



Descontrol glucémico en diabetes mellitus tipo 2 aumenta la severidad de la periodontitis

Lia Hoz-Rodríguez,* Pablo Rodrigo Hernández-Hernández,[§] Brenda Yesenia Herrera-Hernández,[§] Grissel Orozco-Molina,[§] Gladys León-Dorantes,[§] Juan Antonio Arreguín-Cano[§]

* Laboratorio de Biología Periodontal y Tejidos Mineralizados, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

[§] Unidad de Innovación Clínica y Epidemiológica del Estado de Guerrero. Secretaría de Salud del Estado de Guerrero, Acapulco, Guerrero, México.

RESUMEN

Introducción: La periodontitis es una de las principales complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), ambas enfermedades presentan una relación bidireccional donde el descontrol glucémico es un factor determinante para el desarrollo de la periodontitis. Sin embargo, el grado de severidad del descontrol glucémico y de la periodontitis no han sido evaluados a fondo. **Objetivo:** Evaluar la relación que existe entre el descontrol glucémico en DMT2 y la severidad de la periodontitis. **Material y métodos:** Hombres y mujeres con DMT2 con y sin periodontitis crónica generalizada del Hospital «Dr. Donato G Alarcón» fueron incluidos en el estudio. Tras firma de consentimiento informado se realizó una exploración periodontal registrando: enrojecimiento gingival, sangrado, supuración, profundidad de sondeo y nivel de inserción clínica. Asimismo, se obtuvieron muestras de sangre venosa periférica para determinar niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), colesterol, triglicéridos, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL), creatinina y recuento de granulocitos. **Resultados:** Se incluyeron 158 casos con DMT2, la población presentó 42 (26%) con salud periodontal, 36 (22%) periodontitis leve, 26 (16%) periodontitis moderada y 54 (34%) con periodontitis severa. Con respecto a la HbA1c, se encontró con buen control 26 (16%), mal control 56 (35%) y con alto riesgo de complicaciones 46 (48%). Se encontró una disminución significativa en el enrojecimiento gingival y un aumento en los niveles de pérdida de inserción clínica en pacientes con alto riesgo de complicaciones. Asimismo, se encontró un aumento significativo de granulocitos en el grupo de casos con alto riesgo de complicaciones. **Discusión:** El aumento descontrolado y prolongado de los niveles de glucosa en sangre se ha correlacionado con el desarrollo de diversas

complicaciones. En el periodonto los eventos generados por este desbalance se han relacionado con el desarrollo de la periodontitis. Sin embargo, no se ha evaluado la relación entre el grado de severidad y el descontrol glucémico. **Conclusión:** Se encontró una relación positiva entre niveles altos de HbA1c y la severidad de la periodontitis crónica generalizada.

Palabras clave: Periodontitis, diabetes mellitus tipo 2.

INTRODUCCIÓN

DMT2 es considerada una de las principales causas de muerte a nivel mundial,¹ la Secretaría de Salud de México la establece como una de las líneas prioritarias de atención médica. Diversos reportes epidemiológicos demuestran que un descontrol de los niveles de glucosa en sangre DMT2 aumenta el riesgo para presentar comorbilidades, aumenta número de hospitalizaciones y discapacidades, que afectan la vida del individuo que sufre esta enfermedad.²⁻⁴

La DMT2 es una enfermedad crónica inflamatoria caracterizada por alteraciones endocrinas y metabólicas, caracterizada por un grado variable de resistencia a la insulina y alteraciones en la secreción de esta hormona, lo que desencadena problemas en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas necesarias para todas las funciones biológicas.^{5,6} La acción disminuida de la insulina desencadena un aumento en los niveles de glucosa en sangre, activación de vías alternas para la obtención de energía y un desequilibrio bioquímico con consecuencias importantes en el metabolismo. Estos eventos anteriormente mencionados desencadenan en la formación de productos terminales de glicación avanzada (AGEs) e incrementan los niveles de ácidos grasos libres (colesterol, triglicéridos, HDL y LDL), generando un aumento del riesgo a desarrollar complicaciones cardiovasculares (infartos y embolias) y microvasculares (retinopatías,

Recibido: Julio 2019. Aceptado: Octubre 2019.

Citar como: Hoz-Rodríguez L, Hernández-Hernández PR, Herrera-Hernández BY, Orozco-Molina G, León-Dorantes G, Arreguín-Cano JA. Descontrol glucémico en diabetes mellitus tipo 2 aumenta la severidad de la periodontitis. Rev Odont Mex. 2020; 24 (2): 108-117.

© 2020 Universidad Nacional Autónoma de México, [Facultad de Odontología]. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

nefropatías y periodontitis).⁷ Además, el aumento de los niveles de glucosa de forma persistente afecta a la síntesis de colágena por los fibroblastos y disminuye la actividad fagocitaria de los monocitos, conllevando a una pérdida de la capacidad de regeneración tisular e incrementando las lesiones recurrentes.⁸

La periodontitis es una enfermedad crónica, infectocontagiosa e inflamatoria asociada con una disbiosis en el biofilm dental, que conlleva a la pérdida del tejido de soporte del diente. Esta enfermedad aumenta el riesgo a desarrollar enfermedades crónico-degenerativas dentro de las que podemos encontrar a las cardiopatías y recientemente a la DMT2. En este sentido, se ha demostrado que la periodontitis y la DMT2 presentan una relación bidireccional,⁹ encontrando diversos procesos inmunológicos, microbiológicos y fisiológicos correlacionados en la retroalimentación de estas enfermedades.¹⁰ En este sentido, el descontrol glucémico de forma recurrente podría aumentar el riesgo a desarrollar e incrementar la severidad de la periodontitis en individuos con DMT2.¹¹⁻¹³ Por lo tanto, el presente estudio tuvo como finalidad evaluar la severidad de la periodontitis de pacientes con DMT2 con respecto al descontrol glucémico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Secretaría de Salud del Estado de Guerrero (comité de investigación de los servicios estatales de salud del Estado de Guerrero, con número 03301117). Se analizaron un total de 256 casos originarios del Estado de Guerrero, durante el periodo de enero a mayo del 2018 del Hospital General «Dr. Donato G Alarcón», ubicado en ciudad Renacimiento en Acapulco de Juárez. Los criterios de inclusión fueron: hombres y mujeres entre 45 y 65 años, con periodontitis crónica generalizada y sin esta enfermedad, así como presentar control nutricional, activación física semanal y medicación por parte de la clínica de diabetes. Se excluyeron a todos aquellos que presentaron ausencias de más del 20% de citas en un periodo de seis meses, así como si se encontraban lactando o estuviesen embarazadas, sujetos que fuman actualmente y/o que hayan dejado de fumar como mínimo hace 10 años, con uso de cualquier clase de antimicrobiano sistémico en los tres meses previos a su evaluación, que presenten alguna enfermedad sistémica además de DMT2 que puedan influir sobre el curso o severidad de la enfermedad periodontal tales como: virus de inmunodeficiencia humana (VIH), síndrome de inmunodeficiencia adqui-

rida (SIDA), hemofilia, enfermedades autoinmunes, e individuos que presentaron ausencia de más de ocho dientes. Se eliminaron a todos los individuos que no firmaron el consentimiento informado y los que deseaban abandonar el estudio en cualquier momento. Concluyendo con un total de 158 casos incluidos en el estudio, cumpliendo con los criterios anteriormente descritos.

Análisis de laboratorios clínicos

Los individuos incluidos fueron analizados en el Laboratorio Estatal de Salud Pública «Dr. Galo Soberrón y Parra» de la Secretaría de Salud del Estado de Guerrero, donde se les realizaron estudios de forma rutinaria cada tres meses para determinar niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y cada seis meses para niveles de colesterol, triglicéridos, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL). El valor de HbA1c está representado por el promedio de las tomas correspondientes a tres años y fueron agrupados con respecto a la clasificación de la Asociación Americana de Diabetes (AAD) en tres grupos: buen control ($HbA1c \leq 5.9\%$), mal control ($HbA1c 6.0-7.9\%$) y riesgo de complicaciones ($HbA1c > 8\%$).

Evaluación periodontal

La evaluación clínica se realizó por medio de dos clínicos calibrados de la Unidad de Innovación Clínica y Epidemiológica del Estado de Guerrero (UIC y EEG), con un coeficiente Kappa igual o mayor a 0.85. Se evaluaron seis sitios por cada diente (mesiobucal, bucal, distobucal, distolingual, lingual, mesiolingual) de todos los dientes excluyendo a los terceros molares,¹⁴ registrándose las siguientes variables: placa dentobacteriana (1/0; detectado/no detectado), enrojecimiento gingival (1/0), sangrado al sondaje (1/0), supuración (1/0), y los milímetros de profundidad al sondaje, así como de nivel de inserción clínica. Las medidas fueron tomadas por el mismo examinador en la misma cita. Se registró al milímetro más cercano usando una sonda periodontal Carolina del Norte (Hu-Friedy, Chicago, IL).

Clasificación de periodontitis

Seguido de la inspección periodontal, cada individuo fue clasificado con periodontitis crónica generalizada con base en los parámetros de la AAP, ordenándolos en 3 grupos:

- Leve (con dos o más sitios con una profundidad de bolsa > 3 y < 5 mm y con una medida de 1 a 2 mm pérdida de inserción clínica).

- Moderada (dos o más sitios con una profundidad de bolsa de > 5 y < 4 mm de profundidad de bolsa y con una medida de 3 a 4 mm pérdida de inserción clínica).
- Severa (dos o más sitios interproximales con una profundidad de bolsa de > 7 mm y con una medida de > 5 mm pérdida de inserción clínica).

Todo lo anterior con un mínimo de 30% de sitios afectados para determinar la generalización de la enfermedad. La salud periodontal se determina con menos de 3 mm de profundidad de bolsa y nivel de inserción < 2 mm.

Conteo celular de sangre periférica

Se obtuvo una muestra de sangre capilar, la cual fue extendida en un portaobjetos y fijada con calor. Una vez fijada la muestra se procedió a realizar tinción de Wright, colocando 5 mL del reactivo de Wright por un tiempo de 10 minutos, transcurrido el tiempo se agregó 5 mL de agua destilada por 5 minutos; al concluir el tiempo, los frotis fueron lavados con agua bidestilada hasta eliminar el exceso de colorante. Los frotis se leyeron en microscopio fotónico a 100x con aceite de inmersión, donde se contaron las primeras 100 células nucleadas clasificándolas en eosinófilos, linfocitos, basófilos, monocitos y neutrófilos segmentados, las cuales fueron registradas en un contador de células.

Análisis estadístico

Los datos de HbA1c, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, creatinina, conteo de granulocitos porcentaje de placa, enrojecimiento gingival, sangrado al sondaje, supuración profundidad de sondaje y pérdida de nivel de inserción fueron analizados por medidas repetidas de análisis de varianza (ANOVA) seguido de test Bonferroni (programa Prism 5, GraphPad Inc., San Diego, USA), valores con $p < 0.05$ fueron consi-

derados con significancia estadística. Los datos son presentados como la media \pm desviación estándar.

RESULTADOS

Ciento cincuenta y ocho casos diagnosticados con DMT2, periodontitis crónica generalizada y sin esta fueron incluidos en el estudio. Tras realizar una inspección periodontal, los datos se agruparon con base en los criterios de la AAP generando cuatro grupos:

- Salud periodontal con 42 individuos que representaron el 26%.
- Periodontitis leve con 36 (22%).
- Periodontitis moderada con 26 (16%).
- Periodontitis severa con 54 (34%).

Evaluando las siguientes variables demográficas (edad, sexo, años con DMT2 y pérdida de dientes), sin encontrar diferencias significativas entre los grupos evaluados (*Tabla 1*). Por otra parte, se evaluaron los niveles de HbA1c en razón al estado periodontal (salud periodontal, periodontitis leve, periodontitis moderada y periodontitis severa). Se encontró que existe un aumento significativo del porcentaje de HbA1c en el grupo de casos con periodontitis severa en comparación con salud periodontal (*Figura 1*).

Para determinar la relación que existe entre el descontrol glucémico de forma persistente y las alteraciones en los niveles de ácidos grasos libres en sangre, los datos se agruparon con base en el porcentaje de HbA1c en tres grupos: buen control ($\leq 5.9\%$ HbA1c) con 26 pacientes que representan el 16%; mal control (6.0-7.9% HbA1c) con 56 que representan el 35%; y con alto riesgo de complicaciones ($> 8\%$ HbA1c) con 46 pacientes que representan el 48% de la población de estudio, encontrando un aumento significativo de los niveles de colesterol y LDL en el grupo de riesgo a

Tabla 1: Características de la población de estudio. (N = 158).
Characteristics of the study population. (N = 158).

	Total N = 158	Salud periodontal n = 42 (26%)	Periodontitis leve n = 36 (22%)	Periodontitis moderada n = 26 (16%)	Periodontitis severa n = 54 (34%)	p
Edad (años)	58.97 \pm 10.7	59.66 \pm 10.2	60.44 \pm 12.7	58.97 \pm 10.7	55.57 \pm 8.3	0.238
Sexo (Femenino/Masculino)	119/39	31/11	28/8	18/8	42/12	–
Años con DMT2	10.21 \pm 2.7	9.81 \pm 3.7	11.32 \pm 2.2	9.5 \pm 1.9	8.5 \pm 1.5	0.872
HbA1c (%)	7.56 \pm 2.5	6.56 \pm 0.5	7.21 \pm 1.3	7.56 \pm 1.5	8.56 \pm 2.5	0.041*
Pérdida de dientes	4.21 \pm 2.7	4.35 \pm 1.8	4.11 \pm 1.2	5.12 \pm 1.1	5.10 \pm 1.5	0.754

Los datos están representados como la media \pm desviación estándar.

Las variables edad, años con diabetes, porcentaje de HbA1c y número de dientes perdidos fueron analizados por ANOVA con una significancia * $p < 0.05$.

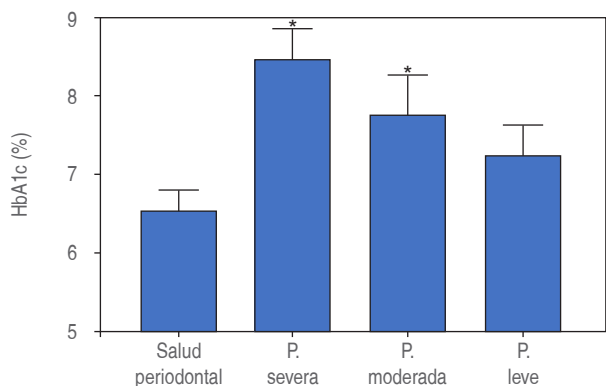


Figura 1: Niveles de HbA1c respecto al estado periodontal. Presentando un incremento significativo en los niveles de HbA1c en el grupo de periodontitis severa con respecto a salud periodontal (*p<0.05).

*HbA1c levels regarding periodontal status. Presenting a significant increase in HbA1c levels in the severe periodontitis group related to health periodontal group (*p< 0.05).*

desarrollar complicaciones (HbA1c > 8%) en comparación con el grupo de buen control (Tabla 2). Asimismo, se evaluaron las características clínicas del periodonto con respecto al porcentaje de hemoglobina glicosilada (buen control ≤ 5.9%, mal control 6.0-7.9% y alto riesgo de complicaciones > 8%). Encontrando un decremento significativo en el enrojecimiento gingival (p < 0.04) y un aumento significativo en los niveles de pérdida de inserción clínica (p < 0.02) en el grupo con alto riesgo de complicaciones comparados con los que presentaron buen control (Tabla 3).

Los niveles altos de glucosa en sangre desencadenan efectos nocivos en la respuesta inmune, donde se ha visto que la actividad de células granulocitos disminuye en sujetos con DMT2, exacerbando el proceso inflamatorio y con esto retroalimentando el proceso inflamatorio de la periodontitis. En este sentido, se realizó un conteo de granulocitos y linfocitos de sangre periférica, por lo que se encontró un aumento significativo de granulocitos en el

grupo de alto riesgo de complicaciones (> 8% HbA1c) en comparación con el grupo de buen control glucémico (< 5.9% HbA1c). Sin embargo, los linfocitos no presentaron cambio significativo entre los grupos (Figura 2 A y B).

DISCUSIÓN

El presente estudio comparó y analizó un grupo de (n = 158) casos con DMT2 del Hospital «Dr. Donato G Alarcón» del estado de Guerrero, México. Los parámetros clínicos del grupo poblacional de estudio mostraron un aumento del porcentaje de sujetos con periodontitis severa en comparación con los que presentan salud periodontal. Estudios similares han demostrado que existe una relación positiva entre DMT2 y el desarrollo de la periodontitis.¹⁵⁻¹⁷ Además, se ha descrito que individuos con DMT2 y un buen control de los niveles de glucosa en sangre disminuyen el número de veces de riesgo para desarrollar periodontitis en comparación con individuos con un control glucémico deficiente.^{18,19} Sin embargo, la periodontitis al ser una enfermedad multifactorial, la presencia de bacterias periodonto patógenas y la respuesta inmunológica del individuo juegan un papel de suma importancia en el desarrollo de esta enfermedad, lo que mostró en nuestros resultados una correlación positiva entre el aumento de niveles altos de HbA1c y la severidad de la enfermedad periodontal crónica generalizada.

El aumento de los niveles de glucosa en sangre de forma persistente en casos con DMT2 desencadena complicaciones a nivel inmunológico, bioquímico, fisiológico y psicológico.²⁰⁻²³ Estas complicaciones, generadas inicialmente por un proceso de resistencia a la insulina, activa vías alternas para obtención de energía como la beta oxidación de los ácidos grasos, entre otras. Dichas alteraciones generan cambios en las concentraciones normales de algunas biomoléculas como el colesterol y LDL,^{24,25} estas dos moléculas están relacionadas con problemas cardiovasculares, encontrando una relación positiva entre estas dos moléculas y

Tabla 2: Tabla de análisis de laboratorio con respecto a porcentaje de HbA1c.
Laboratory analysis table related to percentage of HbA1c.

	≤ 5.9 %HbA1c	6-7.9 %HbA1c	≥ 8 %HbA1c	p
Colesterol	163 (26.81)	188.63 (45.68)	197.14 (41.66)	0.031*
Triglicéridos	132.6 (58.91)	150.54 (30.56)	146.28 (80.39)	0.268
HDL	44.26 (6.09)	44.65 (14.55)	43.10 (10.29)	0.277
LDL	91 (23.72)	101.63 (32.21)	107.07 (31.84)	0.025*
Creatinina	0.88 (0.62)	0.91 (1.09)	0.83 (0.54)	0.546

Los datos se representan como la media ± desviación estándar.
* Análisis estadístico por ANOVA con significancia menor a 0.05.

Tabla 3: Características clínicas periodontales.
Periodontal clinical features.

	HbA1c ≤ 5.9%	HbA1c 6 – 7.9%	HbA1c >8%	p
Placa (%)	96.22 ± 20.01	88.85 ± 18.40	92.10 ± 24.36	0.69
Enrojecimiento Gingival (%)	21.55 ± 22.02	10.25 ± 11.72	4.01 ± 7.24	< 0.04*
Sangrado al sondaje (%)	16.19 ± 22.45	14.96 ± 20.65	15.11 ± 22.5	0.62
Supuración (%)	0.20 ± 0.55	0.51 ± 1.22	0.51 ± 0.365	0.17
Profundidad de bolsa (mm)	1.68 ± 0.76	1.78 ± 0.67	2.25 ± 0.85	0.041
Nivel de inserción Clínica (mm)	2.55 ± 1.04	2.47 ± 1.77	3.66 ± 2.41	< 0.02*

Placa, enrojecimiento gingival, sangrado al sondaje, supuración, profundidad de bolsa, nivel de inserción presentadas como la media ± desviación estándar; análisis estadístico por ANOVA con significancia menor a 0.05.

los niveles de HbA1c.²⁶⁻²⁸ En los resultados obtenidos se observó una correlación positiva entre el descontrol y los niveles altos de colesterol y LDL, sugiriéndonos que el mal control de los niveles de glucosa en sangre aumenta el riesgo a desarrollar complicaciones microvascular y microvascular en pacientes diabéticos.

Dentro de las complicaciones microvasculares de la DMT2 se encuentra la periodontitis, la cual es una enfermedad crónica e inflamatoria que afecta los tejidos de soporte del diente.^{29,30} La periodontitis puede ser modificada en su evolución y severidad por factores como la dieta, hábitos nocivos y enfermedades sistémicas.³¹ Asimismo, un descontrol glucémico en DMT2 puede cambiar la etiopatología de la periodontitis.¹¹ En los datos obtenidos se muestra un incremento de los porcentajes de HbA1c con respecto a la severidad de la periodontitis, sugiriendo una estrecha relación entre ambas enfermedades. De este modo, se evaluaron los parámetros clínicos periodontales con respecto al control glucémico. Encontrado una disminución del porcentaje de enrojecimiento gingival y un aumento de pérdida de nivel de inserción en el grupo de alto riesgo a desarrollar complicaciones en comparación con los que presentan buen control glucémico. Estos datos sugieren que los altos niveles de glucosa en sangre están generando un problema microvascular en el periodonto, desfavoreciendo la capacidad de regeneración, lo que conlleva desarrollo de la enfermedad periodontal.

La glucemia no controlada ha demostrado deterioro de las defensas del huésped, incluida la disminución de la actividad y la movilización de leucocitos granulocitos, la quimiotaxis, la actividad fagocítica y el aumento del estrés oxidativo, que afectan el sistema metabólico, genético y hemodinámico, e incrementa los productos finales de glicación avanzada,^{28,32,33} lo que demuestra que el número de granulocitos en la sangre en individuos conlleva riesgo a desarrollar complicaciones. Esto nos sugiere que el proceso inflamatorio generado por los niveles altos de HbA1c

está favoreciendo el incremento de estas células para exacerbar la respuesta inmunológica. Sin embargo, estudios han demostrado que el aumento de los niveles de

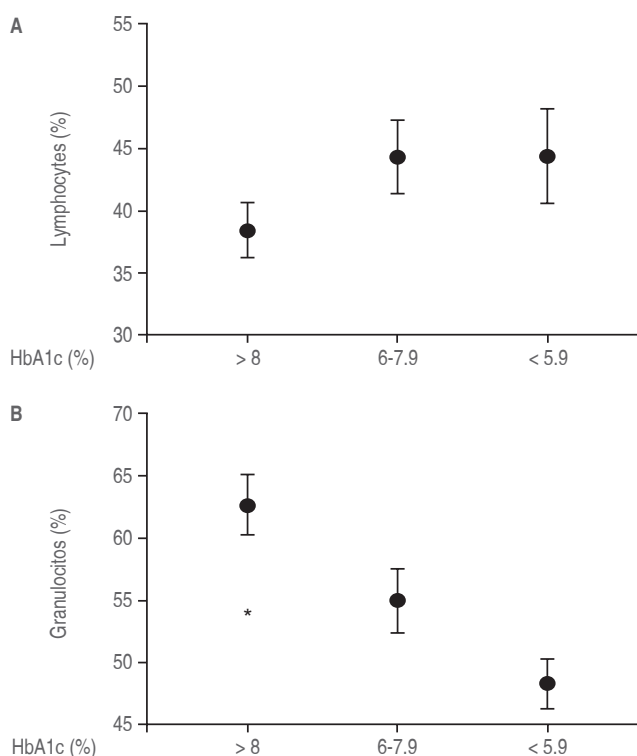


Figura 2: Correlación de niveles de HbA1c con porcentaje de granulocitos y linfocitos. A) Cuentas totales de linfocitos con respecto al porcentaje de HbA1c. **B)** Cuentas totales de granulocitos incrementados significativamente en el grupo de porcentajes de HbA1c > 8% en comparación con el grupo de < 5.9% (p < 0.05)

Correlation of HbA1c levels with percentage of granulocytes and lymphocytes. A) Total lymphocyte amounts related to the percentage of HbA1c. B) Total granulocyte amounts significantly increased in the HbA1c percentage group > 8% compared to the < 5.9% group (p < 0.05).

glucosa en sangre disminuye la capacidad de activación de los granulocitos. Sugieren que el control glucémico deficiente en pacientes con DMT2 disminuye la capacidad de defensa y remodelación en el tejido periodontal.

CONCLUSIÓN

El incremento de los niveles de HbA1c esta correlacionado con la severidad de la periodontitis y los cambios clínicos periodontales, aunado con problemas microvasculares que se presentan durante el desarrollo de la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos infinitamente a la Dra. Gladys León Dorante por su gran liderazgo como directora de la Unidad de Innovación Clínica y Epidemiológica del Estado de Guerrero y facilitar el desarrollo de este artículo. DEP.

Agradecimiento a la Dra. Ricarda García de la Cruz y Dra. Dalina Rendón Álvarez por su apoyo en facilitar las condiciones necesarias para realizar el muestreo.

Original research

Lack of glycemic control in type 2 diabetes mellitus increases the severity of periodontitis

Lia Hoz-Rodríguez,* Pablo Rodrigo Hernández-Hernández,[§] Brenda Yesenia Herrera-Hernández,[§] Grissel Orozco-Molina,[§] Gladys León-Dorantes,[§] Juan Antonio Arreguín-Cano[§]

* Laboratorio de Biología Periodontal y Tejidos Mineralizados, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

[§] Unidad de Innovación Clínica y Epidemiológica del Estado de Guerrero. Secretaría de Salud del Estado de Guerrero, Acapulco, Guerrero, México.

ABSTRACT

Introduction: Periodontitis is one of the main complications of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), both diseases present a bidirectional relationship in which lack of glycemic control is a determining factor for the development of periodontitis. However, the degree of severity of the lack of glycemic control and periodontitis has not been thoroughly evaluated, for this reason the following raised. **Aim:** To assess the relationship between the lack of glycemic control in T2DM and the severity of periodontitis. **Material and methods:** Female and male patients with T2DM with and without chronic generalized periodontitis from «Dr. Donato G Alarcón» Hospital were included in the study, who gave their signed informed consent. A periodontal examination was performed, recording gingival redness, bleeding, suppuration, probing depth and clinical attachment loss

level. Likewise, peripheral venous blood samples were obtained to determine glycated hemoglobin (HbA1c) levels, cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), creatinine, and granulocyte count. **Results:** 158 patients with T2DM were included. 42 patients (26%) with periodontal health, 36 (22%) with mild periodontitis, 26 (16%) with moderate periodontitis and 54 (34%) with severe periodontitis. Regarding HbA1c, 26 patients (16%) had good control, 56 (35%) had poor control, and 46 (48%) had a high risk of complications. A significant decrease in gingival redness and an increase in clinical attachment loss levels were observed in patients at high risk of complications. The latter also presented a significant increase in granulocytes. **Discussion:** The uncontrolled and prolonged rise in blood glucose levels has been correlated with several complications, including the development of periodontitis. However, the relationship between its degree of severity and lack of glycemic control has not been evaluated.

Keywords: Periodontitis, type 2 diabetes mellitus.

INTRODUCTION

T2DM is considered one of the main causes of death worldwide,¹ the Secretaría de Salud in Mexico establishes it as one of the priority lines of medical care. Some epidemiological reports show that a lack of control of T2DM blood glucose levels increases the risk of presenting comorbidities, increases the number of hospitalizations and disabilities, which affect the life of the individual suffering from this disease.²⁻⁴

T2DM is a chronic inflammatory disease characterized by endocrine and metabolic alterations, represented by a variable degree of insulin resistance and alterations in the secretion of this hormone, which provokes problems in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins necessary for all biological functions.^{5,6} The diminished action of insulin triggers an increase in blood glucose levels, activation of alternative pathways for obtaining energy and a biochemical imbalance with important consequences on metabolism. These events drive to the formation of advanced glycation end products (AGEs) and increase the levels of free fatty acids (cholesterol, triglycerides, HDL and LDL), which increases the risk of developing macrovascular complications (heart attacks and embolisms) and microvascular complications (retinopathies, kidney disease and periodontitis).⁷ Furthermore, the persistent increase in glucose levels affects the collagen synthesis by fibroblasts and decreases the phagocytic activity of monocytes, leading to a loss of tissue regeneration capacity and increasing recurrent lesions.⁸

Periodontitis is a chronic, infectious and inflammatory disease associated with disbiosis in dental biofilm, causing loss of tooth support tissue. This disease increases the risk of developing

chronic degenerative diseases, such as heart disease and T2DM. It has been shown that there is a bidirectional relationship between periodontitis and T2DM,⁹ finding some immunological, microbiological and physiological processes correlated in the feedback of these diseases.¹⁰ According to this, the recurrent lack of glycemic control could increase the risk of developing and increasing the severity of periodontitis in patients with T2DM.¹¹⁻¹³ Therefore, this study aimed to assess the severity of periodontitis of patients with T2DM related to lack of glycemic control.

MATERIAL AND METHODS

Study population

This study was approved by the Committee of Ethics of the Ministry of Health of the State of Guerrero, Mexico, with number 03301117.

A total of 256 cases originating in the State of Guerrero, Mexico, were analyzed during the period of January to May 2018 at the General Hospital «Dr. Donato G Alarcón», Acapulco de Juárez, Guerrero, Mexico.

Criteria inclusion:

- Subjects aged 45-65 years, with chronic generalized periodontitis and without this disease.
- Subjects presenting nutritional control, weekly physical activation and medication by the diabetes clinic.

Criteria exclusion:

- Subjects who did not attend more than 20% of appointments in a period of six months.
- Lactating or pregnant women.
- Subjects who currently smoke and/or who had stopped smoking the last 10 years.
- Subjects using any class of systemic antimicrobial in the three months prior to the evaluation.
- Subjects with any systemic disease in addition to T2DM, which could influence the course or severity of periodontal disease such as: human immunodeficiency virus (HIV), acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), hemophilia, autoimmune diseases.
- Subjects with more than 8 teeth missing.
- Subjects who did not sign the informed consent.
- Subjects who wanted to leave the study at any time.
- Fulfilling the criteria described, the final number of patients included in the study was 158.

Clinical laboratory analysis

Subjects included in the study were analyzed in the state laboratory of public health «Dr. Galo Soberón y Parra» of the Secretaría de Salud del Estado de Guerrero. Every 3 months, studies were performed to determine Glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels and every 6 months their levels of cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL) were measured. The HbA1c value is represented by the average of the intakes corresponding to 3 years and were grouped according to the American Diabetes Association (AAD) criteria in 3 groups: good control (HbA1c \leq 5.9%), poor control (HbA1c 6.0-7.9%) and risk of complications (HbA1c > 8%).

Periodontal assessment

The clinical evaluation was carried out by means of two calibrated clinicians from the Unidad de Innovación Clínica y Epidemiológica del Estado de Guerrero (UICyEEG), with a Kappa coefficient equal to or greater than 0.85. Six areas in each tooth (mesiobuccal, buccal, distobuccal, distolingual, lingual, mesiolingual) of all teeth were evaluated, excluding third molars.¹⁴ The following variables were recorded: dentobacterial plaque (1/0; detected/not detected); gingival redness (1/0); bleeding on probing (1/0); suppuration (1/0), probing depth, as well as clinical attachment loss levels. Measurements were taken by the same examiner at the same appointment. It was recorded to the nearest millimeter using a North Carolina periodontal probe (Hu-Friedy, Chicago, IL).

Classification of periodontitis

After periodontal examination, each subject was classified with chronic generalized periodontitis according to the AAP criteria, into 3 groups:

- Mild: two or more sites with a pocket depth of > 3 and < 5 mm and with a measurement of 1 to 2 mm clinical attachment loss.
- Moderate: two or more sites with a pocket depth of > 5 and < 4 mm pocket depth and with a measurement of 3 to 4 mm clinical attachment loss.
- Severe: two or more interproximal sites with a pocket depth of > 7 mm and a measurement of > 5 mm clinical attachment loss.

All of the above with a minimum of 30% of affected sites to determine the generalization of the disease.

Periodontal health is determined with less than 3mm pocket depth and attachment loss < 2 mm.

Peripheral blood cell count

A capillary blood sample was obtained, which was spread on a slide and fixed with heat. Then a Wright stain was performed, placing 5 ml of Wright's reagent for 10 min and then 5 ml of distilled water were added for 5 min; then the frotis were washed with bidistilled water until excess dye was removed. The frotis were observed under a light microscope at 100x with immersion oil and the first 100 nucleated cells were counted classifying them into eosinophils, lymphocytes, basophils, monocytes and segmented neutrophils; they were recorded in a cell counter.

Statistical analysis

Data on HbA1c, cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, creatinine, granulocyte count, percentage of plaque, gingival redness, bleeding on probing, suppuration depth of probing, and attachment loss levels were analyzed by repeated measures of analysis of variance (ANOVA) followed by Bonferroni test (Prism 5 program, GraphPad Inc., San Diego, USA) values with $p < 0.05$ were considered with statistical significance. Data are presented as the mean \pm standard deviation.

RESULTS

One hundred and fifty eight patients diagnosed with and without T2DM, chronic generalized periodontitis were included in the study. After performing a periodontal exploration the data were grouped according to the AAP criteria in 4 groups:

- Periodontal health. 42 individuals representing 26%.
- Mild periodontitis. 36 subjects representing 22%.
- Moderate periodontitis. 26 subjects representing 16%.
- Severe periodontitis. 54 subjects that represented 34%.

The following variables were considered: age, sex, years with T2DM and tooth loss, without finding significant differences between the evaluated groups (Table 1).

HbA1c levels were also evaluated in proportion to periodontal status (periodontal health, mild periodontitis, moderate periodontitis and severe periodontitis) and a significant increase in the percentage of HbA1c was observed in the group of patients with severe periodontitis compared to the health periodontal group (Figure 1).

To determine the relationship between the lack of glycemic control and alterations in levels of free fatty acids in the blood, the data were grouped based on the percentage of HbA1c in three groups: good control ($\leq 5.9\%$ HbA1c) with 26 patients representing 16%; poor control (6.0-7.9% HbA1c) with 56 patients representing 35% and high risk of complications ($> 8\%$ HbA1c) with 46 patients representing 48% of the study population. A significant increase was found in patients in cholesterol and LDL levels in the high risk of complications group compared to the good control group (Table 2).

In addition, the clinical characteristics of the periodontium were evaluated related to the percentage of glycosylated hemoglobin: good control $\leq 5.9\%$, poor control 6.0-7.9% and high risk of complications $> 8\%$. A significant decrease in gingival redness ($p < 0.04$) and a significant increase in clinical attachment loss ($p < 0.02$) were observed in patients of high risk of complications group compared with the participants in good control group (Table 3).

High blood glucose levels trigger deteriorating effects on the immune response, it has been revealed that the activity of granulocyte cells decreases in patients with T2DM, exacerbating the inflammatory process and thus feeding back the inflammatory process of periodontitis. Related to that a peripheral blood granulocyte and lymphocyte count was performed, finding a significant increase in granulocytes in the high risk of complications group ($> 8\%$ HbA1c) compared to the good glycemic control group ($< 5.9\%$ HbA1c). However, the lymphocytes showed no significant change between the groups (Figure 2 A and B).

DISCUSSION

This study compared and analyzed a sample made up of 158 patients with T2DM from the «Dr. Donato G Alarcon» Hospital, located in Guerrero, Mexico. Clinical parameters of study population showed an increase in the percentage of patients with severe periodontitis compared to those who had a healthy periodontal status. Similar studies have revealed a positive relationship between T2DM and periodontitis development.¹⁵⁻¹⁷ Likewise, patients with T2DM and good control of blood glucose levels have been described to decrease the risk possibilities for developing periodontitis compared to subjects with poor glycemic control.^{18,19} However, as periodontitis is a multifactorial disease, the presence of periodontal pathogenic bacteria and subject's immunological response play an extremely important role in the

development of this disease. Our results show a positive correlation between the increase in high levels of HbA1c and the severity of chronic generalized periodontal disease.

The persistent increase in blood glucose levels in patients with T2DM triggers immunological, biochemical, physiological and psychological complications.²⁰⁻²³ These complications initially generated by a process of insulin resistance, activate alternate pathways to obtain energy such as beta-oxidation of fatty acids, among others. These alterations generate changes in the standard concentrations of some biomolecules such as cholesterol and LDL^{24,25} which are linked to cardiovascular problems, finding a positive relationship between these two molecules and HbA1c levels.²⁶⁻²⁸ In the results obtained, a positive correlation was observed between lack of control and high cholesterol and LDL levels, suggesting that poor control of blood glucose levels increases the risk of developing microvascular complications in diabetic patients.

Among the microvascular complications of T2DM is periodontitis, which is a chronic and inflammatory disease that affects the supporting tissues of the tooth.^{29,30} Periodontitis can be modified in its evolution and severity by factors such as diet, harmful habits and systemic disease.³¹ Likewise, a lack of glycemic in T2DM can change the etiopathology of periodontitis.¹¹

The data obtained show an increase in the HbA1c percentages related to the severity of periodontitis, suggesting a close relationship between both diseases. In this way, periodontal clinical parameters were evaluated in relation to glycemic control, finding a decrease in the percentage of gingival redness and an increase in attachment loss level in high risk of complications group, compared to those with good glycemic control. These data suggest that high blood glucose levels generate a microvascular problem in the periodontium, impairing the capacity for regeneration, which leads to the development of periodontal disease.

Uncontrolled blood glucose has shown impairment of host defenses, including decreased activity and mobilization of granulocyte leukocytes, chemotaxis, phagocytic activity, and increased oxidative stress, affecting the metabolic, genetic, and hemodynamic system, and increases advanced glycation end products.^{28,32,33} Finding that the number of granulocytes in the blood in individuals at risk of developing complications. This suggests to us that the inflammatory process generated by high HbA1c levels is favoring the increase of these cells to exacerbate the immune response. However, studies have shown

that increased blood glucose levels decrease the activation capacity of granulocytes and suggest that poor glycemic control in T2DM patients decreases defense and remodeling capacity in periodontal tissue.

CONCLUSION

The increase in HbA1c levels is correlated with the severity of periodontitis and periodontal clinical changes coupled with microvascular problems that occur during the development of the disease.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are infinitely grateful to Dr. Gladys León Dorante for her great leadership as director of the Clinical and Epidemiological Innovation Unit of the State of Guerrero and for facilitating the development of this article. D.E.P.

Thanks to Dra. Ricarda García de la Cruz and Dra. Dalina Rendón Álvarez for their support in providing the necessary conditions to carry out the sampling.

REFERENCIAS / REFERENCES

1. Navarro-González J, Górriz J, Martínez-Castelao F. The Concept and the epidemiology of diabetic nephropathy have changed in recent years. *J Clin Med*. 2015; 4 (6): 1207-1216.
2. Serneels P, Suhrcke M, Seuring T, The impact of diabetes on labour market outcomes in Mexico: A panel data and biomarker analysis. *Soc Sci Med*. 2019; 3 (233): 252-261.
3. Contreras ZA, Ramírez-Palacios P, Morales LS, Edwards TC, Gallegos-Carrillo K, Salmerón J et al. Increased prevalence of psychosocial, behavioral, and socio-environmental risk factors among overweight and obese youths in Mexico and the United States. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16 (9): 1534.
4. Secretaría de Salud, Programa de Acción: Diabetes Mellitus, Dirección General de Epidemiología, México, Boletín Epidemiológico del Sistema de Vigilancia Epidemiológico hospitalario de diabetes tipo 2. 2017.
5. Pinhas-Hamiel O, Landau Z. Attention deficit/hyperactivity, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019; 19 (8): 46.
6. Baradaran HR, Djalalinia S, Chinesh A, Khamseh ME, Dastoorpoor M, Sioofy-Khojine AB et al. Complications of type 2 diabetes in Iranian population: An updated systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13 (3): 2300-2312.
7. Munir KM, Kaur A, Verma V, Kant R. Prevention of macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: review of cardiovascular safety and efficacy of newer diabetes medications. *World J Diabetes*. 2019; 10 (6): 324-332.
8. Kiran M, Arpak N, Unsal R, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2005; 32: 266-272.
9. Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, Asadi H et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J*. 2019; 42 (1): 27-35.
10. Luthra S, Grover HS. Molecular mechanisms involved in the bidirectional relationship between diabetes mellitus and periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol*. 2013; 17 (3): 292-301.

11. Wangnoo S, Kumar V, Dhir S. Impact of glycemic levels in type 2 diabetes on periodontitis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018; 22 (5): 672-677.
12. Ternois M. The oral cavity: a mirror of diabetes. *Presse Med.* 2017; 46 (9): 822-830.
13. Park B, Bartold PM, Chee B. Periodontitis and type II diabetes: a two-way relationship. *Int J Evid Based Healthc.* 2013; 11 (4): 317-329.
14. Socransky SS, Lindhe J, Haffajee AD. Comparison of statistical methods of analysis of data from clinical periodontal trials. *J Clin Periodontol.* 1983; 10 (2): 247-256.
15. Suzuki JI, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, Shiheido Y et al. Increased oral porphyromonas gingivalis prevalence in cardiovascular patients with uncontrolled diabetes mellitus. *Int Heart J.* 2018; 59 (4): 802.
16. Salazar CR, Northridge ME, Kaplan RC, Taylor GW, Finlayson TL, Qi Q et al. Association of diabetes with tooth loss in Hispanic/Latino adults: findings from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016; 4 (1): e000211.
17. Soory M, El-Shinnawi U. Associations between periodontitis and systemic inflammatory diseases: response to treatment. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2013; 7 (3): 169-188.
18. König J, Borgnakke WS, Pink C, Meisel P, Kocher T. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontol 2000.* 2018; 78 (1): 59-97.
19. Liu J, Zhang J, Lin J, Yang S, Yao J, Du M. Glycemic control and adipokines after periodontal therapy in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Braz Oral Res.* 2017; 31: e90.
20. Kosirog ER, Billups SJ, Petrie JL, Saseen JJ, Rivich J. Social and psychosocial determinants of health associated with uncontrolled diabetes in a federally qualified health center population. *Diabetes Spectr.* 2019; 32 (2):145-151.
21. Palma LF, Chambrone L. Current status of dental implants survival and peri-implant bone loss in patients with uncontrolled type-2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019; 26 (4): 219-222.
22. Sarvghadi F, Beyranvand MR, Vasheghani M. The association between cardiac autonomic neuropathy and diabetes control. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019; 30 (12): 581-587.
23. Khan H, Wahab A, Chaudhary S, Munir A, Youssef J, Mocanu M et. al. Effect of glycemic control on mortality and infections in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a Genesee County experience. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019; 9 (2): 74-79.
24. Briceño Y, Gómez-Pérez R, Zerpa Y, Camacho N, Paoli M, Aguirre M. Triglycerides/High density lipoprotein cholesterol ratio as a cardiometabolic risk marker in children and adolescents from Mérida city, Venezuela. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017; 65 (2): 413-418.
25. Palming J, Persson T, Pereira MJ, Wallerstedt E, Brown H, Gill D et al. Differences between men and women in the regulation of adipose 11 β -HSD1 and in its association with adiposity and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15 (11): 1056-1060.
26. Kim YY, Kim B, Nam H, Suh JG, Jung H. Improving glycemic control in model mice with type 2 diabetes by increasing superoxide dismutase (SOD) activity using silk fibroin hydrolysate (SFH). *Biochem Biophys Res Commun.* 2017; 493 (1): 115-119.
27. Fan W, Wong ND, Andary R. Control of cardiovascular risk factors among us adults with type 2 diabetes with and without cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2019; 124 (4): 522-527.
28. Ahmad KH. Clinical significance of HbA1c as a marker of circulating lipids in male and female type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol.* 2007; 44 (4): 193-200.
29. Zhang W, Liu X, Li Y, Zhou X. Interrelationship between diabetes and periodontitis: role of hyperlipidemia. *Arch Oral Biol.* 2015; 60 (4): 667-674.
30. Thakur S, Muddapur MV, Kulkarni RD, Acharya AB. Cytokine ratios in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2017; 11 (4): 277-278.
31. Segura-Sampedro JJ, Martín-González J, Torres-Domínguez Y, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ, Poyato-Borrego M. High prevalence of apical periodontitis in patients with inflammatory bowel disease: an age- and gender- matched case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2020; 26 (2): 273-279.
32. Govan BL, Walduck AK, Ketheesan N, Morris JL Hodgson KA. Impaired early cytokine responses at the site of infection in a murine model of type 2 diabetes and melioidosis comorbidity. *Infect Immun.* 2013; 81 (2): 470-477.
33. Tucci MA, de Siqueira A, de Faveri M, Figueiredo LC, Vallim PC, Duarte PM et al. Diabetes may affect the expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors more than smoking in chronic periodontitis. *J Periodontol Res.* 2017; 52 (2): 292-299.

Dirección para correspondencia /
Mailing address:
Juan Antonio Arreguín-Cano
E-mail: arreguin90@hotmail.com