



Revisión

Diabetes y periodontitis: una relación bidireccional

Antonio Bascones-Martínez^{a,*}, Marta Muñoz-Corcuera^a y Jaime Bascones-Ilundain^b

^aDepartamento de Medicina y Cirugía Bucofacial, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^bDepartamento de Odontología Conservadora, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de junio de 2014

Aceptado el 7 de julio de 2014

On-line el xxx

Palabras clave:

Diabetes mellitus

Periodontitis

Medicina periodontal

Keywords:

Diabetes mellitus

Periodontal diseases

Periodontal medicine

RESUMEN

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por una hiperglucemia resultante de un defecto en la secreción de insulina, un defecto en la acción de esta, o bien una combinación de ambos. La periodontitis se considera actualmente una infección crónica localizada en la cavidad oral, que puede activar la respuesta inmunitaria inflamatoria del hospedador a nivel local y sistémico, y que además puede ser una fuente de bacteriemia. Hoy en día se sabe que la periodontitis tiene una influencia sobre la patogénesis de ciertas enfermedades sistémicas. La relación biológica entre la diabetes y la enfermedad periodontal está bien documentada. A mediados de la década de 1990 se encontró soporte científico suficiente para la asociación entre la diabetes y la periodontitis, que se comenzó a designar como la sexta complicación de la diabetes. Se han realizado estudios que muestran una mejora tanto en los parámetros clínicos e inmunológicos de la periodontitis como en el control glucémico a largo plazo de la diabetes tras el tratamiento de la enfermedad periodontal. Además, la evidencia científica confirma que un peor control glucémico contribuye a un peor estado periodontal.

La interrelación entre ambas afecciones deja constancia de la importancia de la necesidad de una buena comunicación entre el médico internista y el odontólogo de los pacientes diabéticos, teniendo siempre en cuenta la posibilidad de que ambas enfermedades puedan estar ocurriendo simultáneamente, para garantizar el diagnóstico precoz de ambas.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, a defect in insulin action or a combination of both. Periodontitis is now considered a chronic localized infection of the oral cavity that can trigger inflammatory host immune responses at local and systemic levels, and can also be a source of bacteremia. It is now known that periodontitis has an influence on the pathogenesis of certain systemic diseases. The biological relationship between diabetes and periodontal disease is well documented. In the mid-90s sufficient scientific support for the association between diabetes and periodontitis was published, and periodontitis was designated as the sixth complication of diabetes. There have been studies that show an improvement in both clinical and immunological parameters of periodontitis and glycemic control in long-term diabetes after treatment of periodontal disease. In addition, scientific evidence confirms that poorer glycemic control contributes to a worse periodontal condition.

The interplay between the 2 conditions highlights the importance of the need for a good communication between the internist and dentist about diabetic patients, considering always the possibility that the 2 diseases may be occurring simultaneously in order to ensure an early diagnosis of both.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antbasco@odon.ucm.es (A. Bascones-Martínez).

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por una hiperglucemia resultante de un defecto en la secreción de insulina, un defecto en la acción de la esta, o bien una combinación de ambos^{1,2}. La prevalencia actual de la DM se sitúa en torno al 8% en mujeres y al 12% en varones en nuestro país; además, se ha observado una tendencia creciente en los últimos años, tanto en España como a nivel mundial^{3,4}.

La *periodontitis* se consideraba tradicionalmente una infección oral localizada, con efectos negativos limitados al periodonto. En la actualidad se considera una infección crónica localizada en la cavidad oral que puede activar la respuesta inmunitaria inflamatoria del hospedador a nivel local y sistémico, y que además puede ser una fuente de bacteriemia. Es complicado valorar la prevalencia de la periodontitis; hay autores que han cifrado la prevalencia de gingivitis en el 50% de la población en EE. UU., con una prevalencia de periodontitis del 14%, aunque probablemente sea mayor; hay que tener en cuenta que estas estimaciones dependen en gran medida de los criterios diagnósticos que establezca cada estudio⁵. Hoy en día se sabe que la periodontitis tiene una influencia sobre la patogénesis de ciertas enfermedades sistémicas, y que puede aumentar el riesgo de presentarlas, lo cual ha dado lugar a la aparición y desarrollo de la «Medicina Periodontal»⁶.

Interrelación entre ambas entidades

La relación biológica entre la DM y la enfermedad periodontal está bien documentada. A mediados de la década de 1990, tras 30 años de investigación exhaustiva y cerca de 90 estudios epidemiológicos publicados, se encontró el soporte científico suficiente para la asociación entre la DM y la periodontitis, que se comenzó a designar como la sexta complicación de la DM⁷. En primer lugar, se demostró que la DM era un factor de riesgo para la periodontitis, y a continuación, se propuso una influencia inversa, es decir, que la periodontitis podría ser un factor de riesgo para la descompensación diabética, y esta relación se sustenta con varios estudios. Existiría, por tanto, una relación compleja bidireccional entre la DM y la periodontitis, creándose un círculo vicioso que exacerbaría ambas enfermedades cuando las 2 se dan en el mismo individuo.

La asociación entre DM y enfermedad periodontal se ha estudiado ampliamente. Shlossman et al.⁸ determinaron el estado periodontal de 3.219 individuos de la población de los indios Pima (población con alta prevalencia de DM tipo 2), encontrando una alta prevalencia de periodontitis en diabéticos, significativamente mayor que en no diabéticos, siendo la edad un factor independiente. A raíz de este estudio, los trabajos de Emrich et al.⁹, Nelson et al.¹⁰ y Taylor et al.¹¹ encontraron en esta misma población resultados similares. Taylor et al.¹² mostraron que la periodontitis avanzada está significativamente asociada con un riesgo de empeoramiento en el control de la glucemia.

De acuerdo con los artículos publicados, son varios los autores que coinciden al afirmar que la DM actúa como factor de riesgo en la enfermedad periodontal. De hecho, Mealey¹³ asegura que tras ajustar otros factores de confusión como la edad o el sexo, la DM parece aumentar 3 veces las probabilidades de presentar periodontitis.

La revisión sistemática de Borgnakke et al.¹⁴ incluyó 17 artículos, y con base en ellos determinaron que existe poca evidencia que sostenga un efecto negativo de la enfermedad periodontal sobre el control de la glucemia, complicaciones de la DM y el desarrollo de DM tipo 2, y posiblemente diabetes gestacional.

Sin embargo, en estos últimos años se han realizado otras revisiones que han establecido claramente la influencia de la DM sobre las enfermedades periodontales^{15,16}. También se encuentra evidencia de la relación entre la gravedad de la periodontitis y las complicaciones de la DM tipo 2, la periodontitis moderada a grave está asociada con el incremento de la macroalbuminuria, fase terminal de la enfermedad renal, calcificación de la placa de ateroma, engrosamiento de la capa medial de la íntima de la carótida, y con la mortalidad cardiorrenal¹⁷.

Existen marcadores bioquímicos de la DM que se alteran por la enfermedad periodontal. La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) se utiliza como marcador de la glucemia, y desde el Workshop de 2013 sobre DM¹³ se emplea como variable respuesta estándar en el control de la DM.

Patogénesis

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica en la que la inflamación en los tejidos periodontales está estimulada por la presencia prolongada de *biofilm* subgingival. La respuesta inflamatoria se caracteriza por una secreción no regulada de mediadores inflamatorios y de destrucción tisular derivados del huésped. Los más extensamente estudiados son interleucina (IL) 1 β , IL-6, prostaglandina E2 (PGE2), *tumor necrosis factor* (TNF, «factor de necrosis tumoral») α , RANKL y las *matrix metalloproteinase* (MMP, «metaloproteinasas de matriz extracelular») (particularmente MMP-8, MMP-9 y MMP-13), así como células T reguladoras de citocinas (por ejemplo, IL-12, IL-18) y de quemocinas. La complejidad del entramado de citocinas en la patogénesis de la enfermedad periodontal es bastante alta, existiendo además una considerable heterogeneidad en la naturaleza de la respuesta inflamatoria entre individuos^{18,19}.

La inflamación es la característica más central en la patogénesis tanto de la DM como de la enfermedad periodontal. Tanto la DM tipo 1 como la tipo 2 están asociadas a valores elevados de marcadores sistémicos de la inflamación. El elevado estado inflamatorio existente en la DM contribuye a complicaciones tanto macrovasculares como microvasculares, además de que la hiperglucemia puede resultar en la activación de vías que incrementan la inflamación, estrés oxidativo y apoptosis. Se han demostrado valores elevados de IL-6 y TNF- α en DM y obesidad. Puede predecirse la aparición de DM tipo 2 a través de los valores séricos de IL-6 y proteína C reactiva (PCR). Los valores altos de PCR están también asociados con la resistencia a la insulina, DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular. TNF- α e IL-6 son los principales inductores de proteínas de fase aguda, incluyendo la PCR, y que, además, provocan un daño en la señalización intracelular de la insulina, contribuyendo potencialmente a la resistencia a la misma. Los valores séricos de IL-6 y PCR están también elevados en pacientes con periodontitis, existiendo una correlación entre los valores de IL-6 y la extensión de la enfermedad periodontal. Por ello, la inflamación sistémica que está asociada a la enfermedad periodontal puede potenciar el desarrollo de un estado diabético^{18,19}.

La DM incrementa la inflamación en los tejidos periodontales. Por ejemplo, los valores en el fluido gingival crevicular (FGC) de PGE2 e IL-1 β son mayores en pacientes con DM tipo 1 y con gingivitis o periodontitis en comparación con individuos no diabéticos con el mismo grado de enfermedad periodontal. En un estudio en pacientes con DM tipo 2, aquellos con HbA_{1c} > 8% tuvieron unos valores de IL-1 β significativamente mayores en el FGC que aquellos pacientes que tenían la HbA_{1c} < 8%, siendo la HbA_{1c} y los valores de glucosa predictores independientes de un valor elevado de IL-1 β en el FGC^{18,19}.

Tras el daño provocado por el lipopolisacárido, los monocitos en pacientes diabéticos tipo 1 producen altas concentraciones de

TNF- α , IL-1 β y PGE2, de manera significativamente mayor que los monocitos de pacientes no diabéticos. Incluso diversos estudios han demostrado defectos en la actividad de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) en pacientes diabéticos, incluyendo una quimiotaxis, fagocitosis y funciones bactericidas alteradas. Los PMN requieren energía para realizar estas funciones, y estos defectos pueden estar relacionados con los cambios metabólicos que ocurren en la DM. Se ha demostrado que los pacientes diabéticos con periodontitis avanzada muestran tener una quimiotaxis disminuida comparada con la de pacientes diabéticos con una periodontitis leve, así como una apoptosis de PMN defectuosa, la cual puede dar lugar a un incremento en la retención de PMN en los tejidos periodontales, lo cual lleva a una mayor destrucción tisular por la continua secreción de MMP y *reactive oxygen species* (ROS, «especies reactivas de oxígeno»). La DM prolonga la respuesta inflamatoria a la *Porphyromonas gingivalis*, con el incremento en la producción de TNF- α como mediador inflamatorio. No obstante, el tratamiento periodontal consigue una reducción de los valores séricos de mediadores de la inflamación como son IL-6, TNF- α , PCR y MMP en pacientes con o sin DM^{18,19}.

Se considera que la DM genera un fenotipo hiperinflamatorio en determinadas células como consecuencia de la acción de los *advanced glycosylation end-products* (AGE, «productos terminales de glucosilación») sobre ellas. Estas complicaciones se relacionan con una hiperglucemia de larga duración; esta hiperglucemia resulta en la formación de AGE. Los AGE afectan a las células endoteliales y los monocitos, haciéndolos más susceptibles a los estímulos que inducen a las células a producir mediadores inflamatorios. El acúmulo de AGE en el plasma y los tejidos del paciente diabético se ha relacionado con las distintas complicaciones. Se dice que el tejido gingival con contenido en AGE tiene una mayor permeabilidad vascular, experimenta una mayor rotura de fibras colágenas y muestra una destrucción acelerada de tejido conectivo y hueso; estos mecanismos, salvando la acumulación de AGE, son muy similares a los de la enfermedad periodontal. Por otro lado, la acumulación de AGE en los tejidos periodontales desempeña también otro rol en la sobreexpresión de inflamación periodontal en individuos con DM. La unión del AGE a su receptor da lugar a la sobreproducción de mediadores inflamatorios tales como IL-1 β , TNF- α e IL-6¹⁸⁻²⁰. La formación de dichas moléculas provoca la producción de ROS, que incrementa el estrés oxidativo, y los subsecuentes cambios celulares que ocurren contribuyen al daño vascular implicado en muchas de las complicaciones de la

DM^{15,21-24}. Los AGE también aumentan el estallido respiratorio en los PMN, el cual tiene un potencial para incrementar el daño tisular localizado en la periodontitis. Además, los AGE tienen un efecto perjudicial sobre el metabolismo óseo, llevando a una reparación y formación de hueso dañada, y a una producción reducida de matriz extracelular. La apoptosis puede también realizar un papel en la susceptibilidad aumentada a la periodontitis asociada a DM, y la apoptosis de células productoras de matriz puede limitar las oportunidades de reparación en tejidos inflamados¹⁹ (fig. 1).

Estudios clínicos

Se ha intentado demostrar el efecto que tiene el tratamiento periodontal sobre el control glucémico de la DM, y parece existir una buena evidencia que sostiene esta hipótesis, ya que se han realizado estudios que muestran una mejora tanto en los parámetros clínicos e inmunológicos de la periodontitis como en el control glucémico a largo plazo de la DM tras el tratamiento de la enfermedad periodontal²⁵⁻²⁹. Aunque también hay estudios que no han logrado encontrar una relación y se han realizado pocos ensayos clínicos aleatorizados, actualmente se considera que la evidencia existente es suficiente para justificar la investigación de los efectos del tratamiento y prevención de la periodontitis como una vía que contribuiría al mejor control metabólico en pacientes diabéticos.

Además, hay autores que señalan que la prevención y el control de la enfermedad periodontal se deben considerar como una parte integral del control de la DM³⁰.

Kiran et al.²⁶ realizaron un estudio clínico controlado aleatorizado en 44 pacientes con DM tipo 2 y de gingivitis a periodontitis leve. Los tratamientos realizados fueron profilaxis y raspado y alisado radicular. Obtuvieron un 50% de reducción en la prevalencia de hemorragia a los 3 meses en los pacientes tratados. De hecho, observaron una mejora en el control de la glucemia en un 0,8%, en comparación al grupo control, el cual no recibió tratamiento. Sin embargo, en el año 2006, Faria-Almeida et al.²⁷ demostraron claramente que el tratamiento de la enfermedad periodontal mejora significativamente el control metabólico de la DM. Realizaron un estudio clínico controlado de 6 meses en 20 pacientes repartidos en 2 grupos. Los resultados obtenidos mostraron una mejora en las variables tanto clínicas como metabólicas, en este caso, la HbA_{1c}, estableciendo de esta manera

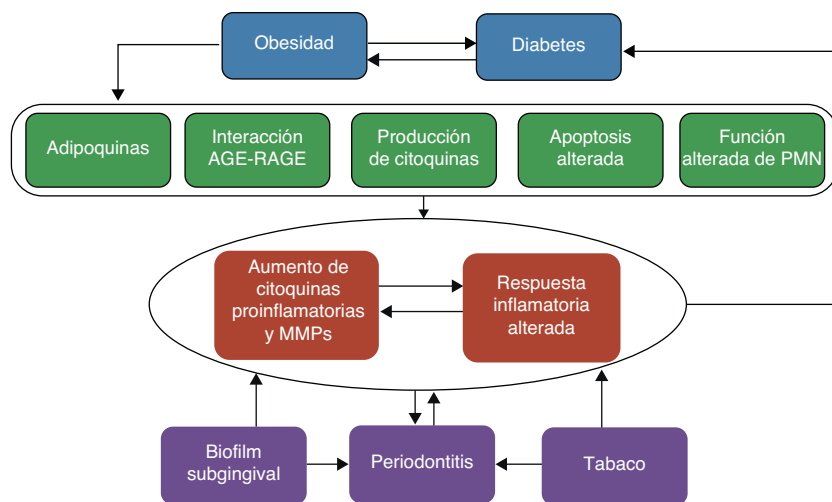


Figura 1. Plausibilidad biológica de la relación entre diabetes y periodontitis.

AGE: *advanced glycosylation end-products* («productos terminales de glucosilación»); MMP: metaloproteinasas de matriz extracelular; PMN: polimorfonucleares; RAGE: receptor de *advanced glycosylation end-products* («productos terminales de glucosilación»).

que el tratamiento periodontal mejora el control metabólico de la DM.

En estos últimos años se han realizado numerosas revisiones de la literatura médica, así como revisiones sistemáticas. Teeuw et al.³¹ realizaron una revisión sistemática con metaanálisis en la que incluyeron 5 estudios controlados en los que los pacientes del grupo control no recibían tratamiento periodontal y que tuvieron un seguimiento mayor de 3 meses; el metaanálisis mostró una mejora de los valores de HbA_{1c} en los pacientes diabéticos tipo 2 que recibieron tratamiento periodontal, aunque los autores señalan que el dato debe tomarse con precaución debido a la heterogeneidad de los estudios.

La revisión sistemática con metaanálisis de la Cochrane Collaboration de 2010³² incluyó 7 estudios; sus conclusiones fueron similares a las de Teeuw et al.³¹, encontrando una mejora en los valores de HbA_{1c} en pacientes diabéticos tras el tratamiento periodontal, con un seguimiento de 3-4 meses. Sin embargo, señalan que se han realizado pocos estudios, con una calidad pobre, que no permiten llegar a conclusiones sólidas.

Gurav, en 2012³³, realizó una revisión sistemática para identificar el efecto del tratamiento periodontal sobre el control de la glucemia en pacientes con DM tipo 2. El autor concluye que el tratamiento periodontal puede ser un procedimiento adyuvante en el control de la glucemia en estos pacientes, aunque no mejora el control glucémico de manera aislada. Además, señala la necesidad de realizar estudios clínicos controlados, aleatorizados y multicéntricos.

Engelbreton y Kocher³⁴ realizaron una revisión sistemática con el fin de establecer el efecto del tratamiento periodontal sobre la DM. En ella analizaron 9 artículos comparando el cambio de la HbA_{1c} desde el nivel basal hasta el final de cada estudio. Tras el desglose y análisis de los diferentes estudios, hicieron un metaanálisis del que se obtuvo una modesta mejora de la variable respuesta, HbA_{1c}, debido al alto riesgo de sesgo y al pequeño tamaño muestral presentado en los estudios, así como los diferentes tratamientos periodontales utilizados en cada estudio. Por ello, los autores creen necesaria la realización de más estudios, aunque parece ser que sí existe esa mejora provocada por el tratamiento de la enfermedad periodontal sobre el control metabólico de la DM.

Por otro lado, la evidencia científica confirma que un peor control glucémico contribuye a un peor estado periodontal³⁵⁻³⁸, y esta afirmación también se pone de manifiesto en las revisiones sistemáticas de 2001 de Taylor³⁹, y de Taylor y Borgnakke en 2008⁴⁰. El estado inflamatorio inducido por las citocinas en la enfermedad periodontal contribuye a la inflamación generalizada de bajo grado que tiene lugar en la DM; esta inflamación de bajo grado se caracteriza por una activación crónica de la inmunidad innata del paciente, y como consecuencia de ello puede agravar la resistencia a la insulina y afectar negativamente al control glucémico^{35,38}.

Todo ello lleva finalmente a una implicación clínica clara, tal como afirma Watanabe⁴¹, y es la necesidad de una colaboración directa entre el médico y el odontólogo para el tratamiento del paciente diabético con enfermedad periodontal. Cuando esto ocurra, podremos entender mejor las interacciones entre estas 2 enfermedades tan prevalentes.

Conclusiones

La interrelación entre ambas afecciones deja constancia de la importancia de la necesidad de una buena comunicación entre el médico internista y el odontólogo de los pacientes diabéticos, teniendo siempre en cuenta la posibilidad de que ambas enfermedades puedan estar ocurriendo simultáneamente para garantizar el diagnóstico precoz de ambas. Aunque a la vista de los

estudios que así lo prueban la asociación entre DM y periodontitis es una realidad en nuestros días, y está claramente establecido que el control glucémico mejora el estado periodontal y el control de la infección periodontal mejora la glucemia en los pacientes diabéticos, la implicación clínica de este acontecimiento aún debe ser investigada. Sin embargo, la posibilidad de que ambas enfermedades puedan estar compartiendo algunos aspectos patológicos comunes debe tenerse siempre en mente para garantizar el diagnóstico precoz de ambas.

En vista de la alta prevalencia de ambas enfermedades y la posible gravedad de sus repercusiones, el médico internista debería desempeñar un papel importante a la hora de recomendar a sus pacientes la visita al odontólogo de forma regular para controlar los factores de riesgo, como es la presencia mantenida de placa bacteriana en las bolsas periodontales. También los profesionales de la salud oral tienen que tener en cuenta que un metabolismo de la glucosa alterado puede afectar el desarrollo y la gravedad de la enfermedad periodontal.

Son necesarios estudios clínicos, microbiológicos, bioquímicos y epidemiológicos con muestras amplias de pacientes, tanto diabéticos tipo 1 como tipo 2, con muestras adecuadas y multicéntricas, con un diseño de ensayo clínico aleatorizado y controlado para comparar las diferentes modalidades de tratamiento con el fin de lograr establecer un protocolo claro de actuación y tratamiento multidisciplinar de los pacientes diabéticos con enfermedad periodontal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bascones-Martínez A, Matesanz-Pérez P, Escorbano-Bermejo M, González-Moles MÁ, Bascones-Ilundain J, Meurman JH. Periodontal disease and diabetes-Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16:e722-9.
2. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M. Implicaciones orales de la diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc*. 2009;4:194-8.
3. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:606-12.
4. Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Seguí-Gómez M, Forga L, Martínez JA, Martínez-González MA. Tendencias de la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión e hipercolesterolemia en España, 1997-2003. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:405-8.
5. Soskolne WA. Epidemiological and clinical aspects of periodontal diseases in diabetics. *Ann Periodontol*. 1998;3:3-12.
6. Offenbacher S. Periodontal diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol*. 1996;1:821-78.
7. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993;16:329-34.
8. Shlossman M, Knowler WC, Pei DJ, Genco RJ. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assoc*. 1990;121:532-6.
9. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1991;62:123-31.
10. Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, et al. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care*. 1990;13:836-40.
11. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M. Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol*. 1998;3:30-9.
12. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1996;67:1085-93.
13. Mealey BL. How does diabetes alter treatment in the dental office? *J Indiana Dent Assoc*. 1998;77:11-5.
14. Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: Systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Clin Periodontol*. 2013;14(40 Suppl):S135-52.
15. Chapple IL, Genco R, Working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl):S106-12.
16. Sanz-Sánchez I, Bascones-Martínez A. Diabetes mellitus: Su implicación en la patología oral y periodontal. *Av Odontostomatol*. 2009;25:249-63.
17. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol*. 2006;77:1289-303.

18. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: A two-way relationship. *Diabetologia*. 2012;55: 21–31.
19. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl):S113–34.
20. Grover HS, Luthra S. Molecular mechanisms involved in the bidirectional relationship between diabetes mellitus and periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol*. 2013;17:292–301.
21. Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. Metabolic syndrome and periodontitis: Is oxidative stress a common link? *J Dent Res*. 2009;88:503–18.
22. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res*. 2010;89:1241–6.
23. Nibali L, Donos N. Periodontitis and redox status: A review. *Curr Pharm Des*. 2013;19:2687–97.
24. Marchetti E, Monaco A, Procaccini L, Mummolo S, Gatto R, Tetè S, et al. Periodontal disease: The influence of metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;9:88.
25. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. *J Periodontol*. 1997;68:713–9.
26. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdoğan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2005;32:266–72.
27. Faria-Almeida R, Navarro A, Bascones A. Clinical and metabolic changes after conventional treatment of type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2006;77:591–8.
28. Almeida RF, Alba AL. Efectos de las enfermedades periodontales sobre la diabetes. *P & O*. 2013;23:181–5.
29. Navarro-Sanchez AB, Faria-Almeida R, Bascones-Martínez A. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2007;34:835–43.
30. Matthews DC. The relationship between diabetes and periodontal disease. *J Can Dent Assoc*. 2002;68:161–4.
31. Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33:421–7.
32. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;5:CD004714.
33. Gurav AN. Periodontal therapy—An adjuvant for glycaemic control. *Diabetes Metab Syndr*. 2012;6:218–23.
34. Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2013;40 Suppl 14:S153–63.
35. Santos Tunes R, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho Gda R. Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *J Can Dent Assoc*. 2010;76:a35.
36. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: A meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2006;20:59–68.
37. Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Rethman MP, Reynolds MA. State of the science: Chronic periodontitis and systemic health. *J Evid Based Dent Pract*. 2012;12:20–8.
38. Javed F, Al-Askar M, Al-Hezaimi K. Cytokine profile in the gingival crevicular fluid of periodontitis patients with and without type 2 diabetes: A literature review. *J Periodontol*. 2012;83:156–61.
39. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: An epidemiologic perspective. *Ann Periodontol*. 2001;6:99–112.
40. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: Associations with diabetes, glycaemic control and complications. *Oral Dis*. 2008;14:191–203.
41. Watanabe K. Periodontitis in diabetics: Is collaboration between physicians and dentists needed? *Dis Mon*. 2011;57:206–13.