

## **Influencia de la microbiota en la asociación entre enfermedad periodontal y diabetes mellitus tipo 2**

### **Influence of the microbiota in the association between periodontal disease and type 2 diabetes mellitus**

Anna Arely González-Rascón\*

Universidad Autónoma de Baja California (México)

María Esther Mejía-León

Universidad Autónoma de Baja California (México)

Paola Denisse Loera Morales

Universidad Autónoma de Baja California (México)

Isaac Alberto Doñas Penilla

Universidad Autónoma de Baja California (México)

Fernando García Arévalo

Universidad Autónoma de Baja California (México)

Zureya Fontes García

Universidad Autónoma de Baja California (México)

Recibido: 04 de octubre de 2022

Aceptado: 17 de octubre de 2023

Publicado: 01 de abril de 2024

#### ***Resumen***

El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar la evidencia existente sobre la relación de la microbiota oral con el establecimiento y progresión de enfermedad periodontal y diabetes mellitus. La microbiota es un ecosistema de microorganismos que se encuentran en nuestro organismo, donde aproximadamente más de 700 especies bacterianas se encuentran en la cavidad bucal, y su disbiosis da inicio a características clínicas sumado con otros factores sistémicos y locales. En los últimos años se ha analizado la composición de la microbiota como firma biológica en estados de salud o enfermedad.

---

\*Email: [gonzaleza1@uabc.edu.mx](mailto:gonzaleza1@uabc.edu.mx)



La enfermedad periodontal se considera de origen multifactorial y su mecanismo etiopatogénico se basa en la disbiosis oral. La relación bidireccional de la periodontitis con enfermedades endocrinas como la diabetes mellitus tipo 2 contribuye a perpetuar un estado inflamatorio que por consecuencia ocasiona la pérdida de tejidos periodontales de soporte.

**Palabras clave:** Disbiosis; Inflamación; Periodontitis; Diabetes mellitus Tipo 2

***Abstract***

The aim of this review is to analyze the existing evidence on the relationship of oral microbiota with the establishment and progression of periodontal disease and diabetes mellitus. We refer to microbiota as the ecosystem of microorganisms found in our body, where approximately more than 700 different bacteria are found in the oral cavity, and their dysbiosis gives rise to clinical characteristics added to other systemic and local factors. In recent years, the composition of the microbiota has been analyzed as a biological signature such as states of health or disease. Periodontal disease is considered to have a multifactorial origin and its etiopathogenic mechanism is based on oral dysbiosis. The bidirectional relationship of periodontal disease with patients with endocrine diseases such as type 2 diabetes mellitus contributes to perpetuating an inflammatory state that consequently causes the loss of supporting periodontal tissues.

**Keywords:** Dysbiosis; Inflammation; Periodontitis; Type 2 Diabetes mellitus

## ***Introducción***

La enfermedad periodontal (EP) es una enfermedad inflamatoria mediada por el huésped y la microbiota que da como resultado la proliferación de células proinflamatorias, pérdida de los tejidos de soporte y la migración apical del epitelio de unión. La microbiota es un complejo ecosistema de microorganismos que se encuentra en distintas regiones de nuestro organismo, y la progresión de la EP depende de cambios abióticos inducidos por la formación de la biopelícula bacteriana (Tonetti et. al., 2018). Entre los elementos biológicos que aumentan la gravedad de la EP están factores del hospedero como la presencia de enfermedades sistémicas, por ejemplo, desórdenes genéticos, enfermedades inmunodegenerativas, neoplasias y enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus (DM) (Albandar et. al., 2018).

La DM es una enfermedad crónica metabólica, caracterizada principalmente por desregulación en las concentraciones de glucosa plasmática. En 2014, 422 millones de personas alrededor de todo el mundo padecían DM, se prevé que en el año 2040 esta cifra supere los 640 millones de casos (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2018). En México, de acuerdo con los datos de la encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre COVID-19 (Shamah-Levy et al., 2020), el 15.7% de la población mayor de 20 años tiene DM. Sin embargo, la prevalencia aumenta con la edad, llegando a un 28.8% en mayores de 60 años. En el Estado de Baja California, la Secretaría de Salud ha reportado que durante los meses de enero a noviembre del 2019 se diagnosticaron más de 21,000 casos, en comparación a los poco más de 16,000 del 2018 (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2018).

La DM se clasifica en cuatro tipos de acuerdo a su origen: diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), debido a una destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas, lo que conduce a una deficiencia de insulina; diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), causada por una alteración progresiva en la secreción de insulina en un escenario de resistencia a la insulina; tipos específicos de DM por otras causas, como síndromes monogénicos, enfermedades del páncreas exocrino o DM inducida por fármacos y DM gestacional, que es aquella que se diagnostica en el segundo o tercer trimestre del embarazo, sin evidencia de existencia previo a la gestación (ADA, 2021). En esta revisión nos enfocaremos a analizar los efectos de la DMT2.

La relación entre DM y EP ha sido evidenciada de diferentes maneras (Konkel et. al., 2019). Entre los mecanismos de plausibilidad biológica que explican esta relación debe considerarse que la DM es un proceso inflamatorio crónico que inicia por la acumulación de productos finales de glicación avanzada (AGE) y un aumento de estrés oxidativo sistémico. Tanto en DM como en EP, la respuesta inmunitaria se ve alterada y la quimiotaxis celular amplifica la actividad de neutrófilos, impulsando la desregulación de la homeostasis inflamatoria (Polak et. al., 2020). Reportes recientes sugieren como factores importantes en la fisiopatología de DMT2 anomalías en la microbiota intestinal y la desregulación inmunológica (Galicía-García et. al., 2020). Lo anterior tiene como consecuencia un desbalance inflamatorio que aumenta la probabilidad del desarrollo de complicaciones y comorbilidades.

En México las enfermedades bucales representan un problema de salud pública, y dentro de las más prevalentes están las caries dentales y la EP. Más del 10% de la población adulta a nivel mundial se ve afectada por la EP, encontrándose por encima de las enfermedades cardiovasculares y afectando principalmente a la población de adultos entre los 50 y 60 años (Janakiram et. al., 2020). Por todo lo anterior,

el objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar la asociación entre las alteraciones en la composición de la microbiota con el desarrollo y evolución de la EP y la DMT2. Se discutirá la evidencia actual que sustenta la posible relación bidireccional entre estas dos enfermedades desde su base fisiopatológica, con especial énfasis en los mecanismos dependientes de la microbiota y sus metabolitos.

## 1. Enfermedad periodontal

### 1.1. Generalidades, factores de riesgo y manifestaciones clínicas

Durante la EP se genera una inflamación crónica que puede causar pérdida de inserción, inflamación gingival y destrucción ósea, lo que conlleva a la presencia de bolsas periodontales y pérdida de soporte de los tejidos que rodean al diente (Newman et. al., 2014). La liberación de mediadores inflamatorios por la respuesta inmune y los mecanismos de virulencia de las bacterias periodontopatógenas como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Treponema denticola*, dan lugar a la progresión crónica de la enfermedad. La enfermedad evoluciona en periodos de destrucción de manera rápida influenciada por factores sistémicos del hospedero y factores ambientales (Gurav et. al., 2016).

Esta enfermedad es más frecuente en adultos, pero puede desarrollarse desde edades tempranas, y aunque su origen es multifactorial existen condiciones predisponentes involucradas en su aparición y rapidez de evolución, como la deficiencia de higiene oral que lleva a la formación de biopelícula. La biopelícula se conforma de un grupo de microorganismos asociados a una matriz polimérica propia que se adhiere a una superficie (Flemming et. al., 2016). Su presencia en la superficie dental y su posterior migración hacia el surco gingival y tejidos circundantes causa un reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares desde el torrente sanguíneo hasta los tejidos periodontales afectados por este origen bacteriano, generando una reacción inflamatoria. Esta interacción de la biopelícula y la respuesta inmune del huésped es crucial para el establecimiento de la disbiosis y la patogénesis de la EP (Rowińska et. al, 2021).

Las citocinas son mediadores de la inflamación y un indicador o marcador del nivel de destrucción de los tejidos ya que su producción no es la misma en estados de salud y enfermedad. Se han reportado como biomarcadores de EP crónica al receptor antagonista de interleucina-1 (IL-1Ra), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), interleucina-17 (IL-17), factor de crecimiento básico de fibroblastos (B-FGF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), proteína inflamatoria macrofágica 1 $\beta$  (MIP-1 $\beta$ ) y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Zekeridou et. al., 2019), y las citocinas asociadas a estos estados de inflamación crónica contribuyen a la resistencia de insulina en la DMT2 (Gurav et. al., 2016). En conjunto, esto demuestra cómo en ambas enfermedades la funcionalidad de la respuesta inmune y su homeostasis se ve afectada, impactando en el estado de salud sistémico.

Los periodontopatógenos causan un daño directo por medio de las endotoxinas y enzimas liberadas al ambiente. Entre los tipos de endotoxinas producidas esta la leucotoxina producida por *A. actinomycetemcomitans*, la cual es responsable de la destrucción de neutrófilos y monocitos, así como las endotoxi-

nas de *P. gingivalis* que provocan la liberación de mediadores como IL-1 $\beta$  y prostaglandina E2 (PGE2) (Sczepanik et. al., 2020). La IL-1 $\beta$  es una citocina proinflamatoria que induce la expansión y activación de linfocitos T helper 1 (Th1) y linfocitos T helper 2 (Th2). La PGE2 actúa sobre los osteoblastos a través de los receptores antagonistas selectivos del receptor 4 (EP4) que incrementan el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), lo cual activa la expresión del ligando del receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL) y disminuye la síntesis de la osteoprotegerina (OPG) en los osteoblastos, lo que resulta en una estimulación de reabsorción ósea (Sonnenschein et. al., 2015).

Otros mediadores inflamatorios importantes son las especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas actúan en la señalización celular, la regulación génica y la defensa antimicrobiana, pero una sobreproducción de estas especies conduce a un aumento de la carga oxidante junto con una capacidad antioxidante alterada. Lo anterior es el resultado de un estado de estrés oxidativo dentro de los tejidos afectados, lo que conduce a cambios patológicos, y posteriormente a la pérdida de inserción y destrucción de los tejidos (Sczepanik et. al., 2020).

La respuesta inmune innata da inicio con fagocitos que migran al sitio de la lesión, este proceso es promovido, en parte, por el epitelio gingival que libera mediadores químicos que incluyen interleucinas, PGE2, TNF- $\alpha$ , que reclutan neutrófilos. Los neutrófilos son una línea de defensa primaria, los cuales son capaces de fagocitar y dan como producto final a radicales libres de oxígeno que actúan dañando proteínas y ADN, causando así un desequilibrio oxidativo que fomenta mecanismos proinflamatorios que pueden desencadenar osteoclastogénesis, causando la pérdida ósea en pacientes con EP (Konkel et. al., 2019). Así mismo, las células fagocíticas expresan en su membrana plasmática receptores específicos, como los receptores tipo toll (TLR) que reconocen y se unen a moléculas superficiales de bacterias (Liccardo et. al., 2019).

La función de esta primera línea de defensa incluye inducción de apoptosis y destrucción de microbios seguida de un barrido eficaz de los restos celulares resultantes. En un sistema inmunológico saludable no habría un daño al tejido que rodea el diente y el ataque bacteriano se eliminaría. Sin embargo, cuando las especies microbianas siguen creciendo, o si hay una respuesta inmune alterada o deficiente, la inflamación periodontal aguda se vuelve crónica y no controlada, provocando daños irreversibles. Con la finalidad de controlar esta respuesta inflamatoria crónica se realizan procedimientos encaminados al control periodontal, tales como eliminación de biopelícula, raspado y alisado radicular y uso de coadyuvantes, como el enjuague de clorhexidina al 0.12% (Zekeridou et. al., 2017).

Las principales manifestaciones de la EP son la pérdida de soporte periodontal por una inflamación crónica. Clínicamente el sangrado al sondeo indica una progresión activa de la enfermedad, acompañada de inflamación gingival, una profundidad al sondaje mayor a 4mm y una pérdida de inserción clínica interproximal mayor a 2mm en dos o más dientes no adyacentes. En la clasificación más reciente de la EP se identifican tres formas basadas en su fisiopatología, ya que debe ser clasificada mediante estadios y grados. Los estadios describirán la gravedad de la enfermedad y la complejidad prevista de la misma, y los grados describirán la velocidad y el riesgo de progresión (Papapanou et. al., 2018).

En México cerca del 80% de los adultos mayores presenta EP (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2018), y aproximadamente el 59.2% de 20 a 99 años tenían algún signo de EP durante consulta, según el sistema de vigilancia de patologías bucales en México (Dirección General de Epidemiología, 2020). La EP involucra diversas interacciones entre la microbiota en placa supragingival y subgingival, la respuesta inmune, factores de riesgo ambientales como el tabaquismo, uso de medicamentos, estrés, nutrición y factores del hospedero.

Los factores del hospedero se clasifican en los predisponentes locales, que son la presencia de bolsas periodontales, restauraciones dentales, anatomía radicular, posición y apiñamiento de los dientes; y los factores modificables sistémicos, que hacen énfasis a la función inmune del hospedero, el estado de salud sistémica y genética (Lang et. al., 2018). Los factores modificables son cualquier agente capaz de alterar la respuesta de un individuo ante la presencia de señales de peligro como las que se liberan de la biopelícula; un ejemplo son las enfermedades sistémicas como la DMT2. Esta enfermedad presenta un proceso inflamatorio crónico mediado por citocinas proinflamatorias, que a su vez tiene un efecto sistémico y propicia un estado de estrés oxidativo que altera la susceptibilidad y progresión de la EP (Graves et. al., 2018). El ambiente inflamatorio causado por la sobreproducción de citocinas inflamatorias por periodontopatógenos en EP favorece un desbalance inmunológico, que a su vez afecta la homeostasis sistémica y puede favorecer el desarrollo de enfermedades como la DMT2.

## 1.2. Enfermedad periodontal y su relación con la microbiota

Existen más de 700 especies bacterianas, fúngicas, arqueas y protozoos en la cavidad bucal (Socransky et. al., 2002). Las biopelículas se conforman de comunidades bacterianas de la misma o varias especies embebidas en una matriz polimérica acelular unida a una superficie inerte o viva (Li et. al., 2014). Socransky menciona que para que la biopelícula tenga éxito en la cavidad necesita un lugar colonizable, capacidad de obtención de nutrientes suficientes del ecosistema, tolerancia a los cambios ecológicos (pH, niveles de oxígeno, temperatura, presión osmótica, potencial de oxidación y reducción), capacidad de proliferar y de adherirse a las superficies apropiadas para competir con las especies que se encuentran en el hábitat (Socransky et. al., 2002).

La coevolución de los humanos y la microbiota ha seleccionado a ciertas especies de microorganismos que no causan ningún daño, que llamamos comensales, algunas que incluso ofrecen beneficios como los mutualistas, probióticos, y patobiontes, que bajo ciertas condiciones microambientales pueden comportarse como patógenos y causar enfermedades (Peterson et. al., 2015). Un estado de homeostasis se refiere al balance de las comunidades que no causan enfermedades y la limitación de patógenos por los beneficios antimicrobianos de grupos benéficos. Sin embargo, al alterarse el delicado balance entre las comunidades de especies benéficas, se modifican las condiciones y pueden predominar los patógenos, promoviendo un estado de enfermedad conocido como disbiosis (Scannapieco et. al., 2021).

En la microbiota subgingival de la EP, se pueden encontrar principalmente las bacterias del complejo rojo bacteriano, explicado por Socransky como las bacterias más agresivas para la EP tales como, *P. gingivalis*, *T. denticola* y *Tannerella forsythia* (Li et. al., 2014). La generación de disbiosis requiere de la expresión de factores de virulencia por las bacterias, como enzimas proteolíticas, lipopolisacáridos y fimbrias

(Xu et. al., 2020). En la estructura de las bacterias periopatógenas, el lipopolisacárido (LPS) es un componente común de la pared celular de las bacterias gram negativas. El sistema inmune del huésped responde a estos componentes, mediante monocitos, neutrófilos, osteoblastos y fibroblastos que expresan receptores de LPS como el TLR-4. El TLR-4 funciona en complejo con la glicoproteína de membrana CD14 para activar una respuesta proinflamatoria inducida por el LPS de bacterias gram negativas y TLR-2, que reconocen al ácido lipoteicoico (LTA) de las bacterias gram positivas (Li et. al., 2014; Kawai et. al., 2005).

El microbioma es el conjunto de microorganismos, sus metabolitos y genes característicos en un nicho específico, por lo tanto, al analizarlo podemos correlacionar con las especies microbianas que encontramos en determinado sitio (Mejía León et. al., 2015). Para la detección de las comunidades bacterianas se utilizan métodos moleculares como la pirosecuenciación, que ha permitido la descripción del microbioma supra-gingival y salival. La pirosecuenciación del 16S ARNr de la placa subgingival en pacientes no-diabéticos con EP, pacientes con DMT2 sin EP, y pacientes con DMT2 y con EP ha permitido identificar diferentes asociaciones, mostrando cómo los pacientes con EP con y sin DMT2 poseen microbiomas distintos al de personas sanas (Zhou et. al., 2013). En el estudio de Pirih, et al. 2021, donde se secuenció el microbioma subgingival y salival, encontraron que la presencia de DMT2 se asocia a disminución de la diversidad y riqueza del microbioma en comparación con pacientes sanos, efecto resaltado cuando se considera el control glicémico. Aunque este estudio tiene como limitante el tamaño de la muestra, se presenta un cambio bacteriano aún más acentuado en individuos con EP normoglucémicos (sin DMT2), en comparación con pacientes con EP y DMT2. Esto hace notar como la disbiosis se ve influida por ambas enfermedades.

Las publicaciones sobre la relación de la microbiota intestinal con la salud sistémica sobrepasan las enfocadas a la salud oral, y esto se ve más enfatizado cuando buscamos estudios sobre la diversidad y riqueza de la microbiota oral. En la publicación de Rahman et al., 2023 se analizó por secuenciación la microbiota de placa subgingival. Como resultados se reportó una abundancia mayor de Firmicutes en sujetos obesos que con sobrepeso, especialmente en sujetos con nula o mínima periodontitis. Esto refleja que la abundancia de Firmicutes está más asociada a un mayor peso corporal que a EP, lo que tiene coherencia con reportes previos donde este filo bacteriano está asociado a obesidad mediante una conexión donde Firmicutes, a través de sus metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), puede contribuir al suministro total de energía dietética. Al igual que la EP, la obesidad es una enfermedad multidimensional con distintas aristas que influyen en su efecto en el sistema, pudiendo ser la microbiota un punto a analizar en su fisiopatología.

## **2. Diabetes Mellitus**

### **2.1. Generalidades, factores de riesgo y manifestaciones clínicas**

La DM comprende un grupo de enfermedades metabólicas heterogéneas, que comparten la hiperglucemia como fenotipo y cuya presentación clínica y evolución varían considerablemente (ADA, 2021), asociándose a alteraciones en el metabolismo de lípidos, proteínas y carbohidratos (Halim et. al., 2019).

La resistencia a la insulina y la secreción anormal de ésta, son eventos primordiales para el desarrollo de DMT2, y se ven influenciados por factores de riesgo modificables y no modificables. Dentro de los no modificables, destaca el componente genético; uno de los principales factores de riesgo es tener un familiar de primer grado con esta patología y si los dos padres la padecen, el individuo tiene hasta el 40% de probabilidad de presentarla a lo largo de su vida (Kasper et. al., 2020). Además de los antecedentes heredo familiares, la raza es otro factor determinante, confiriendo un mayor riesgo el ser de raza afroamericana, latino, asiático americano e isleños del pacífico, así como la edad, ya que existe un riesgo aumentado después de los 45 años (Boles et. al., 2017).

Los factores modificables incluyen la hipertensión arterial, un índice de masa corporal elevado  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, presencia de dislipidemias, así como la composición de su dieta, la inactividad física y el estado socioeconómico. También influye el haber presentado DM gestacional o bien intolerancia a los carbohidratos, tener síndrome de ovario poliquístico o signos como la acantosis nigricans (Kasper et. al., 2020). La DMT2 puede diagnosticarse hasta años después de haberse instaurado, ya que en un inicio la mayoría de sus manifestaciones son silentes. Esto ocasiona el desarrollo temprano de complicaciones micro y macrovasculares, como consecuencia de la hiperglucemia crónica (Boles et. al., 2017).

Las concentraciones elevadas de glucosa en sangre favorecen la producción de radicales libres, como ROS. Cuando esta situación es mantenida, se genera estrés oxidativo, que junto con la inflamación de bajo grado asociada a obesidad, constituyen la base para el desarrollo y la progresión de la enfermedad. Así, los radicales libres, son responsables de generar alteraciones tanto funcionales como estructurales en proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, además de modular los procesos de señalización que originan la resistencia a la insulina y la pérdida de la homeostasis de la célula beta (Bhatti et. al., 2022). En este sentido, tanto los factores ambientales, como la dieta son pieza clave, ya que pueden inducir este desequilibrio o actuar como protectores. Por ejemplo, cuando se practica actividad física regular y se tiene una dieta alta en antioxidantes, ayudan a combatir el estrés oxidativo y la inflamación, previniendo la aparición de DMT2 o ayudando a su control.

## 2.2. DMT2 y su relación con la microbiota

Durante la última década el estudio de la DMT2 se ha centrado en su posible relación con la microbiota intestinal. Se han identificado cambios en la microbiota intestinal en bacterias de los filos Firmicutes, Bacteroidetes y Proteobacteria en relación con la patogénesis de la DM y la tolerancia a la glucosa (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2018). Estos cambios de inicio muy temprano en la DMT2 y podrían contribuir como un factor detonante o potenciador de su desarrollo, y quizás un marcador para prevenir o tratar en etapas tempranas de la enfermedad, si se detecta a tiempo.

Cuando se tiene una microbiota en equilibrio, se favorece la inhibición de la producción de quimioquinas y citocinas proinflamatorias por efecto de las bacterias comensales. Por ejemplo, *Lactobacillus spp.* disminuye la producción de IL-1 $\beta$ , proteína quimioatrayente de monocitos-1 MCP-1, molécula de adhesión intercelular-1 ICAM-1, IL-8, glicoproteína de membrana CD36 y proteína C reactiva. Otro mecanismo protector cuando hay eubiosis es la inducción de citocinas con efecto antiinflamatorio como

IL-10, que mejora el metabolismo de la glucosa, por microorganismos como *Roseburia intestinalis* y *Akkermansia muciniphila* (Gurung et. al., 2020). La obesidad y la dieta occidental, alta en alimentos ultraprocesados, que generalmente preceden a la DMT2, se asocian a disminución de bacterias benéficas productoras de AGCC como el butirato en el intestino, entre ellas *Roseburia spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* y *Lachnospiraeceae spp.* y al aumento de otras con potencial patógeno como *Alistipes spp.* y *Bacteroides spp.* (Lane et. al., 2020).

Existe una interacción multidireccional entre la microbiota intestinal, el metabolismo de la glucosa y el sistema inmune. En este sentido, cuando hay disbiosis, los metabolitos producidos por la microbiota alteran la permeabilidad intestinal, promueven la translocación bacteriana y a la activación del sistema inmune; mientras que al ser absorbidos, a nivel sistémico inducen la expresión de genes en hepatocitos que activan vías metabólicas, conduciendo a esteatosis hepática y obesidad. Paralelamente, al haber disbiosis intestinal se altera la relación simbiótica de la microbiota con el sistema inmune, que favorece al desarrollo de inflamación y contribuye a la alteración de la función en múltiples tejidos, dando como resultado daño en las células beta pancreáticas y potencializa la enfermedad hepática y resistencia a la insulina. Así la disbiosis intestinal, se considera actualmente un elemento clave, como factor conector y conductor del proceso etiopatogénico en la DMT2 (Scheithauer et. al., 2020).

Además de la dieta, algunos fármacos como los antibióticos tienen el potencial de modificar la estructura de la microbiota. Recientemente, se ha identificado que entre los efectos de algunos fármacos antidiabéticos se destaca la capacidad de inducir cambios selectivos promoviendo el aumento de ciertas especies comensales y la disminución de otras con potencial patógeno. Esto supone, que el efecto clínico observado pudiera deberse en parte a los cambios sobre la microbiota y sus consecuencias. Entre los fármacos estudiados, destacan biguanidas como la metformina, inhibidores de la alfa-glucosidasa como la acarbosa, agonistas del receptor de glucagón tipo 1 (GLP-1) como la liraglutida, tiazolidinedionas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) y del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2). Todos ellos han demostrado promover el aumento de *A. muciniphila*, *Lactobacillus spp.*, *Roseburia spp.*, entre otros y disminuir la abundancia de Proteobacteria, *Bacteroides spp.*, *Oscillobacter spp.*, entre otros a nivel intestinal (Gurung et. al., 2020). Estudios en modelos animales han probado el uso de prebióticos y/o probióticos como adyuvantes del tratamiento farmacológico de la DMT2, resultando más efectivos que el tratamiento farmacológico aislado al evaluar parámetros clínicos asociados a la DMT2 (Reimer et. al., 2014).

Hasta el momento no hay muchos estudios de secuenciación donde se haya analizado la correlación de la composición de la microbiota oral con DMT2. En 2019 Saeb y colaboradores analizaron la microbiota salival de pacientes con prediabetes y DMT2, observando una reducción clara en la diversidad biológica y filogenética en comparación con microbiota oral en pacientes normoglucémicos. Esta reducción fue asociada a un aumento de patógenos como *Enterococcus gallinarum*, *Streptococcus genomosp*, *Capnocytophaga spp.* cepa F0488, *Treponema pectinovorum* y *Moraxella caprae*.

Sin embargo, no existe un consenso entre los cambios en la microbiota oral reportados en pacientes con DMT2. Además de los anteriores, entre los microorganismos cuya abundancia cambia en presencia de DMT2, se encuentra el aumento de *Capnocytophaga spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Bergeyella spp.*, *Sphingomonas spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Neisseria spp.*, *P. gingivalis* y *T. forsythia*.

Además, se han descrito disminuciones en los géneros *Porphyromonas*, *Filifactor*, *Eubacterium*, *Synergistete* y *Treponema* (Graves et. al., 2018). La falta de consenso puede deberse al número insuficiente de tamaño de muestra en los estudios publicados a la fecha, así como a la presencia de factores confusores como el grado de control de la hiperglucemia, la duración de la enfermedad, el uso de fármacos, así como la falta de estudios longitudinales que permitan establecer la temporalidad del cambio en relación con la progresión de la DMT2.

### 3. Disbiosis, enfermedad periodontal y diabetes mellitus

Hay evidencia consistente que muestra la asociación entre la EP y el control glicémico, donde se demuestra que los tratamientos periodontales no quirúrgicos pueden mejorar los niveles de glucosa plasmática. En personas que no tienen DMT2, la EP se ha visto asociada con concentraciones elevadas de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y glucosa plasmática en ayunas comparada con pacientes sin EP (Graziani et. al., 2017). La presencia de EP severa está asociada con un riesgo estadísticamente significativo de desarrollar DMT2 comparado con individuos que presentan salud periodontal. En pacientes con DMT2 y EP se encuentran concentraciones elevadas de HbA1c y complicaciones aún más severas que los pacientes diabéticos sin EP (Graziani et. al., 2017).

Las interacciones de la microbiota oral con el hospedero son altamente complejas, y se basan en la gran variedad de microorganismos residentes, sus características por taxón, las superficies, tejidos colonizables, y la comunicación entre el hospedero y la microbiota (Curtis et. al., 2020). Las células de un sistema en un estado de salud establecen mecanismos de tolerancia para permitir y favorecer la colonización de especies benéficas y/o no patogénicas. A la vez, estos microorganismos ofrecen beneficios en el desarrollo fisiológico, educación del sistema inmunológico y tienen impacto en la regulación metabólica, por lo tanto, el balance relativo puede promover estados de salud o enfermedad (Peterson et. al., 2015).

La etiología de la EP incluye tanto bacterias gram positivas como estreptococos y *Filifactor alocis*, y gram negativas como *P. gingivalis*, *T. denticola*, *P. intermedia*, *Campylobacter rectus*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*, *Selenomonas spp.*, *F. nucleatum*, que componen un complejo heterogéneo de colonizadores tempranos y tardíos. Se ha demostrado que *P. gingivalis* es un patógeno indispensable en la modificación de la microbiota normal a una condición disbiótica incluso cuando su presencia sea baja (Sudhakara et. al., 2018). Los colonizadores tempranos tienen la capacidad de coagregarse y unirse a moléculas del hospedero, facilitando la colonización de los tardíos. *F. nucleatum* actúa como un puente entre colonizadores tempranos y tardíos, contribuyendo a las interacciones microbianas de cooperación y competencia fundamentales para la colonización de tejidos orales (Kolenbrander et. al., 2002). Estudios recientes han identificado a *F. alocis* como un patógeno con diferentes factores de virulencia, entre ellos su relativa resistencia al estrés oxidativo y su crecimiento en tales condiciones de estrés oxidativo, además de su inducción para la producción de citocinas proinflamatorias (Sudhakara et al. 2018). Cambios en esta comunidad hacia un predominio de microorganismos patogénicos puede explicar el riesgo de padecer EP en pacientes con DMT2, como se ha visto en estudios en modelos animales (Graves et. al., 2006).

La microbiota oral puede modificarse como consecuencia de enfermedades sistémicas como DMT2 (Graves et. al., 2018). El descontrol metabólico, la acumulación de ROS y la hiperglucemia favorecen la inflamación en el periodonto. Se ha encontrado que macrófagos y neutrófilos de pacientes con DMT2 expresan mayores concentraciones de citocinas ante un estímulo y son menos efectivos en la eliminación de bacterias patógenas, en asociación con estrés oxidativo (Omori et. al., 2008). A su vez, la inflamación del periodonto conduce a cambios en la estructura de la microbiota oral y se asocia con el desarrollo de disbiosis (Graves et. al., 2018). Además, retrasa los procesos de reparación, la formación de hueso, aumenta la expresión de RANKL y acelera el daño periodontal, a través de la participación del receptor de superficie celular para AGE y sus ligandos, que son altamente expresados en el tejido periodontal de personas con DMT2 (Lalla et. al., 2011).

Con respecto a los cambios en la microbiota oral, descritos en la DMT2, en el estudio reciente de Li et al. 2023, se identificó que en pacientes con DMT2, pero sin enfermedades orales, existe una mayor abundancia de patógenos como *P. gingivalis* y *Prevotella melaninogenica* en saliva y placa supragingival, pero no de patógenos asociados a caries dental como *Streptococcus mutans* y *Streptococcus sobrinus*. En este caso, los autores resaltan que la disbiosis oral del paciente con DMT2, es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad periodontal, reforzando la idea de una relación bidireccional entre ambas enfermedades.

Se trata de una relación bidireccional, pues a su vez la disbiosis oral y EP entorpecen el control glucémico y contribuyen al desarrollo de complicaciones en ambos sentidos, de la DMT2. Se ha hipotetizado que este efecto es consecuencia de la bacteremia intermitente, del aumento de mediadores inflamatorios a nivel sistémico y a la activación de una respuesta inmune adaptativa dirigida contra patógenos, producto de la disbiosis oral; lo cual estaría favoreciendo a la resistencia a la insulina y a la promoción de la hiperglucemia (Blasco-Baque et. al., 2016).

Dado que la EP representa una enfermedad inflamatoria de la mucosa oral, no es sorprendente que esté asociada con otras patologías inflamatorias crónicas, sin embargo, los mecanismos moleculares y celulares no han sido elucidados por completo. Entre las teorías de cómo la EP puede influir en el establecimiento y desarrollo de DMT2 encontramos que la hiperglucemia y secreción crónica de factores inflamatorios, como PEG-2 y TNF- $\alpha$  son causadas por la acumulación de productos AGE, y una segunda teoría se enfoca a que la presencia de microorganismos originarios de la microbiota oral se infiltren hacia circulación y afecten el funcionamiento de neutrófilos y otros leucocitos, fomentando la inflamación sistémica (Sudhakara et. al., 2018). Además, de acuerdo con los resultados de Li et al. 2023, la disbiosis oral de las personas con DMT2, se asocia con mayores niveles de N-acetildopamina y ácido 3, 4-dimetilbenzoico en la placa supragingival, así como con el aumento de metabolitos dañinos circulantes como cadaverina y n-dimetilarginina. Estos podrían estar implicados en el desarrollo de la EP, explicando en parte, la relación de ambas enfermedades con las alteraciones de la microbiota oral.

## **4. Conclusión**

La EP y DMT2 son enfermedades prevalentes que se relacionan de manera adversa y bidireccional ya que el estado de inflamación crónico suscitado por ambas patologías incrementan los efectos detrimentales en la salud. Los profesionales de la salud oral deben llevar a cabo la recolección de información clínica considerando la importancia de la HbA1c, así como un registro claro en la historia clínica, y considerar la importancia de canalizar a los pacientes con especialistas y promover la interconsulta ya sea con endocrinólogos y/o nutriólogos. De la misma manera, se debe informar a los pacientes del gran impacto de la salud oral en la salud metabólica y sistémica. Aunque existe evidencia de esta asociación, se necesitan más estudios clínicos multidisciplinarios y multicéntricos con definiciones claras de casos y controles, y así acercarnos a la atención personalizada. Un área de oportunidad de suma relevancia para llegar a este punto de atención es la necesidad de realizar más estudios de secuenciación de microbiota oral en distintas poblaciones. Esto permitirá diseñar tratamientos dirigidos a la microbiota, para prevenir el establecimiento o progresión de enfermedades como EP y la DMT2.

## **Agradecimientos**

Proyecto PRODEP de Apoyo a la Incorporación de NPTC. Folio: UABC-PTC-824. PDLM e IADP agradecen al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo de becas de posgrado.

## **Fuentes de financiamiento**

PDLM e IADP recibieron beca CONACyT con los números 785263 y 785266, respectivamente, para sus estudios de posgrado.

## **Declaratoria de conflicto de interés**

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés financiero o personal que puedan influir en el trabajo presentado.

## Referencias

- Albandar, J. M., Susin, C., & Hughes, F. J. (2018). Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(S20), S171–S189. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12947>
- American Diabetes Association. (2021). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*, 45(Supplement\_1), S17–S38. <https://doi.org/10.2337/dc22-s002>
- Bhatti, J. S., Sehrawat, A., Mishra, J., Sidhu, I. S., Navik, U., Khullar, N., Kumar, S., Bhatti, G. K., & Reddy, P. H. (2022). Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutics strategies and future perspectives. *Free Radical Biology and Medicine*, 184, 114–134. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.019>
- Blasco-Baque, V., Garidou, L., Pomié, C., Escoula, Q., Loubieres, P., Le Gall-David, S., Lemaitre, M., Nicolas, S., Klopp, P., Waget, A., Azalbert, V., Colom, A., Bonnaure-Mallet, M., Kemoun, P., Serino, M., & Burcelin, R. (2016). f induced by *Porphyromonas gingivalis* drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response. *Gut*, 66(5), 872–885. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309897>
- Boles, A., Kandimalla, R., & Reddy, P. H. (2017). Dynamics of diabetes and obesity: Epidemiological perspective. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1863(5), 1026–1036. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.01.016>
- Curtis, M. A., Diaz, P. I., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 14–25. <https://doi.org/10.1111/prd.12296>
- Dirección General de Epidemiología (2020). *Resultados del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales SIVEPAB 2019* México. Gobierno de México. <https://www.gob.mx/salud/documentos/informes-sivepab-2019>
- Flemming, H.-C., Wingender, J., Szewzyk, U., Steinberg, P., Rice, S. A., & Kjelleberg, S. (2016). Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nature Reviews. Microbiology*, 14(9), 563–575. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.94>
- Galicia-García, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17). <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Graves, D. T., Liu, R., Alikhani, M., Al-Mashat, H., & Trackman, P. C. (2006). Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis--impact on periodontal pathology. *Journal of Dental Research*, 85(1), 15–21. <https://doi.org/10.1177/154405910608500103>
- Graves, D. T., Corrêa, J. D., & Silva, T. A. (2018). The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases. *Journal of Dental Research*, 98(2), 148–156. <https://doi.org/10.1177/0022034518805739>

- Graziani, F., Gennai, S., Solini, A., & Petrini, M. (2017). A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(2), 167–187. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12837>
- Gurav, A. N. (2016). Management of diabolical diabetes mellitus and periodontitis nexus: Are we doing enough? *World Journal of Diabetes*, 7(4), 50-66. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i4.50>
- Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D. B., Morgun, A., & Shulzhenko, N. (2020). Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*, 51. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>
- Halim, M., & Halim, A. (2019). The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(2), 1165–1172. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.040>
- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2018) Guía de práctica clínica GPC Diagnóstico y Tratamiento Farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención Evidencias y Recomendaciones *Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: gpc-IMSS-718-18*. <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/718GER.pdf>
- Janakiram, C., & Dye, B. A. (2020). A public health approach for prevention of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 84(1), 202–214. <https://doi.org/10.1111/prd.12337>
- Kasper, D. L., & Al, E. (2020). *Harrison manual de medicina*. Mcgraw Hill.
- Kawai, T., & Akira, S. (2005). *Arthritis Research & Therapy*, 7(1), 12. <https://doi.org/10.1186/ar1469>
- Kolenbrander, P. E., Andersen, R. N., Blehert, D. S., Eglund, P. G., Foster, J. S., & Palmer, R. J. (2002). Communication among Oral Bacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 66(3), 486–505. <https://doi.org/10.1128/membr.66.3.486-505.2002>
- Konkel, J. E., O’Boyle, C., & Krishnan, S. (2019). Distal Consequences of Oral Inflammation. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01403>
- Lalla, E., & Papapanou, P. N. (2011). Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nature reviews. Endocrinology*, 7(12), 738–748. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.106>
- Lane, M., Howland, G., West, M., Hockey, M., Marx, W., Loughman, A., O’Hely, M., Jacka, F., & Rocks, T. (2020). The effect of ultra-processed very low-energy diets on gut microbiota and metabolic outcomes in individuals with obesity: A systematic literature review. *Obesity Research & Clinical Practice*, 14(3), 197–204. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.04.006>
- Lang, N. P., & Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S9–S16. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12936>
- Li, C., Li, B., Dong, Z., Gao, L., He, X., Liao, L., Hu, C., Wang, Q., & Jin, Y. (2014). Lipopolysaccharide differentially affects the osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells through Toll-like receptor 4 mediated nuclear factor κB pathway. *Stem Cell Research & Therapy*, 5(3). <https://doi.org/10.1186/scrt456>

- Liccardo, D., Cannavo, A., Spagnuolo, G., Ferrara, N., Cittadini, A., Rengo, C., & Rengo, G. (2019). Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1414. <https://doi.org/10.3390/ijms20061414>
- Li, Y., Qian, F., Cheng, X., Wang, D., Wang, Y., Pan, Y., Chen, L., Wang, W., & Tian, Y. (2023). Dysbiosis of Oral Microbiota and Metabolite Profiles Associated with Type 2 Diabetes Mellitus. *Microbiology spectrum*, 11(1), e0379622. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03796-22>
- Mejía-León, M. E., & Calderón de la Barca, A. M. (2015). Diet, microbiota and immune system in type 1 diabetes development and evolution. *Nutrients*, 7(11), 9171-9184. <https://doi.org/10.3390/nu7115461>
- Newman, M. G., Takei, H., Klokkevold, P. R., & Carranza, F. A. (2014). *Periodontología clínica de Carranza*. Amolca.
- Omori, K., Ohira, T., Uchida, Y., Ayilavarapu, S., Batista, E. L., Yagi, M., Iwata, T., Liu, H., Hasturk, H., Kantarci, A., & Van Dyke, T. E. (2008). Priming of neutrophil oxidative burst in diabetes requires preassembly of the NADPH oxidase. *Journal of Leukocyte Biology*, 84(1), 292–301. <https://doi.org/10.1189/jlb.1207832>
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kerschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., & Loos, B. G. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89, S173–S182. <https://doi.org/10.1002/jper.17-0721>
- Peterson, C. T., Sharma, V., Elmén, L., & Peterson, S. N. (2015). Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clinical & Experimental Immunology*, 179(3), 363–377. <https://doi.org/10.1111/cei.12474>
- Pirih, F. Q., Monajemzadeh, S., Singh, N., Sinacola, R. S., Shin, J. M., Chen, T., Fenno, J. C., Kamarajan, P., Rickard, A. H., Travan, S., Paster, B. J., & Kapila, Y. (2021). Association between metabolic syndrome and periodontitis: The role of lipids, inflammatory cytokines, altered host response, and the microbiome. *Periodontology 2000*, 87(1), 50–75. <https://doi.org/10.1111/prd.12379>
- Polak, D., Sanui, T., Nishimura, F., & Shapira, L. (2020). Diabetes as a risk factor for periodontal disease—plausible mechanisms. *Periodontology 2000*, 83(1), 46–58. <https://doi.org/10.1111/prd.12298>
- Rahman B, Al-Marzooq F, Saad H, Benzina D, Al Kawas S. (2023). Dysbiosis of the Subgingival Microbiome and Relation to Periodontal Disease in Association with Obesity and Overweight. *Nutrients*, 15(4):826. <https://doi.org/10.3390/nu15040826>
- Reimer, R. A., Grover, G. J., Koetzner, L., Gahler, R. J., Lyon, M. R., & Wood, S. (2014). Combining sitagliptin/metformin with a functional fiber delays diabetes progression in Zucker rats. *Journal of Endocrinology*, 220(3), 361–373. <https://doi.org/10.1530/joe-13-0484>

- Rowińska, I., Szyperska-Ślaska, A., Zariczny, P., Paślawski, R., Kramkowski, K., & Kowalczyk, P. (2021). The Influence of Diet on Oxidative Stress and Inflammation Induced by Bacterial Biofilms in the Human Oral Cavity. *Materials*, 14(6), 1444. <https://doi.org/10.3390/ma14061444>
- Saeb, A. T., Al-Rubeaan, K. A., Aldosary, K., Raja, G. U., Mani, B., Abouelhoda, M., & Tayeb, H. T. (2019). Relative reduction of biological and phylogenetic diversity of the oral microbiota of diabetes and pre-diabetes patients. *Microbial pathogenesis*, 128, 215-229. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.01.009>
- Scannapieco, F. A., & Dongari-Bagtzoglou, A. (2021). Dysbiosis revisited: Understanding the role of the oral microbiome in the pathogenesis of gingivitis and periodontitis: A critical assessment. *Journal of Periodontology*, 92(8), 1071–1078. <https://doi.org/10.1002/jper.21-0120>
- Scheithauer, T. P. M., Rampanelli, E., Nieuwdorp, M., Vallance, B. A., Verchere, C. B., van Raalte, D. H., & Herrema, H. (2020). Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571731>
- Sczepanik, F. S. C., Grossi, M. L., Casati, M., Goldberg, M., Glogauer, M., Fine, N., & Tenenbaum, H. C. (2020). Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontology 2000*, 84(1), 45–68. <https://doi.org/10.1111/prd.12342>
- Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, Bautista Arredondo S, Colchero Aragonés M, Gaona Pineda E, Lazcano Ponce E, Martínez Barnetche J, Alpuche-Aranda C, Rivera Dommarco J.(2020) *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados nacionales*. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; Spmediciones. [https://spmediciones.mx/libro/encuesta-nacional-de-salud-y-nutricion-2020-sobre-covid-19-resultados-nacionales\\_129566/](https://spmediciones.mx/libro/encuesta-nacional-de-salud-y-nutricion-2020-sobre-covid-19-resultados-nacionales_129566/)
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2002). Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontology 2000*, 28(1), 12–55. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2002.280102.x>
- Sonnenschein, S. K., & Meyle, J. (2015). Local inflammatory reactions in patients with diabetes and periodontitis. *Periodontology 2000*, 69(1), 221–254. <https://doi.org/10.1111/prd.12089>
- Sudhakara, P., Gupta, A., Bhardwaj, A., & Wilson, A. (2018). Oral Dysbiotic Communities and Their Implications in Systemic Diseases. *Dentistry Journal*, 6(2), 10. <https://doi.org/10.3390/dj6020010>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, 89(1), S159–S172. <https://doi.org/10.1002/jper.18-0006>
- Xu, W., Zhou, W., Wang, H., & Liang, S. (2020). Roles of Porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis. *Advances in protein chemistry and structural biology*, 120, 45–84. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.12.001>
- Zekeridou, A., Giannopoulou, C., Cancela, J., Courvoisier, D., & Mombelli, A. (2017). Effect of initial periodontal therapy on gingival crevicular fluid cytokine profile in subjects with chronic periodontitis. *Clinical and Experimental Dental Research*, 3(2), 62–68. <https://doi.org/10.1002/cre2.61>

Zekeridou, A., Mombelli, A., Cancela, J., Courvoisier, D., & Giannopoulou, C. (2019). Systemic inflammatory burden and local inflammation in periodontitis: What is the link between inflammatory biomarkers in serum and gingival crevicular fluid? *Clinical and Experimental Dental Research*, 5(2), 128–135. <https://doi.org/10.1002/cre2.162>

Zhou, M., Rong, R., Munro, D., Zhu, C., Gao, X., Zhang, Q., & Dong, Q. (2013). Investigation of the Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Subgingival Plaque Microbiota by High-Throughput 16S rDNA Pyrosequencing. *PLoS ONE*, 8(4), e61516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061516>