

Actualización de la Relación Bidireccional de la Diabetes Mellitus y la Enfermedad Periodontal

Update on the Bidirectional Relationship Between Diabetes Mellitus and Periodontal Disease

Melissa Salazar Villavicencio; Dayanna Milagros Chávez Castillo & Kilder Maynor Carranza Samanez

SALAZAR V. M.; CHÁVEZ, C. D. M. & CARRANZA, S. K. M. Actualización de la relación bidireccional de la diabetes mellitus y la enfermedad periodontal. *Int. J. Odontostomat.*, 16(2):293-299, 2022.

RESUMEN: La diabetes mellitus y la enfermedad periodontal son patologías con una alta prevalencia en la población, y su frecuencia va en aumento. Ambas presentan mecanismos comunes de progresión y se manifiestan en términos de comorbilidad. El objetivo de esta revisión fue explicar los mecanismos de asociación bidireccional entre la diabetes mellitus y la enfermedad periodontal. Para ello se desarrolló una búsqueda sistematizada de la información en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Scopus y EBSCO de los últimos tres años y se seleccionaron aquellos en idioma inglés que incluían las vías de asociación entre la diabetes mellitus y la enfermedad periodontal o viceversa de manera unidireccional o bidireccional. La diabetes mellitus corresponde a un desorden metabólico, el cual se caracteriza por una hiperglucemia producto del defecto en la producción o acción de la insulina, o ambas. En los últimos tiempos se ha hecho énfasis en la influencia que tiene la condición periodontal en el control glucémico de los pacientes diabéticos. Esta revisión concluyó que existe una asociación bidireccional de la diabetes mellitus y la enfermedad periodontal, así como la existencia de limitaciones de los estudios para explicar esta relación en términos de causalidad.

PALABRAS CLAVE: diabetes mellitus, hiperglucemia, periodontitis, tratamiento periodontal, hemoglobina glicosilada.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) y la enfermedad periodontal (EP) son patologías crónicas de alta prevalencia a nivel mundial (Genco & Borgnakke, 2020). La DM se caracteriza como una hiperglucemia, producto de una alteración en la secreción de insulina por las células b pancreáticas, la disminución de la sensibilidad a la insulina o la presencia de ambas (Polak *et al.*, 2020). En general el 90 % de los casos corresponde a la diabetes tipo 2, seguida de la diabetes tipo 1 o mediada por la inmunidad y la diabetes gestacional (Genco & Borgnakke, 2020; American Diabetes Association, 2021a). Afecta alrededor del 5 % de la población y su frecuencia va en aumento (Nguyen *et al.*, 2020). En el año 2021, 537 millones de adultos presentaron esta enfermedad, siendo responsable de 6,7 millones de muertes, generando cuantiosos gastos sanitarios, sobre todo en la población de ingresos bajos y medios, donde su incidencia es muy alta

(International Diabetes Federation, 2021). La EP consiste en un proceso inflamatorio crónico de los tejidos de soporte de los dientes producto de la proliferación bacteriana, su presencia se manifiesta en diferentes etapas, la cual abarca, en menor grado, desde una inflamación gingival reversible, hasta una periodontitis irreversible, que en ausencia de tratamiento puede conllevar a la pérdida de los dientes afectados (Nascimento *et al.*, 2018; Nguyen *et al.*, 2020). La prevalencia de esta enfermedad a nivel mundial es muy variable, alcanzando rango entre el 4 al 90 %, presentándose en mayor proporción en los países en vías de desarrollo (Jiao *et al.*, 2021).

Existe una asociación compleja entre la DM y la EP, ya que en un inicio los estudios se orientaban a considerar la primera como factor de riesgo de la EP evaluándose posteriormente la relación inversa, consi-

derando a la EP como factor de riesgo de una descompensación diabética (Bascones-Martínez *et al.*, 2014). Ambas patologías favorecen un entorno sistémico inflamatorio, lo cual puede explicar la posible asociación bidireccional (Stöhr *et al.*, 2021). Anteriormente la Asociación Americana de Diabetes consideraba a la periodontitis como una complicación de la diabetes, sin embargo, en un informe actualizado, ya no es catalogada como tal, sino como una comorbilidad de ambas enfermedades (Polak *et al.*, 2020; American Diabetes A. *et al.*, 2021). La comorbilidad indica la existencia de dos afecciones simultáneas e independientes que interactúan y presentan el riesgo de empeorar la evolución de ambas (Harrison *et al.*, 2021).

Según lo descrito, el objetivo de esta revisión fue determinar los mecanismos bidireccionales de asociación entre la diabetes Mellitus y la enfermedad periodontal.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una búsqueda sistematizada de la literatura con el objetivo de acopiar la información publicada respecto a la asociación entre la diabetes mellitus y la enfermedad periodontal o la relación inversa. La búsqueda fue realizada en los meses de diciembre de 2021 y enero de 2022 en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Scopus y EBSCO y limitó la información a artículos publicados en idioma inglés. Como estrategia de búsqueda se emplearon las palabras clave ((periodontal OR periodontitis OR "periodontal disease" OR "clinical attachment loss") AND (diabetes OR HbA1c OR HbA1c OR A1c OR glyated OR glycosylated OR glucose OR "Glycated Hemoglobin A")). Las referencias fueron gestionadas mediante el software Zotero, el cual se empleó para eliminar fuentes duplicadas de las diferentes bases de datos. Los artículos se exploraron en un inicio mediante el análisis de los títulos y resúmenes a fin de seleccionar aquellos que aporten con el objetivo de la revisión, los cuales fueron analizados posteriormente a texto completo para proceder con la extracción de la información.

RESULTADOS

Diabetes Mellitus y enfermedad periodontal. La DM corresponde a un grupo de trastornos de naturaleza metabólica caracterizada por un estado de

hiperglucemia relacionada con una deficiencia de la producción o acción de la insulina o ambas (Genco & Borgnakke, 2020; Riddle *et al.*, 2021). La Asociación Americana de Diabetes, en su último informe sobre los estándares de atención la clasifica en las siguientes categorías: a) Diabetes tipo 1: producida por la destrucción autoinmunitaria de las células β , que en su mayoría resulta en una deficiencia total de la insulina. b) Diabetes tipo 2: como resultado de una pérdida progresiva de la secreción de insulina. c) Tipos específicos de diabetes producida por otras causas, como el síndrome de diabetes monogénica, enfermedades del páncreas exocrino y la diabetes inducida por sustancias químicas o fármacos. d) Diabetes mellitus gestacional (American Diabetes Association, 2021b).

Las complicaciones secundarias que derivan de la glucosa no controlada en los pacientes diabéticos comprenden retinopatías, nefropatías, neuropatías, enfermedades macro y microvasculares, cicatrización deficiente de los tejidos, isquemia de las extremidades, entre otros (Nascimento *et al.*, 2018; Genco & Borgnakke, 2020).

La periodontitis tiene como característica la destrucción inflamatoria crónica del cemento radicular, ligamento periodontal y el hueso alveolar, los cuales constituyen los tejidos de soporte de los dientes (Hasturk, 2022). Aunque la inflamación del periodonto es provocada por las bacterias, el daño a los tejidos proviene principalmente de la respuesta desequilibrada del huésped y su incapacidad para resolver el cuadro inflamatorio (Nascimento *et al.*, 2018). La periodontitis tiene impactos negativos diversos, entre los que figuran la pérdida de los dientes, déficit en la capacidad de masticación, mala nutrición y afectación en la calidad de vida de las personas (Asthana & Chhina, 2021).

El deficiente control glucémico en los pacientes diabéticos conduce a una respuesta inflamatoria desregulada, la cual involucra la actividad inmunitaria, la función de los neutrófilos y el patrón de citoquinas, promoviendo el daño del tejido conectivo y produciendo en muchos casos inflamación de las encías, destrucción del periodonto y migración patológica de los dientes, con la consiguiente generación de diastemas, además de presentar un mayor sangrado gingival, en contraste con los pacientes diabéticos controlados, independientemente de los porcentajes de placa bacteriana registrados (Nascimento *et al.*, 2018; AL-Haddad *et al.*, 2021; Romano *et al.*, 2021). En ese sentido, se ha evidenciado también que el riesgo de padecer periodontitis aumenta 2 a 3 veces en perso-

nas con diabetes en contraste con aquellas no padecen dicha enfermedad y que el nivel glucémico es determinante para establecer el riesgo (Asthana & Chhina, 2021; Rapone *et al.*, 2021).

Por otro lado, la diseminación en el torrente sanguíneo de los patógenos periodontales y sus productos metabólicos produce un incremento sérico de los mediadores de la inflamación, lo cual puede afectar el control glucémico, incrementando el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas. Se conoce además que la carga inflamatoria a nivel sistémico es directamente proporcional a la gravedad de la periodontitis (AL-Haddad *et al.*, 2021; Romano *et al.*, 2021).

La asociación entre la diabetes y la enfermedad periodontal es bidireccional, descrita en términos de comorbilidad, ya que ambas se caracterizan por desencadenar procesos inflamatorios, cuyos efectos podrían promover el desarrollo y/o la progresión de la otra patología (Polak *et al.*, 2020; Alshihayb *et al.*, 2021).

Efecto de la diabetes en el periodonto. La condición inflamatoria es el mecanismo de enlace entre la diabetes y la enfermedad periodontal, ya que manifiestan una carga inflamatoria sistémica con afectación de órganos distantes, además de la considerable evidencia que explica el impacto que tiene la inflamación en la patogénesis de ambas enfermedades (Polak *et al.*, 2020).

El periodonto presenta una alta vascularización, por ende, es susceptible a los mecanismos de las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes. En

esa línea, un reciente metaanálisis concluyó que la periodontitis está asociado a la microangiopatía en pacientes con DM tipo 2 (Zhang *et al.*, 2021). Además, la hiperglucemia favorece la formación de productos finales de glicación avanzada, los cuales tienen acción proinflamatoria y prooxidante directo en las células, deteriorando la reparación de los tejidos (Vlassara & Uribarri, 2014). En un estudio, se evaluó a pacientes con y sin DM tipo 2, encontrándose que luego del tratamiento de ortodoncia, los pacientes con DM tuvieron valores significativamente mayores de productos finales de glicación avanzada en contraste con el grupo control (Alqerban, 2021). Del mismo modo, en otra investigación, este marcador en suero mostró niveles significativamente más altos en pacientes con DM que aquellos sistémicamente sanos, independientemente de la condición periodontal (Altıngöz SM *et al.*, 2021). Por otro lado, la hiperglucemia puede promover un microbioma periodontal en condición disbiótica, favoreciendo a los patógenos bacterianos, como las especies *Fusobacteria* y *Porphyromonas*, iniciando o agravando con ello la EP. La elevación de los receptores "Toll" incrementa la respuesta del huésped al microbioma disbiótico, produciendo un aumento del estado inflamatorio (Polak *et al.*, 2020; Luong *et al.*, 2021).

En general, los pacientes con DM muestran un mayor riesgo de presentar periodontitis en contraste con aquellos con un metabolismo normal de la glucosa, más aún, si no son controlados o presentan un estado crónico de la enfermedad (Rapone *et al.*, 2021; Kabisch *et al.*, 2022). Recientes investigaciones son presentados en la Tabla I han estudiado la relación entre ambas enfermedades; reportando una asociación entre ellas.

Tabla I. Estudios que evalúan la asociación de diabetes con la enfermedad periodontal.

Autor, año de publicación y lugar	Diseño del estudio	Población/ Sexo/ Edad	Criterio para diagnóstico de diabetes	Criterio para diagnóstico de periodontitis	Conclusión
Lee <i>et al.</i> , 2019 - Korea	Transversal	80 diabéticos tipo 2 (40 con tratamiento y 40 sin tratamiento)	No registrado	CPI >3 mm	El riesgo de periodontitis activa fue 1,20 veces más alto en presencia de diabetes
Romano <i>et al.</i> , 2021 - Italia	Transversal	104 / M, F/> 40	Historia clínica	Criterios de la American Academy of Periodontology	Existe una fuerte conexión bidireccional entre la periodontitis y el control glucémico deficiente
Cairo <i>et al.</i> , 2022 - Italia	Transversal	133 diabéticos tipo 1 /M, F/ 18-81	Hemoglobina glicosilada	Índice de placa, sangrado al sondaje y profundidad	La infección periodontal puede tener efectos sistémicos en pacientes con DM tipo I
Isola, 2020 - Italia	Transversal	188 (93 con EP, 95 sin EP)	Hemoglobina glicosilada	Profundidad al sondaje e índice de placa	Evidencia de correlación positiva entre valores altos de hemoglobina glicosilada y enfermedad periodontal

M: Masculino, F: Femenino, EP: Enfermedad periodontal, CPI: Índice periodontal comunitario.

Efecto del tratamiento periodontal en los valores glucémicos en pacientes con diabetes mellitus. Diversos estudios observacionales han mostrado que la DM es uno de los factores de riesgo para el incremento de la severidad y progresión de la EP (Nascimento *et al.*, 2018; Stöhr *et al.*, 2021). En el sentido inverso, también se menciona que la EP podría ser un factor de riesgo para un deficiente control glucémico y promover las complicaciones diabéticas (Teshome & Yitayeh, 2017), aunque la vía que explica esta relación, aún no es del todo clara, los estudios realizados en humanos indican que los pacientes con EP tienen mayores concentraciones de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, la proteína C reactiva, la interleucina-6 y la interleucina -1b (Rapone *et al.*, 2021).

En base a ello, diversos autores han estudiado el impacto que tiene en los parámetros glucémicos la terapia periodontal que son presentados en la Tabla II, el cual consiste generalmente en el raspado y alisado de la superficie radicular del diente mediante métodos quirúrgicos y no quirúrgicos, con el fin de eliminar la biopelícula bacteriana y la placa mineralizada (Stanko & Holla, 2014).

EI-Makaky & Shalaby (2020) en un ensayo controlado aleatorizado evaluó los resultados clínicos y la respuesta metabólica de la terapia periodontal no quirúrgica en pacientes con EP y DM no controlada tipo 2, encontrando que tras un periodo de seguimiento de 3 meses los pacientes intervenidos demostraron resultados clínicos y metabólicos significativamente

Tabla II. Estudios que evalúan el impacto del tratamiento periodontal en el control glucémico en pacientes diabéticos con periodontitis.

Autor, año de publicación y lugar	Diseño del estudio	Población/ Sexo/ Edad promedio	intervención	Desenlace	Conclusión
Rapone <i>et al.</i> , 2021a - NR	Ensayo clínico aleatorizado	187 pacientes diabéticos Tipo 2 con periodontitis (93 recibió tratamiento periodontal, 94 grupo control) / M,F/ 56,4 ± 7,9	I: IHO + RAR C: Tratamiento retrasado	Hemoglobina glicosilada	El control deficiente de la glucemia estaba relacionado con la gravedad de la periodontitis.
Qureshi <i>et al.</i> , 2021 – Pakistan	Ensayo controlado aleatorizado	150 pacientes diabéticos Tipo 2 con periodontitis (Dividido en 3 grupos) / M,F/ 35-65 años	I1: RAR + Metronidazol + IHO. I2: RAR + IHO C: IHO + Tratamiento retrasado	Hemoglobina glicosilada	El raspado y alisado radicular mejoró el control glucémico de los pacientes con DM2 independientemente del uso de metronidazol.
Soi <i>et al.</i> , 2021 - NR	Ensayo controlado aleatorizado	44 pacientes diabéticos Tipo 2 con periodontitis (22 recibió tratamiento periodontal, 22 grupo control) / M,F/ 30-65 años	I: RAR + laserterapia C: RAR	-Azúcar en sangre -Glucosa plasmática en ayunas -Hemoglobina glicosilada	Tanto el RAR solo y el RAR con laserterapia mostraron una mejora en los parámetros glucémicos después de 3 y 6 meses. No hubo diferencias entre los grupos.
EI-Makaky & Shalaby, 2020- NR	Ensayo clínico aleatorizado simple ciego	88 pacientes diabéticos Tipo 2 con periodontitis (44 recibió tratamiento periodontal, 44 grupo control) / M,F/ 52,95 ± 6,52	I: RAR + IHO + terapia farmacológica C: Tratamiento retrasado	Hemoglobina glicosilada	La intervención mejoró significativamente los resultados metabólicos y periodontales.
Rapone <i>et al.</i> , 2021b - NR	Ensayo controlado aleatorizado	100 pacientes diabéticos Tipo 2 con periodontitis (50 recibió intervención, 50 grupo control) / M, F/ 40-74 años	I: RAR+IHO+ ozonoterapia C: IHO+RAR	Hemoglobina glicosilada	Hubo una disminución de la hemoglobina glicosilada independientemente de la técnica de tratamiento periodontal empleada
Tsobgny-Tsague <i>et al.</i> , 2018- Camerún	Ensayo controlado aleatorizado	34 pacientes diabéticos Tipo 2 mal controlados con periodontitis (17 recibió tratamiento periodontal, 17 grupo control) / M, F/ 51,4 ± 8,8	I: RAR+ yodopovidona al 10 % + enjuague bucal + IHO C: IHO + Tratamiento retrasado	Hemoglobina glicosilada	El tratamiento periodontal no quirúrgico mejoró el control glucémico con una reducción atribuible de 2,2 puntos de HbA1c

I: Intervención, C: Control, M: Masculino, F: Femenino, RAR: Raspado y alisado radicular, IHO: Instrucción de higiene oral, NR: No registrado.

mejores que los del grupo control. Biagio *et al.* (Rapone *et al.*, 2021) al evaluar el control glucémico y el estado inflamatorio en pacientes con DM tipo 2, después de la terapia periodontal tras un seguimiento de 6 meses, concluyó que la intervención mejoró los valores del control glucémico, y aunque hubo diferencias significativas de los valores de hemoglobina glicosilada antes y después de la intervención, la correlación fue débil. Similares resultados fueron encontrados por Bala & Kumari (2021) quien, tras estudiar el impacto del tratamiento periodontal y prostodóntico en pacientes con DM tipo 2, concluyó que el grupo intervenido presentó valores menores de hemoglobina glicosilada comparado con el grupo control.

Tanto la periodontitis como los valores glucémicos son de naturaleza multifactorial, además, las personas requieren una exposición prolongada a los factores de riesgo para presentar el desenlace, en ese lapso de tiempo los pacientes pueden estar expuestos a otros factores conocidos o no, que pueden influir en el resultado de las investigaciones. Las conclusiones de los ensayos clínicos que evalúan el efecto de la terapia periodontal en el control glucémico de pacientes con DM son diversas, y aunque la mayoría se inclina a un efecto benéfico, aún no llegan a un consenso único (Shah *et al.*, 2021); así por ejemplo, Engbretson *et al.* (2013) al evaluar en un ensayo clínico a 514 pacientes, concluyó que la terapia periodontal no quirúrgica no mejoró el control glucémico de los pacientes diabéticos tipo II; del mismo modo Shah *et al.* (2021) en un estudio de aleatorización mendeliana, con el fin de controlar los factores de confusión de estudios observacionales, analizó diversos biobancos genéticos de adultos europeos y asiáticos orientales, concluyendo que la periodontitis no se asoció con los rasgos glucémicos.

DISCUSIÓN

La presente revisión tuvo como propósito evaluar la evidencia actualizada disponible sobre la asociación entre la DM y la EP, encontrando una relación de dos vías entre ambas patologías.

Aunque diversos estudios han establecido ampliamente la asociación de la periodontitis con la diabetes, la relación causal es aún incierta, debido a que en su mayoría corresponden a investigaciones observacionales transversales; los cuales son susceptibles a factores de confusión como el estilo de vida, la

accesibilidad de la atención, la dieta, las condiciones socioeconómicas, entre otros; además de su dificultad para hacer inferencias de temporalidad, pues tanto la exposición como el desenlace se registran un solo momento (Alshihayb *et al.*, 2021; Shah *et al.*, 2021). En base a ello, en una revisión sistemática consideraron sólo estudios prospectivos longitudinales, reportando que la DM mal controlada incrementó la incidencia o el riesgo de aparición o progresión de la periodontitis en contraste con los no diabéticos o diabéticos controlados (Nascimento *et al.*, 2018). Del mismo modo Stöhr *et al.* (2021) y Guerreiro *et al.* (2014) al incluir en su revisión sistemática y meta-análisis sólo estudio de cohorte para establecer la incidencia de periodontitis en pacientes con DM encontró un mayor riesgo de éstos de presentar EP.

La mayoría de estudios que evaluaron el impacto del tratamiento periodontal en los valores de hemoglobina glicosilada evidenciaron una reducción significativa de este marcador glucémico (El-Makaky & Shalaby, 2020; Rapone *et al.*, 2021; Bala & Kumari, 2021; Qureshi *et al.*, 2021) esto es clínicamente relevante, pues una disminución en el nivel de hemoglobina glicosilada, por más limitada que sea, tiene un impacto favorable en la reducción del riesgo de complicaciones en pacientes diabéticos (Chen *et al.*, 2021) tal como se evidenció en un estudio de seguimiento de 10 años, sobre el control de la glucosa en pacientes con DM, en el que, una disminución de la hemoglobina glicosilada de 1 % se tradujo en la reducción del 35 % de riesgo de microangiopatía diabética, e incluso una disminución de 0,2 % de la media de hemoglobina glicosilada significó la reducción del 10 % de la mortalidad en estos pacientes (Holman *et al.*, 2008). En una reciente revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (Benrachadi *et al.*, 2019) los autores reportaron que la terapia periodontal contribuyó al control de la hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos con periodontitis. A similar conclusión llegó la investigación realizada por Chen *et al.* (2021), quienes reportaron que hubo un mejor control glucémico en los pacientes diabéticos con terapia periodontal, especialmente aquellos con un nivel de hemoglobina glicosilada inicial más alto.

Como se ha descrito, los valores glucémicos de los pacientes diabéticos tipo 2 periodontalmente comprometidos mejoraron luego del tratamiento de este último, a través del raspado y alisado de la superficie radicular del diente; en ese sentido, algunos ensayos clínicos evaluaron el impacto de terapias adicionales como la prescripción del metronidazol (Qureshi *et al.*,

2021), el uso de terapia laser (Soi *et al.*, 2021) y ozonoterapia (Rapone *et al.*, 2020) no encontrando diferencias significativas en los valores de hemoglobina glicosilada con la aplicación de la terapia de raspado y alisado radicular comotratamiento periodontal único, el cual tuvo un impacto positivo en el control glucémico.

Respecto a la relación bidireccional de la DM y la EP, las investigaciones realizadas por Stöhr *et al.* (2021), reportaron una asociación bidireccional entre ellas; coincidiendo estos resultados con los descritos por Romano *et al.* (2021) quienes reportaron una fuerte conexión de dos vías entre estas enfermedades, siendo la carga inflamatoria el predictor más fuerte.

CONCLUSIÓN

Esta revisión bibliográfica permitió conocer la relación entre la DM y la enfermedad periodontal encontrándose la existencia de una asociación bidireccional entre ambas patologías, conectadas principalmente por las condiciones inflamatorias de ambas. Sin embargo, los estudios existentes con una adecuada metodología que considere las características de temporalidad y control de los factores de confusión son aún escasos.

SALAZAR V. M.; CHÁVEZ, C. D. M. & CARRANZA, S. K. M. Update on the bidirectional relationship between diabetes mellitus and periodontal disease. *Int. J. Odontostomat.*, 16(2):293-299, 2022.

ABSTRACT: Diabetes mellitus and periodontal disease are pathologies with a high prevalence in the population, and their frequency is increasing. Both present common mechanisms of progression and manifest themselves in terms of comorbidity. The aim of this review was to explain the mechanisms of two-way association between diabetes mellitus and periodontal disease. For this purpose, a systematic search of the information in PubMed databases was developed, ScienceDirect, Scopus and EBSCO of the last three years and selected those in English that included the pathways of association between diabetes mellitus and periodontal disease or viceversa in a unidirectional or bidirectional manner. Diabetes mellitus corresponds to a metabolic disorder, which is characterized by a hyperglycemia product of the defect in the production or action of insulin, or both. In recent times, emphasis has been placed on the influence of the periodontal condition on the glycemic control of diabetic patients. This review concluded that there is a bidirectional association of diabe-

tes mellitus and periodontal disease, as well as the existence of limitations of studies to explain this relationship in terms of causality.

KEY WORDS: diabetes mellitus, hyperglycemia, periodontitis, periodontal treatment, glycosylated hemoglobin.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-Haddad, A.; Hassona, Y.; Silawi, A. & Al Kayed.; A. A narrative review of Diabetes mellitus: An update for dentists. *Saudi J. Oral Sci.*, 8(1):2-8, 2021.
- Alqerban, A. Levels of proinflammatory chemokines and advanced glycation end products in patients with type-2 diabetes mellitus undergoing fixed orthodontic treatment. *Angle Orthod.*, 91(1):105-10, 2021.
- Alshihayb, T. S.; Kaye, E. A.; Zhao, Y.; Leone, C. W. & Heaton, B. A quantitative bias analysis to assess the impact of unmeasured confounding on associations between diabetes and periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 48(1):51-60, 2021.
- Altıngöz, S. M.; Kurgan, S.; Önder, C.; Serdar, M. A.; Ünlütürk, U.; Uyanık, M.; Bas, kal, N.; Tatakis, D. N. & Günhan, M. Salivary and serum oxidative stress biomarkers and advanced glycation end products in periodontitis patients with or without diabetes: A cross-sectional study. *J. Periodontol.*, 92(9):1274-85, 2021.
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*, 44(Suppl. 1):S15-33, 2021a.
- American Diabetes Association. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*, 44(Suppl. 1):S40-52, 2021b.
- Asthana, G. & Chhina, S. Interplay between Periodontal Disease and diabetes mellitus. *Indian J. Med. Spec.*, 12(3):122, 2021.
- Bala, S. & Kumari, R. Assessment of effect of periodontal and prosthodontic therapy on glycemic control in patients with diabetes. *J. Pharm. Bioallied Sci.*, 13(Suppl. 2):S1561, 2021.
- Bascones-Martínez, A.; Muñoz-Corcuera, M. & Bascones-Ilundain, J. Diabetes y periodontitis: una relación bidireccional. *Med. Clin. (Barc.)*, 145(1):31-5, 2014.
- Benrachadi, L.; Saleh, Z. M. & Bouziane, A. The impact of periodontal therapy on the diabetes control: A systematic review. *Presse Med.*, 48:4-18, 2019.
- Cairo, F.; Dicembrini, I.; Serni, L.; Nieri, M.; Bettarini, G. & Caliri, M. Periodontitis predicts HbA1c levels and glucose variability in type 1 diabetic patients: the PARODIA Florence Project study. *Clin. Oral Investig.*, 26(4):3585-91, 2022.
- Chen, Y. F.; Zhan, Q.; Wu, C. Z.; Yuan, Y. H.; Chen, W.; Yu, F. Y.; Li, Y. & Li, L. J. Baseline HbA1c level influences the effect of periodontal therapy on glycemic control in people with type 2 diabetes and periodontitis: a systematic review on randomized controlled trials. *Diabetes Ther.*, 12(5):1249-78, 2021.
- El-Makaky, Y. & Shalaby, H. K. The effects of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in diabetic patients: A randomized controlled trial. *Oral Dis.*, 26(4):822-9, 2020.
- Engelbretson, S. P.; Hyman, L. G.; Michalowicz, B. S.; Schoenfeld, E. R.; Gelato, M. C.; Hou, W.; Seaquist, E. R.; Reddy, M. S.; Lewis, C. E.; Oates, T. W.; *et al.* The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *JAMA*, 310(23):2523-32, 2013.

- Genco, R. J. & Borgnakke, W. S. Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies. *Periodontol.*, 83(1):40-5, 2020.
- Harrison, C.; Fortin, M.; van den Akker, M.; Mair, F.; Calderon-Larranaga, A.; Boland, F.; Wallace, E.; Jani, B. & Smith, S. Comorbidity versus multimorbidity: Why it matters. *J. Comorb.*, 11:2633556521993993, 2021.
- Hasturk, H. Inflammation and periodontal regeneration. *Dent. Clin. North Am.*, 66(1):39-51, 2022.
- Holman, R. R.; Paul, S. K.; Bethel, M. A.; Matthews, D. R. & Neil, H. A. W. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 359(15):1577-89, 2008.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels, International Diabetes Federation, 2021. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org>
- Isola, G.; Matarese, G.; Ramaglia, L.; Pedullà, E.; Rapisarda, E. & Iorio-Siciliano, V. Association between periodontitis and glycosylated haemoglobin before diabetes onset: a cross-sectional study. *Clin. Oral Investig.*, 24(8):2799-808, 2020.
- Jiao J.; Jing W.; Si, Y.; Feng, X.; Tai, B.; Hu, D.; Lin, H.; Wang, B.; Wang, C.; Zheng, S.; et al. The prevalence and severity of periodontal disease in Mainland China: Data from the Fourth National Oral Health Survey (2015-2016). *J. Clin. Periodontol.*, 48(2):168-79, 2021.
- Kabisch, S.; Hedemann, O. S. & Pfeiffer, A. F. H. Periodontitis, age-related diseases and diabetes in an endocrinological outpatient setting (PARADIES): a cross-sectional analysis on predictive factors for periodontitis in a German outpatient facility. *Acta Diabetol.*, 59(5):675-686, 2022.
- Lee, J. H.; Kim, D. H.; Nam, B. R. & Jeong, S. N. Association between diabetes mellitus and active periodontitis in Korean adults from Korea National Health and Nutrition Examination Surveys 2010–2015. *Oral Biol. Res.*, 43(3):202-9, 2019.
- Luong, A.; Tawfik, A. N.; Islamoglu, H.; Gobriel, H. S.; Ali, N.; Ansari, P.; Shah, R.; Hung, T.; Patel, T.; Henson, B.; et al. Periodontitis and diabetes mellitus co-morbidity: A molecular dialogue. *J. Oral Biosci.*, 63(4):360-9, 2021.
- Nascimento, G. G.; Leite, F. R. M.; Vestergaard, P.; Scheutz, F. & López, R. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol.*, 55(7):653-67, 2018.
- Nguyen, A. T. M.; Akhter, R.; Garde, S.; Scott, C.; Twigg, S. M.; Colagiuri, S.; Ajwani, S. & Eberhard, J. The association of periodontal disease with the complications of diabetes mellitus. A systematic review. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 165:108244, 2020.
- Polak, D.; Sanui, T.; Nishimura, F. & Shapira, L. Diabetes as a risk factor for periodontal disease-plausible mechanisms. *Periodontol.* 2000, 83(1):46-58, 2020.
- Qureshi, A.; Bokhari, S. A. H.; Haque, Z.; Baloch, A. A. & Zaheer, S. Clinical efficacy of scaling and root planing with and without metronidazole on glycemic control: three-arm randomized controlled trial. *BMC Oral Health*, 21(1):253, 2021.
- Rapone, B.; Ferrara, E.; Corsalini, M.; Converti, I.; Grassi, F. R.; Santacroce, L.; Topi, S.; Gnoni, A.; Scacco, S.; Scarano, A.; et al. The effect of gaseous ozone therapy in conjunction with periodontal treatment on glycosylated hemoglobin level in subjects with type 2 diabetes mellitus: an unmasked randomized controlled trial. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 17(15):5467, 2020.
- Rapone, B.; Ferrara, E.; Corsalini, M.; Qorri, E.; Converti, I.; Lorusso, F.; Delvecchio, M.; Gnoni, A.; Scacco, S. & Scarano, A. Inflammatory status and glycemic control level of patients with type 2 diabetes and periodontitis: a randomized clinical trial. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 18(6):3018, 2021.
- Riddle, M. C.; Cefalu, W. T.; Evans, P. H.; Gerstein, H. C.; Nauck, M. A.; Oh, W. K.; Rothberg, A. E.; le Roux, C. W.; Rubino, F.; Schauer P.; et al. Consensus report: Definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabet Med.*, 44(10):2438-44, 2021.
- Romano F.; Perotto S.; Mohamed SEO.; Bernardi S.; Giraudi M.; Caropreso P.; et al. Bidirectional association between metabolic control in type-2 diabetes mellitus and periodontitis inflammatory burden: a cross-sectional study in an Italian population. *J. Clin. Med.*, 10(8):1787, 2021.
- Shah, P. D.; Schooling, C. M. & Borrell, L. N. Impact of liability to periodontitis on glycemic control and type II diabetes risk: a Mendelian randomization study. *Front. Genet.*, 12:767577, 2021.
- Soi, S.; Bains, V. K.; Srivastava, R. & Madan, R. Comparative evaluation of improvement in periodontal and glycemic health status of type 2 diabetes mellitus patients after scaling and root planing with or without adjunctive use of diode laser. *Lasers Med. Sci.*, 36(6):1307-15, 2021.
- Stanko, P. & Holla, L. I. Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. A review. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, 158(1):35-8, 2014.
- Stöhr, J.; Barbaresco, J.; Neuenschwander, M. & Schlesinger, S. Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci. Rep.*, 11(1):13686, 2021.
- Teshome, A. & Yitayeh, A. The effect of periodontal therapy on glycemic control and fasting plasma glucose level in type 2 diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 17(1):31, 2016.
- 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. Effects of nonsurgical periodontal treatment on glycosylated haemoglobin on type 2 diabetes patients (PARODIA 1 study): a randomized controlled trial in a sub-Saharan Africa population. *BMC Oral Health*, 18(1):28, 2018.
- Vlassara, H. & Uribarri, J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? *Curr. Diab. Rep.*, 14(1):453, 2014.
- Zhang, X.; Wang, M.; Wang, X.; Qu, H.; Zhang, R.; Gu, J.; Wu, Y.; Ni, T.; Tang, W. & Li, Q. Relationship between periodontitis and microangiopathy in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J. Periodontal Res.*, 56(6):1019-27, 2021.

Dirección para correspondencia
Melissa Salazar Villavicencio
Universidad Científica del Sur
Carr. Panamericana Sur 19
Lima
PERÚ

E-mail: melissasalazars118@gmail.com