



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

EFECTO DEL TRATAMIENTO PERIODONTAL NO
QUIRÚRGICO SOBRE LA HEMOGLOBINA
GLICOSILADA Y LA GLUCEMIA BASAL EN AYUNAS
EN LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE
DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN
SISTEMÁTICA

Alumno: Ata-Ali, Fadi

Tutor: Blanes, Mar

Curso: 2015/2016

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el tratamiento periodontal no quirúrgico puede mejorar los niveles de hemoglobina glicosilada y la glucemia basal en ayunas en los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

Métodos: Se ha realizado una búsqueda en las bases de datos PubMed-Medline, Cochrane Library, Scopus y LILACS hasta enero del 2016. Se ha evaluado la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas utilizando la herramienta AMSTAR.

Resultados: La combinación de las palabras clave utilizadas dio como resultado 12441 citas. Finalmente se han incluido un total de 10 metaanálisis que suman un total de 6072 pacientes. Todos los estudios evaluaron los niveles de hemoglobina glicosilada y en 3 de las 10 publicaciones estudiaron así mismo la glucosa plasmática en ayunas observando una reducción significativa en los valores de la Hb1Ac y FPG en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que fueron sometidos a tratamiento periodontal no quirúrgico

Conclusiones: Nuestro estudio confirma que el tratamiento periodontal puede mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. Por lo tanto, recomendamos realizar una evaluación periodontal en los pacientes diabéticos desde el momento en que son diagnosticados, ya que una correcta salud periodontal contribuye a reducir la HbA1c y el FPG. En este sentido, sería conveniente que los nuevos documentos de consenso incluyan el tratamiento periodontal como medida de salud pública para mejorar el control de glucosa en sangre en estos pacientes.

Palabras clave: control glucémico; enfermedad periodontal; HbA1c, diabetes mellitus; revision sistemática, glucemia basal en ayunas

ABSTRACT

Objective: To determine whether non-surgical periodontal treatment can improve glycosylated hemoglobin and fasting plasma glucose in type 2 diabetes mellitus.

Methods: We searched the PubMed-Medline, Cochrane Library, Scopus and LILACS databases up to January 2016. The methodological quality of the systematic reviews was evaluated using the AMSTAR tool.

Results: The combinations of search terms resulted in a list of 12,441 titles. A total of 10 meta-analyses involving 6072 participants were finally included. All studies evaluated the levels of glycated hemoglobin and in 3 of the 10 publications likewise studied the FPG observing a significant reduction in the values of HbA1c and FPG in patients with type 2 diabetes mellitus who underwent periodontal treatment nonsurgical

Conclusions: Our study confirms that periodontal treatment may help improve blood glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus. We recommend periodontal evaluation in the follow-up of diabetic patients from the time of diagnosis of the disease, since correct periodontal health contributes to lower HbA1c and FPG. In this regard, it would be advisable for the new guidelines to include periodontal treatment as a public health measure to improve blood glucose control in these patients.

Key words: Blood glucose control; periodontal disease; HbA1c, diabetes mellitus; systematic review, fasting plasma glucose.

ÍNDICE

1. Introducción.....	Pág. 6
2. Objetivos.....	Pág. 11
3. Material y métodos.....	Pág. 13
3.1. Diseño del estudio	
3.2. Estrategia de búsqueda	
3.3. Selección de los estudios	
3.4. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos	
4. Resultados.....	Pág. 19
4.1. Resultados de la búsqueda	
4.2. Características de los estudios incluidos	
4.3. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos	
4.4. Resultados del estudio	
5. Discusión.....	Pág. 29
5.1. Limitaciones del estudio	
6. Conclusiones.....	Pág. 34
7. Bibliografía.....	Pág. 36
8. Anexos.....	Pág. 43

1. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedad periodontal

En 1997, la Asociación Americana de Periodoncia decide formar un comité, y es el *International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions*¹ que definen la periodontitis crónica como “una enfermedad infecciosa que provoca la inflamación de los tejidos de soporte de los dientes y de forma progresiva produce una pérdida de masa ósea. Se caracteriza por la formación de bolsas periodontales y/o recesiones gingivales”. Así mismo, en la misma clasificación se dividen las periodontitis en localizadas, cuando la afectación es inferior al 30%, y generalizadas cuando dicha afectación es superior al 30%. En cuanto a la severidad, se considera la periodontitis leve cuando la pérdida de inserción clínica es inferior a 2mm; moderada cuando ésta pérdida es entre 2 y 4 mm y severa cuando es igual o superior a 5 mm. En un estudio de prevalencia se concluyó que entre los años 1990 y 2010 la periodontitis fue la sexta enfermedad más frecuente del mundo con una afectación global del 11,2 %.² La prevalencia de la enfermedad periodontal es muy variable, siendo hasta del 70.1% en los pacientes de Estados Unidos mayores de 65 años.³ En España, en un estudio reciente se ha observado una prevalencia del 38,4%. Esta cifra asciende hasta el 65,1% en pacientes de más de 55 años de edad.⁴ Entre los diversos factores que afectan a la severidad de la enfermedad periodontal, se ha observado que aquellos pacientes exfumadores o fumadores activos de más de 10 cigarrillos diarios, con un nivel de estudios primarios y un nivel socioeconómico bajo presentan peor estado periodontal.⁴

Las infecciones periodontales están producidas por ciertas bacterias provenientes de la placa subgingival. Las bacterias anaerobias gram negativas más importantes y prevalentes en el área subgingival son el *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Tannerella forsythensis*.⁵

1.2. Diabetes: conceptos generales

Según la Asociación Americana de Diabetes, el paciente diabético se define como “aquel paciente que tiene una glucemia plasmática en ayunas igual o superior a 126 mg/dl o cuya hemoglobina glucosilada (HbA1c) sea igual o superior a 6,5% o una glucemia plasmática a las dos horas después del test de tolerancia oral a la glucosa (con 75 g de glucosa) igual o superior a 200 mg/dl o una glucemia plasmática igual o superior a 200 mg/dl en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia”. El test debe realizarse en un laboratorio que use un método certificado por el *National Glicohemoglobin Standardized Program* (NGSP) y estandarizado según el ensayo *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT).⁶

Hay varios tipos de diabetes según la etiología: la diabetes mellitus (DM) de tipo 1, la DM de tipo 2 y otros dos tipos de DM que hacen referencia a: a) otros tipos específicos de diabetes asociados a defectos genéticos de la célula β , defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades asociadas a procesos que afectan al páncreas exocrino, endocrinopatías, fármacos o sustancias químicas, iatrogenia, infecciones, tumores como las neoplasias de páncreas, formas infrecuentes de diabetes autoinmunes y a otros síndromes que a veces se asocian a la enfermedad como el síndrome de Down, el síndrome de Turner o el de Prader-Willi; y b) a la Diabetes Gestacional.⁷ La DM de tipo 1 representa el 5-10% de los casos y puede ser autoinmune o idiopática. La DM de tipo 1 autoinmune es una enfermedad inmunoinflamatoria crónica en la que existe una destrucción selectiva de las células β del páncreas mediada por linfocitos T activados.⁸ La DM de tipo 2 representa el 85-95% de los casos y se produce por una combinación de resistencia a la insulina y una inadecuada secreción de la misma. Se trata de una entidad con una fisiopatología y traducción clínicas heterogéneas determinada por componentes genéticos y ambientales (dieta occidental, sedentarismo, etc...) y su herencia es poligénica. Existen determinantes genéticos diabetogénicos esenciales, específicos de diabetes pero no suficientes por sí solos para generar la enfermedad como los genes que determinan defectos en la sensibilidad a la insulina y genes que

determinan defectos en la secreción de insulina y aquellos determinantes genéticos relacionados con la diabetes no esenciales, no específicos de diabetes pero relacionados con ella y no suficientes por sí solos para producir la enfermedad como la obesidad, longevidad, etc.). Los defectos en la sensibilidad y en la secreción de insulina se encuentran determinados genéticamente de forma directa y modulada por factores adquiridos. La DM gestacional, aparece en el embarazo (entre 5-15% de los embarazos), con un comportamiento similar a la tipo 2, y por lo general desaparece después del embarazo. Sin embargo, se ha observado que cuando se desarrolla por primera vez la diabetes gestacional, en un 66% de los casos existe riesgo de padecerla en futuros embarazos.^{7,9}

La insulina es una hormona producida por el páncreas que permite que la glucosa acceda directamente desde el torrente sanguíneo a las células para obtener energía. Sin la presencia de esta hormona, o por la escasa producción de la misma, la glucosa se acumula en el torrente sanguíneo pudiendo generar complicaciones.¹⁰

La DM se está convirtiendo en una epidemia mundial, cuyas complicaciones causan un impacto significativo en la calidad de vida, la longevidad y la salud. Se estima que 346 millones de personas padecen DM en el mundo y la Organización Mundial de la Salud (OMS) prevé que estas cifras aumentaran a los 439 millones en el año 2030 (casi el 10% de los adultos).¹¹ De hecho, en un análisis retrospectivo reciente en el que se han incluido más de 750 estudios y más de 4 millones de pacientes, concluyen que desde 1980 el número de pacientes diabéticos se ha multiplicado por cuatro.¹² En España, se prevé que el número de diabéticos supere los 3 millones en los próximos años. Actualmente, el 13.8% de la población española está afectada por esta enfermedad.¹³

Hay muchos factores que contribuyen a la aparición y el desarrollo de las complicaciones de la diabetes, como los factores genéticos, la dieta, el estilo de vida, la edad y la obesidad.^{14, 15} Las cinco principales complicaciones de la DM son la retinopatía, neuropatía, nefropatía, alteración de la cicatrización de las heridas y la

enfermedad macrovascular. Hace más de dos décadas la enfermedad periodontal se añadió a esta lista, y se consideró como la "sexta complicación" de la DM.¹⁶

1.3. Diabetes y enfermedad periodontal

En los últimos 20 años se ha observado que la asociación entre la enfermedad periodontal y la DM es bidireccional, es decir, que no solo la diabetes aumenta el riesgo de sufrir enfermedades periodontales, sino que las enfermedades periodontales pueden afectar a la diabetes, perjudicando el control de la glucemia.¹⁷⁻²⁰ Así, en el estudio NHANES III (National Health and Nutrition Survey) realizado en EE.UU., los adultos con diabetes mal controlada mostraron un riesgo 2.9 veces más alto de tener enfermedad periodontal que aquellos que no tenían diabetes.²¹ La presencia de una infección crónica, como la periodontitis, puede inducir un aumento de citoquinas y factores solubles circulantes (como la proteína reactiva C, interleucina-1b [IL-1b], interleucina-6 [IL-6], el factor de necrosis tumoral [TNF-a] o la prostaglandina-E2 [PGE2]), que a su vez aumenta la carga inflamatoria general en el organismo.²²⁻²⁴ Esta infección crónica puede alterar la actividad de la insulina, perjudicando el control glucémico.^{25, 26}

Por otro lado, la diabetes es una enfermedad que compromete la respuesta inflamatoria y reparativa del organismo. Además, existe un aumento del efecto de la diabetes sobre el tejido periodontal, ya que éste se encuentra en un medio infeccioso. La hiperglicemia puede inhibir la proliferación celular de los osteoblastos y la producción de colágeno durante las etapas tempranas de la formación ósea, produciendo una menor neoformación de hueso y reduciendo la capacidad mecánica del hueso regenerado.²⁷⁻³¹ La relación entre la diabetes y la enfermedad periodontal ha sido relacionada con la respuesta sistémica inflamatoria y la posterior cicatrización de las heridas.¹⁸

Es biológicamente razonable pensar que una inflamación crónica como la periodontitis, pueda alterar la función de las células beta, aumentar la resistencia a la insulina y favorecer el desarrollo de la DM.³²

El tratamiento periodontal debe tener una acción multidisciplinar. Se inicia de forma conservadora combinando las instrucciones de higiene oral con un adecuado desbridamiento bacteriano de la superficie radicular. Esta técnica consiste en el raspado y alisado radicular (RAR) y tiene como objetivo la eliminación, con una mínima remoción de la estructura radicular, de los depósitos (cálculo, placa bacteriana y sus productos metabólicos) de la superficie dental que provocan una respuesta inflamatoria en los tejidos periodontales adyacentes. La obtención de una superficie lisa y dura favorece la curación y el mantenimiento de ésta sin placa bacteriana. Cuando las bolsas periodontales son muy profundas, se opta por un tratamiento quirúrgico basado en el levantamiento de colgajos mucoperiosticos con el fin de facilitar la remoción bacteriana.

Según la Federación Internacional de Diabetes,³³ se han establecido una serie de cuidados y recomendaciones que aparecen resumidos en la tabla 1.

Tabla 1. Recomendaciones según la Federación Internacional de Diabetes.³³

Evaluar anualmente si el paciente cumple las recomendaciones diarias de cuidado bucal y si acude a las revisiones profesionales necesarias.
Evaluar anualmente los síntomas de problemas en las encías (incluido el sangrado de las encías al cepillarse o los casos de gingivitis).
Si el paciente no realiza los cuidados diarios adecuados, hay que recordarles que éstos forman parte del control de la diabetes y recordar la importancia de las revisiones periódicas con el odontólogo.
Si hay sospechas de que el paciente pudiera tener problemas periodontales, se le debe recomendar acudir al odontólogo. La educación de las personas con diabetes debe incluir las implicaciones de la diabetes, especialmente si está mal controlada, en la salud bucal, especialmente en la salud periodontal



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



2. OBJETIVOS

OBJETIVOS

El objetivo de la presente revisión sistemática es responder a la siguiente pregunta: ¿Qué efecto tiene el tratamiento periodontal no quirúrgico sobre la hemoglobina glicosilada y la glucemia basal en ayunas en los pacientes diagnosticados de diabetes Mellitus de tipo 2, en comparación con un grupo de pacientes no tratados periodontalmente?

Los parámetros que miden el control glucémico y que se van analizar en el presente estudio son la hemoglobina glicosilada (expresada en porcentaje y mmol/mol) y la glucosa plasmática en ayunas (expresada en mg/dL).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Miguel
Hernández

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica siguiendo las directrices de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)³⁴ (Ver anexo 1).

3.2. Estrategia de búsqueda

Se ha realizado una búsqueda en 4 bases de datos médicas internacionales: MEDLINE, LILACS, la base de datos de revisiones sistemáticas de la Biblioteca Cochrane y SCOPUS hasta el 1 de Enero del año 2016. La estrategia de búsqueda con las palabras clave (o MeSH), operadores booleanos y resultados obtenidos se encuentran resumidos en la tabla 2. Durante el proceso de búsqueda, no se han aplicado límites en cuanto a idioma, fecha o tipo de publicación. Para seleccionar los estudios se revisaron los títulos y los resúmenes para determinar cuáles eran relevantes, obteniéndose de estos el texto completo. De los artículos inicialmente aceptados para su revisión, se incluyeron otros procedentes de la búsqueda manual y de aquellas referencias de artículos de revisión que se consideraron importantes.

Tabla 2. Bases de datos utilizadas y estrategia de búsqueda (Hasta 01/01/2016).

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados
<p><i>MEDLINE a través de Pubmed</i> (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)</p>	<p>((periodontitis [mesh] OR periodontal disease OR periodontal therapy OR periodontal treatment OR periodontal intervention) AND (“diabetes” OR “diabetes mellitus” OR “glycemic control” OR “glycaemic control”))</p>	6020
<p><i>Cochrane Database of Systematic Reviews a través de The Cochrane Library</i> (www.thecochranelibrary.com)</p>	<p>(periodontitis* OR periodontal disease* OR periodontal therapy* OR periodontal treatment* OR periodontal intervention*) and ((diabetes*) OR (diabetes mellitus*) OR (glycemic control*) OR (glycaemic control*))</p>	15
<p><i>LILACS</i> (http://lilacs.bvsalud.org/es)</p>	<p>(periodontitis OR periodontal disease OR periodontal therapy OR periodontal treatment OR periodontal intervention) AND (diabetes OR diabetes mellitus OR glycemic control OR glycaemic control)</p>	481
<p><i>SCOPUS</i> (www.scopus.com)</p>	<p>(ALL(“periodontitis* OR periodontal disease* OR periodontal therapy* periodontal treatment* OR periodontal intervention*”) AND ALL(diabetes* OR diabetes mellitus* OR “glycemic control*” OR “glycaemic control*”))</p>	592
Total		12441

3.3. Selección de los estudios

Inicialmente durante el proceso de selección de los estudios, en base al análisis del título y resumen, se consideraron aquellos estudios que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: 1) Estudios que se definían como revisiones sistemáticas y/o meta-análisis; y 2) la mención de cualquier tratamiento periodontal para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus. Aquellas revisiones sistemáticas que no realizaron meta-análisis fueron excluidas.

Posteriormente, en una segunda fase del proceso de selección de los estudios, se incluyeron aquellas revisiones sistemáticas con los siguientes criterios: 1) el uso de al menos 1 base de datos médica (por ejemplo, MEDLINE); 2) la inclusión de al menos 1 estudio primario; 3) pacientes con diabetes de tipo 2 sometidos a un tratamiento periodontal y 4) los resultados se basan en la medición de la diferencia de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y de la glucosa en plasma en ayunas (FPG) antes y después del tratamiento periodontal. De las revisiones sistemáticas que incluyeron pacientes diabéticos de tipo 1 y de tipo 2, solo se han tenido en cuenta aquellas en las que se ha podido extraer los datos relativos a los pacientes con diabetes de tipo 2. En aquellos estudios con el mismo grupo de pacientes y el mismo periodo de seguimiento, solo se ha tenido en cuenta los que presentan el tamaño muestral más grande o los que más se ajustan a los objetivos del presente estudio.

3.4. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

Para evaluar la calidad metodológica de cada una de las revisiones sistemáticas incluidas, se ha utilizado el instrumento AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews).³⁵ Este instrumento se caracteriza por presentar una buena concordancia entre los evaluadores, una adecuada reproducibilidad y validez, además de ser fácil de utilizar.³⁶ Consta de 11 ítems que evalúan dominios clave como la pregunta de investigación, estrategia de búsqueda, criterios de inclusión/exclusión, extracción de los datos o la evaluación de la calidad/riesgo de sesgo de los estudios primarios. En cada uno de los ítems se debe responder “Si”, “No”, “No puede responder”, por ejemplo porque los datos o la claridad con que está expuesta la metodología de la revisión no lo permiten o “No es aplicable”, cuando el criterio en cuestión no se puede aplicar a la revisión en concreto. Esta escala permite determinar las limitaciones metodológicas existentes en cada una de las revisiones sistemáticas incluidas. A cada una de las preguntas se le otorga un máximo de un punto siempre que la respuesta sea positiva. En caso de recibir cualquiera de las otras tres respuestas se puntuará dicha pregunta con 0 puntos, y en función de la puntuación global obtenida, los estudios pueden clasificarse con tres niveles de calidad: baja (cuando la puntuación es igual o inferior a 3); media (cuando la puntuación obtenida oscila entre 4 y 7) y alta (cuando la puntuación es igual o superior a 8). La puntuación mínima es de 0 puntos y la puntuación máxima que se puede obtener es de 11 puntos. Los 11 ítems que confeccionan la herramienta AMSTAR se encuentran resumidos en la tabla 3.

Tabla 3. Herramienta AMSTAR

Item	
1	¿Se brindó un diseño “a priori”?
2	¿Hubo duplicación en la selección de estudios y extracción de datos?
3	¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?
4	¿Se utilizó el estado de publicación (es decir, literatura gris) como criterio de inclusión?
5	¿Se brindó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?
6	¿Se brindaron las características de los estudios incluidos?
7	¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios incluidos?
8	¿Se utilizó de manera adecuada la calidad científica de los estudios incluidos al formular las conclusiones?
9	¿Fueron adecuados los métodos utilizados para combinar los hallazgos de los estudios?
10	¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?
11	¿Se planteó el conflicto de intereses?



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



4. RESULTADOS

RESULTADOS

4.1. Resultados de la búsqueda

Los procedimientos de búsqueda electrónica y los artículos excluidos se detallan en la Figura 1. La combinación de las palabras clave utilizadas dio como resultado 12441 citas. Después de eliminar las citas duplicadas, se revisaron 1952 referencias. De estas, 1918 citas se excluyeron tras la evaluación del título y del resumen, dejando 34 artículos para ser evaluados a texto completo. De los 34 estudios, fueron excluidos 24 (los motivos de exclusión se encuentran resumidos en la tabla 4). Finalmente se incluyeron un total de 10 meta-análisis.^{10, 37-45}

Figura 1. Diagrama de flujo de los procesos de búsqueda y resultados.

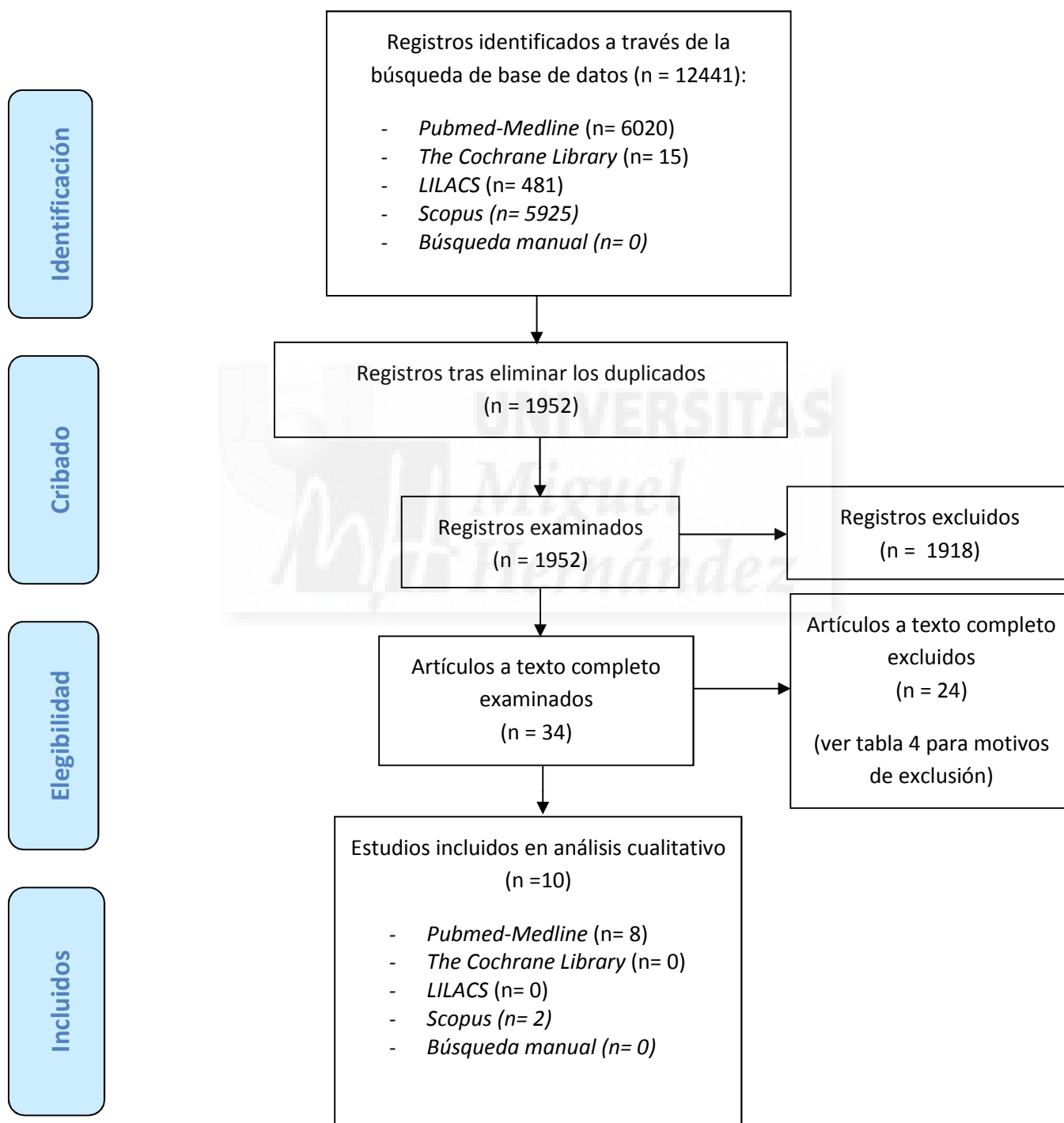


Tabla 4. Número de estudios excluidos y razón de exclusión.

Estudio	Razón de exclusión
Wilson 1989	No es una revisión sistemática
Oliver and Tervonen 1994	No es una revisión sistemática
Kinane and Chestnutt 1997	No es una revisión sistemática
Gustke 1999	No es una revisión sistemática
Rees 2000	No es una revisión sistemática
Matthews 2002	No es una revisión sistemática
Taylor 2003	No es una revisión sistemática
Mealey et al. 2006	No es una revisión sistemática
Khader et al. 2006	No relacionado con los objetivos del estudio
Alves et al. 2007	No es una revisión sistemática
Darré et al. 2008	No diabetes de tipo 2
Javed and Romanos 2009	No relacionado con los objetivos del estudio
Chávarry et al. 2009	No relacionado con los objetivos del estudio
Lima-Costa et al. 2009	Revisión sistemática sin meta-análisis
Phillips 2012	Resultados ya publicados en el estudio de Simpson et al. 2010
Corbella et al. 2013	No diabetes de tipo 2
Borgnakke et al. 2013	No diabetes de tipo 2
Wang et al. 2014	No diabetes de tipo 2
Pushparani 2014	No es una revisión sistemática
Atieh et al. 2014	No relacionado con los objetivos del estudio
Llambés et al. 2015	No es una revisión sistemática
Mauri-Obradors et al. 2015	No diabetes de tipo 2
Artese et al. 2015	No relacionado con los objetivos del estudio
Esteves-Lima et al. 2016	No diabetes de tipo 2

Bibliografía de los estudios excluidos (Ver anexo 2)

4.2. Características de los estudios incluidos

Las características de los estudios incluidos se encuentran resumidas en la tabla 5. Se han extraído datos relativos al número de pacientes, la intervención realizada, el periodo de seguimiento, las bases de datos utilizadas con el periodo de búsqueda, el número total de estudios primarios incluidos y el método de evaluación de la calidad utilizada. Los periodos de seguimiento oscilan de 2 a 165 semanas. Los 10 meta-análisis ^{10, 37-45} suman un total de 6072 pacientes. Todos los estudios incluidos analizan la mejoría del control metabólico después del tratamiento periodontal evaluando la diferencia en los niveles de hemoglobina glucosilada. De ellos, 3 estudios ^{38, 41, 44} además utilizan como medida de control metabólico el FPG. De los 10 meta-análisis incluidos, 7 de ellos evalúan la calidad de sus estudios según el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. ⁴⁶ En todos los grupos de intervención se realiza como tratamiento periodontal el raspado y alisado radicular.

Tabla 5. Características de las revisiones sistemáticas incluidas.

Estudio	Nº pac. I/C	Intervención	Periodo seguimiento (semanas)	Base de datos, (periodo de búsqueda), numero estudios incluidos	Evaluación de la calidad
Janket et al. 2005 ³⁷	Total: 228	RAR ± irrigación o gel de CLX ± ATB local	2-48	MEDLINE, Evidence based Medicine (EBM) Reviews and Cochrane Central Register of Controlled Trials (1980-01/2005), 5 estudios incluidos	Modificación de la calidad utilizada por Janket
Teeuw et al. 2010 ³⁸	199/183	RAR + higiene oral + ATB tópico	12-36	MEDLINE y the Cochrane Library (01/1960-31/03/2009), 5 estudios incluidos	Centro Cochrane holandés y el Instituto Holandés para el mejoramiento de la salud
Simpson et al. 2010 ³⁹	119/125	RAR + higiene oral + ATB	12-24	Cochrane Oral, Health Group's Trials Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, ZETOC, ISI Web of Knowledge and LILACS (desde el inicio hasta 24/03/2010), 3 estudios incluidos	Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones
Engbre tson y Kocher 2013 ⁴⁰	Total: 689	RAR + higiene oral + ATB + CLX	40-165	MEDLINE (10/2009-07/2012), 9 estudios incluidos	Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones
Sgolastra et al. 2013 ⁴¹	159/111	RAR + tartrectomía	12-24	MEDLINE, Cochrane Controlled Clinical Trial Register, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, CINAHL, Science Direct, ISI Web of Knowledge and SCOPUS (desde el inicio hasta 16/05/2012), 5 estudios incluidos	Lista de comprobación CONSORT
Liew et al. 2013 ⁴²	206/267	RAR + curetaje + higiene oral + ATB + CLX	12-24	MEDLINE, EMBASE y Cochrane CENTRAL (desde el inicio hasta 31/03/2012), 6 estudios incluidos	Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones

Nº pac = Número de pacientes; I= grupo Intervención; C= Grupo control; RAR = Raspado y alisado radicular; CLX= Clorhexidina; ATB= Antibiótico

Continuación Tabla 5. Características de las revisiones sistemáticas incluidas.

Estudio	Nº pac. I/C	Intervención	Periodo seguimiento (semanas)	Base de datos, (periodo de búsqueda), numero estudios incluidos	Evaluación de la calidad
Wang et al. 2014 ⁴³	71/72	RAR + ATB	12-16	MEDLINE, EMBASE y the Cochrane CENTRAL (desde el inicio hasta 01/2014), 4 estudios incluidos	Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones
Sun et al. 2014 ⁴⁴	265/250	RAR	12-36	MEDLINE, EMBASE y the Cochrane Database of Systematic Reviews (01/1980-31/07/2012), 8 estudios incluidos	Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones
Simpson et al. 2015 ¹⁰	1101/961	RAR + higiene oral + ATB	12-24	MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Oral Health Group Trials Register, the Cochrane CENTRAL, LILACS, CINAHL, ZETOC y Web of Knowledge (desde el inicio hasta 31/12/2014), 14 estudios incluidos	Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones
Li et al. 2015 ⁴⁵	575/491	RAR + higiene oral + profilaxis supragingival	12-24	MEDLINE, EMBASE, ISI Web of Science y Cochrane CENTRAL (desde el inicio hasta 01/04/2015), 9 estudios incluidos	Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones

Nº pac = Número de pacientes; I= grupo Intervención; C= Grupo control; RAR = Raspado y alisado radicular; CLX= Clorhexidina; ATB= Antibiótico

4.3. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

La evaluación de la calidad metodológica de las revisiones incluidas se ha basado en la utilización de la herramienta AMSTAR.³⁵ De los 10 meta-análisis incluidos,^{10, 37-45} ninguno presenta limitaciones metodológicas ya que presentan una puntuación igual o superior a 8. La media de las puntuaciones de las revisiones incluidas es de 10,3. Los 10 meta-análisis incluidos han obtenido la máxima puntuación en 5 de los 11 criterios: “Diseño a priori”, “características de los estudios”, “evaluación de la calidad”, “calidad utilizada” y “métodos apropiados”. La calidad correspondiente a cada revisión sistemática se encuentra resumida en la tabla 6.

Tabla 6. Puntuación AMSTAR de cada meta-análisis incluido.

Item	Janket et al. 2005	Teeuw et al. 2010	Simpson et al. 2010	Sgolastra et al. 2013	Engebretson and Kocher 2013	Liew et al. 2013	Wang et al. 2014	Sun et al. 2014	Simpson et al. 2015	Li et al. 2015
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
4	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	o	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	o	+	+
11	+	o	+	+	+	o	+	+	+	+
AMSTAR	10	9	11	11	9	10	11	10	11	11

“+” = Si; “-“= No; “o” = No responde, “NA” = No Aplicable. La descripción de cada uno de los 11 ítems se encuentra en la tabla 3.

4.4. Resultados del estudio

Todos los meta-análisis incluidos aportaron información relativa a los cambios absolutos (Δ) en la hemoglobina glucosilada como parámetro de control metabólico. Ocho meta-análisis mostraron una reducción significativa en los niveles de Hb1Ac después del tratamiento periodontal en comparación con el grupo control no tratado (Intervención-Control [IC] Δ 1,03% (11.3 mmol/mol); ⁴⁴ IC Δ -0.27% (3.0 mmol/mol); ⁴⁵ IC Δ -0.41% (4.5 mmol/mol); ⁴² IC Δ 0,65% (7.1 mmol/mol); ⁴¹ IC Δ -0.40% (4.4 mmol/mol); ³⁸ IC Δ -0.41% (4.5 mmol/mol); ¹⁰ IC Δ - 0,36% (3.9 mmol/mol) ⁴⁰ y IC Δ -0.40% (4.4 mmol/mol). ³⁹ Sólo dos meta-análisis mostraron una reducción no significativa en los niveles de Hb1Ac después del tratamiento periodontal en comparación con el grupo control no tratado (IC Δ -0,23% (2.5 mmol/mol) ⁴³ y IC Δ -0,70% (7.7 mmol/mol). ³⁷

Tres meta-análisis también informaron de cambios en la medición de la glucosa plasmática en ayunas como parámetro de control metabólico. Dos meta-análisis mostraron una reducción no significativa en los niveles de glucosa plasmática después del tratamiento periodontal en comparación con el grupo control no tratado (IC Δ 0,69 mg/dl ⁴⁴ y IC Δ 2,30 mg/dl. ³⁸ Sólo un estudio mostró una reducción significativa en los niveles de glucosa plasmática después del tratamiento periodontal en comparación con el grupo control no tratado IC Δ 9,04 mg/dl. ⁴¹



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



5. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática de la literatura disponible ofrece una evidencia actual sobre la influencia positiva del tratamiento periodontal en la salud general de los pacientes diabéticos de tipo 2 mediante la mejoría de control de la glucosa en la sangre. Los resultados son estadísticamente significativos tanto para la HbA1c y el FPG. Con el fin de poder obtener conclusiones de nuestro estudio, los resultados deben ser interpretados en un contexto clínico. Teniendo en cuenta que el desarrollo de las complicaciones en los pacientes diabéticos es de origen multifactorial, es importante desde un punto de vista clínico, que mantener una correcta salud periodontal pueda reducir de forma significativa la glucemia. Este hecho puede determinar que solo controlando el factor periodontal, un paciente diabético no controlado tenga más probabilidades de estar controlado, y por lo tanto de tener menos riesgos de sufrir las complicaciones de la diabetes, como la neuropatía, la nefropatía o las cardiopatías.¹¹ Curiosamente, la mejoría en el metabolismo de la glucosa se ha evidenciado más en la reducción en el porcentaje de la HbA1c (en 8 de los 10 meta-análisis incluidos en nuestra revisión sistemática se ha observado una reducción significativa en este parámetro). Con respecto al FPG, los resultados han sido menos estables ya que tan solo en uno de los tres meta-análisis incluidos se ha observado una reducción significativa. Este hecho podría deberse al hecho de que el FPG refleja el control metabólico en un momento puntual del día, mientras que el HbA1c refleja el control metabólico de la glucosa durante los 1-3 meses anteriores.³⁸

La prueba de la HbA1c tiene varias ventajas en comparación con la glucosa plasmática en ayunas. Entre ellas se incluye una mayor comodidad (no se requiere ayuno) o una mayor estabilidad previa a la prueba. Sin embargo, estas ventajas se ven contrarrestadas por la menor sensibilidad de la HbA1c, su mayor coste o la disponibilidad limitada de las pruebas de la HbA1c en ciertas regiones del mundo.⁴⁷

En varios estudios se ha estudiado la regulación de las citoquinas inflamatorias en pacientes diabéticos con periodontitis crónica.^{48, 49} En un ensayo clínico aleatorizado⁵⁰ se ha evaluado el efecto del tratamiento periodontal sobre los parámetros clínicos, inflamatorios y metabólicos en pacientes con diabetes de tipo 2. Los 134 pacientes estudiados fueron divididos aleatoriamente en 3 grupos; el primer grupo formado por 42 pacientes sometidos a un tratamiento periodontal basado en el raspado y alisado radicular. Un segundo grupo formado por 43 pacientes en el que se ha realizado una limpieza supragingival y un tercer grupo formado por 41 pacientes que no recibieron tratamiento (grupo control). Los resultados mostraron una reducción significativa en la reducción del porcentaje del parámetro HbA1c en el segundo grupo tras 6 meses de seguimiento. Con respecto al parámetro FPG, se ha observado una reducción significativa en el primer grupo tras 6 meses de seguimiento. Estos resultados están en consonancia con otro ensayo clínico aleatorizado⁵¹ más reciente, en el que se observa una reducción significativa del parámetro HbA1c en 126 pacientes tras 4 meses de seguimiento.

En una revisión sistemática⁴³ se han incluido 4 ensayos clínicos aleatorizados sumando un total de 143 pacientes. Se ha observado una reducción no significativa del parámetro HbA1c (-0.23%; p=0.217). Estos resultados difieren de los encontrados en nuestro estudio ya que en la mayoría de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática presentan una reducción significativa del parámetro HbA1c. En otro estudio⁴⁵ se han incluido 9 ensayos clínicos aleatorizados sumando un total de 1066 pacientes. Se ha observado una reducción significativa del parámetro HbA1c (-0.27%; p=0.007). Estos resultados están en consonancia con los encontrados en la presente revisión sistemática. En un revisión Cochrane¹⁰ se han incluido 14 estudios englobando un total de 1499 pacientes. En este estudio se ha observado una reducción significativa del parámetro Hb1Ac tras un periodo de seguimiento de 3 meses (-0.29%; p= 0.003). Estos resultados están en consonancia con los observados en el presente estudio. Sin embargo, de los 14 estudios, 5 de ellos han evaluado dicho parámetro a los 6 meses en una

muestra de 826 pacientes observándose una reducción no significativa (-0.02%; $p=0.84$).

Actualmente, existen documentos de consenso ^{52,53} que no contemplan el tratamiento periodontal como un medio para favorecer el control de la glucosa en sangre. Es por esto que mediante el presente estudio apoyamos que en las nuevas guías de referencia se debería incluir el tratamiento periodontal como una medida de salud pública para mejorar el control de glucosa en sangre en pacientes diabéticos, así como para controlar la función masticatoria.

En resumen, hemos observado que el tratamiento periodontal mejora el control de la glucosa en sangre en pacientes con diabetes tipo 2 a través de la reducción significativa tanto de la HbA1c como del FPG. Sin embargo, teniendo en cuenta los amplios intervalos de confianza y la falta de homogeneidad observados en los meta-análisis incluidos, en nuestra opinión sería interesante la realización de estudios con las siguientes características: 1) ensayos clínicos aleatorizados en los que el grupo de intervención sólo se someta a un tratamiento periodontal mientras que el grupo de control no reciba ningún tratamiento; 2) un período de seguimiento de 6 meses o más; 3) tamaños muestrales más grandes; y 4) la normalización de la definición de la periodontitis con el fin de asegurar la máxima homogeneidad de los pacientes incluidos en el estudio.

5.1. Limitaciones del estudio

Como en cualquier meta-análisis, la fuerza de este estudio se determina en gran medida por la calidad y cantidad de los estudios incluidos. En este sentido, la inclusión de revisiones sistemáticas y meta-análisis proporciona una visión global de la evidencia sobre el tema abordado por nuestro estudio.

Inicialmente, nuestra intención era integrar todos los datos recopilados en un análisis cuantitativo. Sin embargo, ha resultado imposible realizar el meta-análisis por la falta de homogeneidad entre los estudios incluidos. A pesar de que todos los estudios tienen bien definido al “paciente diabético”, existen discrepancias entre ellos con respecto a la definición de “enfermedad periodontal”. El hecho de que no exista una definición estandarizada de la enfermedad periodontal, dificulta la realización de estudios de prevalencia y obstaculiza las comparaciones entre poblaciones.

Por otro lado, otro factor que ha imposibilitado la integración de los estudios en un análisis cuantitativo es la diversidad con la que han sido tratados los pacientes de algunos estudios mediante la administración de antibióticos, en unos casos locales en forma de gel de doxiciclina y en otros de forma sistémica mediante la administración de doxiciclina o azitromicina.

En resumen, a pesar de las limitaciones metodológicas anteriormente citadas, el presente estudio sugiere que el tratamiento periodontal no quirúrgico podría suponer una terapia importante en el control glucémico de los pacientes con diabetes de tipo 2 y periodontitis.

6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1- El tratamiento periodontal puede mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.
- 2- Una correcta salud periodontal parece contribuir a la reducción significativa de los valores de Hb1Ac y FPG, aunque la reducción es más estable en el primero de los dos parámetros estudiados.
- 3- Parece razonable incluir el tratamiento periodontal en las recomendaciones de salud en los pacientes diabéticos.

7. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Consensus Report: Chronic Periodontitis. 1999 International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:38.
- 2- Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93:1045-53.
- 3- Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ; CDC Periodontal Disease Surveillance workgroup. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res*. 2012;91:914-20.
- 4- Carasol M, Llodra JC, Fernández-Meseguer A, Bravo M, García-Margallo MT, Calvo-Bonacho E, *et al*. Periodontal conditions among employed adults in Spain. *J Clin Periodontol*. 2016 Mar 30. doi: 10.1111/jcpe.12558. [Epub ahead of print]
- 5- Bascones-Martínez A, Figuero-Ruiz E. Periodontal diseases as bacterial infection. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004;9 Suppl:101-7; 92-100.
- 6- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014:S14-80.
- 7- American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl. 1):S5-S19.
- 8- Bach JF. Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev*. 1994;15:516-42.
- 9- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, *et al*. National Academy of Clinical Biochemistry; Evidence-Based Laboratory Medicine Committee of the American Association for Clinical Chemistry. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34:e61-99.

- 10- Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, Needleman I, Wild SH, Moles DR, *et al.* Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;11:CD004714.
- 11- World Health Organization (2015) Fact Sheet No. 312. Diabetes [WWW document]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> [accessed on 12 March 2016].
- 12- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1513-30. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00618-8. Epub 2016 Apr 6.
- 13- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55:88-93.
- 14- Morgan CL, Currie CJ, Peters JR. Relationship between diabetes and mortality: a population study using record linkage. *Diabetes Care.* 2000;23:1103-7.
- 15- Bergman M. Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine.* 2013;43:504-13.
- 16- Løe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993;16:329-34.
- 17- Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol.* 2001;6:99-112.
- 18- Mealey BL, Oates TW; American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol.* 2006;77:1289-303.
- 19- Cullinan MP, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? *Periodontol 2000.* 2013;62:271-86.
- 20- Atieh MA, Faggion CM Jr, Seymour GJ. Cytokines in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104:e38-45.

- 21- Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2002;30:182-92.
- 22- Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *J Clin Periodontol.* 2007;34:931-7.
- 23- Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, *et al.* Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 2007 1;356:911-20.
- 24- Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol.* 2008;35:668-73.
- 25- Ebrahimi A, Nabipour I, Vahdat K, Jafari SM, Fouladvand M, Assadi M, *et al.* High sensitivity C-reactive protein is associated with the metabolic syndrome independent to viral and bacterial pathogen burden. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;84:296-302.
- 26- Hung CH, Lee CM, Chen CH, Hu TH, Jiang SR, Wang JH, *et al.* Association of inflammatory and anti-inflammatory cytokines with insulin resistance in chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29:1086-93.
- 27- Gooch HL, Hale JE, Fujioka H, Balian G, Hurwitz SR. Alterations of cartilage and collagen expression during fracture healing in experimental diabetes. *Connect Tissue Res,* 2000;41: 81-85.
- 28- Amir G, Rosenmann E, Sherman Y, Greenfeld Z, Ne'eman Z, Cohen AM. Osteoporosis in the Cohen diabetic rat: Correlation between histomorphometric changes in bone and microangiopathy. *Lab Invest,* 2002;82:1399-1405.
- 29- Beam HA, Parsons JR, Lin SS. The effects of blood glucose control upon fracture healing in the BB Wistar rat with diabetes mellitus. *J Orthop Res,* 2002; 20:1210-1216.
- 30- Gebauer GP, Lin SS, Beam HA, Vieira P, Parsons JR. Low-intensity pulsed ultrasound increases the fracture callus strength in diabetic BB Wistar rats but does not affect cellular proliferation. *J Orthop Res,* 2002; 20: 587-592.

- 31- Lu H, Kraut D, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. *Endocrinology*, 2003;144: 346-352.
- 32- Chapple IL, Genco R; Working group 2 of joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol*. 2013;40:14:S106-12.
- 33- IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med*. 2006;23:579-93.
- 34- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:264-9, W64.
- 35- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, *et al*. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
- 36- Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, *et al*. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:1013-20.
- 37- Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones JA. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J Dent Res*. 2005;84:1154-9.
- 38- Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33:421-7.
- 39- Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD004714.
- 40- Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2013;40:S153-63.

- 41- 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;84:958-73.
- 42- Liew AK, Punnanithinont N, Lee YC, Yang J. Effect of non-surgical periodontal treatment on HbA1c: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aust Dent J.* 2013;58:350-7.
- 43- Wang TF, Jen IA, Chou C, Lei YP. Effects of periodontal therapy on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus and periodontal disease: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:e292.
- 44- Sun QY, Feng M, Zhang MZ, Zhang YQ, Cao MF, Bian LX, *et al.* Effects of periodontal treatment on glycemic control in type 2 diabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin J Physiol.* 2014;57:305-14.
- 45- Li Q, Hao S, Fang J, Xie J, Kong XH, Yang JX. Effect of non-surgical periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Trials.* 2015;16:291.
- 46- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- 47- Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, *et al.* Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care.* 2010;33:562-8.
- 48- Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, *et al.* Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol.* 1997;68:127-35.
- 49- Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol.* 2000;71:1528-34.

- 50- Chen L, Luo G, Xuan D, Wei B, Liu F, Li J, *et al.* Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical response, serum inflammatory parameters, and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized study. *J Periodontol.* 2012;83:435-43.
- 51- Gay IC, Tran DT, Cavender AC, Weltman R, Chang J, Luckenbach E, *et al.* The effect of periodontal therapy on glycaemic control in a Hispanic population with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2014;41:673-80.
- 52- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care.* 2013;36:S11-66.
- 53- Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF Jr, Neuman A. Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med.* 2016;164:542-52.

8. ANEXOS



ANEXO 1. Prisma Checklist

Sección/tema	#	Ítem	Presente en página #
TÍTULO			
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	1
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	2-3
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	6
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	11
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	13
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	13

Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	13
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	14
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	14-15
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	14-15
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	15
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	16
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	16
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I^2) para cada metaanálisis.	NA

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	16-17
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.	NA
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	19
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	23
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	24-25
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	25
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	26-27
Riesgo de sesgo entre los	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	26-27

estudios			
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])	NA
DISCUSIÓN			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	29-33
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	29-33
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.	35
FINANCIACIÓN			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	NA

Fuente: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

ANEXO 2. Bibliografía de la tabla 4

Alves C, Andion J, Brandão M, Menezes R. Mecanismos Patogênicos da Doença Periodontal Associada ao Diabetes Melito. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51:1050-1057

Artese HP, Foz AM, Rabelo Mde S, Gomes GH, Orlandi M, Suvan J, *et al.* Periodontal therapy and systemic inflammation in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0128344.

Atieh MA, Faggion CM Jr, Seymour GJ. Cytokines in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104:e38-45.

Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Clin Periodontol.* 2013;40:S135-52.

Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009;7:107-27.

Corbella S, Francetti L, Taschieri S, De Siena F, Fabbro MD. Effect of periodontal treatment on glyceimic control of patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2013;4:502-9.

Costa KLL, Montenegro Jr. RM, Rêgo RO. Influência do tratamento periodontal sobre o controle glicêmico de diabéticos do tipo 2 – revisão sistemática. *Periodontia.* 2009;19:11-9.

Darré L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab.* 2008;34:497-506.

Esteves Lima RP, Cyrino RM, de Carvalho Dutra B, Oliveira da Silveira J, Martins CC, Miranda Cota LO, *et al.* Association Between Periodontitis and Gestational Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol.* 2016;87:48-57.

Gustke CJ. Treatment of periodontitis in the diabetic patient. A critical review. *J Clin Periodontol.* 1999;26:133-7.

Javed F, Romanos GE. Impact of diabetes mellitus and glyceimic control on the osseointegration of dental implants: a systematic literature review. *J Periodontol.* 2009;80:1719-30.



Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2006;20:59-68.

Kinane DF, Chestnutt IG. Relationship of diabetes to periodontitis. *Curr Opin Periodontol*. 1997;4:29-34.

Llambés F, Arias-Herrera S, Caffesse R. Relationship between diabetes and periodontal infection. *World J Diabetes*. 2015;6:927-35.

Matthews DC. The relationship between diabetes and periodontal disease. *J Can Dent Assoc*. 2002;68:161-4.

Mauri-Obradors E, Jané-Salas E, Sabater-Recolons M del M, Vinas M, López-López J. Effect of nonsurgical periodontal treatment on glycosylated hemoglobin in diabetic patients: a systematic review. *Odontology*. 2015;103:301-13.

Mealey BL, Oates TW; American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol*. 2006;77:1289-303.

Oliver RC, Tervonen T. Diabetes--a risk factor for periodontitis in adults? *J Periodontol*. 1994;65:530-8.

Phillips NM. Does treatment of periodontal disease improve glycemic control in diabetes? *Am J Nurs*. 2012;112:22.

Pushparani DS. Zinc and type 2 diabetes mellitus with periodontitis – a systematic review. *Curr Diabetes Rev*. 2014;10:397-401.

Rees TD. Periodontal management of the patient with diabetes mellitus. *Periodontol 2000*. 2000 Jun;23:63-72.



Taylor GW. The effects of periodontal treatment on diabetes. J Am Dent Assoc. 2003;134:41S-48S.

Wang X, Han X, Guo X, Luo X, Wang D. The effect of periodontal treatment on hemoglobin a1c levels of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9:e108412.

Wilson TG Jr. Periodontal diseases and diabetes. Diabetes Educ. 1989;15:342-5.