

Porphyromonas gingivalis en fluido gingival de pacientes diabéticos tipo 2, y su relación con el control glucémico.

Porphyromonas gingivalis in gingival fluid from type 2 diabetic patients, and its relationship with glycemic control.

María Rosenda Britos,* Solange Sin,‡ Silvia Mercedes Ortega¶

RESUMEN

Introducción: El objetivo de esta investigación fue establecer la prevalencia de *Porphyromonas gingivalis* en pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2 y evaluar su relación con los estadios de periodontitis y la condición metabólica de la glucosa. **Material y métodos:** Participaron 50 pacientes de ambos sexos que cumplieron con los criterios de inclusión. El grado de enfermedad periodontal se definió de acuerdo a Papapanou y colaboradores. Se tomaron muestras de fluido gingival en dos sitios más profundos. *Porphyromonas gingivalis* se detectó por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La compensación metabólica se evaluó midiendo la hemoglobina glicosilada. **Resultados:** La distribución de los grados de periodontitis en función del control metabólico de la glucemia no presentó significancia estadística ($p = 0.8633$). De acuerdo a la metodología utilizada la prevalencia de *Porphyromonas gingivalis* en fluido gingival fue de 30%. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de *Porphyromonas gingivalis* y el control metabólico de glucemia ($p = 0.6997$). La presencia de *Porphyromonas gingivalis* en función de los grados de periodontitis no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.5188$). **Conclusión:** La prevalencia de *Porphyromonas gingivalis* no influye en la diabetes mellitus tipo 2, asimismo el control metabólico de la glucosa y la presencia de enfermedad periodontal se comportan de manera independiente.

Palabras clave: *Porphyromonas gingivalis*, diabetes mellitus, control metabólico.

ABSTRACT

Introduction: The objective of this research was to establish the prevalence of *Porphyromonas gingivalis* in patients suffering from type 2 diabetes mellitus and to evaluate its relationship with the stages of periodontitis and the metabolic condition of glucose. **Material and methods:** 50 patients of both sexes who met the inclusion criteria participated. The degree of periodontal disease was defined according to Papapanou et al. gingival fluid samples were taken at two deeper sites. *Porphyromonas gingivalis* was detected by polymerase chain reaction (PCR). Metabolic compensation was assessed by measuring glycosylated hemoglobin. **Results:** The distribution of the degrees of periodontitis as a function of the metabolic control of glycemia did not present statistical significance ($p = 0.8633$). According to the methodology used, the prevalence of *Porphyromonas gingivalis* in gingival fluid was 30%. No statistically significant differences were found between the presence of *Porphyromonas gingivalis* and metabolic glycemic control ($p = 0.6997$). The presence of *Porphyromonas gingivalis* as a function of the degree of Periodontitis did not present statistically significant differences ($p = 0.5188$). **Conclusion:** The prevalence of *Porphyromonas gingivalis* does not influence type 2 Diabetes Mellitus, likewise the metabolic control of glucose and the presence of periodontal disease behave independently.

Keywords: *Porphyromonas gingivalis*, diabetes mellitus, metabolic control.

* Bioquímica. Magíster en Investigación en Ciencias de la Salud. Profesora adjunta Cátedra de Microbiología e Inmunología. Facultad de Odontología. Universidad Nacional del Nordeste. Corrientes-Argentina.

‡ Odontóloga. Tesista de Postgrado. Biotecnología Microbiana para la Innovación Alimentaria (BiMIA), Instituto de Modelado e Innovación Tecnológica (IMIT), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Facultad de Odontología. Universidad Nacional del Nordeste. Corrientes, Argentina.

¶ Doctora en Odontología. Biotecnología Microbiana para la Innovación Alimentaria (BiMIA), Instituto de Modelado e Innovación Tecnológica (IMIT), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Profesora Titular Cátedra de Microbiología e Inmunología. Facultad de Odontología. Universidad Nacional del Nordeste. Corrientes, Argentina.

Recibido: 24 de noviembre de 2021. Aceptado: 21 de febrero de 2022.

Citar como: Britos MR, Sin S, Ortega SM. *Porphyromonas gingivalis* en fluido gingival de pacientes diabéticos tipo 2, y su relación con el control glucémico. Rev ADM. 2022; 79 (2): 85-91. <https://dx.doi.org/10.35366/104743>



INTRODUCCIÓN

El estudio del «microbioma humano» adquirió relevancia en la última década y su importancia en el proceso de salud-enfermedad es cada vez más evidente.¹ Los seres humanos poseen un «microbioma oral dominado por bacterias anaerobias» que son cruciales para mantener la homeostasis en la cavidad oral. Sin embargo, algunas de estos microorganismos también han sido implicados en enfermedades como la enfermedad periodontal.^{2,3} La enfermedad periodontal: La periodontitis es una enfermedad multifactorial caracterizada por una respuesta inflamatoria desarrollada por el huésped frente a las bacterias del biofilm microbiano, sus productos y factores de virulencia.⁴ Estos factores tienen acceso al tejido conectivo y al torrente sanguíneo a través del epitelio dañado de la bolsa periodontal;⁵ la respuesta inmunológica se caracteriza por la presencia de inflamación gingival, desinserción de las fibras periodontales y resorción de la porción coronal del hueso alveolar de soporte.⁶ La periodontitis es más frecuente y más prevalente en adultos a partir de los 35 años. El proceso inflamatorio crónico localizado en la cavidad oral puede activar y exacerbar la respuesta inmunoinflamatoria del huésped a nivel local y sistémico.⁷ La enfermedad periodontal (EP) se consideraría un factor de riesgo en la patogénesis de numerosas enfermedades sistémicas, incluida la diabetes mellitus (DM).⁸

Diabetes mellitus: la DM es un trastorno de tipo endocrino en el que existe una incapacidad de las células del organismo para utilizar la glucosa, caracterizada por una hiperglucemia como consecuencia de un defecto en la secreción, acción de la insulina o ambas condiciones.^{9,10}

La Asociación Americana de Diabetes, 2019,¹¹ con base en la etiología de la diabetes, reconoce cuatro tipos: DM tipo 1, DM tipo 2, DM gestacional y otros tipos específicos (diabetes secundarias al consumo de fármacos, a enfermedades que afectan al páncreas, a endocrinopatías, a infecciones, a trastornos genéticos, etcétera). En la actualidad existe evidencia consistente para señalar que los procesos inflamatorios pueden desempeñar un papel intermediario crítico en su patogénesis. La periodontitis ha sido reconocida como la sexta complicación asociada a DM.¹² Entre los parámetros de laboratorio utilizados para el control de estos pacientes disponemos del dosaje de HbA1c (hemoglobina glicosilada). El valor de este metabolito refleja los niveles de glucosa en suero durante 120 días y es una medida del control glucémico. Entre los objetivos para lograr un control glucémico satisfactorio en pacientes con DM tipo 2 se incluye un valor de HbA1c < 7.0%, en pacientes menores de 60 años de reciente

diagnóstico y sin comorbilidades importantes, se puede considerar una meta de 6.5% y en el adulto mayor con deterioro funcional importante y/o comorbilidades que limitan la expectativa de vida, se puede considerar una meta de HbA1c hasta 8.0%.^{13,14}

Mecanismos que vinculan la periodontitis con la DM: las bacterias Gram negativas presentes en el surco gingival y sus antígenos, como lipopolisacáridos, enzimas y toxinas, inducen una respuesta inflamatoria a nivel local y la producción de mediadores proinflamatorios como interleucinas (IL), IL-1 β , IL-6, prostaglandinas (PG), PGE2, factor de necrosis tumoral TNF- α , ligando de receptor activador para el factor nuclear NF κ B (RANKL), proteína C reactiva, metaloproteinasas de la matriz (MMP) como la MMP-8, MMP-9 y MMP-13. Actualmente se plantea la hipótesis de que la periodontitis, aun siendo una infección localizada, propiciaría el establecimiento o exacerbación de un estado proinflamatorio sistémico, y de resistencia a la insulina (RI), considerando a estos pacientes con afectación periodontal como pacientes sistémicamente comprometidos.¹⁵ El eslabón que une a la enfermedad periodontal y otras enfermedades sistémicas es la inflamación crónica. La DM y la periodontitis son enfermedades crónicas, ambas comparten una evolución compleja y entre ellas se constituye una relación bidireccional. La incidencia y progresión de la periodontitis está relacionada a un inadecuado control glucémico en pacientes con diabetes.^{16,17}

Porphyromonas gingivalis y su relación con el control glucémico: en la variada ecología microbiana subgingival, algunas especies bacterianas como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella spp.*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* se asocian al desarrollo y progreso de la enfermedad periodontal.⁵ *P. gingivalis* (*Porphyromonas gingivalis*) es uno de los agentes etiológicos más relevantes en la periodontitis. Posee factores de virulencia que causan la destrucción de los tejidos periodontales, ya sea directa o indirectamente mediante la modulación de la respuesta inflamatoria.¹⁸ Puede colonizar e invadir los tejidos y es considerada pieza clave en la transformación de un biofilm dental benigno en una comunidad microbiana patógena al perturbar la inmunidad del huésped y prosperar en condiciones disbióticas.¹⁹ Propicia el desarrollo de una respuesta inflamatoria crónica y contribuye con los procesos de destrucción de tejido periodontal y hueso alveolar. Es uno de los microorganismos patobiontes²⁰ mejor documentados, y el conocimiento actual sobre su mecanismo de infección y factores de virulencia confirman su papel como un componente clave en la periodontitis crónica.²¹

Entre sus factores de virulencia *P. gingivalis* posee vesículas en la membrana externa que le permiten la liberación de enzimas al exterior, los que adquieren gran relevancia en la patogenia y progresión de la enfermedad periodontal. Seyama y colaboradores²² demostraron en un estudio realizado en modelo murino que las vesículas de membrana de *P. gingivalis* estaban equipadas con gingipaínas, proteasas que podrían trascolar mediante la circulación sistémica hasta el hígado, alterando el metabolismo de la glucosa contribuyendo a una hiperglucemia sostenida en sangre. Asimismo, Tian y su equipo²³ demostraron en un estudio realizado en ratones que la biosíntesis de BCAA (aminoácidos de cadena ramificada) por parte de *P. gingivalis* desempeña un papel crucial en el desarrollo de resistencia a la insulina, ya que un aumento sérico de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) es un rasgo característico de la resistencia a la insulina.²⁴ Estudios de grandes cohortes evidenciaron valores elevados de BCAA y aminoácidos aromáticos, significativamente asociados con la aparición futura de diabetes²⁵ y enfermedades cardiovasculares.²⁶ Takamura y colaboradores²⁷ demostraron que *P. gingivalis* puede internalizarse y llegar a las células hepáticas HepG2 y a través de sus gingipaínas inhibir la fosforilación y translocación de FoxO1 (factor de transcripción). Este factor interacciona con elementos de respuesta a insulina situados en los promotores de numerosos genes como los que codifican la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, la principal enzima reguladora de la gluconeogénesis y la glucosa 6 fosfatasa (G6P-asa). En virtud a lo expuesto y considerando que la presencia de *P. gingivalis* predispone a la producción de sustancias inflamatorias como respuesta inmunológica del huésped y ello conlleva a un mal control metabólico de la glucemia, el objetivo de esta investigación fue establecer la prevalencia de *P. gingivalis* en pacientes que padecen DM tipo 2 y evaluar si existe relación entre la presencia de dicho microorganismo, los estadios de periodontitis y la condición metabólica del paciente respecto de la glucosa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: se trata de un estudio de tipo descriptivo trasversal, que se llevó a cabo en el Laboratorio de Investigaciones Científicas de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional del Nordeste.

Consideraciones éticas: cada participante fue informado sobre su participación en el proyecto y firmó el consentimiento informado aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional del Nordeste. Resolución: 245/16 C.D.

Población: se seleccionaron 50 pacientes de ambos sexos, entre 20 y 75 años de edad.

Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.¹⁴ Los pacientes fueron diagnosticados por profesionales del Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición del Hospital J.R. Vidal de la ciudad de Corrientes, Argentina.

Criterios de exclusión: pacientes embarazadas, pacientes desdentados totales, pacientes que hayan recibido terapia antibiótica o terapia periodontal.

Examen clínico: se realizó el examen odontológico y odontograma para evaluar la presencia de periodontitis. Para clasificar la periodontitis se utilizaron los criterios de Papapanou y colaboradores²⁸ grado I: pérdida de inserción clínica 1 a 2 mm, pérdida del tercio coronal < 15%, sin pérdida de piezas dentarias; grado II: pérdida de inserción clínica 3 a 4 mm, pérdida del tercio coronal entre 15 y 33%, sin pérdida de piezas dentarias; grado III: pérdida de inserción \geq 5 mm, pérdida coronal hasta la mitad del tercio y de raíz y más allá, piezas dentarias perdidas \leq 4; grado IV: pérdida de inserción > 5 mm, pérdida coronal hasta la mitad del tercio y de raíz y más allá, piezas dentarias perdidas \geq cinco.

Se evaluó la presencia de biopelícula dental, para obtener el índice de O'Leary y evaluar las prácticas de higiene.

Toma de muestra de fluido gingival: la inspección clínica odontológica y la prueba de sondaje fue realizada por un solo operador. En cada paciente se seleccionaron dos sitios de muestreo, los que marcaron mayor profundidad de sondaje, uno en la arcada superior y otro en la arcada inferior. La zona se aisló con algodón, se removió la biopelícula supragingival con torunda de algodón estéril. Se introdujeron puntas de papel absorbente en el surco gingival del sitio elegido durante 60 segundos, se colocaron en tubos Eppendorf y se transportaron bajo refrigeración, almacenándose a -20 °C hasta su procesamiento. La de-

Tabla 1: Distribución del grado de periodontitis según sexo.

Variables	Femenino n (%)	Masculino n (%)	p
Grado 0	15 (54)	13 (46)	0.8427*
Grado I	6 (12)	6 (12)	
Grado II	3 (75)	1 (15)	
Grado III	3 (25)	3 (25)	

* χ^2 Pearson.

Tabla 2: Relación entre los grados de periodontitis y el control metabólico de la glucosa.

Variables	HbA1c < 7.0% (buen control metabólico), n (%)	HbA1c > 6.9% (mal control metabólico), n (%)
Grado 0	11 (61)	17 (53)
Grado I	5 (28)	7 (22)
Grado II	0 (0)	4 (13)
Grado III	2 (11)	4 (13)
Total	18 (36)	32 (64)
P	0.8633*	

* χ^2 Pearson.

tección de *P. gingivalis* se realizó por PCR de punto final. Se utilizaron los cebadores descritos en el protocolo de PCR de acuerdo con Quintero y colaboradores,²⁹ cuya banda se visualiza a 197 pares de bases (pb).

Dosaje hemoglobina glicosilada (HbA1c): para evaluar el grado de compensación metabólica de los pacientes se utilizó sangre entera más EDTA. Las muestras se tomaron por punción venosa, y se midieron los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) por el método de inhibición inmunoturbidimétrica (Wiener Lab, Argentina).

Análisis estadístico: en el análisis estadístico se empleó la prueba de independencia mediante el estadístico χ^2 con 5% de significancia a fin de comprobar si existe relación entre las frecuencias con que se presentan los valores de las variables cualitativas. El análisis estadístico fue realizado mediante el Software InfoStat 2019 (Di Rienzo).

RESULTADOS

La muestra estuvo constituida por un total de 50 pacientes de ambos géneros con diagnóstico confirmado de diabetes mellitus tipo 2. Las edades de los pacientes estudiados oscilaron entre 24 y 66 años, con un promedio de 52.12 años y una desviación estándar de 8.95 años. La frecuencia relativa de la distribución de los pacientes por sexo fue de 54% para el sexo femenino y de 47% para el sexo masculino. La distribución de los indicadores periodontales según el sexo se detalla en la *Tabla 1*. En el análisis de la distribución de los grados de periodontitis en función del control metabólico de la glucemia no se encontró significancia estadística *Tabla 2*.

De acuerdo a la metodología utilizada para la detección de *P. gingivalis* en muestras de fluido gingival se obtuvo una prevalencia de 30%. En la *Tabla 3* se describe la distribución de *P. gingivalis* de acuerdo al control metabólico de glucosa. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de *P. gingivalis* y el control metabólico de la glucemia. La presencia de *P. gingivalis* en función de los grados de periodontitis no mostró diferencias estadísticamente significativas (*Tabla 4*).

En el análisis entre la distribución de *P. gingivalis* en relación a la presencia o ausencia de periodontitis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.7091$).

DISCUSIÓN

Los efectos perjudiciales de la periodontitis en la DM se explican posiblemente por el aumento de los niveles de mediadores proinflamatorios sistémicos, y la presencia de *P. gingivalis* podría exacerbar el estado de resistencia a la insulina. El promedio de edad de los individuos estudiados (52.12 años) coincide con Rojo Bottello y colaboradores,³⁰ quienes mencionan que la mayor frecuencia de periodontitis se encuentra en el rango de edad de 30-90 años; estos investigadores hallaron un mayor porcentaje de periodontitis en el género femenino. Por nuestra parte, encontramos mayor prevalencia en el sexo masculino. En cuanto al género Sandín y colegas señalan que la diabetes afecta de diferente manera a hombres y mujeres. Asimismo, Rohlf y colaboradores³¹ alegan que la salud entre hombres y mujeres es dispar porque existen diferentes factores biológicos que influyen en la salud y en los riesgos de padecer la enfermedad, y se deben tener en cuenta factores sociobiológicos, como

Tabla 3: Prevalencia de *P. gingivalis* según control metabólico de glucemia.

Variables	HbA1c < 7.0% (buen control metabólico), n (%)	HbA1c > 6.9% (mal control metabólico), n (%)	p
PCR detectable	6 (40)	9 (60)	0,6997*
PCR no detectable	12 (34)	23 (66)	

* χ^2 Pearson.

Tabla 4: Relación entre la presencia de *P. gingivalis* y los grados de periodontitis.

Variables	PCR detectable n (%)	PCR no detectable n (%)
Grado 0	9 (60)	19 (54)
Grado I	2 (14)	10 (29)
Grado II	1 (6)	3 (8)
Grado III	3 (20)	3 (8)
p	0.5188*	

* χ^2 Pearson.

los roles ocupacionales y familiares, que condicionan la vulnerabilidad de uno y otro sexo al desarrollo de enfermedades. Sandín y su equipo³² proponen que factores de riesgo de obesidad y sedentarismo, así como la clase social baja, predisponen al género femenino a sufrir de diabetes y señala que la enfermedad es diagnosticada de forma tardía en las mujeres. En cambio, en este estudio no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de diabetes mellitus por género. La coexistencia de la periodontitis y la diabetes mellitus ha sido ampliamente estudiada y la relación entre estas dos condiciones se evidencia en periodos de descontrol metabólico en los que la inflamación periodontal se agrava produciendo una profundización de las bolsas. Agarwal y colaboradores³³ manifiestan que la diabetes no sólo predispone al individuo a la enfermedad bucal, sino que la periodontitis una vez establecida exacerba la diabetes y empeora el control de la glucemia, factor clave en la modulación de la periodontitis y la respuesta reparativa del tejido. Cordovez Ceron y colegas³⁴ en una muestra de 47 pacientes diabéticos observaron una prevalencia de periodontitis de 100%, con una mayor frecuencia de periodontitis moderada 46.8%. En este estudio se halló que sólo 44% de los pacientes presentaron algún grado de periodontitis con un predominio de la forma moderada coincidiendo con dicho autor. Los pacientes con diabetes tienen un alto riesgo de desarrollar periodontitis,^{35,36} y aquellos con HbA1c elevada tienen una prevalencia significativamente mayor; por su parte los procesos infecciosos influyen de manera negativa en el control glucémico.^{37,38} Sin embargo, en este trabajo no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los valores de HbA1c y el grado de periodontitis.

Choi y colaboradores³⁹ y Makiura y colegas⁴⁰ reportaron que la presencia y la persistencia de *P. gingivalis* en pacientes con periodontitis y diabetes mellitus afectaban el control metabólico mientras que la eliminación de este microorganismo mejoraba significativamente el control glucémico. Ramos y su equipo⁴¹ en un estudio realizado en una muestra de 20 pacientes diabéticos con cuadros de periodontitis, siendo la mayoría de periodontitis leve (85%), periodontitis moderada (15%) y periodontitis severa (5%) y con un control glicémico entre bueno y regular, observaron mayor presencia de *P. gingivalis* en pacientes con periodontitis moderada a severa, que tuvieron un control glicémico regular. En este trabajo hallamos pacientes sin periodontitis, grado I, grado II y grado III y predominó una HbA1c \geq 7% sin hallar diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de detección de *P. gingivalis* y el grado de compensación metabólica de la glucemia. Los resultados obtenidos en esta investigación de naturaleza descriptiva se acotan a una muestra pequeña de pacientes diabéticos. Por lo tanto, consideramos pertinente continuar trabajando en esta línea y realizar nuevas investigaciones en el ámbito de la relación diabetes-periodontitis y prevalencia de *P. gingivalis* con un tamaño de muestra mayor, lo que nos permitirá establecer comparaciones y obtener más conclusiones sobre el estado periodontal, presencia de *P. gingivalis* y control metabólico de los pacientes que padecen diabetes tipo 2.

CONCLUSIÓN

Dentro de las limitaciones del presente estudio podemos concluir que la prevalencia de *P. gingivalis* no tiene una influencia significativa la diabetes tipo 2, así como la relación entre el control metabólico de la glucosa y la presencia de enfermedad periodontal se comportan de manera independiente.

AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición del Hospital José Ramón Vidal de la ciudad de Corrientes, Argentina y a la «Secretaría General de Ciencia y Técnica Universidad Nacional del Nordeste».

REFERENCIAS

1. Kilian M, Chapple ILC, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AML. The oral microbiome—an update for oral healthcare professionals. *British Dental J.* 2016; 221 (10): 657-666. Available in: <https://www.nature.com/articles/sj.bdj.2016.865.pdf>

2. Devine DA, Marsh PD, Meade J. Modulation of host responses by oral comensal bacteria. *J Oral Microbiol.* 2015; 7: 26941. Available in: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3402/jom.v7.26941>
3. Takahashi N. Oral microbiome metabolism: from «who are they?» to «what are they doing?» *J Dent Res.* 2015; 94 (12): 1628-1637.
4. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol.* 1992; 63 (4 Suppl): 322-331.
5. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontology* 2000. 2005; 38: 135-187.
6. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999; 4: 1-6. Available in: <http://www.joponline.org/doi/pdf/10.../annals.1999.4.1.1>
7. Calsina GG, Simó SO. Diabetes y enfermedad periodontal. *FMC.* 2017; 24 (2): 64-9. Disponible en: <http://residen-ciamflapaz.com/Articulos%20Residencia%2017/87%20Diabetes%20y%20enfermedad%20periodontal.pdf>
8. Arana MC, Florencio OL, Sevillano JM, Morales PC, Serrano OI, Hernández TM et al. Diabetes and periodontal diseases: an established two-way relationship. *J Diabetes Mellitus.* 2016; 6 (04): 209-229. Available in: http://file.scirp.org/pdf/JDM_2016091313385917.pdf
9. Moreno FJM. Asociación entre la diabetes mellitus descontrolada y la progresión de la periodontitis: Revisión bibliográfica. Depósito de investigación Universidad de Sevilla. 2017. Disponible en: <https://idus.us.es/handle/11441/65095>
10. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes.* 2018; 42: S10-S15. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650080/>
11. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. *Rev ALAD.* 2019. Disponible en: https://revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
12. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Byrd-Holt D. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care.* 1998; 21 (4): 518-524. Available in: https://www.researchgate.net/profile/Katherine_Flegal/publication/13709843_Prevalence_of_Diabetes_Impaired_Fasting_Glucose_and_Impaired_Glucose_Tolerance_in_US_A
13. Loe H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993; 16 (1): 329-334. Available in: https://www.academia.edu/2215442/Periodontal_disease_the_sixth_complication_of_diabetes_mellitus?auto=citations&from=cover_page
14. De'Marziani G, Elbert AE. Hemoglobina glicada (HbA_{1c}). Utilidad y limitaciones en pacientes con enfermedad renal crónica. *Rev Nefrol Diál Traspl.* 2018; 38 (1): 65-83. Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/300>
15. Britos MR, Sin CS, Ortega SM. Enfermedad periodontal y su implicancia en la diabetes mellitus: revisión de la literatura. *Rev Ateneo Argent Odontol.* 2019; 60 (1): 33-40. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1119529>
16. Torres-López M, Díaz-Álvarez M. La diabetes mellitus y su vinculación en la etiología y patogenia de la enfermedad periodontal. *Cac Méd Espirit.* 2007; (2): 14. Disponible en: <http://revgmspirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/794>
17. Jaramillo Echeverri A. Asociación entre síndrome metabólico y enfermedad periodontal en personas que asisten a 5 instituciones de salud en Cali, Medellín y Bogotá. [Internet]. Montevideo, Uruguay: Universidad de la República 2017; [recurso electrónico] (Doctoral dissertation). Disponible en: <http://bibliotecadigital.univalle.edu.co/bitstream/1089>
18. How KY, Song KP, Chan KG. *Porphyromonas gingivalis*: an overview of periodontopathic pathogen below the gum line. *Front Microbiol.* 2016; 7: 53. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903954/> doi.org/10.3389/fmicb.2016.00053
19. Mulhall H, Huck O, Amar S. *Porphyromonas gingivalis*, a long-range pathogen: systemic impact and therapeutic implications. *Microorganisms.* 2020; 8 (6): 869. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7357039/>
20. Moreno del Castillo MC, Valladares-García J, Halabe-Cherem J. Microbioma humano. *Rev Facultad de Medicina UNAM.* 2018; 61 (6): 7-19. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2018/un186b.pdf>
21. Rocha Leon VH, Nobre dos Santos Lima E, Montino Pimentel AC, Mares de Miranda P, Carvalho Filho C, Castro Trindade S, Tosta Xavier M. *Porphyromona gingivalis* and chronic periodontitis recent advances. *Rev Bahiana Odontol.* 2016; 7 (2): 147-154. Available in: <https://www5.bahiana.edu.br/index.php/odontologia/article/view/885/633> doi: 10.17267/2238-2720revbahianaodonto.v7i2.885.
22. Seyama M, Yoshida K, Yoshida K, Fujiwara N, Ono K, Eguchi T, Uchibe K. Outer membrane vesicles of *Porphyromonas gingivalis* attenuate insulin sensitivity by delivering gingipains to the liver. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020; 1866 (6): 165731 D Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32088316/>
23. Tian J, Liu C, Zheng X, Jia X, Peng X, Yang R, Zhou X, Xu X. *Porphyromonas gingivalis* induces insulin resistance by increasing BCAA levels in mice. *J Dent Res.* 2020; 99 (7): 839-846. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176550/> doi: 10.1177/0022034520911037
24. Yang R, Dong J, Zhao H, Li H, Guo H, Wang S et al. Association of branched-chain amino acids with carotid intima-media thickness and coronary artery disease risk factors. *PLoS One.* 2014; 9 (6): e99598. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4049830/>
25. Ruiz-Canela M, Toledo E, Clish CB, Hruby A, Liang L, Salas-Salvado J et al. Plasma branched-chain amino acids and incident cardiovascular disease in the PREDIMED Trial. *Clin Chem.* 2016; 62: 582-592. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26888892/>
26. Yang RY, Wang SM, Sun L, Liu JM, Li HX, Sui XF et al. Association of branched-chain amino acids with coronary artery disease: a matched-pair case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015; 25: 937-942. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231617/>
27. Takamura H, Yoshida K, Okamura H, Fujiwara N, Ozaki K. *Porphyromonas gingivalis* attenuates the insulin-induced phosphorylation and translocation of forkhead box protein O1 in human hepatocytes. *Arch Oral Biol.* 2016; 69: 19-24. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27214121/>
28. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH 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 Clin Periodontol.* 2018; 45 (Suppl 20): 162-170. Available in: <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/JPER.17-0721>
29. Quintero AJ, Prada P, Inostroza CM, Chaparro A, Sanz AF, Ramírez VL, Morales HC. Presencia de *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* y *Aggregatibacter*

- actinomycescomitans* en el biofilm subgingival de pacientes diabéticos tipo 2: estudio transversal. Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral. 2011; 4: 54-58. Disponible en: www.scielo.cl/pdf/piro/v4n2/art03.pdf
30. Rojo BNR, Flores EA, Arcos CM. Prevalencia, severidad y extensión de periodontitis crónica. Rev Odont Mex. 2011; 15 (1): 31-39. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-199X2011000100006&lng=es
 31. Rohlfs I, Borrell C, Fonseca M. Género, desigualdades y salud pública: conocimientos y desconocimientos. Gac Sanit. 2000; 14 (Supl. 3): 60-71. <https://www.gacetasanitaria.org/es-vol-14-num-s3-sumario-X0213911100X80547>
 32. Sandín M, Espeltb A, Escolar-Pujol A, Arriola I, Larrañaga I. Desigualdades de género y diabetes mellitus tipo 2: La importancia de la diferencia. Av Diabetol. 2011; 27 (3): 78-87. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-avances-diabetologia-326-sumario-vol-27-num-3>
 33. Agarwal R, Baid R. Periodontitis and diabetes: a bidirectional, cyclical relationship - A brief review. Acta Med Int. 2017; 4: 46-49. Available in: <https://www.actamedicainternacional.com/text.asp?2017/4/2/46/217262>
 34. Cordovez CAG. Prevalencia de periodontitis y su grado de severidad en pacientes del grupo de diabéticos del Hospital Vozandes Quito. COBUEC 2018. Disponible en: <https://www.bibliotecasdelecuador.com/Record/ir-:33000-8440>
 35. Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 11: CD004714.21. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6486035/>
 36. Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic re-view and meta-analysis. Diabetes Care. 2010; 33: 421-427. Available in: doi: 10.2337/dc09-1378.
 37. Demmer RT, Squillaro A, Papapanou PN et al. Periodontal infection, systemic inflammation, and insulin resistance: results from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. Diabetes Care 2012; 35: 2235-2242. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22837370/>
 38. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest. 2006; 116: 1793-1801. Available in: <https://doi.org/10.1172/JCI29069>
 39. Choi YH, McKeown RE, Mayer-Davis EJ, Liese AD, Song KB, Merchant AT. Serum C-reactive protein and immunoglobulin G antibodies to periodontal pathogens may be effect modifiers of periodontitis and hyperglycemia. J Periodontol. 2014; 85 (9): 1172-1181. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24410292/>
 40. Makiura N, Ojima M, Kou Y, Furuta N, Okahashi N, Shizukuishi S et al. Relationship of *Porphyromonas gingivalis* with glycemic level in patients with type 2 diabetes following periodontal treatment. Oral Microbiol Immunol. 2008; 23: 348-351. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18582336/>
 41. Ramos PD, Churata ODE, Paccori GE, Malpartida PK, Cuentas RA, Arbañil HH et al. Presencia de bacilos negro pigmentantes en bolsas periodontales de pacientes diabéticos tipo 2 y su relación con el control glucémico. Revista Estomatológica Herediana 2017; 27(1): 30-38. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/reh/v27n1/a05v27n1.pdf>

Conflicto de intereses: No existen conflicto de intereses.

Aspectos éticos: Aprobación de ética: El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional del Nordeste de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki. Cada participante fue informado sobre su participación en el proyecto y firmó el consentimiento informado aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional del Nordeste. Resolución: 245/16 C.D.

Financiamiento: Financiamiento de la «Secretaría General de Ciencia y Técnica Universidad Nacional del Nordeste».

Correspondencia:

María Rosenda Britos

E-mail: mariarosendab@gmail.com