

DIABETES Y ENFERMEDADES PERIODONTALES: SU ASOCIACIÓN BIDIRECCIONAL Y SUS IMPLICACIONES.

EDUARDO MONTERO, PHOEBUS MADIANOS, DAVID HERRERA.

Eduardo Montero. Grupo de Investigación ETEP (Etiología y Terapéutica de Enfermedades Periodontales), Universidad Complutense, Madrid, España.

Phoebus Madianos. Facultad de Odontología, Universidad Nacional y Kapodistriaca de Atenas, Atenas, Grecia.

David Herrera. Grupo de Investigación ETEP (Etiología y Terapéutica de Enfermedades Periodontales), Universidad Complutense, Madrid, España.

RESUMEN

LA DIABETES MELLITUS (DM) y la periodontitis son enfermedades comunes, complejas y crónicas con una relación bidireccional establecida. La DM mal controlada está asociada a una mayor prevalencia y gravedad de la periodontitis y es aceptada como un factor de riesgo real para la aparición y la progresión de la periodontitis. Por otra parte, existe evidencia creciente de que las patologías infecciosas crónicas, como la periodontitis, pueden aumentar el riesgo de desarrollar DM y comprometer el control glucémico en personas afectadas por DM. Asimismo, el tratamiento periodontal no quirúrgico puede mejorar el control glucémico en pacientes con DM. Por ello, esta asociación bidireccional puede tener implicaciones relevantes para los profesionales sanitarios, los pacientes con DM y periodontitis y para la población en general. Debido a estas implicaciones, los profesionales odontológicos pueden desempeñar un papel importante en el manejo de los pacientes con DM, no sólo realizando tratamientos periodontales en pacientes con DM, sino también ayudando a identificar a pacientes con DM no diagnosticada o con alto riesgo de desarrollarla, por medio del uso de las herramientas de cribado apropiadas. El objetivo de la presente revisión narrativa ha sido (1) abordar las relaciones mecánicas que han sido propuestas como base para la relación entre periodontitis y DM; (2) comunicar la evidencia epidemiológica procedente de estudios transversales y longitudinales; y (3) describir el impacto del tratamiento periodontal en el control de la DM. Se proponen recomendaciones para los profesionales de la medicina y la odontología, así como recomendaciones para los pacientes/el público.

Correspondencia a:

Eduardo Montero
eduardomonterosolis@ucm.es



Eduardo Montero



Phoebus Madianos



David Herrera

INTRODUCCIÓN

¿Qué es la diabetes mellitus?

La diabetes mellitus (DM) constituye un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, asociadas a defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas. La hiperglucemia crónica está asociada a daños, disfunción y/o fracaso de diferentes órganos, entre los que se incluyen los ojos, nervios, riñones, corazón o vasos sanguíneos.

Normalmente se establece un diagnóstico de DM cuando el nivel de glucosa plasmática en ayunas (GPA) es de ≥ 126 mg/dl o si la hemoglobina glucosilada (HbA1c) alcanza un valor de $\geq 6,5\%$ (American Diabetes Association 2003, American Diabetes Association 2013).

A continuación, se presenta una clasificación de los cuadros y las categorías de riesgo existentes dentro de la DM:

- **La DM tipo 1** normalmente se presenta en personas jóvenes delgadas, con sintomatología aguda, acompañada de cetosis y pérdida de peso. En el 90% de los casos hay presencia de marcadores autoinmunes órgano-específicos (por ejemplo, anti-GAD [anticuerpos frente a la enzima glutamato decarboxilasa] o ICA [anticuerpos frente a las células de los islotes pancreáticos]). También existe una forma idiopática, sin biomarcadores inmunitarios, en grupos étnicos africanos y asiáticos.
- **La DM tipo 2** tiene una aparición asintomática y no presenta cetosis ni agregación familiar. Está asociada a sobrepeso u obesidad y se caracteriza por un déficit de secreción de insulina y la resistencia a su acción. No hay evidencia de marcadores genéticos.
- **La DM gestacional** y **la DM en el embarazo** se definen como una alteración del metabolismo de la glucosa, detectada durante el embarazo, en mujeres previamente sanas (United Nations 2013)
- **Otros tipos de diabetes** incluyen aquellos asociados a defectos genéticos (bien en la función de las células beta, bien en la acción de la insulina), enfermedades endocrinológicas (inducidas por fármacos o infección), enfermedades pancreáticas exocrinas o cuadros inducidos por razones genéticas o inmunitarias, incluyendo la diabetes tipo LADA (*diabetes autoinmune latente del adulto, latent autoimmune diabetes of adult*) o MODY (*diabetes del adulto de aparición juvenil, maturity onset diabetes of the young*).

¿Cuánta importancia tiene la diabetes mellitus?

Prevalencia a nivel mundial

Según el Atlas de la Diabetes de la IDF (International Diabetes Federation 2015), la prevalencia global de diabetes en adultos (20-79 años) es de 8,8% (7,2-11,4%), y se calcula que aumentará hasta 10,4% (8,5-13,5%) en 2040. Esto equivale a 415 millones de adultos diabéticos en 2015 y previsión de 642 millones en 2040. La hiperglucemia en el embarazo (20-49 años) afecta a un 16,2% de nacimientos sanos y la tolerancia alterada a la glucosa (20-79 años) presenta una prevalencia global de 6,7%. La diabetes tipo 1 (0-14 años) afecta a 542.000 personas, con un incremento anual de 86.000.

La información procedente de España, gracias al excelente estudio di@bet.es (Soriguer et al. 2012), calculó una prevalencia total de DM tipo 2 de 13,79%, con un 7,78% de DM diagnosticada y un 6,01% de DM desconocida.

Coste humano: complicaciones

El Atlas de la Diabetes de la IDF ha calculado un número de cinco millones de muertes causadas por diabetes en 2015 (International Diabetes Federation 2015). Pero, en términos de coste humano, la relevancia de la DM está basada en la importancia de las complicaciones asociadas.

La DM está asociada a complicaciones frecuentes, que han sido resumidas clásicamente en forma de retinopatías, nefropatías, neuropatías periféricas y autonómicas y enfermedades cardiovasculares (incluyendo hipertensión y alteraciones del metabolismo lipídico). Estas complicaciones se describen brevemente a continuación:

- Debido a la hiperglucemia, la DM puede afectar a los pequeños vasos sanguíneos (arteriolas, vénulas y capilares), fenómeno conocido como microangiopatía diabética (MAD), y es responsable de retinopatías, nefropatía diabética e incluso neuropatía diabética. Entre las complicaciones microvasculares, la nefropatía diabética tiene la mayor relevancia clínica y es la principal causa de la patología renal crónica.
- La neuropatía diabética puede afectar tanto al sistema nervioso periférico como al autónomo, y es un cuadro relacionado directamente con la hiperglucemia. La neuropatía diabética autónoma tiene implicaciones clínicas relevantes, ya que puede afectar a múltiples órganos (ojos, glándulas sudoríparas, vejiga urinaria, órganos sexuales, esófago, sistema gastrointestinal, sistema cardiovascular, etc.).
- Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las complicaciones más relevantes de la DM, y están asociadas normalmente a arterioesclerosis coronaria. El infarto de miocardio es entre 3 y 5 veces más frecuente en diabéticos. El efecto sinérgico con otros factores de riesgo, incluyendo la obesidad, dislipidemia o hipertensión, es muy relevante, conduciendo al concepto del síndrome metabólico.
- La patología vascular periférica puede presentar una aparición muy temprana en las personas diabéticas y es uno de los principales factores de riesgo para el pie diabético. Las complicaciones dérmicas incluyen la dermatopatía diabética o *necrobiosis lipoidica diabetorum*.
- En los últimos años, las enfermedades periodontales también han sido consideradas una complicación relevante de la diabetes (Loe 1993), y este punto va a ser debatido en el presente trabajo.

Coste económico

Según la IDF Diabetes (International Diabetes Federation 2015), el gasto sanitario debido a la diabetes en adultos ascendió a 673 billones de dólares americanos en 2015, lo que representa un 12% del gasto sanitario global.

En el caso de España, se ha calculado que el coste directo total anual asciende a 5,1 billones de euros, dedicándose 1,5 billones de euros adicionales a los costes indirectos derivados del manejo de sus complicaciones (Lopez-Bastida et al. 2013).

VÍNCULOS MECANÍSTICOS ENTRE ENFERMEDADES PERIODONTALES Y DIABETES

Mecanismos subyacentes al efecto de la DM sobre la periodontitis

Microbiota periodontal

Aunque los estudios iniciales sugirieron la existencia de perfiles microbianos subgingivales específicos (Zambon et al. 1988), no parece que la flora microbiana de las personas diabéticas difiera de la de las personas sanas (Yuan et al. 2001, Lalla et al. 2006b, Ebersole et al. 2008). Aun así, esta conclusión procede de estudios basados principalmente en métodos convencionales, como la hibridación ADN-ADN "en tablero de ajedrez" (técnica *checkerboard*) y la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), y no en la evaluación de toda la comunidad bacteriana. Estudios recientes basados en pirosecuenciación de alto rendimiento de 16S rADN han detectado que las personas con y sin DM alojaban bacterias en varios niveles taxonómicos con prevalencias y cantidades significativamente diferentes; siendo ciertos géneros más prevalentes en pacientes diabéticos con encías sanas (género *Neisseria*), o en pacientes diabéticos con periodontitis (*Tannerella forsythia*) que en sus homólogos no diabéticos (Casarin et al. 2013, Zhou et al. 2013).

Citoquinas y metaloproteinasas de la matriz (MMP)

La inflamación es una característica fundamental tanto en la diabetes como en las enfermedades periodontales, y los procesos inflamatorios están aumentados en los tejidos periodontales de los pacientes diabéticos. Tanto la DM tipo 1 como 2 están asociadas a niveles elevados de mediadores inflamatorios como la interleucina (IL)-1 β y la prostaglandina E2 (PGE₂) en el fluido crevicular gingival (FCG) en comparación con los pacientes control no diabéticos emparejados con respecto a la gravedad de la periodontitis (Salvi et al. 1997, Engebretson et al. 2004, Mohamed et al. 2015).

Los estudios en animales sobre ratones diabéticos corroboran estos resultados y recalcan el papel del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en la respuesta inmunitaria aumentada a las bacterias periodontales (Graves et al. 2004, Liu et al. 2006). Recientemente se ha estudiado la concentración de un amplio panel de citoquinas en el FCG de localizaciones sanas y patológicas en personas con DM tipo 2 no controlada y personas no diabéticas (Duarte et al. 2014). Se encontraron concentraciones más elevadas de TNF- α , factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos α , IL-6 e IL-12 en las localizaciones sanas y patológicas de los pacientes diabéticos, lo que indicaría que los niveles más elevados de mediadores proinflamatorios podrían explicar parcialmente la mayor susceptibilidad de los pacientes con DM a la destrucción periodontal.

Se ha especulado con que las alteraciones relacionadas con la DM en los niveles creviculares de las MMP y/o sus inhibidores pueden ser una parte del mecanismo a través del cual la diabetes afecta a la salud periodontal. No obstante, no se detectaron diferencias en MMP-8, MMP-13 y el inhibidor tisular de MMP-1 entre personas sin enfermedades sistémicas y pacientes con DM tipo 2 con periodontitis, gingivitis o salud periodontal (Kardesler et al. 2010). Los datos obtenidos de biopsias de tejidos gingivales/periodontales presentan datos contradictorios (Kumar et al. 2006, Hardy et al. 2012).

Homeostasia del hueso alveolar

El ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL) es responsable de estimular la diferenciación osteoclástica y la reabsorción ósea. RANKL puede ser bloqueado por osteoprotegerina (OPG), previniendo así sus potenciales efectos nocivos. En personas con periodontitis, la presencia de RANKL está aumentada mientras que la de OPG está reducida, lo que se traduce en una ratio RANKL/OPG aumentada (Belibasakis y Bostanci 2012)). Varios estudios han demostrado que la ratio RANKL/OPG es mayor en diabéticos mal controlados con periodontitis que en diabéticos bien controlados o personas no diabéticas con un estado periodontal similar (Santos et al. 2010, Ribeiro et al. 2011).

Productos de la glicación avanzada (AGE)

Los AGE son los productos resultantes tras la glicación no enzimática y oxidación de proteínas y lípidos, y se acumulan en plasma y tejidos. Unos niveles elevados de glucosa en sangre conducen a un acúmulo excesivo de AGE en suero, células y tejidos, entre los que se incluyen el tejido gingival y el periodonto (Schmidt et al. 1996). La unión de los AGE a sus receptores en las superficies celulares, RAGE, activan la liberación de citoquinas proinflamatorias en las células del hospedador como los monocitos y las células endoteliales (Lalla et al. 2001), fenómeno reconocido como una de las principales causas de las complicaciones diabéticas (Sorci et al. 2013). El bloqueo de los RAGEs suprimió de forma significativa la pérdida de hueso alveolar en ratones diabéticos infectados con patógenos periodontales (Lalla et al. 2000), lo que indica que la interacción AGE-RAGE puede conducir a una respuesta inflamatoria exacerbada que contribuye a la destrucción de los tejidos periodontales. Aparte de la diabetes, la inflamación periodontal por sí misma conduce al acúmulo de AGE en los tejidos periodontales, demostrando una interacción entre la diabetes y la periodontitis (Chang et al. 2013, Zizzi et al. 2013).

Especies reactivas de oxígeno (ROS)

Las ROS incluyen radicales libres (por ejemplo, superóxido O_2^- y radicales hidroxilos OH^-), especies no radicales del oxígeno [por ejemplo, peróxido de hidrógeno (H_2O_2)], y lípidos reactivos que son generados por funciones celulares fisiológicas como la fagocitosis de los neutrófilos. En los pacientes diabéticos, los leucocitos liberan grandes cantidades de ROS en comparación con las personas sin enfermedades sistémicas. Se piensa que tienen un papel importante dentro de las complicaciones microvasculares (Devaraj y Jialal 2000, Gorudko et al. 2012). El incremento de la permeabilidad vascular causado por la hiperglucemia y los daños microvasculares inducidos por los leucocitos puede contribuir a la destrucción de los tejidos periodontales en la diabetes (Sima et al. 2010, Gyurko et al. 2006).

Mecanismos subyacentes al efecto de la periodontitis sobre la DM

Microbiota periodontal

No se ha investigado en profundidad si el perfil microbiano subgingival tiene algún impacto sobre la diabetes o el control glucémico. Sólo un estudio japonés, en el que pacientes con periodontitis crónica y DM tipo 2 fueron sometidos a tratamiento periodontal, ha abordado este asunto (Makiura et al. 2008). Tras el tratamiento, se observó que se detectaba *Porphyromonas gingivalis*, especialmente la cepa con fimbrias tipo II, con más frecuencia en las personas con valores de HbA1c aumentados que en aquellos con valores inferiores a los de la exploración inicial. Estos resultados indican que la presencia de *P. gingivalis* podría influir en el control glucémico en pacientes con periodontitis y DM.

Factores inflamatorios y estrés oxidativo

La periodontitis está asociada a niveles elevados de mediadores proinflamatorios y protrombóticos en suero, como la proteína C-reactiva (PCR), TNF- α e IL-6 (Paraskevas et al. 2008, Kebschull et al. 2010), y en la actualidad se considera que la desregulación de las reservas periféricas de citoquinas es un factor patogénico central dentro de la diabetes (Kolb y Mandrup-Poulsen 2010). Por tanto, es posible que la inflamación sistémica asociada a la respuesta inflamatoria local inducida por la microbiota periodontal conduzca a resistencia a la insulina. Por ejemplo, se sabe que TNF- α , elevado en el plasma de pacientes con periodontitis (Engelbreton et al. 2007), promueve la resistencia a la insulina interfiriendo con la señalización insulínica (Abbatecola et al. 2004, Gupta et al. 2005). Asimismo, se ha demostrado que la periodontitis agrava el fracaso de las células β pancreáticas en ratones diabéticos (Liu y Zhang 2016).

El estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial también han sido presentados como factores compartidos en la patogénesis de la periodontitis y la DM, ya que los marcadores bioquímicos del estrés oxidativo sistémico están elevados en ambas enfermedades (Bullon et al. 2009, Bullon et al. 2014). Asimismo, se ha establecido una correlación positiva entre estos marcadores y el valor de PCR en pacientes con periodontitis (D’Aiuto et al. 2010). No obstante, aunque éstos son datos longitudinales procedentes de estudios epidemiológicos, existe poca evidencia sobre los mecanismos exactos que explican cómo la periodontitis puede influir en los procesos patológicos de la DM. Las diferentes vías propuestas para ligar diabetes y periodontitis están ilustradas en la Figura. 1.

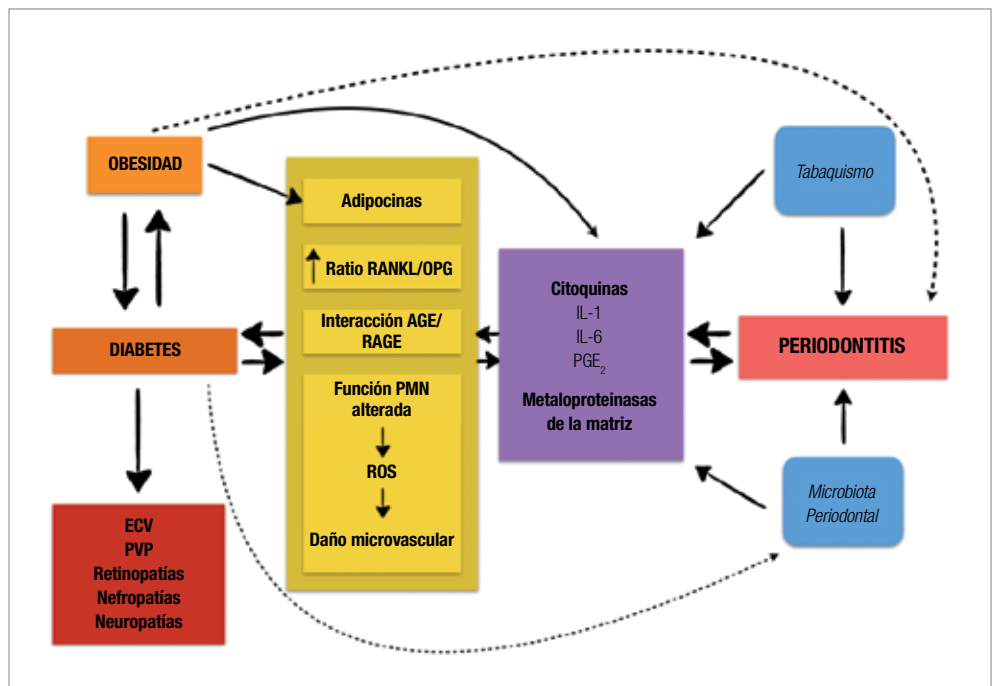


Figura 1. Representación esquemática de la dirección bidireccional entre diabetes y periodontitis. Parcialmente adaptado de Preshaw et al. (2012).

Tabla 1. Estudios seleccionados que han evaluado la diabetes mellitus como factor de exposición para la periodontitis.

Referencia	Diseño de estudio	Tipo de DM	Muestra	Resultados
(Hugoson et al. 1989)	Caso-control	Tipo 1	154 personas diabéticas y 77 no diabéticas	Las personas con DM de larga evolución presentaban mayor gravedad de la periodontitis, tanto en POA como PI
(Shlossman et al. 1990)	Transversal	Tipo 2	3219 indios Pima	El valor medio de PI y POA era más alto en DM, en todos los grupos de edad
(Nelson et al. 1990)	Estudio prospectivo	Tipo 2	701 indios Pima fueron evaluados de manera longitudinal	DM predecía una mayor incidencia de periodontitis (RR = 2,6)
(Emrich et al. 1991)	Transversal	Tipo 2	1342 indios Pima	Se identificaron DM, edad y cálculo como indicadores de riesgo (OR = 2,8 de sufrir periodontitis)
(Oliver & Tervonen 1993)	Caso-control	Tipos 1 y 2	114 pacientes diabéticos	PI y pérdida dentaria comparable en los grupos. Prevalencia mayor de localizaciones con PS \geq 4 mm en DM
(Thorstensson & Hugoson 1993)	Caso-control	Tipo 1	83 pacientes con DM y 99 controles	Los pacientes con DM presentaban más PS \geq 6 mm y POA más extensa
(Bridges et al. 1996)	Caso-control	No especificado	233 hombres (118 diabéticos 115 no diabéticos)	PS y PI significativamente más elevadas en DM
(Lalla et al. 2007b)	Caso-control	Tipos 1 y 2	350 niños y adolescentes con DM, 350 controles	Los niños con DM presentaban significativamente más inflamación gingival y un número mayor de dientes con PI
(Hodge et al. 2012)	Caso-control	Tipo 1	34 pacientes con DM bien controlada, 169 con DM mal controlada y 112 controles no diabéticos	Prevalencia de periodontitis mayor en todos los sujetos con DM. Las OR de sufrir periodontitis en los grupos bien y mal controlados fueron 1,35 y 1,58, respectivamente

DM, diabetes mellitus; POA, pérdida ósea alveolar; PI, pérdida de inserción; OR, odds ratio; RR, riesgo relativo; PS, profundidad de sondaje.

EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA

Evidencia sobre la DM como factor de riesgo para la periodontitis

El papel de la DM como un factor de riesgo de la periodontitis se lleva debatiendo desde hace décadas. Numerosos estudios (Tabla 1) han identificado una mayor prevalencia y gravedad de la periodontitis en pacientes con DM tipo 1, especialmente en personas diabéticas desde hace mucho tiempo y un control metabólico pobre (Hugoson et al. 1989, Oliver y Tervonen 1993, Thorstensson y Hugoson 1993, Lalla et al. 2007a, Hodge et al. 2012). En el caso de la DM tipo 2, la evidencia es aún mayor, especialmente en ciertos subgrupos, como los afroamericanos o los indios pima, que presentan una prevalencia extremadamente alta de DM tipo 2 (Fernandes et al. 2009, Bandyopadhyay et al. 2010, Shlossman et al. 1990, Nelson et al. 1990, Emrich et al. 1991, Bridges et al. 1996). Un hecho de especial relevancia es que los estudios longitudinales han demostrado de forma clara que la DM precede a la periodontitis, un dato que respalda la relación causal (Nelson et al. 1990, Bandyopadhyay et al. 2010), y que un peor control glucémico conduce a un mayor riesgo de pérdida ósea alveolar y progresión de la periodontitis (Taylor et al. 1998). No obstante, habría que subrayar que la asociación entre DM y periodontitis sólo se limita a los casos con DM mal controlada, ya que ni la DM bien controlada ni la prediabetes han sido relacionadas con una mayor prevalencia o gravedad de la periodontitis (Kowall et al. 2015, Garcia et al. 2015).

En las Figuras. 2, 3 y 4 se presenta la evaluación clínica y radiográfica de un paciente con DM tipo 2 (caso clínico 1) con control metabólico deficiente y periodontitis.



Figura 3.
Caso clínico 1: Ficha periodontal. Obsérvese la pérdida de inserción y la presencia de bolsas profundas, así como de supuración, en ciertas localizaciones.

Figura 2.
Caso clínico 1: Vista general y sextantes posteriores de un paciente varón de 40 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 mal controlada y periodontitis crónica moderada generalizada y localmente grave.

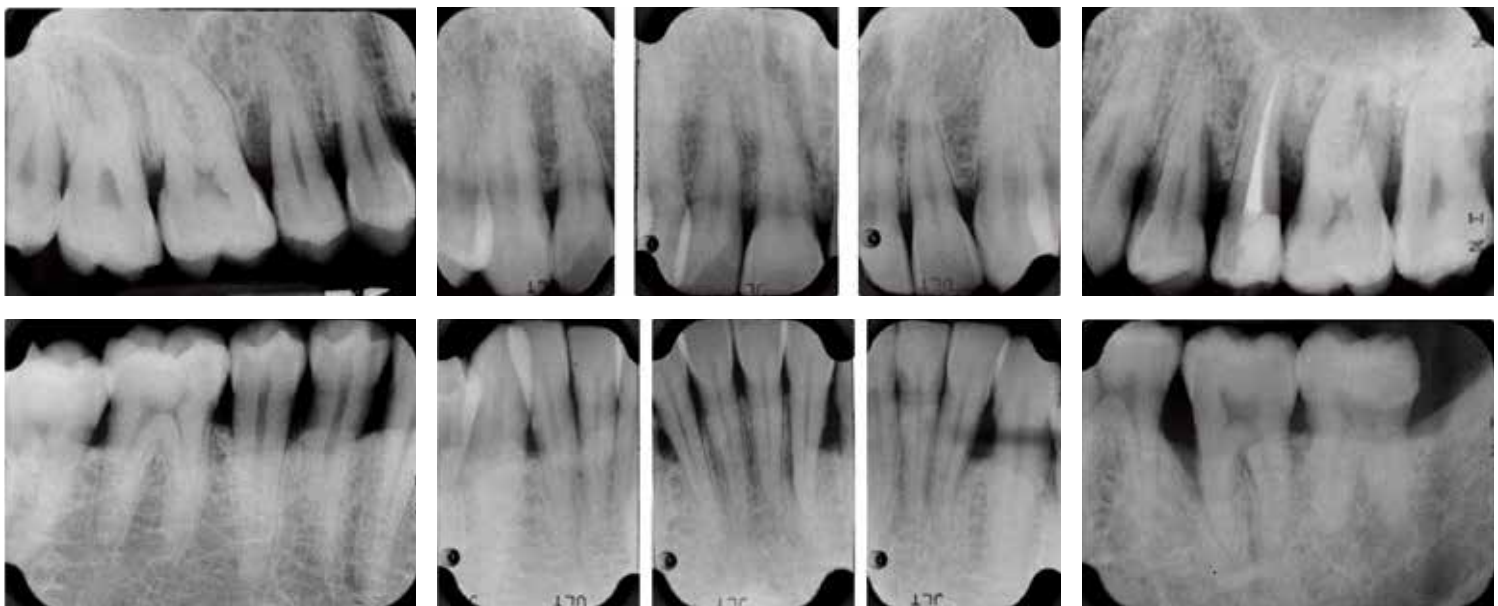


Figura 4.
Caso clínico 1: Radiografías periapicales. Obsérvese la presencia de varios defectos intraóseos.

Los estudios realizados en niños y adolescentes con DM tipo 1 o 2 han documentado en ellos una inflamación gingival más pronunciada y mayor pérdida de nivel de inserción clínica (CAL) que en los controles emparejados con ellos (Lalla et al. 2006a), estableciendo la edad de aparición de las manifestaciones de la DM en el periodonto a partir de los 6 años de edad (Lalla et al. 2007a). Presentamos un caso (caso clínico 2) que muestra el estado periodontal de una adolescente con DM tipo 1 y un control metabólico pobre (Figuras 5, 6 y 7).

El metaanálisis de los estudios transversales y longitudinales indicó una pérdida media de CAL significativamente más elevada, de 1 mm (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,15-1,84) y una mayor profundidad de sondaje (PS) media, de 0,46 mm (0,01-0,091) en pacientes con DM tipo 2 que en las personas control (Chavarry et al. 2009).



Figura 5. Caso clínico 2: Vista general de una paciente de 18 años de edad, con diabetes mellitus tipo 1 y periodontitis grave agresiva. Cortesía de la Dra. Estefanía Laguna.



Figura 6. Caso clínico 2: Ficha periodontal de la paciente.

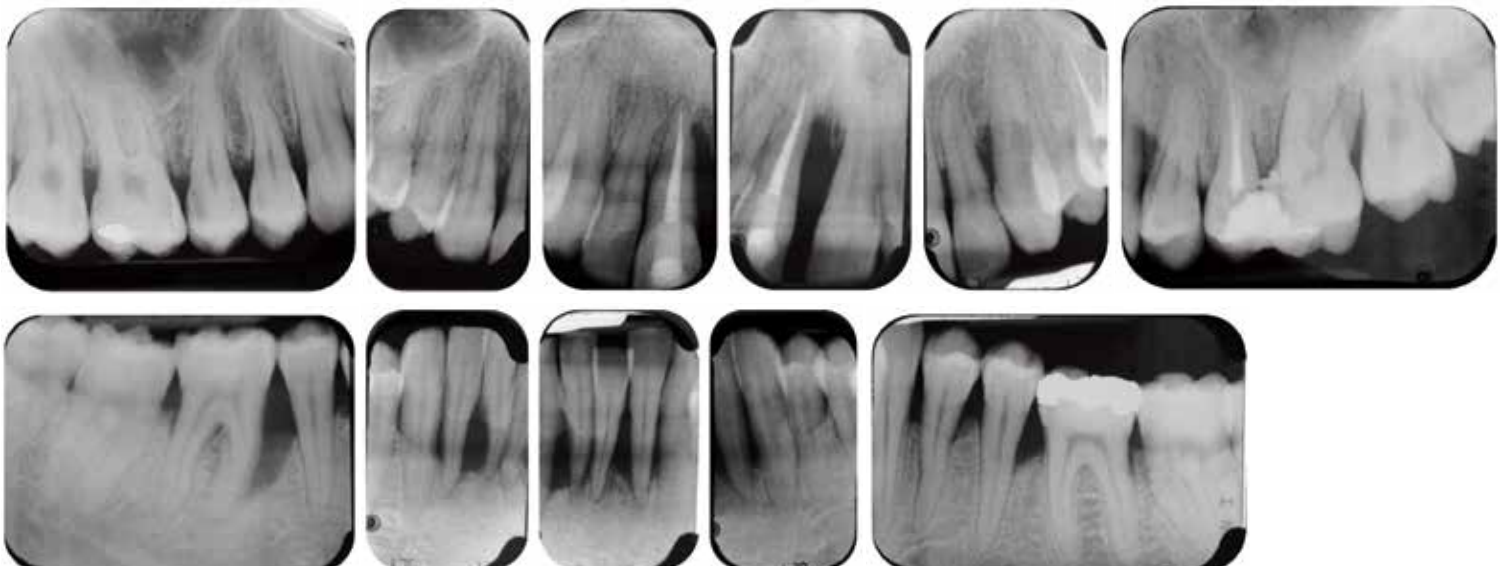


Figura 7. Caso clínico 2: Radiografías periapicales de la paciente.

Evidencia sobre los efectos de la periodontitis en la DM

La periodontitis también puede influir en la DM. Los efectos estudiados en mayor profundidad están relacionados con el control glucémico, la producción de complicaciones y la aparición de DM (Borgnakke et al. 2013).

Los estudios longitudinales llevados a cabo en la población de indios pima demostraron que la periodontitis grave (expresada a través de pérdida de CAL o pérdida ósea radiográfica) estaba asociada a un riesgo 4,2-13,6 veces mayor de presentar un mal control glucémico (Taylor et al. 1996). Estudios poblacionales de gran envergadura en Japón y Alemania han asociado el deterioro del estado periodontal a un incremento significativo de HbA1c durante 5 o 10 años, hasta el punto de que cada mm adicional en la PS media correspondía a un incremento del 0,13% en el valor de HbA1c (Saito et al. 2004, Demmer et al. 2010).

En los pacientes sin DM conocida, una peor salud periodontal también ha sido asociada a un mayor riesgo de incidencia de DM tipo 2 (Saito et al. 2004, Demmer et al. 2008, Morita et al. 2012). En una población estadounidense, las personas con gingivitis presentaban un 40% más de probabilidades de desarrollar DM, mientras que aquellas con periodontitis presentaban un riesgo un 50% mayor (Demmer et al. 2008). En una población japonesa, las personas con localizaciones con PS \geq 6 mm presentaban un riesgo 3,45 veces mayor de desarrollar DM (Morita et al. 2012).

Las personas con DM son especialmente susceptibles a las complicaciones micro y macrovasculares, que son las principales responsables de la mayor morbilidad y mortalidad de esta enfermedad. Se ha propuesto que la periodontitis podría estar relacionada con la aparición de complicaciones en los pacientes diabéticos, especialmente nefropatías, cardiopatías isquémicas y accidentes cerebrovasculares (Saremi et al. 2005, Shultis et al. 2007, Thorstensson et al. 1996). Los estudios transversales han asociado otras complicaciones de la DM, como retinopatías o úlceras neuropáticas en los pies, con la periodontitis, pero carecemos de datos longitudinales al respecto (Noma et al. 2004, Abrao et al. 2010).

También se ha evaluado el papel potencial de la periodontitis en el desarrollo de diabetes mellitus gestacional (DMG). En un estudio de casos y controles sobre 53 mujeres embarazadas con DMG y 106 sin DMG, y tras ajustar las variables de confusión, se calculó que el cociente de posibilidades/odds ratio (OR) de periodontitis y DMG ascendía a 2,6 (IC del 95%, 1,1-6,1), con OR ajustados más elevados en los cuartiles más altos según la gravedad de la periodontitis (Xiong et al. 2009). Una revisión sistemática reciente basada en el metaanálisis de estudios observacionales mostró que la periodontitis está asociada a un incremento del 66% del riesgo de sufrir DMG (OR = 1,66); con una asociación aún más robusta al tomar en consideración únicamente los estudios de casos y controles de alta calidad que hubieran ajustados los potenciales factores de confusión (OR = 2,08). Aunque sus autores indicaron que los criterios diagnósticos para periodontitis y DMG variaban mucho entre los estudios, los resultados hablaron a favor de una asociación entre las dos enfermedades (Abariga y Whitcomb 2016).

BENEFICIOS PROPUESTOS DEL TRATAMIENTO PERIODONTAL SOBRE LA DM

Tratamiento periodontal y control glucémico

El tratamiento periodontal resuelve la inflamación y reduce las citoquinas circulantes en las personas diabéticas (Artese et al. 2015) y puede por tanto reducir la hiperglucemia en estas personas. Varios estudios clínicos aleatorizados (RCT) han evaluado el efecto del tratamiento periodontal sobre las personas diabéticas, siendo HbA1c el criterio de valoración clínica usado con mayor frecuencia. Estos estudios comunicaron reducciones de HbA1c que oscilaron entre 1,11% (Kiran et al. 2005) y 0,05% (Katagiri et al. 2009).

Tabla 2. Revisiones sistemáticas seleccionadas que han evaluado el efecto del tratamiento periodontal sobre los niveles de HbA1c.

Referencia	Diseños de estudio	Número de pacientes (rango)	Seguimiento (rango; semanas)	Resultados
(Janket et al. 2005)	CCT, RCT	10-113	2-96	El tratamiento periodontal reduce los niveles de HbA1c en un 0,38%, no significativo, tanto en DM tipo 1 como 2. Se observó una reducción del 0,71% en únicamente DM tipo 2
(Darre et al. 2008)	CCT, RCT	20-72	2-104	El MA de 9 estudios mostró una mejoría significativa de HbA1c con el tratamiento periodontal
(Teeuw et al. 2010)	CCT, RCT	44-165	12-36	El MA de 5 estudios mostró una diferencia media ponderada de -0,40% en HbA1c en DM tipo 2 durante como mínimo 3 meses
(Simpson et al. 2010)	RCT	30-113	12-24	El MA de 3 RCT mostró una reducción ES en HbA1c tras el tratamiento periodontal (-0,40%)
(Sgolastra et al. 2013)	RCT	40-126	12-24	El MA de 5 RCT mostró que RAR era efectivo reduciendo HbA1c y GPA
(Corbella et al. 2013)	RCT	NR	12-24	El MA de 15 estudios mostró que el tratamiento periodontal reducía HbA1c un -0,38% tras 3-4 meses y -0,31% tras 6 meses
(Liew et al. 2013)	RCT	40-154	12-24	El MA de 6 estudios mostró una reducción ES de HbA1c (-0,41%)
(Engebretson & Kocher 2013)	RCT	40-165	12-36	El MA de 9 estudio demostró un efecto terapéutico de -0,36%
(Sun et al. 2014)	RCT	40-157	12-36	El MA de 6 estudios demostró un efecto medio del tratamiento periodontal del 1,03% en HbA1c

CCT, estudio clínico controlado; **RCT**, estudio clínico aleatorizado; **DM**, diabetes mellitus; **HbA1c**, hemoglobina glucosilada; **MA**, metaanálisis; **ES**, estadísticamente significativo; **RAR**, raspado y alisado radicular; **GPA**, glucosa plasmática en ayunas.

Se han publicado más de diez revisiones sistemáticas con metaanálisis (Tabla 2) sobre la efectividad del tratamiento periodontal en la mejora del control glucémico, calculando una reducción media de 0,46% en HbA1c en pacientes con DM (Faggion et al. 2016). El informe de consenso del Joint European Federation of Periodontology (EFP)/American Academy of Periodontology (AAP) Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases recomendó que estos resultados fueran interpretados con precaución, dado que la mayoría de los estudios eran ensayos pequeños y con escaso poder estadístico, recalando la necesidad de llevar a cabo estudios clínicos de mayor envergadura (Engebretson y Kocher 2013, Chapple y Genco 2013).

Un RCT multicéntrico sobre 514 pacientes fue publicado tan sólo unos meses después del Joint Workshop, concluyendo que el tratamiento periodontal no quirúrgico no mejoraba el control glucémico en pacientes con DM tipo 2 y periodontitis crónica moderada a avanzada (Engebretson et al. 2013). Empero, este estudio presenta problemas metodológicos relevantes que arrojan dudas sobre sus conclusiones y condujeron a una oleada de cartas al director y revisiones críticas (Merchant et al. 2014, Chapple et al. 2014, Vergnes et al. 2014, Borgnakke et al. 2014). Es importante recalcar que en el estudio mencionado, el tratamiento periodontal aplicado no consiguió manejar clínicamente la infección periodontal y la carga inflamatoria asociada a ella, ya que los niveles de placa residual (72%) y los índices de sangrado (42%) estaban muy alejados de los estándares de tratamiento aceptados. Asimismo, la mayoría de las personas incluidas en el estudio presentaban un control predominantemente bueno de su diabetes en el inicio del estudio (nivel medio de HbA1c 7,8%), con menos de un 60% de los pacientes que presentaban niveles de HbA1c superiores a 8,0%. Estando el valor medio de HbA1c cerca del objetivo terapéutico, es difícil esperar una mejoría sustancial en los niveles de HbA1c. Un tercer problema significativo fue el índice de masa corporal (IMC) medio de los participantes, que fue de aproximadamente 34 kg/m², por lo que la mayoría de ellos eran obesos (≥ 30 kg/m²). Una revisión sistemática reciente concluyó que existían diferencias significativas en la respuesta metabólica tras el tratamiento periodontal entre pacientes obesos y de peso normal (Papageorgiou et al. 2015), lo que habría enmascarado el efecto antiinflamatorio del tratamiento periodontal. Por tanto, es posible que en este estudio la mayoría de los sujetos fueran resistentes a la eliminación de la inflamación sistémica relacionada con la periodontitis debido a la influencia dominante de la obesidad.

Un reciente estudio prospectivo de cohortes sobre más de 120.000 personas con DM y periodontitis tratados en los centros médicos de la Administración de Veteranos estadounidense comunicó que el tratamiento periodontal redujo el nivel de HbA1c en un 0,02% y un 0,074% tras el tratamiento inicial y después de un plazo medio de 1,7 años tras el tratamiento periodontal de mantenimiento, respectivamente (Merchant et al. 2016). Los efectos beneficiosos fueron mayores en los no fumadores y las personas con niveles iniciales de HbA1c más elevados. El tratamiento periodontal de larga duración aumentaba un 5% y 3% las probabilidades de conseguir un correcto control de la diabetes en los pacientes en los umbrales de HbA1c < 7% y < 9%, respectivamente. Estos resultados llevaron a los autores a concluir que el tratamiento periodontal mejora el control glucémico a largo plazo en personas con DM tipo 2 y periodontitis.

En este momento, combinando toda la evidencia disponible, los efectos del tratamiento periodontal sobre el valor de HbA1c sigue apuntando a una mejoría en el control glucémico de los pacientes diabéticos, aunque hay que seguir prestando atención a la evolución de estos datos, ya que varios estudios siguen estando en marcha.

Relevancia clínica de la reducción de HbA1c

Las ventajas derivadas del control de la hiperglucemia están claras en términos de prevención de sus complicaciones. Cada punto porcentual de reducción del valor de HbA1c se traduce en una reducción de alrededor del 35% del riesgo de sufrir complicaciones microvasculares (Stratton et al. 2000). Asimismo, una reducción media del 0,20% en HbA1c está asociado a una reducción de aproximadamente el 10% en la mortalidad por cualquier causa (Khaw et al. 2004).

Por ello, es razonable esperar que una reducción de HbA1c de aproximadamente el 0,4%, detectada en asociación con el tratamiento periodontal no quirúrgico en pacientes diabéticos, tenga efectos clínicamente significativos sobre la salud sistémica, especialmente en pacientes con diabetes mal controlada. Por supuesto, hacen falta estudios que evalúen el efecto del tratamiento periodontal sobre las complicaciones diabéticas.

SUMARIO

EXISTE EVIDENCIA CONVINCENTE para respaldar el hecho de que la DM (tipo 1 y 2, especialmente si está mal controlada) es un factor de riesgo para la periodontitis que aumenta el riesgo de aparición y progresión de ésta. La evidencia también sugiere que la periodontitis avanzada compromete el control glucémico. Parece que ésta es una relación bidireccional, y los pacientes con periodontitis grave y DM sufren una mayor incidencia de mortalidad cardiaca y renal y microalbuminuria que los pacientes con DM sin periodontitis. El tratamiento periodontal ha sido asociado a mejoras en el control glucémico a corto plazo (con reducciones de aproximadamente el 0,4% en el valor de HbA1c, tal y como ha sido comunicado en revisiones sistemáticas con metaanálisis). No obstante, son necesarios estudios adicionales para determinar el tratamiento periodontal óptimo para conseguir y mantener un mejor control glucémico, así como para determinar si la prevención o el tratamiento de la periodontitis conducirá a la reducción de las complicaciones diabéticas, como las patologías cardiovasculares y renales.

CONCLUSIONES

LA SALUD PERIODONTAL ES UN COMPONENTE crucial de la salud general; especialmente en pacientes diabéticos. Por esta razón, la evaluación y el tratamiento periodontal son cruciales en esta población. Las personas con DM deberían ser conscientes de su mayor riesgo de sufrir periodontitis y del impacto negativo de este cuadro en su control glucémico. Los profesionales odontológicos tienen un papel importante no sólo en el tratamiento periodontal de las personas con DM, sino también a la hora de ayudar a identificar a los pacientes con riesgo alto de desarrollar este cuadro.

IMPLICACIONES PRÁCTICAS

PARA LOS DENTISTAS

Los pacientes diabéticos presentan varias implicaciones directas para el profesional odontológico, ya que (1) tienen un riesgo mayor de padecer periodontitis, especialmente si están mal controlados; (2) pueden mejorar su control glucémico tras un tratamiento periodontal exitoso; (3) presentan el riesgo de sufrir crisis hipoglucémicas en la clínica dental; y (4) las personas con DM no diagnosticada que acuden a la clínica dental podrían tener la oportunidad de ser sometidas a una evaluación de cribado y ser identificadas como candidatos de alto riesgo de sufrir diabetes, lo que conduciría a un diagnóstico más precoz.

PARA LOS MÉDICOS

Los médicos y demás profesionales sanitarios deben ser conscientes de que el riesgo de sufrir periodontitis aumenta con la DM, y que los pacientes aquejados de tanto DM como periodontitis pueden tener más dificultades para conseguir controlar su glucemia y presentan un riesgo mayor de complicaciones diabéticas, como las patologías cardiovasculares y renales. Por estas razones, los pacientes con diabetes tipo 1, 2 o gestacional deberían ser sometidos a una exploración bucal minuciosa que incluya un examen periodontal completo. Los pacientes diabéticos deberían ser integrados en un programa preventivo y ser monitorizados de forma periódica (como mínimo, una vez al año) para detectar posibles cambios periodontales; en los niños y adolescentes, las revisiones bucales anuales deberían comenzar idealmente a los seis años de edad.

PARA LA POBLACIÓN GENERAL

Las personas diabéticas deberían recibir educación sobre salud oral y comprender tanto su riesgo aumentado de sufrir periodontitis como la importancia de mantener unas encías sanas con el fin de controlar la DM. Al igual que la DM, la periodontitis es una enfermedad crónica que requiere un mantenimiento durante toda la vida y revisiones periódicas. Incluso en ausencia de sintomatología, los pacientes diabéticos deberían acudir a un programa de revisiones periódicas para identificar los signos iniciales de la enfermedad periodontal. En el caso de los pacientes sin DM que presenten algunos factores de riesgo, incluyendo la periodontitis, es importante someterlos a una revisión médica para identificar una potencial hiperglucemia no diagnosticada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abariga SA y Whitcomb BW. (2016) Periodontitis and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth* **16**, 344.
- Abbatecola AM, Paolisso G, Lamponi M, Bandinelli S, Lauretani F, Launer L y Ferrucci L. (2004) Insulin resistance and executive dysfunction in older persons. *Journal of the American Geriatric Society* **52**, 1713-1718.
- Abrao L, Chagas JK y Schmid H. (2010) Periodontal disease and risk for neuropathic foot ulceration in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* **90**, 34-39.
- American Diabetes Association (2003) Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **26 Suppl 1**, S5-20.
- American Diabetes Association (2013) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **36 Suppl 1**, S67-74.
- Artese HP, Foz AM, Rabelo Mde S, Gomes GH, Orlandi M, Suvan J, D'Aiuto y Romito GA. (2015) Periodontal therapy and systemic inflammation in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One* **10**, e0128344.
- Bandyopadhyay D, Marlow NM, Fernandes JK y Leite RS. (2010) Periodontal disease progression and glycaemic control among Gullah African Americans with type-2 diabetes. *Journal of Clinical Periodontology* **37**, 501-509.
- Belibasakis GN y Bostanci N. (2012) The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *Journal of Clinical Periodontology* **39**, 239-248.
- Borgnakke WS, Ylostalo PV, Taylor GW y Genco RJ. (2013) Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *Journal of Clinical Periodontology* **40 Suppl 14**, S135-152.
- Bridges RB, Anderson JW, Saxe SR, Gregory K y Bridges SR. (1996) Periodontal status of diabetic and non-diabetic men: effects of smoking, glycaemic control, and socioeconomic factors. *Journal of Periodontology* **67**, 1185-1192.
- Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN y Battino M. (2009) Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *Journal of Dental Research* **88**, 503-518.
- Bullon P, Newman HN y Battino M. (2014) Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? *Periodontology* **2000** **64**, 139-153.
- Casarin RC, Barbagallo A, Meulman T, Santos VR, Sallum EA, Nociti FH, Duarte PM, Casati MZ y Goncalves RB. (2013) Subgingival biodiversity in subjects with uncontrolled type-2 diabetes and chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research* **48**, 30-36.
- Chang PC, Chien LY, Yeo JF, Wang YP, Chung MC, Chong LY, Kuo MY, Chen CH, Chiang HC, Ng BN, Lee QQ, Phay YK, Ng JR y Erk KY. (2013) Progression of periodontal destruction and the roles of advanced glycation end products in experimental diabetes. *Journal of Periodontology* **84**, 379-388.
- Chapple IL y Genco R. (2013) Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **40 Suppl 14**, S106-112.
- Chavarry NG, Vettore MV, Sansone C y Sheiham A. (2009) The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health y Preventive Dentistry* **7**, 107-127.
- Corbella S, Francetti L, Taschieri S, De Siena F y Fabbro MD. (2013) Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes Investigation* **4**, 502-509.
- D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J y Donos N. (2010) Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *Journal of Dental Research* **89**, 1241-1246.
- Darre L, Vergnes JN, Gourdy P y Sixou M. (2008) Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metabolism* **34**, 497-506.
- Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B, Jacobs DR, Jr Wallaschowski H, Nauck M, Volzke H y Kocher T. (2010) Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care* **33**, 1037-1043.
- Demmer RT, Jacobs DR, Jr y Desvarieux M. (2008) Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care* **31**, 1373-1379.
- Devaraj S y Jialal I. (2000) Low-density lipoprotein postsecretory modification, monocyte function, and circulating adhesion molecules in type 2 diabetic patients with and without macrovascular complications: the effect of alpha-tocopherol supplementation. *Circulation* **102**, 191-196.
- Duarte PM, Bezerra JP, Miranda, TS, Feres M, Chambrone L y Shaddox LM. (2014) Local levels of inflammatory mediators in uncontrolled type 2 diabetic subjects with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **41**, 11-18.
- Ebersole JL, Holt SC, Hansard R y Novak MJ. (2008) Microbiologic and immunologic characteristics of periodontal disease in Hispanic americans with type 2 diabetes. *Journal of Periodontology* **79**, 637-646.
- Emrich LJ, Shlossman M y Genco RJ. (1991) Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Periodontology* **62**, 123-131.
- Engelbreton S, Chertog R, Nichols A, Hey-Hadavi J, Celenti R y Grbic J. (2007) Plasma levels of tumour necrosis factor-alpha in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *Journal of Clinical Periodontology* **34**, 18-24.
- Engelbreton S y Kocher, T. (2013) Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology* **40 Suppl 14**, S153-163.
- Engelbreton SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti R, Grbic JT y Lamster IB. (2004) Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *Journal of Periodontology* **75**, 1203-1208.
- Engelbreton SP, Hyman LG, Michalowicz BS, Schoenfeld ER, Gelato MC, Hou W, Seaquist ER, Reddy MS, Lewis CE, Oates TW, Tripathy D, Katancik JA, Orlander PR, Paquette DW, Hanson NQ y Tsai MY. (2013) The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association* **310**, 2523-2532.
- Faggion CM, Jr Cullinan MP y Atieh M. (2016) An overview of systematic reviews on the effectiveness of periodontal treatment to improve glycaemic control. *Journal of Periodontal Research* **51**, 716-725.
- Fernandes JK, Wiegand RE, Salinas CF, Grossi SG, Sanders JJ, Lopes-Virella MF y Slate EH. (2009) Periodontal disease status in Gullah African Americans with type 2 diabetes living in South Carolina. *Journal of Periodontology* **80**, 1062-1068.
- García D, Tarima S y Okunseri C. (2015) Periodontitis and glycemic control in diabetes: NHANES 2009 to 2012. *Journal of Periodontology* **86**, 499-506.
- Gorudko IV, Kostevich VA, Sokolov AV, Shamova EV, Buko IV, Konstantinova EE, Vasiliev VB, Cherenkevich SN y Panasenko OM. (2012) Functional activity of neutrophils in diabetes mellitus and coronary heart disease: role of myeloperoxidase in the development of oxidative stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* **154**, 23-26.
- Graves DT, Al-Mashat H y Liu R. (2004) Evidence that diabetes mellitus aggravates periodontal diseases and modifies the response to an oral pathogen in animal models. *Compendium of Continuing Education in Dentistry* **25**, 38-45.
- Gupta A, Ten S y Anhalt H. (2005) Serum levels of soluble tumor necrosis factor-alpha receptor 2 are linked to insulin resistance and glucose intolerance in children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* **18**, 75-82.
- Gyurko R, Siqueira CC, Caldon N, Gao L, Kantarci A y Van Dyke TE. (2006) Chronic hyperglycemia predisposes to exaggerated inflammatory response and leukocyte dysfunction in Akita mice. *Journal of Immunology* **177**, 7250-7256.
- Hardy DC, Ross JH, Schuyler CA, Leite RS, Slate EH y Huang Y. (2012) Matrix metalloproteinase-8 expression in periodontal tissues surgically removed from diabetic and non-diabetic patients with periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **39**, 249-255.
- Hodge PJ, Robertson D, Paterson K, Smith GL, Creanor S y Sherriff A. (2012) Periodontitis in non-smoking type 1 diabetic adults: a cross-sectional study. *Journal of Clinical Periodontology* **39**, 20-29.
- Hugoson A, Thorstenson H, Falk H y Kuylenstierna J. (1989) Periodontal conditions in insulin-dependent diabetics. *Journal of Clinical Periodontology* **16**, 215-223.
- International Diabetes Federation (2015) *IDF Diabetes Atlas*. Brussels, Belgium.
- Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE y Jones JA. (2005) Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *Journal of Dental Research* **84**, 1154-1159.
- Kardesler L, Biyikoglu B, Cetinkalp S, Pitkala M, Sorsa T y Buduneli N. (2010) Crevicular fluid matrix metalloproteinase-8, -13, and TIMP-1 levels in type 2 diabetics. *Oral Diseases* **16**, 476-481.
- Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Uchimura I, Izumiya H, Inagaki K, Kikuchi T, Noguchi T, Kanazawa M, Matsuo A, Chiba H, Nakamura N, Kanamura N, Inoue S, Ishikawa I y Izumi Y. (2009) Multi-center intervention study on glycohemoglobin (HbA1c) and serum, high-sensitivity CRP (hs-CRP) after local anti-infectious periodontal treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *Diabetes Research and Clinical Practice* **83**, 308-315.
- Kebschull M, Demmer RT y Papapanou PN. (2010) "Gum bug, leave my heart alone!" epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *Journal of Dental Research* **89**, 879-902.
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A y Day N. (2004) Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Annals of Internal Medicine* **141**, 413-420.
- Kiran M, Arpak N, Unsul E y Erdogan MF. (2005) The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 266-272.
- Kolb H y Mandrup-Poulsen T. (2010) The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia* **53**, 10-20.
- Kowall B, Holtfreter B, Volzke H, Schipf S, Mundt T, Rathmann W y Kocher T. (2015) Pre-diabetes and well-controlled diabetes are not associated with periodontal disease: the SHIP Trend Study. *Journal of Clinical Periodontology* **42**, 422-430.
- Kumar MS, Vamsi G, Sriprya R y Sehgal PK. (2006) Expression of matrix metalloproteinases (MMP-8 and -9) in chronic periodontitis patients with and without diabetes mellitus. *Journal of Periodontology* **77**, 1803-1808.

- Lalla E, Cheng B, Lal S, Kaplan S, Softness B, Greenberg E, Goland RS y Lamster IB. (2007a) Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. *Journal of Clinical Periodontology* **34**, 294-298.
- Lalla E, Cheng B, Lal S, Kaplan S, Softness B, Greenberg E, Goland RS y Lamster IB. (2007b) Diabetes-related parameters and periodontal conditions in children. *Journal of Periodontal Research* **42**, 345-349.
- Lalla E, Cheng B, Lal S, Tucker S, Greenberg E, Goland R y Lamster IB. (2006a) Periodontal changes in children and adolescents with diabetes: a case-control study. *Diabetes Care* **29**, 295-299.
- Lalla E, Kaplan S, Chang SM, Roth GA, Celenti R, Hinckley K, Greenberg E y Papapanou PN. (2006b) Periodontal infection profiles in type 1 diabetes. *Journal of Clinical Periodontology* **33**, 855-862.
- Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Spessot A, Qu W, Kislinger T, Lu Y, Stern DM y Schmidt AM. (2000) Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. *Journal of Clinical Investigation* **105**, 1117-1124.
- Lalla E, Lamster IB, Stern DM y Schmidt AM. (2001) Receptor for advanced glycation end products, inflammation, and accelerated periodontal disease in diabetes: mechanisms and insights into therapeutic modalities. *Annals of Periodontology* **6**, 113-118.
- Liew AK, Punnathinont N, Lee YC y Yang J. (2013) Effect of non-surgical periodontal treatment on HbA1c: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Australian Dental Journal* **58**, 350-357.
- Liu R, Bal HS, Desta T, Krothapalli N, Alyassi M, Luan Q y Graves DT. (2006) Diabetes enhances periodontal bone loss through enhanced resorption and diminished bone formation. *Journal of Dental Research* **85**, 510-514.
- Liu Y y Zhang Q. (2016) Periodontitis aggravated pancreatic beta-cell dysfunction in diabetic mice through interleukin-12 regulation on Klotho. *Journal of Diabetes Investigation* **7**, 303-311.
- Loe H. (1993) Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **16**, 329-334.
- Lopez-Bastida J, Boronat M, Moreno JO y Schurer W. (2013) Costs, outcomes and challenges for diabetes care in Spain. *Global Health* **9**, 17.
- Makiura N, Ojima M, Kou Y, Furuta N, Okahashi N, Shizukuishi S y Armano A. (2008) Relationship of Porphyromonas gingivalis with glycemic level in patients with type 2 diabetes following periodontal treatment. *Oral Microbiology and Immunology* **23**, 348-351.
- Merchant AT, Georgantopoulos P, Howe CJ, Virani SS, Morales DA y Haddock KS. (2016) Effect of Long-Term Periodontal Care on Hemoglobin A1c in Type 2 Diabetes. *Journal of Dental Research* **95**, 408-415.
- Mohamed HG, Idris SB, Ahmed MF, Astrom AN, Mustafa K, Ibrahim SO y Mustafa M. (2015) Influence of type 2 diabetes on local production of inflammatory molecules in adults with and without chronic periodontitis: a cross-sectional study. *BMC Oral Health* **15**, 86.
- Morita I, Inagaki K, Nakamura F, Noguchi T, Matsubara T, Yoshii S, Nakagaki H, Mizuno K, Sheiham A y Sabbah W. (2012) Relationship between periodontal status and levels of glycated hemoglobin. *Journal of Dental Research* **91**, 161-166.
- Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ y Knowler WC. (1990) Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care* **13**, 836-840.
- Noma H, Sakamoto I, Mochizuki H, Tsukamoto H, Minamoto A, Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, Kiriya K, Kurihara H y Mishima HK. (2004) Relationship between periodontal disease and diabetic retinopathy. *Diabetes Care* **27**, 615.
- Oliver RC y Tervonen T. (1993) Periodontitis and tooth loss: comparing diabetics with the general population. *Journal of the American Dental Association* **124**, 71-76.
- Papageorgiou SN, Reichert C, Jager A y Deschner J. (2015) Effect of overweight/obesity on response to periodontal treatment: systematic review and a meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology* **42**, 247-261.
- Paraskevas S, Huizinga JD y Loos BG. (2008) A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **35**, 277-290.
- Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K y Taylor R. (2012) Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* **55**, 21-31.
- Ribeiro FV, de Mendonca AC, Santos VR, Bastos MF, Figueiredo LC y Duarte PM. (2011) Cytokines and bone-related factors in systemically healthy patients with chronic periodontitis and patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Journal of Periodontology* **82**, 1187-1196.
- Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M y Koga T. (2004) The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study. *Journal of Dental Research* **83**, 485-490.
- Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP y Offenbacher S. (1997) Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **24**, 8-16.
- Santos VR, Lima JA, Goncalves TE, Bastos MF, Figueiredo LC, Shibli JA y Duarte PM. (2010) 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. *Journal of Periodontology* **81**, 1455-1465.
- Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett PH, Genco R y Knowler WC. (2005) Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **28**, 27-32.
- Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R, Brett JG y Lamster IB. (1996) Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *Journal of Periodontal Research* **31**, 508-515.
- Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R y Monaco A. (2013) Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Periodontology* **84**, 958-973.
- Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ y Genco RJ. (1990) Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *Journal of the American Dental Association* **121**, 532-536.
- Shultz WA, Weil EJ, Looker HC, Curtis JM, Shlossman M, Genco RJ, Knowler WC y Nelson RG. (2007) Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **30**, 306-311.
- Sima C, Rhourida K, Van Dyke TE y Gyurko R. (2010) Type 1 diabetes predisposes to enhanced gingival leukocyte margination and macromolecule extravasation in vivo. *Journal of Periodontal Research* **45**, 748-756.
- Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR y Mills EJ. (2010) Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD004714.
- Sorci G, Riuizi F, Giambanco I y Donato R. (2013) RAGE in tissue homeostasis, repair and regeneration. *Biochimica et Biophysica Acta* **1833**, 101-109.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, Casamitjana R, Castano L, Castell C, Catala M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Girbes J, Gomis R, Gutierrez G, Lopez-Alba A, Martinez-Larrad MT, Menendez E, Mora-Peces I, Ortega E, Pascual-Manich G, Rojo-Martinez G, Serrano-Rios M, Valdes S, Vazquez JA y Vendrell J. (2012) Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* **55**, 88-93.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC y Holman RR. (2000) Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *British Medical Journal* **321**, 405-412.
- Sun QY, Feng M, Zhang MZ, Zhang YQ, Cao MF, Bian LX, Guan QB y Song KL. (2014) Effects of periodontal treatment on glycemic control in type 2 diabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chinese Journal of Physiology* **57**, 305-314.
- Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ y Shlossman M. (1998) Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Annals of Periodontology* **3**, 30-39.
- Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC y Pettitt DJ. (1996) Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Periodontology* **67**, 1085-1093.
- Teeuw WJ, Gerdes VE y Loos BG. (2010) Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* **33**, 421-427.
- Thorstenson H y Hugoson A. (1993) Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *Journal of Clinical Periodontology* **20**, 352-358.
- Thorstenson H, Kuylenstierna J y Hugoson A. (1996) Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *Journal of Clinical Periodontology* **23**, 194-202.
- United Nations (2013) *Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy*. Geneva, Switzerland.
- Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Vastardis S, Delarosa RL, Pridjian G y Buekens P. (2009) Periodontal disease is associated with gestational diabetes mellitus: a case-control study. *Journal of Periodontology* **80**, 1742-1749.
- Yuan K, Chang CJ, Hsu PC, Sun HS, Tseng CC y Wang JR. (2001) Detection of putative periodontal pathogens in non-insulin-dependent diabetes mellitus and non-diabetes mellitus by polymerase chain reaction. *Journal of Periodontal Research* **36**, 18-24.
- Zambon JJ, Reynolds H, Fisher JG, Shlossman M, Dunford R y Genco RJ. (1988) Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Periodontology* **59**, 23-31.
- Zhou M, Rong R, Munro D, Zhu C, Gao X, Zhang Q y Dong Q. (2013) Investigation of the effect of type 2 diabetes mellitus on subgingival plaque microbiota by high-throughput 16S rDNA pyrosequencing. *PLoS One* **8**, e61516.
- Zizzi A, Tirabassi G, Aspriello SD, Piemontese M, Rubini C y Lucarini G. (2013) Gingival advanced glycation end-products in diabetes mellitus-associated chronic periodontitis: an immunohistochemical study. *Journal of Periodontal Research* **48**, 293-301.