

UNIVERSIDADE PAULISTA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

**IMPACTO DO POSICIONAMENTO DA PLATAFORMA AO
NÍVEL ÓSSEO OU SUPRAÓSSEO DE IMPLANTES NA
REABILITAÇÃO DENTAL DE DIABÉTICOS TIPO 2
POR MEIO DE SOBREDENTADURAS NOS PARÂMETROS
CLÍNICOS, MICROBIOLÓGICOS, TOMOGRÁFICOS E
IMUNOINFLAMATÓRIOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP, para obtenção do título de Doutor em Odontologia.

ALEXANDRE CONTE

São Paulo
2018

**UNIVERSIDADE PAULISTA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**IMPACTO DO POSICIONAMENTO DA PLATAFORMA AO
NÍVEL ÓSSEO OU SUPRAÓSSEO DE IMPLANTES NA
REABILITAÇÃO DENTAL DE DIABÉTICOS TIPO 2
POR MEIO DE SOBREDENTADURAS NOS PARÂMETROS
CLÍNICOS, MICROBIOLÓGICOS, TOMOGRÁFICOS E
IMUNOINFLAMATÓRIOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP, para obtenção do título de Doutor em Odontologia, sob a orientação do Prof. Dr. Fabiano Ribeiro Cirano.

ALEXANDRE CONTE

**São Paulo
2018**

Conte, Alexandre.

Impacto do posicionamento da plataforma ao nível ósseo ou supraósseo de implantes na reabilitação dental de diabéticos tipo 2 por meio de sobredentaduras nos parâmetros clínicos, microbiológicos, tomográficos e imunoinflamatórios / Alexandre Conte. - 2018.

17 f. : il. color + CD-ROM.

Tese de Doutorado apresentada Programa de Pós-Graduação em Odontologia, São Paulo, 2018.

Área de concentração: Implantodontia.

Orientador: Prof. Dr. Fabiano Ribeiro Cirano.

Coorientador: Prof. Dr. Márcio Zaffalon Casati.

1. Implantes dentários. 2. Diabetes Mellitus. 3. Osso e Ossos.
4. Osseointegração. Marcadores biológicos. I. Cirano, Fabiano Ribeiro (orientador). II. Casati, Márcio Zaffalon (coorientador). III. Título.

ALEXANDRE CONTE

**IMPACTO DO POSICIONAMENTO DA PLATAFORMA AO
NÍVEL ÓSSEO OU SUPRAÓSSEO DE IMPLANTES NA
REABILITAÇÃO DENTAL DE DIABÉTICOS TIPO 2
POR MEIO DE SOBREDENTADURAS NOS PARÂMETROS
CLÍNICOS, MICROBIOLÓGICOS, TOMOGRÁFICOS E
IMUNOINFLAMATÓRIOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP, para obtenção do título de Doutor em Odontologia, sob a orientação do Prof. Dr. Fabiano Ribeiro Cirano.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

_____/____/____
Prof. Dr. Fabiano Ribeiro Cirano (Orientador)
Universidade Paulista – UNIP

_____/____/____
Prof.^a Dr.^a Suzana Pimentel
Universidade Paulista – UNIP

_____/____/____
Prof.^a Dr.^a Fernanda Vieira Ribeiro
Universidade Paulista – UNIP

_____/____/____
Prof. Dr. Fernando Nogueira
Universidade de São Paulo – USP

_____/____/____
Prof. Dr. Fausto Medeiros Mendes
Universidade de São Paulo – USP

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, Jayr Benedicto Conte e Thereza Pinheiro Conte (hoje, ao lado do Senhor), por todo carinho, educação, orientação e exemplo de vida e determinação durante todos estes longos anos, todo o meu amor e reconhecimento.

À minha esposa e companheira eterna, Mônica Monetti Zabini Conte, “SER” iluminado que, apesar dos percalços de anos de relacionamento, foi o pilar central de toda uma vida de muita luta e amor, resultando nesta família que tanto amo, meu MUITO OBRIGADO eterno.

Aos meus queridos filhos, Rafael Zabini Conte e Vinícius Zabini Conte, que foram crianças muito amadas e cuidadas e que hoje se transformaram em homens, com os quais tenho o privilégio e orgulho de conviver.

Ao meu querido irmão, Anderson Conte, que em todos os momentos me estendeu a mão e foi uma rocha no cuidado e tratamento de minha mãe, quando enferma.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço ao SENHOR NOSSO DEUS, pela oportunidade de poder durante estes anos de vida ter tido o privilégio de conviver com pessoas que me ajudaram a evoluir tanto no sentido científico quanto no humano, social e financeiro, já me desculpando pelos possíveis nomes que injustamente deixo de citar.

Aos meus amigos e irmãos, PROF. DR. FABIANO RIBEIRO CIRANO E PROF. TITULAR MARCIO ZAFALLON CASATI, por toda a orientação, ajuda, carinho, oportunidade e amizade durante estes felizes onze anos de convívio. Realmente, sou muito grato ao Universo por ter tido o privilégio de poder aprender com vocês.

Aos meus queridos amigos e parceiros de trabalho, PROF. DR. HSU SHAO FENG, PROF. DR. FERNANDO HAYASHI e PROF. DOUTORANDO ANDRÉ ÓBICE SEFERIAN, por dividirem durante estes longos anos comigo todo o conhecimento, parceria, luta, dificuldade, amizade e carinho.

À minha querida amiga e PROFA. DRA. FERNANDA VIEIRA RIBEIRO, por toda a orientação, ajuda e participação neste projeto de pesquisa, o meu carinho eterno.

À PROF. DRA. CINTIA SARACENI, que com dedicação e competência lidera o PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA DA UNIP e sempre se mostrou muito solícita e justa.

Aos companheiros de projeto, doutoranda Bruna Ghiraldini e mestre Pedro Henrique Faria Denófrio, que muito participaram deste trabalho com total responsabilidade, dedicação e capacidade.

Aos meus antigos mestres e orientadores, que nunca esquecerei pelo exemplo de dignidade, competência e sucesso na vida, PROF. DR. WALTER JOÃO GENOVESE E PROF. DR. RENATO AUGUSTO CAMPANA, grato de coração por toda a minha formação e por toda a ajuda e paciência que tiveram comigo.

A todos os meus alunos que, desde 1987, com toda sua energia e alegria, me trouxeram tanto estímulo na vida docente a ponto de eu ainda pensar em continuar estudando e trabalhando por muitos anos, vocês são DEMAIS.

Enfim, a todos meus amigos, funcionários, parentes e pacientes, que tanto me motivam a continuar na busca pelo melhor do ser humano, meu muito obrigado.

RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) é um fator reconhecido que afeta as taxas de complicações do implante, incluindo a peri-implantite. A posição ápico-coronal dos implantes parece interferir nas condições dos tecidos peri-implantares. No entanto, a influência da posição vertical do implante em diabéticos tipo 2 (DM2) não é clara. Este ensaio controlado randomizado de boca dividida avaliou o impacto de implantes colocados no nível da crista ou supracrestalmente em DM2, reabilitados com sobredentaduras retidas por meio destes implantes nos resultados clínicos, microbiológicos, tomográficos e imunoinflamatórios peri-implantares após o carregamento dos mesmos. Utilizando um desenho de boca dividida, foram selecionados 22 DM2 desdentados mandibulares indicados para terapia com implantes para retenção de uma sobredentadura. Dois implantes foram colocados aleatoriamente no nível supracrestal (SL) ou no nível crestal (CL). Os ensaios clínicos, tomográficos, microbiológicos e imunoenzimáticos foram realizados na instalação da prótese e aos 6, aos 12 e aos 24 meses após o carregamento do implante. Maiores PPD e CAL foram observados nos implantes CL quando comparados aos implantes SL em todos os momentos ($p < 0,05$). Os implantes CL demonstraram níveis mais elevados de IL-6, aos 6 meses, e aumentaram as quantidades de IL-21, IL-17 e TNF- α , aos 24 meses, quando comparados ao grupo SL ($p < 0,05$). Os implantes CL mostraram aumento da perda óssea desde o início até 6, 12 e 24 meses, quando comparados ao SL ($p < 0,05$). Implantes instalados supracrestalmente em indivíduos com DM2 reabilitados por meio de sobredentaduras apresentaram menor perda óssea e melhores parâmetros clínicos com modulação vantajosa de mediadores imunoinflamatórios peri-implantares quando comparados a implantes colocados no nível da crista.

Palavras-chave: Implantes dentários. Diabetes Mellitus. Osso e ossos. Osseointegração. Marcadores biológicos.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a recognized factor affecting implant complication rates, including peri-implantitis. The apico-coronal position of implants seems to interfere with the conditions of peri-implant tissues. However, the influence of the vertical implant position in type 2 diabetics (T2DM) is unclear. This split-mouth randomized controlled trial evaluated the impact of implants placed at crestal level or supracrestally in T2DM rehabilitated with implant-retained overdentures on the clinical, microbiological, tomographic and immunoinflammatory peri-implant outcomes after implant loading. Using a split-mouth design, 22 mandibular edentulous T2DM indicated for implant therapy were selected and received implants to retention of an overdenture. Two implants were randomly placed at supra crestal level (SL) or at crestal level (CL). Clinical, tomographic, microbiological and immunoenzymatic assays were performed at prosthesis installation (baseline) and at 6, 12 and 24 months after implant loading. Higher PPD and CAL were observed in CL implants when compared to SL implants at all time-points ($p < 0.05$). CL implants demonstrated higher levels of IL-6 at 6 months and increased amounts of IL-21, IL-17 and TNF- α at 24 months when compared to SL group ($p < 0.05$). CL implants showed increased bone loss from baseline to 6, 12 and 24 months when compared to SL ($p < 0.05$). Implants placed supracrestally in T2DM individuals rehabilitated with overdentures achieved lower bone loss and improved clinical parameters with advantageous modulation of peri-implant immunoinflammatory mediators when compared to implants placed at crestal level.

Key-words: Dental Implants. Diabetes Mellitus. Bone and Bones. Osseointegration. Biological Markers.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
1.1 Diabetes Mellitus.....	8
1.2 Doenças peri-implantares e reparo ósseo em diabéticos	8
1.3 Reabilitações por meio de sobredentaduras implanto muco suportadas	9
1.4 Posicionamento do implante em relação à crista óssea	10
2 ARTIGO	11
3 CONCLUSÃO	12
REFERÊNCIAS	13

1 INTRODUÇÃO

1.1 Diabetes Mellitus

O Diabetes Mellitus (DM) é um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia. Essa hiperglicemia é o resultado de defeitos na ação da insulina, na secreção da mesma ou em ambos. Em 2000, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que 2,8% da população do mundo era composta por indivíduos diabéticos e, segundo um estudo de 2004, acreditava-se que esta porcentagem aumentaria para 4,4% em 2030, atingindo 366 milhões de pessoas no mundo (Wild et al., 2004). No entanto, a previsão da OMS, divulgada em 2011, é de que 439 milhões de pessoas – 10% da população mundial – tenham DM em 2030. Estima-se que quase dois terços dos indivíduos com DM vivam em países em desenvolvimento como o Brasil, Índia e China, e é esperado que esse número aumente significativamente nas próximas duas décadas (Yach et al., 2006).

Dentre as complicações bucais relacionadas ao DM, vários estudos demonstraram que a hiperglicemia é considerada um fator de risco para as doenças periodontais, influenciando negativamente o estabelecimento e progressão das mesmas (Mealey; Oates, 2006; Awartani et al., 2009; Santos et al., 2010a; Botero et al., 2012; Taylor et al., 2013). Já é bem evidenciado na literatura que a periodontite é mais prevalente e severa entre indivíduos com DM tipo 2 quando comparado a indivíduos sistemicamente saudáveis (Jansson et al., 2006; Taylor; Borgnakke, 2008; Santos et al., 2010b; Ribeiro et al., 2011; Duarte et al., 2012).

Tendo em vista a elevada prevalência de indivíduos diabéticos tipo 2 (DM2) na população mundial e nacional, e considerando-se os altos índices de perda dental nesses pacientes (Botero et al., 2012; Jimenez et al., 2012; Sensorn et al., 2012; Jung et al., 2013), torna-se importante o estudo de terapias reabilitadoras para a substituição de dentes perdidos em pessoas com diabetes, a fim de devolver adequadamente sua função mastigatória, estética e melhorar a qualidade de vida desses indivíduos, especialmente daqueles totalmente edêntulos.

1.2 Doenças peri-implantares e reparo ósseo em diabéticos

Embora a literatura descreva elevados índices de sucesso clínico dos implantes dentais em longo prazo (Adell et al., 1981; Zarb; Schmitt, 1990; Lindquist et al., 1996; Naert et al., 2000; Jemt; Johansson, 2006), certa porcentagem de insucesso ainda persiste e evidências têm

demonstrado que a infecção bacteriana é o principal fator relacionado à falha de implantes dentais (Hultin et al., 2002; Botero et al., 2005), ocasionando lesões peri-implantares e representando um risco à longevidade deles (Esposito et al., 1998; Berglundh et al., 2002).

Evidências têm demonstrado que o diabetes pode estar associado a uma maior predisposição à peri-implantite e à mucosite adjacente a implantes (Ferreira et al., 2006), embora o número de estudos seja ainda limitado. Algumas revisões sistemáticas indicaram que a relação entre a doença peri-implantar e o DM pode estar associada ao nível do controle glicêmico (Mombelli; Cionca, 2006; Bornstein et al., 2009). Tem sido mencionado que elevados índices de glicemia podem ter impacto na reparação tecidual e nos mecanismos de defesa do hospedeiro frente ao desafio bacteriano (Salvi et al., 2008; Abiko; Selimovic, 2010). Estudando uma amostra de 212 pacientes brasileiros, Ferreira et al. (2006) confirmaram que o deficiente controle glicêmico em DM2 aumenta o risco de desenvolvimento de peri-implantite.

Deste modo, há evidência de que indivíduos diabéticos, especialmente os com controle glicêmico precário, podem estar associados à maior deficiência na reparação óssea e exacerbação da resposta imunoinflamatória peri-implantar (Tsai et al., 2002; Campus et al., 2005; Lim et al., 2007; Oates et al., 2009).

1.3 Reabilitações por meio de sobredentaduras implanto muco suportadas

Pacientes totalmente desdentados apresentam, em geral, alguma limitação quando são reabilitados por meio de próteses totais convencionais como, por exemplo, pobre estabilidade e retenção protética, alterações fonéticas, dor na mastigação e redução da eficiência mastigatória, principalmente na mandíbula edêntula. Todos esses aspectos causam redução da satisfação dos pacientes diante deste tipo de tratamento, além de promover um afastamento desses indivíduos de seu meio de convívio social (Redford et al., 1996).

Embora haja algumas opções terapêuticas para a substituição das próteses totais convencionais, incluindo o uso de reabilitações fixas, estudos clínicos demonstraram que esses problemas podem ser solucionados com eficiência por meio de sobredentaduras utilizando implantes dentais (Wismeijer et al., 1997; Raghoobar et al., 2003; Chen et al., 2013). Deste modo, as reabilitações dentais com sobredentaduras retidas por implantes constituem uma importante alternativa reabilitadora para desdentados totais, podendo melhorar os níveis de satisfação e de qualidade de vida dos pacientes, conforme demonstrado em revisões sistemáticas e metanálises (Emami et al., 2009; Thomason et al., 2012).

Adicionalmente, podem promover um impacto positivo na habilidade mastigatória e no estado nutricional dos indivíduos (Meijer et al., 2003; Timmerman et al., 2004; Rashid et al., 2011). Nowjack-Raymer et al. (2003) demonstraram que os níveis séricos de alguns nutrientes, como betacaroteno, ácido fólico e vitamina C foram maiores nos indivíduos reabilitados com sobredentaduras retidas por implantes do que naqueles reabilitados com próteses totais convencionais.

Desta forma, a reabilitação de pacientes diabéticos por meio de sobredentaduras mandibulares retidas por implantes dentais pode ser considerada uma alternativa terapêutica interessante, podendo melhorar a qualidade de vida e a saúde geral dos indivíduos portadores de DM.

1.4 Posicionamento do implante em relação à crista óssea

O posicionamento do implante em relação à crista óssea pode apresentar influências sobre a resposta imunoinflamatória, bem como sobre a condição bacteriana na região. Uma posição supracrestal da plataforma do implante pode favorecer a criação de um espaço biológico e também fazer com que o microespaço entre a plataforma do implante e o componente protético fique mais afastado do tecido ósseo, promovendo menor contaminação bacteriana na crista óssea peri-implantar e consequentemente redução do infiltrado inflamatório. A ausência de um microespaço ao nível da crista óssea, obtida por meio de uma instalação supracrestal do implante, foi associada à redução de células inflamatórias peri-implantares e a uma menor perda óssea (Broggini et al., 2006; Piattelli et al., 2003). Piattelli et al. (2003) ainda relataram que quando o microespaço é deslocado apicalmente para a crista óssea, maiores quantidades de reabsorção óssea podem ser verificadas.

No entanto, Rego et al. (2015), Heydenrijk et al. (2002) e Todescan et al. (2002) afirmaram em seus trabalhos que, independentemente do nível de posicionamento do elemento implantar, a remodelação do tecido ósseo seria a mesma. Porém, Rego et al. (2015) demonstraram uma diferente colonização da microbiota nos sítios com alturas distintas da plataforma, afirmando que talvez fosse necessário um tempo maior de estudo para determinar se aquelas diferenças entre as microbiotas de acordo com o posicionamento dos implantes poderiam influenciar de maneira diferente o processo de reabsorção óssea peri-implantar.

Deste modo, seria relevante investigar qual estratégia terapêutica poderia ser considerada uma abordagem mais efetiva na reabilitação com implantes dentais de indivíduos portadores de DM tipo 2, uma vez que estes pacientes podem apresentar maior propensão às

alterações peri-implantares, tanto do ponto de vista de remodelação óssea marginal quanto relacionado às alterações locais de mediadores da resposta imunoinflamatória do hospedeiro. Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar o impacto do posicionamento da plataforma usinada ao nível ósseo ou supra-ósseo de implantes na reabilitação dental de diabéticos tipo 2 (DM2) por meio de sobredentaduras nos parâmetros clínicos, microbiológicos, tomográficos e imunoinflamatórios após o carregamento dos implantes.

2 CONCLUSÃO

Implantes instalados com a plataforma posicionada supracrestalmente em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 reabilitados por meio de sobredentaduras apresentaram menor perda óssea e melhores parâmetros clínicos com modulação vantajosa de mediadores imunoinflamatórios peri-implantares quando comparados a implantes colocados no nível da crista óssea.

REFERÊNCIAS

1. Abiko Y, Selimovic D. The mechanism of protracted wound healing on oral mucosa in diabetes. Review. *Bosn J Basic Med Sci* 2010;10:186-191.
2. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg.* 1981; 10(6): 387-416.
3. Awartani F. Evaluation of the relationship between type 2 diabetes and periodontal disease. *Odontostomatol Trop* 2009;32:33-39.
4. Berglundh T, Persson L, Klinge B. A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 3:197-212; discussion 232-3.
5. Bornstein MM, Cionca N, Mombelli A. Systemic conditions and treatments as risks for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009;24(Suppl.):12-27.
6. Botero JE, Gonzalez AM, Mercado RA, Olave G, Contreras A. Subgingival microbiota in peri-implant mucosa lesions and adjacent teeth in partially edentulous patients. *J Periodontol* 2005;76:1490-1495
Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol* 2005, 76, 418-425.
7. Botero JE, Yepes FL, Roldán N, Castrillón CA, Hincapie JP, Ochoa SP, Ospina CA, Becerra MA, Jaramillo A, Gutierrez SJ, Contreras A. Tooth and periodontal clinical attachment loss are associated with hyperglycemia in patients with diabetes. *J Periodontol.* 2012 Oct;83(10):1245-50.
8. Brogini N, McManus LM, Hermann JS, Medina R, Schenk RK, Buser D, et al.. Peri-implant inflammation defined by the implant-abutment interface. *J Dent Res* 2006; 85(5): 473-8.
9. Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol* 2005, 76, 418-425.
10. Chen KW, Lin TM, Liu PR, Ramp LC, Lin HJ, Wu CT, Pan YH. An analysis of the implant-supported overdenture in the edentulous mandible. *J Oral Rehabil.* 2013 Jan;40(1):43-50.
11. Duarte PM, Napimoga MH, Fagnani EC, Santos VR, Bastos MF, Ribeiro FV, Araújo VC, Demasi AP. The expression of antioxidant enzymes in the gingivae of type 2 diabetics with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2012 Feb;57(2):161-8.
12. Emami E, Heydecke G, Rompré PH, de Grandmont P, Feine JS. Impact of implant support for mandibular dentures on satisfaction, oral and general health-related quality of life: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Clin Oral Implants Res.* 2009 Jun;20(6):533-44.

13. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological Factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci.* 1998;106(1):527-51.
14. Ferreira SD, Silva GLM, Cortelli JR, Costa JE, Costa FO. Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 929–935.
15. Heydenrijk K. et al. Two-stage IMZ implants and ITI implants inserted in a single stage procedure. A prospective comparative study. *Clin Oral Implants Res.* 2002; 13:371-80.
16. Hultin M, Gustafsson A, Hallström H, Johansson LA, Ekfeldt A, Klinge B. Microbiological findings and host response in patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:349-358.
17. Jansson H, Lindholm E, Lindh C, Groop L, Bratthall G. Type 2 diabetes and risk for periodontal disease: a role for dental health awareness. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 408-414.
18. Jemt T, Johansson J. Implant treatment in the edentulous maxillae: a 15-year follow-up study on 76 consecutive patients provided with fixed prostheses. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2006; 8(2): 61-9.
19. Jimenez M, Hu FB, Marino M, Li Y, Joshipura KJ. Type 2 diabetes mellitus and 20 year incidence of periodontitis and tooth loss. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Dec;98(3):494-500.
20. Jung HY, Kim YG, Jin MU, Cho JH, Lee JM. Relationship of tooth mortality and implant treatment in Type 2 diabetes mellitus patients in Korean adults. *J Adv Prosthodont.* 2013 Feb;5(1):51-7.
21. Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. A prospective 15-year follow-up study of mandibular fixed prostheses supported by osseointegrated implants. Clinical results and marginal bone loss. *Clin Oral Implants Res.* 1996; 7(4): 329-36.
22. Mealey BL, Oates TW. American academy of periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol* 2006;77:1289–303.
23. Meijer HJ, Raghoobar GM, Van 't Hof MA. Comparison of implant-retained mandibular overdentures and conventional complete dentures: a 10-year prospective study of clinical aspects and patient satisfaction. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003 Nov-Dec;18(6):879-85.
24. Meloni SM, De Riu G, Pisano M, De Riu N, Tullio A. Immediate versus delayed loading of single mandibular molars. One-year results from a randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol.* 2012 Winter;5(4):345-53.
25. Mombelli A, Lang NP. Clinical parameters for the evaluation of dental implants. *Periodontol* 2000. 1994;4:81-6.

26. Naert I, Koutsikakis G, Duyck J, Quirynen M, Jacobs R, Van Steenberghe D. Biologic outcome of single-implant restorations as tooth replacements: A long-term follow-up study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2000; 2(4): 209-18.
27. Nowjack-Raymer RE, Sheiham A. Association of edentulism and diet and nutrition in US adults. *Journal of Dental Research* 2003;82:123–6.
28. Oates TW, Dowell S, Robinson M, McMahan CA. Glycemic control and implant stabilization in type 2 diabetes mellitus. *J Dent Res*. 2009;88(4):367-71.
29. Paul J.A.van Eekeren, Tahsmaseb A., Wismeijer D. Crestal Bone Changes Around Implants with Implant-Abutment Connections at Epicrestal Level or Above: Systematic Review and Meta-Analysis. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2016;31:119-124.
30. Piattelli et al. Role of the microgap between implant and abutment: a retrospective histologic evaluation in monkeys. *J Periodontol*. 2003;74(3):346-52.
31. Raghoobar GM, Meijer HJ, van't Hof M, Stegenga B, Vissink A. A randomized prospective clinical trial on the effectiveness of three treatment modalities for patients with lower denture problems. A 10 year follow-up study on patient satisfaction. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003;32:498–503.
32. Rashid F, Awad MA, Thomason JM, Piovano A, Spielberg GP, Scilingo E, Mojon P, Müller F, Spielberg M, Heydecke G, Stoker G, Wismeijer D, Allen F, Feine JS. The effectiveness of 2-implant overdentures - a pragmatic international multicentre study. *J Oral Rehabil*. 2011;38(3):176-84.
33. Redford M, Drury TF, Kingman A, Brown LJ. (1996) Denture use and the technical quality of dental prostheses among persons 18–74 years of age: United States, 1988–1991. *Journal of Dental Research* 75: 714–725.
34. Rego et al. Osseointegratedimplanted placed at supracrestal level may harbor higher counts of *A. gerencseriae* and *S. constellatus* a randomized, controlled pilot study. *J Oral microbiol*. 2015; 7:10.3402/Jom.v7.27685.
35. Ribeiro FV, de Mendonça AC, Santos VR, Bastos MF, Figueiredo LC, Duarte PM. Cytokines and bone-related factors in systemically healthy patients with chronic periodontitis and patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2011 Aug;82(8):1187-96.
36. Santos VR, Lima JA, Gonçalves TE, et al. Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand/osteoprotegerin ratio in sites of chronic periodontitis of subjects with poorly and well-controlled type 2 diabetes. *J Periodontol* 2010a; 81:1455-1465.

37. Santos VR, Ribeiro FV, Lima JA, Napimoga MH, Bastos MF, Duarte PM. Cytokine levels in sites of chronic periodontitis of poorly controlled and well-controlled type 2 diabetic subjects. *J Clin Periodontol*. 2010b;37(12):1049-58.
38. Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: Update on associations and risks. *J Clin Periodontol* 2008;35:398-409.
39. Schaan BD, Harzheim E, Gus I. Cardiac risk profile in diabetes mellitus and impaired fasting glucose. *Rev Saude Publica* 2004;38:529–36.
40. Sensorn W, Chatrchaiwiwatana S, Bumrerraj S. Relationship between diabetes mellitus and tooth loss in adults residing in Ubonratchathani province, Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2012;95(12):1593-605
41. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis* 2008;14:191-203.
42. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol* 2013; 40 (Suppl. 14): S113–S134.
43. Timmerman R, Stoker GT, Wismeijer D, Oosterveld P, Vermeeren JI, van Waas MA. An eight-year follow-up to a randomized clinical trial of participant satisfaction with three types of mandibular implant-retained overdentures. *J Dent Res*. 2004;83(8):630-3.
44. Thomason JM. The use of mandibular implant-retained overdentures improve patient satisfaction and quality of life. *J Evid Based Dent Pract*. 2012;12(3 Suppl):182-4.
45. Thomason JM, Feine J, Exley C, Moynihan P, Muller F, Naert I, et al. Mandibular two implant-supported overdentures as the first choice standard of care for edentulous patients – the York Consensus Statement. *British Dental Journal* 2009;207:185–6. 22.
46. Thomason JM, Kelly SA, Bendkowski A, Ellis JS. Two implant retained overdentures-a review of the literature supporting the McGill and York consensus statements. *J Dent*. 2012;40(1):22-34.
47. Todescan et al. Influence of the microgap in the peri-implant hard and soft tissues: a histomorphometric study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002;17:467-72.
48. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002;30(3):182-192.
50. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–53.

51. Wismeijer D, Van Waas MA, Vermeeren JJ, Mulder J, Kalk W. Patient satisfaction with implant-supported mandibular overdentures. A comparison of three treatment strategies with ITI-dental implants. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1997;26(4):263-7.
52. Yach D, Stucker S, Brownell KD. Epidemiological and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nature Med* 2006;12:62–6.
53. Zarb GA, Schmitt A. The longitudinal clinical effectiveness of osseointegrated dental implants: the Toronto study. Part I: Surgical results. *J Prosthet Dent.* 1990; 63(4):451-7.