.
- SCHUSTER, A. J.; DE ABREU, J. L. B.; POLA, N. M.; WITEK, L.; COELHO, P. G.; FAOT, F. Histomorphometric analysis of implant osseointegration using hydrophilic implants in diabetic rats. *Clinical Oral Investigations*, v. 25, n. 10, p. 5867-5878, 2021. doi:10.1007/S00784-021-03892-X.
- SHAO, J.; LIU, S.; ZHENG, X.; CHEN, J.; LI, L.; ZHU, Z. Berberine promotes peri-implant osteogenesis in diabetic rats by ROS-mediated IRS-1 pathway. *BioFactors*, v. 47, n. 1, p. 80-92, 2021. doi:10.1002/BIOF.1692.
- SOUZA, A. C. R. de; TEDESCO, B. A. N.; LOURENÇÃO, P. L. T. de A.; et al. Ultrastructural analysis of bone formation around dental implants in nondiabetic rats, severe diabetics not controlled and controlled with insulin. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v. 35, n. 11, p. 1-7, 2020. doi:10.1590/acb351101.
- TAKAYANAGI, H. RANKL as the master regulator of osteoclast differentiation. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, v. 39, n. 1, p. 13-18, 2021. doi:10.1007/S00774-020-01191-1.
- WANG, L.; GAO, Z.; LIU, C.; LI, J. Potential biomarkers of abnormal osseointegration of implants in type II diabetes mellitus. *BMC Oral Health*, v. 21, n. 1, 2021. doi:10.1186/S12903-021-01939-9.
- WANG, Y.; HUANG, L.; QIN, Z.; et al. Parathyroid hormone ameliorates osteogenesis of human bone marrow mesenchymal stem cells against glucolipotoxicity through p38 MAPK signaling. *IUBMB Life*, v. 73, n. 1, p. 213-222, 2021. doi:10.1002/iub.2420.
- WU, S.; WANG, G.; LIU, Z.; et al. Effect of geniposide, a hypoglycemic glucoside, on hepatic regulating enzymes in diabetic mice induced by a high-fat diet and streptozotocin. *Acta Pharmacologica Sinica*, v. 30, n. 2, p. 202-208, 2009. doi:10.1038/aps.2008.17.
- WU, Y.; YU, T.; YANG, X.; et al. Vitamin D3 and insulin combined treatment promotes titanium implant osseointegration in diabetes mellitus rats. *Bone*, v. 52, n. 1, p. 1-8, 2013.
- XIANG, G.; HUANG, X.; WANG, T.; et al. The impact of sitagliptin on macrophage polarity and angiogenesis in the osteointegration of titanium implants in type 2 diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 126, 2020. doi:10.1016/J.BIOPHA.2020.110078.
- XU, Y.; ZHANG, L.; XU, J.; et al. Strontium-incorporated titanium implant surfaces treated by hydrothermal treatment enhance rapid osseointegration in diabetes: A preclinical vivo experimental study. *Clinical Oral Implants Research*, v. 32, n. 11, p. 1366-1383, 2021. doi:10.1111/CLR.13837.
- YAMAWAKI, I.; TAGUCHI, Y.; KOMASA, S.; TANAKA, A.; UMEDA, M. Effects of glucose concentration on osteogenic differentiation of type II diabetes mellitus rat bone marrow-derived mesenchymal stromal cells on a nano-scale modified titanium. *Journal of Periodontal Research*, v. 52, n. 4, p. 761-771, 2017. doi:10.1111/JRE.12446.

YANG, J.; ZHANG, H.; MAN CHAN, S.; et al. TiO<sub>2</sub> Nanotubes Alleviate Diabetes-Induced Osteogenic Inhibition. *International Journal of Nanomedicine*, v. 15, p. 3523-3537, 2020. doi:10.2147/IJN.S237008.

YUSUF, A. P.; ZHANG, J.; LI, J.; MUHAMMAD, A.; ABUBAKAR, M. B. Herbal medications and natural products for patients with covid-19 and diabetes mellitus: Potentials and challenges. *Phytomedicine Plus*, v. 2, n. 3, 2022. doi:10.1016/j.phyplu.2022.100280.

ZHANG, H.; GAN, L.; ZHU, X.; et al. Moderate-intensity 4 mT static magnetic fields prevent bone architectural deterioration and strength reduction by stimulating bone formation in streptozotocin-treated diabetic rats. *Bone*, v. 107, p. 36-44, 2018. doi:10.1016/j.bone.2017.10.024.

ZHANG, Y.; LI, X.; ZOU, D.; et al. Treatment of Type 2 Diabetes and Dyslipidemia with the Natural Plant Alkaloid Berberine. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 93, n. 7, p. 2559-2565, 2008. doi:10.1210/jc.2007-2404.

ZHOU, J.; ZHOU, S.; TANG, J.; et al. Protective effect of berberine on beta cells in streptozotocin- and high-carbohydrate/high-fat diet-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, v. 606, n. 1-3, p. 262-268, 2009. doi:10.1016/j.ejphar.2008.12.056.

ZOU, G. K.; SONG, Y. L.; ZHOU, W.; et al. Effects of local delivery of bFGF from PLGA microspheres on osseointegration around implants in diabetic rats. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*, v. 114, n. 3, p. 284-289, 2012. doi:10.1016/j.tripleo.2011.07.006.