

# UCUENCA

## Universidad de Cuenca

Facultad de Odontología

Carrera de Odontología

### EL USO DE ENJUAGUES BUCALES COMO COADYUVANTE AL TRATAMIENTO PERIODONTAL NO QUIRÚRGICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Odontólogo.

Modalidad: Artículo científico


**Autor:**

Danilo Isaac Chicaiza Chalacan

Diego Sebastián Sigcha Ortiz

**Director:**

Jacinto José Alvarado Cordero

ORCID:  0000-0002-5615-5314

**Cuenca, Ecuador**

2023-06-05

### Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad sistémica la cual produce elevados niveles de glucosa en la sangre ya que existe una deficiencia o una disminución de la hormona insulina, dicha enfermedad afecta la calidad de vida del paciente que la padece. Múltiples estudios han vinculado a la diabetes tipo 2 con la enfermedad periodontal puesto que altera la respuesta inmunitaria del paciente afectando así al complejo de inserción dental; pese a las complicaciones que conlleva sobrellevar esta enfermedad, a nivel periodontal se han desarrollado múltiples tratamientos que ayudan a disminuir la sintomatología como es la terapia periodontal no quirúrgica con raspado y alisado radicular, aunque este tipo de terapia es muy efectiva el estudio realizado tiene como objetivo recabar información acerca de cómo los enjuagues bucales sirven de coadyuvantes en la terapia y como estas sustancias pueden ayudar no solo a reducir la enfermedad periodontal sino a mejorar la calidad de vida del paciente que padece diabetes mellitus tipo 2.

*Palabras clave:* diabetes mellitus tipo 2, enfermedad periodontal, enjuagues bucales, terapia periodontal.

### Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a systemic disease which produces high levels of glucose in the blood since there is a deficiency or a decrease in the hormone insulin, this disease affects the quality of life of the patient who suffers from it. Multiple studies have linked type 2 diabetes to periodontal disease since it alters the patient's immune response, thus affecting the dental attachment complex; Despite the complications involved in coping with this disease, multiple periodontal treatments have been developed that help reduce symptoms, such as non-surgical periodontal therapy with scaling and root planning, although this type of therapy is very effective, the study carried out has as objective to gather information about how mouthwashes serve as coadjutants in therapy and how these substances can help not only reduce periodontal disease but also improve the quality of life of patients suffering from type 2 diabetes mellitus.

*Keywords:* type 2 diabetes mellitus, periodontal disease, mouthwashes, periodontal therapy.

## Índice de contenido

### Contenido

1. Introducción.....	6
2. Metodología.....	7
3. Resultados .....	10
4. Discusión. ....	11
5. Conclusión.....	13
6.Referencias .....	14

## Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de investigación.....

## 1. Introducción

La diabetes mellitus de tipo 2 causada por una utilización ineficaz de la insulina por el organismo (Bascones-Martínez et al., 2018; K. J. Joshipura et al., 2017; Salud, 2012; Zheng et al., 2018), cuando no es controlada adecuadamente produce hiperglucemia que con el tiempo afecta gravemente muchos órganos del cuerpo humano (Petersmann et al., 2019). La diabetes se ha convertido en una de las principales causas de muerte y discapacidad en el continente Americano (Gallardo-Rincón et al., 2021; Salud, 2012). En América del Norte y el Caribe tienen la prevalencia más alta de diabetes entre el 10,8%-14,5%, y en la mayoría de los países de América Central y América del Sur la prevalencia de diabetes ha sido reportada entre 8% y 10% (Baeza et al., 2020; Kocher et al., 2018; Mizuno et al., 2017).

Varios son los estudios que vinculan la diabetes el inicio y la progresión de la enfermedad periodontal (Preshaw & Bissett, 2019; Sanz et al., 2018), se han estudiado varios mecanismos por los cuales la diabetes influye en el periodonto alterando la respuesta inmunitaria, inflamatoria y de curación de heridas del huésped, promoviendo la acumulación de productos finales de glicación avanzada y elevando los niveles de citocinas proinflamatorias (Genco & Borgnakke, 2020; Mauri-Obradors et al., 2018; Wu et al., 2020). Esta inflamación sistémica sostenida de bajo grado podría promover alteraciones en la fisiología del periodonto provocando su destrucción. Además del grado de destrucción del tejido periodontal, el éxito del tratamiento de la enfermedad periodontal se ve afectado por el control metabólico de los pacientes con diabetes (Mirnic et al., 2022; Nascimento et al., 2018; Saliasi et al., 2018).

De igual manera la enfermedad periodontal influye en el control adecuado de la diabetes, debido a que la penetración de las bacterias o sus productos de degradación a la circulación sistémica a través de los tejidos del huésped, desencadena una activación de la respuesta inflamatoria sistémica exagerada a las bacterias subgingivales, lo que conduce a un estallido de proteínas y mediadores proinflamatorios de fase aguda y a niveles sistémicamente elevados de los mismos que facilitan la resistencia a la insulina (Baeza et al., 2020; Bascones-Martínez et al., 2015; Hasan et al., 2019).

Por esta razón la terapia periodontal no quirúrgica ha demostrado varios beneficios para el control glicémico de los pacientes con diabetes mellitus (Mizuno et al., 2017) se ha demostrado que el uso de terapia periodontal no quirúrgica ayuda a reducir los niveles de

hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Cao et al., 2019; Naiff et al., 2018).

Ha sido bien documentada la reducción del biofilm dental y gingivitis al utilizar la terapia periodontal no quirúrgica en conjunto con el uso de enjuagues bucales, como el cloruro de cetilpiridinio (CPC), clorhexidina (CHX) y aceites esenciales (EO) (Cao et al., 2019; Kwon et al., 2021; Lynch et al., 2018; Takenaka et al., 2022), pese a esto han surgido varias incógnitas sobre cómo estas sustancias pueden ser beneficiosas o ser perjudiciales a corto y largo plazo en los pacientes diabéticos, como los menciona Joshipura, et al. (2017) en su estudio en donde los participantes que usaron enjuague bucal 2 o más veces al día tenían un 55% más de riesgo de desarrollar prediabetes o diabetes durante un seguimiento de 3 años en comparación de los usuarios menos frecuentes de enjuagues bucales.

El presente estudio tiene como objetivo presentar evidencia de la eficacia del uso de enjuagues bucales como coadyuvantes en la terapia periodontal no quirúrgica de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad periodontal.

## 2. Metodología

La búsqueda bibliográfica realizada para este estudio de revisión narrativa se basó en estudios clínicos controlados en donde se evaluó como el uso de enjuagues bucales ayudan al tratamiento periodontal no quirúrgico en pacientes sistémicamente comprometidos con diabetes mellitus tipo 2, se realizó una búsqueda bibliográfica desde enero hasta junio del 2022 en las bases de datos PUBMED, Scopus y ScienceDirect utilizando los siguientes términos MESH y operadores booleanos en inglés: 'mouthwash' OR 'diabetes mellitus type 2' OR 'periodontal disease' OR 'non surgical periodontal therapy ' OR 'chlorhexidine' OR 'scaling and root planing ' OR 'essential oil' OR 'nitric oxide' OR clinical trials OR randomized clinical. La metodología fue desarrollada con la ayuda de un tercer revisor/autor Dr. Jacinto José Alvarado Cordero basados en la siguiente pregunta PICO Cuadro 1:

**Cuadro 1:** Estrategia PICO

<p><b>Población</b></p>	<p>Pacientes con enfermedad periodontal (Armitage 1999) (Herrera y cols. 2018) con diabetes mellitus tipo 2. Se excluirán la periodontitis agresiva, la periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas, excepto la diabetes mellitus, los estudios que clasifiquen a los sujetos con periodontitis de aparición temprana, periodontitis rápidamente progresiva, periodontitis</p>
-------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	"refractaria" y periodontitis "recurrente". No habrá restricciones de género.
<b>Intervención</b>	La intervención de interés es la terapia de raspado y alisado radicular (SRP) y el uso de enjuague bucal como coadyuvante.
<b>Comparación</b>	La comparación de la terapia de raspado y alisado radicular (SRP) sola o terapia de raspado y alisado radicular (SRP) y el uso de placebo como coadyuvante
<b>Resultados</b>	En esta revisión se informarán las siguientes medidas de resultado: cambio medio en el nivel de inserción clínica (CAL), cambio medio en la profundidad de la bolsa al sondaje (PPD), cambios en el sangrado al sondaje (BOP); cambios en la inflamación gingival (GI); cambios en el control de placa (PII)

**Fuente:** Autores

### **Criterios de elegibilidad**

Para establecer la búsqueda, se definieron los criterios de inclusión y exclusión:

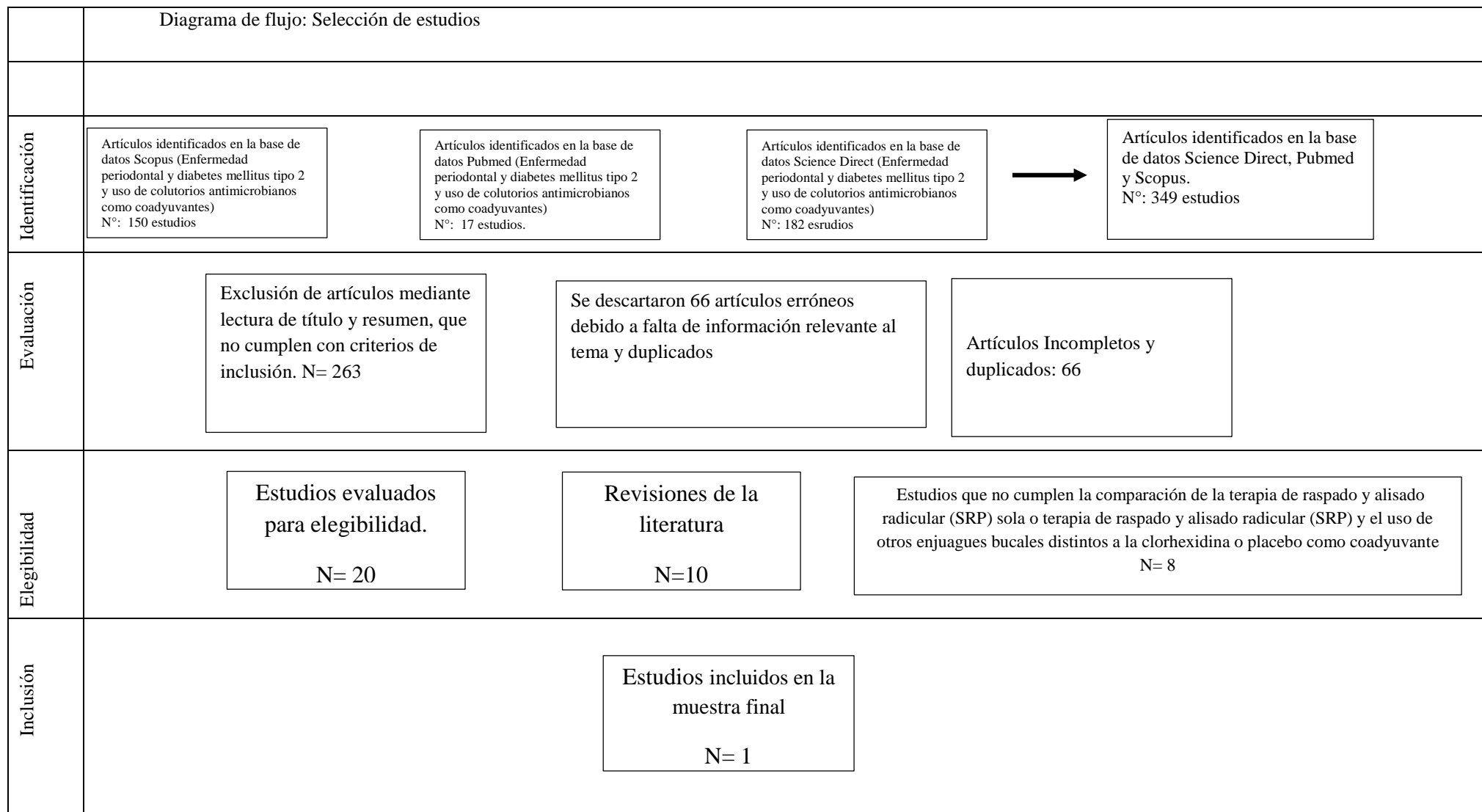
#### **Criterios de Inclusión:**

- Ensayos Clínicos Controlados
- Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados.

#### **Criterios de exclusión**

- Artículos científicos de más de 10 años de publicación.
- Estudios basados en informe de caso, protocolos, opiniones, cartas y comunicaciones breves.
- Estudios basados en reportes de casos, serie de casos clínicos y cohortes
- Estudios basados en enfermedades periimplantarias
- Estudios ejecutados en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y gestacional.
- Estudios en animales
- Estudios donde se utilicen antibióticos como parte de la terapia





### 3. Resultados

Una vez realizada la búsqueda electrónica se obtuvieron en total 349 artículos. Fueron excluidos 263 mediante la lectura del título y resumen. Posteriormente se descartaron 66 artículos erróneos debido a falta de información relevante al tema y duplicados, 10 artículos fueron descartados por ser revisiones de la literatura y finalmente 8 artículos no fueron tomados en cuenta ya que no cumplían con los criterios de inclusión descritos en la metodología

En total 1 artículo cumplió con los criterios de inclusión sobre la eficacia el uso de enjuagues bucales como coadyuvante en el tratamiento periodontal no quirúrgico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. (Fig.1).

#### **Enjuagues basados en aceites esenciales.**

El ensayo clínico controlado aleatorizado de Alshehri et al. (2017) revisó un total de 60 pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En el grupo 1 (experimental) de 30 individuos, se realizó la terapia de raspado y alisado radicular y se indicó a los pacientes que se enjuagaran dos veces al día con 10 ml de un enjuague bucal a base de aceites esenciales durante 30 días. En el grupo 2 (control) de 30 individuos, se realizó la terapia de raspado y alisado radicular y se indicó a los participantes que se enjuagaran dos veces al día con 10 ml de agua corriente normal durante 30 días

Los parámetros periodontales como el nivel de inserción clínica, índice de placa, sangrado al sondaje, y profundidad de bolsa al sondaje se evaluaron al inicio y 90 días después de la terapia de raspado y alisado radicular. La duración de la diabetes mellitus tipo 2 entre los pacientes de los grupos 1 y 2 fue de 6,4 años y de 6,6 años respectivamente.

Al inicio del estudio, no hubo diferencias significativas en los parámetros periodontales entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los grupos 1 y 2, pero después de 90 días de seguimiento, el índice de placa en el grupo fue de 12.3% frente a 24.8% del grupo 2, el sangrado al sondaje en el grupo 1 fue de 3.5% en comparación a 11.6% del grupo 2 y profundidad de bolsa al sondaje fue de 0.7% en comparación con 9.2% del grupo 2. Concluyendo que el raspado y alisado radicular con el uso adjunto de un enjuague oral basado en aceites esenciales es más efectivo en el tratamiento de la inflamación periodontal

y reducción de la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 que al utilizar solo raspado y alisado radicular solo (Alshehri et al., 2017).

#### 4. Discusión

La presente revisión demuestra que es escasa la información sobre la utilización de enjuagues bucales como coadyuvantes de la terapia periodontal no quirúrgica en individuos con diabetes mellitus tipo 2. El único estudio clínico controlado demostró que una combinación de aceites esenciales relacionados con el fenol, incluido el timol (0,060%), eucalipto (0,091%), mentol (0,042%) y salicilato de metilo (0,064%) en un 26,9% vehículo hidroalcohólico (Listerine, Johnson & Johnson Middle East FZ – LLC, Dubai, United Arab Emirate) como coadyuvante de la terapia periodontal no quirúrgica fue más efectivo para controlar la inflamación gingival luego de 90 días (Alshehri et al., 2017). Esto puede ser debido a su acción antibacteriana por desnaturalización de las proteínas de la membrana bacteriana y el subsiguiente daño de la misma, así como la inhibición de la acción de las enzimas producidas por las bacterias. A más de esto, presenta actividad antiinflamatoria e inhibidora de la prostaglandina sintetasa, la cual ocurre incluso concentraciones inferiores a las necesarias para la actividad antibacteriana (Tsourounakis et al., 2013).

A pesar de que los aceites esenciales no tiene tanta sustantividad como CHX su efectividad ha sido demostrada por Araujo et al. en un metanálisis de ensayos clínicos con un periodo de observación de 6 meses, que respalda el beneficio clínicamente relevante del uso diario de enjuagues bucales con EO para la reducción del biofilm bacteriano y la gingivitis (Araujo et al., 2015).

Además de su efectividad no se reportan efectos indeseables graves a más de en algunas personas presentar una sensación de ardor y algunas contraindicaciones, como el uso por parte de lactantes, adictos al alcohol y pacientes con lesiones de las mucosas, pero no hay razón para evitar el uso de enjuagues bucales que contengan alcohol, siempre y cuando se utilizan siguiendo las instrucciones adecuadas de los profesionales de la odontología y las instrucciones del fabricante, (Lemos et al., 2008) incluso la Administración de Drogas y Alimentos y la Asociación Dental Americana encontraron que la evidencia sobre la asociación del cáncer oral y el consumo de enjuagues bucales con alcohol es inconsistente y contradictoria (Claffey, 2003).

Estudios recientes sugieren que los microbios orales son importantes moduladores de la biodisponibilidad sistémica del óxido nítrico. El nitrato es reducido por bacterias que contienen

nitrito, que al ser digerido estimula la señalización de óxido nítrico. Se conoce que el enjuague bucal antibacteriano reduce las bacterias orales y la gingivitis, pero el impacto sistémico perjudicial del enjuague bucal sobre la síntesis de óxido nítrico endógeno y exógeno y la presión arterial (PA) solo se ha evaluado en ensayos clínicos pequeños a corto plazo. El enjuague bucal con clorhexidina  $\geq$  dos veces al día (un enjuague bucal bactericida recetado común), eliminó los efectos de los aumentos exógenos dependientes de nitrato en plasma, nitrato y nitrito salival, aumentando la presión arterial entre personas hipertensas y normotensas. Un enjuague bucal antibacteriano de venta libre más débil también redujo los niveles de nitrito en plasma. Estos estudios sugieren que la interrupción de la microflora oral por el enjuague bucal antibacteriano puede tener efectos perjudiciales para la salud al reducir la biodisponibilidad del óxido nítrico (K. Joshipura et al., 2020).

Sin embargo Joshipura et al. (2020) Menciona que el uso a largo plazo de enjuagues bucales podría estar involucrado en la aparición de hipertensión, prediabetes y diabetes por una disminución de óxido nítrico. Este óxido nítrico se produce mayormente mediante la oxidación de L-arginina (un aminoácido dietético) por parte de las óxido nítrico sintasas (NOS), a L-citrulina, produciendo óxido nítrico como parte de la reacción.

La mayoría del óxido nítrico se obtiene de la ingesta de nitratos en la dieta, (aproximadamente el 75%) los mismos que se absorben en el intestino delgado y entran en la circulación, sin embargo, el 25% restante se da por absorción activa de las glándulas salivales, de esta manera el nitrato entra en la saliva y las bacterias orales reductoras de nitrato (particularmente en hendiduras en el dorso de la lengua) reducen el nitrato salival a nitrito para luego ser ingerido (K. Joshipura et al., 2020).

Parte del nitrito ingerido se reduce a óxido nítrico en el ambiente ácido del estómago y el resto se absorbe en el intestino y entra a la circulación donde también se reduce a óxido nítrico.

Estas vías de obtención de óxido nítrico se ven alteradas por el uso prolongado de los enjuagues bucales ya que al entrar en contacto con la microbiota oral generan un desequilibrio por sus efectos bacteriostáticos o bactericidas afectando sobretodo a las bacterias del filo actinobacteria, las mismas que son capaces de reducir el nitrato a nitrito por medio de la enzima nitrato reductasa oral interrumpiendo de esta manera el proceso de obtención del óxido nítrico, el cual es fundamental para reducir el riesgo de desarrollar problemas de hipertensión y diabetes, como describe Joshipura et al. (2020) en su investigación.

Sin embargo tanto Joshipura et al. (2020) como Preshaw (2018) mencionan que es necesario realizar más estudios respecto al tema tomando en cuenta lo relevante que puede llegar a ser el hecho de comprobar como el uso de sustancias tan habituales como son los enjuagues bucales podrían repercutir en la salud sistémica de personas sanas o bien como el uso de enjuagues bucales podrían ayudar a personas sistémicamente comprometidas a sobrellevar su condición (K. Joshipura et al., 2020; Preshaw, 2018). Aunque el estudio estuvo bien realizado ambos autores señalan que existieron muchas variantes las cuales pudieron haber afectado los resultados como el tipo de población, presencia de enfermedades previas a la investigación, componentes de las diferentes marcas de enjuagues bucales usados por los sujetos de estudio, antecedentes médicos familiares, entre otros. Sin embargo cabe mencionar que se debe tener conciencia del uso de enjuagues bucales por parte de los pacientes y la prescripción de estos por parte de los profesionales.

## **5. Conclusiones**

Dentro de los límites del presente estudio y de acuerdo a la revisión de la bibliografía realizada se puede afirmar que el uso de enjuagues bucales a base de aceites esenciales como coadyuvantes en el tratamiento periodontal no quirúrgico ayuda a la reducción eficaz de los procesos inflamatorios de la enfermedad periodontal comparado con la terapia periodontal no quirúrgica sola en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Hasta que más estudios establezcan los pros y los contras del uso de enjuagues bucales, recomendamos evaluar el posible impacto de sus ingredientes antibacterianos en la ecología microbiana oral y las posibles consecuencias para la salud sistémica. El delicado equilibrio entre el control de las bacterias orales patógenas sin eliminar los efectos sistémicos potencialmente beneficiosos de la flora oral comensal debe considerarse antes de prescribir o recomendar estos productos para su uso rutinario. La decisión de usar o recomendar el enjuague bucal debe basarse en mediar el impacto potencial beneficioso y perjudicial en las condiciones orales y sistémicas.

## Referencias

- Alshehri, M., Alshail, F., & Alshehri, F. A. (2017). Effect of scaling and root planing with and without adjunctive use of an essential-oil-based oral rinse in the treatment of periodontal inflammation in type-2 diabetic patients. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 8(1), 1–6. <https://doi.org/10.1111/jicd.12188>
- Araujo, M. W. B., Charles, C. A., Weinstein, R. B., McGuire, J. A., Parikh-Das, A. M., Du, Q., Zhang, J., Berlin, J. A., & Gunsolley, J. C. (2015). Meta-analysis of the effect of an essential oil-containing mouthrinse on gingivitis and plaque. *Journal of the American Dental Association*, 146(8), 610–622. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2015.02.011>
- Baeza, M., Morales, A., Cisterna, C., Cavalla, F., Jara, G., Isamitt, Y., Pino, P., & Gamonal, J. (2020). Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Applied Oral Science*, 28, 1–13. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2019-0248>
- Bascones-Martínez, A., Muñoz-Corcuera, M., & Bascones-Ilundain, J. (2015). Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. *Medicina Clinica*, 145(1), 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.07.019>
- Bascones-Martínez, A., Muñoz-Corcuera, M., Bascones-Ilundain, J., Gallardo-Rincón, H., Cantoral, A., Arrieta, A., Espinal, C., Magnus, M. H., Palacios, C., Tapia-Conyer, R., Preshaw, P. M., Bissett, S. M., Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., Heinemann, L., ... Meisel, P. (2018). Meta-analysis of the effect of an essential oil-containing mouthrinse on gingivitis and plaque. *Periodontology 2000*, 30(1), S1–S7. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9078>

Cao, R., Li, Q., Wu, Q., Yao, M., Chen, Y., & Zhou, H. (2019). Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMC Oral Health*, *19*(1), 176. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0829-y>

Claffey, N. (2003). Essential oil mouthwashes: A key component in oral health management. *Journal of Clinical Periodontology*, *30*(SUPPL. 5), 22–24. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.30.s5.8.x>

Gallardo-Rincón, H., Cantoral, A., Arrieta, A., Espinal, C., Magnus, M. H., Palacios, C., & Tapia-Conyer, R. (2021). Review: Type 2 diabetes in Latin America and the Caribbean: Regional and country comparison on prevalence, trends, costs and expanded prevention. *Primary Care Diabetes*, *15*(2), 352–359. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.10.001>

Genco, R. J., & Borgnakke, W. S. (2020). Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies. *Periodontology* 2000, *83*(1), 40–45. <https://doi.org/10.1111/prd.12270>

Hasan, F., Ikram, R., Simjee, S. U., Iftakhar, K., Asadullah, K., & Usman, M. (2019). The effects of aspirin gel and mouthwash on levels of salivary biomarkers PGE2, TNF- $\alpha$  and nitric oxide in patients with periodontal diseases. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, *32*(5), 2019–2023.

Joshipura, K. J., Muñoz-Torres, F. J., Morou-Bermudez, E., & Patel, R. P. (2017). Over-the-counter mouthwash use and risk of pre-diabetes/diabetes. *Nitric Oxide*, *71*(1), 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2017.09.004>

Joshipura, K., Muñoz-Torres, F., Fernández-Santiago, J., Patel, R. P., & Lopez-Candales, A. (2020). Over-the-counter mouthwash use, nitric oxide and hypertension risk. *Blood Pressure*, *29*(2), 103–112. <https://doi.org/10.1080/08037051.2019.1680270>

Kocher, T., König, J., Borgnakke, W. S., Pink, C., & Meisel, P. (2018). Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontology 2000*, *78*(1), 59–97. <https://doi.org/10.1111/prd.12235>

Kwon, T. H., Lamster, I. B., & Levin, L. (2021). Current Concepts in the Management of Periodontitis. *International Dental Journal*, *71*(6), 462–476. <https://doi.org/10.1111/idj.12630>

Lynch, M. C., Cortelli, S. C., McGuire, J. A., Zhang, J., Ricci-Nittel, D., Mordas, C. J., Aquino, D. R., & Cortelli, J. R. (2018). The effects of essential oil mouthrinses with or without alcohol on plaque and gingivitis: A randomized controlled clinical study. *BMC Oral Health*, *18*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12903-017-0454-6>

Mauri-Obradors, E., Merlos, A., Estrugo-Devesa, A., Jané-Salas, E., López-López, J., & Viñas, M. (2018). Benefits of non-surgical periodontal treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology*, *45*(3), 345–353. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12858>

Mirnic, J., Djuric, M., Veljovic, T., Gusic, I., Katanic, J., Vukoje, K., Ramic, B., Tadic, A., & Brkic, S. (2022). Evaluation of Lipid Peroxidation in the Saliva of Diabetes Mellitus Type 2 Patients with Periodontal Disease. *Biomedicines*, *10*(12), 1–10. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123147>

Mizuno, H., Ekuni, D., Maruyama, T., Kataoka, K., Yoneda, T., Fukuhara, D., Sugiura, Y., Tomofuji, T., Wada, J., & Morita, M. (2017). 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*, *12*(11), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188171>



- Naiff, P., Carneiro, V., & Guimarães, M. D. C. (2018). Importance of mechanical periodontal therapy in patients with diabetes type 2 and periodontitis. *International Journal of Dentistry*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6924631>
- Nascimento, G. G., Leite, F. R. M., Vestergaard, P., Scheutz, F., & López, R. (2018). Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetologica*, 55(7), 653–667. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1120-4>
- Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., Heinemann, L., & Schleicher, E. (2019). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 127(Suppl 1), S1–S7. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9078>
- Preshaw, P. M. (2018). Mouthwash use and risk of diabetes. *British Dental Journal*, 225(10), 923–926. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.1020>
- Preshaw, P. M., & Bissett, S. M. (2019). Periodontitis and diabetes. *British Dental Journal*, 227(7), 577–584. <https://doi.org/10.1038/s41415-019-0794-5>
- Saliasi, I., Llodra, J. C., Bravo, M., Tramini, P., Dussart, C., Viennot, S., & Carrouel, F. (2018). Effect of a toothpaste/mouthwash containing carica papaya leaf extract on interdental gingival bleeding: A randomized controlled trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(12). <https://doi.org/10.3390/ijerph15122660>
- Salud, O. P. de la. (2012). *DIABETES. DIABETES.* [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=category&id=4475&layout=blog&Itemid=40610&lang=es&limitstart=15#:~:text=La diabetes de tipo 2,excesivo y a la inactividad física](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&id=4475&layout=blog&Itemid=40610&lang=es&limitstart=15#:~:text=La diabetes de tipo 2,excesivo y a la inactividad física)

Sanz, M., Ceriello, A., Buysschaert, M., Chapple, I., Demmer, R. T., Graziani, F., Herrera, D., Jepsen, S., Lione, L., Madianos, P., Mathur, M., Montanya, E., Shapira, L., Tonetti, M., & Vegh, D. (2018). Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, *45*(2), 138–149. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12808>

Takenaka, S., Sotozono, M., Ohkura, N., & Noiri, Y. (2022). Evidence on the Use of Mouthwash for the Control of Supragingival Biofilm and Its Potential Adverse Effects. *Antibiotics*, *11*(6). <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060727>

Tsourounakis, I., Palaiologou-Gallis, A. A., Stoute, D., Maney, P., & Lallier, T. E. (2013). Effect of Essential Oil and Chlorhexidine Mouthwashes on Gingival Fibroblast Survival and Migration. *Journal of Periodontology*, *84*(8), 1211–1220. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120312>

Wu, C. Z., Yuan, Y. H., Liu, H. H., Li, S. S., Zhang, B. W., Chen, W., An, Z. J., Chen, S. Y., Wu, Y. Z., Han, B., Li, C. J., & Li, L. J. (2020). Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health*, *20*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01180-w>

Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, *14*(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>