

ARTÍCULO ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.14482/sun.37.1.616.46>

Factores influyentes en pacientes con periodontitis y diabetes mellitus tipo II

Influential Factors in Patients with Periodontitis and Diabetes Mellitus Type II

FERNANDO VIAÑA BERMÚDEZ¹, ANA MARÍA ERAZO CORONADO²,
NATALIA CRESCENTE PERTÚZ³, AMNA MUSTAFA AWADALLAH³,
CAROLINA RUGELES ESTUPIÑÁN³

¹ Odontólogo, periodoncista, Mg. Educación. Profesor asociado Universidad Metropolitana. Barranquilla (Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0795-0343>

² Odontóloga, endodoncista, Ph.D. Comunicación. Profesor asociado Universidad Metropolitana. Barranquilla (Colombia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6696-4107>

³ Odontóloga, periodoncista Universidad Metropolitana. Barranquilla (Colombia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9363-0615>

³ Odontóloga, periodoncista Universidad Metropolitana. Barranquilla (Colombia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6030-6875>

³ Odontóloga, periodoncista Universidad Metropolitana. Barranquilla (Colombia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4839-5358>

Correspondencia: Fernando Viaña. Calle 76 n.º 42-78. Barranquilla (Colombia). fviana@unimetro.edu.co.

RESUMEN

La enfermedad periodontal (EP) es un proceso multifactorial y progresivo que degenera en un tiempo determinado los tejidos alrededor de los dientes; esta se clasifica según su progresión en gingivitis y periodontitis, siendo la periodontitis la última y más agravante instancia de esta enfermedad. La diabetes es una enfermedad crónica e irreversible del metabolismo que afecta los niveles de azúcar del cuerpo; se clasifica en tipo I o insulino-dependiente (más común en personas jóvenes), tipo II o no insulino-dependiente (más común en personas adultas), y otra variedad conocida como diabetes gestacional (o del embarazo). Se cree que factores como estado socioeconómico, genética, tabaquismo y otras condiciones sistémicas tienen influencia en el control de la enfermedad periodontal y la diabetes, y se afirma que existe una relación bidireccional entre estas dos entidades. Este artículo de revisión pretende ser una herramienta de actualización para profesionales interesados en el tema. En la relación bidireccional que existe entre estas dos patologías hay una injerencia de ciertos factores como el tabaquismo; otras condiciones sistémicas como la obesidad y el embarazo; así como también algunas interacciones medicamentosas. La diabetes mellitus constituye un factor de riesgo para la periodontitis y, al mismo tiempo, el control metabólico de estos pacientes se hace difícil en presencia de periodontitis, poniendo de relieve no solo la relación entre estas dos entidades, sino la importancia de conocerla, con el fin de poder actuar dentro de un equipo interdisciplinario que conlleve a unos mejores resultados en salud para los pacientes afectados.

Palabras clave: enfermedad periodontal, diabetes tipo II.

ABSTRACT

Introduction: Periodontal disease is a multifactorial and progressive process that degenerates at a specific time the tissues around the teeth. This disease is classified according to its progression in gingivitis and periodontitis, being periodontitis the last and most aggravating instance of the disease. On the other hand, diabetes is a metabolic disorder that affects sugar levels in the body. Diabetes is classified as type I or insulin-dependent (more common in young people), type II or non-insulin-dependent (more common in adults) and another known variety like gestational diabetes (or pregnancy). It is believed that factors such as socioeconomic status, genetics, other systemic conditions, or influence of periodontal treatment, among others, are involved in the bidirectional relationship that exists between these two entities. This review article aims to be an updating tool for professionals interested in the subject.

Conclusions: The bidirectional relationship that exists between these two pathologies is an interference of certain factors such as smoking, other systemic conditions such as obesity and pregnancy, as well as some drug interactions. Diabetes Mellitus constitutes a risk factor for periodontitis. At the same time, the metabolic control of these patients becomes difficult in the presence of periodontitis, highlighting not only the relationship between these two diseases, but also the importance of knowing it to be able to act within an interdisciplinary team that leads to better health outcomes for affected patients.

Key words: periodontal disease, type II diabetes.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria de tipo bacteriano que ocasiona la pérdida de los tejidos soporte de los órganos dentarios, con la consecuente pérdida de estos. Existe un patrón de riesgo multifactorial que incluye la flora bacteriana, la edad, el tabaquismo, la diabetes mellitus, así como factores socioeconómicos y genéticos (1). La periodontitis y la diabetes mellitus tipo II (DM2) en los últimos años han sido considerado problemas de salud pública, comúnmente en poblaciones de bajos ingresos con poca o nula oportunidad de atención en salud bucal. Se ha demostrado que existe un mayor riesgo de periodontitis en pacientes con diabetes que en pacientes sanos (2). Sin embargo, se han realizado pocos estudios controlados que involucren el tratamiento periodontal básico en esta población limitada. La fase higiénica periodontal, que incluye la eliminación del cálculo supragingival y subgingival, ha demostrado detener la progresión de la periodontitis (3).

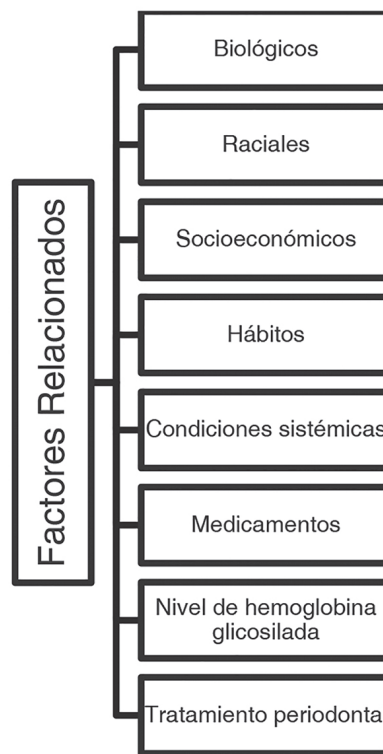
Es importante conocer a través de la evidencia científica cuáles factores influyen en la relación entre periodontitis y diabetes mellitus tipo II.

Esta revisión de literatura se realizó con las bases de datos PubMed, Ebscohost y Clinical Key, en el periodo comprendido entre 2014 y junio de 2018, y las palabras clave *diabetes mellitus tipo 2*, *tratamiento periodontal*, *enfermedad periodontal*.

Los resultados presentados a continuación constituyen la base de una investigación posterior que arroje evidencia científica sistemática sobre el tema en mención.

FACTORES INFLUYENTES EN LA RELACION ENTRE PERIODONTITIS Y DIABETES MELLITUS TIPO II

La relación entre periodontitis y diabetes mellitus tipo II se mira desde tres aristas: en primer lugar, la diabetes como factor de riesgo para el inicio y progresión de la periodontitis; en segundo lugar, considerando la periodontitis como un factor agravante del control glicémico y, finalmente, como la existencia de una relación bidireccional entre ambas. Teniendo en cuenta lo anterior, vale la pena conocer cuáles factores influyen para que se dé esta relación.



Fuente: elaboración propia.

Figura 1. Factores influyentes en la relación periodontitis - diabetes mellitus tipo II

Factores biológicos

En teoría, una de las mayores consecuencias de la enfermedad periodontal con diabetes tipo II puede demostrar una alteración del potencial patogénico de las bacterias periodontopatógenas o

bien una modificación de las características de la respuesta inflamatoria del huésped que puede contribuir a la descomposición de la homeostasis del periodonto (4). Entre la flora más sobresaliente se han encontrado niveles más altos de *T. denticola* y *T. forsythia* y niveles más bajos de *P. intermedia* en la placa subgingival de estos pacientes (5). En algunos estudios se ha demostrado una estrecha relación entre la diabetes y la periodontitis crónica; también, se ha demostrado previamente que *P. gingivalis* en su composición genética es un agente patógeno comúnmente relacionado con el daño tisular observado en pacientes con periodontitis diabética (6).

Un posible indicador inflamatorio de la periodontitis en pacientes con diabetes mellitus tipo II pueden ser los niveles de resistina presentes en el fluido crevicular (7).

Otros marcadores pueden ser los niveles altos de quemerina y de interleuquina-6, por lo que podría tratarse de marcadores proinflamatorios de la diabetes, de la enfermedad periodontal y los resultados de las terapias periodontales (8-12).

La visfatina en los niveles séricos y fluido crevicular podría considerarse como otro marcador inflamatorio (13), ya que se ha indicado la presencia de la visfatina (expresada por adipocitos y muestran resistencia a la insulina) en pacientes con diabetes mellitus tipo II y con enfermedad periodontal (14).

La expresión génica de la proteína leptina y visfatina tienen que ver en la patogenia de la periodontitis crónica de los pacientes con diabetes mellitus tipo II (15).

En estudios realizados tomando biopsias en pacientes diabéticos y sanos, para evaluar las células de Langerhans (células que tienen capacidad inmunológica), los hallazgos sugieren que dichas células pueden jugar un papel en el desarrollo de la gingivitis diabética, ya que se cree que el número de células de Langerhans es proporcional a la densidad de las células inflamatorias subepiteliales (16). Lo que quiere decir que estas aumentan su población con respecto a las células epiteliales como respuesta a la agresión, expresando enzimas que servirán como mensaje para que otras células, como por ejemplo, macrófagos, también hagan parte del proceso inflamatorio.

Por otra parte, en algunos estudios comparativos realizados para observar el comportamiento de este tipo de pacientes diabéticos ante los pacientes sanos han demostrado un mayor estrés oxidativo en la saliva, lo que conlleva a presentar alteraciones en su salud periodontal (17-19).

Trivedi y colaboradores (20) sugieren que el mecanismo compensatorio del cuerpo está parcialmente colapsado debido a la producción excesiva de radicales libres durante la periodontitis y no es capaz de hacer frente al aumento de la generación de radicales libres atribuible a la diabetes, empeorando así la situación y favoreciendo de tal manera el papel del estrés oxidativo.

En cuanto al activador del receptor sérico del factor nuclear-kb, el sistema de ligando (RANKL) / osteoprotegerina (OPG) en pacientes con periodontitis crónica y diabetes mellitus tipo II y sus cambios después de la intervención periodontal, se observó la tendencia cambiante en el sistema de RANKL / OPG en suero en estos pacientes, y fue similar a lo visto en pacientes con solo periodontitis crónica, pudiendo ser en estos últimos aún más pronunciado. La intervención periodontal mejoró de manera efectiva el metabolismo de la glucosa y cambió el sistema RANKL / OPG independientemente de los pacientes (21 - 24).

Costa y colaboradores (25) en un estudio experimental demostraron que las concentraciones salivales de matriz metaloproteinasa - 8 (MMP-8) y OPG se elevaron independientemente de la inflamación periodontal en pacientes con diabetes. Por lo tanto, la periodontitis y la diabetes son afecciones que pueden interferir con la expresión de la proteína y deben considerarse al usar saliva para el diagnóstico en estudios que deseen realizarse en estos pacientes.

Factores raciales

En un estudio realizado en pacientes asiáticos se demostró que los pacientes con periodontitis que ameritan cirugía dental tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes en el futuro dentro de los 2 años en comparación con los participantes con periodontitis que no requieren cirugía periodontal; este ha sido catalogado como el estudio más grande realizado en esa región relacionada con la temática (26).

Fernandes y colaboradores (27) desarrollaron un estudio en el estado de Carolina del Sur con una muestra de afroamericanos de Gullah con diabetes tipo II y esta exhibió una mayor prevalencia de enfermedad periodontal en comparación con otros afroamericanos, con y sin diabetes.

Otro estudio realizado al sur de Texas (USA) demostró que los hispanoamericanos con diabetes tipo II tenían mayor porcentaje de cálculos supragingival y subgingival, una mayor extensión y severidad de la destrucción periodontal y una mayor frecuencia de pérdida de dientes por periodontitis (28).

Factores socioeconómicos

En algunos estudios se ha comprobado que el factor socioeconómico también juega un rol importante, dado que se han establecido asociaciones entre el desarrollo de la enfermedad periodontal y el factor socioeconómico. Lo cual llevó a la realización de un estudio para comparar el estado de la salud periodontal y el factor socioeconómico en pacientes que presentan diabetes mellitus tipo II. Los resultados de los indicadores clínicos y radiológicos utilizados para este estudio arrojaron que las alteraciones periodontales aumentan en pacientes con diabetes mellitus tipo II mal controlados y que el bajo factor socioeconómico ayuda al aumento de la misma (29). Por el contrario, en un estudio realizado en China se determinó que los agravantes sociodemográficos de los pacientes que presentaban enfermedad periodontal crónica y diabetes mellitus tipo II eran residentes urbanos y tenían ingresos más altos, índice de masa corporal más alto y el peor estado de salud periodontal (5). Es decir, que el paradigma ampliamente aceptado sobre la asociación entre estas patologías estudiadas ha ido variando con el pasar del tiempo, ya que anteriormente se ha asociado la enfermedad periodontal a pacientes con pocas oportunidades de ingresos y a seguros médicos de calidad.

Factores relacionados con hábitos

El tabaquismo es otro factor que influye en el estado de inflamación de los tejidos periodontales en este tipo de pacientes. Se ha comprobado con estudios realizados a pacientes fumadores y no fumadores con diabetes mellitus tipo II que al compararlos con grupos de pacientes fumadores y no fumadores sanos, se presentaron resultados altamente significativos. Se llega a la conclusión de que el tabaquismo sí es un factor influyente en la inflamación de estos tejidos periodontales (30).

Factores relacionados a otras condiciones sistémicas

Condiciones como la edad, los hábitos de fumar, y especialmente la diabetes mellitus tipo II, se asociaron significativamente con la pérdida de inserción clínica (31). Mientras que hay autores que sugieren que la dislipidemia no influye en las condiciones periodontales con salud normal o con diabetes mellitus tipo II, se especula que la interacción entre fármacos reductores del colesterol y el amlodipino en pacientes con diabetes mellitus tipo II pueden llevar a la aparición de un agrandamiento gingival. Tal es el caso de un reporte en la India de una mujer de 60 años, quien llevaba tres años medicada con amlodipino y en su último año comenzó a consumir un medicamento para reducir la hipercolesterolemia. Durante ese periodo comenzó a presentar un agrandamiento, gingival, lo

cual obligó al médico especialista a sustituir el fármaco inicial. Se realizó un procedimiento receptivo para tratar el agrandamiento y durante el año de control de la paciente no hubo recidiva (32).

Estudios preclínicos también han demostrado la relación de la enfermedad periodontal crónica entre la condición de diabetes mellitus tipo II y/u obesidad por el hecho de presentar resistencia a la insulina en un grupo de ratas que simularon la obesidad humana (33).

En otro estudio en el cual se empleó una población dividida en dos grupos, mujeres en estado de embarazo con diabetes gestacional y mujeres en estado de embarazo sin diabetes gestacional, se llegó a la conclusión de que existe mayor daño tisular y periodontal en aquellas que padecían diabetes que en aquellas que no padecían la enfermedad (34).

Factores relacionados a medicamentos

Un aminobifosfonato como el alendronato ha sido utilizado comúnmente en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, pero en un ensayo aleatorizado se usó este medicamento en pacientes con diabetes mellitus tipo II y enfermedad periodontal, presentando esta última pérdida ósea marginal y se demostró una mejoría clínica y radiográfica en la cresta ósea (35).

Un tratamiento propuesto con suplementos de propóleos 400 mg una vez al día durante seis meses ha demostrado un beneficio antiinflamatorio, antimicrobiano, antioxidante y antidiabético que reduce los niveles de hemoglobina glicosilada y mejora la salud del periodonto en pacientes que presentan enfermedad periodontal y diabetes mellitus tipo II (36 - 38). Para el manejo de defectos infraóseos en pacientes con periodontitis crónica y diabetes mellitus tipo II se ha demostrado la eficacia de la aplicación subgingival local de gel de atorvastatina al 1.2 % y la mejoría de estos defectos (39 - 42).

Factores relacionados al nivel de hemoglobina glicosilada

En un estudio de cohorte retrospectivo se evaluó la influencia de la periodontitis en los cambios de los niveles de hemoglobina glicosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo II. Se encontró que el avance de la enfermedad periodontal se producía con el incremento de los niveles de hemoglobina glicosilada; lo cual quiere decir que con el mejoramiento del estado periodontal y eliminando los agentes infecciosos del periodonto pueden mejorar los niveles séricos de hemoglobina glicosilada en estos pacientes con diabetes mellitus tipo II (43,44).

Resultados similares se obtuvieron en los estudios realizados por Koromantzios (45), en los cuales el tratamiento periodontal no quirúrgico efectivo de los participantes con DM tipo II y periodontitis moderada a grave mejoró significativamente los niveles de hemoglobina glicosilada tanto en pacientes diabéticos como en pacientes sanos. Esto contrasta con los resultados obtenidos de un estudio realizado por Da Cruz (46), en el cual, posterior al tratamiento periodontal, no se encontraron mejorías en el nivel de glucosa en ayunas o en la hemoglobina glicosilada.

Factores relacionados al tratamiento periodontal

Ciertos estudios clínicos apoyan la efectividad del raspaje y alisado radicular en la mejora del control glucémico en pacientes con periodontitis crónica y diabetes mellitus tipo II (47). Esto contrasta con otro ensayo clínico en el cual la terapia básica periodontal en pacientes con diabetes mellitus tipo II controlados evidencian una mejoría en la salud periodontal, pero esto no es directamente proporcional a la salud sistémica del paciente ya que con el resultado de esta terapia no se observa cambios significativos a nivel sistémico (48).

La periodontitis suele asociarse significativamente con algunos polimorfismos del gen que codifica para la interleuquina - 1 (IL-1A y 1B), mientras que no se ha encontrado asociación entre la diabetes y los polimorfismos del gen para la IL-1A y -1B (49).

Por otro lado, en un estudio realizado por Correa y colaboradores (50), la terapia básica periodontal no quirúrgica fue efectiva en la reducción de los niveles de IL-1B, actividad de elastasa, y MMP-8 y -9 en grupos de pacientes con diabetes y enfermedad crónica periodontal grupos de control. Los pacientes con diabetes mellitus tipo II mostraron menos reducción solo en la actividad elastasa en sitios poco profundos en comparación con los controles. Esta reducción se asoció con la mejora de la terapia básica periodontal (50).

Estudiosos como Pradeep y colaboradores (51,52) realizaron un estudio en sesenta pacientes con diabetes y enfermedad periodontal en el cual emplearon un gel de aloe vera en conjunto con terapia básica periodontal, y como resultado obtuvieron una disminución en el índice de placa bacteriana, índice de sangrado y ganancia en el nivel de inserción clínica de los pacientes.

CONCLUSIONES

Luego de la revisión de la bibliografía relacionada con el tema se llegó a la conclusión de que en la relación bidireccional que existe entre estas dos patologías hay una injerencia de ciertos factores como el tabaquismo; otras condiciones sistémicas como la obesidad y el embarazo; así como también algunas interacciones medicamentosas.

Mientras existe controversia acerca de mejoras en los niveles de glucosa realizando una terapia básica periodontal en pacientes que padecen periodontitis, el odontólogo podría propender por mejorar la salud bucal de estos pacientes empleando coadyuvantes a la terapia básica periodontal.

REFERENCIAS

1. Struch F, Dau M, Schwahn C, Biffar R, Kocher T, Meisel P. Interleukin-1 Gene Polymorphism, Diabetes, and Periodontitis: Results From the Study of Health in Pomerania (SHIP). *J Periodontol*. 2008; 79:501-507.
2. Noack B, Aslanhan Z, Boué J, Petig C, Teige M, Schaper F, et al. Potential Association of Paraoxonase-1, Type 2 Diabetes Mellitus, and Periodontitis. *J Periodontol*. 2013; 84:614-623.
3. López NJ, Quintero A, Casanova PA, Martínez B. Routine prophylaxes every 3 months improves chronic periodontitis status in type 2 diabetes. *J Periodontol*. 2014; 232-40.
4. Ebersole JL, Holt SC, Hansard R, Novak MJ. Microbiologic and immunologic characteristics of periodontal disease in Hispanic Americans with type 2 diabetes. *J Periodontol*. 2008; 79:637-646.
5. Li C, Liu J, Tan L, Yu N, Lin L, Geng F et al. The Sociodemographic Characteristics, Periodontal Health Status, and Subgingival Microbiota of Patients with Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study in a Chinese Population. *J Periodontol*. 2013; 84:1058-1066.
6. Takeda M, Ojima M, Yoshioka H, Inaba H, Kogo M, Shizukuishi S et al. Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. *J Periodontol*. 2006; 77: 15-20.
7. Gokhale NH, Acharya AB, Patil VS, Trivedi DJ, Setty S, Thakur SL. Resistin levels in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol*. 2014; 85: 610-617.

8. Doğan ŞB, Ballı U, Dede FÖ, Sertoğlu E, Tazegül, K. Chemerin as a novel crevicular fluid marker of patients with periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2016; 87: 923-933.
9. Patnaik K, Pradeep AR, Nagpal K, Karvekar S, Singh P, Raju A. Human chemerin correlation in gingival crevicular fluid and tear fluid as markers of inflammation in chronic periodontitis and type-2 diabetes mellitus. *J Investig Clin Dent.* doi:10.1111/jicd.12181.
10. Duarte PM, Bezerra JP, Miranda TS, Feres M, Chambrone L, Shaddox LM. Local levels of inflammatory mediators in uncontrolled type 2 diabetic subjects with chronic periodontitis. *Clin Periodontol.* 2014; 41:11-18.
11. Kurtiş B, Develioğlu H, Taner IL, Baloş K, Tekin IO. IL-6 levels in gingival crevicular fluid (GCF) from patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), adult periodontitis and healthy subjects. *J Oral Sci.* 1999; 41:163-167.
12. Cole CM, Sundararaj KP, Leite RS et al. A trend of increase in periodontal interleukin-6 expression across patients with neither diabetes nor periodontal disease, patients with periodontal disease alone, and patients with both diseases. *J Periodontal Res.* 2008; 43:717-722
13. Wu Y, Chen L, Wei B, Luo K, Yan F. Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Visfatin Concentrations in Serum and Gingival Crevicular Fluid of Patients With Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Periodontol.* 2015; 86: 795-800.
14. Pradeep AR, Raghavendra NM, Sharma A, Patel SP, Raju A, Kathariya R et al. Association of serum and crevicular visfatin levels in periodontal health and disease with type 2 diabetes mellitus. *J periodontal.* 2012; 83: 629-634.
15. Ghallab NA, Amr EM, Shaker OG. Expression of Leptin and Visfatin in Gingival Tissues of Chronic Periodontitis with and Without Type 2 Diabetes Mellitus: A Study Using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Real-Time Polymerase Chain Reaction. *J Periodontol.* 2015; 86: 882-889.
16. Günhan M, Günhan O, Celasun B, Azal Ö, Bostanci H. Gingival Langerhans' cells in type I diabetes mellitus. *J periodontol* 1996; 67: 37-40.
17. Arana C, Moreno-Fernández AM, Gómez-Moreno G, Morales-Portillo C, Serrano-Olmedo I, de la Cuesta Mayor MC. Incremento de los parámetros de estrés oxidativo salival en pacientes con diabetes tipo 2: relación con la enfermedad periodontal. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición.* 2017; 64: 258-264.
18. Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. Metabolic syndrome and periodontitis: Is oxidative stress a common link? *J Dent Res.* 2009; 88:503-8.

19. Shapira L, Borinski R, Sela MN, Soskolne A. Superoxide formation and chemiluminescence of peripheral polymorphonuclear leukocytes in rapidly progressive periodontitis patients. *J Periodontol.* 1991; 18:44-8.
20. Trivedi S, Lal N, Mahdi AA, Mittal M, Singh B, Pandey S. Evaluation of antioxidant enzymes activity and malondialdehyde levels in patients with chronic periodontitis and diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2014; 85:713-720.
21. Xu JL, Meng HX, He L, Wang XE, Zhang L. The Effects of Initial Periodontal Therapy on the Serum Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand/Osteoprotegerin System in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Periodontitis. *J periodontal.* 2016; 87:303-311.
22. Santos VR, Lima JA, Gonçalves TE et al. Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand/ osteoprotegerin ratio in sites of chronic periodontitis of subjects with poorly and well-controlled type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2010; 81:1455- 1465.
23. Bostanci N, Saygan B, Emingil G, Atilla G, Belibasakis GN. Effect of periodontal treatment on receptor activator of NF- κ B ligand and osteoprotegerin levels and relative ratio in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* 2011; 38:428-433.
24. Duarte PM, Miranda TS, Lima JA et al. Expression of immune-inflammatory markers in sites of chronic periodontitis in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2012; 83:426-434.
25. Costa PP, Trevisan GL, Macedo GO, Palioto DB, Souza S L, Grisi MF et al. Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *J Periodontol.* 2010; 81:384-391.
26. Lin SY, Lin CL, Liu JH, Wang I, Hsu WH, Chen CJ et al. Association Between Periodontitis Needing Surgical Treatment and Subsequent Diabetes Risk: A Population-Based Cohort Study. *J Periodontol.* 2014; 85: 779-786.
27. Fernandes JK, Wiegand RE, Salinas CF, Grossi SG, Sanders JJ, Lopes-Virella MF et al. Periodontal disease status in Gullah African Americans with type 2 diabetes living in South Carolina. *J Periodontol.* 2009; 80: 1062-1068.
28. Novak MJ, Potter RM, Blodgett J, Ebersole JL. Periodontal disease in Hispanic Americans with type 2 diabetes. *J periodontal.* 2008; 79:629-636.
29. Javed F, Näsström K, Benchimol D, Altamash M, Klinge B, Engström PE. Comparison of periodontal and socioeconomic status between subjects with type 2 diabetes mellitus and non-diabetic controls. *Journal of periodontology.* 2007; 78(11): 2112-2119.

30. Javed F, Al-Kheraif AA, Salazar-Lazo K, Yanez-Fontenla V, Aldosary KM, Alshehri M et al. Periodontal Inflammatory Conditions among Smokers and Never-Smokers With and Without Type 2 Diabetes Mellitus. *J Periodontol.* 2015; 86:839-846.
31. Almeida Abdo J, Cirano FR, Casati MZ, Ribeiro FV, Giampaoli V, Viana Casarin RC et al. Influence of dyslipidemia and diabetes mellitus on chronic periodontal disease. *J Periodontol.* 2013; 84: 1401-1408.
32. Smitha K. Amlodipine-Induced Gingival Overgrowth in a Patient with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus with Hypercholesterolemia: A Case Report. *Clinical Advances in Periodontics.* 2012; 2: 115-122.
33. Watanabe K, Petro BJ, Shlimon AE, Unterman TG. Effect of periodontitis on insulin resistance and the onset of type 2 diabetes mellitus in Zucker diabetic fatty rats. *J Periodontol.* 2008; 79:1208-1216.
34. Guthmiller JM, Hassebroek-Johnson JR, Weenig DR, Johnson GK, Kirchner HL, Kohout FJ et al. Periodontal disease in pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *J periodontol.* 2001; 72:1485-1490
35. Rocha M, Nava LE, de la Torre CV, Sánchez-Marín F, Garay-Sevilla ME, Malacara JM. Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *J periodontol.* 2001; 72: 204-209
36. El-Sharkawy HM, Anees MM, Van Dyke TE. Propolis Improves Periodontal Status and Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. *J Periodontol.* 2016; 87:1418-1426.
37. Murray MC, Worthington HV, Blinkhorn AS. A study to investigate the effect of a propolis-containing mouthrinse on the inhibition of de novo plaque formation. *J Periodontol.* 1997; 24:796-798.
38. Vanni R, Waldner-Tomic NM, Belibasakis GN, Attin T, Schmidlin PR, Thurnheer T. Antibacterial efficacy of a propolis toothpaste and mouthrinse against a supragingival multispecies biofilm. *Oral Health Prev Dent.* 2015; 13:531-535.
39. Kumari M, Martande SS, Pradeep AR, Naik SB. Efficacy of subgingivally delivered 1.2% atorvastatin in the treatment of chronic periodontitis in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. *J periodontal.* 2016; 87: 1278-1285.
40. Lindy O, Suomalainen K, Mäkelä M, Lindy S. Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study. *BMC Oral Health* 2008; 8:16.
41. Vaziri H, Naserhojjati-Roodsari R, Tahsili-Fahadan N et al. Effect of simvastatin administration on periodontitis associated bone loss in ovariectomized rats. *J Periodontol.* 2007; 78:1561-1567

42. Morris MS, Lee Y, Lavin MT et al. Injectable simvastatin in periodontal defects and alveolar ridges: Pilot studies. *J Periodontol.* 2008; 79:1465-1473.
43. Costa KL, Taboza ZA, Angelino GB, Silveira VR, Montenegro R, Haas AN et al. Influence of periodontal disease on changes of Glycated hemoglobin levels in patients with type 2 Diabetes Mellitus: a retrospective Cohort Study. *J Periodontol.* 2017; 88:17-25.
44. Lalla E, Cheng B, Kunzel C, Burkett S, Ferraro A, Lamster IB. Six-month outcomes in dental patients identified with hyperglycaemia: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2015; 42:228-235.
45. Koromantzios PA, Makrilakis K, Dereka X, Offenbacher S, Katsilambros N, Vrotsos IA, et al. Effect of Non-Surgical Periodontal Therapy on C-Reactive Protein, Oxidative Stress, and Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 Levels in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Study. *J Periodontol.* 2012; 83:3-10.
46. Cruz GAD, de Toledo S, Sallum EA, Sallum AW, Ambrosano GMB, de Cássia Orlandi Sardi J et al. Clinical and laboratory evaluations of non-surgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2008; 79:1150-1157.
47. Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of Periodontal Treatment to Improve Metabolic Control in Patients With Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Periodontol.* 2013; 84:958-973.
48. Auyeung L, Wang PW, Lin RT, Hsieh CJ, Lee PY, Zhuang RY et al. Evaluation of Periodontal Status and Effectiveness of Non-Surgical Treatment in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Taiwan for a 1-Year Period. *J Periodontol.* 2012; 83: 621-628.
49. Lappin DF, Robertson D, Hodge P, Treagus D, Awang RA, Ramage G et al. The Influence of Glycated Hemoglobin on the Cross Susceptibility between Type 1 Diabetes Mellitus and Periodontal Disease. *J periodontol.* 2015; 86:1249-1259.
50. Correa FO, Gonçalves D, Figueredo C, Gustafsson A, Orrico SR. The Short-Term Effectiveness of Non-Surgical Treatment in Reducing Levels of Interleukin-1 β and Proteases in Gingival Crevicular Fluid From Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Periodontitis. *J periodontol.* 2008; 79:2143-2150.
51. Pradeep AR, Garg V, Raju A, Singh P. Adjunctive Local Delivery of Aloe Vera Gel in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Periodontitis: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J periodontol.* 2016; 87:268-274.
52. Fani M, Kohanteb J. Inhibitory activity of Aloe vera gel on some clinically isolated cariogenic and periodontopathic bacteria. *J Oral Sci.* 2012; 54:15-21.