



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Departamento de Estomatología

TESIS DOCTORAL

**PREVALENCIA DE LA DIABETES MELLITUS RELACIONADA CON LA PERIODONTITIS Y
SUS FACTORES RIESGO**

Juliana Portes de Oliveira

Sevilla, 2022



*"La mente que se abre a una nueva idea,
jamás volverá a su tamaño original."*

Albert Einstein

AGRADECIMIENTOS

*«Si he logrado ver más lejos es porque he subido a hombros de gigantes»
(Newton, 1676)*

Una cosa que he aprendido en mi trayectoria académica y personal hasta ahora es que cuando hacemos lo que amamos y con dedicación, todo es posible, incluso cuando las circunstancias no lo favorecen. Y cuando tenemos personas a nuestro lado que nos motivan y ayudan, este camino se vuelve aún mejor.

Es por eso por lo que no puedo dejar de agradecer a todos los que fueron parte de este camino conmigo. En primer lugar, a mi familia, a Carlos Felipe y su familia quienes fueron mi refugio y fuente de fortaleza durante todo este período.

A mi tutor y director de tesis Pedro Bullón Fernández, por haberme recibido de manera tan amable y acogedora en su programa de doctorado, por haberse convertido en un gran motivador e inspiración para mí, y sobre todo por su comprensión y apoyo en los momentos que más lo necesitaba durante la pandemia para continuar con mi tesis. Estoy muy agradecida de haber tenido la oportunidad de conocer y aprender de un gran maestro que es un ejemplo para muchos en la Odontología.

Agradezco también a todos los profesores, compañeros y personal de la Universidad de Sevilla que también me acogieron muy bien, me ayudaron a adaptarme al idioma, a la cultura y me animaron en cada paso. Sin duda esto fue fundamental para que la institución y esta ciudad conquistaran mi corazón.

Agradezco también a todos mis profesores y compañeros de Brasil, que han estado caminando conmigo durante tanto tiempo, y que en muchos momentos han servido de estímulo en este camino.

Y, por último, pero no menos importante, agradezco a Dios por permitirme comenzar y llegar al final de este gran sueño. Un sueño que me permitió crecer aún más no solo como profesional, sino también como persona.

ABSTRACT

Diabetes mellitus and periodontitis are part of the six most important non-communicable diseases. Diabetes is one of the main risk factors influencing the prevalence, severity, and progression of periodontitis, as periodontitis affects insulin resistance and worsens glycemic control along with other systemic complications. The main point of this study is to emphasize the need for a detailed evaluation of all patients seeking dental care, especially those with advanced age.

Material and method: 106 male patients, older than 50 years, selected in their first dental visit at the School of Dentistry with the aim of evaluating the prevalence of undiagnosed type 2 diabetes mellitus. Periodontal, biochemical, and microbiological examinations and analysis of the nutritional profile and practice of physical exercise were performed. **Results:** Of the 106 patients, 6 (5.6%) had diabetes and 37 (34.9%) prediabetes without previous diagnosis. The severity of periodontitis is greater in patients with diabetes. Most of the patients are overweight and have increased systolic pressure. Patients with prediabetes and periodontitis have low adherence to the Mediterranean diet and patients with glycemic disorders and periodontitis have the lowest mean hours of weekly exercise. Cortisol is significantly altered, especially in patients with periodontitis. **Conclusion:** The prevalence of patients without a diagnosis of diabetes and prediabetes is very high and underestimated, especially considering the condition of prediabetes. Advanced age and the use of polypharmacy are increasingly frequent obstacles in clinical routine, and perhaps the use of hypoglycemic agents alone in elderly patients for glycemic control is not enough to prevent hyperglycemia. The severity of periodontitis in patients with diabetes and the high levels of cortisol observed in patients with periodontitis and diabetes emphasize the dysregulation of the immune-inflammatory system in these patients. *Tannerella forsythia* had a marked difference in patients with periodontitis and the prevalence of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* practically absent in the groups with periodontitis, except for the group with diabetes, may suggest a possible influence of the immune system dysregulation observed in these patients on this microbial profile. . The dietary profile and the practice of physical exercises may be associated with an increased risk of developing periodontitis and/or diabetes.

Keywords: periodontitis; type 2 diabetes mellitus; lifestyle risk reduction; polypharmacy; western diet; physical activity.

RESUMEN

La diabetes mellitus y la periodontitis son parte de las seis enfermedades no transmisibles más importantes. La diabetes es uno de los principales factores de riesgo que influyen en la prevalencia, severidad y progresión de la periodontitis, así como la periodontitis afecta la resistencia a la insulina y agrava el control glucémico junto con otras complicaciones sistémicas. El punto principal de este estudio es enfatizar la necesidad de una evaluación detallada de todos los pacientes que buscan atención dental, especialmente aquellos con edad avanzada. **Material y método:** 106 pacientes varones, mayores de 50 años, seleccionados en su primer atendimento odontológico en la facultad de odontología con el objetivo de evaluar la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 no diagnosticada. Se realizaron exámenes periodontales, bioquímicos y microbiológicos y análisis del perfil nutricional y práctica de ejercicio físico. **Resultados:** En los 106 pacientes, 6 (5,6%) tenían diabetes y 37 (34,9%) prediabetes sin diagnóstico previo. La severidad de la periodontitis es mayor en los pacientes con diabetes. La gran parte de los pacientes están con sobrepeso y tensión sistólica aumentada. Los pacientes con prediabetes y periodontitis tienen baja adecuación a la dieta mediterránea y los pacientes con alteraciones glucémicas y periodontitis tienen la menor media de horas de ejercicio semanal. El cortisol está significativamente alterado, especialmente en pacientes con periodontitis. **Conclusión:** La prevalencia de pacientes sin un diagnóstico de diabetes y prediabetes es muy alta y subestimada, sobre todo considerando la condición de prediabetes. La edad avanzada y el uso de polimedicación son obstáculos cada vez más frecuentes en la rutina clínica, y tal vez solo el uso de hipoglucemiantes en pacientes de edad avanzada para el control glucémico no sea suficiente para prevenir la hiperglucemia. La severidad de la periodontitis en pacientes con diabetes y los altos niveles de cortisol observados en pacientes con periodontitis y diabetes enfatizan la desregulación del sistema inmunoinflamatorio en estos pacientes. *Tannerella forsythia* tuvo una marcada diferencia en pacientes con periodontitis y la prevalencia de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* prácticamente ausente en los grupos con periodontitis, a excepción del grupo con diabetes, puede sugerir una posible influencia de la desregulación del sistema inmunológico observada en estos pacientes en este perfil microbiano. El perfil dietético y la práctica de ejercicios físicos pueden estar asociados con un mayor riesgo de desarrollar periodontitis y/o diabetes.

Palabras clave: periodontitis; Diabetes mellitus tipo 2; reducción del riesgo del estilo de vida; polifarmacia; dieta occidental; actividad física.

INDICE

1.	INTRODUCCIÓN	10
1.1.	DIABETES MELLITUS	12
1.2	ENFERMEDADES PERIODONTALES	18
1.3	ASOCIACIÓN DIABETES-PERIODONTITIS	24
1.3.1	LA DISBIOSIS Y EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	24
1.3.2	OBESIDAD, DISLIPIDEMIA Y ESTRECHA RELACIÓN CON LA DM2 Y LA PERIODONTITIS	26
1.3.3	PROCESO DE ENVEJECIMIENTO	29
1.3.4	INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA Y SU INFLUENCIA EN EL CONTROL DE LA DM2 Y LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES	31
1.3.5	LA NECESIDAD DE UN CAMBIO DE ESTILO DE VIDA	32
1.3.6	IMPACTO SOCIOECONÓMICO	34
1.3.7	NUTRICIÓN	35
1.3.8	ACTIVIDAD FÍSICA	37
1.3.9	TABAQUISMO	39
1.3.10	ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN	41
2.	OBJETIVOS	45
3.	MATERIAL Y MÉTODO	45
3.1	PACIENTES	45
3.2	DATOS CLÍNICOS	45
3.3	EXAMEN PERIODONTAL	46
3.4	EVALUACIÓN DIETÉTICA	46
3.5	ACTIVIDAD FÍSICA	46
3.6	PARÁMETROS BIOQUÍMICOS	47
3.7	PARÁMETROS MICROBIOLÓGICOS	47
3.8	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	48
4	RESULTADOS	49
4.1	DATOS GENERALES	49
4.2	EXAMEN PERIODONTAL	50
4.3	ANÁLISIS DEL PERFIL MICROBIOLÓGICO	52
4.4	ANÁLISIS BIOQUÍMICO Y HEMATOLÓGICO	53
4.5	ADECUACIÓN A LA DIETA MEDITERRÁNEA	55
4.6	ACTIVIDAD FÍSICA Y PERFIL OCUPACIONAL	55
4.7	MEDICAMENTOS EN USO	56
4.8	CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES CONTINUAS	59
5	DISCUSIÓN	63
6	CONCLUSIÓN	74
7	REFERENCIA BIBLIOGRAFICA	75

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 – Cribado y diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2	16
Tabla 2 - Diferencias en los criterios de la Federación Internacional de Diabetes y la Asociación Estadounidense de Diabetes para la prediabetes	17
Tabla 3 - Umbrales de circunferencia de cintura en relación con el IMC en hombres y mujeres.....	27
Tabla 4 - Número de adultos (20-79 años) con DM según la clasificación de ingresos del Banco Mundial en 2019.	35
Tabla 5 - Efectos sistémicos y locales inducidos por el ejercicio físico cuando se practica regularmente.....	39
Tabla 6 - Datos generales de la población de la muestra	50
Tabla 7 - Datos periodontales	51
Tabla 8 - Sangrado al sondaje periodontal y tabaquismo	52
Tabla 9 - Análisis del perfil microbiológico	53
Tabla 10 - Parámetros bioquímicos y hematológicos	54
Tabla 11 - Evaluación de la MDA	55
Tabla 12 - Actividad física y perfil ocupacional de la población muestral	56
Tabla 13 - Datos clínicos según la ingesta de medicamento hipoglucemiante.	57
Tabla 14 - Porcentaje de pacientes en cada rango del IMC según la ingesta de medicamento hipoglucemiante.....	57
Tabla 15 - Datos bioquímicos según la ingesta de medicamento hipoglucemiante	58
Tabla 16 - Media de hora de ejercicio semanal y adecuación a la dieta de los pacientes según la ingesta de medicamento hipoglucemiante	59
Tabla 17 - Correlaciones de la HbA1c respecto a las variables antropométricas.....	60
Tabla 18 - Correlaciones de la HbA1c respecto a los parámetros bioquímicos.	61
Tabla 19 - Correlaciones de la HbA1c respecto al perfil microbiológico.....	62
Tabla 20 - Correlaciones de la HbA1c respecto a los parámetros periodontales.....	62

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1: Estadiamento de la periodontitis según su severidad, complejidad y extensión y distribución.....</i>	<i>22</i>
<i>Figura 2: Grado de la periodontitis según su evidencia directa e indirecta de progresión y factores de riesgo.....</i>	<i>23</i>



1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades no transmisibles (ENT) son capaces de inducir una respuesta proinflamatoria sistémica y son responsables de más del 70% de todas las muertes en todo el mundo, junto con un impacto económico significativo. Los países de ingresos bajos y medianos cubren más de tres cuartas partes de estas muertes.(Agarwal *et al.*, 2020) Estas ENT solían compartir comportamientos negativos como fumar y alcoholismo, dieta poco saludable, falta de actividad física que conducía al sobrepeso y la obesidad, aumento de la presión arterial y aumento del colesterol y, en última instancia, enfermedades.(Agarwal *et al.*, 2020)

Varias enfermedades crónicas forman parte de ese grupo, como la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), la obesidad, el síndrome metabólico, las enfermedades cardiovasculares y la periodontitis que ahora se considera una de las seis ENT más importantes.(Chapple y Wilson 2014; Sanz *et al.* 2020) El número de enfermedades y afecciones que se han relacionado con la periodontitis ha aumentado exponencialmente en las últimas dos décadas.(Beck *et al.*, 2019) Además, la salud periodontal, y la salud oral en general, debe considerarse como parte de la salud general de un individuo, y las estrategias preventivas que son adecuadas para la mayoría de las enfermedades crónicas también pueden ser adecuadas para prevenir o reducir la tasa de progresión de la periodontitis.(Al-Zahrani, Borawski y Bissada, 2005)

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más graves y una de las de más rápido crecimiento del siglo XXI donde se estima que en 20 años serán más de 643 millones de personas con diabetes en el mundo.(International Diabetes Federation, 2021) La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es la forma más prevalente de diabetes y una de las principales causas de muerte prematura en el mundo, considerándose una epidemia mundial.(Mathers y Loncar, 2006; Sanz *et al.*, 2018) Se caracteriza por una condición hiperglucémica debido a la resistencia a la insulina (RI) o deficiencia parcial/total en la producción de insulina, lo que resulta en una respuesta

inmunoinflamatoria alterada que puede resultar en complicaciones micro y macrovasculares.(International Diabetes Federation, 2021)

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial, considerada un problema importante de salud pública presente en los países desarrollados y en desarrollo que ha ido aumentando su incidencia desde 1990.(Kassebaum *et al.*, 2014). Su prevalencia global es de alrededor del 45-50%, con el 11% de la población mundial sufriendo de su forma grave, lo que la convierte en la sexta enfermedad más común en el mundo.(Kassebaum *et al.*, 2014) La periodontitis se desarrolla después de la aparición de una disbiosis del biofilm dental en individuos susceptibles con desregulación de la respuesta inmunoinflamatoria, y que conduce a daño progresivo del tejido conectivo y pérdida del hueso alveolar mediado por el huésped.(Papapanou *et al.*, 2018)

Eso impacta de manera negativa en la capacidad de masticación, mala nutrición y una peor calidad de vida.(Papapanou *et al.*, 2018; Verhulst *et al.*, 2019) Además, la periodontitis se ha asociado como un importante modificador de varias enfermedades sistémicas, como la diabetes de la misma manera que también sufre el impacto de estas enfermedades independientemente de la inflamación inducida por el biofilm o placa dental.(Jepsen *et al.*, 2018; Beck *et al.*, 2019)

Como hemos visto, la diabetes y la periodontitis son parte de un grupo de enfermedades inflamatorias llamadas enfermedades no transmisibles (ENT) (Chapple y Wilson 2014) con una relación "bidireccional" y esta asociación se considera una fuente de comorbilidad.(Polak *et al.*, 2020; González-Moles y Ramos-García, 2021) La hiperglucemia crónica es uno de los principales factores de riesgo para la periodontitis y aumenta su prevalencia, gravedad y progresión, así como la periodontitis aumenta la resistencia a la insulina y agrava el control glucémico.(Jepsen *et al.*, 2018) Estas enfermedades comparten varios mecanismos patológicos que involucran la activación deteriorada del sistema inmunológico y aumentan el estrés oxidativo principalmente en personas

con diabetes no controlada.(Bullon et al. 2011; Bullon, Newman, y Battino 2014; Portes et al. 2021; Varela-López et al. 2016)

1.1. Diabetes Mellitus

La insulina es una hormona, secretada por las células beta (β) del páncreas, responsable del mantenimiento de la homeostasis de la glucosa(Henquin, 2009) y también puede ser estimulada por aminoácidos libres, ácidos grasos libres, catecolaminas y hormonas endógenas (como las incretinas) (Rorsman y Braun, 2013), produce su efecto mediante la activación de unos receptores situados en la membrana celular. La resistencia a la insulina (RI) es producida por el deficiente funcionamiento de esos receptores de la insulina y produce hiperglucemia afectando al metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas del cuerpo.(International Diabetes Federation, 2021) La RI es la respuesta de deterioro del receptor fisiológico de insulina para estimular de manera óptima por la proteína transportador de glucosa GLUT-4.(Roberts, Hevener y Barnard, 2014; Petersen y Shulman, 2018) GLUT-4 es el único canal de glucosa dependiente de insulina y está presente en el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo.(Petersen y Shulman, 2018)

La diabetes mellitus tipo 1, también conocida como diabetes juvenil, está marcada por la producción de autoanticuerpos contra las células β del páncreas y posiblemente asociada con una predisposición genética, como resultado de una enfermedad infecciosa grave, toxinas o algunos factores dietéticos.(International Diabetes Federation, 2021) La diabetes gestacional es una enfermedad transitoria que generalmente desaparece después del embarazo y ocurre debido a la acción reducida de la insulina debido a la producción de hormonas placentarias.(International Diabetes Federation, 2021) La diabetes monogénica y la diabetes secundaria son los tipos

menos frecuentes de diabetes mellitus que representan menos del 2% de todos los casos de diabetes.(International Diabetes Federation, 2021)

El enfoque de este estudio está en la DMT2, que representa casi el 90% de todos los casos en todo el mundo y es comúnmente causada por una combinación de RI y respuesta compensatoria inadecuada a la secreción de insulina, lo que lleva a una deficiencia relativa de esta hormona que permite la estabilización de la condición hiperglucémica.(International Diabetes Federation, 2021) La DMT2 suele ocurrir en adultos mayores, pero se ha demostrado un aumento de la incidencia de casos en niños, adolescentes y adultos jóvenes debido a la alta incidencia de obesidad, falta de actividad física y deficiencias en la dieta,(International Diabetes Federation, 2021) que son los principales factores de riesgo para esta enfermedad, además de la edad avanzada, el origen étnico, los antecedentes familiares, el tabaquismo y los altos niveles de glucosa durante el embarazo.(International Diabetes Federation, 2021) Una observación importante es que quienes sufren una diabetes gestacional sus bebés tienen un mayor riesgo de desarrollar DMT2 en el futuro.(International Diabetes Federation, 2021)

Es posible percibir que no es solo la RI la responsable por el desarrollo de la hiperglucemia, sino también el impacto en una serie de funciones en el cuerpo debido a la retroalimentación negativa de las células, haciendo referencia al octeto sombrío. Con esto hay un aumento en la producción de glucosa en todo el cuerpo para compensar esta situación. Todo ello contribuye al mantenimiento del estado de hiperglucemia.(Rogal *et al.*, 2019) La hiperglucemia crónica puede causar complicaciones graves en los vasos sanguíneos (angiopatía), desarrollando enfermedades microvasculares como la nefropatía,(Bullon, Newman, y Battino 2014) neuropatía periférica y retinopatía,(Bullon, Newman, y Battino 2014; Simpson *et al.* 2010) enfermedad macrovascular como aterosclerosis que contribuye a la enfermedad de las arterias coronarias (Bullon, Newman, y Battino 2014; Simpson *et al.* 2010) e insuficiencia renal.(Simpson *et al.*, 2010)

Los principales síntomas en una condición hiperglucémica son polidipsia, poliuria, falta de energía, fatiga, polifagia, pérdida repentina de peso y visión borrosa, pero en la DMT2 estos síntomas suelen ser menos dramáticos o incluso asintomáticos.(Sanz *et al.*, 2018; International Diabetes Federation, 2021) La diabetes descompensada también está relacionada con complicaciones orales: progresión acelerada de la enfermedad periodontal y periimplantaria, caries, hiperplasia gingival, infecciones fúngicas, hiposalivación, cáncer oral y mayores alteraciones del gusto.(Sanz *et al.*, 2018; Verhulst *et al.*, 2019)

La periodontitis es reconocida como la sexta complicación más clásica de la diabetes,(Loe, 1993; Graziani *et al.*, 2018) y su presencia se asocia con una mayor presencia de complicaciones relacionadas con la diabetes.(Graziani *et al.*, 2018) Todas estas complicaciones orales potencialmente conducen a una disminución de la calidad de vida y pueden ser causadas por la inmunosupresión crónica y la dificultad en el proceso de cicatrización.(International Diabetes Federation, 2021)

Aunque el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares para los pacientes diabéticos esté bien establecido, su influencia en la prevalencia y la gravedad de la enfermedad periodontal sigue siendo controvertida.(Oyarzo *et al.*, 2019) Verhulst *et al.* aclaran que la mayoría de los estudios de complicaciones orales en pacientes con diabetes tienen una perspectiva limitada de niveles mejorados de glucosa en sangre, mientras que hay muchos otros mecanismos patológicos que contribuyen al desarrollo de la diabetes, incluida la RI, la dislipidemia, la hipertensión y la respuesta inmunitaria deficiente.(Verhulst *et al.*, 2019)

El proceso de cicatrización en pacientes con diabetes se ve afectado con un papel crucial para la llamada tríada patógena diabética: neuropatía, isquemia (debido al daño vascular y disfunción endotelial) y traumatismos.(Verhulst *et al.*, 2019) Esta situación y el deterioro de la respuesta inmune permiten el desarrollo de úlceras que se convierten en la principal puerta de

entrada para microorganismos oportunistas y otras complicaciones importantes, como el pie diabético.(Verhulst *et al.*, 2019)

La intolerancia a la glucosa (IGT) y la alteración de la glucosa en ayunas (IFG) también son llamadas por algunos autores como "prediabetes" o diabetes limítrofe.(Nishioka *et al.*, 2019; International Diabetes Federation, 2021) Esta condición consiste en niveles de glucosa en sangre por encima del rango normal, pero por debajo de los niveles recomendados para el diagnóstico de diabetes.(International Diabetes Federation, 2021) La prediabetes no es una entidad clínica sino un marcador de riesgo de para la aparición de DMT2, enfermedad cardiovascular y/o resultados adversos. (Richter *et al.*, 2018; Colagiuri, 2021; International Diabetes Federation, 2021; American Diabetes Association, 2022)

Según la Federación Internacional de la Diabetes (FID), el número estimado de adultos de 20 a 79 años con intolerancia a la glucosa es de 541 millones (10,6% de la población mundial en este grupo de edad) y 319 millones (6,2% de la población) con alteración de la glucosa en ayunas.(International Diabetes Federation, 2021) Esta creciente prevalencia de la prediabetes representa un problema de salud pública y su detección precoz es una medida importante para implementar intervenciones con el objetivo de prevenir la diabetes y otras posibles complicaciones.(Knowler *et al.*, 2009; International Diabetes Federation, 2021)

La evaluación de las condiciones glucémicas se puede realizar por diferentes métodos: glucosa plasmática en ayunas, glucosa plasmática aleatoria, prueba de tolerancia oral a la glucosa y hemoglobina glicosilada (HbA1c). La HbA1c es una proteína glicosilada que refleja la concentración media de glucosa durante el período anterior de 8 a 12 semanas, y sus medidas son el parámetro de diagnóstico más utilizado.(Panzai *et al.*, 2020) La Tabla 1 muestra los criterios para el cribado y diagnóstico de la DMT2.

Para el diagnóstico de la DMT2, en presencia de síntomas (poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable), se puede realizar sobre la base de: una concentración glucosa plasmática

en ayunas mayor o igual a 11,1 mmol/l o, en la ausencia de síntomas, por un concentración de glucosa plasmática en ayunas mayor o igual a 7,0 mmol/l o HbA1c mayor o igual a 6,5%. Si se detectan valores elevados en personas asintomáticas, se recomienda repetir la prueba, preferiblemente con la misma prueba, lo antes posible al día siguiente para confirmar el diagnóstico. (International Diabetes Federation, 2021)

Tabla 1 – Cribado y diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2

	Sintomáticos	Asintomáticos
HbA1c	-	≥6,5%
Glucosa plasmática en ayunas	≥200 mg/dL (≥ 11,1 mmol/l)	≥126 mg/dL (≥ 7,0 mmol/l)

Federación Internacional de Diabetes, 2021 y Asociación Estadounidense de Diabetes (AED), 2022.

Con respecto a la prediabetes, la FID describe que hay 5 definiciones diferentes por distintas organizaciones y guías clínicas según sus criterios de diagnóstico, y relatan que aún no existe ningún consenso definido. (International Diabetes Federation, 2021) Los parámetros diagnósticos de la condición de prediabetes según la FID en 2021 se basan en valores de IGT menor que 126mg/dL (<7,0mmol/L) y prueba de tolerancia oral a la glucosa como 140-200mg/dL (>7,8mmol/L y <11,1mmol /L) y valores de IFG 110-15mg/dL (6,1-6,9mmol/L) y prueba de tolerancia oral a la glucosa <140mg/dL (<7,8mmol/L), este último cómo opcional. (International Diabetes Federation, 2021)

Sin embargo, la Asociación Estadounidense de Diabetes generalmente define los parámetros de diagnóstico para la prediabetes considerando niveles de HbA1c entre 5,7% y 6,4% (39-47mmol/L). Esta asociación considera que la HbA1c es un predictor más fuerte de diabetes y eventos cardiovasculares posteriores que la glucosa en ayunas, aunque también considera los

valores de IGT e IFG como posibles referencias para el diagnóstico.(American Diabetes Association, 2022) (Tabla 2)

Tabla 2 - Diferencias en los criterios de la Federación Internacional de Diabetes y la Asociación Estadounidense de Diabetes para la prediabetes

	IDF, 2021	AED, 2022
IGT		
Glucosa plasmática en ayunas	<126mg/dL (<7,0mmol/L)	<126mg/dL (<7,0mmol/L)
Prueba de tolerancia a la glucosa	140-200mg/dL (>7,8mmol/L y <11,1mmol /L)	140-200mg/dL (>7,8mmol/L y <11,1mmol /L)
IFG		
Glucosa plasmática en ayunas	110-15mg/dL (6,1-6,9mmol/L)	100-125mg/dL (5,9-6,9mmol/L)
Prueba de tolerancia a la glucosa	<140mg/dL (<7,8mmol/L)	<140mg/dL (<7,8mmol/L)
HbA1c intermedia	No especificado	5,7-6,4% (39-47mmol/L)

Federación Internacional de Diabetes, 2021 y Asociación Estadounidense de Diabetes (AED), 2022.

En un estudio transversal reciente entre 71 pacientes con DMT2, cinco no estaban diagnosticados como tales en la evaluación inicial del estudio.(Panzai *et al.*, 2020) Esta estimación es aún mayor según los datos de las Federación Internacional de Diabetes, donde en 2021, casi uno de cada dos adultos (44.7%; 239,7 millones) que viven con diabetes (20-79 años) desconocen su estado.(International Diabetes Federation, 2021) El diagnóstico tardío es el principal responsable del desarrollo de complicaciones. La mayoría de estas complicaciones diabéticas son responsables de aproximadamente 6,7 millones de muertes entre adultos de 20 a 79 años y aproximadamente el 32,6% de estas muertes representan personas menores de 60 años.(International Diabetes Federation, 2021)

El control glucémico es la clave para el tratamiento de los pacientes con diabetes.(Simpson *et al.*, 2010) Un estudio realizado en el Reino Unido muestra que cada reducción del 1% en los niveles de HbA1c se asoció con una reducción del riesgo relativo del 21% para cualquier resultado relacionado con la diabetes, el 21% para las muertes relacionadas con la diabetes, el 14% para el infarto de miocardio y el 37% para las complicaciones microvasculares.(Stratton *et al.*, 2000)

Pero, el control glucémico no es la única forma de prevenir los efectos negativos de la diabetes, es necesaria la implementación de una respuesta multisectorial coordinada por políticas públicas dentro y fuera del sector salud, promoviendo un cambio en el estilo de vida de la población, además de implementar un diagnóstico y tratamiento precoz efectivo.(International Diabetes Federation, 2021)

1.2 Enfermedades Periodontales

Las enfermedades periodontales son afecciones inflamatorias causadas por una disbiosis oral.(Radaic y Kapila, 2021) La composición bacteriana del biofilm dental es una colección de organismos comensales que coexisten en relativa armonía.(Lang y Bartold, 2018) El desequilibrio entre ellos puede estimular el crecimiento excesivo de especies más virulentas, lo que caracteriza a la disbiosis.(Lang y Bartold, 2018) Esto puede causar una respuesta inflamatoria periodontal exacerbada a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) producidos a lo largo del margen gingival por esas bacterias patológicas.(Lang y Bartold, 2018)

Socransky y Haffajee (2002) establecieron complejos de color microbiano donde los organismos en los grupos rojo (es decir, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*) y naranja (es decir, *Prevotella intermedia*) están relacionados con la enfermedad periodontal, más específicamente con la periodontitis y se encuentran con frecuencia en las bolsas subgingivales. Los grupos amarillo y púrpura se asocian con un estado periodontal saludable. El complejo azul a menudo se relaciona con ambos estados, enfermedad saludable y periodontal. El complejo verde (es decir, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) es el único que rara vez se relaciona con la enfermedad periodontal.(Socransky y Haffajee, 2002)

Hoy en día está bien establecido que la composición del microbioma periodontal está influenciado y cambia con el tiempo debido a múltiples perturbaciones de exposiciones

ambientales o endógenas que se asocian con condiciones periodontales clínicas.(Kilian *et al.*, 2016) Por lo tanto, el enfoque de los estudios microbiológicos se ha centrado más en el conjunto de microorganismos que en grupos específicos, lo que da como resultado el concepto de que la periodontitis no es solo una infección bacteriana clásica, sino que resulta de un estado microbiano de disbiosis asociado con una predisposición del individuo.(Paster *et al.*, 2006)

La gingivitis es la manifestación inicial de las enfermedades periodontales y su desarrollo y progresión varía entre los individuos según algunos factores predisponentes como la retención de biofilm de placa dental y hiposalivación oral o factores modificadores como el tabaquismo, enfermedades metabólicas o inmunoinflamatorias, trastornos genéticos o del desarrollo, agentes dietéticos, farmacológicos, elevaciones de las hormonas esteroides sexuales y condiciones hematológicas.(Chapple *et al.*, 2018) La gingivitis puede afectar el periodonto intacto o reducido.(Chapple *et al.*, 2018) Clínicamente se restringe a las encías y aparece como hiperemia, edema, sangrado y sensibilidad gingival, disgeusia y halitosis. (Chapple *et al.*, 2018) La gingivitis es reversible cuando se trata adecuadamente, pero cuando se descuida, puede desarrollar una condición más agresiva llamada periodontitis. (Chapple *et al.*, 2018)

Según la última clasificación de enfermedades periodontales y periimplantarias en 2017 existen tres formas diferentes de periodontitis en función de su fisiopatología: periodontitis, periodontitis necrosante y periodontitis como manifestación directa de enfermedades sistémicas.(Papapanou *et al.*, 2018) La periodontitis representa un importante problema de salud pública debido a su alta prevalencia y la posibilidad de provocar la pérdida de dientes comprometiendo la función y la estética del paciente, además de impactar negativamente en su salud general, calidad de vida e inserción social.(Papapanou *et al.*, 2018)

Este estudio centrará su atención en la periodontitis que, clínicamente, muestra los mismos signos y síntomas de gingivitis, además de la migración apical del epitelio de la unión y la pérdida de tejido de soporte dental que se manifiesta por pérdida de la inserción clínica,

reabsorción ósea alveolar y bolsa periodontal.(Papapanou *et al.*, 2018; Verhulst *et al.*, 2019) La periodontitis es una condición irreversible, pero se puede controlar con éxito y permanece estable (en remisión) con un tratamiento adecuado.(Chapple *et al.*, 2018) Un paciente con periodontitis estable debe ser controlado de cerca por presentar un alto riesgo de recurrencia al menor signo de inflamación gingival.(Chapple *et al.*, 2018; Papapanou *et al.*, 2018)

La periodontitis debe diagnosticarse como los casos clínicos restantes de periodontitis que no tienen los signos y síntomas de la periodontitis necrotizante o las características sistémicas de un trastorno inmunitario raro con una manifestación secundaria de periodontitis.(Papapanou *et al.*, 2018) Brevemente, el diagnóstico de periodontitis se puede establecer cuando el paciente presenta pérdida del nivel de inserción clínica (NIC) interdental mayor o igual a 3 mm en dos o más dientes no adyacentes (NIC no se puede atribuir a causas no relacionadas con periodontitis) y bolsas periodontales con una profundidad superior a 3 mm detectables en 2 o más dientes. (Papapanou *et al.*, 2018)

La periodontitis debe clasificarse utilizando la estratificación del sistema (estadio I a IV) que tiene en cuenta la gravedad clínica de la enfermedad, así como su complejidad, extensión y distribución, y la clasificación (grado A a C) que refleja sus características biológicas a partir del análisis basado en la historia de su progresión, respuesta al tratamiento y los efectos sobre la salud sistémica (Figura 1 y 2). (Papapanou *et al.*, 2018)

El biofilm dental representa solo el 20% del riesgo directo de desarrollar periodontitis y el 80% restante está representado por factores de riesgo modificables (como la diabetes y el tabaquismo) y factores de riesgo no modificables (como la edad, el sexo, la predisposición genética).(Lang y Bartold, 2018) El biofilm asociado al diente es necesario, pero no es suficiente para inducir el daño de la periodontitis, la respuesta inflamatoria del huésped al desafío microbiano también contribuye a la destrucción de los tejidos periodontales. Sin embargo, un estudio prospectivo mostró que el fracaso de la higiene oral se asoció con inflamación sistémica de bajo

grado.(Oliveira, Watt y Hamer, 2010) Esta inflamación crónica de bajo grado es una característica importante para el desarrollo de afecciones inflamatorias crónicas, como la DMT2 y la obesidad.(Hajishengallis y Chavakis, 2021)



Figura 1: Estadiamiento de la periodontitis según su severidad, complejidad y extensión y distribución.

Estadio Periodontitis		Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV	
Severidad	JIC interdental en el sitio de mayor pérdida	1 to 2 mm	3 to 4 mm	≥5mm	≥5mm	
	Pérdida ósea radiográfica	tercio coronal (<15%)	tercio coronal (15-33%)	se extiende hasta el tercio medio de la raíz y más allá		
Complejidad	Pérdida de dientes por periodontitis	Sin pérdida de dientes		≤4 pérdida de dientes	≥5 pérdida de dientes (<20 dientes restantes/ 10 pares opuestos)	
		PS máxima	≤4mm	≤5mm	≥6mm	
		Pérdida de hueso	en su mayoría horizontales		Horizontal y vertical (≥3mm)	
		Lesión de furca	-		Clase II y III	
		Defecto de cresta	-		moderada	severa
Extensión y distribución	Otras consideraciones		-		necesidad de rehabilitación compleja debido a: disfunción masticatoria, trauma oclusal secundario (grado de movilidad dental ≥2), colapso de mordida	
	Agregar al escenario como descriptor	Localizada (<30% de los dientes afectados), generalizada o patrón molar/incisivo				

*Adaptado de Papapanou *et al.*, 2018

Figura 2: Grado de la periodontitis según su evidencia directa e indirecta de progresión y factores de riesgo.

Grado de la Periodontitis			Grado A	Grado B	Grado C
Criterios primarios	Evidencia directa de progresión	Datos longitudinales (pérdida ósea radiográfica o NIC)	Sin pérdida durante 5 años	<2 mm durante 5 años	≥2 mm durante 5 años
	Evidencia indirecta de progresión	% pérdida ósea/edad Fenotipo del caso	<0.25 Grandes depósitos de biopelículas con bajos niveles de destrucción	0.25 to 1.0 Destrucción proporcional a los depósitos de biopelícula	>1.0 La destrucción supera las expectativas debido a los depósitos de biopelícula: patrones clínicos específicos que sugieren períodos de progresión rápida y/o enfermedad de aparición temprana (por ejemplo, patrón molar/incisivo, falta de respuesta esperada a las terapias estándar de control
Modificadores de grado	Factores de riesgo	Tabaquismo	No fumador	Fumador <10 cigarrillos/día	Fumador ≥10 cigarrillos/día
		Diabetes	Normoglucémico/sin diagnóstico de diabetes	HbA1c < 7,0% en pacientes con diabetes	HbA1c ≥ 7,0% en pacientes con diabetes

*Adaptado de Papapanou et al., 2018

1.3 Asociación diabetes-periodontitis

La asociación fisiopatológica de la periodontitis y la diabetes (Bullon, Newman, y Battino 2014; Graziani et al. 2018; Nascimento et al. 2018; Panezai et al. 2020; Pulido-Moran et al. 2017; Torrungruang et al. 2018) y la influencia del tratamiento periodontal en el control glucémico del paciente (Simpson *et al.*, 2010; El-Sharkawy, Anees y Van Dyke, 2016; Alshehri, Alshail y Alshehri, 2017; Nishioka *et al.*, 2019) han sido ampliamente investigados. Una revisión sistemática reciente mostró que los pacientes con DMT2 presentan un riesgo elevado del 34% de periodontitis incidente, mientras que la periodontitis podría aumentar el riesgo de desarrollo de DMT2 al 53%.(Wu *et al.*, 2020)

Iremos describiendo los distintos factores que se han descrito que pueden influir en ambos procesos.

1.3.1 La disbiosis y el sistema nervioso central

El microbioma tiene la capacidad de influir en los aspectos canónicos del sistema nervioso central (SNC), la inmunidad y el comportamiento en la salud y la enfermedad. El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA) es un eje importante en el SNC y participa en las respuestas al estrés fisiológico que produce cortisol. El cortisol es una hormona corticosteroide glucocorticoide que desempeña un papel importante en la regulación de la fisiología del estrés, los niveles de glucosa en sangre, la inflamación y la tensión arterial(Subba *et al.*, 2021) Esta hormona tiene la capacidad de mejorar la gluconeogénesis, suprime la respuesta inmune y aumenta el metabolismo de las grasas y las proteínas.

El eje HPA es uno de los componentes más importantes del eje intestino-cerebro y proporciona una respuesta biológica primaria a los estímulos estresantes.(Subba *et al.*, 2021) Varios antígenos microbianos liberados al torrente sanguíneo pueden pasar a través de la barrera

cerebral y activar el eje HPA, lo que produce un aumento en los marcadores de inflamación subclínica (IL-1, IL-6 y TNF α) que pueden contribuir aún más a la activación de este eje.

Según algunos autores, la desregulación del eje HPA puede estar involucrada en la patogénesis de la diabetes, ya que los glucocorticoides regulan el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos (Subba *et al.*, 2021) y su exposición excesiva causa hiperglucemia y resistencia a la insulina. (Azuma *et al.*, 2017)

Muchos estudios han demostrado cómo la disbiosis de la microbiota oral o intestinal puede desencadenar respuestas metabólicas alteradas y provocar un estado de enfermedad. (Branchereau *et al.*, 2016; Le Sage, Meilhac y Gonthier, 2017; Li *et al.*, 2020a; Simionescu *et al.*, 2020; Xue *et al.*, 2020; Jia *et al.*, 2021) Además, algunos autores afirman que la cavidad oral es el punto inicial de entrada al tracto digestivo, y el biofilm disbiótico oral tiene un efecto adverso sobre la microbiota intestinal (Cao, 2017; Harding *et al.*, 2017; Gao *et al.*, 2018)

Los microbiomas orales desempeñan un papel vital en la comunidad microbiana y la salud. (Gao *et al.*, 2018) En la condición de periodontitis, los tejidos de soporte periodontal inflamados aumentan la permeabilidad del epitelio gingival, lo que puede permitir que los microbiomas, las endotoxinas y las citoquinas inflamatorias se infiltren en la circulación sanguínea sistémica. (Kamer *et al.*, 2008) Estudios recientes mostraron que un desequilibrio de la flora microbiana oral afecta a las comunidades microbianas individuales y está implicado en diversas enfermedades sistémicas, incluidas las enfermedades gastrointestinales y del sistema nervioso (Gao *et al.*, 2018).

La evidencia acumulada sugiere que la periodontitis puede inducir deterioro cognitivo a través de la alteración del eje microbiota-intestino-cerebro. (Xue *et al.*, 2020) Xue *et al.* observó un aumento del contenido de lipopolisacáridos bacterianos en el cerebro y la activación de la vía TLR4/MyD88/NF- κ B en ratones con periodontitis en comparación con los controles, lo que puede resultar en una respuesta neuroinflamatoria y un posible deterioro cognitivo. (Xue *et al.*, 2020) Esto

indica que alteraciones en la composición y estructura de las comunidades microbianas que ocurren en la cavidad oral pueden causar daño al SNC.(Xue *et al.*, 2020)

Además, la periodontitis en su forma avanzada puede causar una disfunción masticatoria, que actúa como fuente de estrés crónico y en consecuencia, activa el eje HPA, lo que lleva a aumentos en los niveles circulantes de glucocorticoides y precipita diversas enfermedades, como déficits cognitivos dependientes del hipocampo, hipertensión, trastornos cardiovasculares y osteoporosis.(Azuma *et al.*, 2017)

1.3.2 Obesidad, dislipidemia y estrecha relación con la DMT2 y la periodontitis

La obesidad es un factor de riesgo importante para las ENT, y se diagnostica principalmente con un IMC superior a 30 kg/m². Su prevalencia casi se ha triplicado desde 1975 y continúa creciendo a ritmo pandémico. Una revisión reciente mostró que ha sido un aumento de la ingesta de energía, principalmente grasa dietética, y una disminución significativa de la actividad física en los últimos 50 años. Los comportamientos sociales y ambientales están estrechamente asociados con el inicio de la obesidad.(Blüher, 2019)

La circunferencia abdominal, como marcador de obesidad, también se ha propuesto como un factor importante en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con ENT, y hay estudios que enfatizan que la medida de la circunferencia abdominal proporciona información independiente y adicional al IMC para la predicción de la morbilidad y la mortalidad, y complementa la evaluación del riesgo cardiometabólico asociado con el aumento de la adiposidad en adultos.(Ross *et al.*, 2020) La obesidad también se ha asociado con mayores niveles y proporciones de patógenos periodontales en pacientes obesos y aquellos con periodontitis en comparación con pacientes de peso normal.(Maciel *et al.*, 2016)

Generalmente se mide al final de una espiración normal en el plano horizontal a medio camino entre la cresta ilíaca superior y el margen inferior de la última costilla. Es considerada un indicador razonablemente bueno de la grasa abdominal y un predictor útil de enfermedades cardiometabólicas. La referencia de cintura “normal” para hombres suele ser inferior a 94 cm y para mujeres inferior a 80 cm.(Ross *et al.*, 2020) (Tabla 3)

Tabla 3 - Umbrales de circunferencia de cintura en relación con el IMC en hombres y mujeres.

IMC (kg/m ²)	Circunferencia abdominal	
	Mujeres	Hombres
Normal (18.5–24.9)	≥80	≥90
Sobrepeso (25–29.9)	≥90	≥100
Obesidad I (30–34.9)	≥105	≥110
Obesidad II y III (≥35)	≥115	≥125

*Adaptado de Ross *et al.* 2020.

Los pacientes con DMT2 a menudo se presentan con lípidos plasmáticos característicos y anomalías de lipoproteínas que caracterizan la dislipidemia, incluyendo lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajo, a menudo niveles normales de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y niveles elevados de triglicéridos.(Bahiru *et al.*, 2021) Algunos trabajos también muestran asociación positiva entre periodontitis y dislipidemia.(Bastos *et al.*, 2012; Gomes-Filho *et al.*, 2022)

La dislipidemia y la obesidad se asocian con el síndrome metabólico, que se considera un factor de riesgo importante para el desarrollo de DMT2 y enfermedad periodontal. (Pirih *et al.*, 2021) Los 5 criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico son: circunferencia abdominal > 94 cm en hombres, niveles de triglicéridos ≥150 mg/dL o tratamiento específico para esta anomalía lipídica, colesterol HDL <40 mg/dL en hombres, tensión arterial sistólica: sistólica ≥130 o diastólica ≥85 mm Hg o tratamiento de hipertensión previamente diagnosticada, niveles de FPG ≥100 mg/dl o DMT2 previamente diagnosticada. (International Diabetes Federation, 2021)

La prediabetes también se asocia con la obesidad (especialmente obesidad abdominal o visceral), dislipidemia con triglicéridos elevados, niveles de HDL bajo e hipertensión arterial. La

presencia de prediabetes debe impulsar la detección exhaustiva de factores de riesgo cardiovascular.(American Diabetes Association, 2022)

Además de ser una fuente de almacenamiento de energía, el tejido adiposo también juega un papel importante como órgano endocrino debido a sus alteraciones estructurales y la liberación de varias citoquinas (llamadas como adipoquinas) bajo diferentes condiciones hormonales y ambientales. La resistina se ha asociado directamente con la inducción de RI y solía ser mayor y se correlacionaba positivamente con la circunferencia abdominal y los parámetros glucémicos en pacientes con DMT2.(Nepomuceno *et al.*, 2019)

La leptina refleja la cantidad de reservas de energía almacenadas en el tejido adiposo, también está estrechamente asociada con el comportamiento de alimentación y el IMC.(Nepomuceno *et al.*, 2019) La adiponectina es una adipocina involucrada en la mejora de la sensibilidad a la insulina(Nishihara *et al.*, 2009) e inhibe la osteoclastogénesis y la reabsorción ósea.(Wu *et al.*, 2019) Sus niveles séricos y viscerales se reducen en sujetos con periodontitis con o sin DMT2, lo que puede contribuir activamente al desarrollo de RI y diabetes en pacientes con periodontitis.(Nishihara *et al.*, 2009) Además, algunos autores mencionaron una inflamación acelerada en los experimentos de periodontitis que podría ser causada por la obesidad, en lugar de la diabetes en sí.(Ishihara *et al.*, 2007)

En general, todas estas condiciones como la obesidad, la dislipidemia, la diabetes mellitus y la periodontitis están involucradas a un estado de inflamación crónica de bajo grado. El estado de hiperglucemia crónica, niveles altos de LDL y la respuesta crónica a los patógenos involucrados en la periodontitis producen productos de glicación avanzada (AGE) y las especies reactivas del oxígeno (ROS). Las ROS son compuestos altamente reactivos que resultan de reacciones oxidativas a nivel intracelular y los AGE son un grupo muy heterogéneo de moléculas que surgen de la glicación y oxidación no enzimática de proteínas y lípidos por la reacción de Maillard. En alta concentración, cómo observado en estas enfermedades y también en los ancianos, estos

productos pueden causar daño celular, lo resulta en un círculo vicioso de estrés oxidativo y mantenimiento del estadio de inflamación crónica.(Karima *et al.*, 2005; Goldin *et al.*, 2006; Akoumianakis y Antoniadis, 2019; Akram *et al.*, 2019; Portes *et al.*, 2021)

Una revisión reciente ha dilucidado la asociación de la obesidad y la DMT2 con altos niveles de ROS en los vasos sanguíneos debido al aumento de la afluencia de glucosa y ácidos grasos libres y la extensa glicación y señalización de proteínas y lípidos a través de AGE.(Akoumianakis y Antoniadis, 2019) Esta condición influye en la fisiología vascular al inducir daño oxidativo en el ADN, activación de vías proinflamatorias y pérdida de efectos vasoprotectores (Akoumianakis y Antoniadis, 2019) que estimula el potencial de estrés oxidativo.(Li, Horke y Förstermann, 2014) La inflamación que ocurre durante la periodontitis podría contribuir a la dislipidemia, un factor de riesgo primario para todos los trastornos mencionados.(Nepomuceno *et al.*, 2019)

1.3.3 Proceso de envejecimiento

La población mundial mayor de 60 años se está expandiendo, que se estima en 1 de cada 11 personas en el mundo, y se espera que su prevalencia se duplique en los próximos años hasta 2050, aumentando a 1 de cada 6 personas en el mundo.(Dela Justina *et al.*, 2021) Cada vez tenemos menos personas edéntulas en la población junto con el aumento de las enfermedades asociadas a la edad. Los ancianos tienen un alto riesgo de afecciones crónicas, incluida la diabetes. Por lo tanto, la salud bucal se vuelve cada vez más importante y necesaria, y aún más compleja.(Lamster Ira B., 2016)

El proceso de envejecimiento induce el deterioro del metabolismo de la glucosa, la respuesta a la insulina y la desregulación de varias vías inflamatorias que juegan un papel importante en la aparición de enfermedades cardiovasculares y metabólicas. La dieta alta en

grasas y el sedentarismo aceleran y exacerbaban estas alteraciones dependientes de la edad.(Cañadas-Lozano *et al.*, 2020)

García-Hernández *et al.* demostraron que el desequilibrio entre algunas citoquinas inflamatorias (IL-1 β e IL-18) y los niveles de proteínas relacionados con el proceso de inflamación y autofagia NLRP3 observado en pacientes con diabetes no tiene correlación con el proceso de envejecimiento.(García-Hernández *et al.*, 2019) Pero algunas evidencias recientes, relatan que los niveles de citoquinas proinflamatorias sistémicas suelen asociarse con periodontitis en personas mayores y que la inflamación en el envejecimiento puede potencializarse por alteraciones del microbiota oral.(Li *et al.*, 2020b; Papapanou *et al.*, 2020)

Estudios que examinan la microbiota subgingival de pacientes de edad avanzada son escasos(Feres *et al.*, 2016) sin embargo, un estudio reciente ha demostrado que la diversidad microbiana subgingival de estos pacientes ha aumentado en paralelo con la gravedad y el alcance de la periodontitis, y que se vuelve similar al fenotipo descrito de las poblaciones más jóvenes, enfatizando aún más que la periodontitis no está relacionada con un solo nicho de patógeno exógeno, sino que es una disbiosis microbiana progresiva.(Papapanou *et al.*, 2020)

Además, una revisión reciente, mencionó que aunque haya pruebas de que el envejecimiento no puede interferir en el perfil microbiológico de los sitios de periodontitis, se deben realizar nuevos estudios para investigar si puede influir en la actividad bacteriana debido a la gravedad de la respuesta inflamatoria observada en pacientes mayores de 60 años.(Feres *et al.*, 2016) De hecho, comprender la interacción entre el envejecimiento acelerado y estas enfermedades inflamatorias es esencial para el seguimiento y tratamiento de los pacientes.

1.3.4 Interacción medicamentosa y su influencia en el control de la DM2 y las enfermedades periodontales

Los pacientes con diabetes de edad avanzada suelen presentar múltiples enfermedades crónicas y usan distintos medicamentos. De esta manera, habitualmente en estos pacientes se requiere un enfrentamiento terapéutico multifactorial con control de la hiperglicemia, y de otros factores de riesgo como los cardiovasculares. La terapia con hipoglucemiantes y/o insulina es la herramienta terapéutica más eficaz no solamente para el control glucémico sino también para reducir el riesgo de desarrollo y/o progresión de las complicaciones micro y macrovasculares. (Aylwin H., 2016)

Sin embargo, los fármacos hipoglucemiantes no siempre son capaces de realizar su función de la mejor manera y establecer un control glucémico adecuado, ya que pueden estar relacionados con la resistencia por parte del paciente después de muchos años de diabetes establecida y exposición a este medicamento, lo que puede conducir a un aumento en la gravedad de la diabetes o interacciones entre múltiples medicamentos que estos pacientes están tomando. (Willey *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2021; Zuo *et al.*, 2021)

Además, la educación y concienciación del paciente sobre su enfermedad y la necesidad de cambio de hábitos, junto con el estímulo y seguimiento por parte de los profesionales que le atienden, suelen demostrar mejores resultados que el control farmacológico por sí solo. (Aschner *et al.*, 2020)

Existe una diversidad de medicamentos para el control glucémico y en los últimos años se han sugerido los fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP) como un posible nuevo medicamento para el control glucémico. (Hove *et al.*, 2010; Boj-Carceller *et al.*, 2011; Crouch, Mefford y Wade, 2012; Rajput *et al.*, 2020) Los IBP se utilizan principalmente para tratar los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la gastritis. (Boj-Carceller *et al.*, 2011)

Curiosamente, los pacientes expuestos a IBP tienen valores de hemoglobina glicosilada aproximadamente un 0,5% hasta 0,7% más bajos que los pacientes no expuestos, y esta reducción es aún mayor en pacientes que también toman medicamentos hipoglucemiantes. (Hove *et al.*, 2010; Boj-Carceller *et al.*, 2011; Crouch, Mefford y Wade, 2012)

La farmacología de los IBP implica varios péptidos gastrointestinales, principalmente gastrina que juega un papel importante en el eje enteroinsular. Debido a esto, algunos estudios mencionan que IBP posiblemente tienen un mecanismo de acción similar a los inhibidores de DPP-4 y agonistas del péptido-1 similar al glucagón en la reducción de HbA1c. (Boj-Carceller *et al.*, 2011) Curiosamente, es posible observar que el rango de reducción de los valores de HbA1c después del uso de estos hipoglucemiantes es cercano a los valores encontrados con el IBP, que parecen reducir los niveles de HbA1c en 0.5% a 1%. (Peters 2010; Nathan *et al.* 2009; Aylwin 2016)

Pacientes con diabetes que tienen un control glucémico deficiente tienen más probabilidades de tener síntomas gastrointestinales superiores que requieren terapia con IBP. (Peng *et al.*, 2021) Además, en estudio reciente, los IBP se mencionaron significativamente asociados con la hipoglucemia en pacientes de edad avanzada. (Vandenberghe *et al.*, 2019) Por eso, es de suma importancia que los médicos consideren el efecto glucémico del IBP al prescribir estos medicamentos a pacientes con diabetes.

1.3.5 La necesidad de un cambio de estilo de vida

La prevalencia de periodontitis y diabetes mellitus varía según las características sociodemográficas, lo que sugiere que el estilo de vida puede desempeñar un papel en el desarrollo de la enfermedad. (Kassebaum *et al.*, 2014) Desde 1948, la Organización Mundial de la Salud considera que el estado de salud puede verse influenciado no solo por las alteraciones físicas sino también por la salud mental y las condiciones ambientales/sociales en las que vive el

individuo. La fisiología y el comportamiento del individuo están moldeados por fuertes factores sociales y ambientales.(Blüher, 2019) Hoy en día nos enfrentamos a una población envejecida con enfermedades crónicas y exposición a factores de riesgo que es extremadamente difícil de tratar y definir un parámetro de salud para estas personas.(Huber *et al.*, 2011)

Las personas que cumplieron con el nivel recomendado de los tres comportamientos que mejoran la salud (peso normal, ejercicio al nivel recomendado y dieta saludable) se asociaron con una reducción del 40% en la prevalencia de periodontitis, independientemente de los principales factores de riesgo para la periodontitis.(Al-Zahrani, Borawski y Bissada, 2005) La combinación de cambios en el estilo de vida y atención dental en el mismo programa de atención médica mostró una mejoría del estado glucémico y periodontal en los ancianos con DMT2.(Saengtibovorn y Taneepanichskul, 2014)

Un estudio clínico reciente con un seguimiento de 12 meses de pacientes con DMT2 y periodontitis, sometidos a tratamiento de raspado y alisado radicular (RAR) mostró la mejoría de los biomarcadores inflamatorios sistémicos, el control metabólico, la función vascular y renal, y los parámetros periodontales clínicos en comparación con los pacientes que recibieron solamente raspado supragingival. Pero el resultado principal se basó en la evaluación de la *Overall Audit of Diabetes Dependent Quality of Life* donde el grupo tratado con RAR mostró una mejor calidad de vida relacionada con la diabetes, principalmente en aspectos psicológicos y funcionales.(D’Aiuto *et al.*, 2018)

El enfoque multidisciplinario de los pacientes, especialmente aquellos con ENT como la periodontitis y la DMT2, es imperativo. Además de controlar los signos y síntomas de la enfermedad en particular y centrarse en el control glucémico, también es necesario un cambio de estilo de vida que implique consejos dietéticos, ejercicio físico, pérdida de peso y abandono del hábito tabáquico para lograr un control adecuado de estos grupos de pacientes.(Simpson *et al.*, 2010; Verhulst *et al.*, 2019; Loos y Van Dyke, 2020) El manejo de otras enfermedades sistémicas

como la dislipidemia y la hipertensión, también son importantes para controlar estas enfermedades.(Simpson *et al.*, 2010; Verhulst *et al.*, 2019)

1.3.6 Impacto socioeconómico

La diabetes sobrecarga los sistemas sanitarios y se encuentra entre las principales causas de muerte a nivel mundial.(Sanz *et al.*, 2018) Un estudio con 7.848 datos de pacientes de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición III (NHANES III) mostró que los pacientes con diabetes y prediabetes tenían más probabilidades de ser mayores, hombres, no blancos, con menos de 12 años de educación formal y pertenecientes a las categorías de ingresos bajos y medios.(Merchant *et al.*, 2014) Además, a menudo eran fumadores y bebedores de alcohol pasados o actuales, con medidas de adiposidad más altas y sin un control ideal de la dieta. (Merchant *et al.*, 2014) Teniendo en cuenta la evaluación oral, solían tener más de 6 dientes faltantes y ser menos propensos a visitar a un dentista anualmente. (Merchant *et al.*, 2014)

Según la Federación Internacional de Diabetes, la prevalencia de personas con diabetes en áreas urbanas (360 millones, 12.1%) es más alta que la de aquellos individuos que viven en áreas rurales (176,6 millones, 8.3%) en 2021.(International Diabetes Federation, 2021) La diabetes causó al menos en USA 966 mil millones de dólares en gastos de salud, un aumento del 316% en los últimos 15 años y es responsable por 6,7 millones de muertes en 2021 (1 cada 5 segundos).(International Diabetes Federation, 2021)

La Federación Internacional de Diabetes informó de una alta prevalencia de diabetes y estima que alrededor de 537 millones de personas en todo el mundo (10,5% de los adultos de 20 a 79 años) tienen diabetes. Además estimase que 4 (81%) en cada 5 adultos con diabetes viven en países de ingresos bajos y medios.(International Diabetes Federation, 2021) También estimaron la prevalencia de diabetes en 211 países según la clasificación de ingresos del Banco

Mundial. (Tabla 4).(International Diabetes Federation, 2021) El mayor aumento se producirá en países con economías que pasan de la condición de ingresos bajos a medios.(International Diabetes Federation, 2021) (Tabla 4)

Tabla 4 - Número de adultos (20-79 años) con DM según la clasificación de ingresos del Banco Mundial en 2019.

Clasificación de ingresos del Banco Mundial	2021		2045	
	Prevalencia de DM (%)	Número de personas con DM (millones)	Prevalencia de DM (%)	Número de personas con DM (millones)
Mundo	10,5	536,6	12,2	783,2
Países de altos ingresos	11,1	103,9	12,4	117,7
Países de ingresos medios	10,8	414,0	13,1	623,3
Países de bajos ingresos	5,5	18,7	6,1	42,2

*Los intervalos de confianza del 95% se informan entre paréntesis.

Un estudio de cohorte con 22.009 pacientes revela que la prevalencia de gingivitis y periodontitis fue de 53,7% y 17,6%, respectivamente.(Araújo Nobre y Maló, 2017) Entre los pacientes con periodontitis, el 23,4% tiene problemas sistémicos y la diabetes representa el 31,2% de ellos.(Araújo Nobre y Maló, 2017) Sin embargo, según Graziani *et al.*, la prevalencia real de ambas enfermedades está significativamente subinformada y subestimada.(Graziani *et al.*, 2018)

1.3.7 Nutrición

El mundo se enfrenta ahora a una doble carga de malnutrición, que incluye tanto la desnutrición como la sobrenutrición. Ambas formas de malnutrición son un desafío importante para la salud humana.(Singleton *et al.*, 2019) El impacto negativo de una dieta desequilibrada en la salud general de los individuos y el aumento del desarrollo de enfermedades se ha consolidado ampliamente. El comportamiento nutricional poco saludable favorece el desarrollo y la gravedad

de la periodontitis y la DMT2, que a menudo se asocia con dislipidemia y obesidad. Varios estudios ya han demostrado que la dieta es uno de los principales vínculos entre estas enfermedades metabólicas y la periodontitis.(Watanabe *et al.*, 2008; Branchereau *et al.*, 2016; Andrade *et al.*, 2018)

Un estudio reciente demostró que el aumento de la ingesta de alimentos ricos en grasas en las dietas diarias es un factor de riesgo importante para las enfermedades relacionadas con la RI, como la DMT2 y puede ser aún peor en combinación con la periodontitis.(Watanabe *et al.*, 2008; Tian *et al.*, 2020) Pero no evaluaron la inflamación del tejido adiposo para descartar su posible influencia en la RI.(Tian *et al.*, 2020) El consumo de carbohidratos refinados altos, grasas saturadas y fructosa puede producir estrés oxidativo por la vía AGE-RAGE y la oxidación de LDL, induciendo una importante respuesta proinflamatoria. Este tipo de dieta ha sido considerada la principal causa y perpetradora de trastornos metabólicos.(Pushparani, Nirmala y Theagarayan, 2013; Lula *et al.*, 2014; Rowinska *et al.*, 2021)

Algunos autores han sugerido que la terapia dietética rica en compuestos nutricionales con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antimicrobianas puede ser un enfoque complementario más seguro para prevenir y tratar no solo enfermedades sistémicas como la obesidad, la dislipidemia, la DMT2 y la hipertensión, sino también una buena estrategia para el tratamiento periodontal.(Zare Javid *et al.*, 2019) Las deficiencias de vitamina C, D, B-12 y la alta ingesta de carbohidratos fermentables(Chapple *et al.*, 2017) y los ácidos grasos saturados son factores de riesgo para la periodontitis.(Iwasaki *et al.*, 2011)

La dieta mediterránea ha sido considerada buena para la prevención y control de enfermedades inflamatorias crónicas. Una dieta rica en ensaladas, frutas y verduras, aves de corral, mariscos y agua o té para beber se asoció con una menor extensión de NIC. Los autores dijeron que esta asociación puede depender de los nutrientes presentes, pero también de los que se evitan.(Wright *et al.*, 2020) El consumo de dietas de baja calidad con alto contenido de

alimentos que contienen grasas saturadas, carne procesada y alta ingesta de carbohidratos, especialmente sacarosa y fructosa en azúcares añadidos puede influir en la salud periodontal a través de una manifestación de inflamación sistémica crónica. En la cohorte de datos de la *National Health And Nutrition Examination Survey* (NHANES), un alto consumo de azúcar agregada se asoció con una mayor tasa de prevalencia de enfermedad periodontal de 1,42.(EC *et al.*, 2014)

Se sabe que la presencia de ciertos microorganismos orales en la placa subgingival es indispensable para el desarrollo de periodontitis(Varela-López *et al.*, 2020) y Bowden y Li en 1997 mencionan que el tipo y la cantidad de alimentos consumidos se han relacionado con el desarrollo y la supervivencia del biofilm dental al proporcionar una fuente directa de nutrientes de su entorno circundante.(Bowden y Li, 1997)

Además, aunque muchos macro y micronutrientes ingresan al tracto gastrointestinal a través de la saliva, el proceso de masticación es un elemento esencial del proceso de adquisición de nutrientes. Implica la integridad del tejido periodontal, influenciado por varios factores, como el tabaco, la higiene bucal, los factores epigenéticos y genéticos, la nutrición y la salud sistémica. Esto enfatiza la importancia de mantener una buena salud y función oral.

1.3.8 Actividad física

El entrenamiento con ejercicios aeróbicos de intensidad regular modula la respuesta inflamatoria y reduce el estrés oxidativo y puede tener un impacto positivo en el desarrollo de enfermedades crónicas. Se demostró que el ejercicio diario disminuye las vías inflamatorias en los tejidos periféricos y los leucocitos circulantes, mejora la función del tejido adiposo, el control glucémico y la sensibilidad a la insulina a través de una mayor eficiencia mitocondrial, absorción de glucosa, oxidación de ácidos grasos y mejora de la actividad antiinflamatoria general.(Codella

et al., 2021) La actividad física se ha demostrado como una medida promotora de la salud oral en pacientes con DMT2.(Wernicke *et al.*, 2021)

La intensidad, el volumen y la frecuencia del ejercicio son determinantes importantes para maximizar los efectos beneficiosos de la actividad física. La práctica de ejercicio físico dos veces por semana durante 6 meses mostró una mejoría positiva en la salud periodontal, con una reducción significativa de la SAS y un mejor control glucémico, con menores niveles de HbA1c. (Wernicke *et al.*, 2021) La actividad física regular puede reducir los procesos inflamatorios y mantener las citoquinas en niveles bajos. (Wernicke *et al.*, 2021)

La fisiología ósea se relacionó no solo con los parámetros glucémicos y las citoquinas inflamatorias, sino también con la actividad física.(Andrade *et al.*, 2018) Un modelo de ratón de periodontitis y DMT2 mostró una mejoría en los niveles glucémicos (HbA1c y nivel de glucosa en sangre), triglicéridos más bajos, niveles más bajos de TNF- α y altos niveles de IL-10 después de 8 semanas de entrenamiento físico.(Andrade *et al.*, 2018) Otro hallazgo interesante fue que se observó una menor pérdida ósea alveolar en ratas que hicieron actividad física en comparación con grupos no entrenados.(Andrade *et al.*, 2018) Andrade *et al.* mostraron una mejoría en el perfil de citoquinas inflamatorias en todos los grupos de modelos de ratones con periodontitis independientemente de la presencia o ausencia de diabetes después de 8 semanas de entrenamiento físico. (Andrade *et al.*, 2018)

Tabla 5 - Efectos sistémicos y locales inducidos por el ejercicio físico cuando se practica regularmente

Periodontitis ^a	Diabetes ^a	Efectos del ejercicio
↑ Inflamación periodontal	↑ Respuesta inflamatoria oral	↓ IL-1B gingival y PCR
↑ Disbiosis de la mucosa oral	↑ Colonización de patógenos orales	↑ Composición de la microbiota oral - diversidad
↓ Control glucémico	↑ Glucemia	↑ Captación de glucosa y reequilibrio de la glucemia
↑ Liberación de mediadores proinflamatorios	↑ Mediadores proinflamatorios sistémicos	↑ Actividad antiinflamatoria a través de la liberación de mediadores antiinflamatorios
↑ Actividad proinflamatoria oral de AGEs y FFAs	↑ AGEs y FFAs	↓ Formación de AGEs y autorización de FFAs
↑ Efecto proinflamatorio oral de los mediadores liberados por el tejido adiposo	↑ Expansión e inflamación del tejido adiposo	↑ Pérdida de peso y funcionalidad adecuada del tejido adiposo

^a Las columnas enumeran las condiciones patológicas asociadas o secundarias a la periodontitis o la diabetes. Adaptado de Codella *et al.* 2021

1.3.9 Tabaquismo

El tabaquismo causa un impacto negativo en el sistema inmunológico y provoca alteraciones vasculares que reducen su permeabilidad, el flujo de líquido crevicular gingival y la tensión de oxígeno. El tabaquismo se considera uno de los principales factores de riesgo para la periodontitis, aumentando su gravedad. (Ganesan *et al.*, 2017; Miranda *et al.*, 2020) Además, pacientes fumadores generalmente presentan SAS menor y una mayor prevalencia de PS cuando en comparación con los no fumadores, lo que puede mascarar los síntomas de la enfermedad periodontal. (Ramseier *et al.*, 2015)

La mayoría de los pacientes periodontales son fumadores, y casi la mitad de ellos son diabéticos. (Ganesan *et al.*, 2017) La HbA1c y el índice de placa se han correlacionado significativamente con el tabaquismo, lo que convierte este hábito en un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes y periodontitis. (Saengtipbovorn & Taneepanichskul, 2014). Una revisión

sistemática reciente enfatiza que el abandono del hábito de fumar fue uno de los enfoques más efectivos para controlar la periodontitis del paciente.(Ramseier *et al.*, 2020)

La microbiota diabética se ha estudiado en pacientes diabéticos fumadores y no fumadores.(Ganesan *et al.*, 2017) y observan que la superposición de estos dos factores de riesgo multiplica el efecto sobre la disbiosis de la microbiota que se vuelve altamente heterogénea con solo el 4% del perfil bacteriano similar a la comunidad observada en pacientes con periodontitis diabética o fumadora. Y observaron que la transición de la salud a la enfermedad en pacientes con diabetes se asoció con la adquisición y pérdida de bacterias, mientras que en los fumadores este cambio microbiano no ocurrió.(Ganesan *et al.*, 2017) La edad y el tabaquismo actualmente se han asociado con la mayor variación en la extensión de CAL.(Wright *et al.*, 2020)

Sin embargo, otro estudio evaluó los niveles subgingivales y la prevalencia de *T. denticola*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *E. nodatum*, *P. micra*, *F. nucleatum ssp.* y *P. intermedia* y no encontró diferencias significativas entre la periodontitis con pacientes diabéticos y/o fumadores. Sugirieron que la exacerbación de la periodontitis por estos factores de riesgo puede estar relacionada con otros microorganismos específicos o con toda una biodiversidad bacteriana subgingival y la coocurrencia microbiana.(Joaquim *et al.*, 2018) En general, se desconoce exactamente cómo esta alteración de la microbiota de los individuos diabéticos y el tabaquismo afecta el curso de la periodontitis, pero parece que está más relacionado con el estado de salud general del individuo, en lugar de los sitios sanos y enfermos en el mismo individuo. Esto puede sugerir que la periodontitis podría ser el resultado de una disbiosis bucal completa en lugar de cambios específicos del sitio.(Ganesan *et al.*, 2017)

Un estudio reciente mostró que los fumadores diabéticos pacientes con periodontitis no mostraron ni la respuesta hiperinflamatoria observada en pacientes con diabetes y periodontitis, ni la respuesta inmunodeprimida observada en fumadores con periodontitis.(Miranda *et al.*, 2020) La citoquina y el perfil bacteriano pueden verse afectados de manera distintiva por ambos y

podrían ser un contrapeso por el humo en el estado proinflamatorio inducido por diabetes. (Miranda *et al.*, 2020) Sin embargo, se sabe poco sobre cómo este desequilibrio puede afectar negativamente al tejido periodontal.(Miranda *et al.*, 2020)

1.3.10 Estudios de asociación

Sin embargo a pesar de todos estos datos, todavía hay escasa información sobre esta asociación patológica basada en investigaciones con muestras representativas y estudios longitudinales prospectivos.(Nascimento *et al.*, 2018; Torrungruang *et al.*, 2018) Además, la forma subjetiva de evaluación clínica de la diabetes mellitus basada únicamente en el autoinforme del paciente y los criterios utilizados para el diagnóstico y la evaluación de la periodontitis son responsables por 13% y 22,7% de la heterogeneidad entre la mayoría de los estudios, respectivamente.(Nascimento *et al.*, 2018), lo que impacta en los estudios de prevalencia de estas enfermedades.(Kassebaum *et al.*, 2014; Needleman *et al.*, 2018)

Es de suma importancia una estandarización de los exámenes físicos para el diagnóstico de periodontitis en estudios de investigación.(Kocher y Holtfreter, 2018) Además, la edad, el sexo, el origen étnico, el bajo nivel socioeconómico, la predisposición genética (principalmente para las respuestas inmunes e inflamatorias), el tabaquismo, la obesidad, la baja actividad física y la dieta poco saludable deben incorporarse a la evaluación de los pacientes(Nascimento *et al.*, 2018; Torrungruang *et al.*, 2018) porque pueden influir en la progresión y agresividad de la diabetes y la periodontitis.(Chapple *et al.* 2018; Nascimento *et al.* 2018) Esta información puede permitir acceder a un perfil detallado de la población de estudio.(Simpson *et al.*, 2010)

Existe evidencia consistente y significativa de que los pacientes con periodontitis, en comparación con los sanos, tienen niveles más altos de HbA1c, glucosa en sangre en ayunas, tolerancia oral a la glucosa o prevalencia de prediabetes.(Andrade *et al.*, 2018; Graziani *et al.*, 2018) Se observa un riesgo gradual entre los niveles de HbA1c y otras complicaciones diabéticas

y esta relación también puede existir entre los niveles de HbA1c y los parámetros de periodontitis y, en consecuencia, la prediabetes podría representar un alto riesgo de desarrollar periodontitis.(Kocher y Holtfreter, 2018) Un estudio reciente mostró una fuerte asociación entre la HbA1c y los parámetros clínicos periodontales teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad y el número de sitios afectados.(Panzai *et al.*, 2020) Además, la presencia de DMT2 y periodontitis se ha relacionado con la reducción de la función de las células beta, el estrés oxidativo elevado y la dislipidemia en comparación con las personas con diabetes solamente.(Sanz *et al.*, 2018)

Con respecto a la manifestación clínica periodontal, en general, los pacientes con DMT2 con periodontitis mostraron valores más altos de profundidad de sondaje (PS) y nivel de inserción clínica (NIC) en comparación con pacientes sanos o pacientes solo con periodontitis o diabetes.(Bahammam y Attia, 2018) Además, se ha mencionado una relación dosis-dependiente entre DMT2 y profundidad de sondaje (PS) y NIC.(Torrungruang *et al.*, 2018) El único parámetro clínico que difiere significativamente entre los sitios sanos y enfermos en pacientes con periodontitis con y sin DMT2 es la PS media.(Duarte *et al.*, 2014)

Existe también asociaciones entre mediadores inflamatorios y parámetros periodontales clínicos. Se encontró una estrecha asociación positiva entre la resistina y la leptina con la placa visible, el sangrado al sondaje (SAS), la supuración y el $NIC \geq 5$ mm, excepto para $PS \geq 6$ mm que solo se correlacionó con leptina.(Nepomuceno *et al.*, 2019) Los altos niveles de IL-6 y TNF α se correlacionaron positivamente entre sí, y también con leptina en pacientes con periodontitis diabética.(Bahammam y Attia, 2018; Nepomuceno *et al.*, 2019) Además, los parámetros periodontales clínicos como la PS y la pérdida ósea son estadísticamente positivos correlacionados con altos niveles de AGE.(Akram *et al.*, 2019)

Oyarzo *et al.* sugirieron una relación clínica entre la inflamación periodontal local y la RI sistémica, pero también dijeron que la RI asociada a la periodontitis no está relacionada con la

extensión o gravedad de la enfermedad periodontal porque encontraron una correlación directa de HOMA-IR y SAS independiente del número de sitios con PS igual o superior a 4 mm.(Oyarzo *et al.*, 2019) Otro hallazgo interesante fue la correlación entre la PCR y el SAS, y fue significativamente mayor en pacientes con PCR superior a 3 mg / L.(Oyarzo *et al.*, 2019)

Existe una controversia con respecto al tratamiento periodontal y su influencia en los parámetros glucémicos de los pacientes con diabetes y algunos estudios argumentan que el tratamiento de raspado y alisado radicular (RAR) tiene un impacto positivo en el control glucémico.(Acharya *et al.*, 2018) En los últimos años, varios estudios han investigado el uso de terapias adyuvantes con el fin de mejorar el tratamiento de los pacientes con periodontitis con DMT2, porque algunos estudios afirman que en estos pacientes solamente la terapia de raspado y alisado radicular (RAR).(El-Sharkawy, Anees y Van Dyke, 2016; Alshehri, Alshail y Alshehri, 2017; Mirza *et al.*, 2019) Sin embargo, algunos autores mostraron una mejoría en los parámetros periodontales clínicos y modulan los niveles locales de citoquinas y factores relacionados con la osteoclastogénesis a los 12 meses de seguimiento después de la RAR parcial y de boca completa en pacientes con DMT2 y periodontitis.(Santos *et al.*, 2012)

Otro estudio de pacientes con prediabetes también mostró que aunque no encontraron un efecto significativo en los marcadores relacionados con el metabolismo de la insulina y la glucosa después del tratamiento periodontal, encontraron que los individuos con un SAS más bajo mostraron mejoras significativas en el índice de masa corporal (IMC), la insulina sérica en ayunas, la evaluación del modelo homeostático para la resistencia a la insulina (HOMA-IR), HOMA- β (utilizada para estimar la secreción de células beta) y el índice de Matsuda que pueden asociarse con mejoras en las condiciones orales y su estilo de vida durante la intervención.(Nishioka *et al.*, 2019) Además, las personas con un mayor SAS parecían tener más factores de riesgo.(Nishioka *et al.*, 2019) Por lo tanto, independientemente de estos resultados, es posible ver que hay un

beneficio en la salud general después del tratamiento periodontal y una buena higiene oral y control de biofilm en estos pacientes, y esto debe fomentarse.

Simpson *et al.* dijeron que existe una evidencia de baja calidad que elucidó una mejoría en los niveles de glucosa después del tratamiento periodontal considerando la cantidad de niveles de HbA1c y el tiempo de seguimiento y según ellos, como la periodontitis se considera una condición crónica, es apropiado tener mejoras clínicas de la terapia más allá de los 6 meses.(Simpson *et al.*, 2010)

La diabetes es reconocida como un factor modificador importante y se incluyó como parámetro para el diagnóstico clínico de periodontitis en la clasificación actual de la enfermedad periodontal.(Jepsen *et al.*, 2018) Teniendo en cuenta el gran impacto de las complicaciones orales en la calidad de vida, es crucial que tanto el médico como el dentista profundicen sus conocimientos sobre la relación patológica de estas enfermedades con el fin de realizar un tratamiento adecuado y reconocer al paciente como el centro de un entorno dinámico y que sufre de enfermedades complejas.(Bartold, 2018; Verhulst *et al.*, 2019)

La diabetes es una enfermedad silenciosa y suele tener un diagnóstico tardío debido a que inicialmente presenta pocos síntomas o incluso ninguno. Se estima que alrededor del 50% de las personas diabéticas no tienen el diagnóstico adecuado.(International Diabetes Federation, 2021) En vista de esto y todo lo expuesto, el punto principal de este estudio es enfatizar la necesidad de una evaluación detallada de todos los pacientes que buscan atención dental, especialmente aquellos con edad avanzada y se propone profundizar en el conocimiento de todos los aspectos que pueden estar involucrados en el desarrollo y progresión de la diabetes/prediabetes y periodontitis con el fin de implementar un cribado detallado de estos pacientes objetivando diagnosticar preferentemente de forma precoz cualquier desequilibrio metabólico y realizar un abordaje multidisciplinar para prevenir su progresión o incluso el desarrollo de estas enfermedades.

2. OBJETIVOS

Evaluar la prevalencia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que buscan atención dental en la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla e investigar sus parámetros clínicos y periodontales, carga bacteriana, parámetros bioquímicos, adecuación a la dieta mediterránea y ejercicio físico regular.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1 Pacientes

Pacientes varones atendidos en la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla durante los años 2018 a 2021 y mayores de 50 años fueron invitados a participar en el estudio. Se obtuvo el consentimiento informado de cada sujeto. El protocolo fue aprobado por la Comisión de Ética del Hospital Virgen Macarena de Sevilla (1588-N-20, 21-12-2016). Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Para el análisis del tamaño muestral se asume que la diferencia clínica mínima a considerar en la variable HbA1c es de 0,15, la potencia obtenida es algo superior al 80% para un margen de error del 5% para un mínimo de 7 pacientes.

3.2 Datos clínicos

Se registraron datos generales: edad, antecedentes de otras enfermedades que pueden estar relacionadas con el propósito del estudio y los medicamentos en uso, parámetros antropométricos (altura, peso, índice de masa corporal [IMC], circunferencia de la cintura abdominal), parámetros cardiovasculares (tensión sistólica, tensión diastólica y frecuencia

cardíaca) y tabaquismo. Consideramos a un fumador como alguien que fumaba al menos un cigarrillo por día y a los no fumadores aquellos que actualmente no fumaban.

3.3 Examen periodontal

Un explorador calibrado registró en seis sitios por diente la profundidad del sondaje (PS) (distancia entre el margen gingival libre y la profundidad de bolsa), el nivel de inserción clínica (NIC) (distancia entre la unión cemento-esmalte y la profundidad de la bolsa) y el sangrado al sondaje (SAS) después de 30 segundos (Ainamo y Bay, 1975). El diagnóstico de periodontitis se hizo de acuerdo con la definición de estadio III del Taller Mundial sobre la Clasificación de Enfermedades y Condiciones Periodontales y Periimplantarias 2017 (Papapanou *et al.*, 2018) (ANEXO I y II): Nivel de inserción clínica (NIC) mayor o igual a 5 mm, en 2 o más sitios, en 2 o más dientes no adyacentes. La gravedad de la periodontitis se definió cuando el 30% o más de los dientes tenían una profundidad de sondaje (PS) mayor o igual a 4, en 2 o más sitios interproximales. Además, se registró el número de dientes presentes.

3.4 Evaluación dietética

La evaluación dietética se realizó utilizando el *Mediterranean Diet Adherence Screener* (MDA) (Schröder *et al.*, 2011) que consta de 12 preguntas sobre la frecuencia de consumo de alimentos y dos preguntas sobre hábitos de ingesta de alimentos considerados característicos de la dieta mediterránea española. Cada pregunta de la encuesta se califica como 0 o 1. La adecuación de la Dieta Mediterránea se caracteriza por ser muy baja, baja, alta o muy alta según la puntuación final del MAD que puede oscilar entre 0 y 14.

3.5 Actividad física

El promedio de horas de ejercicio semanal se obtuvo en base a la Actividad Física de Tiempo Libre de Minnesota (Taylor *et al.*, 1978). A los pacientes se les preguntó por las horas dedicadas a caminar, cualquier deporte, actividad doméstica y otra actividad física por semana. Además, se les preguntó sobre su ocupación, si están jubilados o tienen un estilo de vida sedentario.

3.6 Parámetros bioquímicos

Las muestras de sangre venosa se obtuvieron después de un período de ayuno de 12 horas. Se obtuvieron los siguientes parámetros bioquímicos: glucemia plasmática en ayunas, urea, creatinina, ácido úrico, GPT, GGT, colesterol, triglicéridos, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL), lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), índice colesterol total/HDL, albúmina, bilirrubina total, fósforo, calcio, HbA1c, TSH, cortisol para todos los pacientes.

Los participantes fueron evaluados para detectar la presencia de prediabetes o diabetes mediante mediciones de glucosa plasmática en ayunas (FPG) y hemoglobina glicosilada (HbA1c). El análisis se basó principalmente en los niveles de HbA1c donde el grupo normal tiene HbA1c inferior al 5,7%, el grupo prediabetes 5,7% al 6,4% y los grupos con DM2 superior al 6,4% según recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes. (American Diabetes Association, 2022)

3.7 Parámetros microbiológicos

Para el análisis del perfil microbiológico se seleccionaron las tres bolsas periodontales más profundas de cada paciente. Antes de la recolección, se realizó un escalado supragingival. Las puntas de papel se insertaron subgingivalmente durante 30 segundos y luego las tres

muestras de cada paciente se agruparon y almacenaron en un tubo de Eppendorf y se procesaron de inmediato. El ADN se extrajo en 24 h utilizando el kit de preparación de plantillas de PCR de alta pureza (Roche, Mannheim, Alemania), y se dividió en alícuotas para la prueba de PCR microIDent (Hain Lifescience, Nehren, Alemania). La tecnología DNA-STRIP se utilizó para registrar las especies *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia* (Tf), *Treponema denticola* (Td), *Prevotella intermedia* (Pi) y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), como se describió anteriormente. (Lanza *et al.*, 2016) Para la determinación de la sensibilidad analítica se utilizaron series de dilución de plásmidos que contenían las secuencias diana detectables con el micro-IDent®plus11. Se determinaron los siguientes límites de detección (LODs): Especie Aa: 50-100 equivalentes de genoma/PCR o 1.000-5.000 equivalentes de genoma/punto de papel; todas las demás especies: 500-1000 equivalentes de genoma/PCR o 10.000-50.000 equivalentes de genoma/punto de papel. Los resultados se clasificaron en 5 grupos según la carga biológica: No detectable (<104, Aa <103), dentro del límite (104, Aa 103), Aumentado (<105, Aa <104), Alto (<106, Aa <105), muy alto (≥ 106 , Aa ≥ 105).

3.8 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el *software SPSS versión 21.0* (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Los datos se presentaron como medias y desviaciones estándar para las variables continuas y como porcentajes para las variables cualitativas. Se realizaron comparaciones por pares de variables cualitativas mediante la prueba de chi cuadrado (χ^2), para determinar los grupos que marcaron la diferencia, se utilizaron residuos de Haberman estandarizados corregidos y previamente se aplicó una prueba de normalidad. Con respecto a las variables numéricas, aquellas que no siguen una distribución normal han tenido la prueba *U* de *Mann-Whitney* (variables dicotómicas) o la prueba de *Kruskal-Wallis* (para variables con más de dos categorías); Para aquellos con distribución normal, se ha aplicado el Análisis de Varianza

(ANOVA). Para la determinación de los grupos que marcan la diferencia (postoc) en el caso de variables con más de dos categorías se han aplicado las siguientes pruebas: para comparaciones múltiples, se realizó la prueba *t* de *Student* para la distribución normal (con aplicación previa del *test* de *Levene*) y la prueba *U* de *Mann-Whitney* para la distribución no normal. En las correlaciones con respecto a la hemoglobina glicosilada, se ha aplicado la correlación de *Spearman* ya que esta variable no sigue una distribución normal. En todos los análisis, la significación se determinó con un valor de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Datos generales

Un total de 106 sujetos accedieron a participar en el estudio. Entre ellos, 45 pacientes son no tenían periodontitis y 61 si tenían periodontitis. De estos 106 pacientes, 15 nos refieren un diagnóstico previo de DMT2 durante la anamnesis. Al evaluar los niveles de HbA1c, en los 106 pacientes 6 (5,6%) tenían niveles de HbA1c por encima del 6,4 y 37 (34,9%) con niveles correspondientes a la tasa de prediabetes (5,7 - 6,4) sin diagnóstico previo.

Se establecieron un total de seis grupos: 1) no diabetes sin periodontitis (H); 2) prediabetes sin periodontitis (PreDM); 3) diabetes sin periodontitis (DM); 4) no diabetes con periodontitis (P); 5) prediabetes con periodontitis (PreDMP); 6) diabetes con periodontitis (DMP). Los datos generales se muestran en la tabla 5. La tensión arterial sistólica es significativamente más alta en los pacientes con DMP que en los otros grupos (H, PreDM, P y PreDMP), excepto en los con DM. No se encontraron diferencias significativas por edad, peso, IMC, circunferencia abdominal, presión arterial diastólica, frecuencia cardíaca y hábito de fumar entre los grupos considerados. (Tabla 6)

Tabla 6 - Datos generales de la población de la muestra

	H ^a	PreDM ^b	DM ^c	P ^d	PreDMP ^e	DMP ^f
N	24 (22,6%)	14 (13,2%)	7 (6,6%)	24 (22,6%)	23 (21,7%)	14 (13,2%)
Edad (años)	60,63 ± 8,85	63,00 ± 9,00	62,57 ± 9,54	60,79 ± 7,48	60,48 ± 7,77	65,79 ± 8,75
Peso (kg)	85,50 ± 12,24	80,00 ± 9,92	62,57 ± 8,86	76,33 ± 9,83	81,07 ± 12,14	83,64 ± 15,66
Talla (cm)	175,42 ± 6,71 ^{c,d,f}	171,79 ± 7,46	167,00 ± 6,03 ^a	171,42 ± 6,19 ^a	171,87 ± 5,38	170,21 ± 7,71 ^a
IMC (kg/m2)	27,79 ± 3,71	27,08 ± 2,55	30,13 ± 3,84	26,00 ± 3,33	27,48 ± 28,93	28,93 ± 5,44
CA (cm)	107,08 ± 8,92	103,57 ± 11,41	111,86 ± 9,06	101,24 ± 8,75	108,17 ± 11,07	109,57 ± 12,79
TS (mm Hg)	145,46 ± 20,49 ^f	133,50 ± 22,68 ^f	156,57 ± 27,71	144,04 ± 21,80 ^f	145,30 ± 26,48 ^f	165,21 ± 21,32 ^{a,b,d,e}
TD (mm Hg)	83,96 ± 10,84	81,36 ± 10,09	91,57 ± 10,85	80,08 ± 17,62	83,04 ± 12,48	88,64 ± 13,57
FC (b/min)	67,71 ± 10,12	69,79 ± 12,83	75,57 ± 11,12	68,24 ± 13,79	71,61 ± 11,46	73,71 ± 10,48
Fumadores	12,5%	21,4%	14,3%	29,2%	34,8%	14,3%

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; CA: circunferencia abdominal; TS: tensión sistólica; TD: tensión diastólica; FC: frecuencia cardíaca. Las variables continuas se presentan como media ± DE. Las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos se indican mediante las letras ^{a,b,c,d,e,f}.

4.2 Examen periodontal

La Tabla 6 resume los resultados del examen periodontal con diferencias significativas en todos los parámetros estudiados. El número de dientes presentes en los pacientes sanos (H) fue, como se esperaba, significativamente mayor en comparación con todos los demás grupos (<0,05), y más marcadamente en comparación con los grupos PreDM (<0,05), P (<0,01) y PreDMP (<0,05).

La PS en pacientes con DMP fue significativamente mayor cuando se comparó con todos los demás grupos (<0,001), por otro lado, el valor más alto de NIC fue en el grupo P con una diferencia significativa en comparación con los demás grupos (<0,0001).

La severidad de la periodontitis se evaluó como pacientes que presentaban 30% o más de los dientes con PS mayor o igual a 4 mm en 2 o más sitios interproximales, así se observó que el 62,5% de los pacientes normoglucémicos (P) tenían mayor severidad de la enfermedad, el

52,2% de los pacientes con prediabetes (Pre-DMP) y el 64,3% de los pacientes con diabetes (DMP). (Tabla 7)

Tabla 7 - Datos periodontales

	H ^a	PreDM ^b	DM ^c	P ^d	PreDMP ^e	DMP ^f	p
Número de dientes presentes	23,4 ^{b,d,c}	20,7 ^a	23,1	18,1 ^a	20,3 ^a	20,8	<0,05
PS	2,4	2,58	2,56	2,88	2,8	2,95	<0,001
NIC	2,61	2,8	2,72	4,31	4,03	4,11	<0,0001
SAS (%)	2,78%	6,29%	5,80%	15,34%	9,86%	21,93%	<0,01
Severidad (30% dientes PS≥4; 2≥sit.Int)	-	-	-	62,5%	52,2%	64,3%	-

Abreviaturas: PS: profundidad de la bolsa periodontal; NIC: nivel de inserción clínica; SAS: sangrado al sondaje. Las variables continuas se presentan como media ± DE. Las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos se indican mediante las letras ^{a,b,c,d,e,f}.

El SAS presenta una marcada y significativa diferencia entre todos los grupos (<0,01), donde los valores de los pacientes con DMP son mucho más altos al compararlos con los demás. Cuando se analiza el porcentaje de SAS y el tabaquismo se observa que en el grupo de pacientes no fumadores los pacientes con diabetes y periodontitis (DMP) tienen un sangrado significativamente mayor en comparación con los otros subgrupos. Esta diferencia estadística es más marcada entre el grupo H con los grupos P (<0,01), PreDMP (<0,05) y DMP (<0,01), así como entre el grupo PreDM con DMP (<0,05). No se observa diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de pacientes fumadores, aunque haya un porcentaje de sangrado visiblemente mayor en los grupos de periodontitis, excepto por el grupo DMP. (Tabla 8) Debido a la diferencia en el número de pacientes en cada grupo (fumadores y no fumadores), no fue posible realizar un análisis de comparación entre estos diferentes grupos.

Tabla 8 - Sangrado al sondaje periodontal y tabaquismo

	Porcentaje de sangrado					
	H ^a	PreDM ^b	DM ^c	P ^d	PreDMP ^e	DMP ^f
Fumadores	2,49 ± 0,98	3,97 ± 3,46	5,3 ± 0,00	24,13 ± 28,00	9,58 ± 8,28	4,75 ± 0,16
No Fumadores	2,82 ± 3,83 ^{d,e,f}	6,92 ± 9,00 ^f	5,89 ± 4,97 [*]	12,24 ± 11,41 ^a	10,01 ± 12,23 ^a	24,79 ± 25,29 ^{a,b}

Las variables continuas se presentan como media ± DE. Las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos se indican mediante las letras ^{a,b,c,d,e,f}.

4.3 Análisis del perfil microbiológico

En cuanto a los resultados microbiológicos, se observa que *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* no detectable está en menor cantidad en pacientes con diabetes sin periodontitis y en mayor cantidad en estos mismos pacientes. En pacientes con periodontitis, el *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* se detecta solo en el grupo de pacientes con diabetes, mientras que en los otros grupos (P y PreDMP) no se detecta este microorganismo.

Los resultados de *Tannerella forsythia* difieren entre los grupos con y sin periodontitis. Los valores más altos se encuentran en los grupos de periodontitis normoglucémica y diabéticos. El resto de las bacterias no aportan datos estadísticamente significativos. Por tanto, las diferencias las marca la *Tannerella forsythia*, ya que se observa que está más aislada en pacientes con periodontitis y en diabéticos.

Tabla 9 - Análisis del perfil microbiológico

	H ^a	PreDM ^b	DM ^c	P ^d	PreDMP ^e	DMP ^f
<i>Ag.actinomycetemcomitans</i>						
No detectable	91,7	85,7	71,4 ^{*1}	100,0	100,0	85,7
En el límite	8,3	7,1	0,0	0,0	0,0	0,0
Aumentada	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,1 ^{*2}
Alta	0,0	0,0	14,3 ^{*3}	0,0	0,0	0,0
Muy alta	0,0	7,1	14,3	0,0	0,0	7,1
<i>Porphyromonas gingivalis</i>						
No detectable	45,8	50,0	57,1	25,0	43,5	28,6
En el límite	16,7	7,1	14,3	4,2	0,0	7,1
Aumentada	12,5	21,4	0,0	4,2	4,3	0,0
Alta	4,2	0,0	0,0	0,0	8,7	7,1
Muy alta	20,8	21,4	28,6	66,7	43,5	57,1
<i>Tannerella forsythia</i>						
No detectable	50,0 ^{*4}	21,4	14,3	8,3	17,4	0,0 ^{*1}
En el límite	8,3	7,1	14,3	0,0	0,0	7,1
Aumentada	16,7	21,4	28,6	16,7	4,3	0,0
Alta	0,0 ^{*1}	14,3	28,6	8,3	26,1	21,4
Muy alta	25,0 ^{*1}	35,7	14,3	66,7 ^{*1}	52,2	71,4 ^{*1}
<i>Treponema denticola</i>						
No detectable	45,8	21,4	28,6	12,5	17,4	28,6
En el límite	12,5	0,0	14,3	4,2	0,0	0,0
Aumentada	16,7	21,4	0,0	16,7	4,3	7,1
Alta	8,3	28,6	42,9	45,8	43,5	42,9
Muy alta	16,7	28,6	14,3	20,8	34,8	21,4
<i>Prevotella intermedia</i>						
No detectable	62,5	50,0	71,4	54,2	56,5	57,1
En el límite	12,5	21,4	14,3	8,3	4,3	0,0
Aumentada	16,7	21,4	14,3	8,3	17,4	21,4
Alta	4,2	7,1	0,0	20,8	13,0	14,3
Muy alta	4,2	0,0	0,0	8,3	8,7	7,1

Las variables continuas se presentan como media ± DE. . Las diferencias significativas entre los grupos se indican por p en general y por *1: p<0,05; *2: p<0,01, *3: p<0,001.

4.4 Análisis bioquímico y hematológico

El análisis hematológico no muestra diferencias importantes con respecto a los niveles de hemoglobina, leucocitos y monocitos. La mayoría de los parámetros bioquímicos no mostraron diferencias estadísticas entre los grupos, con excepción de la HbA1c y la glucosa reglada como se esperaba principalmente en comparación con el grupo de diabetes. Además, los niveles de cortisol también destacaron una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos,

especialmente entre el grupo normoglucémico sin periodontitis en comparación con los pacientes con periodontitis (grupos DMP, PreDMP y P). (Tabla 10)

Tabla 10 - Parámetros bioquímicos y hematológicos

	H ^a	PreDM ^b	DM ^c	P ^d	PreDMP ^e	DMP ^f
HbA1c (%)	5,37 ± 0,26 ^{b,c,e,f}	5,91 ± 0,19 ^{a,c,d,f}	7,40 ± 1,28 ^{a,b,d,e}	5,31 ± 0,22 ^{b,c,e,f}	5,93 ± 0,22 ^{a,c,d,f}	7,34 ± 1,55 ^{a,b,d,e}
Glucosa reglada (mg/dL)	91,57 ± 12,66 ^{b,c,f}	106,79 ± 33,4 ^{a,c,d,f}	155,43 ± 68,20 ^{a,b,d,e}	90,63 ± 14,72 ^{b,c,f}	99,43 ± 15,96 ^{c,f}	135,64 ± 43,20 ^{a,b,d,e}
Colesterol (mg/dL)	190,04 ± 39,95	193,93 ± 49,86	188,43 ± 37,95	196,63 ± 42,53	191,30 ± 34,91	193,71 ± 49,12
Triglicéridos (mg/dL)	108,75 ± 51,46	137,43 ± 64,79	167,29 ± 80,34	120,21 ± 59,44	143,00 ± 99,83	180,50 ± 187,50
HDL(mg/dL)	52,75 ± 15,26	46,71 ± 13,48	40,14 ± 9,65	55,42 ± 14,76	51,57 ± 19,11	50,79 ± 18,09
LDL(mg/dL)	115,38 ± 32,70	119,50 ± 43,51	118,43 ± 35,82	117,21 ± 34,82	112,78 ± 29,35	99,50 ± 50,52
VLDL(mg/dL)	21,75 ± 32,70	27,50 ± 43,51	29,00 ± 35,82	23,92 ± 34,82	28,61 ± 29,35	45,64 ± 50,52
Urea (mg/dL)	35,96 ± 8,19	32,86 ± 6,86	31,14 ± 3,08	31,04 ± 7,54	31,83 ± 8,28	35,46 ± 5,36
Creatinina (mg/dL)	0,93 ± 0,20	0,86 ± 0,16	0,88 ± 0,13	0,82 ± 0,15	0,82 ± 0,17	0,83 ± 0,16
Ácido úrico (mg/dL)	5,57 ± 1,21	5,79 ± 1,08	5,77 ± 0,95	5,69 ± 1,57	5,95 ± 1,38	5,43 ± 1,64
GPT	25,00 ± 13,99	21,93 ± 10,22	26,14 ± 7,65	27,83 ± 21,96	27,52 ± 17,96	19,79 ± 8,80
GGT	51,54 ± 62,47	39,64 ± 33,86	28,71 ± 18,80	56,75 ± 82,68	47,55 ± 35,26	44,57 ± 34,88
Albúmina (g/dL)	4,32 ± 0,28	4,36 ± 0,43	4,23 ± 0,43	4,32 ± 0,52	4,38 ± 0,31	4,55 ± 0,21
Bilirubina total (mg/dL)	0,48 ± 0,19	0,6 ± 0,21	0,44 ± 0,21	0,6 ± 0,24	0,58 ± 0,28	0,47 ± 0,14
Fósforo (mg/dL)	3,23 ± 0,91	2,86 ± 0,53	3,19 ± 0,60	2,98 ± 0,46	3,04 ± 0,42	3,08 ± 0,42
Calcio (mg/dL)	9,23 ± 0,42	9,28 ± 0,48	9,29 ± 0,41	9,35 ± 0,40	9,21 ± 0,45	9,49 ± 0,44
TSH (mUI/L)	2,55 ± 1,66	1,74 ± 0,74	2,3 ± 0,99	2,4 ± 1,48	2,16 ± 1,48	1,97 ± 0,96
Cortisol (nmol/L)	85,5 ± 57,76 ^{d,e,f}	111,2 ± 62,24	119,07 ± 65,07	133,56 ± 59,53 ^a	139,26 ± 53,42 ^a	140,11 ± 54,35 ^a
Hemoglobina	14,70 ± 1,14	14,95 ± 1,24	12,31 ± 3,76	15,00 ± 1,89	15,12 ± 1,66	14,87 ± 1,12
Leucocitos	6,54 ± 1,80	7,08 ± 1,49	6,28 ± 0,96	7,44 ± 2,49	7,47 ± 1,95	6,99 ± 1,87
Monocitos	8,31 ± 3,51	8,96 ± 2,39	8,44 ± 1,87	8,41 ± 2,71	8,88 ± 1,77	8,21 ± 3,76

Las variables continuas se presentan como media ± DE. Las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos se indican mediante las letras ^{a,b,c,d,e,f}.

4.5 Adecuación a la dieta mediterránea

En cuanto al análisis de adherencia a la dieta mediterránea (MDA) es posible observar una diferencia significativa entre los 6 grupos. Los pacientes con diabetes tienen una buena adecuación a la dieta mediterránea, especialmente los pacientes con DMP (85,7%). Otro aspecto interesante es la diferencia en la adecuación de los pacientes con prediabetes con y sin periodontitis, donde casi la mitad de los pacientes con periodontitis se encuentran en categoría baja, mientras todos los pacientes con prediabetes y normoglucémicos tienen alta adecuación a la dieta. (Tabla 11)

Tabla 11 - Evaluación de la MDA

MDA	H ^a	PreDM ^b	DM ^c	P ^d	PreDMP ^e	DMP ^f
Baja	33,3	0,0* ¹	42,9	16,7	47,8* ²	14,3
Alta	66,7	100,0* ¹	57,1	83,3	52,2* ²	85,7

Las variables continuas se presentan como media \pm DE. Las diferencias significativas entre los grupos se indican por p en general y por *1: $p < 0,05$; *2: $p < 0,01$.

4.6 Actividad física y perfil ocupacional

La tabla 12 resume el perfil de actividad física y ocupación de cada grupo. La mayoría de ellos están jubilados, como era de esperar teniendo en cuenta la edad media de los pacientes. Es posible observar que los pacientes con prediabetes/diabetes y periodontitis son aquellos con el promedio de ejercicio semanal más bajo por año. El ejercicio que más predominó entre los pacientes fue caminar, tanto en verano como en invierno. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en estos parámetros.

Tabla 12 - Actividad física y perfil ocupacional de la población muestral

	H ^a	PreDM ^b	DM ^c	P ^d	PreDMP ^e	DMP ^f
Sedentario	21,7%	35,7%	57,1%	26,1%	18,2%	15,4%
Ocupación de pie	21,7%	7,1%	0,0%	21,7%	13,6%	7,7%
Trabajo manual	4,3%	14,3%	0,0%	13,0%	9,1%	15,4%
Trabajo manual pesado	8,7%	0,0%	0,0%	4,3%	18,2%	0,0%
Jubilado	43,5%	42,9%	42,9%	34,8%	40,9%	61,5%
Horas de ejercicio semanal (año)	9,48 ± 7,68	11,64 ± 8,39	8,71 ± 6,90	9,75 ± 8,39	5,27 ± 4,82	6,07 ± 3,98

Las variables continuas se presentan como media ± DE.

4.7 Medicamentos en uso

Los medicamentos más prevalentes entre los pacientes fueron medicación para el control de colesterol (10,4%), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (17,9%), antagonistas al receptor angiotensina II (3,8%), hipoglucemiantes (15%), inhibidores de la bomba de protones (14,1%).

Teniendo en cuenta que la gran mayoría de los pacientes que informaron haber tomado medicamentos hipoglucemiantes pertenecen al grupo DMP y PreDMP, agregamos estos 2 grupos no normoglucémicos con periodontitis e hicimos un análisis comparativo entre los pacientes que toman este medicamento (n=12/ 32,4%) y los que no lo toman (n=25/ 67,6%). No hay grandes diferencias entre los aspectos antropométricos, excepto en la tensión sistólica, con una diferencia estadística de $p < 0,05$ entre los pacientes que toman hipoglucemiantes (169,67) y los que no toman (147,20). (Tabla 13) Con respecto al IMC, es posible observar que la gran parte de los pacientes se encuentran en el rango de sobrepeso y obesidad. (Tabla 14)

Tabla 13 - Datos clínicos según la ingesta de medicamento hipoglucemiante.

	Ingesta de medicamento hipoglucemiante	
	No	Sí
Edad	60,92 ± 8,26	65,67 ± 9,21
Peso	81,10 ± 11,76	80,56 ± 12,53
Talla	171,80 ± 4,93	169,22 ± 9,26
IMC	27,52 ± 4,19	28,21 ± 4,66
CA	107,60 ± 10,95	110,00 ± 10,05
TS	147,20 ± 25,52*	169,67 ± 24,16*
TD	84,68 ± 13,91	89,44 ± 9,79
FC	72,60 ± 11,50	70,67 ± 7,53

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; CA: circunferencia abdominal; TS: tensión sistólica; TD: tensión diastólica; FC: frecuencia cardíaca. Las variables continuas se presentan como media ± DE. Las diferencias significativas entre los grupos se indican mediante *.

Tabla 14 - Porcentaje de pacientes en cada rango del IMC según la ingesta de medicamento hipoglucemiante

IMC	Ingesta de medicamento hipoglucemiante	
	No	Sí
Normalidad	28%	22,2%
Sobrepeso	44%	44,4%
Obesidad	28%	33,3%

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal

Curiosamente, fue posible observar una diferencia estadísticamente significativa en los valores de HbA1c, donde los pacientes que toman hipoglucemiantes, incluso bajo el efecto del fármaco, tienen niveles más altos de HbA1c (7,74) que los pacientes que no toman el fármaco (5,98), con una diferencia estadística de $p < 0,0001$. Otro dato interesante es que, aunque no existe una diferencia estadística, es posible observar una ligera reducción de los niveles de cortisol en

los pacientes que toman hipoglucemiantes (130,39) frente a los que no los toman (144,96). (Tabla 15)

Tabla 15 - Datos bioquímicos según la ingesta de medicamento hipoglucemiante

	Ingesta de medicamento hipoglucemiante	
	No	Sí
HbA1c (%)	5,98 ± 0,33*	7,74 ± 1,53*
Glucosa reglada (mg/dL)	100,36 ± 15,76*	150,44 ± 47,45*
Colesterol (mg/dL)	192,72 ± 35,56	186,78 ± 53,05
Triglicéridos (mg/dL)	166,84 ± 166,24	146,33 ± 41,82
HDL(mg/dL)	50,48 ± 19,06	45,89 ± 11,86
LDL(mg/dL)	110,84 ± 29,90	113,67 ± 53,41
VLDL(mg/dL)	33,40 ± 33,30	29,22 ± 8,48
Urea (mg/dL)	31,96 ± 8,15	35,38 ± 5,63
Creatinina (mg/dL)	0,83 ± 0,17	0,85 ± 0,17
Ácido úrico (mg/dL)	5,85 ± 1,44	5,40 ± 1,69
GPT	27,44 ± 17,09	19,89 ± 9,18
GGT	46,21 ± 34,40	52,89 ± 40,61
Albúmina (g/dL)	4,40 ± 0,33	4,51 ± 0,14
Bilirubina total (mg/dL)	0,55 ± 0,29	0,53 ± 0,09
Fósforo (mg/dL)	3,05 ± 0,44	3,11 ± 0,37
Calcio (mg/dL)	9,22 ± 0,43	9,56 ± 0,42
TSH (mUI/L)	2,30 ± 1,47	1,68 ± 0,50
Cortisol	144,96 ± 53,79	130,39 ± 60,51

Las variables continuas se presentan como media ± DE. Las diferencias significativas entre los grupos se indican mediante *.

Cuando analizamos hábitos como la frecuencia de ejercicios físicos y la adecuación de la dieta que podrían estar influyendo en estos valores de HbA1c, no encontramos diferencias significativas entre los grupos. (Tabla 16) Con respecto a la enfermedad periodontal, no se observaron diferencias significativas en la gravedad de la periodontitis, el análisis de la carga bacteriana.

Tabla 16 - Media de hora de ejercicio semanal y adecuación a la dieta de los pacientes según la ingesta de medicamento hipoglucemiante

Hábitos	Ingesta de medicamento hipoglucemiante	
	No	Sí
Horas de ejercicio semanal (año)	5,43 ± 4,67	6,39 ± 3,87
MDA	Muy baja	0%
	Baja	33,30%
	Alta	44,40%
	Muy alta	22,20%

Abreviaturas: MDA: *Mediterranean Diet Adherence Screener*

4.8 Correlación entre variables continuas

4.8.1 CORRELACIONES DE LA HbA1c Y LAS VARIABLES ANALIZADAS EN EL ESTUDIO

Se realizó la correlación de *Spearman* entre los niveles de HbA1c y todas las variables estudiadas. Al considerar toda la muestra como un solo grupo, se observaron correlaciones estadísticamente significativas positivas con la circunferencia abdominal (0,233; $p < 0,05$), la tensión sistólica (0,207; $p < 0,05$), la tensión diastólica (0,267; $p < 0,01$) y la frecuencia cardíaca (0,209; $p < 0,05$), así como una correlación inversa con la talla (0,228; $p < 0,05$). Sin embargo, cuando consideramos que la muestra está dividida en 6 grupos, las únicas correlaciones significativas que aparecen son en el grupo de prediabetes con periodontitis con una relación directa con los niveles de HbA1c y la circunferencia de la cintura (0,426; $p < 0,05$) y una correlación positiva con la tensión diastólica (0,637; $p < 0,05$) en el grupo de prediabetes sin periodontitis. (Tabla 17)

Tabla 17 - Correlaciones de la HbA1c respecto a las variables antropométricas.

	Hemoglobina glicosilada						
	Todos	H	PreDM	DM	P	PreDMP	DMP
Edad (años)	0,12	0,246	0,383	0,523	0,002	-0,32	-0,235
Peso (kg)	0,073	-0,078	0,317	-0,164	-0,03	0,145	0,028
Talla (cm)	-0,228*	-0,308	0,13	-0,3	-0,137	-0,014	0,053
IMC (kg/m ²)	0,189	0,078	0,22	0,18	0,027	0,112	0,035
CA (cm)	0,233*	0,073	0,229	0,664	-0,056	0,426*	0,256
TS (mm Hg)	0,207*	0,029	0,378	-0,631	0,082	0,142	0,181
TD (mm Hg)	0,267*	0,001	0,637*	-0,27	0,36	0,385	0,277
FC (b/min)	0,209*	-0,08	0,245	-0,509	0,107	0,163	0,018

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; CA: circunferencia abdominal; TS: tensión sistólica; TD: tensión diastólica; FC: frecuencia cardíaca. Las variables continuas se presentan como media \pm DE. Las diferencias significativas entre los grupos se indican mediante *

En cuanto a la correlación con parámetros hematológicos y bioquímicos, toda la muestra mostró una relación positiva entre HbA1c y triglicéridos (0,285; $p < 0,01$) y una relación inversa con HDL (0,279; $p < 0,01$). Sin embargo, evaluando los grupos individualmente, observamos una asociación positiva entre HbA1c y GGT (0,663; $p < 0,05$) en el grupo DMP y entre HbA1c y cortisol (0,456; $p < 0,05$) en el grupo de pacientes normoglucémicos con periodontitis. Además, los recuentos de monocitos en el grupo de DM estaban inversamente correlacionados con los niveles de HbA1c (0,891; $p < 0,01$). (Tabla 18)

Tabla 18 - Correlaciones de la HbA1c respecto a los parámetros bioquímicos.

	Hemoglobina glicosilada						
	Todos	H	PreDM	DM	P	PreDMP	DMP
HbA1c (%)	0,611*	0,355	0,618	0,829*	0,131	0,565*	0,890*
Glucosa reglada (mg/dL)	0,046	0,641*	0,062	0,147	0,142	-0,071	-0,252
Colesterol (mg/dL)	0,009	0,023	0,110	0,559	-0,098	-0,116	0,193
Triglicéridos (mg/dL)	-0,014	0,117	-0,328	0,703	-0,154	0,078	0,26
HDL(mg/dL)	0,039	-0,073	-0,282	0,036	-0,222	0,391	0,254
LDL(mg/dL)	0,161	0,018	0,166	0,27	0,253	0,343	0,663*
VLDL(mg/dL)	0,027	0,048	-0,306	-0,577	0,373	0,152	0,357
Urea (mg/dL)	0,285*	-0,169	0,131	0,577	0,358	0,243	0,515
Creatinina (mg/dL)	-0,279*	0,221	0,074	-0,631	0,093	-0,295	0,148
Ácido úrico (mg/dL)	-0,018	0,035	-0,48	-0,555	0,226	0,24	0,396
GPT	0,269*	-0,153	0,126	0,265	0,37	0,241	0,547
GGT	0,221*	-0,247	-0,36	0,45	0,225	0,263	0,333
Albúmina (g/dL)	0,047	-0,214	-0,007	-0,600	0,132	0,216	0,005
Bilirubina total (mg/dL)	-0,080	0,020	-0,218	0,193	-0,107	-0,298	-0,173
Fósforo (mg/dL)	0,02	0,092	-0,209	0	-0,027	0,133	0,018
Calcio (mg/dL)	0,094	-0,061	-0,012	0,027	0,239	0,074	0,565
TSH (mUI/L)	-0,035	-0,04	0,163	0,487	0,277	0,071	-0,284
Cortisol	0,158	-0,155	0,167	0,058	0,456*	-0,248	0,102
Hemoglobina	-0,054	-0,256	0,375	-0,018	-0,122	-0,052	0,274
Leucocitos	0,106	0,153	-0,088	-0,667	0,247	0,214	0,228
Monocitos	0,013	-0,022	-0,041	-0,891*	0,407	-0,112	0,082

Las variables continuas se presentan como media \pm DE. Las diferencias significativas entre los grupos se indican mediante *

Los patógenos *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* aparecen con una asociación significativamente positiva con los niveles de HbA1c cuando se considera toda la muestra (0,193; $p < 0,05$). Sin embargo, al evaluar en grupos, la única asociación significativa fue inversamente con la carga bacteriana de *Treponema denticola* en el grupo de normoglucémicos y sin diabetes (H) (-0,480; $p < 0,05$). (Tabla 19)

Tabla 19 - Correlaciones de la HbA1c respecto al perfil microbiológico.

	Hemoglobina glicosilada						
	Todos	H	PreDM	DM	P	PreDMP	DMP
<i>Aggreg. actinomycetemcomitans</i>	0,193*	-0,145	0,386	-0,045	---	---	-0,275
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	-0,057	-0,24	-0,356	0,382	-0,078	0,131	0,427
<i>Tannerella forsythia</i>	0,039	-0,237	-0,204	-0,092	0,208	-0,047	-0,347
<i>Treponema denticola</i>	0,055	-0,480*	-0,223	-0,283	0,203	0,131	0,198
<i>Prevotella intermedia</i>	-0,009	-0,06	-0,161	-0,517	0,055	-0,156	0,347

Las variables continuas se presentan como media \pm DE. Las diferencias significativas entre los grupos se indican mediante *

Quando evaluamos esta correlación con los parámetros periodontales clínicos, observamos una asociación inversa entre los niveles de HbA1c y la media de PS en el grupo H (-0,493; $p < 0,05$). Para sitios con NIC mayor o igual a 4mm en los grupos H, esta asociación es inversa (-0,544; $p < 0,01$) y en el grupo P es positiva (0,552; $p < 0,01$). Por el contrario, observamos una asociación positiva entre el número de sitios con PS igual o mayor que 6mm (0,714; $p < 0,01$) y NIC mayor o igual a 5mm (0,632; $p < 0,05$) en el grupo DMP. (Tabla 20)

Tabla 20 - Correlaciones de la HbA1c respecto a los parámetros periodontales.

	Hemoglobina glicosilada						
	Todos	H	PreDM	DM	P	PreDMP	DMP
Dientes presentes	0,046	0,054	-0,392	-0,524	0,31	0,055	0,368
PS	0,116	-0,603*	-0,023	-0,054	0,405	0,341	0,402
PS \geq 4 mm	0,104	-0,493*	-0,412	-0,236	0,341	0,318	0,381
PS \geq 6 mm	-0,05	-0,392	---	-0,515	0,344	0,143	0,714*
Media de la recesión	-0,02	-0,227	-0,512	-0,414	0,154	0,164	-0,437
NIC	0,041	-0,369	0,385	-0,054	0,064	-0,003	0,504
NIC \geq 4 mm	0,141	-0,544*	-0,159	-0,306	0,552*	0,074	0,466
NIC \geq 5 mm	0,053	0,016	0,24	-0,218	0,105	0,034	0,632*
SAS (%)	0,153	-0,328	-0,227	0,018	0,314	0,096	0,340

Las variables continuas se presentan como media \pm DE. Las diferencias significativas entre los grupos se indican mediante*.

5 DISCUSIÓN

Desde el punto de vista clínico el hallazgo más relevante de este estudio es que mostró, que en la evaluación de 106 pacientes, había un 40% que no eran conscientes de su estado de prediabetes (34,9%) y de diabetes (5,6%). La FID en 2021 describe que cerca de 44,7% de adultos entre 20-79 años viven con diabetes y desconocen su estado. (International Diabetes Federation, 2021) Además, estimase que alrededor del 33% de las personas pertenecientes a los países desarrollados tienen prediabetes. (Negahban *et al.*, 2021)

Menke *et al.* evaluó la prevalencia de pacientes adultos en USA con diabetes y prediabetes sin diagnóstico previo, y sus resultados enfatizan cómo la prevalencia aumenta conforme avanza la edad de estos pacientes, donde el número de pacientes sin diagnóstico previo de diabetes fue de 4,8% en adultos con más de 65 años, 4,4% en el grupo de 45 a 64 años y 1,8% en pacientes de 20-44 años. El mismo patrón se observó en los casos de prediabetes, con una prevalencia del 54,6%, 42,2% y 25,1% para mayores de 65, 45-64 y 20-44 años, respectivamente. (Menke *et al.*, 2015)

Un desafío importante en el campo es la falta de consenso sobre cómo definir la prediabetes y se necesita urgentemente llegar a un acuerdo para establecer enfoques óptimos para su detección, diagnóstico y manejo. (Tsilingiris, Vallianou y Dalamaga, 2021) Hay, actualmente, cinco definiciones de prediabetes en uso clínico. (Echouffo-Tcheugui y Selvin, 2021) Esta controversia existe principalmente por el uso de la HbA1c como parámetro único para la detección de esta condición y la posible variación que pueden sufrir sus niveles según algunas características de los individuos como la etnia. (White *et al.*, 2015)

Pero, ya está claro que los altos niveles de HbA1c están fuertemente asociados con resultados adversos, altamente específicos para la hiperglucemia a largo plazo, es una prueba sin ayuno con menos variabilidad preanalítica (menos factores que pueden influir en los resultados de la prueba) y con baja variabilidad intraindividual en comparación con la glucosa en ayunas, además

de ser un guía para la tomada de decisiones sobre el tratamiento. (Echouffo-Tcheugui y Selvin, 2021)

La epidemia mundial de obesidad y la creciente prevalencia mundial de prediabetes son motivos de gran preocupación y esto no es nada bueno para las perspectivas futuras de la diabetes y sus complicaciones en todo el mundo.(Echouffo-Tcheugui y Selvin, 2021) La Asociación Estadounidense de Diabetes sugiere que la evaluación de los pacientes debe comenzar a los 35 años y que los pacientes con resultados negativos deben repetir la prueba cada 3 años. (American Diabetes Association, 2022)

Según estudio reciente, se puede esperar cierto grado de regresión en las poblaciones que reciben intervenciones en el estilo de vida para mitigar el riesgo de prediabetes, con una reducción de un 28% hasta 58% en el riesgo de desarrollar diabetes por medio de modificaciones en la dieta y práctica de ejercicio que resultaron en la pérdida de peso.(Echouffo-Tcheugui y Selvin, 2021) Además, el paciente necesita cambiar su comportamiento como receptor pasivo de atención hacia la atención centrada en su colaboración para un cambio en su estilo de vida y compromiso con el tratamiento.(Chapple et al. 2018)

La edad avanzada es uno de los factores de riesgo más fuertes para el desarrollo de la diabetes y prediabetes. Sin embargo, se mencionó que los ancianos a menudo están subrepresentados en los ensayos clínicos para el tratamiento o la prevención de la diabetes y que aún existen muchos cuestionamientos relacionados con la detección, el manejo y la prevención de la prediabetes en este grupo de pacientes. Los autores enfatizan dos enfoques que pueden no ser aplicables en el grupo de pacientes mayores y con prediabetes: la pérdida de peso debido a una mayor posibilidad de desmineralización ósea y riesgo de fractura y el uso de medicamentos hipoglucemiantes, lo que sería cuestionable teniendo en cuenta que estos pacientes ya tienen una edad avanzada y que no pueden estar expuestos por un tiempo prolongado a la condición de

hiperglucemia de una manera que conduzca a complicaciones.(Tsilingiris, Vallianou y Dalamaga, 2021)

Hay datos que demuestran que solo un tercio de las personas con prediabetes han recibido recomendaciones sobre dieta o ejercicio de sus proveedores de atención médica.(Karve y Hayward, 2010) Las posibles explicaciones para esta conducta, aparte de la falta de un consenso definido, puede incluir la falta de conocimiento del efecto potencial de las intervenciones para reducir el riesgo de diabetes, la falta de acceso a proveedores de asesoramiento dietético y de ejercicio y la inercia terapéutica.(Mainous, Tanner y Baker, 2016)

Además, es posible observar que la gran mayoría de las evidencias científicas dentro de la clase médica aún no reconocen la importancia de la atención multidisciplinaria para este perfil de paciente en conjunto con los odontólogos. Es importante recalcar cada vez más la asociación de estas comorbilidades con la periodontitis, y cómo no es posible abordar a estos pacientes solo de manera unilateral. Teniendo en cuenta que evaluamos solo a pacientes del sexo masculino, mayores de 50 años y restringidos a la atención en la facultad de Odontología, esta tasa es bastante considerable y evidencia la importancia del dentista en la evaluación integral del paciente en su consulta con el fin de disminuir la enorme tasa de pacientes sin diagnóstico en el mundo.

Una cantidad pequeña de pacientes relataron uso de medicamentos para control de hipertensión, y un número aún menor confirmó el diagnóstico previo de hipertensión. Pero al evaluar la tensión arterial de estos pacientes, observamos que la gran mayoría presenta una tensión sistólica superior a 140mmHg y tensión arterial diastólica abajo del 90mmH. Según la literatura, es posible diagnosticar la hipertensión sistólica aislada cuando tenemos este perfil de tensión arterial en los pacientes.(Visseren *et al.*, 2021) Así, del mismo modo que encontramos pacientes sin diagnóstico de diabetes o prediabetes, es posible que, al evaluar con más detenimiento, podamos encontrar pacientes con algún tipo de hipertensión no diagnosticada, sobre todo en pacientes con enfermedad periodontal activa y glucemia descompensada.

La tensión arterial sistólica estaba significativamente más alta en los pacientes con diabetes y periodontitis (grupo DMP) en nuestra análisis y esto está de acuerdo con algunos estudios que muestran un cambio negativo en la tensión arterial en pacientes con diabetes, y que se vuelve aún más severo cuando estos pacientes tienen periodontitis.(Beck *et al.*, 2019; Sanz *et al.*, 2020; Negahban *et al.*, 2021) Por ello, es importante recalcar la importancia de evaluar estos diversos parámetros clínicos y bioquímicos en el primer contacto con el paciente para que la atención no se desvíe a un solo aspecto.

Además, aunque no encontramos diferencia estadística entre los 6 grupos, observamos que todos los pacientes se encontraban en el rango de IMC compatible con sobrepeso y el grupo DM ya se encontraba en el umbral de la obesidad, así como con perímetro abdominal superior a 94 cm según los parámetros utilizados para la evaluación de la obesidad en la literatura.(Durrer Schutz *et al.*, 2019) Considerando los parámetros lipídicos, también es posible observar una tendencia a la dislipidemia en estos pacientes. Varios estudios destacan la importancia de estos parámetros como el IMC, circunferencia abdominal, dislipidemia y tensión arterial, además del análisis glucémico, en la evaluación de la DMT2 o incluso en su prevención.(Durrer Schutz *et al.*, 2019)

Según la Asociación Estadounidense de Diabetes en 2022, el cribado de pacientes para DMT2 y/o prediabetes en adultos asintomáticos debe ser realizado cuando tienen sobrepeso u obesidad junto con factores de riesgo como hipertensión ($\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento para la hipertensión), cambios en el HDL (< 35 mg/dL) y triglicéridos (> 250 mg/dL) e inactividad física. Otro estudio también relata que más del 80% de las personas con prediabetes tienen sobrepeso o son obesas.(Echouffo-Tcheugui y Selvin, 2021) Estos parámetros fueron evaluados en nuestro estudio, y aunque no encontramos valores medios cercanos a los parámetros lipídicos estipulados, la gran mayoría de nuestros pacientes tenían un $IMC \geq 26$ kg/m² y valores de tensión arterial muy cercanos a lo que ellos considerado límite.

Teniendo en cuenta estos datos, podemos decir que la detección y el asesoramiento sobre el riesgo de diabetes siempre deben estar en el contexto pragmático de las comorbilidades del paciente.(American Diabetes Association, 2012) Por lo tanto, es muy importante enfatizar la necesidad de solicitar pruebas bioquímicas y evaluación de los parámetros clínicos para definir un perfil detallado de los pacientes. Sobre todo, considerando la alta prevalencia de prediabetes y el potencial de reversión de esta condición cuando se diagnostica precozmente, con la adopción de intervenciones en el estilo de vida del paciente.

El cribado para investigar la presencia de diabetes o prediabetes en los consultorios odontológicos deben ser implementados también considerando la presencia de enfermedad periodontal como uno de los factores de riesgo asociados a la diabetes. Según nuestro estudio, entre los 3 grupos de pacientes con periodontitis, el grupo con diabetes (DMP) presentó el mayor grado de severidad de la enfermedad periodontal, una correlación positiva fuerte entre los niveles de HbA1c y PS mayor o igual a 6 y NIC mayor o igual a 5 y el mayor porcentaje de zonas con SAS. Esto está en línea con la literatura donde el SAS en pacientes con periodontitis es indicativo de la gravedad de la enfermedad y la inestabilidad periodontal, y las personas con mayor SAS parecen tener más factores de riesgo.(Ramseier *et al.*, 2015)

No obstante, en pacientes fumadores, la manifestación del SAS generalmente puede verse alterada, debido al hecho de que el hábito de fumar tiene la capacidad de provocar una disminución de la respuesta inflamatoria y con ello reducir este signo de inflamación en pacientes con periodontitis.(Ramseier *et al.*, 2015; Miranda *et al.*, 2020) En este estudio, percibimos que los pacientes con periodontitis fumadores presentaron una menor cantidad de zonas de SAS, con excepción del grupo normoglucémico con periodontitis. Teniendo en cuenta todo lo anterior, podemos sugerir que el SAS puede ser un excelente parámetro para evaluar no solo el estado de la enfermedad actual sino también servir como parámetro para monitorizar su remisión tras un tratamiento adecuado.

Otro hallazgo interesante fue los niveles del cortisol sérico significativamente más altos en pacientes con periodontitis, especialmente en pacientes con diabetes. Además, el cortisol se mostró directamente asociado a los niveles de HbA1c en el grupo normoglucémico con periodontitis. Se sabe que el cortisol está directamente relacionado con la respuesta inflamatoria del huésped, suprimiendo su respuesta inmune, y también sus altos niveles impactan negativamente en la tensión arterial, los niveles de glucosa y la RI, (Farzi, Fröhlich y Holzer, 2018; Bermúdez-Humarán *et al.*, 2019; Misiak *et al.*, 2020) lo que puede ser responsable de impactar en el desarrollo de periodontitis y su mayor gravedad en pacientes con diabetes.

Existe evidencia que relaciona la conexión de la microbiota disbiótica oral e intestinal y su influencia en el SNC a través del eje HPA. Esta retroalimentación induce una desregulación de este eje y en consecuencia una desregulación hormonal, centrada en la liberación de cortisol, que contribuye crónicamente al mantenimiento de la hiperglucemia, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y deterioro del metabolismo óseo.(Shoubridge *et al.*, 2021)

Sin embargo, muchos de los estudios que relacionan la microbiota al SNC son estudios preclínicos y se debe tener precaución en la traducción de datos de animales a clínicas humanas utilizando estudios de microbioma existentes. Pero, podemos afirmar que la tendencia reciente de la investigación se ha centrado en el cuarto papel del microbioma: guiar la maduración y la funcionalidad del sistema inmune del huésped.(Wang y Kasper, 2013) Por esta razón es importante entender cómo revertir esta disbiosis en estos pacientes, que puede impactar positivamente en varios ejes del metabolismo del paciente, especialmente en pacientes mayores y sistémicamente comprometidos.

Con respecto a los perfiles microbiológicos estudiados, el *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* se mostró no detectable en la mayoría de los pacientes con periodontitis, con excepción de aquellos con DMT2, lo que se observa de manera distinta en otros estudios.(Akherati *et al.*, 2021) En una revisión reciente el *Aggregatibacter*

actinomycescomitans es referido cómo un colonizador temprano y que probablemente la alteración del sistema inmune puede influir en su superviven,(Fine, Patil y Velusamy, 2019) esto puede justificar los diferente resultados en pacientes con diabetes.

La bacteria más prevalente entre los pacientes con periodontitis fue *Tannerella forsythia*, que pertenece al grupo rojo que más se asocia con la manifestación de la enfermedad, mientras las otras bacterias del complejo rojo no presentaron diferencias estadísticas. Eso está en línea con estudios recientes, principalmente en pacientes con DMT2,(Montevecchi *et al.*, 2021) mientras en otro estudio ninguna diferencia fue observada en este perfil microbiano.(Akherati *et al.*, 2021)

Los niveles de HbA1c son considerados en buen control cuando abajo del 7,0.(Wang *et al.*, 2021) En este estudio, los pacientes en uso de hipoglucemiantes presentaron un control glucémico peor que los pacientes que no usan estos medicamentos, con una media de HbA1c de 7,74. Al considerar todos los demás factores como la severidad de la enfermedad periodontal, el perfil microbiológico, los parámetros bioquímicos o el estilo de vida, no hubo grandes diferencias entre el grupo que toma hipoglucemiantes y los que no toman. Pero observamos que los pacientes que toman este fármaco poseen la tensión sistólica mayor y hay más pacientes en este grupo en el rango de obesidad y sobrepeso, lo que tal vez pueda influir en la respuesta adecuada a este fármaco. Nuevos estudios son necesarios para evaluar este aspecto.

Un estudio reciente mostró que el uso de metformina fue menos efectivo que la modificación del estilo de vida en el intento de prevenir la diabetes en pacientes con prediabetes, el único grupo de pacientes que mostró un efecto similar del fármaco a la implementación de dieta y ejercicio físico fueron los que tenía un IMC>35 mg/km². Además, se observó que el uso de metformina en pacientes con prediabetes en el grupo de edad de 25 a 44 años resultó en una reducción del 44% en el riesgo de desarrollar diabetes, mientras que el uso de este medicamento en pacientes mayores de 60 años no fue tan significativo, mostrando solo un 11% de reducción del riesgo.(Knowler *et al.*, 2002)

La duración de la DMT2 por más de 5 años se asoció con un control glucémico deficiente y relatan que esto puede deberse a la progresión de la enfermedad, la pérdida progresiva de la función de las células beta pancreáticas, resistencia a la medicación y aumento de dosis y tipos de medicación.(Wang *et al.*, 2021) Todo lo expuesto puede explicar los resultados obtenidos ya que la población de este estudio son personas mayores, donde muchos no tienen su diagnóstico de prediabetes o diabetes y probablemente han vivido con esta condición por algún tiempo, además de la posibilidad de usaren otras medicaciones.

Aún con respecto a los medicamentos en uso, observamos que alrededor del 14% usan medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP), que presentan una posible influencia en el control glucémico de los pacientes. Algunos estudios muestran una influencia importante de este fármaco en los niveles de HbA1c de los pacientes, sin embargo aún existe controversia respecto al uso del IBP y su posible influencia en la incidencia de diabetes o prediabetes.(Inci *et al.*, 2014; Lin *et al.*, 2016; Peng *et al.*, 2021)

Es importante enfatizar que el mecanismo de acción del IBP sobre estos aspectos de la diabetes todavía no está claro y es muy importante tener en cuenta el uso continuo de esta medicación en los pacientes, incluso porque los IBP son comúnmente utilizados por la población y rara vez se mencionan en la anamnesis, por lo que el efecto encontrado puede subestimarse.

Además de los factores locales y sistémicos vinculados a estas enfermedades, sabemos que factores estresantes de la vida moderna acompañados de una dieta poco saludable y una actividad física insuficiente pueden también implicar en la activación crónica anormal del eje HPA junto con el aumento de la obesidad, además de perpetuar una respuesta proinflamatoria sistémica crónica. Esto podría alimentar el desarrollo de la diabetes, otras enfermedades metabólicas y la periodontitis. (Watanabe *et al.*, 2008; Branchereau *et al.*, 2016)

Los pacientes con diabetes de este estudio presentan una buena adecuación a la dieta mediterránea, especialmente los pacientes con periodontitis y esto posiblemente puede asociarse

con la primera intervención realizada principalmente por el endocrino, que es el cambio en su dieta, ya que en su gran mayoría estos pacientes ya tenían su diagnóstico. La mejora en la dieta de los pacientes con diabetes es sin duda un enfoque fundamental en su tratamiento, ya que se sabe que el consumo de carbohidratos refinados altos, grasas saturadas y fructosa son los principales responsables por el mantenimiento del estado de inflamación sistémica de bajo grado involucrado en los trastornos metabólicos.(Jaiswal, Agrawal y Agrawal, 2019; Martinon *et al.*, 2021)

Por otro lado, en los pacientes con prediabetes, los periodontalmente sanos presentan una muy buena adecuación a la dieta mediterránea, mientras los pacientes con periodontitis en su mayoría tienen una baja adherencia a una dieta más saludable. A partir de los datos de pacientes con prediabetes, podemos inferir de que la dieta poco saludable puede haber ayudado en el desarrollo de periodontitis en estos pacientes. Eso estaría en línea con un estudio reciente donde se afirma que una dieta se asoció con una menor extensión del NIC (Wright *et al.*, 2020) y que la nutrición es un componente clave de la prevención de la periodontitis.(Martinon *et al.*, 2021)

Además de la dieta, el ejercicio físico también es un punto muy importante para tener en cuenta en estos pacientes. En este estudio, aunque no hay diferencias estadísticamente significativas, es posible ver que la mayoría de los pacientes tienen sobrepeso u obesidad y si nos fijamos en las horas medias de ejercicio semanal, los pacientes con diabetes tienen los valores más bajos, especialmente si consideramos aquellos con diabetes o prediabetes y periodontitis.

El ejercicio físico cuando se practica a la intensidad y frecuencia adecuadas tiene la capacidad de mejorar diversas funciones fisiológicas del cuerpo, como mejorar el control glucémico al mejorar la sensibilidad a la insulina, mejorar la respuesta inmunoinflamatoria y aún puede inducir un reequilibrio de la microbiota.(Petersen y Pedersen, 2005; Cerdá *et al.*, 2016; Anderson *et al.*, 2018; Han *et al.*, 2019) Entonces podemos inferir en base a nuestros datos que la falta de ejercicio físico también puede haber influido negativamente en el desarrollo de periodontitis y en descontrol glucémico de los pacientes.

Este estudio está limitado a analizar pacientes del género masculino y con 50 años o más, y por eso estos resultados no deben ser generalizados a toda comunidad. Elegimos utilizar una muestra solo con pacientes varones, porque consideramos que es la mejor manera de estudiar los factores de riesgo, con el fin de eliminar cualquier sesgo asociado con posibles respuestas metabólicas diferentes asociadas con el género. En las últimas décadas, algunos estudios demuestran esta distinta respuesta. Las hormonas sexuales endógenas pueden modular diferencialmente el estado glucémico y el riesgo de DMT2 en hombres y mujeres.(Karakas *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2022)

Niveles bajos de testosterona en hombres se asocian con un mayor riesgo de desarrollar DMT2, mientras en las mujeres son necesarios niveles más altos para predecir un mayor riesgo a diabetes.(Ding *et al.*, 2006; Karakas *et al.*, 2018) Además, la testosterona en hombres está directamente asociada a altos niveles de HDL y inversamente asociada a BMI y circunferencia abdominal.(Karakas *et al.*, 2018) Todavía no sabemos cuál es el efecto real de estas hormonas con respecto al control glucémico y el desarrollo de la DMT2, pero en estudio reciente, el estradiol sérico estuvo correlacionado a los niveles de HbA1c en hombres de manera positiva e independiente, mientras la testosterona no presentó ninguna correlación.(Xu *et al.*, 2022)

En otro estudio, los autores sugieren que la incidencia de hipertensión es mayor en las mujeres en comparación con los hombres entre los participantes con un mejor control glucémico, pero mayor en los hombres en comparación con las mujeres entre los que tienen un peor control glucémico.(Costacou y Orchard, 2013) Además de las diferencias estructurales, los factores estresantes ambientales y del desarrollo pueden provocar una respuesta fisiológica distintiva por sexo.(Costacou y Orchard, 2013)

Los mecanismos biológicos responsables de las diferencias relacionadas con el sexo observadas en el envejecimiento cardiovascular se están desentrañando en las últimas décadas(Dela Justina *et al.*, 2021) y existe evidencia de cómo la diabetes puede influir en la

propensión de los pacientes a desarrollar complicaciones cardiovasculares, siendo las mujeres el grupo de mayor riesgo.(Phang *et al.*, 2022)

La evaluación del perfil microbiológico limitado a unos pocos patógenos es una de las limitaciones en nuestro estudio. Actualmente se sabe que no existe una microbiota específica en el biofilm y que su composición varía no solo en función del estado de salud del paciente, sino también de su exposición a diversos factores secundarios ligados a hábitos y condiciones psicosociales. Quizás por eso nuestro análisis no mostró un perfil característico para cada grupo, a pesar de estar de acuerdo con la literatura que muestra una mayor cantidad de patógenos del grupo rojo y una cantidad reducida de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* en pacientes con periodontitis.

Además, algunos parámetros como los niveles de PCR, vitamina D y marcadores inflamatorios no se abordan en este estudio, y sugerimos que se incluyan en futuros estudios en busca de un mayor detalle del perfil inmunológico del paciente. Otro factor interesante para futuros estudios sería la evaluación de la posible influencia de la polimedicación en una muestra mayor de pacientes, permitiendo incluso la comparación entre pacientes con y sin periodontitis.

En general, es posible observar que todavía hay muchas preguntas sobre los parámetros microbiológicos, metabólicos y la influencia de factores secundarios como los hábitos nocivos y el entorno en el que vive el individuo. Sin embargo, la importancia de realizar una evaluación completa del paciente, principalmente con más de 50 años, es indiscutible para que no solo pueda investigar posibles enfermedades en su etapa inicial o que ya están presentes de manera silenciosa, como la diabetes, sino que también dirija mejor el tratamiento a cada paciente en cuestión.

Definir e identificar pacientes con prediabetes aparte de los que ya poseen diabetes y periodontitis diagnosticados es importante desde el punto de vista clínico y de salud pública ya que el manejo de estas enfermedades crónicas de forma temprana es más efectivo para la

prevención de sus complicaciones. El abordaje debe ser multidisciplinario, estimulando una mejora en el estilo de vida de estos pacientes.

6 CONCLUSIÓN

1. La prevalencia de pacientes sin un diagnóstico de diabetes y prediabetes es muy alta y subestimada, sobre todo considerando la condición de prediabetes.

2. La edad avanzada y el uso de polimedicación son obstáculos cada vez más frecuentes en la rutina clínica, y tal vez solo el uso de hipoglucemiantes en pacientes de edad avanzada para el control glucémico no sea suficiente para prevenir la hiperglucemia.

3. La severidad de la periodontitis mayor en pacientes con diabetes y junto con los altos niveles de cortisol observados en pacientes con periodontitis, especialmente aquellos con diabetes, enfatizan la desregulación del sistema inmunoinflamatorio en estos pacientes.

4. Todas las bacterias del complejo rojo rojo fueron más prevalentes en pacientes con periodontitis, sin embargo, solo *Tannerella forsythia* tuvo una marcada diferencia en comparación con los pacientes normoglucémicos. Pero la prevalencia de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* fue la que más llamó la atención, ya que estuvo prácticamente ausente en los grupos con periodontitis, a excepción del grupo con diabetes, lo que puede sugerir una posible influencia de la desregulación del sistema inmunológico observada en estos pacientes en este perfil microbiano.

5. El perfil dietético del paciente posiblemente pueda estar asociado con su mayor riesgo de desarrollar periodontitis, considerando la diferencia entre los grupos de prediabetes con y sin periodontitis.

6. Lo mismo puede sugerirse para la práctica de ejercicios físicos donde los pacientes con periodontitis con diabetes/prediabetes tenían menos horas de actividad a la semana.

7 REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

- Acharya, A.B. *et al.* (2018) «Systemic Cytokines in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Periodontitis», *Current Diabetes Reviews*, 14(2), pp. 182-188. doi:10.2174/1573399812666161220144011.
- Agarwal, N. *et al.* (2020) *Non-communicable diseases, World Health Organization*. doi:10.5005/jp/books/11410_18.
- Ainamo, J. y Bay, I. (1975) «Problems and proposals for recording gingivitis and plaque», *Int Den J*, 25, pp. 229–235. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez24.periodicos.capes.gov.br/1058834/> (Accedido: 10 de noviembre de 2021).
- Akherati, M. *et al.* (2021) «Comparison of the frequency of periodontal pathogenic species of diabetics and non-diabetics and its relation to periodontitis severity, glycemic control and body mass index», *Clinical and Experimental Dental Research*, 7(6), pp. 1080-88. doi:10.1002/CRE2.453.
- Akoumianakis, I. y Antoniadis, C. (2019) «Impaired vascular redox signaling in the vascular complications of obesity and diabetes mellitus», *Antioxidants and Redox Signaling*, 30(3), pp. 333-353. doi:10.1089/ars.2017.7421.
- Akram, Z. *et al.* (2019) «Levels of advanced glycation end products in gingival crevicular fluid of chronic periodontitis patients with and without type-2 diabetes mellitus», *Journal of Periodontology*, (April 2019), pp. 396-402. doi:10.1002/jper.19-0209.
- Al-Zahrani, M., Borawski, E. y Bissada, N. (2005) «Periodontitis and three health-enhancing behaviors: maintaining normal weight, engaging in recommended level of exercise, and consuming a high-quality diet», *Journal of Periodontology*, 76(8), pp. 1362-1366. doi:10.1902/JOP.2005.76.8.1362.
- Alshehri, M., Alshail, F. y Alshehri, F.A. (2017) «Effect of scaling and root planing with and without adjunctive use of an essential-oil-based oral rinse in the treatment of periodontal inflammation in type-2 diabetic patients», *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 8(1), pp. 1-6. doi:10.1111/jicd.12188.
- Anderson, A. *et al.* (2018) «Cross-sectional association of physical activity and periodontal antibodies», *Journal of periodontology*, 89(12), pp. 1400-1406. doi:10.1002/JPER.17-0709.
- Andrade, E.F. *et al.* (2018) «Physical Exercise Improves Glycemic and Inflammatory Profile and Attenuates Progression of Periodontitis in Diabetic Rats (HFD/STZ).», *Nutrients*, 10(11), pp. 1-12. doi:10.3390/nu10111702.
- Araújo Nobre, M. de y Maló, P. (2017) «Prevalence of periodontitis, dental caries, and peri-implant pathology and their relation with systemic status and smoking habits: Results of an open-cohort study with 22009 patients in a private rehabilitation center», *Journal of Dentistry*, 67(July), pp. 36-42. doi:10.1016/j.jdent.2017.07.013.
- Aschner, P. *et al.* (2020) «Persistent poor glycaemic control in individuals with type 2 diabetes in developing countries: 12 years of real-world evidence of the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS).», *Diabetologia*, 63(5), pp. 1088-1089. doi:10.1007/s00125-020-05118-3.
- American Diabetes Association. (2012) «Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus», *Diabetes Care*, 35(1), pp. S64-S71. doi:10.2337/DC12-S064.
- American Diabetes Association, A.D. (2022) «2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022», *Diabetes care*, 45(1), pp. S17-S38. doi:10.2337/DC22-S002.
- Aylwin H., C.G. (2016) «Nuevos fármacos en Diabetes Mellitus», *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(2), pp. 235-256. doi:10.1016/J.RMCLC.2016.04.013.
- Azuma, K. *et al.* (2017) «Association between Mastication, the Hippocampus, and the HPA Axis: A Comprehensive Review», *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1687), pp. 1-14. doi:10.3390/IJMS18081687.
- Bahammam, M.A. y Attia, M.S. (2018) «Effects of Systemic Simvastatin on the Concentrations of Visfatin, Tumor Necrosis Factor- α , and Interleukin-6 in Gingival Crevicular Fluid in Patients with Type 2 Diabetes

- and Chronic Periodontitis», *Journal of Immunology Research*, 2018(8481735), pp. 1-7. doi:10.1155/2018/8481735.
- Bahiru, E. *et al.* (2021) «Mechanisms and Treatment of Dyslipidemia in Diabetes», *Current cardiology reports*, 23(4). doi:10.1007/S11886-021-01455-W.
- Bartold, P.M. (2018) «Lifestyle and periodontitis: The emergence of personalized periodontics», *Periodontology 2000*, 78(1), pp. 7-11. doi:10.1111/prd.12237.
- Bastos, A.S. *et al.* (2012) «Lipid peroxidation is associated with the severity of periodontal disease and local inflammatory markers in patients with type 2 diabetes», *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(8), pp. 1353-1362. doi:10.1210/jc.2011-3397.
- Beck, J.D. *et al.* (2019) «Periodontal Medicine: 100 Years of Progress», *Journal of Dental Research*, 98(10), pp. 1053-1062. doi:10.1177/0022034519846113.
- Bermúdez-Humarán, L.G. *et al.* (2019) «From Probiotics to Psychobiotics: Live Beneficial Bacteria Which Act on the Brain-Gut Axis», *Nutrients* 2019, Vol. 11, Page 890, 11(4), p. 890. doi:10.3390/NU11040890.
- Blüher, M. (2019) «Obesity: global epidemiology and pathogenesis», *Nature Reviews Endocrinology*, 15(5), pp. 288-298. doi:10.1038/s41574-019-0176-8.
- Boj-Carceller, D. *et al.* (2011) «Are proton pump inhibitors a new antidiabetic drug? A cross sectional study», *World Journal of Diabetes*, 2(12), pp. 217-220. doi:10.4239/WJD.V2.I12.217.
- Bowden, G. y Li, Y. (1997) «Nutritional influences on biofilm development», *Advances in Dental Research*, 11(1), pp. 81-99. doi:10.1177/08959374970110012101.
- Branchereau, M. *et al.* (2016) «Periodontal dysbiosis linked to periodontitis is associated with cardiometabolic adaptation to high-fat diet in mice», *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 310(11), pp. G1091-G1101. doi:10.1152/ajpgi.00424.2015.
- Bullon, P. *et al.* (2011) «Mitochondrial dysfunction promoted by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide as a possible link between cardiovascular disease and periodontitis», *Free Radical Biology and Medicine*, 50(10), pp. 1336-1343. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.018.
- Bullon, P., Newman, H.N. y Battino, M. (2014) «Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction?», *Periodontology 2000*, 64(1), pp. 139-153. doi:10.1111/j.1600-0757.2012.00455.
- Cañadas-Lozano, D. *et al.* (2020) «Blockade of the NLRP3 inflammasome improves metabolic health and lifespan in obese mice», *GeroScience*, 42, pp. 715-725. doi:10.1007/s11357-019-00151-6.
- Cao, X. (2017) «Intestinal inflammation induced by oral bacteria», *Science*, 358(6361), pp. 308-309. doi:10.1126/SCIENCE.AAP9298.
- Cerdá, B. *et al.* (2016) «Gut Microbiota Modification: Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health?», *Frontiers in physiology*, 7(51), pp. 1-11. doi:10.3389/FPHYS.2016.00051.
- Chapple, I. *et al.* (2017) «Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases», *Journal of Clinical Periodontology*, 44(1), pp. 39-51. doi:10.1111/JCPE.12685.
- Chapple, I. y Wilson, N. (2014) «Chronic non-communicable diseases», *British Dental Journal*, 216(9), pp. 487-487. doi:10.1038/SJ.BDJ.2014.357.
- Chapple, I.L.C. *et al.* (2018) «Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions», *Journal of Periodontology*, 89(March), pp. 74-84. doi:10.1002/JPER.17-0719.
- Codella, R. *et al.* (2021) «Physical activity as a proxy to ameliorate inflammation in patients with type 2 diabetes and periodontal disease at high cardiovascular risk», *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 31, pp. 2199-2209. doi:10.1016/j.numecd.2021.04.022.

- Colagiuri, S. (2021) «Definition and Classification of Diabetes and Prediabetes and Emerging Data on Phenotypes», *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 50, pp. 319-336. doi:10.1016/j.ecl.2021.06.004.
- Costacou, T. y Orchard, T.J. (2013) «Differential Effect of Glycemia on the Incidence of Hypertension by Sex», *Diabetes Care*, 36(1), pp. 77-83. doi:10.2337/DC12-0708.
- Crouch, M.A., Mefford, I.N. y Wade, E.U. (2012) «Proton pump inhibitor therapy associated with lower glycosylated hemoglobin levels in type 2 diabetes», *Journal of the American Board of Family Medicine*, 25(1), pp. 50-54. doi:10.3122/jabfm.2012.01.100161.
- D'Aiuto, F. et al. (2018) «Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial», *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 6(12), pp. 954-965. doi:10.1016/S2213-8587(18)30038-X.
- Ding, E.L. et al. (2006) «Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis», *JAMA*, 295(11), pp. 1288-1299. doi:10.1001/JAMA.295.11.1288.
- Duarte, P.M. et al. (2014) «Local levels of inflammatory mediators in uncontrolled type 2 diabetic subjects with chronic periodontitis», *Journal of Clinical Periodontology*, 41(1), pp. 11-18. doi:10.1111/jcpe.12179.
- Durrer Schutz, D. et al. (2019) «European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care», *Obesity Facts*, 12(1), pp. 40-66. doi:10.1159/000496183.
- EC, L. et al. (2014) «Added sugars and periodontal disease in young adults: an analysis of NHANES III data», *The American journal of clinical nutrition*, 100(4), pp. 1182-1187. doi:10.3945/AJCN.114.089656.
- Echouffo-Tcheugui, J.B. y Selvin, E. (2021) «Pre-Diabetes and What It Means: The Epidemiological Evidence», *Annual Review of Public Health*, 42, pp. 59-77. doi:10.1146/ANNUREV-PUBLHEALTH-090419-102644.
- El-Sharkawy, H.M., Anees, M.M. y Van Dyke, T.E. (2016) «Propolis Improves Periodontal Status and Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial», *Journal of Periodontology*, 87(12), pp. 1418-1426. doi:10.1902/jop.2016.150694.
- Farzi, A., Fröhlich, E.E. y Holzer, P. (2018) «Gut Microbiota and the Neuroendocrine System», *Neurotherapeutics*, 15(1), pp. 5-22. doi:10.1007/S13311-017-0600-5.
- Feres, M. et al. (2016) «The subgingival periodontal microbiota of the aging mouth», *Periodontology 2000*. Blackwell Munksgaard, pp. 30-53. doi:10.1111/prd.12136.
- Fine, D.H., Patil, A.G. y Velusamy, S.K. (2019) «Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa) Under the Radar: Myths and Misunderstandings of Aa and Its Role in Aggressive Periodontitis», *Frontiers in immunology*, 10(MAR). doi:10.3389/FIMMU.2019.00728.
- Ganesan, S.M. et al. (2017) «A tale of two risks: Smoking, diabetes and the subgingival microbiome», *ISME Journal*, 11(9), pp. 2075-2089. doi:10.1038/ismej.2017.73.
- Gao, L. et al. (2018) «Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body», *Protein & Cell*, 9(5), pp. 488-500. doi:10.1007/S13238-018-0548-1.
- García-Hernández, A.L. et al. (2019) «Upregulation of proteins of the NLRP3 inflammasome in patients with periodontitis and uncontrolled type 2 diabetes», *Oral Diseases*, 25(2), pp. 596-608. doi:10.1111/odi.13003.
- Goldin, A. et al. (2006) «Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury», *Circulation*, 114(6), pp. 597-605. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854.
- Gomes-Filho, I.S. et al. (2022) «Periodontitis is a factor associated with dyslipidemia», *Oral diseases*, 28(3), pp. 813-823. doi:10.1111/ODI.13779.
- González-Moles, M.Á. y Ramos-García, P. (2021) «State of Evidence on Oral Health Problems in Diabetic Patients: A Critical Review of the Literature», *Journal of Clinical Medicine*, 10(22), pp. 1-24. doi:10.3390/JCM10225383.
- Graziani, F. et al. (2018) «A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence

- on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review», *Journal of Clinical Periodontology*, 45(2), pp. 167-187. doi:10.1111/jcpe.12837.
- Hajishengallis, G. y Chavakis, T. (2021) «Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities», *Nature Reviews. Immunology*, 21(7), pp. 426-440. doi:10.1038/S41577-020-00488-6.
- Han, S. *et al.* (2019) «Association between regular walking and periodontitis according to socioeconomic status: a cross-sectional study», *Scientific Reports*, 9(1), pp. 1-7. doi:10.1038/S41598-019-49505-2.
- Harding, A. *et al.* (2017) «Exploring the association between Alzheimer's disease, oral health, microbial endocrinology and nutrition», *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(DEC). doi:10.3389/FNAGI.2017.00398.
- Henquin, J.C. (2009) «Regulation of insulin secretion: A matter of phase control and amplitude modulation», *Diabetologia*, 52(5), pp. 739-751. doi:10.1007/s00125-009-1314-y.
- Hove, K.D. *et al.* (2010) «Treatment with a proton pump inhibitor improves glycaemic control in type 2 diabetic patients - a retrospective analysis», *Diabetes Research and Clinical Practice*, 90(3), pp. e72-e74. doi:10.1016/J.DIABRES.2010.09.007.
- Huber, M. *et al.* (2011) «How should we define health?», *BMJ (Online)*, 343(7817), pp. 1-3. doi:10.1136/bmj.d4163.
- Inci, F. *et al.* (2014) «Pantoprazole may improve beta cell function and diabetes mellitus», *Journal of Endocrinological Investigation*, 37(5), pp. 449-454. doi:10.1007/S40618-013-0040-Y/FIGURES/3.
- International Diabetes Federation (2021) *IDF Diabetes Atlas, 10th edn.* 10th ed. Brussels, Belgium. Disponible en: www.diabetesatlas.org.
- Ishihara, Y. *et al.* (2007) «Susceptibility of type 2 diabetic mice to low-virulence bacterial infection: induction of abscess formation by gingipain-deficient *Porphyromonas gingivalis*», *Journal of Periodontal Research*, 42(3), pp. 253-258. doi:10.1111/j.1600-0765.2006.00941.x.
- Iwasaki, M. *et al.* (2011) «Relationship between saturated fatty acids and periodontal disease», *Journal of Dental Research*, 90(7), pp. 861-867. doi:10.1177/0022034511405384.
- Jaiswal, N., Agrawal, S. y Agrawal, A. (2019) «High fructose-induced metabolic changes enhance inflammation in human dendritic cells», *Clinical and Experimental Immunology*, 197(2), pp. 237-249. doi:10.1111/cei.13299.
- Jepsen, S. *et al.* (2018) «Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions», *Journal of periodontology*, 89(December 2017), pp. 237-248. doi:10.1002/JPER.17-0733.
- Jia, X. *et al.* (2021) «Gut-Bone Axis: A Non-Negligible Contributor to Periodontitis», *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11(752708), pp. 1-16. doi:10.3389/FCIMB.2021.752708.
- Joaquim, C.R. *et al.* (2018) «The combined and individual impact of diabetes and smoking on key subgingival periodontal pathogens in patients with chronic periodontitis», *Journal of Periodontal Research*, 53(3), pp. 315-323. doi:10.1111/jre.12516.
- Dela Justina, V. *et al.* (2021) «Sex Differences in Molecular Mechanisms of Cardiovascular Aging», *Frontiers in Aging*, 2(725884), pp. 1-24. doi:10.3389/FRAGI.2021.725884.
- Kamer, A.R. *et al.* (2008) «Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases», *Alzheimer's & Dementia*, 4(4), pp. 242-250. doi:10.1016/J.JALZ.2007.08.004.
- Karakas, M. *et al.* (2018) «Testosterone Levels and Type 2 Diabetes—No Correlation with Age, Differential Predictive Value in Men and Women», *Biomolecules*, 8(76), pp. 1-10. doi:10.3390/BIOM8030076.
- Karima, M. *et al.* (2005) «Enhanced superoxide release and elevated protein kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: association with periodontitis», *Journal of Leukocyte Biology*, 78(4), pp. 862-870. doi:10.1189/jlb.1004583.

- Karve, A. y Hayward, R.A. (2010) «Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic U.S. adults», *Diabetes care*, 33(11), pp. 2355-2359. doi:10.2337/DC09-1957.
- Kassebaum, N.J. et al. (2014) «Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: A systematic review and meta-regression», *Journal of Dental Research*. SAGE Publications Inc., pp. 1045-1053. doi:10.1177/0022034514552491.
- Kilian, M. et al. (2016) «The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals», *British Dental Journal*, 221(10), pp. 657-666. doi:10.1038/SJ.BDJ.2016.865.
- Knowler, W. et al. (2002) «Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin», *The New England Journal of Medicine*, 346(6), pp. 393-403. doi:10.1056/NEJMOA012512.
- Knowler, W. et al. (2009) «10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study», *Lancet*, 14(374(9702)), pp. 1677-1686. doi:10.1016/S0140-6736(09)61457-4.
- Kocher, T. y Holtfreter, B. (2018) «Is the prevalence of periodontitis declining or not?», *Oral Health and Preventive Dentistry*, 15(6), pp. 501-502. doi:10.3290/j.ohpd.a39667.
- Lamster Ira B. (2016) «Geriatric periodontology: how the need to care for the aging population can influence the future of the dental profession», *Periodontology 2000*, 72(1), pp. 7-12. doi:10.1111/PRD.12157.
- Lang, N.P. y Bartold, P.M. (2018) «Periodontal health», *Journal of periodontology*, 89(1), pp. S9-S16. doi:10.1002/JPER.16-0517.
- Lanza, E. et al. (2016) «Complementary clinical effects of red complex bacteria on generalized periodontitis in a caucasian population», *Oral diseases*, 22(5), pp. 430-437. doi:10.1111/odi.12471.
- Li, H., Horke, S. y Förstermann, U. (2014) «Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis», *Atherosclerosis*, 237(1), pp. 208-219. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.001.
- Li, J. et al. (2020a) «Periodontitis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: impact on gut microbiota and systemic inflammation», *Aging*, 12. doi:10.18632/aging.202174.
- Li, J. et al. (2020b) «Periodontitis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: impact on gut microbiota and systemic inflammation», *Aging*, 12(24), pp. 25959-25980. doi:10.18632/aging.202174.
- Lin, H.C. et al. (2016) «The use of proton pump inhibitors decreases the risk of diabetes mellitus in patients with upper gastrointestinal disease: A population-based retrospective cohort study», *Medicine (United States)*, 95(28), pp. 1-5. doi:10.1097/MD.00000000000004195.
- Loe, H. (1993) «Periodontal Disease: The sixth complication of diabetes mellitus», *Diabetes Care*, 16(1), pp. 329-334.
- Loos, B.G. y Van Dyke, T.E. (2020) «The role of inflammation and genetics in periodontal disease», *Periodontology 2000*, 83(1), pp. 26-39. doi:10.1111/prd.12297.
- Lula, E. et al. (2014) «Added sugars and periodontal disease in young adults: an analysis of NHANES III data», *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100(4), pp. 1182-1187. doi:10.3945/AJCN.114.089656.
- Maciel, S.S. et al. (2016) «Does obesity influence the subgingival microbiota composition in periodontal health and disease?», *Journal of Clinical Periodontology*, 43(12), pp. 1003-1012. doi:10.1111/jcpe.12634.
- Mainous, A.G., Tanner, R.J. y Baker, R. (2016) «Prediabetes Diagnosis and Treatment in Primary Care», *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 29(2), pp. 283-285. doi:10.3122/JABFM.2016.02.150252.
- Martinon, P. et al. (2021) «Nutrition as a Key Modifiable Factor for Periodontitis and Main Chronic Diseases», *Journal of Clinical Medicine*, 10(197), pp. 1-26. doi:10.3390/JCM10020197.
- Mathers, C. y Loncar, D. (2006) «Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030», *PLoS Medicine*, 3(11), pp. 2011-2030. doi:10.1371/JOURNAL.PMED.0030442.
- Menke, A. et al. (2015) «Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-

- 2012», *JAMA*, 314(10), pp. 1021-1029. doi:10.1001/JAMA.2015.10029.
- Merchant, A.T. *et al.* (2014) «Association between serum antibodies to oral microorganisms and hyperglycemia in adults», *Journal of Dental Research*, 93(8), pp. 752-759. doi:10.1177/0022034514538451.
- Miranda, T.S. *et al.* (2020) «Might smoking assuage the pro-inflammatory effect of diabetes in periodontal sites?», *Oral Diseases*, 26(1), pp. 200-212. doi:10.1111/odi.13206.
- Mirza, S. *et al.* (2019) «Efficacy of adjunctive photodynamic therapy on the clinical periodontal, HbA1c and advanced glycation end product levels among mild to moderate chronic periodontal disease patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial», *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 28, pp. 177-182. doi:10.1016/j.pdpdt.2019.08.003.
- Misiak, B. *et al.* (2020) «The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota?», *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 102(109951), pp. 1-9. doi:10.1016/J.PNPBP.2020.109951.
- Montevecchi, M. *et al.* (2021) «Subgingival pathogens in chronic periodontitis patients affected by type 2 diabetes mellitus: a retrospective case-control study», *Journal of Periodontal & Implant Science*, 51(6), p. 409. doi:10.5051/JPIS.2100180009.
- Nascimento, G.G. *et al.* (2018) «Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies», *Acta Diabetologica*, 55(7), pp. 653-667. doi:10.1007/s00592-018-1120-4.
- Nathan, D.M. *et al.* (2009) «Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes», *Clinical Diabetes*, 27(1), pp. 4-16. doi:10.2337/DIACLIN.27.1.4.
- Needleman, I. *et al.* (2018) «Mean annual attachment, bone level, and tooth loss: A systematic review», *Journal of Clinical Periodontology*, 45(May 2017), pp. S112-S129. doi:10.1111/jcpe.12943.
- Negahban, Z. *et al.* (2021) «Evaluation of the Systolic and Diastolic Right Ventricular Function: A Comparison Between Diabetes, Prediabetes and Normal Patients Without Coronary Artery Disease», *Current problems in cardiology*, 46(6). doi:10.1016/J.CPCARDIOL.2021.100817.
- Nepomuceno, R. *et al.* (2019) «Systemic expression of genes related to inflammation and lipid metabolism in patients with dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis», *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 13(4), pp. 2715-2722. doi:10.1016/j.dsx.2019.07.003.
- Nishihara, R. *et al.* (2009) «The effect of Porphyromonas gingivalis infection on cytokine levels in type 2 diabetic mice», *Journal of Periodontal Research*, 44(3), pp. 305-310. doi:10.1111/j.1600-0765.2008.01130.x.
- Nishioka, S. *et al.* (2019) «Effect of non-surgical periodontal therapy on insulin resistance and insulin sensitivity among individuals with borderline diabetes: A randomized controlled trial», *Journal of Dentistry*, 85(December 2018), pp. 18-24. doi:10.1016/j.jdent.2019.04.005.
- Oliveira, C. de, Watt, R. y Hamer, M. (2010) «Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey», *BMJ (Clinical Research ed.)*, 340(7761), p. 1400. doi:10.1136/BMJ.C2451.
- Oyarzo, N. *et al.* (2019) «Periodontal inflammation correlates with systemic inflammation and insulin resistance in patients with recent diagnosis of type 2 diabetes», *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*, 44(1), pp. 6-12. doi:10.11565/arsmed.v44i1.1524.
- Panezai, J. *et al.* (2020) «Association of glycated proteins with inflammatory proteins and periodontal disease parameters», *Journal of Diabetes Research*, 2020(6450742), pp. 1-10. doi:10.1155/2020/6450742.
- Papapanou, P.N. *et al.* (2018) «Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions», *Journal of Periodontology*, 89(March), pp. S173-S182. doi:10.1002/JPER.17-0721.

- Papapanou, P.N. *et al.* (2020) «Subgingival microbiome and clinical periodontal status in an elderly cohort: The WHICAP ancillary study of oral health», *Journal of Periodontology*, 91(S1), pp. S56-S67. doi:10.1002/JPER.20-0194.
- Paster, B. *et al.* (2006) «The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites», *Periodontology 2000*, 42(1), pp. 80-87. doi:10.1111/J.1600-0757.2006.00174.X.
- Peng, C.C.-H. *et al.* (2021) «Effects of Proton Pump Inhibitors on Glycemic Control and Incident Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis», *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 106(11), pp. 3354-3366. doi:10.1210/CLINEM/DGAB353.
- Peters, A. (2010) «Incretin-Based Therapies: Review of Current Clinical Trial Data», *The American Journal of Medicine*, 123(3), pp. S28-S37. doi:10.1016/J.AMJMED.2009.12.007.
- Petersen, A.M.W. y Pedersen, B.K. (2005) «The anti-inflammatory effect of exercise», <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00164.2004>, 98(4), pp. 1154-1162. doi:10.1152/JAPPLPHYSIOL.00164.2004.
- Petersen, M.C. y Shulman, G.I. (2018) «Mechanisms of insulin action and insulin resistance», *Physiological Reviews*, 98(4), pp. 2133-2223. doi:10.1152/physrev.00063.2017.
- Phang, R.J. *et al.* (2022) «Cellular interplay between cardiomyocytes and non-myocytes in diabetic cardiomyopathy», *Cardiovascular Research*, pp. 1-59. doi:10.1093/CVR/CVAC049.
- Pirih, F. *et al.* (2021) «Association between metabolic syndrome and periodontitis: The role of lipids, inflammatory cytokines, altered host response, and the microbiome», *Periodontology 2000*, 87(1), pp. 50-75. doi:10.1111/PRD.12379.
- Polak, D. *et al.* (2020) «Diabetes as a risk factor for periodontal disease-plausible mechanisms», *Periodontology 2000*, 83(1), pp. 46-58. doi:10.1111/PRD.12298.
- Portes, J. *et al.* (2021) «Diabetes Mellitus and Periodontitis Share Intracellular Disorders as the Main Meeting Point», *Cells*, 10(9), pp. 1-16. doi:10.3390/CELLS10092411.
- Pulido-Moran, M. *et al.* (2017) «The relationship between insulin resistance and periodontitis is not affected by Mediterranean diet in a Spanish population», *Archives of Oral Biology*, 77, pp. 62-67. doi:10.1016/j.archoralbio.2017.01.023.
- Pushparani, D.S., Nirmala, S. y Theagarayan, P. (2013) «Low serum vitamin C and zinc is associated with the development of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus with periodontitis», *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 23(2), pp. 259-264.
- Radaic, A. y Kapila, Y.L. (2021) «The oralome and its dysbiosis: New insights into oral microbiome-host interactions», *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, pp. 1335-1360. doi:10.1016/j.csbj.2021.02.010.
- Rajput, M.A. *et al.* (2020) «The effect of proton pump inhibitors on glycaemic control in diabetic patients.», *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 15(3), pp. 218-223. doi:10.1016/j.jtumed.2020.03.003.
- Ramseier, C. *et al.* (2020) «Impact of risk factor control interventions for smoking cessation and promotion of healthy lifestyles in patients with periodontitis: A systematic review», *Journal of clinical periodontology*, 47(22), pp. 90-106. doi:10.1111/JCPE.13240.
- Ramseier, C.A. *et al.* (2015) «Bleeding on Probing as it relates to smoking status in patients enrolled in supportive periodontal therapy for at least 5 years», *Journal of Clinical Periodontology*, 42(2), pp. 150-159. doi:10.1111/JCPE.12344.
- Richter, B. *et al.* (2018) «Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia», *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(10), pp. 1-458. doi:10.1002/14651858.CD012661.pub2.
- Roberts, C.K., Hevener, A. y Barnard, R. (2014) «Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training», *Comprehensive Physiology*, 3(1), pp. 1-58. doi:10.1002/cphy.c110062.Metabolic.
- Rogal, J. *et al.* (2019) «Stem-cell based organ-on-a-chip models for diabetes research», *Advanced Drug*

- Delivery Reviews*, 140, pp. 101-128. doi:10.1016/j.addr.2018.10.010.
- Rorsman, P. y Braun, M. (2013) «Regulation of Insulin Secretion in Human Pancreatic Islets», *Annual Review of Physiology*, 75(1), pp. 155-179. doi:10.1146/annurev-physiol-030212-183754.
- Ross, R. *et al.* (2020) «Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity», *Nature Reviews Endocrinology*, 16(3), pp. 177-189. doi:10.1038/s41574-019-0310-7.
- Rowinska, I. *et al.* (2021) «Impact of the Diet on the Formation of Oxidative Stress and Inflammation Induced by Bacterial Biofilm in the Oral Cavity», *Materials (Basel, Switzerland)*, 14(6), pp. 1-18. doi:10.3390/MA14061372.
- Saengtipbovorn, S. y Taneepanichskul, S. (2014) «Effectiveness of lifestyle change plus dental care (LCDC) program on improving glycemic and periodontal status in the elderly with type 2 diabetes», *BMC Oral Health*, 14(72), pp. 1-10. doi:10.1186/1472-6831-14-72.
- Le Sage, F., Meilhac, O. y Gonthier, M.-P. (2017) «Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide induces pro-inflammatory adipokine secretion and oxidative stress by regulating Toll-like receptor-mediated signaling pathways and redox enzymes in adipocytes», *Molecular and Cellular Endocrinology*, 446, pp. 102-110. doi:10.1016/j.mce.2017.02.022.
- Santos, V.R. *et al.* (2012) «Partial- and full-mouth scaling and root planing in type 2 diabetic subjects: a 12-mo follow-up of clinical parameters and levels of cytokines and osteoclastogenesis-related factors», *Journal of Periodontal Research*, 47(1), pp. 45-54. doi:10.1111/j.1600-0765.2011.01403.x.
- Sanz, M. *et al.* (2018) «Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology», *Journal of Clinical Periodontology*, 45(2), pp. 138-149. doi:10.1111/JCPE.12808.
- Sanz, M. *et al.* (2020) «Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report», *Journal of Clinical Periodontology*, 47(3), pp. 268-288. doi:10.1111/jcpe.13189.
- Schröder, H. *et al.* (2011) «A Short Screener Is Valid for Assessing Mediterranean Diet Adherence among Older Spanish Men and Women», *The Journal of Nutrition*, 141(6), pp. 1140-1145. doi:10.3945/JN.110.135566.
- Shoubridge, A.P. *et al.* (2021) «Gut Microbiome Regulation of Autophagic Flux and Neurodegenerative Disease Risks», *Frontiers in Microbiology*, 12(817433), pp. 1-10. doi:10.3389/FMICB.2021.817433.
- Simionescu, G. *et al.* (2020) «Mini-Review on the Possible Interconnections between the Gut-Brain Axis and the Infertility-Related Neuropsychiatric Comorbidities», *Brain Sciences*, 10(6), pp. 1-15. doi:10.3390/BRAINSCI10060384.
- Simpson, T. *et al.* (2010) «Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes (Review)», *The Cochrane Collection*, (5), pp. 1-52. doi:10.1002/14651858.CD004714.pub3.www.cochranelibrary.com.
- Singleton, C. *et al.* (2019) «Change in Food and Beverage Availability and Marketing Following the Introduction of a Healthy Food Financing Initiative-Supported Supermarket», *American journal of health promotion : AJHP*, 33(4), pp. 525-533. doi:10.1177/0890117118801744.
- Socransky, S.S. y Haffajee, A.D. (2002) «Dental biofilms: difficult therapeutic targets», *Periodontology 2000*, 28, pp. 12-55. doi:10.1034/j.1600-0757.2002.280102.x.
- Stratton, I.M. *et al.* (2000) «Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study», *BMJ*, 321(7285), pp. 405-412. doi:10.1136/bmj.321.7258.405.
- Subba, R. *et al.* (2021) «Pathophysiology linking depression and type 2 diabetes: Psychotherapy, physical exercise, and fecal microbiome transplantation as damage control», *The European Journal of Neuroscience*, 53(8), pp. 2870-2900. doi:10.1111/EJN.15136.
- Taylor, H.L. *et al.* (1978) «A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities», *Journal*

- of *Chronic Diseases*, 31(12), pp. 741-755. doi:10.1016/0021-9681(78)90058-9.
- Tian, J. *et al.* (2020) «Porphyromonas gingivalis Induces Insulin Resistance by Increasing BCAA Levels in Mice», *Journal of Dental Research*, pp. 1-8. doi:10.1177/0022034520911037.
- Torrungruang, K. *et al.* (2018) «Mediation analysis of systemic inflammation on the association between periodontitis and glycaemic status», *Journal of Clinical Periodontology*, 45(5), pp. 548-556. doi:10.1111/jcpe.12884.
- Tsilingiris, D., Vallianou, N.G. y Dalamaga, M. (2021) «Prediabetes screening: Questionable benefits in the golden years», *Metabolism Open*, 10(100091), pp. 1-3. doi:10.1016/J.METOP.2021.100091.
- Vandenbergh, F. *et al.* (2019) «Impact of drugs on hypoglycaemia in hospitalised patients.», *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*, 26(4), pp. 199-204. doi:10.1136/ejhpharm-2017-001375.
- Varela-López, A. *et al.* (2016) «Role of lipids in the onset, progression and treatment of periodontal disease. A systematic review of studies in humans», *International Journal of Molecular Sciences*, 17(8), pp. 1-13. doi:10.3390/ijms17081202.
- Varela-López, A. *et al.* (2020) «A Diet Rich in Saturated Fat and Cholesterol Aggravates the Effect of Bacterial Lipopolysaccharide on Alveolar Bone Loss in a Rabbit Model of Periodontal Disease», *Nutrients*, 12(5), p. 1405. doi:10.3390/nu12051405.
- Verhulst, M.J.L. *et al.* (2019) «Evaluating all potential oral complications of diabetes mellitus», *Frontiers in Endocrinology*, 10(56), pp. 1-49. doi:10.3389/fendo.2019.00056.
- Visseren, F.L.J. *et al.* (2021) «2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.», *European Heart Journal*, 42(34), pp. 3227-3337. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAB484.
- Wang, J. *et al.* (2021) «Predictors of poor glycemic control among type 2 diabetes mellitus patients treated with antidiabetic medications A cross-sectional study in China», *Medicine*, 100(43), pp. 1-5. doi:10.1097/MD.00000000000027677.
- Wang, Y. y Kasper, L.H. (2013) «The role of microbiome in central nervous system disorders», *Brain, Behavior, and Immunity*, 38(2014), pp. 1-12. doi:10.1016/j.bbi.2013.12.015.
- Watanabe, K. *et al.* (2008) «Effect of Periodontitis on Insulin Resistance and the Onset of Type 2 Diabetes Mellitus in Zucker Diabetic Fatty Rats», *Journal of Periodontology*, 79(7), pp. 1208-1216. doi:10.1902/jop.2008.070605.
- Wernicke, K. *et al.* (2021) «Influence of physical activity on periodontal health in patients with type 2 diabetes mellitus. A blinded, randomized, controlled trial», *Clinical Oral Investigations*, 1, pp. 1-7. doi:10.1007/s00784-021-03908-6.
- White, K. *et al.* (2015) «Prediabetes: The Variation between HbA1c and Fasting Plasma Glucose», *International Journal of Diabetology & Vascular Disease Research*, 2(001), pp. 1-7. doi:10.19070/2328-353X-SI02001.
- Willey, C.J. *et al.* (2006) «Polypharmacy with oral antidiabetic agents: an indicator of poor glycemic control», *Am J Manag Care*, 12(8), pp. 435-440. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.ez24.periodicos.capes.gov.br/16886886/> (Accedido: 21 de marzo de 2022).
- Wright, D.M. *et al.* (2020) «Association between diet and periodontitis: a cross-sectional study of 10,000 NHANES participants», *The American Journal of Clinical Nutrition*, 112(6), pp. 1485-1491. doi:10.1093/AJCN/NQAA266.
- Wu, C.Z. *et al.* (2020) «Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus», *BMC Oral Health*, 20(1), pp. 1-15. doi:10.1186/s12903-020-01180-w.
- Wu, X. *et al.* (2019) «An Adiponectin Receptor Agonist Reduces Type 2 Diabetic Periodontitis», *Journal of Dental Research*, 98(3), pp. 313-321. doi:10.1177/0022034518818449.
- Xu, Y. *et al.* (2022) «The relationship between sex hormones and glycated hemoglobin in a non-diabetic middle-aged and elderly population», *BMC Endocrine Disorders*, 22(1), p. 91. doi:10.1186/S12902-022-01002-W.

Xue, L. *et al.* (2020) «Chronic periodontitis induces microbiota-gut-brain axis disorders and cognitive impairment in mice», *Experimental Neurology*, 326, pp. 1-12. doi:10.1016/j.expneurol.2020.113176.





Zare Javid, A. *et al.* (2019) «Impact of resveratrol supplementation on inflammatory, antioxidant, and periodontal markers in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis», *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13, pp. 2769-2774. doi:10.1016/j.dsx.2019.07.042.

Zuo, P. *et al.* (2021) «Effects of Insulin Therapy and Oral Hypoglycemic Agents on Glycemic Control for Type 2 Diabetes Mellitus Patients in China-A Case Control Study», *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 129(5), pp. 374-378. doi:10.1055/A-0881-9611.



Review

Diabetes Mellitus and Periodontitis Share Intracellular Disorders as the Main Meeting Point

Juliana Portes ¹, Beatriz Bullón ¹, José Luis Quiles ^{2,3}, Maurizio Battino ^{4,5} and Pedro Bullón ^{1,*}

¹ Department of Periodontology, Dental School, University of Seville, C/Avicena, s/n, 41009 Seville, Spain; drajulianaportes@gmail.com (J.P.); beatrizbullon@hotmail.com (B.B.)

² Biomedical Research Center (CIBM), Department of Physiology, University Campus of Cartuja, Institute of Nutrition and Food Technology “José Mataix Verdú”, University of Granada, 18071 Granada, Spain; jlquiles@ugr.es

³ Research Group on Foods, Nutritional Biochemistry and Health, Universidad Europea del Atlántico, C/Isabel Torres, 21, 39011 Santander, Spain

⁴ Department of Clinical Sciences, Faculty of Medicine, Università Politecnica delle Marche. Via Tronto 10A, 60126 Torrette di Ancona, Italy; m.a.battino@staff.univpm.it

⁵ International Research Center for Food Nutrition and Safety, Jiangsu University, 301 Xuefu Rd, Zhenjiang 212013, China

* Correspondence: pbullon@us.es

Abstract: Diabetes and periodontitis are two of the most prevalent diseases worldwide that negatively impact the quality of life of the individual suffering from them. They are part of the chronic inflammatory disease group or, as recently mentioned, non-communicable diseases, with inflammation being the meeting point among them. Inflammation hitherto includes vascular and tissue changes, but new technologies provide data at the intracellular level that could explain how the cells respond to the aggression more clearly. This review aims to emphasize the molecular pathophysiological mechanisms in patients with type 2 diabetes mellitus and periodontitis, which are marked by different impaired central regulators including mitochondrial dysfunction, impaired immune system and autophagy pathways, oxidative stress, and the crosstalk between adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) and the renin-angiotensin system (RAS). All of them are the shared background behind both diseases that could explain its relationship. These should be taken in consideration if we would like to improve the treatment outcomes. Currently, the main treatment strategies in diabetes try to reduce glycemia index as the most important aspect, and in periodontitis try to reduce the presence of oral bacteria. We propose to add to the therapeutic guidelines the handling of all the intracellular disorders to try to obtain better treatment success.

Keywords: periodontal disease; diabetes; mitochondrial dysfunction; oxidative stress; AMPK; autophagy



Citation: Portes, J.; Bullón, B.; Quiles, J.L.; Battino, M.; Bullón, P. Diabetes Mellitus and Periodontitis Share Intracellular Disorders as the Main Meeting Point. *Cells* **2021**, *10*, 2411. <https://doi.org/10.3390/cells10092411>

Academic Editors: In-Kyu Lee, Dipanjan Chanda and Alexander E. Kalyuzhny

Received: 11 August 2021

Accepted: 11 September 2021

Published: 13 September 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Diabetes is a chronic metabolic disease characterized by hyperglycemia and is one of the leading causes of death worldwide among non-communicable diseases [1]. Periodontitis is the advanced form of periodontal disease and is one of the most prevalent diseases in the world. It is mostly caused by oral microbiota dysbiosis [2,3], but some risk factors also impact its development such as diabetes, smoking and genetic predisposition [4]. Diabetes is an important grade modifier used as an indicator of the rate of periodontitis progression [5].

Inflammation marks the link between diabetes and periodontal disease [6]. However, some authors consider that there is still scarce information based on research with representative samples and prospective longitudinal studies [7]. It is important to note that it is difficult to perform a longitudinal study and to define whether the pathological associations are causal in nature in chronic inflammatory diseases studies.

Hitherto inflammation is described as vascular and tissue alterations. An aggression produces some cytokines that induces the extravasation of plasma and blood cells that try to control and restore the damage. Periodontitis and T2DM, independently, have elevated inflammatory markers. However, when present at the same time, there is an exacerbation of this immunoinflammatory response. M1-type macrophage [8–10], neutrophils [11–14], and polymorphonuclear cells (PMN) [15] usually have their function upregulated, and dendritic cells are reduced or immature [16]. Consequently, pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-17, IL-6, TNF α , INF γ used to be higher and IL-10 reduced [17–21]. This scenario favors the great tissue destruction observed in periodontal tissues, micro and macrovascular lesions, lipid profile alterations (high low-density lipoprotein (LDL) and triglycerides) and difficulty in glycemic control [22–25].

All these aforementioned mechanisms explain the pathogenesis at the tissue level. Tissues are made up of cells that mediate the immunity and suffer the aggression. New technological advances allow us to study deeply the cell mechanisms involved. Therefore, it is essential to understand not only the pathological alterations at the tissue level, but also the intracellular molecular mechanisms involved in this process that usually occur under subclinical conditions even before a state of complete inflammatory disease is established. Preclinical studies have been helpful in understanding the basic mechanisms involved in the onset of diabetes, periodontitis, and their systemic effects [26].

Molecular inflammation may be the meeting point of such diseases responsible for perpetuating the low-grade inflammatory condition at the tissue level. This comprehensive review aims to update and emphasize the available evidence of molecular pathophysiological alterations involved in periodontitis and T2DM to help further investigate and generate new perspectives for a better clinical management of these patients, and to include them in the therapeutic and prevention guidelines to improve the outcomes.

2. Biological Membrane Alteration

Plasma membrane is a highly dynamic structure composed of phospholipid bilayer and lipid rafts, being one of the main structures of all living systems, delimiting cells and organelles such as lysosomes and mitochondria. Lipid rafts are composed of cholesterol, glycosphingolipids, and specific proteins, which are associated and dissociated in the second scale [27–29].

These microdomains are involved in cellular signaling and membrane permeability, such as endo- and exocytosis during bacterial or toxin aggression [30,31], immune cell activation [32], redox signaling [33,34], osteoclastogenesis induction [28,35], and insulin secretion and sensitivity [32,36]. The type and amount of lipids vary in each cell membrane according to their function and the individual's diet and are influenced by lipid metabolism in health and disease condition. Disruption of this structure may alter several physiological cellular functions [27–29].

Fatty acids (FA) are important membrane structural components and signaling molecules, and any change in their length or degree of saturation can directly impact membrane plasticity. High concentration of saturated FA (SFA) induces negative effects on the plasma membrane by increasing its fluidity and activity, increasing toll-like receptor (TLR) signaling translocation and RANKL activation [28,37,38].

Patients with diabetes have high levels of SFA and overexpression of TLR4/CD36-mediated pathway in gingival fibroblasts [30,39]. Palmitate (saturated) is enhanced in hyperglycemia, and it is even higher in the presence of *P. gingivalis* [39], which is in agreement with the increase of FA uptake by lipid rafts after periodontal lipopolysaccharides (LPS) stimulation [40], suggesting an exacerbation of inflammation in individuals with T2DM and periodontitis.

Polyunsaturated FA (PUFA) play a role in modulating mitochondrial function, inflammatory response, improving hormone sensitivity, especially insulin, and enhancing membrane fluidity and responsiveness. PUFA may present a pro-inflammatory profile (in case omega-6 prevail) in the initial phases of inflammatory response or an anti-inflammatory

profile (with omega-3 being the most represented) during the resolution of inflammation. Omega-3 seems to inhibit factor nuclear kappa B (NF-κβ) activation and TLR dimerization, which reduces SFA pro-inflammatory stimulus [29,37,39,41,42], and it has been also related to clinical and immunological benefits for patients with T2DM after daily supplementation and periodontal debridement [43].

Integrity of membrane properties have been associated with a diet rich in unsaturated fats such as olive oil [44], while high-fat diet (rich in saturated fat and cholesterol) seems to alter cellular properties and exacerbate the inflammatory response and increase hyperlipidemia and alveolar bone loss in periodontitis models [45]. The inhibition of specific glycosphingolipids of lipid rafts improved glucose control, insulin sensitivity in T2DM patients [36], and prevent RANKL-osteoclast induction [33,35].

Lipid peroxidation (LPO) is an oxidative degradation of membrane lipids, which is increased in diabetes owing to the alteration of oxidative metabolism and the overproduction of reactive oxygen species (ROS) [46]. This reaction produces lipid peroxides that bind to proteins and create unstable lipid radicals. Repeated cycles of LPO can activate the NF-κβ pathway, inducing a pro-inflammatory response, contributing to maintaining oxidative stress and causing serious damage to cell membranes [46].

The intensity of LPO strongly depends on the degree of lipid unsaturation and this reaction is amplified as long as oxygen and unoxidized PUFA are available [47]. Lipid marker alterations have been associated with the severity of periodontitis and uncontrolled T2DM. Several LPO markers are used to monitor ROS production, and they are positively associated with cytokines' local and systemic expression in patients with T2DM and periodontitis with dyslipidemia, which is even worse in poorly controlled T2DM [46] (Figure 1).

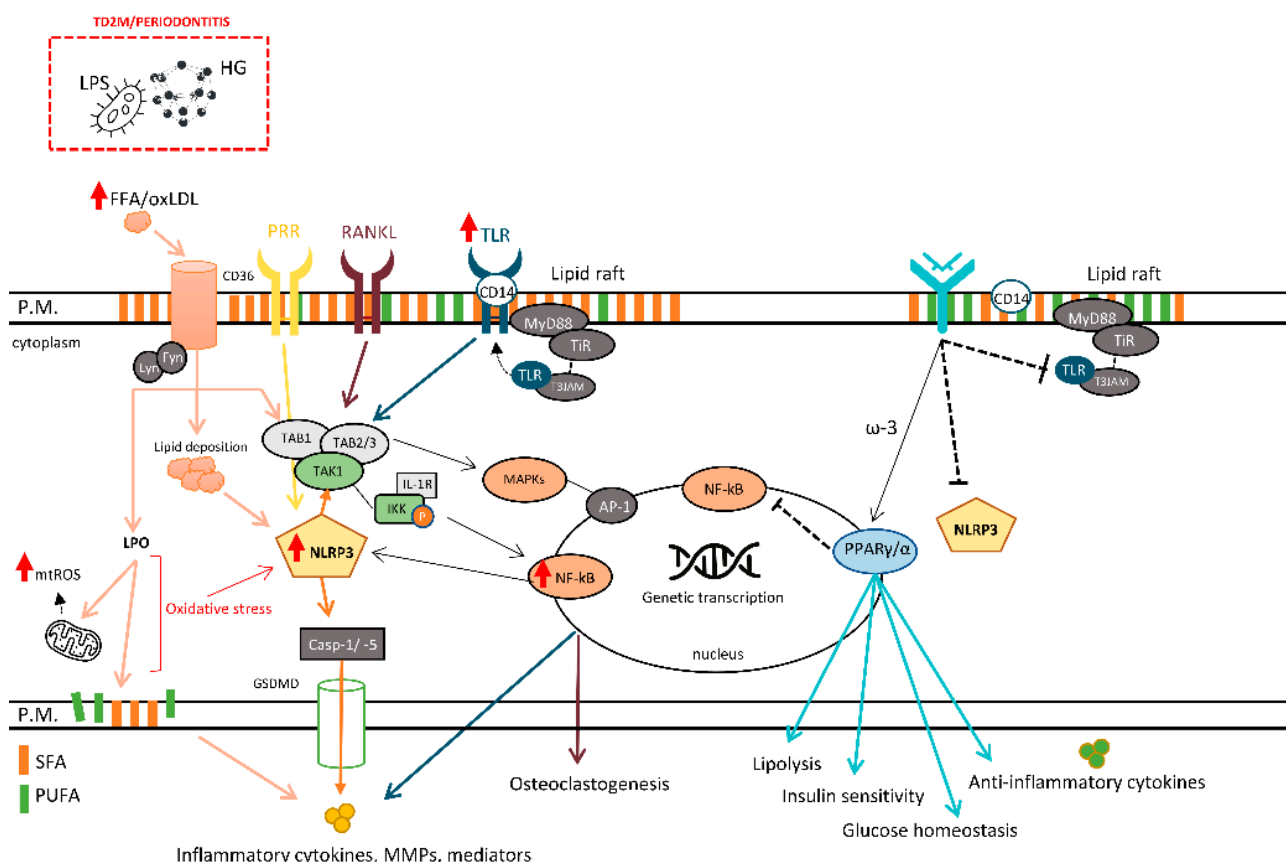


Figure 1. The role of plasma membrane and its influence on different cellular responses. LPS, lipopolysaccharides; FFA, free fatty acid; oxLDL, oxidized LDL; LPO, lipid peroxidation; mtROS, mitochondrial reactive oxygen species; CD14/36, cluster of differentiation 14/36; PRR, pattern recognition receptors; RANKL, receptor activator of nuclear factor-kappa beta ligand;

TLR, toll-like receptor; IKK, inhibitor of kappa B kinase; IL-1R, interleukin-1 receptor; MyD88, myeloid differentiation primary response 88; NF- κ B, nuclear factor kappa B; TAB1/2/3, transforming growth factor beta (TGF- β) activated kinase 1-binding protein 1/2/3; TAK1, TGF- β activated kinase 1; NLRP3, NLR family pyrin domain-containing protein 3 inflammasome; Casp-1/-5, caspase-1/5; MAPK, mitogen-activated protein kinases; AP-1, Activator protein 1; MMPs, matrix metalloproteinases; ω -3, ω -3 polyunsaturated fatty acid; PUFA, polyunsaturated fatty acid; SFA, saturated fatty acid; HG, high glucose.

Currently, T2DM patients have dyslipidemia, an imbalance of body lipids characterized by high levels of triglycerides and LDL and low levels of high-density lipoprotein (HDL). This condition increases oxidative metabolism and LPO, thereby maintaining a vicious cycle of chronic pro-inflammatory condition [46]. The disturbance of glycemic metabolism and the continued activation of the polyol pathway to metabolize the excess of glucose also causes membrane alterations, increases LPO, and coupled with reduced antioxidant system (AOX) [48] upregulates immune cell responses and visceral adiposity [49]. Transcriptome analysis has facilitated the evidence of deregulation of different inflammatory molecular pathways, by co-expressed genes, in association with the quality of adipose tissue and type 2 diabetes [50].

3. Aggression Recognition

Humans are multicellular organisms, and it is essential to distinguish between our own cells and others that can be harmful, as well as physical and chemical factors, through membrane cell receptors that stimulate immunity. These are fundamental sensory elements for host defense that can be stimulated by hormones and inflammatory mediators.

The immune system recognizes aggression through the connection of pathogen-associated molecular patterns (*PAMPs*) and damage-associated molecular patterns (*DAMPs*) to pattern recognition receptors (PRRs). These PRRs can be TLRs, NOD-like receptors (NLRs), RAGE, C-type lectin receptors (CLRs), and complement receptors. The increased levels of interleukin (IL)-1 β enhance the expression of some cell receptors such as TLR4 which are involved in the signaling and activation of NF- κ B and mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways [51].

Inflammasomes, the key regulators of innate, adaptive, and host responses, are a cytoplasmic multi-protein complex composed of NLRs and different types of proteins. NIMA-related kinase 7 (Nek7) is an indispensable upstream factor involved in NLR family pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome formation and regulates the release of pro-inflammatory cytokines. The inflammasome complex activates caspase-1 and -5, which consequently release the first cytokines IL-1 β and IL-18 against *PAMP* or *DAMP*, producing a cascade of local and systemic responses [52].

Inflammasomes are activated and modulated by different metabolic alterations, and it has been reported that *P. gingivalis* infection induces an overexpression of PRRs and NLRP3 in T2DM-periodontitis patients, along with caspase-1 and IL-1 β [51,53]. The most recently discovered innate immune cells on the periodontal tissue of periodontitis patients and mice-models of periodontitis are the innate lymphoid cells (ILCs). They are activated by *PAMPs* and *DAMPs* and play a role on initiation, modulation, and resolution of inflammation through cytokine release [54]. Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) acts as a modulator of ILCs function [54] and NLRP3 [55], reducing their negative effects.

Hyperglycemia, even in intermittent periods, exacerbates TLR4 and RAGE expression [56]. The disease severity has been related to elevations in pro-inflammatory cytokine expression and their involvement in the increased expression of RAGE or TLR4 on the surface of epithelial cells, fibroblasts, and macrophages [56]. A significant association between RAGE polymorphism and patients with periodontitis and T2DM exists, but no association was observed in patients with only periodontitis [57]. However, it is difficult to establish whether this polymorphism can be considered a risk factor related to the development of periodontitis when associated with T2DM or if this genetic alteration is just linked to

diabetes. Further investigations in patients with diabetes but without periodontitis are necessary to confirm this risk [26].

Recently, polymorphisms of TNF- α , TNFR1, TNFR2 and lymphotoxin- α were evaluated: no SNP was found to be a cross-susceptibility factor between periodontitis and T2DM. Therefore, the development of periodontitis in T2DM may be related to pathological alterations in the periodontium caused by diabetes due to hyperglycemia, high AGE levels and oxidative stress. T2DM is suggested to mask the impact of periodontitis on systemic inflammation [58].

The entire transcriptional profile of LPS of *P. gingivalis* in PDL cells has been recently described, and 36 differentially expressed genes (DEGs) have been identified in PDLs cultured with LPS for 24 h and 72 h. It was possible to observe that different biological processes, molecular functions, and cellular components are involved in the initiation and progression of periodontitis [59]. Additionally, dysregulation of immunoactivation mechanisms of neutrophils and B cells were evidenced by differentially expressed genes [60,61].

4. Mitochondrial Dysfunction

Oxidative phosphorylation by mitochondria is responsible for most of the ATP produced and ROS production also appears [62]. ROS release at early stages is adaptive, acting as important signaling molecules after an aggression, and is controlled by intracellular redox status through AOX [52]. However, at high concentrations they cause cellular lesions [50].

The excess of electron donors in the mitochondrial electron transport chain is one of the main factors responsible for NADH/NAD⁺ redox imbalance, because as more electrons are transported, the higher the ROS production [63]. In metabolic disorders, positive feedback is established with the increased release of ROS which stimulates the neighboring mitochondria to control the excess of these molecules, resulting in more ROS production [25,62].

Mitochondrial dysfunction is considered the major source of ROS causing damage to all cellular components and disrupting the normal signaling mechanisms. Altogether, these effects directly impaired the inflammatory response, inducing a pro-inflammatory state [25,62]. Oxidative stress arises and is maintained due to the increase in mitochondrial ROS production and inefficient (or absence) of enough AOX levels, resulting in an imbalance of the cellular redox state [64,65].

Advanced glycation end products (AGEs) arise from non-enzymatic glycation and oxidation of proteins and lipids [66]. They cause cellular damage by modifying protein function and cellular interaction with the extracellular membrane, alter the intracellular Ca²⁺ concentration and mitochondrial function, deregulate the inflammatory response, influence wound repair, and increase oxidative stress through the connection with its receptors, RAGE [6,66]. It has been suggested that high levels of AGEs may modify collagen structure, making the periodontal tissues less soluble with less reparative tendency, and along with other altered cellular responses, making them more susceptible to periodontal breakdown [67].

The degradation of AGEs occurs intracellularly by endocytosis and lysosomal activity, and galectin-3 have been discovered to be an essential molecule to AGEs removal [68,69]. In addition, low levels of galectin-3 have been associated with deficiency in glucose uptake, endothelial dysfunction in a diabetic mice model [70], and increased bone loss under high glucose condition and periodontal/LPS infection [69], which are negatively regulated by micro-RNA-124-3p [69]. Patients with diabetes used to have high levels of AGE and RAGE in human gingival fibroblast which may explain the accelerated periodontitis observed in these patients in accordance with the previous studies [71,72].

Oxidative stress and the AGE-RAGE connection stimulate signaling pathways, such as MAPK and NF- κ B, with subsequent pro-inflammatory gene transcription and increased ROS production in endothelial cells, vascular smooth muscle cells, and macrophages. The high number and activity of immune cells, mostly by the excessive response of phagocytes

during hyperinflammatory response, contribute to the overall cellular stress [11,65,73]. Patients with T2DM and periodontitis showed higher levels of AGEs and ROS production than healthy individuals [11]. This oxidative stress is induced even when both diseases are not present simultaneously; however, when they are together, it becomes more severe [24].

Mitochondrial dysfunction and high mitochondrial ROS production [25,62] result in cellular stress at the molecular level, causing a reduction in protein expression, loss of mitochondrial mass, and impaired membrane potential [62], and these alterations are present in diabetes and periodontitis. Moreover, the accumulation of mitochondrial DNA (mtDNA) alterations such as mtDNA heteroplasmy and copy number, noncoding ribonucleic acid (RNA), epigenetic modification of the mitochondrial genome, epitranscriptomic regulation of the mtDNA-encoded mitochondrial transcriptome and mtDNA mutations and polymorphisms have been related to endothelial dysfunction, change in metabolism of the liver, adipose tissue, myocardium, and skeletal muscles, and poor metabolic control [74–78]. These parameters could be used as markers to characterize the dysregulated immune-inflammatory response commonly detected in individuals with periodontitis and T2DM [25,76].

5. AMPK as the Central Energy Regulator

Cells use oxidative processes through catabolic reactions for energy production and defense mechanisms against bacteria and external molecules. The adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) pathway is the central regulator of intracellular energy status, and its isoform composition depends on tissue-specific genetic expression, which may explain the multiple effects of AMPK [79,80].

The AMPK has multifaceted regulatory mechanisms with largely nonoverlapping single nucleotide polymorphism (SNP) sets and it can be activated by high concentrations of AMP that blocks ATP consumption and activates ATP-generating catabolic pathways [79]. The AMPK system is also activated by high levels of Ca^{2+} , ROS, hormones, drugs (metformin), and dietary polyphenols (resveratrol and anthocyanins) [81]. Emphasizing the importance of lipid metabolism beyond vascular disease and metabolic syndrome, an association between AMPK and different anthropometric and metabolic parameters has been reported, with the greatest association with adiposity and in decreasing order with the other traits: insulin secretion and resistance, plasma glucose, total/LDL cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides [79].

The AMPK pathway has many downstream targets, such as the mammalian target of rapamycin (mTOR), ULK1 and Ang-(1–7), and it mediates significant alterations in cell metabolism and growth, such as FA and cholesterol metabolism, glucose uptake and mitochondrial biogenesis [80,82,83] and immune modulation [54]. Generally, AMPK and mTOR have counter actions [55,84,85]. Environmental disturbances, such as dysbiosis or metabolic changes in periodontitis and T2DM condition downregulates AMPK leading to an impaired immunoinflammatory response [79,83,86,87]. In addition, high levels of HDL modulate glucose metabolism and calcium-sensitive signaling cascades and activate AMPK, leading to the inhibition of adipose tissue lipolysis, reduced circulating free FA, and increased insulin secretion in T2DM patients [88,89] (Figure 2).

Countless cells are involved in wound healing, and AMPK downstream activation has been related to a reduction in the cell proliferation capacity of [55,90] and a reduction of osteogenic differentiation of human periodontal ligament (PDL) stem cells [85]. This proliferative reduction was related to delayed wound healing and tissue remodeling in patients with diabetes [90], which could explain the intense tissue destruction observed in periodontitis patients with a lower active form of AMPK [73].

Metformin has a positive effect on the AMPK/electron transport chain through the SNP target, being an important therapeutic agent in patients with poorly controlled T2DM. However, a preclinical study showed that metformin causes lysosomal perturbations in order to activate AMPK [91]. The precise mechanism behind AMPK activation by metformin is still unclear. Several studies have reported anti-inflammatory and protective

effects of this substance that ameliorate not only glucose levels but also periodontal tissue destruction [55,90]. Resveratrol is another potent AMPK activator with anti-inflammatory properties. Moreover, it is a ROS scavenger that reduces nitric oxide expression and activates the AOX pathway. Improvement in bone resorption was observed after periodontal treatment plus resveratrol supplementation [92].

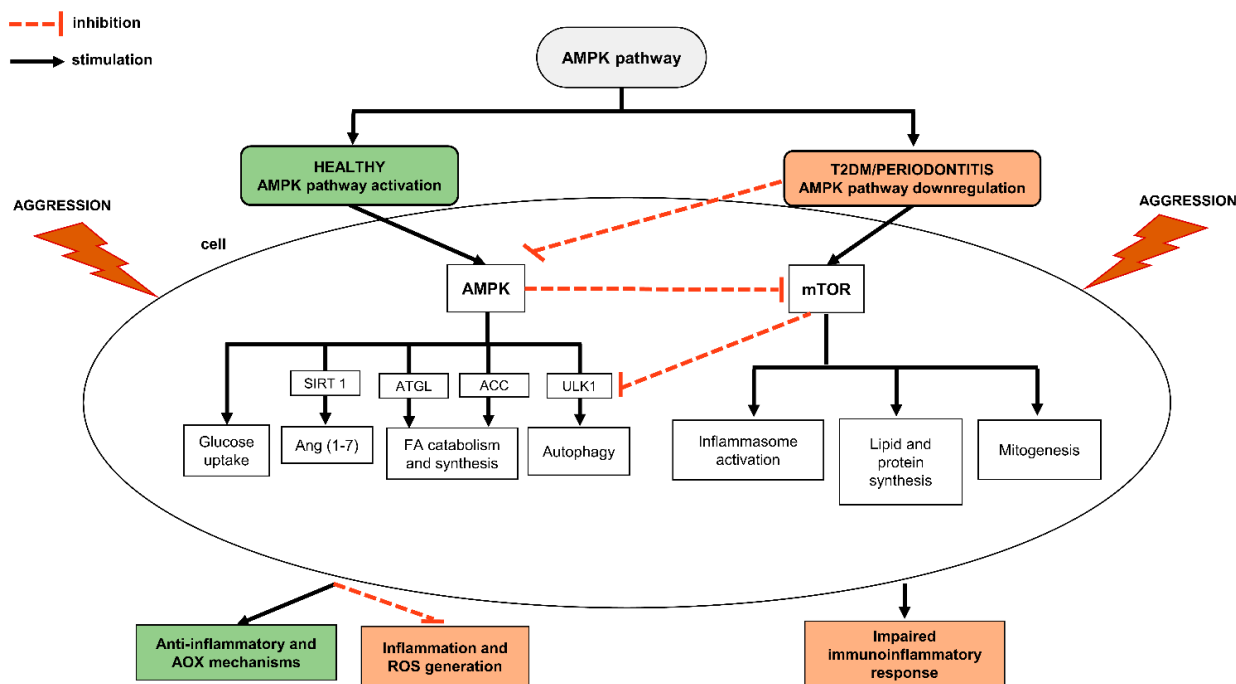


Figure 2. The role of AMPK pathway in healthy and diabetic periodontitis patients. AMPK has several downstream mechanisms. The balance between AMPK and mTOR in patients with T2DM and periodontitis is altered and directly influences in cellular response, increasing inflammatory response, mitogenesis and blockage of autophagy. Ang (1–7), angiotensin (1–7); AOX, antioxidants; SIRT1, sirtuins 1; GLUT4, glucose transporter type 4; ATGL, adipose triglyceride lipase; ACC, acetyl-CoA carboxylase; ULK1, unc-51 like autophagy activating kinase 1.

The renin-angiotensin system (RAS) is related to diabetes, metabolic disorders and periodontitis [80,93]. Its protective pathway (ACE2/ Ang angiotensin 1–7/Mas receptor) participates in the modulation of deleterious effects of the classical pathway (ACE/ Ang II/ AT1 receptor) [80,94]. Recently, Ang II was related to periodontitis exacerbation by increasing TLR4 response on dendritic cells and reducing the bone loss by blocking the AT1 receptor [93]. The oral administration of Ang (1–7) or resveratrol has been shown to improve insulin sensitivity, increase lipolysis and reduce total cholesterol, triglyceride, fasting plasma glucose and resistin levels through cross-modulation between RAS and sirtuins, which increases the expression of ACE2 and AMPK [94]. Therefore, such evidence allows us to assume that there is a crosstalk between the RAS system and AMPK pathways, where the former acts as a modulator of the latter.

6. Cellular Debris Elimination

Cellular death or recycling pathways are activated by PRRs and/or membrane lipid signals during metabolic alterations. Autophagy [95] is responsible for the removal and recycling of unnecessary or dysfunctional cellular components and regulating energy and metabolic homeostasis through the autophagy lysosomal pathway (ALP) to keep the cells alive. This process can also inhibit or reduce inflammasome activation by removing the inflammatory mediators [96]. LC3 is a membrane marker for autophagosomes and autolysosomes [96].

Autophagy has different stages that are regulated directly by AMPK, where in its early stages it acts by activating Beclin-1 [85] and in parallel inactivating mTOR and phos-

phorylating ULK1, a key autophagic initiator [82,85,97], and in the final stages stimulating the conversion from LC3-I to LC3-II [85]. The early stages of autophagy have been related to an enhancement of osteogenic differentiation of PDL stem cells, however in late stages this mechanism seems to be reduced, which may indicate a suppression of autophagic activity [85]. Autophagy plays a role inducing the differentiation of PDL stem cells, which is affected by hyperglycemic environment [98].

The AMPK/mTOR pathway is also influenced by two independent systems comprised of galectins and ubiquitin. Basically, during lysosomal damage, galectin-8 inhibits mTOR, whereas galectin-9 activates AMPK [91,99], acting as important signaling molecules of membrane damage and guiding selective autophagy [91,99]. As mentioned before, metformin is widely used in diabetic treatment, and it seems to stimulate galectin-8 and -9 which may indicate that the AMPK activation mechanism is associated with lysosomal perturbations [99].

Mitophagy is a mitochondria-specific type of autophagy. The AMPK/mTOR pathway plays an important role in the selective autophagy, allowing replacement of old mitochondria in a subcellular renewal process. High glucose and palmitate levels lead to the suppression of mitophagy and turnover of autophagosomes, which may be responsible for mitochondrial dysfunction, high ROS production, and cellular senescence [82].

Alterations in autophagy mechanisms may contribute to inflammation-associated metabolic diseases and have been related to insulin resistance development and ROS-mediated autophagy by *P.gingivalis* induction [100]. *P.gingivalis* stimulation had no effect on the ALP pathway while disruption of ALP via the *ATP6VOC* gene and lysosomal acidity was observed in experimental studies after high glucose induction, which results in the accumulation of mature IL-1 β , keeping the inflammatory response and increasing periodontal destruction [96].

Disruption of ALP can also lead to cell death by nonspecific degradation of cellular components or through the activation of apoptosis, the programmed cell death that stimulates proteases to degrade all the necessary cellular components. Apoptosis has an extrinsic pathway that activates caspase-8 through death receptors such as FasL and TNF- α receptors (TNFR), while the intrinsic pathway with a loss of mitochondrial membrane integrity and subsequent release of cytochrome *c* [15,101] activates caspase-9 to release Bcl-2 family members (Bax and Bak) and stimulate the JNK signaling pathway [15,101]. Caspases-3 and -8 levels were reduced in T2DM-periodontitis patients, while caspase-9 showed the same trend as that in healthy subjects [15].

Alterations in apoptosis and autophagy regulation are also related to excessive ROS production, which is considered a bridge between autophagy and apoptosis. Autophagy may have protective effects against apoptosis and excessive ROS production because these mechanisms are enhanced while autophagy is inhibited [102]. Apoptosis strongly contributes to maintaining the high levels of inflammation, bone loss induction and difficulty in periodontal tissue repair in rat models of periodontitis and T2DM [103].

PDL fibroblasts undergo apoptosis, which causes a decrease of almost 40% in its density in rats with DM and periodontitis, when compared to normoglycemic rats after periodontitis induction [103]. Furthermore, periodontal ligament cells also suffer apoptosis mediated by a complex interaction between the JNK signaling pathway and mitochondria under high levels of TNF- α , AGE, and endogenous ROS [101,102]. In contrast, a burst in bone formation with increased osteoblast cells and amounts of osteoid in non-DM subjects was observed after removal of periodontitis ligature [103,104].

The negative influence of diabetes on bone homeostasis is mediated by inflammation involving TNF- α pathways, resulting in delayed apoptosis of PMN, which in normal conditions causes spontaneous apoptosis, leading to resolution and restoration of tissue homeostasis [15,104]. The TNFR blockage on DM-periodontitis mice models reduced osteoclasts cells and apoptosis rate and increased the osteoid and new bone formation to an equivalent level of the normoglycemic group, which underpins the abovementioned results [17,104].

The effect of diabetes and periodontitis on PMN may be additive but not synergistic, and periodontal disease affects PMN apoptosis locally and systemically, which could intensify any other inflammatory condition. Interestingly, PMN-delayed apoptosis has been also related to a high body mass index and high RAGE activation [15]. In addition, apoptosis could negatively affect the dendritic cell maturation, which may justify its low levels in DM-periodontitis patients [16].

These mechanisms of cellular adaptation have been related not to the induction of cell death, but rather to an attempt to extinguish the pro-inflammatory properties of the affected cells. However, failure of these mechanisms can lead to an exacerbated inflammatory state and to the induction of necrosis. Necroptosis is involved in prolonged mitochondrial dysfunction and ROS production, along with the release of cytoplasmic content into the extracellular space, resulting in intense tissue inflammation. This form of regulated necrosis is mediated by the enzymatic activity of receptor-interacting serine/threonine-protein kinase (RIP) 1, RIP3, and mixed lineage kinase domain such as pseudokinase (MLKL-p), which can be activated by high levels of ROS, AGE, hypoxia, and TNFR signaling [105].

Diabetes-associated periodontitis patients showed necroptosis with high levels of RIP1, RIP3, and p-MLKL in addition to high levels of ROS and AGE production, and decreased expression of activating transcription factor 4 (ATF4). It was exhibited that AOX substances can upregulate ATF4 expression by scavenging ROS in hyperglycemic conditions and strongly suppressing RIP1 and RIP3 proteins, preventing necroptosis in diabetes-associated periodontitis [105].

Pyroptosis is another form of programmed cell death that occurs through the activation of caspase-1 and NLRP3, plasma membrane rupture, and the release of many pro-inflammatory cytokines. Some authors have suggested a close relationship between Nek7 and NLRP3 pathway activation and pyroptotic cell death in the onset and development of diabetes-associated periodontitis, and that metformin ameliorates the pyroptosis outcome [52] (Figure 3).

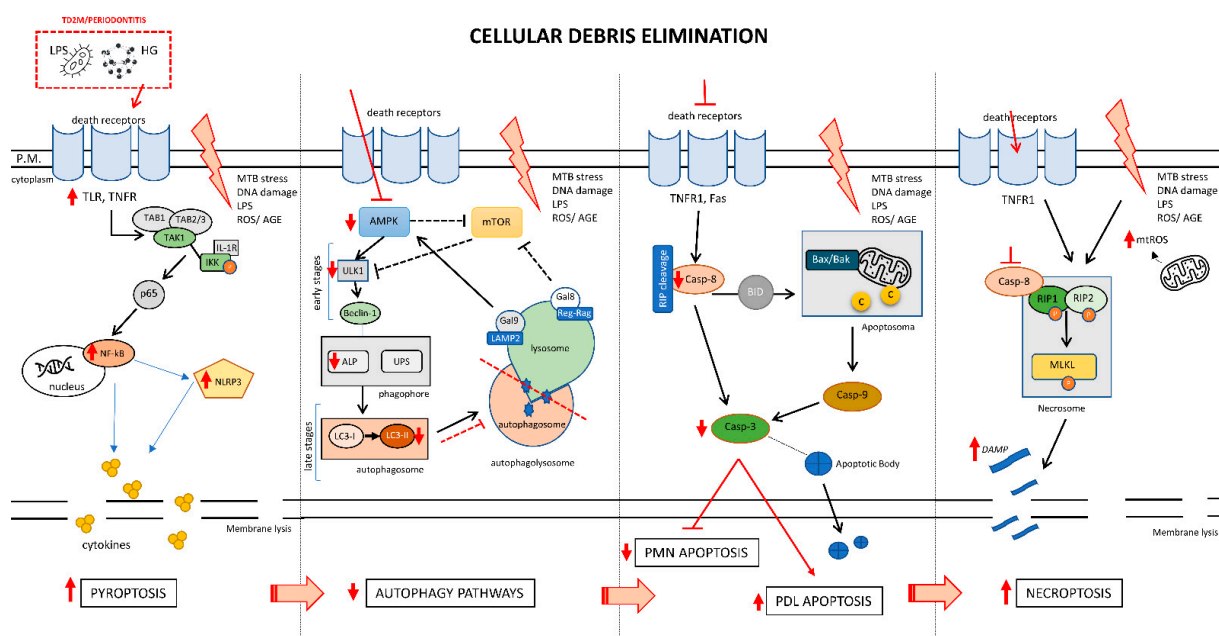


Figure 3. The role of cellular stress adaptation and debris eliminations. Healthy cells with normal metabolism have different resources for eliminating debris after an aggression with the aim of keeping the inflammatory response controlled. In relation to patients with T2DM/periodontitis and considering their abnormal metabolism, these mechanisms are altered leading to different responses, depending on the duration of this inflammatory state that leads to an impaired immunoinflammatory response and increased tissue destruction. MTB, metabolic; LPS, lipopolysaccharides; UBS, ubiquitin-proteasome system; LAMP2, Lysosomal Associated Membrane Protein 2; Casp-8/9/3, caspase 8/9/3.

Recent evidence has shown that mitochondrial hormesis plays a role in the restoration of mitochondrial function and superoxide production via activation of the AMPK pathway. This mechanism has been related to the improvement of molecular markers of diabetes complications [30,106,107].

7. Conclusions

The main alterations of diabetes and periodontitis involve complex cellular aspects that explain the pathological process and justify the relationship between both conditions. Inflammation as a cellular mechanism may respond to aggression depending on your baseline statement. Plasma membrane modification, mitochondrial dysfunction, poor energy regulation, recognition of aggression, and inadequate elimination of debris may be the modified intracellular mechanisms that may explain the physiological process behind the relationship between diabetes and periodontal disease (Figure 4). All of these alter cellular metabolic homeostasis, which are essential in the shared pathophysiological process. We highlighted all of them to propose their inclusion in future studies of therapeutic and prevention guidelines of both diseases in an attempt to improve the outcomes.

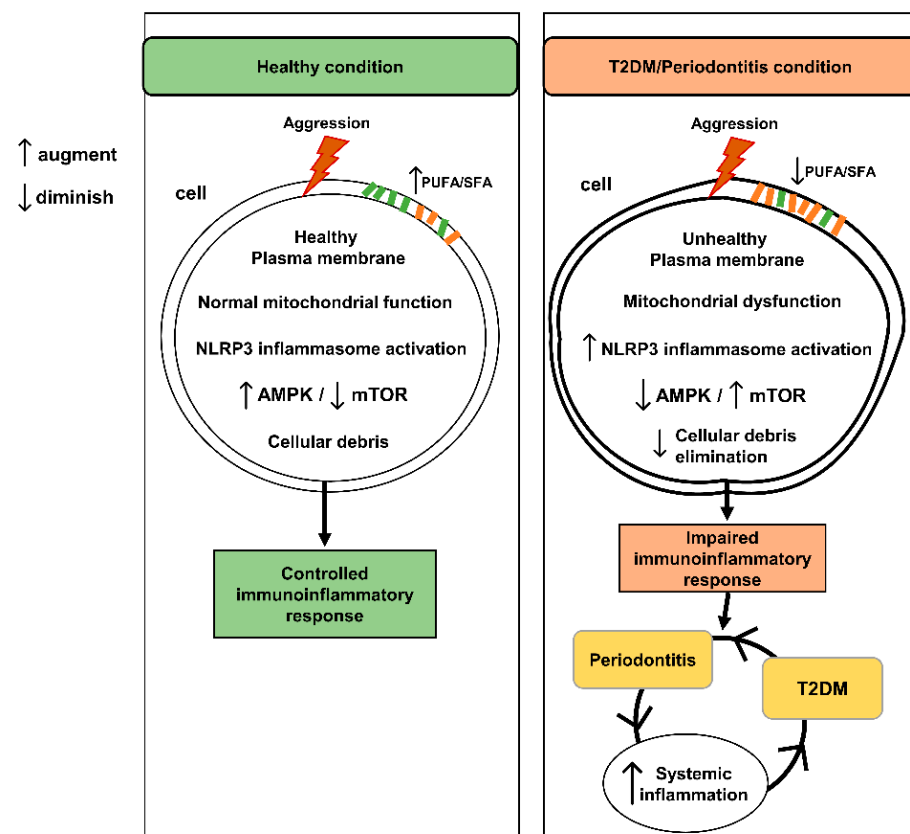


Figure 4. The role of the altered intracellular mechanisms behind the relationship between T2DM and periodontitis. Plasma membrane alterations, mitochondrial dysfunction, imbalance of AMPK/mTOR pathway, excessive NLRP3 activation and disruption of the debris elimination mechanisms as the critical point to maintain the chronic systemic inflammation.

Author Contributions: Conceptualization, J.P. and P.B.; methodology, B.B.; software, J.P.; validation, J.P., B.B. and P.B.; formal analysis, J.P.; investigation, J.L.Q.; resources, M.B.; data curation, J.L.Q. and M.B.; writing—original draft preparation, J.P., B.B. and P.B.; writing—review and editing, J.L.Q. and M.B.; visualization, B.B.; supervision, P.B.; project administration, P.B.; funding acquisition, not applicable. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The study did not report any data.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 9th ed.; International Diabetes Federation: Brussels, Belgium, 2019.
2. Socranksy, S.S.; Haffajee, A.D. Dental biofilms: Difficult therapeutic targets. *Periodontology* **2002**, *28*, 12–55. [[CrossRef](#)]
3. Ganesan, S.M.; Joshi, V.; Fellows, M.; Dabdoub, S.M.; Nagaraja, H.N.; O'Donnell, B.; Deshpande, N.R.; Kumar, P.S. A tale of two risks: Smoking, diabetes and the subgingival microbiome. *ISME J.* **2017**, *11*, 2075–2089. [[CrossRef](#)]
4. Lang, N.P.; Bartold, P.M. Periodontal health. *J. Periodontol.* **2018**, *89*, S9–S16. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Papapanou, P.N.; Sanz, M.; Buduneli, N.; Dietrich, T.; Feres, M.; Fine, D.H.; Flemmig, T.F.; Garcia, R.; Giannobile, W.V.; Graziani, F.; et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J. Periodontol.* **2018**, *89*, S173–S182. [[CrossRef](#)]
6. Verhulst, M.J.L.; Loos, B.G.; Gerdes, V.E.A.; Teeuw, W.J. Evaluating all potential oral complications of diabetes mellitus. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* **2019**, *10*, 56. [[CrossRef](#)]
7. Nascimento, G.G.; Leite, F.R.M.; Vestergaard, P.; Scheutz, F.; Lopez, R.; López, R. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol.* **2018**, *55*, 653–667. [[CrossRef](#)]
8. Almubarak, A.; Tanagala, K.K.K.; Papapanou, P.N.; Lalla, E.; Momen-Heravi, F. Disruption of Monocyte and Macrophage Homeostasis in Periodontitis. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 1–11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Wang, Q.; Nie, L.; Zhao, P.; Zhou, X.; Ding, Y.; Chen, Q.; Wang, Q. Diabetes fuels periodontal lesions via GLUT1-driven macrophage inflamming. *Int. J. Oral Sci.* **2021**, *13*, 1–20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Xu, R.; Zeng, G.; Wang, S.; Tao, H.; Ren, L.; Zhang, Z.; Zhang, Q.; Zhao, J.; Gao, J.; Li, D. Periodontitis promotes the diabetic development of obese rat via miR-147 induced classical macrophage activation. *Biomed. Pharmacother.* **2016**, *83*, 892–897. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Karima, M.; Kantarci, A.; Ohira, T.; Hasturk, H.; Jones, V.L.; Nam, B.-H.; Malabanan, A.; Trackman, P.C.; Badwey, J.A.; van Dyke, T.E. Enhanced superoxide release and elevated protein kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: Association with periodontitis. *J. Leukoc. Biol.* **2005**, *78*, 862–870. [[CrossRef](#)]
12. Joshi, M.B.; Ahamed, R.; Hegde, M.; Nair, A.S.; Ramachandra, L.; Satyamoorthy, K. Glucose induces metabolic reprogramming in neutrophils during type 2 diabetes to form constitutive extracellular traps and decreased responsiveness to lipopolysaccharides. *BBA—Mol. Basis Dis. J.* **2020**, *1866*, 165940. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Vitkov, L.; Munoz, L.E.; Knopf, J.; Schauer, C.; Oberthaler, H.; Minnich, B.; Hannig, M.; Herrmann, M. Connection between periodontitis-induced low-grade endotoxemia and systemic diseases: Neutrophils as protagonists and targets. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 4647. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Herrmann, J.M.; Sonnenschein, S.K.; Groeger, S.E.; Ewald, N.; Arneith, B.; Meyle, J. Refractory neutrophil activation in type 2 diabetics with chronic periodontitis. *J. Periodontol. Res.* **2020**, *55*, 315–323. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Manosudprasit, A.; Kantarci, A.; Hasturk, H.; Stephens, D.; Van Dyke, T.E. Spontaneous PMN apoptosis in type 2 diabetes and the impact of periodontitis. *J. Leukoc. Biol.* **2017**, *102*, 1431–1440. [[CrossRef](#)]
16. De Rabelo, M.S.; El-Awady, A.; Foz, A.M.; Gomes, G.H.; Rajendran, M.; Meghil, M.M.; Lowry, S.; Romito, G.A.; Cutler, C.W.; Susin, C. Influence of T2DM and prediabetes on blood DC subsets and function in subjects with periodontitis. *Oral Dis.* **2019**, *25*, 2020–2029. [[CrossRef](#)]
17. Grauballe, M.B.; Østergaard, J.A.; Schou, S.; Flyvbjerg, A.; Holmstrup, P. Effects of TNF- α blocking on experimental periodontitis and type 2 diabetes in obese diabetic Zucker rats. *J. Clin. Periodontol.* **2015**, *42*, 807–816. [[CrossRef](#)]
18. Yoon, A.J.; Cheng, B.; Philipone, E.; Turner, R.; Lamster, I.B. Inflammatory biomarkers in saliva: Assessing the strength of association of diabetes mellitus and periodontal status with the oral inflammatory burden. *J. Clin. Periodontol.* **2012**, *39*, 434–440. [[CrossRef](#)]
19. Miranda, T.S.; Almeida, M.L.; Marins, L.M.; da Silva, H.D.P.; Feres, M.; Duarte, P.M. Might smoking assuage the pro-inflammatory effect of diabetes in periodontal sites? *Oral Dis.* **2020**, *26*, 200–212. [[CrossRef](#)]
20. Duarte, P.M.; Bezerra, J.P.; Miranda, T.S.; Feres, M.; Chambrone, L.; Shaddox, L.M. Local levels of inflammatory mediators in uncontrolled type 2 diabetic subjects with chronic periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* **2014**, *41*, 11–18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Elazazy, O.; Amr, K.; Abd, A.; Fattah, E.; Abouzaid, M. Evaluation of serum and gingival crevicular fluid microRNA-223, microRNA-203 and microRNA-200b expression in chronic periodontitis patients with and without diabetes type 2. *Arch. Oral Biol.* **2021**, *121*, 1–7. [[CrossRef](#)]
22. Ramirez-Tortosa, M.C.; Quiles, J.L.; Battino, M.; Granados, S.; Morillo, J.M.; Bompadre, S.; Newman, H.N.; Bullon, P. Periodontitis is associated with altered plasma fatty acids and cardiovascular risk markers. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2010**, *20*, 133–139. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Xu, T.; Brandmaier, S.; Messias, A.C.; Herder, C.; Draisma, H.H.M.; Demirkan, A.; Yu, Z.; Ried, J.S.; Haller, T.; Heier, M.; et al. Effects of metformin on metabolite profiles and LDL cholesterol in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **2015**, *38*, 1858–1867. [[CrossRef](#)]

24. Sugiyama, S.; Takahashi, S.S.; Tokutomi, F.A.; Yoshida, A.; Kobayashi, K.; Yoshino, F.; Wada-Takahashi, S.; Toyama, T.; Watanabe, K.; Hamada, N.; et al. Gingival vascular functions are altered in type 2 diabetes mellitus model and/or periodontitis model. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **2012**, *51*, 108–113. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Masi, S.; Orlandi, M.; Parkar, M.; Bhowruth, D.; Kingston, I.; O'Rourke, C.; Viridis, A.; Hingorani, A.; Hurel, S.J.; Donos, N.; et al. Mitochondrial oxidative stress, endothelial function and metabolic control in patients with type II diabetes and periodontitis: A randomised controlled clinical trial. *Int. J. Cardiol.* **2018**, *271*, 263–268. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Grauballe, M.B.; Østergaard, J.A.; Schou, S.; Flyvbjerg, A.; Holmstrup, P. Blockade of RAGE in Zucker obese rats with experimental periodontitis. *J. Periodontal Res.* **2017**, *52*, 97–106. [[CrossRef](#)]
27. Nordziske, D.E.; Medraño-Fernandez, I. The Plasma Membrane: A Platform for Intra- and Intercellular Redox Signaling. *Antioxidants* **2018**, *7*, 168. [[CrossRef](#)]
28. Ersek, A.; Karadimitris, A.; Horwood, N.J. Effect of glycosphingolipids on osteoclastogenesis and osteolytic bone diseases. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* **2012**, *3*, 1–7. [[CrossRef](#)]
29. Robinson, G.A.; Waddington, K.E.; Pineda-Torra, I.; Elizabeth, C.J. Transcriptional Regulation of T-Cell Lipid Metabolism: Implications for Plasma Membrane Lipid Rafts and T-Cell Function. *Front. Immunol.* **2017**, *8*, 1–10. [[CrossRef](#)]
30. Bullón, P. New Theories and Their Clinical Relevance to the Onset and Development of Periodontal Diseases. In *Studies on Periodontal Disease*; Ekuni, D., Battino, M., Tomofuji, T., Putnins, E.E., Eds.; Springer: New York, NY, USA, 2014; pp. 227–248.
31. Lally, E.T.; Boesze-Battaglia, K.; Dhingra, A.; Gomez, N.M.; Lora, J.; Mitchell, C.H.; Giannakakis, A.; Fahim, S.A.; Benz, R.; Balashova, N. Aggregatibacter actinomycetemcomitans LtxA Hijacks Endocytic Trafficking Pathways in Human Lymphocytes. *Pathogens* **2020**, *9*, 74. [[CrossRef](#)]
32. Chentouf, M.; Guzman, C.; Hamze, M.; Gross, R.; Lajoix, A.D.; Peraldi-Roux, S. Possible protective effect of membrane lipid rafts against interleukin-1 β -mediated anti-proliferative effect in INS-1 cells. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e102889. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Dumitru, C.A.; Zhang, Y.; Li, X.; Gulbins, E. Ceramide: A Novel Player in Reactive Oxygen Species-Induced Signaling? *Antioxid. Redox Signal.* **2007**, *9*, 1535–1540. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Zang, A.Y.; Yi, F.; Zhang, G.; Gulbins, E.; Li, P.L. Lipid raft clustering and redox signaling platform formation in coronary arterial endothelial cells. *Hypertension* **2006**, *47*, 74–80. [[CrossRef](#)]
35. Liao, H.-J.; Tsai, H.-F.; Wu, C.-S.; Chyuan, L.-T.; Hsu, P.-N. TRAIL inhibits RANK signaling and suppresses osteoclast activation via inhibiting lipid raft assembly and TRAF6 recruitment. *Cell Death Dis.* **2019**, *10*, 1–11. [[CrossRef](#)]
36. Zhao, H.; Przybylska, M.; Wu, I.-H.; Zhang, J.; Siegel, C.; Komarnitsky, S.; Yew, N.S.; Cheng, S.H. Inhibiting glycosphingolipid synthesis improves glycemic control and insulin sensitivity in animal models of type 2 diabetes. *Diabetes* **2007**, *56*, 1210–1218. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Hwang, D.H.; Kim, J.-A.; Lee, J.Y.; Hwang, D.H. Mechanisms for the activation of Toll-like receptor 2/4 by saturated fatty acids and inhibition by docosahexaenoic acid HHS Public Access. *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, *785*, 24–35. [[CrossRef](#)]
38. Li, Y.; Guan, J.; Wang, W.; Hou, C.; Zhou, L.; Ma, J.; Cheng, Y.; Jiao, S.; Zhou, Z. TRAF3-interacting JNK-activating modulator promotes inflammation by stimulating translocation of Toll-like receptor 4 to lipid rafts. *J. Biol. Chem.* **2019**, *294*, 2744–2756. [[CrossRef](#)]
39. Shikama, Y.; Kudo, Y.; Ishimaru, N.; Funaki, M. Possible Involvement of Palmitate in Pathogenesis of Periodontitis. *J. Cell. Physiol.* **2015**, *230*, 2981–2989. [[CrossRef](#)]
40. Kim, D.J.; Rho, J.H.; Woo, B.H.; Joo, J.Y.; Lee, J.Y.; Song, J.M.; Lee, J.H.; Park, H.R. Periodontal Pathogens Modulate Lipid Flux via Fatty Acid Binding Protein 4. *J. Dent. Res.* **2019**, *98*, 1511–1520. [[CrossRef](#)]
41. Rong, X.; Albert, C.J.; Hong, C.; Duerr, M.A.; Chamberlain, B.T.; Tarling, E.J.; Ito, A.; Gao, J.; Wang, B.; Edwards, P.A.; et al. LXRs regulate ER stress and inflammation through dynamic modulation of membrane phospholipid composition. *Cell Metab.* **2013**, *18*, 685–697. [[CrossRef](#)]
42. Ito, A.; Hong, C.; Rong, X.; Zhu, X.; Tarling, E.J.; Hedde, P.N.; Gratton, E.; Parks, J.; Tontonoz, P. LXRs link metabolism to inflammation through Abca1-dependent regulation of membrane composition and TLR signaling. *Elife* **2015**, *4*, e08009. [[CrossRef](#)]
43. Dos Santos, N.C.C.; Andere, N.R.M.B.; Araujo, C.F.; de Marco, A.C.; Kantarci, A.; Van Dyke, T.E.; Santamaria, M.P. Omega-3 PUFA and Aspirin as Adjuncts to Periodontal Debridement in Patients with Periodontitis and Type 2 Diabetes Mellitus. Randomized Clinical Trial. *J. Periodontol.* **2020**, *91*, 1318–1327. [[CrossRef](#)]
44. Barrea, L.; Muscogiuri, G.; Macchia, P.E.; Di Somma, C.; Falco, A.; Savanelli, M.C.; Colao, A.; Savastano, S. Mediterranean Diet and Phase Angle in a Sample of Adult Population: Results of a Pilot Study. *Nutrients* **2017**, *9*, 151. [[CrossRef](#)]
45. Varela-López, A.; Bullón, P.; Ramírez-Tortosa, C.L.; Navarro-Hortal, M.D.; Robles-Almazán, M.; Bullón, B.; Cordero, M.D.; Battino, M.; Quiles, J.L. A Diet Rich in Saturated Fat and Cholesterol Aggravates the Effect of Bacterial Lipopolysaccharide on Alveolar Bone Loss in a Rabbit Model of Periodontal Disease. *Nutrients* **2020**, *12*, 1405. [[CrossRef](#)]
46. Bastos, A.S.; Graves, D.T.; de Melo Loureiro, A.P.; Júnior, C.R.; Abdalla, D.S.P.; Faulin, T.d.E.S.; Câmara, N.O.; Andriankaja, O.M.; Orrico, S.R.P. Lipid peroxidation is associated with the severity of periodontal disease and local inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2012**, *97*, E1353–E1362. [[CrossRef](#)]
47. Battino, M.; Bullon, P.; Wilson, M.; Newman, H. Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: The challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* **1999**, *10*, 458–476. [[CrossRef](#)]

48. Adeshara, K.A.; Diwan, A.G.; Jagtap, T.R.; Advani, K.; Siddiqui, A.; Tupe, R.S. Relationship between plasma glycation with membrane modification, oxidative stress and expression of glucose transporter-1 in type 2 diabetes patients with vascular complications. *J. Diabetes Complicat.* **2016**, *31*, 439–448. [[CrossRef](#)]
49. Dinicolantonio, J.J.; Mehta, V.; Onkaramurthy, N.; O'keefe, J.H. Fructose-induced inflammation and increased cortisol: A new mechanism for how sugar induces visceral adiposity. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2018**, *61*, 3–9. [[CrossRef](#)]
50. Saxena, A.; Tiwari, P.; Wahi, N.; Soni, A.; Bansiwala, R.C.; Kumar, A.; Sharma, B.; Punjabi, P.; Gupta, N.; Malik, B.; et al. Transcriptome profiling reveals association of peripheral adipose tissue pathology with type-2 diabetes in Asian Indians. *Adipocyte* **2019**, *8*, 125–136. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Zhou, X.; Zhang, P.; Wang, Q.; Xia, S.; Ji, N.; Ding, Y.; Wang, Q. 25-Hydroxyvitamin D 3 Alleviates Experimental Periodontitis via Promoting Expression of Cathelicidin in Mice with Type 2 Diabetic Mellitus. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* **2018**, *64*, 307–315. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Zhou, X.; Wang, Q.; Nie, L.; Zhang, P.; Zhao, P.; Yuan, Q.; Ji, N.; Ding, Y.; Wang, Q. Metformin ameliorates the NLPP3 inflammasome mediated pyroptosis by inhibiting the expression of NEK7 in diabetic periodontitis. *Arch. Oral Biol.* **2020**, *116*, 1–11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Zhang, D.; Jiang, Y.; Song, D.; Zhu, Y.; Zhou, C.; Dai, L.; Xu, X. Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 2 inhibits alveolar bone resorption in diabetic periodontitis via dephosphorylating CSF1 receptor. *J. Cell. Mol. Med.* **2019**, *23*, 6690–6699. [[CrossRef](#)]
54. Qin, X.; Hoda, M.N.; Susin, C.; Wheeler, J.N.; Marshall, B.; Perry, L.; Saad, N.; Yin, L.; Elsayed, R.; Elsalanty, M.; et al. Increased Innate Lymphoid Cells in Periodontal Tissue of the Murine Model of Periodontitis: The Role of AMP-Activated Protein Kinase and Relevance for the Human Condition. *Front. Immunol.* **2017**, *8*, 1–11. [[CrossRef](#)]
55. Zhou, X.; Zhang, P.; Wang, Q.; Ji, N.; Xia, S.; Ding, Y.; Wang, Q. Metformin ameliorates experimental diabetic periodontitis independently of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition by reducing NIMA-related kinase 7 (Nek7) expression. *J. Periodontol.* **2019**, *90*, 1032–1042. [[CrossRef](#)]
56. Amir, J.; Waite, M.; Tobler, J.; Catalfamo, D.L.; Koutouzis, T.; Katz, T.; Wallet, S.M. The role of hyperglycemia in mechanisms of exacerbated inflammatory responses within the oral cavity. *Cell. Immunol.* **2011**, *272*, 45–52. [[CrossRef](#)]
57. Bala, S.V.; Appukuttan, D.; Subramaniam, S.; Prakash, P.S.G.; Cholan, P.K.; Victor, D.J. Association of Receptor for advanced glycation end products G82S polymorphism with chronic periodontitis in type II diabetic and non-diabetic South Indians. *Gene* **2019**, *708*, 30–37. [[CrossRef](#)]
58. Petrovic, S.M.; Nikolic, N.; Toljic, B.; Arambasic-Jovanovic, J.; Milicic, B.; Milicic, T.; Jotic, A.; Vidakovic, M.; Milasin, J.; Pucar, A. The association of tumor necrosis factor alpha, lymphotoxin alpha, tumor necrosis factor receptor 1 and tumor necrosis factor receptor 2 gene polymorphisms and serum levels with periodontitis and type 2 diabetes in Serbian population. *Arch. Oral Biol.* **2020**, *120*, 1–11. [[CrossRef](#)]
59. Wu, X.; Zhang, G.; Feng, X.; Li, P.; Tan, Y. Transcriptome analysis of human periodontal ligament fibroblasts exposed to Porphyromonas gingivalis LPS. *Arch. Oral Biol.* **2020**, *110*, 1–7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Ebersole, J.L.; Kirakodu, S.S.; Novak, M.J.; Orraca, L.; Martinez, J.G.; Cunningham, L.L.; Thomas, M.V.; Stromberg, A.; Pandruvada, S.N.; Gonzalez, O.A. Transcriptome Analysis of B Cell Immune Functions in Periodontitis: Mucosal Tissue Responses to the Oral Microbiome in Aging. *Front. Immunol.* **2016**, *7*, 1–13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Lin, Q.; Zhou, W.; Wang, Y.; Huang, J.; Hui, X.; Zhou, Z.; Xiao, Y. Abnormal Peripheral Neutrophil Transcriptome in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients. *J. Diabetes Res.* **2020**, *2020*, 1–10. [[CrossRef](#)]
62. Bullon, P.; Cordero, M.D.; Quiles, J.L.; Morillo, J.M.; Ramirez-Tortosa, M.D.C.; Battino, M. Mitochondrial dysfunction promoted by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide as a possible link between cardiovascular disease and periodontitis. *Free Radic. Biol. Med.* **2011**, *50*, 1336–1343. [[CrossRef](#)]
63. Yan, L.; Liang-jun Yan, C. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Anim. Model. Exp. Med.* **2018**, *1*, 7–13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Quiles, J.L.; Sánchez-González, C.; Vera-Ramírez, L.; Giampieri, F.; Navarro-Hortal, M.D.; Xiao, J.; Llopis, J.; Battino, M.; Varela-López, A. Reductive Stress, Bioactive Compounds, Redox-Active Metals, and Dormant Tumor Cell Biology to Develop Redox-Based Tools for the Treatment of Cancer. *ARS* **2020**, *33*, 860–881. [[CrossRef](#)]
65. Pushparani, D.S.; Nirmala, S.; Theagarayan, P. Low serum vitamin C and zinc is associated with the development of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus with periodontitis. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2013**, *23*, 259–264.
66. Smani, T.; Gallardo-Castillo, I.; Ávila-Médina, J.; Jimenez-Navarro, M.F.A.; Ordoñez, A.; Hmadcha, A. Impact of Diabetes on Cardiac and Vascular Disease: Role of Calcium Signaling. *Curr. Med. Chem.* **2017**, *26*, 4166–4177. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Mirza, S.; Ahmed Khan, A.; Abdullah Al-Kheraif, A.; Zeb Khan, S.; Saad Shafqat, S. Efficacy of adjunctive photodynamic therapy on the clinical periodontal, HbA1c and advanced glycation end product levels among mild to moderate chronic periodontal disease patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2019**, *28*, 177–182. [[CrossRef](#)]
68. Ott, C.; Jacobs, K.; Haucke, E.; Navarrete Santos, A.; Grune, T.; Simm, A. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol.* **2014**, *2*, 411–429. [[CrossRef](#)]
69. Li, J.; Guo, Y.; Chen, Y.-Y.; Liu, Q.; Chen, Y.; Tan, L.; Zhang, S.-H.; Gao, Z.-R.; Zhou, Y.-H.; Zhang, G.-Y.; et al. miR-124-3p increases in high glucose induced osteocyte-derived exosomes and regulates galectin-3 expression: A possible mechanism in bone remodeling alteration in diabetic periodontitis. *FASEB J.* **2020**, *34*, 14234–14249. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

70. Darrow, A.L.; Shohet, R.V. Galectin-3 deficiency exacerbates hyperglycemia and the endothelial response to diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* **2015**, *14*, 1–23. [[CrossRef](#)]
71. Schmidt, A.M.; Weidman, E.; Lalla, E.; Du Yan, S.; Hori, O.; Cao, R.; Brett, J.G.; Lamster, I.B. Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: A potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J. Periodontol. Res.* **1996**, *31*, 508–515. [[CrossRef](#)]
72. Rajeev, K.; Karthika, R.; Mythili, R.; Krishnan, V.; Nirmal, M. Role of receptors of advanced glycation end-products (RAGE) in type 2 diabetic and non-diabetic individuals with chronic periodontal disease: An immunohistochemical study. *J. Investig. Clin. Dent.* **2011**, *2*, 287–292. [[CrossRef](#)]
73. Díaz, C.M.; Bullon, B.; Ruiz-Salmerón, R.J.; Fernández-Riejos, P.; Fernández-Palacín, A.; Battino, M.; Cordero, M.D.; Quiles, J.L.; Varela-López, A.; Bullón, P. Molecular inflammation and oxidative stress are shared mechanisms involved in both myocardial infarction and periodontitis. *J. Periodontol. Res.* **2020**, *55*, 519–528. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Fazzini, F.; Lamina, C.; Raftopoulou, A.; Koller, A.; Fuchsberger, C.; Pattaro, C.; Del Greco, F.M.; Döttelmayer, P.; Fendt, L.; Fritz, J.; et al. Association of mitochondrial DNA copy number with metabolic syndrome and type 2 diabetes in 14 176 individuals. *J. Intern. Med.* **2021**, *290*, 190–202. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Harrison, T.J.; Boles, R.G.; Johnson, D.R.; Leblond, C.; Wong, L.-J.C. Macular Pattern Retinal Dystrophy, Adult-onset Diabetes, and Deafness: A Family Study of A3243G Mitochondrial Heteroplasmy. *Am. J. Ophthalmol.* **1997**, *124*, 217–221. [[CrossRef](#)]
76. Pinti, M.V.; Fink, G.K.; Hathaway, Q.A.; Durr, A.J.; Kunovac, A.; Hollander, J.M. Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: An organ-based analysis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2019**, *316*, E268–E285. [[CrossRef](#)]
77. Shi, Q.; Luan, Q.; Wang, X.; Cai, Y. Correlation study on mtDNA polymorphisms as potential risk factors in aggressive periodontitis by NGS. *Oral Dis.* **2020**, *26*, 401–408. [[CrossRef](#)]
78. Jiang, W.; Li, R.; Zhang, Y.; Wang, P.; Wu, T.; Lin, J.; Yu, J.; Gu, M. Mitochondrial DNA Mutations Associated with Type 2 Diabetes Mellitus in Chinese Uyghur Population. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 1–9. [[CrossRef](#)]
79. Randrianarisoa, E.; Lehn-Stefan, A.; Krier, J.; Böhm, A.; Heni, M.; De Hrabě Angelis, M.; Fritsche, A.; Häring, H.U.; Stefan, N.; Staiger, H. AMPK Subunits Harbor Largely Nonoverlapping Genetic Determinants for Body Fat Mass, Glucose Metabolism, and Cholesterol Metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2020**, *105*, 14–25. [[CrossRef](#)]
80. Murça, T.M.; Moraes, P.L.; Capuruço, C.A.B.; Santos, S.H.S.; Melo, M.B.; Santos, R.A.S.; Shenoy, V.; Katovich, M.J.; Raizada, M.K.; Ferreira, A.J. Oral administration of an angiotensin-converting enzyme 2 activator ameliorates diabetes-induced cardiac dysfunction. *Regul. Pept.* **2012**, *177*, 107–115. [[CrossRef](#)]
81. Giampieri, F.; Alvarez-Suarez, J.M.; Cordero, M.D.; Gasparrini, M.; Forbes-Hernandez, T.Y.; Afrin, S.; Santos-Buelga, C.; González-Paramás, A.M.; Astolfi, P.; Rubini, C.; et al. Strawberry consumption improves aging-associated impairments, mitochondrial biogenesis and functionality through the AMP-activated protein kinase signaling cascade. *Food Chem.* **2017**, *234*, 464–471. [[CrossRef](#)]
82. Wang, X.; Zhang, J.-Q.; Xiu, C.-K.; Yang, J.; Fang, J.-Y.; Lei, Y. Ginseng-Sanqi-Chuanxiong (GSC) Extracts Ameliorate Diabetes-Induced Endothelial Cell Senescence through Regulating Mitophagy via the AMPK Pathway. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2020**, *2020*, 1–22. [[CrossRef](#)]
83. Ha, J.; Guan, K.L.; Kim, J. AMPK and autophagy in glucose/glycogen metabolism. *Mol. Aspects Med.* **2015**, *46*, 46–62. [[CrossRef](#)]
84. Jia, J.; Abudu, Y.P.; Claude-Taupin, A.; Gu, Y.; Kumar, S.; Choi, S.W.; Peters, R.; Mudd, M.H.; Allers, L.; Salemi, M.; et al. Galectins control MTOR and AMPK in response to lysosomal damage to induce autophagy. *Autophagy* **2019**, *15*, 169–171. [[CrossRef](#)]
85. Yasunaga, M.; Kajiya, H.; Toshimitsu, T.; Nakashima, H.; Tamaoki, S.; Ishikawa, H.; Maeda, H.; Ohno, J. The Early Autophagic Pathway Contributes to Osteogenic Differentiation of Human Periodontal Ligament Stem Cells. *J. Hard Tissue Biol.* **2019**, *28*, 63–70. [[CrossRef](#)]
86. Shrikanth, C.B.; Nandini, C.D. Review AMPK in microvascular complications of diabetes and the beneficial effects of AMPK activators from plants. *Phytomed. J.* **2018**, *73*, 1–12. [[CrossRef](#)]
87. Szewczuk, M.; Boguszewska, K.; Kaźmierczak-Barańska, J.; Karwowski, B.T. The role of AMPK in metabolism and its influence on DNA damage repair. *Mol. Biol. Rep.* **2020**, *47*, 9075–9086. [[CrossRef](#)]
88. Drew, B.G.; Duffy, S.J.; Formosa, M.F.; Natoli, A.K.; Henstridge, D.C.; Penfold, S.A.; Thomas, W.G.; Mukhamedova, N.; de Courten, B.; Forbes, J.M.; et al. High-density lipoprotein modulates glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* **2009**, *119*, 2103–2111. [[CrossRef](#)]
89. Drew, B.G.; Carey, A.C.; Natoli, A.K.; Formosa, M.F.; Vizi, D.; Reddy-Luthmoodoo, M.; Weir, J.M.; Barlow, C.K.; van Hall, G.; Meikle, P.J.; et al. Reconstituted high-density lipoprotein infusion modulates fatty acid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Lipid Res.* **2011**, *52*, 572–581. [[CrossRef](#)]
90. Ochoa-Gonzalez, F.; Cervantes-Villagrana, A.R.; Fernandez-Ruiz, J.C.; Nava-Ramirez, H.S.; Hernandez-Correa, A.C.; Enciso-Moreno, J.A.; Castañeda-Delgado, J.E. Metformin induces cell cycle arrest, reduced proliferation, wound healing impairment in vivo and is associated to clinical outcomes in diabetic foot ulcer patients. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e150900. [[CrossRef](#)]
91. Jia, J.; Bissa, B.; Brecht, L.; Hallows, K.; Behrends, C.; Deretic, V. AMPK, a Regulator of Metabolism and Autophagy, Is Activated by Lysosomal Damage via a Novel Galectin-Directed Ubiquitin Signal Transduction System. *Mol. Cell* **2020**, *77*, 951–969. [[CrossRef](#)]
92. Zare Javid, A.; Hormoznejad, R.; Yousefimanesh, H.A.; Hosein Haghghi-zadeh, M.; Zakerkish, M. Impact of resveratrol supplementation on inflammatory, antioxidant, and periodontal markers in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* **2019**, *13*, 2769–2774. [[CrossRef](#)]

93. Li, J.; Xiao, X.; Wei, W.; Ding, H.; Yue, Y.; Tian, Y.; Nabar, N.R.; Liu, Z.; Yang, Z.; Wang, M. Inhibition of angiotensin II receptor I prevents inflammation and bone loss in periodontitis. *J. Periodontol.* **2019**, *90*, 208–216. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
94. Marcus Oliveira Andrade, J.; Paraiso, A.F.; Garcia, Z.M.; Ferreira, A.V.M.; Sinisterra, R.D.M.; Sousa, F.B.; Guimaraes, A.L.S.; de Paula, A.M.B.; Campagnole-Santos, M.J.; dos Santos, R.A.; et al. Cross talk between angiotensin-(1-7)/Mas axis and sirtuins in adipose tissue and metabolism of high-fat feed mice. *Peptides* **2014**, *55*, 158–165. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
95. Giampieri, F.; Afrin, S.; Forbes-Hernandez, T.Y.; Gasparrini, M.; Cianciosi, D.; Reboredo-Rodriguez, P.; Varela-Lopez, A.; Quiles, J.L.; Battino, M. Autophagy in human health and disease: Novel therapeutic opportunities. *ARS* **2019**, *30*, 577–634. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
96. Huang, X.; Kuang, S.; Shen, Z.; Liang, M.; Lin, Z. High glucose disrupts autophagy lysosomal pathway in gingival epithelial cells via ATP6V0C. *J. Periodontol.* **2019**, *91*, 1–10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
97. Bhansali, S.; Bhansali, A.; Dhawan, V. Metformin promotes mitophagy in mononuclear cells: A potential in vitro model for unraveling metformin's mechanism of action. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2019**, *1463*, 23–26. [[CrossRef](#)]
98. Zhang, K.; Liu, F.; Jin, D.; Guo, T.; Hou, R.; Zhang, J.; Lu, B.; Hou, Y.; Zhao, X.; Li, Y. Autophagy preserves the osteogenic ability of periodontal ligament stem cells under high glucose conditions in rats. *Arch. Oral Biol.* **2019**, *101*, 172–179. [[CrossRef](#)]
99. Jia, J.; Abudu, Y.P.; Claude-Taupin, A.; Gu, Y.; Kumar, S.; Choi, S.W.; Peters, R.; Mudd, M.H.; Allers, L.; Salemi, M.; et al. Galectins Control mTOR in Response to Endomembrane Damage. *Mol. Cell* **2018**, *70*, 120–135. [[CrossRef](#)]
100. Bullon, P.; Cordero, M.D.; Quiles, J.L.; Ramirez-Tortosa, M.D.C.; Gonzalez-Alonso, A.; Alfonsi, S.; García-Marín, R.; de Miguel, M.; Battino, M. Autophagy in periodontitis patients and gingival fibroblasts: Unraveling the link between chronic diseases and inflammation. *BMC Med.* **2012**, *10*, 122. [[CrossRef](#)]
101. Fang, H.; Yang, K.; Tang, P.; Zhao, N.; Ma, R.; Luo, X.; Liu, Q. Glycosylation end products mediate damage and apoptosis of periodontal ligament stem cells induced by the JNK-mitochondrial pathway. *Aging* **2020**, *12*, 12850–12868. [[CrossRef](#)]
102. Mei, Y.; Li, L.; Wang, X.; Zhang, M.; Zhu, L.; Fu, Y.; Xu, Y. AGEs induces apoptosis and autophagy via reactive oxygen species in human periodontal ligament cells. *J. Cell. Biochem.* **2020**, *121*, 3764–3779. [[CrossRef](#)]
103. Liu, R.; Bal, H.S.; Desta, T.; Krothapalli, N.; Alyassi, M.; Luan, Q.; Graves, D.T. Diabetes enhances periodontal bone loss through enhanced resorption and diminished bone formation. *J. Dent. Res.* **2006**, *85*, 510–514. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
104. Pacios, S.; Kang, J.; Galicia, J.; Gluck, K.; Patel, H.; Ovaydi-Mandel, A.; Petrov, S.; Alawi, F.; Graves, D.T. Diabetes aggravates periodontitis by limiting repair through enhanced inflammation. *FASEB J.* **2012**, *26*, 1423–1430. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
105. Ou, L.; Sun, T.; Cheng, Y.; Huang, L.; Zhan, X.; Zhang, P.; Yang, J.; Zhang, Y.; Zhou, Z. MicroRNA-214 contributes to regulation of necroptosis via targeting ATF4 in diabetes-associated periodontitis. *J. Cell. Biochem.* **2019**, *120*, 14791–14803. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
106. Sharma, K. Mitochondrial hormesis and diabetic complications. *Diabetes* **2015**, *64*, 663–672. [[CrossRef](#)]
107. Moore, M.N. Lysosomes, Autophagy, and Hormesis in Cell Physiology, Pathology, and Age-Related Disease. *Dose-Response* **2020**, *18*, 1–13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]