

## ENFERMEDAD PERIODONTAL: ASOCIACIÓN CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y COMORBILIDADES INFLAMATORIAS, METABÓLICAS Y CARDIOVASCULARES.

*Freddy Febres, Anselmo Palacios, Fernando Sanz, María I. Crespo, Gabriel Linares, María A. Tamayo, Eduardo Arias y Juan Colán.*

Instituto de Prevención Cardiometaabólica (Ipcam). Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(2): 81-96

### RESUMEN

**Objetivo:** Demostrar que la enfermedad periodontal (EPO), la mayor pandemia adquirida de inflamación crónica sistémica (ICS) del adulto, es un importante factor de riesgo para inducir y agravar prediabetes y diabetes tipo 2 (DM2).

**Método:** Dieciséis comorbilidades inflamatorias, metabólicas y cardiovasculares, fueron evaluadas en 1.410 personas de 30 a 79 años (promedio 51 años), (prediabetes: 387 y DM2: 192), y se relacionaron a salud de encías, durante un tutorial cardiometaabólico. Todas las evaluaciones se realizaron dentro de 6 horas al ingreso de cada paciente.

**Resultados:** Encías sanas (ES): 34,7%, enfermedad periodontal (EPO): 65,3% integrada, por: gingivitis: 54,6% y periodontitis (PO): 10,6%. La EPO, especialmente la PO, aumento significativamente las 16 comorbilidades estudiadas; incremento 5 veces DM2, y en frecuencia de pacientes diabéticos, fue el segundo factor más importante con 31,3%, después de historia familiar de diabetes (HFDM) con 45,7%; la HFDM con PO subió a 68,5% y con encías sanas (ES) bajó a 29,8%. La PO en DM2 aumento PCRus en 35,7% y promovió disfunción diastólica, de 56,6% en ES a 70,2% en PO, generó comorbilidades en prediabetes y DM2, con incremento del riesgo.

**Conclusión:** La EPO, olvidada por la comunidad médica mundial, aumento la frecuencia de DM2 y se asoció con sobre inflamación sistémica, y múltiples comorbilidades cardiovasculares, entre ellas, disfunción diastólica; se comportó como un posible inductor de falla cardiaca y cardiomiopatía diabética. Manteniendo encías sanas, se disminuye la frecuencia de DM2, en condiciones de riesgo metabólico, en promedio 26,7% y en HFDM 38,7%.

**Palabras claves:** Enfermedad periodontal en diabetes; historia familiar de diabetes y periodontitis; periodontitis en diabetes; salud de encías en diabetes.

## PERIODONTAL DISEASE: ASSOCIATION WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND INFLAMMATORY, METABOLIC AND CARDIOVASCULAR COMORBIDITIES.

### ABSTRACT

**Objective:** To demonstrate that periodontal disease (POD), the largest acquired pandemic of chronic systemic inflammation (CSI) in adults, is an important risk factor for inducing and aggravating prediabetes and type 2 diabetes (T2DM).

---

Artículo recibido en: septiembre 2021. Aceptado para publicación en: mayo 2022.

Dirigir correspondencia a: Freddy Febres Balestrini. Email: freddy.febresbalestrini@gmail.com.

**Methods:** Sixteen inflammatory, metabolic and cardiovascular comorbidities were evaluated in 1,410 people aged 30 to 79 years (average 51 years) (prediabetes: 387 and T2DM: 192), and were related to gum health, during a cardiometabolic tutorial. All evaluations were performed within 6 hours of each patient's admission.

**Results:** Healthy gums (HG): 34.7%, periodontal disease (POD): 65.3% integrated, due to: gingivitis: 54.6% and periodontitis (PO): 10.6%. PDO, especially PO, significantly increased the 16 comorbidities studied; DM2 increased 5 times, and in frequency of diabetic patients, it was the second most important factor with 31.3%, after family history of diabetes (FHDM) with 45.7%; FHDM with PO rose to 68.5% and with HG it fell to 29.8%. PO in DM2 increased C reactive protein by 35.7% and promoted diastolic dysfunction, from 56.6% in HG to 70.2% in PO, generating comorbidities in prediabetes and DM2, with increased risk.

**Conclusion:** POD, forgotten by the world medical community, increased the frequency of DM2 and was associated with systemic inflammation and multiple cardiovascular comorbidities, including diastolic dysfunction; behaved as a possible inducer of heart failure and diabetic cardiomyopathy. Maintaining healthy gums decreases the frequency of DM2, in conditions of metabolic risk, on average 26.7% and in FHDM 38.7%.

**Keywords:** Periodontal disease in diabetes; family history of diabetes and periodontitis; periodontitis in diabetes; gum health in diabetes.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal (EPO) es la inflamación crónica sistémica (ICS) de origen infecciosa más frecuente del adulto<sup>1</sup>. Un importante descubrimiento, ha sido la participación de la respuesta inmune inflamatoria en múltiples desórdenes físicos y mentales que dominan la morbimortalidad del humano. La inflamación crónica sistémica (ICS) de bajo grado, lidera las enfermedades que colectivamente son la primera causa de morbilidad y más del 50% de la mortalidad mundial, representada por enfermedad cardiovascular (ECV), cánceres, diabetes mellitus (DM2), infecciones crónicas, enfermedad renal crónica (ERC), hígado graso no alcohólico, enfermedades autoinmunes, enfermedades degenerativas, gastrointestinales, osteomusculares (mialgias, artralgias, debilidad, etc.), mentales (insomnio, ansiedad, rabia, depresión, etc.), y disminución de las defensas inmunológicas, entre las principales<sup>2-4</sup>.

En la inflamación crónica, los mediadores inflamatorios inducen factores anti inflamatorios que causan supresión de la respuesta inmune, esto ocurre por infecciones o irritantes, estrés crónico y metabólico. La ICS causa una respuesta inmune tolerante ante estímulos persistentes no resueltos<sup>5-9</sup>. La ICS, se asocia a estrés oxidativo, resistencia a insulina (RI) y disfunción mitocondrial<sup>2,4,5</sup>. El

envejecimiento expresa ICS, agrava el final de todas las enfermedades crónicas por “inmuno-senescencia”, que incluye: estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, RI, desregulación del sistema inmune, cambios hormonales, modificaciones epigenéticas, y telomeras disfuncionales, con dificultad de reparación tisular y vascular, tolerancia a crecimiento de tumores, noxas, alteraciones metabólicas, etc.<sup>7-13</sup>.

La EPO<sup>14-18</sup> incluye gingivitis, inflamación de las encías y periodontitis, progresión de la inflamación gingival hacia los tejidos de soporte del diente, etapa avanzada con infiltración de bolsas periodontales infectadas y compromiso del tejido periodontal, afecta encías y tejidos de sostén de los dientes (ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento radicular), donde se acumulan macrófagos y células del sistema inmunológico, dañando los tejidos colaterales. Además, genera proliferación y disfunción endotelial con permeabilidad de vasos sanguíneos y linfáticos, estimulados por factores de crecimiento producidos por macrófagos y células endoteliales<sup>14</sup>.

La patogenia de la EPO resulta de la interacción entre un biofilm integrado por bacterias predominantemente anaeróbicas gram negativas y la magnitud de respuesta inmune del huésped. Cuando la respuesta inmune no elimina el agente infeccioso, la inflamación se hace crónica, con

activación del sistema inmunológico y capilares permeables a la circulación sistémica, con invasión de bacterias y polisacáridos bacterianos (endotoxinas) desde las encías. La encía infectada interactúa por tres mecanismos<sup>14-17</sup>:

1) Bacteriemia: invasión sanguínea, que pueden causar fiebre reumática, endocarditis e inflamación selecta en placas ateroscleróticas.

2) Toxemia: las endotoxinas o polisacáridos son complejos de la pared de bacterias que se liberan cuando se lisan o durante su crecimiento e inician un proceso inflamatorio sistémico al activar la cascada inflamatoria por unión a los “toll-like receptors”, presentes en la superficie de células inmunes (macrófagos, monocitos, células de Kupffer del hígado y pre-adipocitos) y no inmunes (adipocitos, hepatocitos y células endoteliales).

3) Inflamación local y sistémica con liberación de múltiples citoquinas y otros productos que mantienen un estado inflamatorio local y sistémico. La invasión de polisacáridos bacterianos, es un potente mitógeno de células beta y estimula ambos tipos de inmunidad, mediada por anticuerpos y celular<sup>17,18</sup>. La producción de citoquinas proinflamatorias, interferón, PGE-2, IL-1, IL-6, FNT $\alpha$ , entre otras y el aumento de proteína C reactiva y fibrinógeno, continúa por largo tiempo, pasando desapercibido por el sujeto. Los monocitos, macrófagos y fibroblastos gingivales estimulados por citoquinas producen más IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$ . Los linfocitos T-CD4 producen RANK-L31, citoquina que junto a IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$ , activan osteoclastos deteriorando el hueso y los elementos de sostén de los dientes. Monocitos y macrófagos producen metaloproteasas MMP-2, MMP-3 y MMP-9, mientras fibroblastos gingivales producen MMP-1.

Actualmente se considera que las bacterias asociadas a EPO son el resultado de un sobrecrecimiento del biofilm, creando un microbioma disbiótico que invade la circulación sistémica y por contigüidad afecta vías respiratorias y tracto digestivo (micro flora intestinal)<sup>8,14</sup>. La respuesta a esta disbiosis es inflamación local y sistémica con incremento circulatorio de peróxido de lípidos altamente oxidativo, entre otros oxidantes<sup>14</sup>, resistencia a la insulina y disfunción endotelial, promotoras de HTA y aterosclerosis<sup>8,14,16,17-20</sup>.

Varias publicaciones, han relacionado EPO con incremento de diabetes y múltiples enfermedades no comunicables<sup>21-25</sup>. En el tutorial de prevención cardiometabólica, la evaluación odontológica fue parte importante del estudio, por ser la EPO la inflamación adquirida sistémica más frecuente del adulto<sup>1</sup>. Se estudió la influencia de la EPO en las comorbilidades metabólicas, especialmente la diabetes mellitus 2, su importancia como factor promotor de DM2 y como inductora de severidad de comorbilidades metabólicas y cardiovasculares.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Sujetos:** Estudio de tipo observacional transversal. Población conformada por 1.410 personas de 30 a 79 años (promedio 51 años), que asistieron voluntariamente al Instituto de Prevención Cardiometabólica “IPCAM”, en Caracas, Venezuela, a una evaluación tutorial cardiometabólica de orientación preventiva, desde octubre del 2011 a septiembre del 2017, los pacientes ingresaron de 7 AM a 7,30 AM de lunes a viernes, los datos se recogieron y las evaluaciones se realizaron en un solo ambiente, secuencialmente en un lapso promedio de 6 horas, se evaluaron en promedio 4 pacientes/día, con un cupo máximo de 8 pacientes/día, todos en buen estado general, asintomáticos y sin diagnóstico previo de enfermedad cardíaca. 599 en tratamiento por HTA, 387 con prediabetes y 192 con DM2, pero sin síntomas o complicaciones clínicas mayores. Fueron evaluados 515 mujeres y 895 hombres, (49,3% de 30 a 59 años y 50,7% de 60 a 79 años).

Este trabajo por la planificación homogénea del estudio ofrece características integrales especiales que le dan un valor adicional a los resultados, debido a:

- 1) Participaron 1410 personas asintomáticas que fueron evaluadas dentro de las 6 horas a su ingreso, por los mismos especialistas seleccionados y con los mismos equipos.
- 2) Toda la data del estudio se recogió en ese lapso de tiempo.
- 3) La mayoría de los pacientes, correspondía a una clase económica y social media o media alta con educación superior.

- 4) Todas las evaluaciones clínicas e instrumentales se realizaron en un mismo ambiente, en un lapso aproximado de 6 horas por individuo.
- 5) El personal de salud, fue seleccionado meticolosamente, todos adscritos a sus sociedades profesionales respectivas.
- 6) Las historias clínicas diseñadas para el tutorial, fueron llenada por los especialistas.
- 7) El informe final de cada paciente fue discutido y acordado por los especialistas involucrados en cada evaluación.
- 8) Se firmó un acuerdo de consentimiento de las evaluaciones y de uso de los datos, sin revelar públicamente la identidad.

**Procedimiento:** La evaluación tutorial integral, que se realizó, se describe a continuación:

- 1) Signos corporales: pulsos, tensión arterial (3 tomas) con 5 minutos de descanso sentado, talla, peso, circunferencia de cintura.
- 2) Laboratorio: Hematología. Perfiles de lípidos, renal, hepático, tiroideo, prueba de tolerancia glucosada, ácido úrico, proteína C reactiva ultrasensible, filtración glomerular estimada, albumina/creatinina en orina, heces y orina HIV, VDRL.
- 3) Consulta odontológica.
- 4) Ecografía de abdomen y pelvis en ayunas.
- 5) Electrocardiograma (ECG) de reposo.
- 6) Espirometría sin broncodilatadores.
- 7) Ecocardiografía doppler bidimensional.
- 8) Doppler de arterias de miembros inferiores.
- 9) Ecografía de pared intima-media de ambas arterias carótidas.
- 10) RX de tórax: anteroposterior y lateral.
- 11) Encuestas realizadas en el tutorial: Framingham score, estrés y disfunción eréctil.
- 12) Consulta endocrinológica-metabólica.
- 13) Consulta de cardiología.
- 14) Informe de consenso entre especialistas, tratamiento, referencias, etc.

**Evaluación periodontal:** Después de interrogatorio y evaluación general de la cavidad oral, usando sonda ISO universal en el extremo apical del surco en 6 localizaciones de cada uno los dientes presentes, se detectaron localizaciones sangrantes y profundidad de pérdida de inserción del diente en encía<sup>26,27</sup>. **Enfermedad periodontal:**

inflamación gingival, definida en: *Gingivitis*  $\geq$  10% de localizaciones sangrantes estimuladas por sondaje en el extremo apical del surco de los dientes presentes, con profundidades  $<$  3 mm, gingivitis localizada: 10% a 30% de sangrado; generalizada:  $>$  30% de sangrado. Zonas sangrantes  $\leq$  de 10% fueron descartadas. *Periodontitis*: sangrado inducido, asociado a pérdida de inserción clínica con sondaje  $\geq$  3 mm en dos o más dientes no adyacentes, asociado a bolsas periodontales infectadas. En ocasiones se recurrió a estudios radiológicos. Se realizó odontodiagrama. Cerca de 50 pacientes no incorporados al estudio, omitieron la evaluación bucal por estar bajo tratamiento con odontólogos privados.

**Índice de Masa corporal:** Se utilizó el Índice de Masa Corporal (IMC) en Kg/m<sup>2</sup>. IMC normal: 18,5-24,9. Sobrepeso: 25-29,9. Obesidad general:  $\geq$  30 Kg/m<sup>2</sup>. Obesidad grado I: 30-34,9. Obesidad grado II: 35-39,9. Obesidad grado III:  $\geq$  40 Kg/m<sup>2</sup>. **Hipertensión arterial:** Se definió como el promedio de 3 tomas previo reposo de 5 minutos sentado, en las 6 horas del estudio. Se clasificó HTA:  $\geq$  140/90 mm Hg, o diagnóstico previo y tratamiento con antihipertensivos por indicación médica, cuando hubo confusión se realizó monitoreo de 24 horas de TA o se recomendó tomar TA en casa previo reposo.

**Laboratorio:** Las muestras de laboratorio se tomaron en ayunas en el "IPCAM" y los estudios fueron procesados la misma mañana en el "Laboratorio Bioelectrónico" en la "Clínica Americana", con equipo automatizado "Mindray BS-200E", usando controles marca "Randox" y reactivos comerciales de "Roche Diagnóstico CA". El **diagnostico de diabetes y prediabetes** se realizó por curva de tolerancia glucosada usando 75 gramos de glucosa en ayunas (basal y 2 horas), bajo criterio diagnóstico recomendados por OMS, Prediabetes: glucemia basal alterada (100-125 mg/mL) o respuesta a 75 g de glucosa (140 a 199 mg/dL). Diabetes: basal  $\geq$  126 mg/dL o respuesta a 75 g de glucosa  $\geq$  200 mg/dl. Previo a la curva se tomó glucemia capilar; con glucemia capilar  $\geq$  140 mg/dl en ayunas o diagnóstico previo de diabetes, se practicó glucemia en ayunas y hemoglobina glucosilada. Se consideraron los pacientes con

diagnóstico y tratamiento por facultativo. **La Proteína C Reactiva (PCR) ultrasensible**, marcador de inflamación sistémica, se procesó por métodos inmunoquímicos de nefelometría, se consideró alta  $\geq 2$  mg/L, de acuerdo al consenso ACC/AHA<sup>28</sup>. **La dislipidemia** se definió como: tratamiento médico actual con hipolipemiantes o presencia de LDL-C  $\geq 130$  mg/dL, HDL-C  $< 40$  en hombres y  $\leq 50$  mg/dL en mujeres, o triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL.

El **diagnóstico de Enfermedad Cardiovascular Subclínica (ECVS)** se incorporó de la publicación del Grupo Framingham<sup>29</sup>. En el estudio "Framingham", la ECVS demostró un riesgo alto de eventos cardiovasculares de 39 % proyectado a 10 años. Se diagnosticó ECVS: cuando uno o más de los siguiente parámetros fueron detectados: hipertrofia ventricular izquierda (HVI) por doppler, micro-albuminuria, (Alb./Creat.  $\geq 30$  mg/g de creatinina), **enfermedad vascular periférica** por doppler arterial de miembros inferiores. **Intima media de carótidas:** Por ecografía de alta resolución (Ultrasonido 2D Siemens), con traductor de 7,5 MHz en ambas carótidas común y en carótidas internas, evaluada por las tablas  $\geq 75$ th: "Multi-Ethnic study of atherosclerosis"<sup>30</sup>. El diagnóstico de **placa aterosclerótica:** se definió como una lesión localizada en la pared arterial que invade la luz arterial, por lo menos 0,5 mm o al menos en un 50% de la distancia del complejo íntima media que lo circunda, o una estructura focal de un espesor de 1,5 mm medida desde la interfaz media-adventicia a la interfaz íntima-lumen. (Consenso Hamburgo, Alemania<sup>31</sup>. **Aterosclerosis de carótidas:** suma de íntima media  $\geq 75$ th + presencia de placa.

El **diagnóstico de Síndrome Metabólico** se adoptó la definición del "National Cholesterol Education Program" (NCEP), usando como diagnóstico 3 de los 5 enunciados: 1) Circunferencia de cintura de  $\geq 102$  cm, en hombres y  $\geq 88$  cm en mujeres, u obesidad. 2) Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL, o tratamiento. 3) HDL-C  $\leq 40$  en hombres y  $\leq 50$  mg/dL en mujeres, o tratamiento. 4) Tensión arterial  $\geq 130/85$  mm Hg, o tratamiento. 5) Glucosa  $\geq 100$  mg/dL o tratamiento.

El **Hígado graso:** se diagnosticó por ecografía abdominal en ayunas usando un equipo marca Philips 2 D con transductor abdominal, ecográficamente se clasificó en HG-0: Hígado con eco arquitectura normal. HG-1: HG moderado, con incremento discreto y difuso de la ecogenicidad hepática y con visualización normal de diafragma y pared de vena porta. HG-2: aumento moderado de ecogenicidad hepática con impedimento discreto de visualización de diafragma y pared de vena porta. HG-3: severo, marcado aumento de la ecogenicidad hepática con visualización ausente o pobre de diafragma, vena porta, y parte posterior del lóbulo derecho del hígado<sup>32</sup>.

El **diagnóstico de disfunción eréctil:** Se realizó usando el cuestionario, Índice Internacional de Función Eréctil-5, "sexual health inventory for men"<sup>33</sup>, de acuerdo a la puntuación obtenida se consideró la disfunción eréctil como grave (5-10 puntos), media (11-15 puntos) y ligera 16-20 puntos), función eréctil normal ( $\geq 21$  puntos); este cuestionario fue corroborado con cada paciente durante la consulta clínica endocrino-metabólico.

**Análisis estadístico:** Toda la información fue procesada en un programa "Excel 2008", para estudio y realización de gráficos. Se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables continuas, en el caso de las variables nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes. Las relaciones entre variables nominales se realizaron con la prueba chi-cuadrado de Pearson. La comparación de porcentajes entre los diferentes grupos, se evaluaron con la prueba Z de proporciones. El riesgo cardiometabólico asociado a la enfermedad periodontal en relación a las variables epidemiológicas y clínicas, se evaluó con regresión logística binaria. Se consideró una asociación estadísticamente significativa:  $p < 0,05$ . Los datos fueron analizados con el programa SPSS-24.

## RESULTADOS

Se evaluó la presencia de enfermedad periodontal (EPO) en 1410 pacientes, relacionándolos



por edad y sexo, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos. La evaluación de encías mostró: encías sanas: 489/1410 (34,7%) con PCRus  $\geq 2$  mg/L en 30%, EPO: 921/1410 (65,3%) con PCRus  $\geq 2$  mg/L, en 54,7%, dividida en: gingivitis: 771/1410 (54,6%) con PCRus  $\geq 2$  mg/L en 53,5%, y periodontitis (PO): 150/1410 (10,6%) con PCRus  $\geq 2$  mg/L, en 61,3%. En PO, la sensibilidad de PCRus  $\geq 2$  mg/L fue de 61,8% y la especificidad 50,0%. La EPO se presentó en: obesos: 73%, síndrome metabólico: 74%, hipertensión: 73%, dislipidemias: 82%, prediabetes: 70%, DM2: 84,5%. Los pacientes con encías sanas y sin condiciones metabólicas conocidas, presentaron 21% de PCR  $\geq 2$  mg/L.

**Tabla I:** En las 8 comorbilidades (CM), inflamatorias y metabólicas, se muestra el efecto significativo ( $p \leq 0,001$ ) de EPO, en gingivitis, 6/8 comorbilidades (CM) y en PO 8/8 CM, PCRus, DM2, microalbuminuria, dislipidemia, hígado graso, obesidad y síndrome metabólico. La frecuencia de DM2 en PO fue 5 veces mayor que con ES (31,3% vs 6,1%). La PCRus mostró en gingivitis y PO, diferencia significativa con ES. La relación porcentual prediabetes/DM2 en encías sanas, fue  $237/6,3 = 3,76$ , en gingivitis,  $29,2/14,9 = 1,95$ , en periodontitis,  $27,3/31,3 = 0,87$ ; lo cual sugiere una conversión mayor de prediabetes a DM2. La micro albuminuria en PO fue 2,3 veces mayor que con ES.

**Tabla I.** Comorbilidades metabólicas e inflamatorias en 1410 pacientes, en: encías sanas, gingivitis y periodontitis.

Condición	PCR us > 2mg/l	DM2	Micro Album	Sobre peso	Obeso	Dislip	Higado graso	Sind Metab
<b>Encías sanas</b> 489 P (34,7%)	30,0	6,3	13,9	27,6	31,9	60,2	39,8	47,0
<b>Gingivitis</b> 771 P (54,6%)	53,5*	14,9*	17,8	33,0	48,1*	74,0*	62,3*	71,9*
<b>Periodontitis</b> 150 P (10,6%)	61,3*	31,3*	36,7*	37,3*	39,7*	78,7*	65,3*	69,3*
Prueba Chi2	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Datos en %. Comorbilidades metabólicas. PCRus: Proteína C reactiva, DM2: diabetes. Micro Album: micro-albuminuria. Dislip: dislipidemia. Sind Metab: síndrome metabólico. Con excepción de prediabetes, todos los parámetros fueron significativos\* (valor  $p \leq 0,001$ ).

**Tabla II:** Muestra comorbilidades cardiovasculares altamente significativos ( $p \leq 0,001$ ) con respecto a ES: gingivitis 4/8 y PO 8/8 CM. Ambas aumentaron, en: hipertensión arterial (HTA), hipertrofia ventricular izquierda (HVI), disfunción diastólica (DD) y enfermedad cardiovascular subclínica (ECVS). La PO además aumento: aterosclerosis (ATE) en carótidas (suma de intima media  $\geq 75$  th + placas), placas en carótidas, enfermedad arterial periférica (EAP) y enfermedad respiratoria por espirometría alterada, y mostró mayor severidad que la gingivitis en todas las CM cardiovasculares.

**Figura 1:** Se relacionan las alteraciones del metabolismo de la glucosa (prediabetes y DM2) a

salud de las encías. En glucemia normal EPO: 57%, en prediabetes EPO: 70% y en DM2 EPO: 84,4%. En prediabetes fue significativa la gingivitis y en DM2 ambas; presentó encías sanas solo el 15,6% de los diabéticos y 84,4% EPO; gingivitis 59,9% y PO 24,5%, esta última, más de 3 veces que en pacientes con glucemia normal (24,5% vs.7,5%).

**Tabla III:** La tabla muestra los cambios de PCRus  $\geq 2$ mg/L, como marcador inflamatorio, inducido, evaluado en diferentes condiciones metabólicas: 1) sin la condición de riesgo, 2) con la condición de riesgo, 3) condición de riesgo con gingivitis, 4) condición de riesgo con periodontitis. Todas las condiciones metabólicas de riesgo, incrementaron significativamente PCRus ( $p \leq 0,001$ ), y la

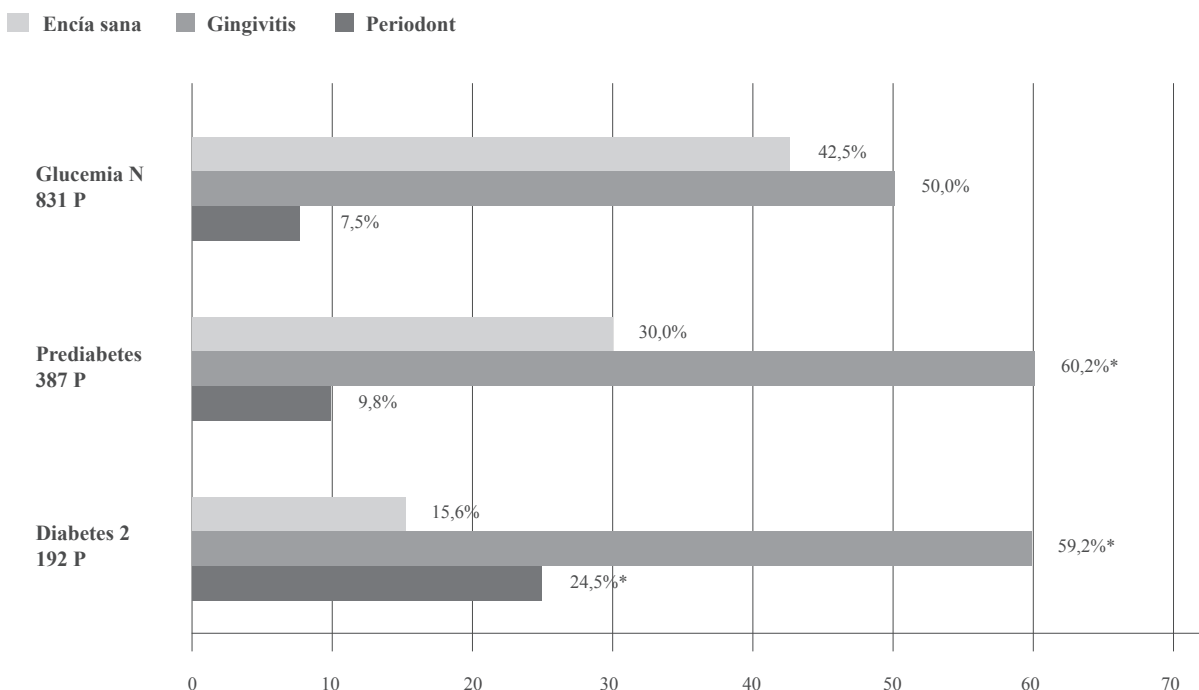
periodontitis, pero no la gingivitis, produjo un sobre incremento significativo de PCRus sobre esas condiciones metabólicas, ( $p \leq 0,001$ ); las personas con historia familiar de DM2 (HFDM),

representó el 24,1% de la población del estudio, su condición no generó cambios en PCRus, pero con PO, produjo un aumento significativo PCRus (48,9% a 64,8%).

**Tabla II.** Cormorbilidades cardiovasculares en 1410 pacientes, en: encías sanas, gingivitis y periodontitis.

Condición	HTA	HVI	DD	ATE Carot.	Placa Carot.	EAP	ECVS	Enf. Respirat.
<b>Encías sanas</b> 489 P (34,7%)	36,4	21,0	22,0	16,3	9,8	6,9	40,2	5,7
<b>Gingivitis</b> 771 P (54,6%)	51,3*	30,6*	35,0*	20,4	14,8	9,5	57,0*	12,1
<b>Periodontitis</b> 150 P (10,6%)	65,3*	44,7*	59,3*	34,7*	28,7*	16,7*	72,0*	21,3*
Prueba CHi2	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,002	0,001	0,001

Datos en %. Comorbilidades cardiovasculares: HTA: hipertensión arterial. HVI: hipertrofia ventricular izq. DD: disfunción diastólica. ATE Carot: aterosclerosis en carótidas. Placas Carot: placas. EAP: enfermedad arterial periférica. ECVS: enfermedad cardiovascular subclínica. Enf. Respirat: enfermedad respiratoria por espirometría alterada.



**Fig. 1.** Salud de las encías en las alteraciones de la glucemia de 1410 pacientes con glucemia normal, prediabetes y diabetes mellitus tipo 2. Porcentajes.

**Tabla III.** Incremento de PCRus ocasionado por las condiciones metabólicas y sobre incremento de PCRus causado por EPO.

Condición	Sin riesgo	Con riesgo	Riesgo + gingivitis	Riesgo + periodontitis
Edad > 50 A. (715 P)	40,2	47,4*	51,5	62,7*
Obesidad (585 P)	40,6	50,4*	56,0	65,5*
S. Metabólico (887 P)	37,2	54,6*	55,8	65,0*
Hipertensión (673 P)	41,3	51,4*	55,8	62,6*
Dislipidemia (984 P)	31,2	52,1*	58,4	61,8*
Prediabetes (387 P)	42,1	48,5*	56,6	65,7*
Diabetes (192 P)	42,1	58,8*	59,1	72,3*
HF. Diabetes (341 P)	45,2	48,9*	51,9	64,8*

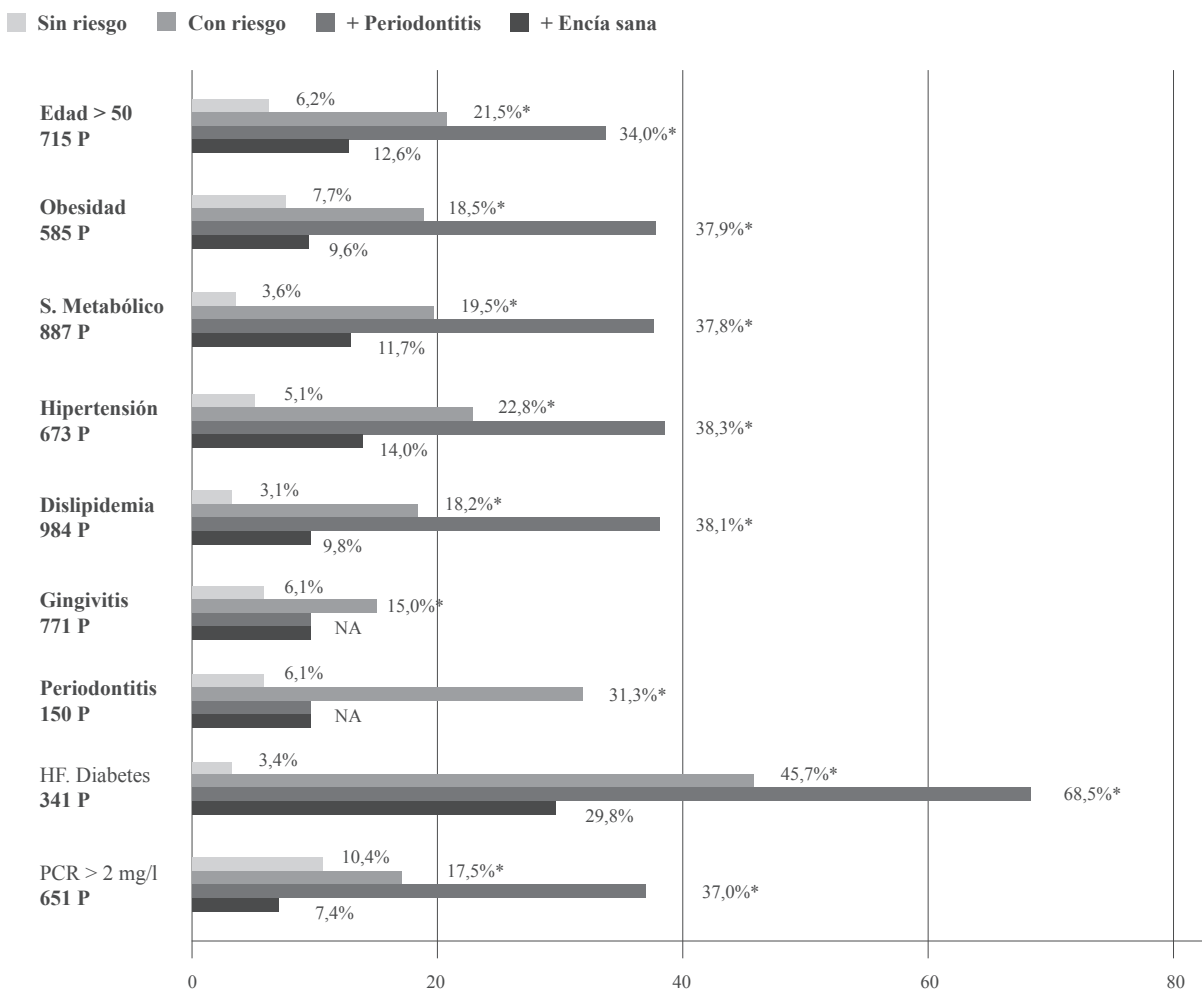
Datos de frecuencia en %, (valor  $p \leq 0,001$ ) \*. Se aprecia incremento significativo de PCRus  $\geq 2$  mg/L, como marcador inflamatorio, en todas las condiciones de riesgo graficadas, con excepción de HF Diabetes (HFDM); la PO produjo un significativo sobre incremento (valor  $p \leq 0,001$ ) de PCRus, sobre esas condiciones de riesgo, incluyendo HFDM.

**Figura 2:** Muestra la frecuencia de DM2 en diferentes condiciones de riesgo, fueron significativos en incrementar la frecuencia de DM2, ( $p \leq 0,05$ ), todas las condiciones de riesgo graficadas. Las más diabetogénicas en orden descendente, fueron: 1) historia familiar de diabetes (HFDM). 2) periodontitis (PO). 3) hipertensión arterial (HTA). 4) edad  $\geq 50$  años. 5) síndrome metabólico. 6) obesidad. 7) dislipidemia. 8) PCRus  $\geq 2$  mg/L y 9) gingivitis. La PO aumento DM2, significativamente ( $p \leq 0,001$ ) en todas las condiciones de riesgo metabólico, las encías sanas, previnieron significativamente la frecuencia de DM2 en 26,7% como promedio ( $p \leq 0,001$ ). Los pacientes con historia familiar de DM2 (HFDM), 341/1410 (24,1%), mostraron, 71,7% de disglucemia con PO (prediabetes: 26% y diabetes: 45,7%), y sin HFDM 1069/1410, mostraron disglucemia en 31,1% (prediabetes 27,8% y diabetes 3,35%). Los pacientes con HFDM que tienen encías sanas en relación a los que tienen PO, previnieron la frecuencia de DM2 para ese momento en 38,7% (ES: 29,8% vs. PO: 68,5%). Inclusive pacientes con PCRus  $\geq 2$  mg/L, conservando encías sanas, previnieron DM2 con relación a PO, en 29,6%.

**Tabla IV:** En los 387 pacientes prediabéticos del estudio se presentaron comorbilidades significativamente elevadas con respecto a ES, con gingivitis 7/9, y con periodontitis 8/9. Gingivitis y periodontitis aumentaron ambas, PCRus, HTA, HVI, DD, aterosclerosis y placas en carótidas, y ECVS, la PO en relación a gingivitis produjo un incremento mayor en todas las CM y también, aumentó micro albuminuria. La EAP no fue significativa.

**Tabla V:** En los 192 pacientes con DM2, inclusive con encías sanas, todos los parámetros cardiometabólicos estuvieron elevados con respecto a las otras enfermedades metabólicas. Sin embargo, gingivitis y PO aumentaron significativamente PCRus ( $p \leq 0,001$ ); la PO 4/8 CM, duplicó PCRus y aumentó significativamente disfunción diastólica (DD), ATE carótidas y ECVS ( $p \leq 0,001$ ), sin diferencias en HTA, HVI, EAP y placas en carótidas, que aun con ES, se encontraron elevadas. La PO en DM2 elevó la disfunción diastólica de 56,5% con ES a 70,2% con PO. En DM2, la PO aumentó PCRus en 35,7%, llevándola a 70,3% de PCRus, la máxima frecuencia encontrada.





**Fig. 2.** Frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en presencia de condiciones de riesgo; aumento en periodontitis y prevención en encías sanas. Porcentajes.

**Tabla IV.** Comorbilidades cardiometabólicas inducidas por la enfermedad periodontal en 387 pacientes con prediabetes de 30 a 79 años.

Condición	HTA	HVI	Disf. Diast.	ATE Carot.	Placa Carot.	EAP	ECVS	Micro Album	PCR us > 2 mg/l
<b>Prediabetes Encías sanas</b> 116 P (29,9%)	43,1	25,0	29,3	39,6	11,2	4,3	47,4	19,8	26,7
<b>Prediabetes Gingivitis</b> 233 P (62,2%)	56,2*	31,3*	39,0*	48,0*	18,0*	9,0	59,2*	18,8	56,6*
<b>Prediabetes Periodontitis</b> 38 P (9,8%)	65,7*	52,6*	63,1*	57,8*	31,5*	7,8	63,1*	36,8*	63,1*
Prueba CHI2	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,061	0,001	0,001	0,001

Datos en porcentajes. Significativo < 0,05. HTA: hipertensión arterial. HVI: hipertrofia ventricular izquierda. Disf Diast: Disfunción diastólica. ATE Carót: aterosclerosis carotídea. EAP: enfermedad arterial periférica. ECVS: enfermedad cardiovascular subclínica. Micro Albu: microalbuminuria. PCRus: proteína C ultrasensible.

**Tabla V.** Cormorbilidades cardiometabólicas inducidas por la enfermedad periodontal en 192 pacientes con DM2 de 30 a 79 años.

DM2 192 P	HTA	HVI	Disf. Diast.	ATE Carot.	Placa Carot.	EAP	ECVS	PCR us > 2 mg/l
<b>Diabetes Encías sanas</b> 30 P (15,5%)	83,3	46,6	56,6	370,0	40,0	30,0	90,0	36,6
<b>Diabetes Gingivitis</b> 115 P (60%)	79,1	52,5	60,0	66,0	28,8	23,4	87,8	59,1*
<b>Diabetes Periodontitis</b> 47 P (24,5%)	80,8	44,6	70,2*	78,7*	44,6	734,0	97,8*	72,3*
Prueba CHi2	0,721	0,803	0,001	0,001	0,081	0,481	0,041	0,001

Datos en %. Significativo  $p < 0,05$ . HTA: hipertensión arterial. HVI: hipertrofia ventricular izquierda. Disf Diast: Disfunción diastólica. ATE Carót: aterosclerosis carotídea. EAP: enfermedad arterial periférica. ECVS: enfermedad cardiovascular subclínica. PCRus: proteína C ultrasensible.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluaron las comorbilidades que se asociaron a la EPO, en el área inflamatoria, metabólica y cardiovascular, usando como marcador de inflamación PCRus  $\geq 2$  mg/L, de acuerdo al consenso ACC/AHA23<sup>28</sup>. Este es un marcador inflamatorio predominantemente hepático, estimulado por IL-6 y potenciado por IL-1 y FNT $\alpha$ . En un meta-análisis de 22 estudios, la predicción de enfermedad coronaria usando PCRus  $\geq 2$  mg/L, fue 1,58 (1,48-1,68)<sup>34</sup>. En los 1410 pacientes del estudio, se presentó en gingivitis, en 6/9 CM y en PO, en 9/9 CM; la DM2 fue en PO, 5 veces más frecuente (PO 31,3% vs. ES 6,1%), demostrando ser la EPO una importante condición prediabética, que proviene de una de las mayores pandemias adquirida del adulto<sup>1</sup>, la cual, ha sido poco valorada mundialmente. Se hace notar que a medida que avanza la EPO, la relación porcentual prediabetes/DM2, aumenta en favor de pacientes con DM2 (ES: 23,7/6,1; gingivitis: 30,2/14,9; PO: 25,3/31,3), lo cual sugiere el potencial diabetogénico de la PO en prediabéticos, en personas con riesgos metabólicos y en personas con historia familiar de DM2 (HFDM).

Recientemente se ha encontrado una condición bidireccional entre DM2 y EPO, demostrando aún su mayor importancia preventiva<sup>35</sup>. Uno de

los aspectos más relevantes de este trabajo es la importancia encontrada de la EPO en incrementar o prevenir la frecuencia de pacientes con DM2, en personas con historia familiar de DM2 (HFDM), las cuales representaron la cuarta parte de la población de este estudio (24,2%); entre los pacientes con HFDM que tenían ES hubo 29,8% de DM2, con gingivitis hubo 45,9% de DM2 y con PO hubo 68,4% de DM2; encontrándose 38,7% menor frecuencia de pacientes diabéticos, entre HFDM con ES en relación a HFDM con PO.

Cuando se evalúa la PCRus como marcador inflamatorio en personas con HFDM, con PCRus  $< 2$  mg/L, hubo 33,9% de DM2 y con PCRus  $\geq 2$  mg/L hubo 58,0% de DM2, (24% menos DM2). Esto sugiere que en pacientes con HFDM o de alto riesgo, se debe mantener una buena salud oral y evitar en lo posible cualquier proceso inflamatorio crónico, esto debe ser considerado desde la infancia.

El aumento significativo de 22,8%, (más de 2,6 veces), de micro-albuminuria en PO, se interpretó como la expresión de disfunción endotelial sistémica, condición promotora de aterogénesis, HTA y ERC, entre otros. En el área cardiovascular, en la tabla II, se muestra que la EPO duplicó HTA, HVI, DD, ATE y placas en carótidas, EAP y ECVS; con aumento significativo en

espirometrías disfuncionales. Estudios previos han encontrado relación entre PO y ECV<sup>16-18,25,36</sup>, y varios metanálisis encuentran asociación directa entre PO e incremento de HTA<sup>37-38</sup>; también el tratamiento de la PO ha logrado hacer más efectivo el tratamiento y mejorar la HTA resistente<sup>39,40</sup>.

La EPO está estrechamente relacionada al desarrollo de aterosclerosis, la ICS y la respuesta inmune a EPO aumenta el riesgo de ECV. Adicionalmente patógenos de la boca cruzan el tejido conjuntivo y la barrera endotelial, y entran en la placa aterosclerótica promoviendo reacción inflamatoria y desestabilización<sup>41,42</sup>. El control de la ICS de la EPO impacta positivamente el tratamiento de la hipertrofia miocárdica, disminuyendo el riesgo de infarto al miocardio<sup>43</sup>. También el riesgo de ACV, descrito en un metanálisis, aumenta por la EPO<sup>44</sup>. Se ha encontrado colonización por contigüidad, entre placa dental y patógenos respiratorios, la EPO se asocia a neumonía bacteriana, agrava el asma bronquial y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>9,45,46</sup>. Los patógenos periodontales al generar ICS intervienen en la patogénesis del EPOC. La higiene oral diaria es un importante factor para disminuir el riesgo entre pacientes con enfermedades respiratorias<sup>47</sup>.

Se encontró una relación directa entre la alteración del metabolismo de la glucosa y la EPO, a mayor desequilibrio glucémico mayor aumento de EPO, así como de ICS y comorbilidades cardiometabólicas. Se ha reportado mayor susceptibilidad y agravamiento de prediabetes y DM2 por EPO<sup>19,23-25</sup>. La infección persistente de la EPO y la inflamación sistémica subsecuente aumenta RI afectando negativamente el control glucémico, que se debe parcialmente al aumento de los mediadores inflamatorios. Estas moléculas interactúan con los ácidos grasos libres, lípidos y AGE, todas constituyentes de la DM2. La activación de vías inflamatorias en hepatocitos, endotelio, células inmunes, músculo, y adipocitos, promueven mayor RI y dificulta la regulación metabólica en prediabetes y DM2<sup>47-52</sup>. La Tabla III: muestra, la relación ICS/EPO; se aprecia el significativo incremento de PCRus  $\geq 2$  mg/L, como marcador inflamatorio sistémico produci-

do por las 7 condiciones metabólicas graficadas, sin observarse en historia familiar de DM2 (HFDM), sin embargo, en todas estas condiciones incluyendo personas con HFDM, la PO generó un sobre incremento significativo de PCRus ( $P \leq 0,001$ ), que demostró un estado sobre-inflamatorio sistémico crónico, que pasa desapercibido y que se acompaña de disfunción metabólica, estrés oxidativo y resistencia a la insulina<sup>14-17,51-54</sup>. Se muestra en la figura 2 la importancia de las condiciones de riesgo para aumentar la frecuencia de DM2 y la influencia de la salud de encías en incrementar o prevenir DM2 en estas condiciones. La mayor frecuencia de DM2 en orden descendente, fueron: 1) historia familiar de DM2 (HFDM), 2) periodontitis, 3) HTA, 4) edad, 5) S. metabólico, 6) obesidad, 7) PCRus, y 8) gingivitis; llama la atención que la obesidad, una comprobada condición de riesgo para DM2, en este estudio con 18,5%, ocupó el sexto lugar entre las 8 condiciones que se estudiaron, sin embargo, hay que considerar que los 1410 pacientes de este estudio presentaron 31,5% de sobrepeso y 41,5% de obesidad.

La EPO, inexplicablemente, no ha sido considerada entre las principales condiciones de riesgo para DM2 por organizaciones internacionales de salud, a pesar de ser una de las mayores pandemias mundiales (45% a más de 89% de frecuencia en diferentes países), siendo más grave en países del tercer mundo<sup>55</sup>, de acuerdo con la OMS; la forma severa de periodontitis causa entre 5% y 15% de pérdida de dientes a nivel mundial y se categoriza como la sexta enfermedad prevalente en humanos con 740 millones de personas a nivel mundial<sup>56-58</sup> a pesar, de ser un riesgo prevenible y tratable, es el inductor de la mayor incidencia de ICS adquirida del adulto<sup>1</sup>. Según los resultados mostrados en la figura III, cuando hay riesgos metabólicos inflamatorios, mantener encías sanas previene la DM2 entre 2 y 4 veces. En pacientes con condiciones de riesgo que mantuvieron encías sanas, la frecuencia de DM2 disminuyó significativamente, 26,7% en promedio con respecto a tener PO; como ejemplo, los obesos, presentaron 3 veces más DM2 con PO que con encías sanas (37,9% vs. 9,6%). Estos resultados no dejan duda de la importancia de mantener

una buena salud oral para prevenir o retardar la aparición de DM2 y otras enfermedades promovidas por la ICS.

En el estudio de población NHANES I<sup>59</sup>, en 9.226 personas de 25 a 74 años, la incidencia de DM2 con gingivitis fue 40% ( $P \leq 0,05$ ) y con PO 50% ( $P \leq 0,05$ ). El estudio MESA<sup>60</sup> y el estudio de las enfermeras<sup>61</sup>, relacionaron marcadores inflamatorios con mayor incidencia de DM2. Un estudio de seguimiento de 10 años<sup>62</sup>, mostró FNT-Alfa, IL-6 y PCRus elevados con alta incidencia de DM2. Un metanálisis de 20 estudios controlados<sup>63</sup>, reportó relación IL-6 alta con DM1. Múltiples publicaciones reportan resultados similares<sup>23-25,64-67</sup>. Sin embargo, al revisar la amplia literatura, parece que estas investigaciones, todavía no han sido consideradas por organizaciones internacionales de salud. En la Tabla IV: se muestra la influencia de la EPO en 387 pacientes prediabéticos de 30 a 79 años, con gingivitis 7/9, y con periodontitis 8/9 comorbilidades significativas con respecto a ES, tanto gingivitis como PO, aumentaron PCRus, HTA, HVI, DD, aterosclerosis en carótidas y ECVS; la PO se asoció con mayor incremento en todas las comorbilidades que la gingivitis, y además, aumentó microalbuminuria.

En un trabajo<sup>68</sup> se encontró que la hipertensión arterial es responsable en 387 prediabéticos de 6/8 comorbilidades inflamatorias y metabólicas y 7/8 CM cardiovasculares y que los prediabéticos normotensos se comportan igual que la población normal. Varios estudios de seguimiento han demostrado que solo los prediabéticos con HTA presentan alto riesgo cardiovascular, a diferencia de prediabéticos normotensos, sin mayor riesgo cardiovascular que población general<sup>69-71</sup>.

Los pacientes diabéticos presentaron: ES: 15,5% con 36,6% de PCRus  $\geq 2\text{mg/L}$ ; gingivitis: 60% con 59,1% de PCRus  $\geq 2\text{mg/L}$  y PO en 24,5% con 72,3% de PCRus  $\geq 2\text{mg/L}$ , (la más alta encontrada). La aterosclerosis en carótidas aumentó significativamente en DM2 con PO, e indujo en DM2, un importante incremento de disfunción diastólica. (ES: 56,6% vs. PO 72,2%), sin embargo, la DM2 aun presentando

ES, demostró ser una enfermedad de alto riesgo cardiovascular con 83% de HTA, 46,6% de HVI, 56,6% de DD, 70% de aterosclerosis y 40% de placas ateroscleróticas en carótidas, 30% de EAP y 90% de ECVS, estas CM elevadas, no aumentaron significativamente con PO. Se ha reportado que la EPO incrementa significativamente la mortalidad del diabético<sup>64,65</sup>, lo cual no es de extrañar conociendo la sobre inflamación y el importante incremento de comorbilidades cardiovasculares, con señalado incremento en enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca<sup>9,17,22,25,62,64</sup>. Se ha publicado mejoría de ECV al tratar la EPO<sup>39,40,71,72</sup>.

En la última década, la inflamación crónica sistémica, es reconocida como un importante factor de riesgo, en la patogénesis de ambas formas de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección normal o baja<sup>39,73,74</sup>. El tratamiento periodontal adecuado en DM2, redujo infarto del miocardio: 0,92 (0,85-0,99), e insuficiencia cardiaca, 0,60 (0,45-0,80), sin modificar la incidencia de ACV<sup>75-77</sup>. Tratándose de la alta incidencia de disfunción diastólica en DM2 con PO, sería importante investigar la influencia de PO en miocardiopatía diabética. La frecuencia de 66% de EPO en este estudio, no refleja la verdadera incidencia en Venezuela, debido a que el estudio se realizó con una mayoría de pacientes de clase socioeconómica media o alta, con educación superior, que invirtieron voluntariamente en una evaluación clínica preventiva. La incidencia de EPO en nuestro país, podría ser superior al 85%. Un estudio reciente<sup>55</sup> sobre prevalencia incluye a Venezuela entre los países con mayor incidencia mundial de enfermedades orales: 425 a 478/100.000 habitantes, 4 veces la de países desarrollados. La alta incidencia de EPO encontrada en DM2 en este estudio de 84,5%, demuestra que la EPO no ha sido tratada en prediabetes ni en DM2 y mucho menos en HFDM. Tomando en cuenta las características de los pacientes del estudio, se muestra la poca atención que ha tenido la EPO en DM2, debido a que todos estos pacientes, estaban bajo tratamiento con especialistas.

Este estudio se limita a la detección de 16 comorbilidades estudiadas en un lapso de 6

horas, en relación a enfermedad periodontal en disglucemia, sin ser estudiada la frecuencia de muchas otras comorbilidades asociadas a EPO e ICS. El estudio se realizó en personas de 30 a 70 años que subvencionaron el tutorial o a grupos de personal directivo seleccionado de universidades privadas que contrataron nuestro servicio, por lo tanto, no representa una muestra total de nuestra población. El progresivo incremento de desnutrición en las últimas 2 décadas y el abandono de los institutos públicos de salud, aunado a la migración de valioso personal de salud, con limitación de evaluaciones de salud y medicamentos debido a empobrecimiento de nuestra población, sugiere un mal pronóstico sobre EPO, inflamación crónica sistémica y salud del venezolano.

Se puede concluir:

- 1) La EPO tiene gran importancia en la prevención de DM2 y en la generación de complicaciones graves de DM2, siendo aún poco considerado, a pesar de ser una pandemia mundial grave, mayor en países subdesarrollados<sup>55</sup>.
- 2) La alta incidencia de EPO como pandemia y su influencia en el pronóstico de DM2, debe ser considerada como una importante condición prevenible, por organismos internacionales. Publicaciones recientes evidencian una clara asociación bidireccional entre PO y DM2<sup>21-25,35</sup>.
- 3) Se encontró gran diferencia en la frecuencia de DM2, entre las personas con HFDM y sin HFDM (47,8 vs.3,36), lo cual obliga desde el punto de vista preventivo a conocer la carga familiar de diabetes desde la infancia, u otra condición predisponente.
- 4) Las personas con HFDM (24,1% de 1410), que mantuvieron ES, tuvieron menor DM2, de 45,7% a 29,8%, y con PO la DM2 subió a 68,5% (Las personas con HFDM que tenían encías sanas en relación a HFDM con PO previnieron DM2 en 38,7%) y entre condiciones metabólicas de riesgo con ES vs. PO, se previno la DM2 en 26,7%, como promedio.
- 5) Se encontró que personas con HFDM y concentraciones de PCRus menores de 2 mg/L, presentaron 33,9% de DM2 y con cifras  $\geq$  2 mg/L, 58% de DM2. Se destaca la importancia

de mantener ES para prevenir o retardar DM2, en las personas con HFDM, incluyendo mujeres con historia de diabetes gestacional o factores de riesgo.

6) Las características de este estudio, no permitieron evaluar el incremento de DM2 ocasionado por la EPO en prediabéticos, sin embargo, cuando relacionamos frecuencia de prediabetes/DM2, vemos que con ES fue 26,5%, con gingivitis 51% y con PO superó el 114% de DM2; en síndrome metabólico que es una condición prediabética, la PO aumentó DM2 en 26,1%.

7) Este trabajo es un ejemplo de la importancia de la inflamación crónica sistémica en la génesis y deterioro de la salud del humano.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Richards D. Oral diseases affect some 3.9 billion people. *Evid Based Dent* 2013;23:14-35.
2. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, Ferrucci L, Gilroy DW, Fasano A, Miller GA, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine* 2019;25:1822-1832.
3. Libby P, Kober S. Inflammation: a common contributor to cancer, aging, and cardiovascular diseases-expanding the concept of cardio-oncology. *Cardiovasc Res* 2019;115:824-829.
4. Bennett JM, Reeves G, Billman GE, & Sturmburg, JP. Inflammation—nature’s way to efficiently respond to all types of challenges: implications for understanding and managing “the epidemic” of chronic diseases. *Front. Med* 2018;5:316. doi: 10.3389/fmed.2018.00316. eCollection 2018.
5. Lasselin J, Capuron L. Chronic low-grade inflammation in metabolic disorders: relevance or behavioral symptoms. *Neuroimmunomodulation* 2014;21:95-101.
6. Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, Efron PA, Brakenridge SC, Mohr AM, Moore FA, Moldawer LL. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Med* 2017;45:253-262.
7. Kaneda MM, Messer KS, Ralainirina N, Li H, Leem CJ, Gorjestani S, Woo G, Nguyen AV, Figueiredo CC, Foubert P, et al. PI3Kgamma is a molecular switch that controls immune suppression. *Nature* 2016;539:437-442.
8. Rogovskii VS. Immune tolerance as the physiologic counterpart of chronic inflammation. *Front Immunol* 2020;11:2061. doi: 10.3389/fimmu.2020.02061. eCollection 2020.



9. Bourgeois D, Inquimbert C, Ottolenghi L, Carrouel F. Periodontal pathogens as risk factors of cardiovascular diseases, diabetes, rheumatoid arthritis, cancer, and chronic obstructive pulmonary disease-is there cause for consideration?. *Microorganisms* 2019;7:424. doi: 10.3390/microorganisms7100424.
10. Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med* 2010;267:543-560.
11. Straub RH. The brain and immune system prompt energy shortage in chronic inflammation and ageing. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:743-751.
12. Fougère B, Boulanger E, Nourhashémi F, Guyonnet S, Cesari M. Chronic inflammation: accelerator of biological aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017;72:1218-1225.
13. Vadasz Z, Haj T, Kessel A, Toubi E. Age-related autoimmunity. *BMC Med* 2013;11:94-109.
14. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2014;64:57-80.
15. Van Dyke TE. Pro-resolving mediators in the regulation of periodontal disease. *Mol Aspects Med* 2017;58:21-36.
16. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, Asadi H, Ojcius DM. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J* 2019;42:27-35.
17. Díaz CM, Bullon B, Ruiz-Salmerón RJ, Fernández-Riejos P, Fernández-Palacín A, Battino M, Cordero MD, Quiles JL, 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. doi: 10.1111/jre.12739.
18. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38.
19. Azarpazhooh A, Tenenbaum HC. Separating fact from fiction: use of high-level evidence from research syntheses to identify diseases and disorders associated with periodontal disease. *J Can Dent Assoc* 2012;78:c25.
20. Figueredo CM, Lira-Junior R, Love RM. T and B cells in periodontal disease: new functions in a complex scenario. *Int J Mol Sci* 2019;20:3949.
21. Stöhr J, Barbaresko J, Neuenschwander M, Schlesinger S. Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep* 2021;11:13686.
22. Reddy M, Gopalkrishna P. Type 1 diabetes and periodontal disease: a literature review. *Can J Dent Hyg* 2022;56:22-30.
23. AlShwaimi E, Idrees M, Berri Z, El-Sakka H, Kujan O. Association between diabetes mellitus and periodontal diseases: a survey of the opinions of dental professionals. *Med Princ Pract* 2019;28:141-149.
24. Wu YY, Xiao E, Graves DT. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *Int J Oral Sci* 2015;7:63-72.
25. Bourgeois D, Inquimbert C, Ottolenghi L, Carrouel F. Periodontal pathogens as risk factors of cardiovascular diseases, diabetes, rheumatoid arthritis, cancer, and chronic obstructive pulmonary disease-is there cause for consideration?. *Microorganisms* 2019;7:424. doi: 10.3390/microorganisms7100424.
26. American Academy of Periodontology Task Force. Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions. First published: 01 July 2015. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.157001>.
27. Ramseier CA, Mirra D, Schütz C, Sculean A, Lang NP, Walter C, Salvi GE. Bleeding on probing as it relates to smoking status in patients enrolled in supportive periodontal therapy for at least 5 years. *J Clin Periodontol* 2015;42:150-159.
28. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *Circulation* 2014;129 (suppl. 2): S49-S73
29. Ingelsson E, Sullivan LM, Fox CS, Murabito JM, Benjamin EJ, Polak JF, Meigs JB, Cupples LA, Chazaro I, Polak JF, et al. Burden and prognostic importance of subclinical cardiovascular disease in overweight and obese individuals. *Circulation*. 2007;116:375-384.
30. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, PostJames WS, Stein H, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: A Consensus Statement From the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111; quiz 189-90.
31. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim E, Fatar M, et al. Carotid intima-media thickness and plaque consensus. Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:290-296.
32. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol* 2009;51:1061-1067.
33. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña MB. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999;11:319-326.
34. Karakas M, Koenig W. CRP in cardiovascular disease. *Herz* 2009;34:607-613.
35. Stöhr J, Barbaresko J, Neuenschwander M, Schlesinger S. Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep* 2021;11:13686.
36. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Boucharde P, Chapple I, Dietrich T, Gotsman I, Graziani F, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol* 2020;47:268-288.
37. Larvin H, Kang J, Aggarwal VR, Pavitt S, Wu J. Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res* 2021;7:109-122.
38. Martin-Cabezas R, Seelam N, Petit C, Agossa K, Gaertner S,

- Tenenbaum H, Davideau JL, Huck O. Association between periodontitis and arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2016;180:98-112.
39. Vidal F, Cordovil I, Figueredo C MS, Fischer R G. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2013;40:681-687.
40. Surma S, Romańczyk M, Witalińska-Labuzek J, Czerniuk MR, Labuzek K, Filipiak KJ. Periodontitis, blood pressure, and the risk and control of arterial hypertension: epidemiological, clinical, and pathophysiological aspects-review of the literature and clinical trials. *Curr Hypertens Rep* 2021;23:27. doi: 10.1007/s11906-021-01140-x.
41. Chhibber-Goel J, Singhal V, Bhowmik D, Vivek R, Parakh N, Bhargava B, Sharma A. Linkages between oral commensal bacteria and atherosclerotic plaques in coronary artery disease patients. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2016;2:7. doi: 10.1038/s41522-016-0009-7.
42. Herrera D, Molina A, Buhlin K, Klinge B. Periodontal diseases and association with atherosclerotic disease. *Periodontology* 2000. 2020;83:66-89.
43. Lazureanu PC, Popescu FG, Stef L, Focsa M, Vaida MA, Mihaila R. The influence of periodontal disease on oral health quality of life in patients with cardiovascular disease: a cross-sectional observational single-center study. *Medicina (Kaunas)* 2022;58:584. doi: 10.3390/medicina58050584.
44. Rahimi A, Afshari Z. Periodontitis and cardiovascular disease: a literature review. *ARYA Atheroscler* 2021;17:1-8. doi: 10.22122/arya.v17i0.2362.
45. Bansal M, Khatri M, Taneja V. Potential role of periodontal infection in respiratory diseases, a review. *J Med Life* 2013;6:244-248.
46. Lafon A, Pereira B, Dufour T, Rigouby V, Giroud M, Béjot Y, Tubert-Jeannin S. Periodontal disease and stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Neurol* 2014;21:1155-1161.
47. Hobbins S, Chapple IL, Sapey E, Stockley RA. Is periodontitis a comorbidity of COPD or can associations be explained by shared risk factors/behaviors? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12:1339-1349.
48. Raves DT, Ding Z, Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2020;82:214-224.
49. Tunes RS, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho GDR. Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *J Can Dent Assoc* 2010;76:a35.
50. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol* 2019;70. doi: 0.26402/jpp.2019.6.01
51. Allen EM, Matthews JB, O' Halloran DJ, Griffiths HR, Chapple IL. Oxidative and inflammatory status in Type 2 diabetes patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2011;38:894-901.
52. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes* 2003;52:812-817.
53. Wang X, Bao W, Liu J, Ouyang YY, Wang D, Rong S, Xiao X, Shan ZL, Zhang Y, Yao P, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2013;36:166-175.
54. Keane KN, Cruzat VF, Carlessi R, de Bittencourt PI Jr, Newsholme P. Molecular events linking oxidative stress and inflammation to insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:181643.
55. Bernabe E, Marcenes W, Hernandez CR, Bailey J, Abreu LG, Alipour V, Amini S, Arabloo J, Arefi Z, Arora A, et al. Global, regional, and national levels and trends in burden of oral conditions. From 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease. *J Dent Res* 2020; 99:362-373.
56. Alawaji YN, Alshammari A, Mostafa N, Carvalho RM, Aleksejuniene J. Periodontal disease prevalence, extent, and risk associations in untreated individuals. *Clin Exp Dent Res* 2022;8:380-394.
57. Dye BA. Global periodontal disease epidemiology. *Periodontology* 2000. 2012;58:10-25.
58. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)* 2017;11:72-80.
59. Demmer RT, Jacobs DR Jr, Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care* 2008;31:1373-1379.
60. Bertoni AG, Burke GL, Owusu JA, Carnethon MR, Vaidya D, Barr RG, Jenny NS, Ouyang P, Rotter JI. Inflammation and the incidence of type 2 diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2010;33:804-810.
61. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53:693-700.
62. Koloverou E, Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Chrysohoou C, Tousoulis D, Stefanadis D, Pitsavos C. Single and combined effects of inflammatory markers on 10-year diabetes incidence: The mediating role of adiposity-results from the ATTICA cohort study. *ATTICA Study Group. Diabetes Metab Res Rev* 2018;34. doi: 10.1002/dmrr.2939.
63. Chen YL, Qiao YC, Pan YH, Xu Y, Huang YC, Wang YH, Geng LJ, Zhao HL, Zhang XX. Correlation between serum interleukin-6 level and type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine* 2017;94:14-20.
64. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett PH, Genco R, Knowler WC. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:27-32.
65. Koche T, König J, Borgnakke WS, Pink C, Meisel P. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontol* 2000. 2018;78:59-97.
66. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-334.

67. Alasqah M, Mokeem S, Alrahlah A, Al-Hamoudi N, Abduljabbar T, Akram Z, Vohra F, Fawad Javed F. Periodontal parameters in prediabetes, type 2 diabetes mellitus, and non-diabetic patients. *Braz Oral Res* 2018;6;32:e81.
68. Febres F, Pereira JM, Tamayo MA, Arias E, Palacios A, Colán J. Detección del riesgo cardiovascular en la diabetes, usando como marcador de riesgo la hipertensión arterial. una importante opción en la prevención cardiovascular. Resumen del XVIII congreso SVEM. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2017;15:130-163.
69. Jin Y, Wu Y, Wang W, Tian J. Effects of prediabetes mellitus alone or plus hypertension on subsequent occurrence of cardiovascular disease and diabetes mellitus: longitudinal study. *Hypertension* 2015;65:525-530.
70. Henry P, Thomas F, Benetos A, Guize L. Impaired fasting glucose, blood pressure and cardiovascular disease mortality. *Hypertension* 2002;40:458-463.
71. Hubbard D, Colantonio LD, Tanner RM, Carson AP, Sakhuja S, Jaeger BC, Carey RM, Cohen LP, Shimbo D, Butler M, et al. Prediabetes and risk for cardiovascular disease by hypertension status in black adults: The Jackson Heart Study. *Diabetes Care* 2019;42:2322-2329.
72. Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:421-427.
73. Peng Ch, Yang YS, Chan KC, Kornelius E, Chiou JY, Chien-Ning Huang CN. Periodontal treatment and the risks of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Intern Med* 2017;56:1015-1021
74. Dick SA, Epelman S. Chronic heart failure and inflammation: what do we really know? *Circ Res* 2016;119:159-176.
75. Lobo MG, Schmidt MM, Lopes RD, Dipp T, Feijó IP, Schmidt KES, Gazeta CA, Azeredo ML, Markoski M, Pellanda LC, et al. Treating periodontal disease in patients with myocardial infarction: a randomized clinical trial. *Eur J Intern Med* 2020;71:76-80.
76. Xu S, Song M, Xiong Y, Liu X, He Y, Qin Z. The association between periodontal disease and the risk of myocardial infarction: a pooled analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:50. doi: 10.1186/s12872-017-0480-y.
77. Wojtkowska A, Zapolski T, Wysokińska-Miszczyk J, Wysokiński AP. The inflammation link between periodontal disease and coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: case-control study. *BMC Oral Health*. 2021;21:5. doi: 10.1186/s12903-020-01356-4.