

Asociación bidireccional entre Periodontitis y *Diabetes Mellitus* tipo 2: una revisión de literatura

Bidirectional association between Periodontitis and type 2 *Diabetes Mellitus*: a literature review

Associação bidireccional entre Periodontite e *Diabetes Mellitus* tipo 2: uma revisão de literatura

Recibido: 09/01/2021 | Revisado: 10/01/2021 | Acepto: 18/01/2021 | Publicado: 21/01/2021

Miguel Angel Jiménez Palacios

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7604-4577>

Universidad de Cuenca, Facultad de Odontología, Ecuador

E-mail: miguel.jimenezp@ucuenca.edu.ec

Jefferson Manuel Alejandro Cumbicus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2103-0658>

Universidad de Cuenca, Facultad de Odontología, Ecuador

E-mail: jefferson.alejandroc@ucuenca.edu.ec

Katherine Andrea Romero Espinoza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7843-9676>

Universidad de Cuenca, Facultad de Odontología, Ecuador

E-mail: andrea.romero@ucuenca.edu.ec

Resumen

El vínculo que tiene la periodontitis con enfermedades sistémicas como la *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) se ha venido estudiando desde hace mucho tiempo. La evidencia actual sugiere que los mecanismos que subyacen a dicho vínculo están relacionados con los mediadores inflamatorios presentes en ambas enfermedades, y señala que además ambas enfermedades representan un factor de riesgo de manera mutua para desarrollar cada enfermedad, respectivamente. Asimismo, se ha estudiado ampliamente el impacto que puede tener el tratamiento periodontal sobre la DM2, lo cual puede desarrollar nuevas pautas de tratamiento para esta enfermedad metabólica. Sin embargo, actualmente dicha situación no está muy clara pese a los estudios clínicos que se han realizado. Se sugiere que dicho tratamiento puede mejorar el control glucémico y disminuir complicaciones relacionadas con la diabetes. El objetivo de la presente revisión es informar sobre los posibles mecanismos fisiopatológicos que relacionan de forma bidireccional a DM2 con la periodontitis. De igual manera, abordar de forma general el efecto que puede tener el tratamiento periodontal sobre el control de la DM2.

Palabras clave: Periodontitis; *Diabetes Mellitus* Tipo 2; Hemoglobina glicosilada.

Abstract

The link that periodontitis has with systemic diseases such as type 2 *Diabetes Mellitus* (T2DM) has been studied for a long time. Current evidence suggests that the mechanisms underlying this link are related to the inflammatory mediators present in both diseases and indicates that both diseases represent a mutual risk factor for developing each disease, respectively. Likewise, the impact that periodontal treatment can have on T2DM has been extensively studied, which could develop new treatment guidelines for this metabolic disease. However, this situation is currently not clear despite the clinical studies that have been carried out. It is suggested that such treatment can improve glycemic control and complications related to diabetes. The objective of this present review is to inform about the possible pathophysiological mechanisms that link T2DM with periodontitis in a bidirectional way. In the same way, to approach in a general way the effect that periodontal treatment can have on control of T2DM.

Keywords: Periodontitis; Type 2 *Diabetes Mellitus*; Glycosylated hemoglobin.

Resumo

A ligação que a periodontite tem com doenças sistémicas como a *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) tem sido estudada há muito tempo. Os dados atuais sugerem que os mecanismos subjacentes a esta ligação estão relacionados com os mediadores inflamatórios presentes em ambas as doenças, e apontam que ambas as doenças representam um fator de risco mútuo para o desenvolvimento de cada doença, respectivamente. Do mesmo modo, o impacto que o tratamento periodontal pode ter no DM2 foi amplamente estudado, o que pode levar ao desenvolvimento de novas diretrizes de tratamento para esta doença metabólica. No entanto, esta situação não é atualmente muito clara, apesar dos estudos clínicos que tem sido realizados. Sugere-se que tal tratamento pode melhorar o controlo glicémico e diminuir as complicações relacionadas com a diabetes. O objetivo da presente revisão é informar sobre os possíveis mecanismos fisiopatológicos que bi-direccionalmente relacionam o DM2 com a periodontite. Do mesmo modo, para abordar de forma geral o efeito que o tratamento periodontal pode ter no controlo do DM2.

Palavras-chave: Periodontite; *Diabetes Mellitus* Tipo 2; Hemoglobina glicosilada.

1. Introducción

La influencia que tiene la salud oral a nivel sistémico se ha documentado desde hace muchos años atrás. Las referencias dadas por Miller en 1891, acerca de la teoría de infección focal, fueron claves para desencadenar una ruta de investigaciones sobre infecciones orales y su asociación sistémica (Barnett, 2006). En los últimos años la evidencia científica señala varias condiciones sistémicas relacionadas con enfermedades orales como la periodontitis. Estas condiciones sistémicas incluyen enfermedad cardiovascular, cáncer gastrointestinal y colorrectal, diabetes mellitus, enfermedad de Alzheimer, artritis reumatoidea, neumonía por aspiración y partos pretérmino (Barnett, 2006; Borgnakke, 2015; Falcao & Bullón, 2019; Preshaw & Bissett, 2019).

En contraste, las condiciones sistémicas también pueden afectar la salud oral, ya sea por alteraciones directas sobre la cavidad bucal, por efectos colaterales del tratamiento (ejemplo: fármacos, inmunoterapia), o alterando la capacidad motriz y cognitiva del paciente para un adecuado autocuidado. Además, muchas enfermedades sistémicas se presentan por primera vez con cambios dentro de la cavidad oral, o pueden identificarse en función de ellos (Critchlow, 2017; Scully & Ettinger, 2007).

La literatura ha destacado durante mucho tiempo 3 vías o mecanismos principales, que vinculan las infecciones orales con efectos sistémicos secundarios:

1. Infección metastásica desde la cavidad oral a través de la bacteriemia transitoria (Barnett, 2006; Van Dyke & Winkelhoff, 2013).
2. Lesión metastásica como consecuencia de la circulación de toxinas microbianas orales. Situación conocida como endotoxemia (Barnett, 2006; Van Dyke & Winkelhoff, 2013).
3. Inflamación metastásica como resultado de la formación de complejos antígeno-anticuerpo (Barnett, 2006).

En ese contexto, debido a que la periodontitis representa una infección oral importante, puede afectar la susceptibilidad del huésped a enfermedades sistémicas; por componentes característicos: biopelícula subgingival, que actúa como reservorio de bacterias gramnegativas; y el periodonto, como reservorio de mediadores inflamatorios (Preshaw & Bissett, 2019).

La periodontitis y la diabetes son consideradas enfermedades crónicas complejas que pueden tener un vínculo bidireccional. La infección periodontal crónica presente durante la periodontitis, puede conducir a respuestas inflamatorias exacerbadas y desreguladas, lo que conlleva en problemas metabólicos. Por otro lado, la inflamación sistémica presente en la diabetes mellitus se asocia con niveles elevados de marcadores inflamatorios sistémicos, que podría provocar cambios en los tejidos periodontales (Bui et al., 2019; Pérez-Losada et al., 2016).

2. Metodología

Para la presente revisión de literatura se usó un componente metodológico cualitativo para lo cual se desarrolló una búsqueda electrónica en las bases de datos científicas en salud: PUBMED, SCIELO, WILEY, SCIENCE DIRECT; utilizando los siguientes ítems de búsqueda y sus combinaciones: periodontitis, diabetes mellitus tipo 2, tratamiento periodontal.

Se incluyó únicamente trabajos en inglés, publicados desde el año 2000 hasta el año 2020, con excepción de dos artículos en idioma español que fueron incluidos por la relevancia de su contenido.

Los criterios de elegibilidad fueron los siguientes: ensayos clínicos controlados y aleatorizados, revisiones sistemáticas de ensayos, metaanálisis, ensayos prospectivos y retrospectivos, estudios de cohortes y de casos y controles que evalúen por un

lado la correlación entre periodontitis y diabetes mellitus tipo 2 y por otro el efecto que tiene el tratamiento periodontal sobre la diabetes mellitus tipo 2.

La búsqueda inicial incluyó artículos que se seleccionaron por el título y resumen. Al leer el texto completo se excluyeron aquellos que no cumplían con los criterios mencionados anteriormente o presentaban información ambigua. En total se incluyeron 52 artículos en la presente revisión.

3. Revisión de Literatura

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es un desorden metabólico de múltiple etiología, se caracteriza por hiperglucemia crónica (niveles elevados de glucosa en la sangre) debido a defectos en la secreción de insulina, utilización de insulina o ambas (Preshaw & Bissett, 2019). La clasificación de la diabetes mellitus de manera general de acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes (AAD) es la siguiente: diabetes mellitus tipo 1 (cuando existe una destrucción inmunitaria de células β que generalmente conduce a una ausencia en la producción de insulina), diabetes mellitus tipo 2 (debido a una producción deficiente de insulina o por un trasfondo de resistencia por parte de las células), diabetes mellitus gestacional (diagnosticada durante el segundo o tercer trimestre del embarazo), y tipos específicos de diabetes debido a otras causas; por ejemplo: uso de fármacos o químicos como glucocorticoides, medicamentos para VIH/SIDA, e inmunosupresores. La diabetes mellitus puede diagnosticarse de acuerdo con criterios de glucosa en plasma (Care & Suppl, 2019):

- Valor de glucosa en ayunas: 100-125 mg/dL.
- Prueba de tolerancia a la glucosa oral: 140-199 mg/dL, detectada a las 2h después de la administración oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.
- Prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c): 5.7-6.4% o 33-49 mmol/mol.

Se debe tomar en cuenta el término “prediabetes” para describir niveles elevados de glucosa en sangre, que no alcanzan el umbral para ser considerados como diabetes (Care & Suppl, 2019).

La prevalencia de diabetes mellitus a nivel mundial es del 8,5%, manifestándose con mayor frecuencia la diabetes tipo 2 que alcanza un 90% de prevalencia. Además, esta enfermedad se posiciona como la séptima causa de muerte en todo el mundo (Zheng et al., 2018). Los primeros signos y síntomas de diabetes mellitus pueden incluir poliuria, polidipsia, polifagia, visión borrosa y pérdida de peso inexplicable (Care & Suppl, 2019). El tratamiento se enfoca en controlar los niveles de hiperglucemia por medio de una planificación en la dieta, actividad física, reducir factores de riesgo como tabaquismo, y usando tratamiento farmacológico como hipoglucemiantes orales (metformina) e inyecciones de insulina, con un mantenimiento del control metabólico a largo plazo (Preshaw & Bissett, 2019).

Algunas complicaciones asociadas a la diabetes mellitus como: retinopatía, nefropatía, complicaciones cardiovasculares, y alteraciones de cicatrización, son directamente proporcionales al grado y duración de la hiperglucemia; en cuanto a manifestaciones orales que se han evidenciado son: enfermedad periodontal (específicamente periodontitis), caries dental, xerostomía (condición que predispone cambios en la ecología bucal), alteraciones del gusto y síndrome de boca ardiente. Además, pacientes con diabetes mellitus se asocian a una mayor prevalencia de patologías como: candidiasis oral, lengua fisurada, úlceras traumáticas y liquen plano, debido a la cicatrización tardía, hipofunción salival e inmunosupresión (Mauri-Obradors et al., 2017).

Periodontitis

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica de la cavidad oral, la cual causa daños irreversibles a las estructuras de soporte dental (ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar), provocando a largo plazo en la mayoría de los casos la pérdida de las piezas dentales (Liccardo et al., 2019; Tonetti et al., 2018). Su etiología es multifactorial y además de estar relacionada con una acumulación de biopelícula bacteriana en la superficie dental, producto de una higiene oral deficiente existen factores genéticos predisponentes, que incrementan la susceptibilidad a la enfermedad (Borgnakke, 2015; Kinane et al., 2017). Se clasifica en estadios de acuerdo con la gravedad de la lesión, complejidad del tratamiento y a su extensión que pueden ir de I – IV, y de acuerdo con la progresión de la enfermedad en grado A, B o C. El diagnóstico se realiza mediante una evaluación clínica circunferencial de la pieza erupcionada, con una sonda periodontal estandarizada, con referencia a la unión cemento-esmalte. Se considera como pérdida de inserción clínica cuando se obtiene en el sondaje valores mayores a 2mm para las zonas proximales, en dientes no adyacentes; o en caras libres, cuando se obtiene valores mayores a 3mm (bolsa periodontal) en 2 o más dientes no adyacentes. Se han descrito diferentes factores de riesgo para la periodontitis entre ellos género (hombres), edad (< 65 años), raza/etnia (negros no hispanos), hábito de fumar, estrés, genética, obesidad, diabetes mellitus (no controlada) y nivel socioeconómico bajo (Eke et al., 2020; Kinane et al., 2017; Tonetti et al., 2018).

La periodontitis representa un problema de salud pública, por ser una de las enfermedades orales más prevalentes a nivel global. Las estimaciones actuales arrojan datos de prevalencia del 20 - 50% en la población adulta en EE.UU, y se encuentra como sexta complicación principal de diabetes mellitus. Un estudio de prevalencia de periodontitis realizado por el ministerio de salud pública de Colombia en una población de 45 - 64 años obtuvo datos del 62,5% (Duque, 2016; Eke et al., 2020).

El tratamiento consiste por un lado en controlar los factores de riesgo y modificantes de la enfermedad y por otro, en eliminar el agente causal (biopelícula bacteriana) con base en la terapia periodontal no quirúrgica, que consiste en la eliminación de cálculos supra y subgingival manualmente con el uso de curetas, o aparatos ultrasónicos, así como la eliminación de depósitos blandos. Una fase complementaria del tratamiento periodontal convencional es la terapia periodontal quirúrgica, la cual consiste en levantamiento de colgajo para obtener un mejor acceso a la lesión y remodelar el tejido óseo alveolar (Glurich & Acharya, 2019; Preshaw & Bissett, 2019).

La periodontitis es un problema que representa un gran desafío, debido a su alta prevalencia y por ocasionar daños evidentes en la calidad de vida de las personas (Carvajal, 2016; Duque, 2016).

Correlación diabetes mellitus y periodontitis

Se ha reportado ampliamente en la literatura una asociación entre enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes mellitus y la periodontitis. Tanto la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) como la tipo 2 (DM2) supone un vínculo bidireccional con la periodontitis; sin embargo, se atribuye más relación con la DM2, debido a que epidemiológicamente posee mayor prevalencia (95% de los casos de DM) (Eke et al., 2020; Zheng et al., 2018).

En la DM2 hay un gran depósito de productos finales de glicosilación avanzada (AGE), sustancias que se unen a sus receptores específicos (R-AGE) principalmente ubicados en macrófagos, monocitos, y células endoteliales para estimular la activación de la inmunidad local, alterando las vías de señalización celulares y desencadenando respuestas inflamatorias. Como resultado de este proceso un aumento en la producción de citoquinas como la interleucina-1 β (IL-1 β), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), prostaglandina E2 (PGE2) y radicales libres se hacen evidentes; se asocia también fenómenos como dislipidemia inducida por resistencia a la insulina, incremento de la proteína C reactiva (PCR) y estrés oxidativo; por otra parte, daño de la pared vascular que deriva en disfunción endotelial, y activación del receptor activador del factor nuclear κ B (RANK) para favorecer la reabsorción ósea (Glurich & Acharya, 2019; Liccardo et al., 2019). Todos estos

factores dan como resultado una inflamación aumentada, la señalización de citocinas se amplifica aún más y existe un mayor daño tisular local con alteración de la reparación, mayor ruptura de tejidos conectivos periodontales por acción de metaloproteinasas de la matriz (MMP) y por la alteración del crecimiento, proliferación y producción de fibroblastos. Por otra parte, alteraciones del tejido óseo en su formación, mineralización y remodelado, menor irrigación y aumento de la reabsorción del hueso alveolar, creando un ambiente que favorece la destrucción de los tejidos de inserción del diente, exacerbando aún más la periodontitis (Glurich & Acharya, 2019; Pérez-Losada et al., 2016).

De manera inversa, el vínculo entre la periodontitis y DM2 puede deberse a la penetración de bacterias como *Phorphyromona gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, presentes en la biopelícula bacteriana, y/o sus productos de degradación como lipopolisacáridos (LPS) o endotoxinas, hacia los tejidos del huésped. En la circulación sistémica, estos elementos conducen a una activación de la respuesta inflamatoria y a la producción de proteínas de fase aguda y mediadores inflamatorios como TNF- α , IL-1 β , IL-6, PGE2 que activan una respuesta inflamatoria crónica; por consecuencia se facilita la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina y los marcadores de inflamación sistémica aumentan gradualmente las concentraciones de glucosa y PCR en la sangre; es por esto por lo que la periodontitis se asocia con niveles séricos de HbA1c significativamente elevados en personas sin DM2 y aún más en personas con DM2. Esto significa que las personas con periodontitis tienen un mayor riesgo de desarrollar DM2 (Borgnakke, 2015; Liccardo et al., 2019).

Como se ha detallado anteriormente, la inflamación que surge de cada condición afecta negativamente a la otra: la DM2 aumenta el riesgo y gravedad de la periodontitis al aumentar la inflamación en los tejidos periodontales, y la periodontitis influye en el control de la diabetes al aumentar los niveles de HbA1c en sangre (Gaddey, 2017; Sabharwal et al., 2018).

El vínculo que tiene la periodontitis con el desarrollo de DM2, y viceversa, se ha venido estudiando desde hace varios siglos atrás. En la Tabla 1 se enlistan algunos estudios observacionales que analizan la relación entre la periodontitis y DM2.

Tabla 1: Estudios observacionales que analizan la relación entre diabetes mellitus tipo 2 y periodontitis.

Autor/año	Título	Diseño	Objetivo	Población	Comprobación DM.	Comprobación P.	Resultados	Conclusiones
Rosamma Vadakkettical et al./2017 (Vadakkettical et al., 2017).	<i>Does periodontal inflammation affect glycosylated haemoglobin level in otherwise systemically healthy individuals? – A hospital based study</i>	Estudio transversal	Evaluar los niveles de HbA1c, y marcadores inflamatorios sistémicos en pacientes con periodontitis crónica, sistémicamente sanos.	100 pacientes (50 con periodontitis crónica y sistémicamente sanos, 50 grupo control).	Parámetros sistémicos: índice de masa corporal, índice cintura-cadera, valores de PCR, HbA1c, perfil de lípidos, glucemia en ayunas, glucemia posprandial, y albúmina sérica.	Parámetros periodontales: índice de placa, índice de higiene oral, índice gingival modificado, PS, y PIC.	Los valores de parámetros sistémicos y periodontales fueron significativamente mayores en el grupo de periodontitis que en el grupo control.	La presencia de patógenos subgingivales, puede conducir a un estado proinflamatorio sistémico, aumentando el riesgo de desarrollar prediabetes o diabetes.
Gaetano Isola et al./2020 (Isola et al., 2020).	<i>Association between periodontitis and glycosylated haemoglobin before diabetes onset: a cross-sectional study</i>	Estudio transversal	Evaluar la posible asociación entre niveles altos de HbA1c con la periodontitis.	188 pacientes (93 con periodontitis crónica, 95 periodontalmente sanos).	HbA1c ≤ 5.7%: Normal HbA1c > 5.7% - < 6.5%: Prediabetes HbA1c ≥ 6.5%: Diabetes	Examen periodontal completo. La PIC se consideró como la principal variable (≥2 mm en un mínimo del 40% de los sitios examinados).	Los pacientes con PC presentaron niveles séricos de HbA1c significativamente mayores en comparación con los pacientes periodontalmente sanos.	Niveles altos de HbA1c se correlacionan positivamente con la presencia de PC.
Chien Ying Lee et al./2019 (Lee et al., 2019).	<i>Correlation between diabetes mellitus and periodontitis in Taiwan: A nationwide cohort study</i>	Estudio de cohorte	Evaluar la correlación entre la DM2 y periodontitis.	39.384 pacientes >20 años con diabetes.	DM2 diagnosticada, de acuerdo a una base de datos.	Periodontitis diagnosticada, de acuerdo a una base de datos.	Pacientes con DM2 tienen mayor riesgo de periodontitis.	Existe una correlación entre DM2 y periodontitis. Los pacientes con DM2 pueden tener un mayor riesgo de desarrollar periodontitis.

<p>Zuila Albuquerque Taboza et al./2018 (Taboza et al., 2018).</p>	<p><i>Periodontitis, edentulism and glycemic control in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study</i></p>	<p>Estudio transversal</p>	<p>Comparar el control glucémico en pacientes edéntulos y dentados, con y sin periodontitis, que presentan DM2.</p>	<p>311 pacientes con DM2 (141 edéntulos, 170 dentados: 96 con periodontitis leve/sin periodontitis y 74 con periodontitis moderada/periodontitis severa).</p>	<p>Datos clínicos y del nivel de glucosa en sangre en ayunas ($\geq 126\text{mg/dL}$), mediante recopilación de registros médicos y dentales de los pacientes.</p>	<p>Examen periodontal completo: Índice de placa, índice de sangrado gingival, PS, margen gingival, y PIC. El diagnóstico de periodontitis se realiza de acuerdo con el sistema de clasificación CDC/AAP (ninguna, leve, moderada y severa).</p>	<p>Los pacientes edéntulos y dentados con periodontitis moderada/severa tienen niveles de glucosa significativamente más altos que los pacientes dentados sin periodontitis o con periodontitis leve.</p>	<p>La periodontitis moderada y severa se asocia con niveles más altos de glucemia, en comparación con formas más leves o ausencia de la enfermedad. Lo mismo ocurre con pacientes edéntulos.</p>
<p>L. Ziukaite. et al./2018 (Ziukaite et al., 2018).</p>	<p><i>Prevalence of diabetes among patients diagnosed with periodontitis: A retrospective cross-sectional study</i></p>	<p>Estudio transversal</p>	<p>Investigar la prevalencia de diabetes en pacientes con periodontitis, y determinar si la diabetes está relacionada con la extensión y la severidad de la periodontitis.</p>	<p>5.375 pacientes de 35 a 94 años de edad.</p>	<p>Referencia dada por el propio paciente.</p>	<p>Examen periodontal clínico y radiográfico. La clasificación de periodontitis se realizó de acuerdo con los criterios propuestos por Van der Velden.</p>	<p>La prevalencia de diabetes fue del 3,7%. No se pudo establecer una relación entre la diabetes y la extensión y severidad de la periodontitis.</p>	<p>El estado metabólico de los pacientes de este estudio no parece estar asociado con la periodontitis. La prevalencia de diabetes no está relacionada con la extensión y/o severidad de la periodontitis.</p>

<p>Kaumudi Joshipura et al./2018 (Joshipura et al., 2018).</p>	<p><i>Longitudinal Association between Periodontitis and Development of Diabetes</i></p>	<p>Estudio de cohorte</p>	<p>Evaluar la asociación bidireccional entre periodontitis y prediabetes, así como evaluar mediadores potenciales específicos.</p>	<p>1.206 pacientes sin diabetes, de los cuales 941 presentaron datos completos y cumplieron con el seguimiento de 3 años.</p>	<p>Prueba de glucosa e insulina plasmática, en ayunas y después de una carga de 75 gramos de glucosa a los 30, 60 y 120 minutos. Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina, en ayunas Prueba de HbA1c, en ayunas.</p>	<p>Examen periodontal completo. El diagnóstico de periodontitis se realiza de acuerdo con el sistema de clasificación CDC/AAP (ninguna, leve, moderada y severa).</p>	<p>La periodontitis moderada/grave se asoció con un menor riesgo de desarrollar prediabetes/diabetes en comparación con la periodontitis leve/ausencia de periodontitis.</p>	<p>No existe una asociación entre la periodontitis y el riesgo de prediabetes/diabetes.</p>
<p>Lewis Winning et al./2017 (Winning et al., 2017).</p>	<p><i>Periodontitis and incident type 2 diabetes: a prospective cohort study</i></p>	<p>Estudio de cohorte</p>	<p>Determinar si la periodontitis está asociada con el desarrollo de DM2 en hombres sin diabetes.</p>	<p>1331 hombres de 58 a 72 años de edad.</p>	<p>DM2 diagnosticada</p>	<p>Diagnóstico de periodontitis de acuerdo con el sistema de clasificación CDC/AAP (ninguna, leve, moderada y severa).</p>	<p>80 hombres (6,0%) desarrollaron DM2.</p>	<p>La periodontitis puede ser un factor de riesgo DM2.</p>

DM2=diabetes mellitus tipo 2. PC=periodontitis crónica. PCR=proteína C reactiva. HbA1c=hemoglobina glicosilada. PS=profundidad de sondaje. PIC=pérdida de inserción clínica. CDC/AAP=Centro para Control de Enfermedades/Academia Americana de Periodoncia.

Fuente: Los autores.

De acuerdo a los estudios de la Tabla 1, mayoritariamente estudios transversales y de cohorte, se ha podido analizar que los pacientes de los grupos periodontitis presentaron niveles de glucosa en sangre significativamente elevados en relación a los pacientes control indicando que la periodontitis puede ser un factor de riesgo para la diabetes mellitus es especial el tipo 2. Además, un mal control glucémico es directamente proporcional a desarrollar casos de periodontitis mucho más graves. Sin embargo, una muestra de estos estudios menciona que no existe una relación entre el riesgo de desarrollar diabetes mellitus en pacientes con periodontitis, o que la diabetes mellitus tenga inferencia en la severidad de la enfermedad periodontal.

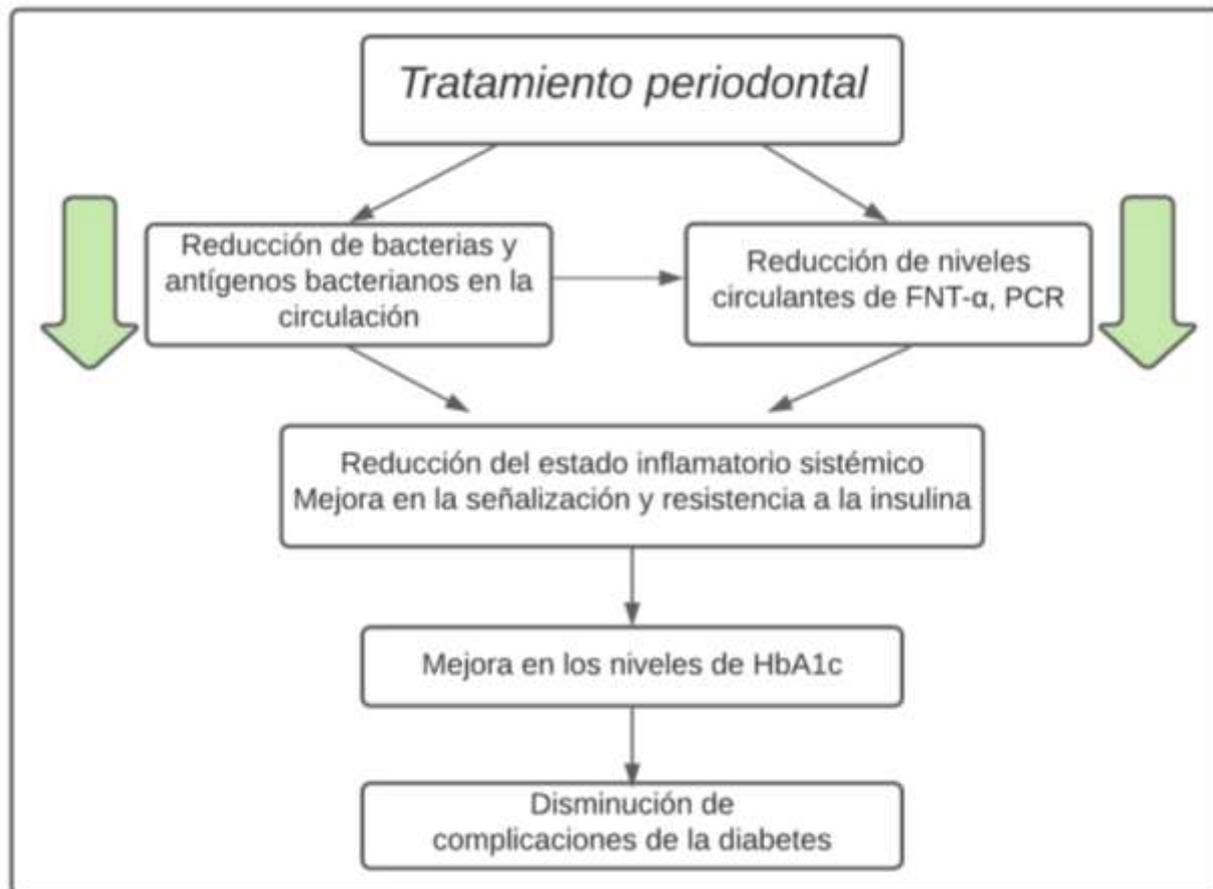
¿Influye el tratamiento periodontal sobre el control de la diabetes mellitus tipo 2?

El impacto que tiene la salud bucal a nivel sistémico, se remonta a la antigüedad y ha contribuido a la evolución de la ciencia (O'Reilly & Claffey, 2000). La falta de comprensión de esta compleja relación ha tenido una gran influencia en los protocolos de tratamiento en pacientes con enfermedades sistémicas. Inicialmente se realizaba extracción dental como tratamiento o profilaxis para casi todos los pacientes con sepsis oral (Barnett, 2006; Vieira & Caramelli, 2009). Sin embargo, luego que varios estudios informaran su ineficacia, se abandonó esta alternativa de tratamiento y la odontología se reorientó hacia el tratamiento y mantenimiento de los dientes (Falcao & Bullón, 2019).

Debido al papel de la inflamación en la DM2, se considera que el tratamiento periodontal podría tener un efecto beneficioso en la reducción de la resistencia a la insulina, mejorando así el control glucémico (Falcao & Bullón, 2019; Sabharwal et al., 2018). El manejo y control de HbA1c es importante, ya que se ha informado que una reducción del 1% puede asociarse con una reducción del 21% de riesgo de cualquier complicación asociada con la DM2 y del 37% de riesgo de complicaciones microvasculares (Stratton et al., 2000). Por otra parte, una reducción a corto plazo de HbA1c, que puede obtenerse después de intervenciones periodontales, es similar a la que a menudo se logra mediante agregar un segundo medicamento a un régimen farmacológico. Si dicha reducción después de la terapia periodontal puede mantenerse a largo plazo, se puede contribuir a reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a la DM2 (Glurich & Acharya, 2019; Sanz et al., 2018).

Aunque el objetivo principal del tratamiento periodontal es la reducción de la inflamación y el control de la infección en los tejidos periodontales, al mismo tiempo se pueden mejorar significativamente los niveles de HbA1c a través de la reducción de los marcadores inflamatorios, asociados con la inflamación periodontal, causantes de la resistencia a la insulina en pacientes con DM2, traduciéndose en una regulación positiva del control glucémico (Baeza et al., 2020; Garde et al., 2019) (Figura 1). Dada la naturaleza crónica de la periodontitis se espera que los efectos postratamiento periodontal reflejen a largo plazo resultados positivos en el control de la glucosa, debido al tiempo que lleva obtener un equilibrio de la microbiota gingival y el huésped (Botero et al., 2016).

Figura 1: Mecanismos potenciales del tratamiento periodontal sobre el control de la diabetes en paciente con diabetes y periodontitis.



Fuente: Polak, D., & Shapira, L. (2018). An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(2), 150–166. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12803>

En la Figura 1 se esquematiza el impacto que puede tener el tratamiento periodontal sobre la diabetes mellitus tipo 2. La reducción de bacterias y sus antígenos, con la posterior disminución de la inflamación local puede dar como resultado una reducción significativa del estado inflamatorio sistémico, mejorando los niveles de hemoglobina glicosilada y reduciendo el riesgo de complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2.

Pese a que se han realizado numerosos estudios, existe una controversia en el efecto que tiene el tratamiento periodontal sobre la reducción de HbA1c en personas con DM2 (ver Tabla 2); debido a que algunos señalan resultados estadísticamente significativos, mientras que otros demuestran lo contrario. Esta situación puede deberse a varios problemas relacionados con el diseño de los ensayos clínicos (Cao et al., 2019; Falcao & Bullón, 2019; Sabharwal et al., 2018).

A continuación, se detallan algunas razones por las que es difícil determinar sin ambigüedades si la terapia periodontal tiene un efecto beneficioso para la DM2 (Borgnakke, 2015; Sabharwal et al., 2018; Sanz et al., 2018):

- La enfermedad periodontal y la DM2 son enfermedades crónicas multifactoriales con una multitud de causas y factores modificadores internos y externos.
- Algunos individuos parecen sobrellevar bien (exhiben resistencia) el ataque microbiano, mientras que otros no. Es decir, la cantidad de daño causado parece depender más del huésped que de la cantidad y composición de la biopelícula.

- La mayoría de las personas con una enfermedad sistémica como la DM2, padecen más enfermedades o afecciones, lo que complica tanto su participación en el estudio como los análisis estadísticos de los datos recopilados.
- Los factores genéticos y ambientales aún desconocidos no se pueden controlar, por lo que pueden afectar los resultados finales de los estudios.
- No se han realizado estudios que aborden el éxito del impacto de la terapia periodontal a largo plazo sobre los mecanismos implicados en las complicaciones de la DM2.
- En la actualidad, no se ha identificado ningún umbral específico de resolución de enfermedad periodontal necesario para lograr una reducción de HbA1c.

Tabla 2: Estudios que investigan el efecto del tratamiento periodontal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y periodontitis.

Autor/año	Título	Diseño	Objetivo	Población	Comprobación DM.	Comprobación P.	Resultados	Conclusiones
Shunqin Wang et al./2017 (Wang et al., 2017).	<i>Glycemic control and adipokines after periodontal therapy in patients with Type 2 diabetes and chronic periodontitis</i>	Ensayo controlado aleatorizado	Evaluar los efectos de la terapia periodontal sobre el control de glucémico en pacientes con DM2 y PC.	39 pacientes (19 grupo intervención, 20 grupo control).	HbA1c \geq 6.5%	>60% de los dientes con una PS de >4mm y PIC de \geq 3mm.	Después de 3 meses de terapia periodontal las concentraciones de (TNF- α e IL-6) disminuyeron significativamente.	La terapia periodontal alivió el estado inflamatorio por una mejora en el control glucémico.
Francesco D’Aiuto et al./2018 (D’Aiuto et al., 2018).	<i>Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial</i>	Ensayo controlado aleatorizado	Evaluar los efectos del tratamiento periodontal sobre el control glucémico en pacientes con DM2.	164 pacientes (133 grupo intervención, 131 grupo control).	DM2 diagnosticada (al menos hace 6 meses)	\geq 20 sitios con PS de >4mm y PIC >30%.	A los 12 meses postratamiento periodontal las concentraciones de PCR y TNF- α fueron significativamente más bajas que el grupo control.	La reducción de la inflamación periodontal se asocia con reducción de inflamación sistémica.
Hirofumi Mizuno et al./2017 (Mizuno et al., 2017).	<i>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</i>	Ensayo controlado aleatorizado	Investigar los efectos del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre los niveles de HbA1c, estrés oxidativo y calidad de vida en pacientes con DM2.	37 pacientes (17 grupo control, 20 grupo tratamiento periodontal).	HbA1c > 7%	\geq 2 sitios interproximales con PIC \geq 3mm y con PS \geq 4mm.	No se logró una reducción significativa de los niveles de HbA1c, pero si del estrés oxidativo a los 3 y 6 meses de seguimiento.	El tratamiento periodontal no quirúrgico mejoró el equilibrio de estrés oxidativo y calidad de vida, pero no los niveles de HbA1c.

Nadia Tsobgny-Tsage et al./2018 (Tsobgny-Tsage et al., 2018).	<i>Effects of nonsurgical periodontal treatment on glycated haemoglobin on type 2 diabetes patients (PARODIA 1 study): a randomized controlled trial in a sub-Saharan Africa population</i>	Ensayo controlado aleatorizado	Evaluar los efectos del tratamiento periodontal sobre el control glucémico en pacientes con DM2.	30 pacientes (15 grupo control, 15 grupo tratamiento).	HbA1c > 7%	Sistema de clasificación CDC/AAP (ninguna, leve, moderada y severa).	A los 3 meses de tratamiento observaron una reducción significativa de la HbA1c de 2.2 % del grupo de tratamiento en comparación con el grupo de control.	El tratamiento periodontal no quirúrgico con irrigación subgingival de yodo povidona al 10% mejoran el control glucémico.
Elisabet Mauri-Obradors et al./2018 (Mauri-Obradors et al., 2018).	<i>Benefits of non-surgical periodontal treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis: A randomized controlled trial</i>	Ensayo controlado aleatorizado	Determinar si a 6 meses de terapia periodontal no quirúrgica puede reducir los niveles de HbA1c en pacientes con DM2 y PC.	90 pacientes (48 grupo control, 42 grupo tratamiento).	DM2 diagnosticada (al menos hace 1.5 años).	>30% de los sitios con PIC \geq 4mm.	El nivel de HbA1c disminuyó significativamente en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de control a los 6 meses de tratamiento.	Mejoría en el control metabólico 6 meses después del tratamiento periodontal no quirúrgico.
Yasser El-Makaky & Shalaby et al./2020 (El-Makaky & Shalaby, 2020).	<i>The effects of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in diabetic patients: A randomized controlled trial</i>	Ensayo controlado aleatorizado	Estudiar la influencia de la terapia periodontal no quirúrgica en el nivel glucémico en pacientes con DM2 y PC.	88 pacientes (44 grupo control, 44 grupo prueba).	HbA1c de 7% - 9%	PS y PIC de \geq 4mm en más del 30% de los sitios.	El valor de HbA1c para el grupo de prueba disminuyó significativamente a los 3 meses. Sin embargo, en el grupo control tuvo un incremento.	El tratamiento periodontal no quirúrgico en combinación de amoxicilina y metronidazol mejoró los resultados metabólicos en pacientes con DM2.

DM2=diabetes mellitus tipo 2. PC=periodontitis crónica. HbA1c=hemoglobina glicosilada. PS=profundidad de sondaje. PIC=pérdida de inserción clínica. TNF- α = factor de necrosis tumoral α . IL-6=interleucina 6. PCR=proteína C reactiva. CDC/AAP=Centro para Control de Enfermedades/Academia Americana de Periodoncia.
Fuente: Los autores.

Los estudios analizados en la Tabla 2 demuestran que el efecto del tratamiento periodontal es muy concluyente en cuanto a los beneficios en el control de glucemia y reducción de mediadores inflamatorios en pacientes diagnosticados con periodontitis; tal efecto es producto de aliviar el estado inflamatorio, disminuyendo los niveles de PCR, TNF- α , IL-6 mediante el tratamiento periodontal no quirúrgico en dichos pacientes. Por tanto, el tratamiento periodontal podría ayudar a reducir los niveles de HbA1c en sangre a los 3, 6 y 12 meses postratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 diagnosticados con periodontitis.

4. Discusión

La alta prevalencia de la periodontitis en la población con DM2 se ha convertido en un importante problema de salud mundial. Se han descrito muchos mecanismos que relacionan ambas enfermedades. Sin embargo, aún no se conoce con exactitud que mecanismo tiene más peso en este vínculo (Taylor et al., 2013). El microbioma oral parece tener cierta relación con esta asociación ya que al parecer ciertas enfermedades sistémicas como la DM2 modifican su patogenicidad (Graves et al., 2019). Xiao et al., mediante un experimento con ratones, demostró que el microbioma oral de aquellos roedores que presentaban diabetes era más patógena que aquellos que no presentaban; y que dicho cambio en el microbioma estaba influenciado por la interleucina-7 (IL-7) (Xiao et al., 2017). Recientemente en un estudio en humanos se ha corroborado que pacientes con DM2 son más susceptibles a cambios en el microbioma subgingival hacia la disbiosis, lo que conlleva al desarrollo de periodontitis (Longo et al., 2018; Shi et al., 2020).

El estrés oxidativo también ha sido ampliamente relacionado con el vínculo que tiene la DM2 con la periodontitis. Li et al. realizaron un experimento con ratas en donde demostraron que el estrés oxidativo sistémico, fenómeno presente en la patogenia de la DM, contribuye al desarrollo y progresión de la periodontitis. En este estudio también analizaron la importancia del factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), un neuro protector cuya expresión esta disminuida en la DM y que tiene un papel importante en la reversión de la periodontitis, ya que la sobreexpresión de Nrf2 activa enzimas antioxidantes y, por lo tanto, inhibe eficazmente la apoptosis de las células madre del ligamento periodontal (Li et al., 2018). Se sabe que la DM representa un estado de estrés oxidativo (debido a la hiperglucemia), con alta formación de especies reactivas de oxígeno (ERO). El aumento de ERO en el entorno mitocondrial representa un peligro para la función celular. Estas especies de radicales libres penetran a través de la membrana mitocondrial y obtienen acceso a los orgánulos celulares, lo que resulta en daño celular (Gurav, 2016). Una extensa revisión de la literatura realizada por Chapple et al. destaca el papel fundamental de las ERO en la destrucción del tejido periodontal (Chapple & Matthews, 2007).

Conocer los mecanismos exactos que subyacen el vínculo entre ambas enfermedades es de vital importancia para nuevas estrategias de tratamiento. Actualmente el tratamiento periodontal no quirúrgico por sí sólo ha demostrado efectos positivos en el control glucémico al reducir significativamente los niveles circulantes de mediadores proinflamatorios como IL-1, IL-6, TNF- α y PCR en personas con DM2, adicionalmente existe una mejoría en la dislipidemia (Garde et al., 2019; Polak & Shapira, 2018). Además, se ha informado reducciones en los niveles de HbA1c de 0,27% a 0,48% 3 meses posterior al tratamiento periodontal en ensayos clínicos aleatorizados (Sanz et al., 2018). Por su parte, Mauricio Baeza et al. mencionan una reducción promedio de 0,56% en los niveles de HbA1c (Baeza et al., 2020). Sin embargo, una revisión más reciente resultó en una reducción de 0,26% HbA1c a los 3-4 meses (Jain et al., 2018). Los efectos benéficos se obtienen hasta no más de los 6 meses postratamiento periodontal; esto puede deberse a una recolonización bacteriana con posterior inflamación, la cual se puede atribuir cuando hay ausencia de tratamiento periodontal de apoyo, fase importante para mantener la salud periodontal una vez finalizado el tratamiento (Garde et al., 2019). Con el uso de antibióticos o enjuagues bucales como adyuvante al tratamiento se logran resultados mejorables, pero estos no son estadísticamente significativo en comparación con el tratamiento periodontal por sí solo (Glurich & Acharya, 2019). En el mismo sentido Ruoyan Cao et al. señalan en su

metaanálisis que al respaldar el tratamiento periodontal con terapia fotodinámica antimicrobiana y doxiciclina se obtiene mayor eficacia en la reducción de marcadores inflamatorios para controlar los niveles de HbA1c (Cao et al., 2019).

5. Conclusiones

La evidencia actual ha demostrado una asociación significativa entre la periodontitis y DM2. Se concluye que, al tratarse de condiciones inflamatorias crónicas, ambas enfermedades agravarían el cuadro clínico la una con la otra. Los mediadores inflamatorios desempeñan un papel fundamental en esta interrelación, estos impiden un adecuado control metabólico e incrementan la inflamación sistémica, aumentando el riesgo de desarrollar periodontitis y diabetes, respectivamente. Por lo tanto, la DM2 es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de periodontitis, especialmente si el control glucémico es deficiente; de igual forma la inflamación sistémica asociada con la periodontitis representa un factor de riesgo para el control adecuado de la DM2, debido al mantenimiento de una hiperglucemia.

Evidentemente la importancia de trabajar de manera interdisciplinaria con diversas ramas de la salud hace necesario adquirir conocimientos fundamentales para abordar diagnósticos y tratamientos de manera oportuna. Además de construir un nuevo enfoque para reducir el nivel de HbA1c y triglicéridos, disminuyendo el riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con DM2. Actualmente existe un nivel moderado de evidencia que apoya el efecto beneficioso que tiene el tratamiento periodontal sobre el control glucémico de la DM2. Sin embargo, la discusión sobre si el tratamiento periodontal da como resultado una mejoría beneficiosa de la HbA1c permanece activa y el análisis de la evidencia disponible debe medirse con cautela y con especial consideración a algunas de las características de los estudios para futuras investigaciones.

Finalmente, se sugiere que la ruta de investigación sobre este tema se mantenga activa, ya que por un lado permitiría conocer de manera más profunda los mecanismos que subyacen la relación de ambas enfermedades, y por otro lado ayudaría tanto a profesionales médicos y odontólogos a plantear de forma interdisciplinaria nuevas estrategias de tratamiento.

Referencias

- Baeza, M., Morales, A., Cisterna, C., Cavalla, F., Jara, G., Isamitt, Y., Pino, P., & Gamonal, J. (2020). Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Applied Oral Science*, 28(1), 1–13. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2019-0248>
- Barnett, M. L. (2006). The oral-systemic disease connection. An update for the practicing dentist. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 137, 5–6. <https://doi.org/10.1080/01944360608976719>
- Borgnakke, W. S. (2015). Does Treatment of Periodontal Disease Influence Systemic Disease? *Dental Clinics of North America*, 59(4), 885–917. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2015.06.007>
- Botero, J. E., Rodríguez, C., & Agudelo-Suarez, A. A. (2016). Periodontal treatment and glycaemic control in patients with diabetes and periodontitis: An umbrella review. *Australian Dental Journal*, 61(2), 134–148. <https://doi.org/10.1111/adj.12413>
- Bui, F. Q., Almeida-da-Silva, C. L. C., Huynh, B., Trinh, A., Liu, J., Woodward, J., Asadi, H., & Ojcius, D. M. (2019). Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedical Journal*, 42(1), 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.12.001>
- Cao, R., Li, Q., Wu, Q., Yao, M., Chen, Y., & Zhou, H. (2019). Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMC Oral Health*, 19(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0829-y>
- Care, D., & Suppl. S. S. (2019). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*, 42(1), 13–28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
- Carvajal, P. (2016). Enfermedades periodontales como un problema de salud pública: el desafío del nivel primario de atención en salud. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, 9(2), 177–183. <https://doi.org/10.1016/j.piro.2016.07.001>
- Chapple, I. L. C., & Matthews, J. B. (2007). The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology 2000*, 43, 160–232. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00178.x>
- Critchlow, D. (2017). Part 3: Impact of systemic conditions and medications on oral health. *British Journal of Community Nursing*, 22(4), 181–190. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2017.22.4.181>
- D’Aiuto, F., Gkraniias, N., Bhowruth, D., Khan, T., Orlandi, M., Suvan, J., Masi, S., Tsakos, G., Hurel, S., Hingorani, A. D., Donos, N., Deanfield, J. E., Lomax, A., Horvath, A., Zambon, R., Tay, S., Tatarakis, N., Spratt, D., Kingston, I., ... Mellor, T. (2018). Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 6(12), 954–965.

[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30038-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30038-X)

Duque, A. (2016). Prevalencia de periodontitis crónica en Iberoamérica. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, 9(2), 208–215. <https://doi.org/10.1016/j.piro.2016.07.005>

Eke, P. I., Borgnakke, W. S., & Genco, R. J. (2020). Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA. *Periodontology 2000*, 82(1), 257–267. <https://doi.org/10.1111/prd.12323>

El-Makaky, Y., & Shalaby, H. K. (2020). The effects of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in diabetic patients: A randomized controlled trial. *Oral Diseases*, 26(4), 822–829. <https://doi.org/10.1111/odi.13256>

Falcao, A., & Bullón, P. (2019). A review of the influence of periodontal treatment in systemic diseases. *Periodontology 2000*, 79(1), 117–128. <https://doi.org/10.1111/prd.12249>

Gaddey, H. L. (2017). Oral manifestations of systemic disease. *General Dentistry*, 65(6), 23–29.

Garde, S., Akhter, R., Nguyen, M. A., Chow, C. K., & Eberhard, J. (2019). Periodontal therapy for improving lipid profiles in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(15), 1–13. <https://doi.org/10.3390/ijms20153826>

Glurich, I., & Acharya, A. (2019). Updates from the Evidence Base Examining Association between Periodontal Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Current Status and Clinical Relevance. *Current Diabetes Reports*, 19(11), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1228-0>

Graves, D. T., Corrêa, J. D., & Silva, T. A. (2019). The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases. *Journal of Dental Research*, 98(2), 148–156. <https://doi.org/10.1177/0022034518805739>

Gurav, A. N. (2016). Management of diabolical diabetes mellitus and periodontitis nexus: Are we doing enough? *World Journal of Diabetes*, 7(4), 50–66. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i4.50>

Isola, G., Matarese, G., Ramaglia, L., Pedullà, E., Rapisarda, E., & Iorio-Siciliano, V. (2020). Association between periodontitis and glycosylated haemoglobin before diabetes onset: a cross-sectional study. *Clinical Oral Investigations*, 24(8), 2799–2808. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03143-0>

Jain, A., Gupta, J., Bansal, D., Sood, S., Gupta, S., & Jain, A. (2018). Effect of scaling and rootplaning as monotherapy on glycemic control in patients of Type 2 diabetes with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Indian Society of Periodontology*, 23(1), 303–310. <https://doi.org/10.4103/jisp.jisp>

Joshipura, K. J., Muñoz-Torres, F. J., Dye, B. A., Leroux, B. G., Ramírez-Vick, M., & Pérez, C. M. (2018). Longitudinal association between periodontitis and development of diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 141, 284–293. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.04.028>

Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papananou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(17038), 1–14. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>

Lee, C. Y., Kuan, Y. H., Tsai, Y. F., Tai, C. J., Tsai, T. H., & Huang, K. H. (2019). Correlation between diabetes mellitus and periodontitis in Taiwan: A nationwide cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 150, 245–252. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.03.019>

Li, X., Sun, X., Zhang, X., Mao, Y., Ji, Y., Shi, L., Cai, W., Wang, P., Wu, G., Gan, X., & Huang, S. (2018). Enhanced oxidative damage and Nrf2 downregulation contribute to the aggravation of periodontitis by diabetes mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018(1), 9421019. <https://doi.org/10.1155/2018/9421019>

Liccardo, D., Cannavo, A., Spagnuolo, G., Ferrara, N., Cittadini, A., Rengo, C., & Rengo, G. (2019). Periodontal disease: A risk factor for diabetes and cardiovascular disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijms20061414>

Longo, P. L., Dabdoub, S., Kumar, P., Artese, H. P. C., Dib, S. A., Romito, G. A., & Mayer, M. P. A. (2018). Glycaemic status affects the subgingival microbiome of diabetic patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(8), 932–940. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12908>

Mauri-Obradors, E., Estrugo-Devesa, A., Jané-Salas, E., Viñas, M., & López-López, J. (2017). Oral manifestations of diabetes mellitus. A systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 22(5), 586–594. <https://doi.org/10.4317/medoral.21655>

Mauri-Obradors, E., Merlos, A., Estrugo-Devesa, A., Jané-Salas, E., López-López, J., & Viñas, M. (2018). Benefits of nonsurgical periodontal treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis: a randomized controlled trial. *Wiley Online Library*, 45(3), 345–353. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12858>

Mizuno, H., Ekuni, D., Maruyama, T., Kataoka, K., Yoneda, T., Fukuhara, D., Sugiura, Y., Tomofuji, T., Wada, J., & Morita, M. (2017). 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*, 12(11), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188171>

O'Reilly, P. G., & Claffey, N. M. (2000). A history of oral sepsis as a cause of disease. *Periodontology 2000*, 23(1), 13–18. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2230102.x>

Pérez-Losada, F. de L., Jané-Salas, E., Sabater-Recolons, M. del M., Estrugo-Devesa, A., Segura-Egea, J. J., & López-López, J. (2016). Correlation between periodontal disease management and metabolic control of type 2 diabetes mellitus. A systematic literature review. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 21(4), 440–446. <https://doi.org/10.4317/medoral.21048>

Polak, D., & Shapira, L. (2018). An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(2), 150–166. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12803>

Preshaw, P. M., & Bissett, S. M. (2019). Periodontitis and diabetes. *British Dental Journal*, 227(7), 577–584. <https://doi.org/10.1038/s41415-019-0794-5>

- Sabharwal, A., Gomes-Filho, I. S., Stellrecht, E., & Scannapieco, F. A. (2018). Role of periodontal therapy in management of common complex systemic diseases and conditions: An update. *Periodontology 2000*, 78(1), 212–226. <https://doi.org/10.1111/prd.12226>
- Sanz, M., Ceriello, A., Buysschaert, M., Chapple, I., Demmer, R. T., Graziani, F., Herrera, D., Jepsen, S., Lione, L., Madianos, P., Mathur, M., Montanya, E., Shapira, L., Tonetti, M., & Vegh, D. (2018). Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(2), 138–149. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12808>
- Scully, C., & Ettinger, R. L. (2007). The influence of systemic diseases on oral health care in older adults. *Journal of the American Dental Association*, 138(9), 7–14. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2007.0359>
- Shi, B., Lux, R., Klokkevold, P., Chang, M., Barnard, E., Haake, S., & Li, H. (2020). The subgingival microbiome associated with periodontitis in type 2 diabetes mellitus. *The ISME Journal*, 14(2), 519–530. <https://doi.org/10.1038/s41396-019-0544-3>
- Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A., Hadden, D., Turner, R. C., & Holman, R. R. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 321(7258), 405–412. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>
- Taboza, Z. A., Costa, K. L., Silveira, V. R., Furlaneto, F. A., Montenegro, R., Russell, S., Dasanayake, A., & Rego, R. O. (2018). Periodontitis, edentulism and glycemic control in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 6(1), 1–7. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000453>
- Taylor, J. J., Preshaw, P. M., & Lalla, E. (2013). A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *Journal of Periodontology*, 84(4), 113–134. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.134005>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, 89(1), 159–172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
- Tsobgny-Tsague, N. F., Lontchi-Yimagou, E., Nana, A. R. N., Tankeu, A. T., Katte, J. C., Dehayem, M. Y., Bengondo, C. M., & Sobngwi, E. (2018). Effects of nonsurgical periodontal treatment on glycated haemoglobin on type 2 diabetes patients (PARODIA 1 study): A randomized controlled trial in a sub-Saharan Africa population. *BMC Oral Health*, 18(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0479-5>
- Vadakkekkuttical, R. J., Kaushik, P. C., Mammen, J., & George, J. M. (2017). Does periodontal inflammation affect glycosylated haemoglobin level in otherwise systemically healthy individuals? - A hospital based study. *Singapore Dental Journal*, 38, 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.sdj.2017.08.002>
- Van Dyke, T. E., & Winkelhoff, A. J. van. (2013). Infection and inflammatory mechanisms. *Journal of Periodontology*, 84(4), 1–7. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.1340018>
- Vieira, C. L. Z., & Caramelli, B. (2009). The history of dentistry and medicine relationship: could the mouth finally return to the body? *Oral Diseases*, 15(8), 538–546. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01589.x>
- Wang, S., Liu, J., Zhang, J., Lin, J., Yang, S., Yao, J., & Du, M. (2017). Glycemic control and adipokines after periodontal therapy in patients with Type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Brazilian Oral Research*, 31, 90–99. <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0090>
- Winning, L., Patterson, C. C., Neville, C. E., Kee, F., & Linden, G. J. (2017). Periodontitis and incident type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(3), 266–274. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12691>
- Xiao, E., Mattos, M., Vieira, G. H. A., Chen, S., Corrêa, J. D., Wu, Y., Albiero, M. L., Bittinger, K., & Graves, D. T. (2017). Diabetes Enhances IL-17 Expression and Alters the Oral Microbiome to Increase Its Pathogenicity. *Cell Host and Microbe*, 22(1), 120–128. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.06.014>
- Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
- Ziukaite, L., Slot, D. E., Cobb, C. M., Coucke, W., & Van der Weijden, G. A. (2018) Prevalence of diabetes among patients diagnosed with periodontitis: A retrospective cross-sectional study. *International Journal of Dental Hygiene*, 16(2), 305–311. <https://doi.org/10.1111/idh.12280>