

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Efectos de la terapia periodontal con antibióticos tópicos en el control glicémico de pacientes diabéticos: revisión sistemática

Effects of periodontal therapy with topical antibiotics in the glycemic control of diabetic patients: systematic review

Gloria Cristina Aranzazu Moya ^{1,2} Orcid: 0000-0002-3295-6133

Anne Alejandra Hernández-Castañeda ² Orcid: 0000-0003-2544-919X

Luz Helena Archila-Antolinez ² Orcid: 0000-0002-7362-2447

¹ Universidad Santo Tomás, Facultad de Odontología, Bucaramanga, Colombia. Correo electrónico: gloria.aranzazu@ustabuca.edu.co

² Universidad Santo Tomás, Facultad de Odontología, Departamento de Periodoncia, Grupo de Investigación Salud Integral Bucal, Bucaramanga, Colombia.

Resumen

Antecedentes: La enfermedad periodontal es considerada una complicación del paciente diabético y se ha sugerido que su tratamiento con o sin antibióticos podría aportar a la reducción de la hemoglobina glucosilada, al reducir la producción local de sustancias pro-inflamatorias.

Objetivo: Evaluar pacientes diabéticos con enfermedad periodontal que recibieron terapia periodontal no quirúrgica (TPNQ) más antibióticos tópicos y la reducción de la hemoglobina glucosilada, comparados con pacientes que recibieron TPNQ sin antibióticos tópicos.

Materiales y métodos: Se utilizaron bases de datos MEDLINE vía PubMed, WEB OF SCIENCE, SCOPUS, EMBASE y Google Scholar utilizando vocabulario controlado y limitando la búsqueda a los años 2008-2018. Los documentos incluidos fueron los estudios clínicos, que incluían tratamiento periodontal no quirúrgico mas antibióticos tópicos, cuyos desenlaces incluyeran el reporte de HbA1c. Estos fueron analizados por dos evaluadores independientes, para identificación de riesgo de sesgo con la escala *Downs Black* y herramienta Cochrane. Se incluyeron los documentos con puntuación mayor a 15 en promedio de los dos evaluadores.

Resultados: Se identificaron 5 documentos que cumplen con los criterios de inclusión. Dos documentos no mostraron diferencias estadísticamente significativas para el cambio de la HbA1c, en comparación con la terapia periodontal sola.

Conclusión: En general se evidencia una discreta reducción de HbA1c con la terapia periodontal usando antibióticos tópicos.

Palabras clave: Hemoglobina A glicosilada, periodontitis, diabetes, antibacterianos.

Abstract

Background: Periodontal disease is considered as a diabetes complication and has been suggested that periodontal treatment plus antibiotics should reduce glycated hemoglobin A, by reducing local production of pro inflammatory substances.

Objective: To evaluate diabetic patients with periodontal disease under periodontal treatment plus topical antibiotics and reduction of HbA1c, compared to diabetic patients under periodontal treatment without antibiotics.

Materials and methods: Using PUBMED, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, EMBASE and Google Scholar databases were screened documents from 2008 to 2018. The documents included were the clinical studies, which included non-surgical periodontal treatment plus topical antibiotics, whose outcomes included the HbA1c report. Two independent researchers evaluate title; abstract and bias risk with *Downs Black* scale and Cochrane tool. Documents with a score higher than 15 on average by the two evaluators were included.

Results: Five articles were identified which find inclusion criteria. Two documents failed to demonstrate statistically significant effect when compared to non-surgical periodontal therapy alone.

Conclusion: In general, a modest reduction of HbA1c was identified when using antibiotic therapy.

Key words: Glycated hemoglobin A, periodontal disease, diabetes, topical anti-bacterial agents.

Introducción

La enfermedad periodontal (EP) es una enfermedad frecuente de origen multifactorial cuyo factor etiológico es la placa bacteriana o biopelícula sobre las estructuras dentarias. Esta favorece el crecimiento y multiplicación de comunidades bacterianas, provocando una disbiosis dentro del surco gingival, que conlleva a la formación de focos infecciosos, sangrado gingival, aumento de la profundidad de bolsas y pérdida de nivel de inserción de los tejidos periodontales al

diente, así como, la pérdida de los mismos^{1,2}.

Por otro lado, la Diabetes Mellitus (DM) es considerada un desorden metabólico³. Una de las complicaciones bucales de los pacientes con DM, es la enfermedad periodontal. Así mismo, se conoce que los sujetos diabéticos que presentan un pobre control glicémico, presentan enfermedad periodontal severa generalizada, posiblemente por los productos finales de glicosilación que provocan complicaciones vasculares; y es así como la enfermedad periodontal tendría una respuesta

inmunológica retardada para atacar con eficacia la sobrepoblación microbiana y por lo tanto se genera una facilidad de injuria sobre los tejidos, que potencian los efectos de la EP^{1,4-5}.

En otro sentido se considera que la enfermedad periodontal dificulta el control glicémico de los pacientes diabéticos dados los niveles aumentados de factores pro-inflamatorios que alteran el metabolismo y complican el estado general del paciente diabético². Por lo anterior la relación entre estas dos patologías (EP-DM), ha sido descrita con anterioridad en la literatura, como una relación de doble vía. Algunos autores mencionan que los niveles de HbA1c disminuyen después de la terapia periodontal^{6,7}. Sin embargo, los estudios que han valorado el efecto de la terapia periodontal sobre el control de la HbA1c de los pacientes diabéticos, han sido contradictorios respecto al aporte de la terapia periodontal en la reducción de HbA1c^{2,6-10}.

Otros estudios, han sugerido que la terapia periodontal no quirúrgica (TPNQ) por sí sola no es suficiente y no elimina completamente los microorganismos y sus productos patógenos en las bolsas periodontales; es así que, se han evaluado protocolos que implementan terapia antibiótica tópica y/o sistémica, que ayuda disminuir la infección e inflamación de los tejidos de forma más eficaz y permanente y controla mejor el daño vascular provocando cambios significativos en el control glicémico de los pacientes con DM. Al respecto, Lira y colaboradores 2017, concluyen en su meta-análisis que el uso de antibióticos sistémicos, no es suficiente para aportar a la reducción de la HbA1c, pero no se han evidenciado revisiones que

evalúen el efecto del antibiótico tópico^{11,12}.

Por lo tanto, el objetivo del presente artículo, es evaluar si pacientes diabéticos con enfermedad periodontal que recibieron terapia periodontal no quirúrgica (TPNQ) más antibióticos tópicos, obtienen mayor reducción de la hemoglobina glucosilada, comparados con pacientes que recibieron TPNQ sin antibióticos tópicos.

Materiales y métodos

Criterios de elegibilidad

Esta revisión sistemática incluyó estudios tipo ensayo clínico, que evaluaron el efecto de la TPNQ, con raspaje y alisado radicular a campo cerrado (RAR) junto con el uso de antibióticos tópicos comparado con el RAR únicamente, en términos de reducción de los niveles de HbA1c, en pacientes diabéticos con enfermedad periodontal. La variable de desenlace primaria evaluada, fueron los niveles de HbA1c. No se hicieron exclusiones por tamaño de muestra. Se excluyeron estudios que mencionaban terapia antibiótica sistémica.

Fuentes de información

Se evaluaron las bases de datos MEDLINE VIA PubMed, WEB OF SCIENCE y SCOPUS y EMBASE y Google Scholar.

Estrategia de búsqueda

Usando vocabulario controlado con términos [medical Subjects Headings] MeSH [glycemic control AND periodontal And Therapy And Antibiotics] filtrando

por *trials* y tipo de documento artículo y documentos publicados entre 2008-2019.se excluyeron documentos publicados en

idiomas diferentes a español, portugués o inglés (Tabla 1).

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en bases de datos electrónicas.

Base de datos	Ecuación	Número de documentos	filtros "Trials" / article
PubMed	"glycemic control" AND periodontal AND Therapy AND Antibiotics	23	12
Web Of Science	"glycemic control" AND periodontal AND Therapy AND Antibiotics)	25	16
Scopus	"glycemic control" AND periodontal AND therapy AND antibiotics)	27	16
Embase	"glycemic control" AND periodontal AND therapy AND antibiotics)	56	30

Los documentos seleccionados se recuperaron en bases de datos ScienceDirect y Dentistry and Oral Science, Researchgate y la última fecha de búsqueda fue junio 18 de 2019. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en Google Scholar pero no se identificaron estudios nuevos o en español.

Selección de los estudios

Una vez eliminadas las repeticiones, dos revisores leyeron los títulos y resúmenes de los documentos identificados y se obtuvieron 24 textos completos, se evaluaron los métodos y se excluyeron

aquellos que reportaron terapia antibiótica sistémica, cinco documentos fueron identificados y evaluados en su calidad de reporte y riesgo de sesgo por duplicado con la escala *Downs Black*. Se conservaron cinco documentos dada la escasa evidencia.

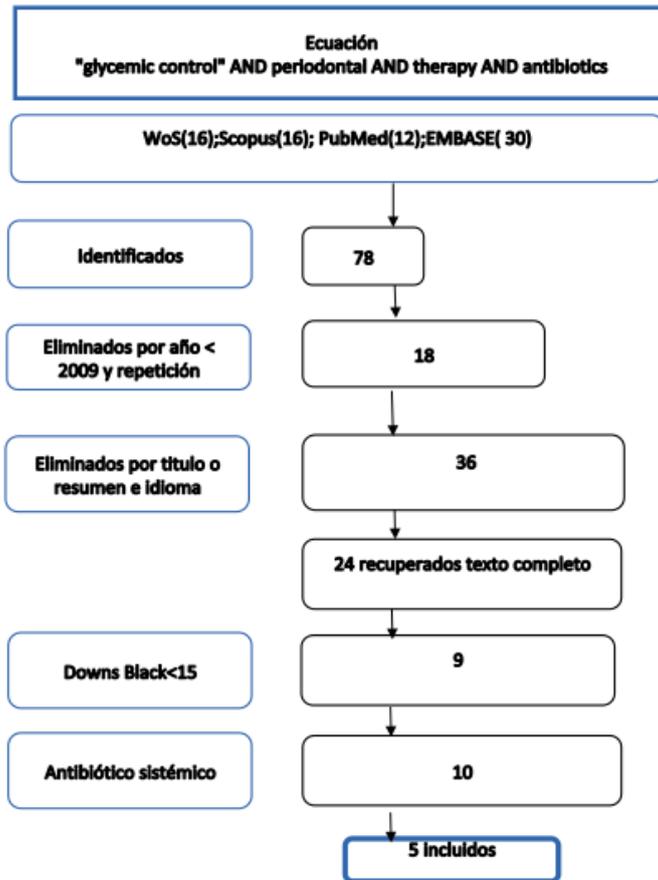


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de identificación y selección de los estudios incluidos.

Obtención de datos

Los documentos seleccionados se analizaron registrando número de pacientes incluidos, intervenciones realizadas, comparación o grupo control, seguimiento y valores de hemoglobina glucosilada promedios durante el seguimiento.

Riesgo de sesgos en los estudios individuales

La evaluación con la escala *Downs Black*, permitió incluir documentos con puntajes de cumplimiento superiores a 15. Posteriormente se evaluaron los estudios seleccionados con la metodología Cochrane. En esta evaluación se identifican dos trabajos Matsumoto¹³ y colaboradores y Lin y colaboradores¹⁴, con menor riesgo de sesgo. Fig 2.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Barthi, 2013		+	-	-	+	+	
Katagiri, 2012	-	-	-	-	+	+	
Lin SJ, 2012	+	+	+		+	+	
Matsumoto S, 2009	+	+	+	+	+	+	
Munenaga Y, 2013	?	-	-		+	+	+

Figura 2. Gráfico de análisis de riesgo de sesgo en los estudios individuales

Resultados

Selección de estudios

Como se observa en la Figura 1, los estudios identificados en la búsqueda fueron tamizados para identificar en la metodología, el uso de antibióticos tópicos y en los resultados el reporte de HbA1c. En este sentido se identificaron 5 publicaciones.

Análisis de sesgos dentro de los estudios

Los documentos seleccionados variaron en su cumplimiento en la escala *Downs Black* entre 15 y 23 puntos y los principales fallos de reporte estuvieron el cegamiento y la información de análisis secundarios o eventos adversos.

Adicionalmente al aplicar el análisis de riesgo de sesgos con la metodología propuesta por Cochrane, se puede identificar en los 5 estudios seleccionados, los mayores riesgos de sesgo en el cegamiento. Fig 3

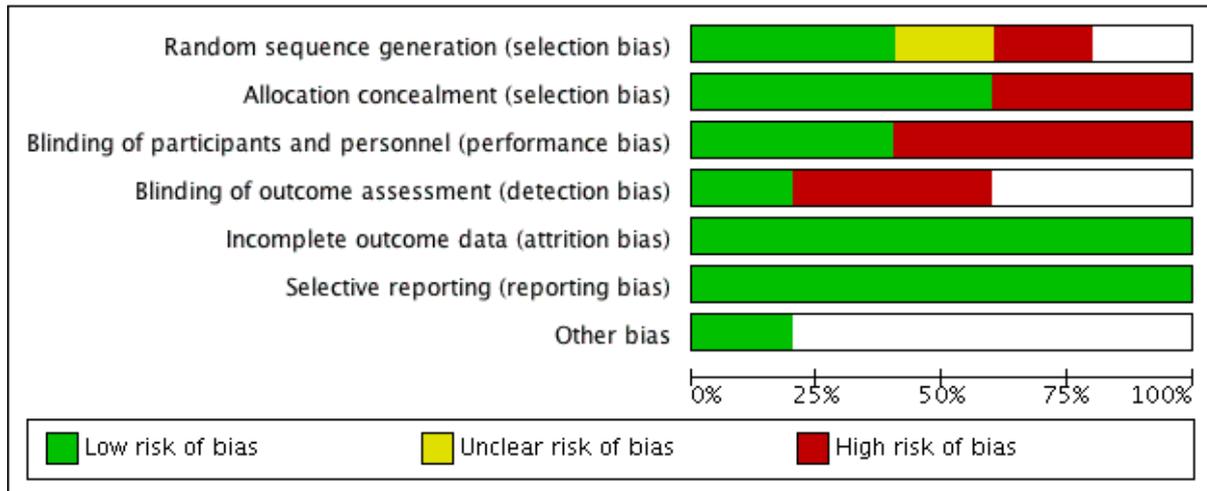


Figura 3. Análisis de sesgo dentro de los estudios.

Resultados dentro de los estudios

Respecto a los antibióticos tópicos se evidencia el uso de minociclina HCL 2% gel (13, 14) en dos documentos (Lin y colaboradores 2012, Matsumoto y colaboradores 2009); uso de minociclina 10mg (Periofil)^{15,16} directamente en surcos (Barthi y colaboradores 2013, Katagiri y colaboradores 2012) o tetraciclina HCL ungüento¹⁷ (Munenaga y colaboradores 2013).

Barthi y colaboradores evidencian diferencias significativas entre el mismo grupo intervenido entre basal y 6 meses $p \leq 0.05$ con una disminución de 0.3% en la HbA1c en el grupo tratado con antibiótico tópico¹⁵. Katagiri y colaboradores también evidenciaron

disminución de HbA1c 0,02% en el grupo que disminuyó el sangrado en el seguimiento a los seis meses $p \leq 0.05$ ¹⁶. Munenaga y colaboradores encontraron una disminución de 0,49% en aquellos que tenía valores de PCR >500ng/mL ($p = 0,001$) (17) (Tabla 2).

Por otra parte, Lin y colaboradores no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control e intervención¹³; sin embargo, identificaron una reducción ligera de los valores de HbA1c de -0,6% entre los tres y seis meses. Matsumoto y colaboradores evidenciaron un aumento de HbA1c de 0,3% a los dos meses tanto en el grupo control como en el intervenido sin diferencias estadísticamente significativas¹⁴ (Tabla 2).

Tabla 2. Características generales de los estudios incluidos

Autor	Nº pacientes	HbA1c inicial y final	Medición de HbA1c	Grupos intervenidos y controles	Sig est.	cambios HbA1c
Barthi y colaboradores 2013 (Japón) (15)	31	Intervenido 7,1 ± 0,8 B 6,8 ± 6 6m Control 6,9 ± 0,6 B 6,9 ± 0,6 6m	Basal 2 meses 6 meses	Grupo intervenido n=21. RAR + minociclina 10mg (tópico) por 2 meses, control a los 4 meses y 6 meses. Grupo control n=8 sin intervención.	+ grupo intervenido entre basal y 6 meses p≤0,05	-0,3% a los 6 meses.
Katagiri y colaboradores 2012 (Japón) (16)	41	Media general Grupo disminución sangrado 7,5 ± 0,8 Basal 7,3 ± 8,0 2 meses 7,2 ± 6,0 6 meses Grupo sin disminución de sangrado 7,0 ± 0,6 Basal y 2 meses 7,1 ± 0,6 6 meses	Basal 2 meses 6 meses	Intervención basal RAR + moniciclina 10mg. 4 veces en un periodo de 2 meses Seguimiento 2 y 6 meses dividiendo el grupo en 2: • Disminuyeron sangrado ≥50% n=25 • No disminuyeron el sangrado ≤50%: n=16	+ en el grupo con menor sangrado (a los 6 meses) p≤0,05	-0,1% a los dos meses -0,2% a los 6 meses
Lin S. y colaboradores 2012 (China) (13)	28	Control 9,9 ± 2,2 Intervenido 9,3 ± 0,8 Reporta reducción de 0,66 dt2 0,71 con uso de antibiótico	Basal 3 meses 6 meses	Intervenido n=14. RAR + minociclina 2% una vez a la semana por 4 semanas. Control n=14. RAR solo	-p=0,473	-0,6% entre los 3 y 6 meses.
Matsumoto S. y colaboradores 2009 (Japón)(14)	21	Control 7,4 ± 1.1B 7,8 3m Intervenido 7,1+0,9 B 7,4 3m	Basal 3 meses	Intervención n=11 RAR ultrasonido + minociclina 2% por 2 meses (semana por medio) Control n=10 RAR ultrasonido y mecánico bisemanal por dos meses.	-p=0,297	Intervenido +0,5% a los 3 meses Control +0,3% a los dos meses
Munenaga Y y colaboradores 2013 (Japón) (17)	160	>500ng/ml PCR Antibiotico +RAR 7,4 ± 1.17 B 6,91 ± 0.86 RAR solo 7,43 ± 1,1 B 7,13 ± 0,96 3m Sin tto odontol 7,17 ± 0,99 B	Basal 3 meses	Dos grupos 1. >500ng/ml PCR 2. <500ng/ml PCR se subdividió en 2 grupos de acuerdo al tratamiento. Grupo 1: n=42 >PCR antibiótico (tetraciclina HCL 1.5gr) + RAR Grupo 2: n=38 < PCR antibiótico (tetraciclina HCL 1.5gr) + RAR Grupo 3: n=33 > PCR solo RAR	+ en individuos con PCR >500ng/mL tratados con y sin antibióticos P=0,001	-0,49% en >500ng/mL

		<p>7,1±1,0 3m <500ng/ml PCR Antibiótico +RAR 6,92 ± 1,39 B 6,89 ±,1.49 3m RAR solo 7 ± 0,97 B 6,93 ± 0,88 3m Sin tratamiento 6,79 ± 0,93 B 6,82 ± 0,95 3m</p>		<p>Grupo 4: n=47 < PCR solo RAR Grupo 5: n=62 > PCR no visitaron al OD Grupo 6: n=56< PCR no visitaron al OD</p>		
--	--	--	--	--	--	--

RAR: raspaje y alisado radicular. PCR: proteína C reactiva. HbA1c: hemoglobina glucosilada. (-) no hay diferencia significativa. (+) hay diferencia significativa.

Discusión

Resumen de la evidencia

Al identificar los documentos que evaluaron terapia antibiótica tópica, se encontraron cinco documentos. En ellos se evaluó la Monociclina de 10 mg y Tetraciclina HCL 1,5 g. Respecto al efecto de la terapia antibiótica sumado a la terapia periodontal, se evidencian reducciones en la HbA1c en cuatro de cinco estudios; sin embargo, solo Lin y colaboradores, y Matsumoto y colaboradores no presentan diferencias estadísticamente significativas^{13,14}. Los valores evidenciados en la reducción varían entre -0,1% (13) y -0,6% (16) de la HbA1c lo que no parece ser un aporte clínico de importancia.

En el estudio de Munenaga y colaboradores se estudiaron los casos en relación a la proteína C reactiva (PCR), considerado como un marcador sistémico de inflamación conocido, este estudio evidencia diferencias significativas de HbA1c en los pacientes con marcadores mayores de 500 ng/mL¹⁷. Por otro lado, el

estudio de Barthi y colaboradores identificó una correlación de la adiponectina con el cambio de la HbA1c, evidenciando que los niveles séricos de la adiponectina elevada fueron relacionados con la reducción de la HbA1c después del tratamiento periodontal con antibióticos tópicos¹⁵. Esta proteína parece estar relacionada con el tamaño de los adipocitos; lo que podría sugerir, que la reducción de peso sería un factor que contribuye a la reducción de HbA1c.

Respecto a la revisiones sistemáticas encontradas en la literatura, algunas refieren tratamiento antibiótico sistémico combinado con la terapia periodontal tales como Al-zahrani y colaboradores¹⁸, O'Connell y colaboradores¹⁹, Gaikwad SP y colaboradores²⁰, Tsalikis y colaboradores²¹, Jones y colaboradores²², Llambés y colaboradores²³, Botero y colaboradores²⁴ e Hincapié y colaboradores²⁵. Algunos reportaron mejoras en el control glicémico sin cambios estadísticamente significativos entre los grupos intervenidos y de control con el uso de antibióticos en la terapia

periodontal, probablemente porque los valores iniciales de HbA1c son más bajos en los estudios donde no se encontraron diferencias. Por su parte, Teshome y Yitayeh en su metaanálisis identifican una reducción de 0,53 con IC (0,19-0,87) en la HbA1c, con un valor $p=0,002$ utilizando terapia periodontal no quirúrgica y sin utilizar antibióticos ²⁶. Clínicamente, esta reducción es muy modesta y probablemente no sea de mayor impacto en el control metabólico del paciente diabético.

Entre las limitaciones de esta revisión, están los sesgos identificados en los estudios y la escasa evidencia identificada, además de no contar con la posibilidad de comparar los estudios por sus diferencias de diseño.

Conclusiones

El uso conjunto de antibióticos no proporciona beneficios en términos estadísticamente significativos y/o no aporta mejoría clínica respecto a HbA1c. Por lo tanto, el odontólogo debe reevaluar el uso de antibióticos con este propósito y considerar si son valiosos para la mejoría clínica de la enfermedad periodontal, así como el riesgo beneficio teniendo en cuenta los altos índices de resistencia antibiótica que se viven actualmente ¹².

Es importante resaltar que estos estudios tienen una limitante respecto al tamaño de muestra, ya que la población estudiada no representa posiblemente en número al universo. Además, es importante tener en cuenta que, en estos estudios evaluados, los estados glicémicos iniciales de los

pacientes no eran similares entre sí, puesto que algunos incluyeron pacientes con medias de HbA1c de 7,5% y otros de 9,0%, lo que no permite sacar conclusiones definitivas respecto al cambio.

En relación con los efectos colaterales, ningún estudio reportó eventos adversos relacionados con el uso de antibióticos tópicos.

Los estudios sugieren que la terapia periodontal con o sin antibiótico tópico aporta en la reducción de la HbA1c en forma muy discreta, por lo que esta revisión no puede concluir que el uso conjunto de terapia antibiótica tópica y terapia periodontal, aporte a la mejoría de la HbA1c en pacientes diabéticos.

Información sobre financiación:

Éste proyecto no tuvo financiación.

Conflicto de interés: Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Casarin RC, Barbagallo A, Meulman T, Santos VR, Sallum EA, Nociti FH, et al. Subgingival biodiversity in subjects with uncontrolled type-2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2013;48(1):30-6.
2. Vergnes JN, Arrive E, Gourdy P, Hanaire H, Rigalleau V, Gin H, et al. Periodontal treatment to improve glycaemic control in diabetic patients: study protocol of the randomized, controlled DIAPERIO trial. *Trials.* 2009;10:65.
3. Cieza-Zevallos J, Rosas-Pimentel M. Prevalencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal

- crónica y obesidad en una población urbana de los distritos de Caravayllo, Comas e independencia en los años 2014 y 2015. *Acta Med Perú*. 2016;33(4):296-303.
4. Kardesler L, Buduneli N, Biyikoglu B, Cetinkalp S, Kutukculer N. Gingival crevicular fluid PGE2, IL-1beta, t-PA, PAI-2 levels in type 2 diabetes and relationship with periodontal disease. *Clin Biochem*. 2008;41(10-11):863-8.
 5. Mizuno H, Ekuni D, Maruyama T, Kataoka K, Yoneda T, Fukuhara D, et al. The effects of non-surgical periodontal treatment on glycemic control, oxidative stress balance and quality of life in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188171.
 6. Simpson T, Weldon J, Worthington H, Needleman I, Wild SH, Moles D, et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015.
 7. Darre L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab*. 2008;34(5):497-506.
 8. Montoya-Carralero JM, Saura-Perez M, Canteras-Jordana M, Morata-Murcia IM. Reduction of HbA1c levels following nonsurgical treatment of periodontal disease in type 2 diabetics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010:e808-e12.
 9. Velasco-Corredor WE, Aranzazu-Moya G, Hernández-Castañeda A, J O, Queluz D. Assessment of glycosylated hemoglobin (HbA1c) in type 2 diabetics before and after non-surgical periodontal treatment. A short-term follow-up study. *Braz J Oral Sci*. 2018;17:e18154.
 10. Tervonen T, Lamminsalo S, Hiltunen L, Raunio T, Knuuttila M. Resolution of periodontal inflammation does not guarantee improved glycemic control in type 1 diabetic subjects. *J Clin Periodontol*. 2009;36(1):51-7.
 11. Javed F, Ahmed HB, Mehmood A, Bain C, Romanos GE. Effect of nonsurgical periodontal therapy (with or without oral doxycycline delivery) on glycemic status and clinical periodontal parameters in patients with prediabetes: a short-term longitudinal randomized case-control study. *Clin Oral Investig*. 2014;18(8):1963-8.
 12. Lira Junior R, Santos CMM, Oliveira BH, Fischer RG, Santos APP. Effects on HbA1c in diabetic patients of adjunctive use of systemic antibiotics in nonsurgical periodontal treatment: A systematic review. *J Dent*. 2017;66:1-7.
 13. Matsumoto S, Ogawa H, Soda S, Hirayama S, Amarasena N, Aizawa Y, et al. Effect of antimicrobial periodontal treatment and maintenance on serum adiponectin in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2009;36(2):142-8.
 14. Lin SJ, Tu YK, Tsai SC, Lai SM, Lu HK. Non-surgical periodontal therapy with and without subgingival minocycline administration in patients with poorly controlled type II diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2012;16(2):599-609.
 15. Bharti P, Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Kobayashi H, Takeuchi Y, et al. Periodontal treatment with topical antibiotics improves glycemic control in association with elevated serum adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Obes Res Clin Pract*. 2013;7(2):e129-e38.
 16. Katagiri S, Nagasawa T, Kobayashi H, Takamatsu H, Bharti P, Izumiya H,

- et al. Improvement of glycemic control after periodontal treatment by resolving gingival inflammation in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *J Diabetes Invest.* 2012;3(4):402-9.
17. Munenaga Y, Yamashina T, Tanaka J, Nishimura F. Improvement of glycated hemoglobin in Japanese subjects with type 2 diabetes by resolution of periodontal inflammation using adjunct topical antibiotics: results from the Hiroshima Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(1):53-60.
18. Al-Zahrani MS, Bamshmous SO, Alhassani AA, Al-Sherbini MM. Short-term effects of photodynamic therapy on periodontal status and glycemic control of patients with diabetes. *J Periodontol.* 2009;80(10):1568-73.
19. O'Connell PA, Taba M, Nomizo A, Foss Freitas MC, Suaid FA, Uyemura SA, et al. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. *J Periodontol.* 2008;79(5):774-83.
20. Gaikwad SP, Gurav A, Shete A, Desarda H. Effect of scaling and root planing combined with systemic doxycycline therapy on glycemic control in diabetes mellitus subjects with chronic generalized periodontitis: a clinical study. *JPIS.* 2013;43(2):79.
21. Tsalikis L, Sakellari D, Dagalis P, Boura P, Konstantinidis A. Effects of doxycycline on clinical, microbiological and immunological parameters in well-controlled diabetes type-2 patients with periodontal disease: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2014;41(10):972-80.
22. Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich SE, Krall-Kaye EA, McCoy LC, et al. Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol.* 2007;34(1):46-52.
23. Llambes F, Silvestre FJ, Hernandez-Mijares A, Guiha R, Caffesse R. The effect of periodontal treatment on metabolic control of type 1 diabetes mellitus. *Clin Oral Investig.* 2008;12(4):337-43.
24. Botero JE, Yepes FL, Ochoa SP, Hincapie JP, Roldan N, Ospina CA, et al. Effects of periodontal non-surgical therapy plus azithromycin on glycemic control in patients with diabetes: a randomized clinical trial. *J Periodontal Res.* 2013;48(6):706-12.
25. Hincapie J, Castrillón C, Yepes F, Roldan N, Becerra M, Moreno S, et al. Microbiological effects of periodontal therapy plus azithromycin in patients with diabetes: Results from a randomized clinical trial. *Acta Odontol Latinoam.* 2014;27(2):89-95.
26. Teshome A, Yitayeh A. The effect of periodontal therapy on glycemic control and fasting plasma glucose level in type 2 diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2016;17(1).