



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGÍA CONSERVADORA
ÁREA DE PERIODONCIA
LABORATORIO DE BIOLOGÍA PERIODONTAL**

**RELACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y RENDIMIENTO DEL EJERCICIO
FÍSICO: SCOPING REVIEW**

Jorge Ignacio Contreras León

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Dr. Jaime Díaz Zúñiga

TUTORES ASOCIADOS

Prof. Dra. Samanta Melgar Rodríguez

Adscrito a Proyecto RDP-IADR 2019-2022, RDP-IADR 2023-2025, DIUDA

Regular 22433

Santiago - Chile

2023



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLÓGÍA CONSERVADORA
ÁREA DE PERIODONCIA
LABORATORIO DE BIOLOGÍA PERIODONTAL**

**RELACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y RENDIMIENTO DEL EJERCICIO
FÍSICO: SCOPING REVIEW**

Jorge Ignacio Contreras León

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA**

**TUTOR PRINCIPAL
Prof. Dr. Jaime Díaz Zúñiga**

**TUTORES ASOCIADOS
Prof. Dra. Samanta Melgar Rodríguez**

Adscrito a Proyecto RDP-IADR 2019-2022, RDP-IADR 2023-2025, DIUDA

Regular 22433

Santiago - Chile

2023

El futuro pertenece a aquellos que creen en la belleza de sus sueños.

AGRADECIMIENTOS

A pesar de que no he conseguido todo lo que quiero, si he disfrutado todo lo que tengo. Y creo que al final, eso es lo importante.

Quiero comenzar por agradecer a mis padres, quienes me han apoyado y han estado en todo momento conmigo. Por el amor incondicional que me han dado desde siempre. Agradecer a mi hermana, a mi perro y a mi familia por todo el cariño que me han dado. Gracias a la Fran, por su amor y apoyo en todo momento, y por creer siempre en mí. Gracias a mis grandes amigos de la vida, que siempre me sacan risas y están ahí para animarme. A los grandes amigos que fui haciendo en el camino y me han acompañado hasta hoy, personas con un corazón de oro. Gracias a todos ellos con quienes compartí, y mostraron un gesto cálido en cada momento. Gracias a mis compañeros de carrera, a los funcionarios y docentes. También a quienes conocí en los trabajos comunitarios, en mi internado y en mis viajes. También una mención honrosa a mi tutor Jaime Díaz, por su muy buena voluntad, y quién me ayudó muchísimo en este proceso.

Agradezco enormemente a todos quienes fueron parte en este tramo de mi vida, a cada experiencia vivida, y a cada momento que me ha forjado. Me llevo muy lindos y valiosos recuerdos, y les deseo a cada uno lo mejor.

Y en especial agradecerme a mí, por nunca rendirme. Por nunca dejar de creer en mí y en el resto.

Gracias totales.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. MARCO TEÓRICO.....	2
2.1 Periodontitis.....	2
2.2 Sedentarismo.....	3
2.2.1 <i>Ejercicio físico</i>	4
2.3 Mecanismos de asociación entre la periodontitis y el rendimiento o aptitud física.....	6
2.3.1 <i>Fenotipo inflamatorio crónico de bajo grado</i>	6
2.3.2 <i>Proteína C Reactiva</i>	7
2.3.3 <i>Interleuquina-6</i>	7
2.3.4 <i>Factor de Necrosis Tumoral Alfa</i>	8
2.3.5 <i>Interleuquina-10</i>	9
2.3.6 <i>Interleuquina-1β</i>	10
2.3.7 <i>Sensibilidad a la insulina</i>	11
2.3.8 <i>Estrés oxidativo y especies reactivas de oxígeno</i>	13
2.4 Problema a resolver.....	13
3. METODOLOGÍA.....	15
3.1 Pregunta de investigación.....	15
3.2 Protocolo.....	15

3.3 Fuente de información.....	15
3.4 Participantes, concepto y contexto.....	15
3.5 Estrategia de búsqueda.....	16
3.6 Criterios de elegibilidad: Inclusión y exclusión.....	16
3.7 Extracción de datos.....	16
3.8 Análisis de datos.....	16
4. RESULTADOS.....	17
4.1 Resultados de la búsqueda.....	17
4.2 Inclusión de fuentes de evidencia.....	17
4.3 Hallazgos de la revisión.....	25
4.3.1 Estudios en animales.....	25
4.3.2 Estudios en humanos.....	26
5. DISCUSIÓN.....	28
6. CONCLUSIONES.....	37
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
8. ANEXOS.....	59

1. RESUMEN

Introducción: La periodontitis es una patología inflamatoria crónica de alta prevalencia en la población, y se asocia con el desarrollo de otras enfermedades mediante el fenotipo inflamatorio crónico de bajo grado, el cual se caracteriza por la presencia de mediadores pro-inflamatorios en concentraciones supra-fisiológicas y sub-patológicas. Otra condición que contribuye a este estado inflamatorio es el sedentarismo, el cual se ha convertido en un importante problema de salud pública en el último tiempo. Debido a esto, el ejercicio físico se considera una actividad de suma relevancia para la prevención de enfermedades crónicas relacionadas con el estilo de vida. Sin embargo, una mala salud oral impacta negativamente en el ejercicio físico, y en el rendimiento de este. Si bien existe evidencia limitada que sugiere una asociación entre la periodontitis y el ejercicio físico, actualmente se desconoce si la periodontitis puede afectar el rendimiento físico. **Materiales y métodos:** Se realizó un *scoping review* con base en las indicaciones PRISMA, en donde se incluyeron estudios de investigación primarios, ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados, estudios de casos y controles y de cohortes identificados en PubMed, SciELO y LILACS, Google Scholar y Cochrane Library (CENTRAL), publicados desde el año 2000, que contaran con los criterios de diagnóstico de periodontitis y de evaluación del ejercicio físico. **Resultados:** De un total de 918 artículos, se seleccionaron 26 estudios según los criterios de elegibilidad. Se encontraron 7 estudios en animales, en donde se les indujo periodontitis mediante ligaduras, y se evaluaron diversos parámetros inflamatorios a través del ejercicio físico. También se encontraron 19 estudios en humanos, en donde poseen un diagnóstico periodontal y evaluación del ejercicio físico mediante diversos métodos. **Conclusiones:** En modelos animales, el ejercicio físico logra disminuir la progresión de la periodontitis. Sin embargo, no existe evidencia que demuestre que la periodontitis pueda afectar al rendimiento físico.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Periodontitis

La periodontitis es una patología inflamatoria crónica no transmisible de etiología infecciosa causada por una disbiosis de los microorganismos presentes en la microbiota gingival (Papapanou y cols., 2018). La periodontitis afecta a los tejidos de soporte del diente, e induce la destrucción del cemento radicular, hueso alveolar y ligamento periodontal (Kassebaum y cols., 2014). Su etiología es multifactorial, en donde hábitos, factores genéticos y ambientales, entre otros, determinan la susceptibilidad y tasa de progresión de la enfermedad de manera individual (Könönen y cols., 2015). La periodontitis corresponde a la sexta enfermedad crónica más prevalente en el mundo (Wu y cols., 2020). Estimaciones recientes de la Organización Mundial de la Salud sugieren que las formas severas de la periodontitis se encuentra en el 19% de la población mayor de 15 años, lo que representa más de 1.000 millones de casos a escala mundial, en donde el número de casos de periodontitis se ha duplicado entre 1990 y 2019 (OMS, 2022). Además, la periodontitis tiene una prevalencia entre el 5% y 20% de los adultos de mediana edad (35-44 años) en Europa, y hasta el 40% de personas mayores (65-74 años), lo que indica que la prevalencia aumenta gradualmente con la edad (Kassebaum y cols., 2014; Nazir y cols., 2017; Papapanou y Susin, 2017). Según los resultados de un estudio nacional realizado recientemente en la población adulta se observa una alta prevalencia de individuos con pérdida de inserción clínica mayor a 3 mm, en al menos uno de los dientes examinados. Las pérdidas de inserción mayores a 6 mm, en al menos uno de los dientes examinados, fueron del 39% y 69% para los grupos de 35-44 años y 65-74 años respectivamente (MINSAL. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017). Recientemente, la presencia de periodontitis se asocia con el desarrollo de otras enfermedades crónicas no transmisibles, tales como, la diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hígado graso, enfermedad de Alzheimer y, se especula, que podría ejercer un efecto negativo sobre el captación de glucosa en los miocitos del músculo estriado y contribuir con la resistencia periférica a la insulina y bajo rendimiento metabólico (Arimatsu y cols., 2014; Matsuda y cols., 2015; Nakajima y cols., 2015; Komazaki y cols., 2017). Esto último se explica por un aumento de

citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que suprime la acción de la insulina al impedir la unión de esta hormona a su receptor (De Luca y cols., 2008). El factor de necrosis tumoral (TNF)- α es capaz de estimular la fosforilación de residuos de serina del receptor de insulina, alterando su capacidad de transducción de señales y consecuente activación de la cascada intracelular que culmina con la expresión del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT-4) (Mealey, 2006) que es el mayor responsable de la captación de glucosa en el músculo esquelético (Henriksen, 2002). Cabe mencionar que en los seres humanos el músculo esquelético es el principal tejido que capta glucosa tanto en el estado post-prandial como en condiciones euglicémicas e hiperinsulinémicas (Ogurtsova y cols., 2017; DeFronzo & Tripathy, 2009; Thiebaud y cols., 1982). Además, existe una asociación entre la periodontitis y otras enfermedades mediante el fenotipo inflamatorio crónico de bajo grado, el cual se caracteriza por la presencia de mediadores pro-inflamatorios en concentraciones supra-fisiológicas y sub-patológicas (Linden y cols., 2013; Schenkein y Loos, 2013). En efecto, durante la periodontitis los mediadores pro-inflamatorios producidos localmente como interleuquina (IL)-1, IL-6, TNF- α y prostaglandina E2 (PGE2), pueden difundir a la circulación sanguínea y ejercer efectos sobre otros órganos o tejidos y aumentar o perpetuar un estado inflamatorio pre-existente (Hajishengallis, 2015).

2.2 Sedentarismo

La inactividad física es un problema de salud grave que provoca inflamación sistémica de bajo grado y acumulación de grasa visceral (Pedersen, 2009; Booth y cols., 2017). Estos procesos intrínsecamente vinculados son factores clave que influyen en el desarrollo y prevalencia de enfermedades cardiometabólicas, neurodegenerativas e inmunes tales como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, enfermedad periodontal, osteoporosis, sarcopenia, cáncer, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad del hígado graso no alcohólico, depresión, demencia y enfermedad de Alzheimer, entre otras, generando un impacto negativo en la esperanza de vida (Ridker y cols., 2000a, 2000b, 2000c; Festa y cols., 2002; Slade y cols., 2003; Penninx y cols., 2003; Penninx y cols. 2004; Engelhart y cols., 2004;

Laaksonen y cols., 2004; Laaksonen y cols., 2004; Wilson y cols., 2005; Schaap y cols. 2006; Yoneda y cols., 2007; Walter y cols. 2008; Ding y cols., 2008; dos Santos y cols. 2010; Lee y cols., 2012). En consecuencia, el sedentarismo se ha convertido en un importante problema de salud pública y, por lo tanto, en una prioridad para el sistema de salud en la última década, ya que aumenta el riesgo de enfermedades no transmisibles (Jorquera y cols., 2012; Kotlarczyk y cols., 2018). Más aun, los datos que entrega la Encuesta Nacional de Salud (ENS) de Chile 2016-2017, en la cual se estima que 86,7% de la población es sedentaria constituye, en efecto, un gran problema de salud pública (MINSAL. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017).

2.2.1 Ejercicio físico

La actividad física se define como cualquier movimiento corporal producido por músculos esqueléticos que resulta en gasto de energía. En tanto, el ejercicio no es sinónimo de actividad física, si no una subcategoría de la actividad física. El ejercicio es una actividad física planificada, estructurada, repetitiva y deliberada en el sentido de mejorar o mantener uno o más componentes de la aptitud física (Caspersen y cols., 1985). La aptitud física se define como un conjunto de atributos relacionados con la capacidad para realizar una actividad física y mantener la función musculoesquelética durante el ejercicio (Bramantoro y cols., 2020), y es un constructo multi-dimensional que está compuesto por varios componentes o atributos. La aptitud física orientada a la salud tiene cuatro componentes: la composición corporal, la capacidad aeróbica, la capacidad músculo esquelética y la flexibilidad. La capacidad músculo-esquelética es la capacidad de los sistemas esquelético y muscular para realizar un trabajo que requiera fuerza y resistencia muscular. Se define fuerza muscular como el nivel máximo de tensión que puede producir un grupo muscular y, resistencia muscular, como la habilidad de un músculo o grupo muscular para mantener niveles de fuerza submáximos durante un periodo prolongado de tiempo. Por otro lado, la capacidad aeróbica o resistencia cardiorrespiratoria es la capacidad de realizar ejercicios de músculos grandes y de todo el cuerpo a intensidades moderadas a altas durante períodos prolongados. Las formas de ejercicio que dependen de la resistencia cardiorrespiratoria incluyen carreras vigorosas de distancia, natación y ciclismo (Institute of Medicine., 2012).

La evaluación fisiológica por excelencia utilizada como índice de capacidad cardiorrespiratoria es el consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}) el cuál corresponde a la capacidad de transportar y consumir oxígeno durante un trabajo extenuante (Koutlianos y cols., 2013; Sánchez y cols., 2014).

Es necesario destacar que el ejercicio es una actividad importante para la prevención de enfermedades relacionadas con el estilo de vida y su ausencia está estrechamente asociada con enfermedades crónicas no transmisibles, tal como la obesidad (Wakai y cols., 1999; Merchant y cols., 2003; Al-Zharani y cols., 2005). En efecto, las personas físicamente activas son menos susceptibles a desarrollar periodontitis en comparación con las sedentarias (Merchant y cols., 2003; Al-Zharani y cols., 2005; Anderson y Shivakumar, 2013; Mendoza y cols., 2014). Además, algunos estudios informan que una mala salud oral repercute en la actividad física y el rendimiento (Bramantoro y cols., 2020). En términos generales, la actividad física se considera un factor preventivo para la mayoría de las enfermedades crónicas no transmisibles (Katzmarzyk y cols., 2022). De hecho, los movimientos dinámicos y el bienestar psicológico asociados a la actividad física se relacionan con una mejor función cardiometabólica y un estado reducido de inflamación sistémica de bajo grado (Hamer y cols., 2012; Li y cols., 2021).

Diversos estudios observacionales evidencian consistentemente una asociación entre la actividad física y la inflamación en donde se observan concentraciones más bajas de biomarcadores inflamatorios en individuos que informan realizar actividad física más frecuente e intensa, incluida la actividad física de ocio y no recreativa (Abramson and Vaccarino, 2002; Beavers y cols, 2010). Otros estudios demuestran una asociación inversa entre la actividad física y la presencia de marcadores inflamatorios, incluida la proteína C reactiva (PCR), aun realizando ejercicio de baja intensidad (Elosua y cols., 2005). Además, el ejercicio promueve señales anti-inflamatorias al reducir la expresión de los receptores tipo Toll (TLR)-2 y TLR4 en las células inmunes (Gleeson y cols., 2006), disminuyendo la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo y mejorando el suministro de sangre y nutrientes de los adipocitos en la masa grasa visceral (Frisbee y cols., 2006). Algunos biomarcadores circulatorios que se liberan de forma aguda y contribuyen a estas señales anti-inflamatorias son la IL-6 y la IL-10 (You y cols.,

2013). En modelos animales la evidencia sustenta que el ejercicio disminuye la expresión de citoquinas pro-inflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-12, y aumenta la expresión de citoquinas anti-inflamatorias como IL-10 en el tejido adiposo visceral de ratas obesas (Gómez-Merino y cols., 2007; Bradley y cols., 2008; Lira y cols., 2009; Vieira y cols., 2009).

2.3 Mecanismos de asociación entre la periodontitis con el rendimiento o aptitud física

2.3.1 Fenotipo inflamatorio crónico de bajo grado

El fenotipo inflamatorio crónico de bajo grado (del inglés *Chronic Low Inflammatory Phenotype*, CLIP) corresponde a un estado inflamatorio sistémico latente, no resuelto caracterizado por un aumento en los niveles séricos de mediadores inflamatorios, aumento de proteínas de la fase aguda como la PCR, un aumento en la infiltración de células inmunes como macrófagos y linfocitos T, teniendo implicaciones clínicas y biológicas significativas en la desregulación inmune senescente, vulnerabilidad a infecciones agudas y desarrollo de fragilidad a otras condiciones crónicas (Chen y cols., 2019). El inicio de la CLIP depende en gran medida de la activación de receptores de reconocimiento de patrones (PPR), que corresponden a un grupo de receptores de membrana que forman parte de la respuesta innata a estímulos externos e internos, expresados por las células inmunes, como macrófagos y las células dendríticas. En general los PPR son capaces de detectar a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), patrones moleculares asociados a microbiota (MAMPs), los patrones moleculares asociados a daños (DAMPs) y patrones moleculares asociados a estilos de vida (LAMPs). Esta interacción entre PRR con PAMPs, MAMPs, DAMPs o LAMPs conduce a una respuesta rápida a la infección, disbiosis, daño tisular o daño metabólico, respectivamente, mediante la activación de la respuesta inflamatoria (Sander y cols., 2011). Entre los diferentes grupos de PRR, el grupo formado por los receptores tipo Toll (TLR) se caracteriza ampliamente como un grupo de receptores centrales para el reconocimiento tanto de los patrones moleculares (Leulier y Lemaitre, 2008). Los TLR al unirse con ligandos, desencadenan una

cascada de señalización intracelular que finaliza con el inicio de una respuesta inflamatoria mediante la secreción de mediadores inflamatorios, quimiotácticos y el reclutamiento de células inmunes (Jialal y cols., 2012; Chovatiya y Medzhitov, 2014; Weisberg y cols., 2003; Van Greevenbroek y cols., 2013).

2.3.2 Proteína C Reactiva

La PCR junto con la IL-6 se consideran marcadores confiables de CLIP (Fantuzzi, 2005). Los hepatocitos son los principales reguladores de la PCR, cuya síntesis es estimulada por la producción de IL-6 a partir de células T y, a su vez, la PCR estimula la actividad de fagocitosis de los macrófagos para eliminar bacterias o células dañadas (Pepys y Hirschfield, 2003). En sujetos con periodontitis, los niveles séricos de PCR son más elevados en comparación con sujetos sanos, con valores entre 2 a 10 mg/L, consistentes con un estado de CLIP (Moutsopoulos y Madianos, 2006; Shrihari, 2012; Sima y Glogauer, 2013). El ejercicio físico puede regular indirectamente los niveles de concentración circulante de la PCR mediante la reducción de masa grasa corporal y esta disminución de concentración de la PCR no requiere una reducción sustancial de la grasa visceral (~5%) (Hart y Greaves, 2010; Khoo y cols., 2015).

2.3.3 Interleuquina-6

La IL-6 es una citoquina inflamatoria secretada por una gran variedad de tipos celulares entre los que encontramos macrófagos, linfocitos T y fibroblastos entre otros (Raschke y Eckel, 2013). Su función predominante es participar particularmente en procesos inflamatorios agudos, en donde estimula la síntesis de la PCR, proteínas del sistema del complemento y de la cascada de coagulación (Geiger y col., 1988). En este caso, la IL-6 puede inducirse en macrófagos por acción de TNF- α , NF- κ B o por lipopolisacárido (LPS) (Pedersen y Febbraio, 2008). Para esta citoquina se describen distintas funciones debido a que es ampliamente expresada: en el músculo estriado, a bajas concentraciones induce la proliferación de células satélite y a concentraciones elevadas induce la diferenciación de mioblastos (Steyn y cols., 2019). En la periodontitis, IL-6 desempeña un rol clave en su patogénesis, asociándose con la migración de células inflamatorias y la resorción

ósea como resultado del aumento de la producción de RANKL (del inglés *receptor activator of nuclear kappa- β ligand*) (Cekici y cols., 2014; van Dyke y van Winkelhoff, 2013). En la actividad física, la liberación de IL-6 ocurre luego de la contracción del músculo esquelético y posterior a la realización del ejercicio físico, los niveles de IL-6 pueden elevarse hasta 100 veces en plasma, la cual varía según la intensidad y duración del ejercicio físico (Pedersen y Febbraio, 2012; Febbraio y cols., 2004; Trivax y McCullough, 2012; Raschke y Eckel, 2013). Cabe mencionar también que IL-6 como mioquina ejerce una acción endocrina y autoparacrina en el músculo esquelético al actuar de manera similar a una hormona para mediar efectos metabólicos, además de poseer propiedades anti-inflamatorias y cardioprotectoras (Pedersen y Febbraio, 2012; McGinnis y cols., 2015). En efecto, por acción del ejercicio inhibe la producción de citoquinas pro-inflamatorias como TNF- α e IL-1 β , cómo también promueve la expresión de factores anti-inflamatorios como IL-10 e IL-1RA (Febbraio, 2004; Pedersen y Febbraio, 2012; Eckardt y cols., 2014). Por tanto, IL-6 cumple un rol dual, ya que tiene un efecto pro-inflamatorio como citoquina y también un efecto anti-inflamatorio como mioquina.

2.3.4 Factor de Necrosis Tumoral Alfa

En particular, TNF- α e IL-1 β están asociados con procesos inflamatorios y son capaces de estimular o inhibir directamente las funciones de diversos mecanismos homeodinámicos que incluyen la activación de la lipólisis, la inhibición de la gluconeogénesis y el aumento de la permeabilidad vascular (Medzhitov, 2008). TNF- α es un mediador soluble secretado a partir de células inmunocompetentes, principalmente por macrófagos y monocitos, cómo también linfocitos T, células del músculo liso, adipocitos y fibroblastos (Ataoglu y cols., 2002; Aggarwal, 2003). Durante la CLIP, el tejido adiposo, hepático y muscular están expuestos a la infiltración de macrófagos, produciendo TNF- α , el cual interfiere directamente con la capacidad de estos tejidos para responder a la insulina (De Luca y cols., 2008). En el periodonto, los niveles elevados de TNF- α contribuyen al inicio y progresión de la inflamación y destrucción de los tejidos periodontales debido a su capacidad para inducir la producción de enzimas proteolíticas tales como metaloproteinasas de la matriz (MMPs), como inducir la resorción ósea (Graves y cols., 2003; Pezelj-

Ribaric y cols., 2007; Smith y cols., 2009; Almeida y cols., 2011; Dong y cols., 2013). Esto, dado que TNF- α puede influir en la diferenciación de los precursores de los osteoclastos mediante la inducción de la expresión de RANKL (García-López y cols., 2013).

En personas sanas, los episodios de ejercicio activan los niveles de expresión de TNF- α en los miocitos y su regulación no se centra en el músculo esquelético, si no que también en los monocitos, responsables de la reducción de TNF- α posterior a ejercicios de resistencia (Rhind y cols., 2001; Peake y cols., 2015). Esta disminución de los niveles de concentración de TNF- α se relaciona con la regulación negativa de IL-6 y la regulación positiva de IL-10 (Gonzalo-Encabo y cols., 2021).

2.3.5 Interleuquina-10

La IL-10 es una potente citoquina anti-inflamatoria con un importante rol en la prevención de patologías inflamatorias y autoinmunes (Sabat y cols., 2010). Es producida principalmente por linfocitos T, monocitos, macrófagos y células dendríticas, cómo también por innumerables tipos de células inmunes en ciertos contextos (Maynard, 2009; Ouyang y cols., 2011). La IL-10 puede regular negativamente la síntesis de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6 y TNF- α (Houry-Hoddod y cols., 2007; Mosser y Zhang, 2008). También es considerada como un importante regulador de la homeostasis ósea (Lee y cols., 2009). Bajos niveles de IL-10 dan como resultado una inhibición insuficiente de citoquinas pro-inflamatorias y de la colagenasa, lo que puede tener un impacto en el desarrollo de osteoporosis (Cohen y cols., 2004). Además, tanto en periodontitis como en lesiones periapicales, se ha demostrado que IL-10 es un importante regulador de la fisiología ósea debido a su efecto inhibitorio sobre la formación de osteoclastos mediante una acción directa sobre los precursores de osteoclastos (Zhang y Teng, 2006; de Rossi y cols., 2008; Claudino y cols., 2010; Hong y cols., 2000; Lovibond y cols., 2003). En efecto, IL-10 regula positivamente la expresión de osteoprotegerina (OPG) y negativamente la expresión de RANKL y del factor estimulante de colonias 1 (CSF-1) (Liu y cols., 2006). Sumado a esto, su rol anti-inflamatorio es de suma importancia para detener o disminuir la progresión de la

periodontitis (Al-Rasheed y cols., 2004; de Rossi y cols., 2008; Claudino y cols., 2010).

Por otro lado, la obesidad se asocia con una baja capacidad de producción de IL-10, en donde una alimentación rica en grasas disminuye los niveles séricos de IL-10, más no los de citoquinas proinflamatorias (Esposito y cols., 2003; Gotoh y cols., 2012). Por el contrario, el efecto anti-inflamatorio del ejercicio físico agudo es caracterizado por un aumento de las concentraciones circulantes de IL-10 y por una regulación positiva (>80%) de IL-10 (Petersen y Pedersen, 2005; Flynn y cols., 2007; Pedersen 2007; Peake y cols., 2015). También se ha informado que el ejercicio de resistencia genera un aumento constante de IL-10 que se asocia con una reducción de la masa grasa (Leggate y cols., 2012; Nikseresht y cols., 2014; Nikseresht, 2018). Además, el ejercicio regular puede aumentar el número circulante de células T reguladoras, que liberan principalmente citoquinas anti-inflamatorias como IL-10, reduciendo así la CLIP (Yeh y cols., 2006; Yeh y cols., 2007; Yeh y cols., 2009).

2.3.6 Interleuquina-1 β

La IL-1 β es una citoquina proinflamatoria con un rol fundamental en el desarrollo de la inflamación local y sistémica, participando en etapas avanzadas de la inflamación mediante el reclutamiento de macrófagos (Rider y cols., 2011). Además de las enfermedades inflamatorias, IL-1 β está relacionada con anomalías metabólicas que afectan a la obesidad y la grasa corporal, junto con aumento de la resistencia periférica a la insulina y trastornos de la homeostasis de la glucosa debido a que IL-1 β regula negativamente a GLUT-4 (Peiro y cols., 2017; Gao y cols., 2014). Esta citoquina se traduce en pro-IL-1 β , la cual no posee actividad biológica hasta que se procesa mediante la activación del inflamosoma y la caspasa-1 (Akdis y cols., 2016). El inflamosoma es un complejo multiprotéico que actúa como receptor y sensor del sistema inmunitario que desencadena la activación de mediadores inflamatorios frente a estímulos tanto endógenos como exógenos, incluidos los PAMPs, MAMPs, DAMPs y LAMPs (Takeuchi y Akira, 2010). Al recibir una señal de activación, sus sensores reclutan pro-caspasa-1, que tiene un dominio de activación y reclutamiento de caspasa (CARD), mediante la unión homotópica de CARD o

indirectamente por un dominio de pirina (PYD) (Strowig y cols., 2012). Dentro de los inflamomas, NLRP3 es el miembro mejor caracterizado de la familia de los receptores tipo NOD (NLR). La función del inflamoma NLRP3 se ha asociado en gran medida con la conversión de pro-IL-1 β en la forma madura de IL-1 β para su secreción mediante la inducción de caspasa-1 (Schroder y cols., 2010; Davis y cols., 2011; Shao y cols., 2015; Jorquera y cols., 2021). La etiología de numerosas enfermedades inflamatorias crónicas, incluida la periodontitis, se debe a una desregulación en la activación del inflamoma (Strowig y cols., 2012). En este contexto, IL-1 β es esencial en la patogénesis y el desarrollo de la periodontitis al modular la diferenciación y actividad de los osteoclastos, ya sea directamente mediante efectos sobre estos mismos, o indirectamente mediante la regulación de la expresión de RANKL por otros tipos de células (Kim y cols., 2009; Li y cols., 2021). Al regular positivamente la expresión de catepsina K y MMPs en los tejidos periodontales, IL-1 β puede aumentar la capacidad de los osteoclastos para degradar la matriz extracelular (Behm y cols., 2021; Heo y cols., 2021). Incluso patógenos periodontales como *Porphyromonas gingivalis* pueden inducir respuestas inflamatorias asociadas con la transducción de señales del inflamoma NLRP3 (Wang y cols., 2021). Por otro lado, las fibras del músculo esquelético son capaces de producir citoquinas proinflamatorias, incluida IL-1 β (Gielen y cols., 2003). En este ámbito, diversos hallazgos sugieren una disminución significativa de los niveles séricos de IL-1 β después del ejercicio en individuos obesos (Balducci y cols., 2010; Mehrabani y cols., 2014; Behboudi y Eizadi, 2017).

2.3.7 Sensibilidad a la insulina

Durante la actividad física el flujo sanguíneo puede llegar a aumentar hasta 20 veces, favoreciendo la disponibilidad de glucosa y la captación de esta por parte de la célula (Aslesen y cols., 1998). Además, el aumento en la actividad física se asocia con una mayor sensibilidad a la insulina y un mejor metabolismo de la glucosa, independiente de la presencia de diabetes u obesidad (Goodyear y cols., 1998; Borghouts y cols., 2000). Los mecanismos asociados en esta mejora están relacionados con el aumento de captación de glucosa durante y después del ejercicio por el tejido muscular y con la disminución de la resistencia a la insulina

por parte de los adipocitos (Shepherd y cols., 1999; Thompson y cols., 2012). A mayor demanda de energía que provoque el uso y disminución de glucógeno muscular, habrá mayor tendencia a la sobre compensación, aumentando la transcripción y traducción de GLUT-4, así como su traslocación hacia la membrana celular, llevando a un aumento en las reservas de glucógeno (Kristiansen y cols., 2000, Gallagher y cols., 2010). En modelos de roedores insulino-resistentes se ha determinado que los GLUT-4 aumentan en respuesta al ejercicio agudo y aumenta la traslocación de estos mediado por insulina (King y cols., 1993; Hevener y cols., 2001).

El músculo esquelético se compone principalmente de fibras que son células multinucleares formadas a partir de la fusión de mioblastos. Los músculos con mayor cantidad de fibras tipo ST u oxidativas (fibras rojas o lentas) son aquellas que se entrenan en ejercicios aeróbicos de larga duración y concentran mayor cantidad de GLUT-4 que las fibras de tipo FT o glucolíticas (fibras blancas o rápidas). En períodos cortos de ejercicio físico de baja intensidad aumentan la cantidad de GLUT-4 en las fibras lentas tipo ST, en tanto las fibras de contracción rápidas tipo FT son reclutadas posteriormente, cuando se va consumiendo el glucógeno muscular (Kuo y cols., 1999; Dagaard y cols., 2000; Gillies y Lieber, 2011; Dumont y cols., 2015). En las fibras del músculo esquelético, los túbulos transversos (TT) son la principal superficie de la membrana y son el sitio principal de señalización de la insulina, traslocación de GLUT-4 y captación de glucosa (Lauritzen y cols., 2006; Lauritzen y cols., 2008). Sin embargo, en estados de resistencia a la insulina, tanto la traslocación de GLUT-4 inducida por la insulina como la captación de glucosa en el músculo esquelético se reducen drásticamente (Zierath y cols., 1996; Garvey y cols., 1998). Por tanto, considerando que la CLIP y la resistencia a la insulina son etapas tempranas de la patogenia de la diabetes y esta a su vez se relaciona bidireccionalmente con la periodontitis, es que existe la necesidad de investigar si existe alguna asociación entre periodontitis y ejercicio a través de este mecanismo (Bascones-Martínez y cols., 2015).

2.3.8 Estrés oxidativo y especies reactivas de oxígeno

El estrés oxidativo es una alteración que se produce por un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (del inglés *reactive oxygen species*, ROS) que sobrepasa las capacidades del sistema de defensa antioxidante de las células (Sies, 1997; Muñoz y cols., 2020). A su vez, las ROS corresponden a un grupo de moléculas o iones compuestos de oxígeno, considerados metabolitos de oxígeno parcialmente reducidos con una alta capacidad oxidante (Mittal y cols., 2014). A concentraciones fisiológicas las ROS funcionan como moléculas de señalización que regulan el crecimiento, adhesión, diferenciación, senescencia y apoptosis celular, vasodilatación y angiogénesis en el sistema cardiovascular, remodelación y adaptación de la actividad contráctil del músculo esquelético a largo plazo, entre varias otras funciones (Droge, 2002; Thannickal & Fanburg, 2000; Schröder, 2019; Jackson, 2015). Pero el incremento de ROS asociado al estrés oxidativo tiene un rol patológico en el desarrollo y progresión de enfermedades inflamatorias crónicas (Pisoschi y Pop, 2015). Por ejemplo, la obesidad se ha relacionado con una mayor producción de ROS mediante mecanismos que dependen de la actividad de la NADPH oxidasa y la disfunción mitocondrial (Marseglia y cols., 2014; McMurray y cols., 2016; Diaz-Vegas y cols., 2020). También en la periodontitis, las células del sistema inmune innato como neutrófilos y macrófagos desencadenan un aumento de ROS durante el proceso de fagocitosis (Mittal y cols., 2014; Wang y cols., 2017). Al no ser compensado por el sistema antioxidante endógeno, provoca estrés oxidativo, lo cual tiene efectos citotóxicos que incrementan la destrucción periodontal (Nibali y Donos, 2013). La producción exacerbada de ROS interrumpe la respuesta normal de la insulina en el músculo esquelético teniendo como consecuencia la resistencia a la insulina (Di Meo y cols., 2017; Henriksen y cols., 2011).

2.4 Problema a resolver

Considerando la alta prevalencia de la periodontitis en la población y su relación con otras enfermedades crónicas no transmisibles, en dónde la inflamación cumple un rol esencial, resulta de interés para la salud pública limitar el componente pro-inflamatorio mediante estrategias que no dependan necesariamente de una

intervención clínica o farmacéutica. La actividad física regular puede ofrecer una estrategia conductual para limitar la CLIP y reducir significativamente los costos de atención en salud, al disminuir el número de hospitalizaciones y visitas médicas, y reducir la necesidad de medicamentos (Pratt y cols., 2000; Sanders y cols., 2009). Por otro lado, dada la estrecha relación entre actividad física e inflamación y considerando los marcadores pro-inflamatorios que están involucrados tanto en periodontitis como en el metabolismo muscular, es plausible que el CLIP generado por la periodontitis también pueda influir en la condición física (Beavers y cols., 2010; Gomes y cols., 2013; Tonetti y Van Dyke, 2013; Pratesi y cols., 2013; Joao y cols., 2015). Sin embargo, todavía hay pruebas muy limitadas que sugieran una asociación entre periodontitis y la disminución del rendimiento físico (Gay-Escoda y cols., 2011; Needleman y cols., 2014; Oliveira y cols., 2015).

3. METODOLOGÍA

3.1 Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre la periodontitis y el rendimiento del ejercicio físico?

3.2 Protocolo

El siguiente *scoping review* se realizó con base en las indicaciones de la guía *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

3.3 Fuente de Información

Se seleccionaron estudios publicados desde el año 2000, incluyendo estudios en inglés, castellano y portugués, sin restricción del estado de publicación. Los artículos seleccionados se incluyeron en un análisis de texto completo, y los artículos no seleccionados se agregaron en una tabla indicando las razones de exclusión. Se incluyeron estudios de investigación primarios, ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados y estudios de casos y controles y de cohortes. Se excluyeron del análisis las revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, ya que no son una fuente primaria de información. Sin embargo, se dejó abierta la opción de incluir cualquier fuente de evidencia directamente asociada con la pregunta de investigación y que cumplan con los criterios de elegibilidad.

3.4 Participantes, concepto y contexto

Se incluyeron estudios realizados en humanos o animales, en los que se identifica claramente la población. En particular, se seleccionaron estudios donde se utilizaron muestras de adultos mayores de 18 años, independientemente de la distribución por sexo, nivel socioeconómico o etnia (participantes); y estudios en roedores adultos jóvenes mayor o igual de 6 semanas de vida (participantes). Además, los estudios debieron describir tanto la presencia de periodontitis (animales) como los criterios clínicos utilizados para diagnosticar la periodontitis (humanos)(concepto). Se seleccionaron los estudios que caracterizaron o describieron la actividad física realizada en animales y personas, tanto sanas como afectadas por periodontitis (concepto), y el origen de cada participante (contexto).

3.5 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda de estudios mediante la base de datos electrónica Medline vía PubMed, SciELO, LILACS, Google Scholar y Cochrane Library (CENTRAL). La estrategia de búsqueda se realizó utilizando los términos MeSH “periodontitis”, “exercise”, “*physical activity*”, “*physical fitness*”, “*physical performance*” y “*muscle regeneration*” en la base de datos de Medline y adaptados para las otras bases de datos.

3.6 Criterios de elegibilidad: Inclusión y exclusión

El filtro y la selección de la evidencia se realizó de forma independiente y por duplicado, mediante la evaluación de títulos y resúmenes para determinar su inclusión. Además, los textos completos seleccionados fueron analizados para determinar si cumplen con los criterios de inclusión. En caso de desacuerdo, se discutió la selección del artículo hasta que se llegó a un consenso sobre si el artículo podía ser incluido o excluido. Si se excluyó, los motivos se registraron en un diagrama de flujo PRISMA. En los casos en que no se llegó a un consenso, un tercer revisor tomó la decisión. Además, se excluyeron los artículos que no tenían disponible la versión de texto completo.

3.7 Extracción de datos

Para cada artículo que se incluyó, se extrajo la siguiente información: primer autor y año de publicación, objetivo del estudio, población (número, sexo, edad), concepto (criterios de diagnóstico periodontal, evaluación del ejercicio físico, muestras, métodos de análisis y resultados), y contexto (definición de grupo y origen).

3.8 Análisis de los datos

Para evaluar la relación entre periodontitis y rendimiento físico, el *outcome* primario determinó el efecto de la periodontitis en el ejercicio físico. Como *outcome* secundario, se seleccionaron estudios que incluyen alguna asociación entre periodontitis y ejercicio físico. Y finalmente como *outcome* terciario, se eligieron estudios que determinaron el efecto del ejercicio físico en la periodontitis.

4. RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda

Un total de 918 artículos arrojó la búsqueda realizada en las bases de datos PubMed (907), SciELO (3), LILACS (8), Google Scholar (0) y Cochrane Library CENTRAL (0) en la etapa de identificación. De estos estudios, 265 estaban duplicados por lo que se seleccionaron 653 para la lectura de *abstract*. De este proceso se excluyó un total de 614 estudios cuyo objetivo no se asociaba con la pregunta de investigación. Luego de esto, se analizaron 39 artículos para la elegibilidad mediante la lectura de texto completo, de los cuales se excluyeron 12 por las razones descritas en la Figura N°1. Finalmente, 26 estudios se incluyeron en el *Scoping Review* (Tabla N°1). La razón de exclusión de los artículos restantes se encuentra en el Anexo N°1.

Los estudios incluidos en la selección correspondieron a 7 estudios experimentales y 19 estudios en humanos, de los cuales 12 corresponden a estudios descriptivos, 2 casos y controles y 5 cohortes. Los resúmenes completos de los datos se presentan en la Tabla N°1.

4.2 Inclusión de fuentes de evidencia

En la Tabla N°2 se identifica el outcome al cual tributa cada estudio seleccionado para el objetivo de este *Scoping Review*.

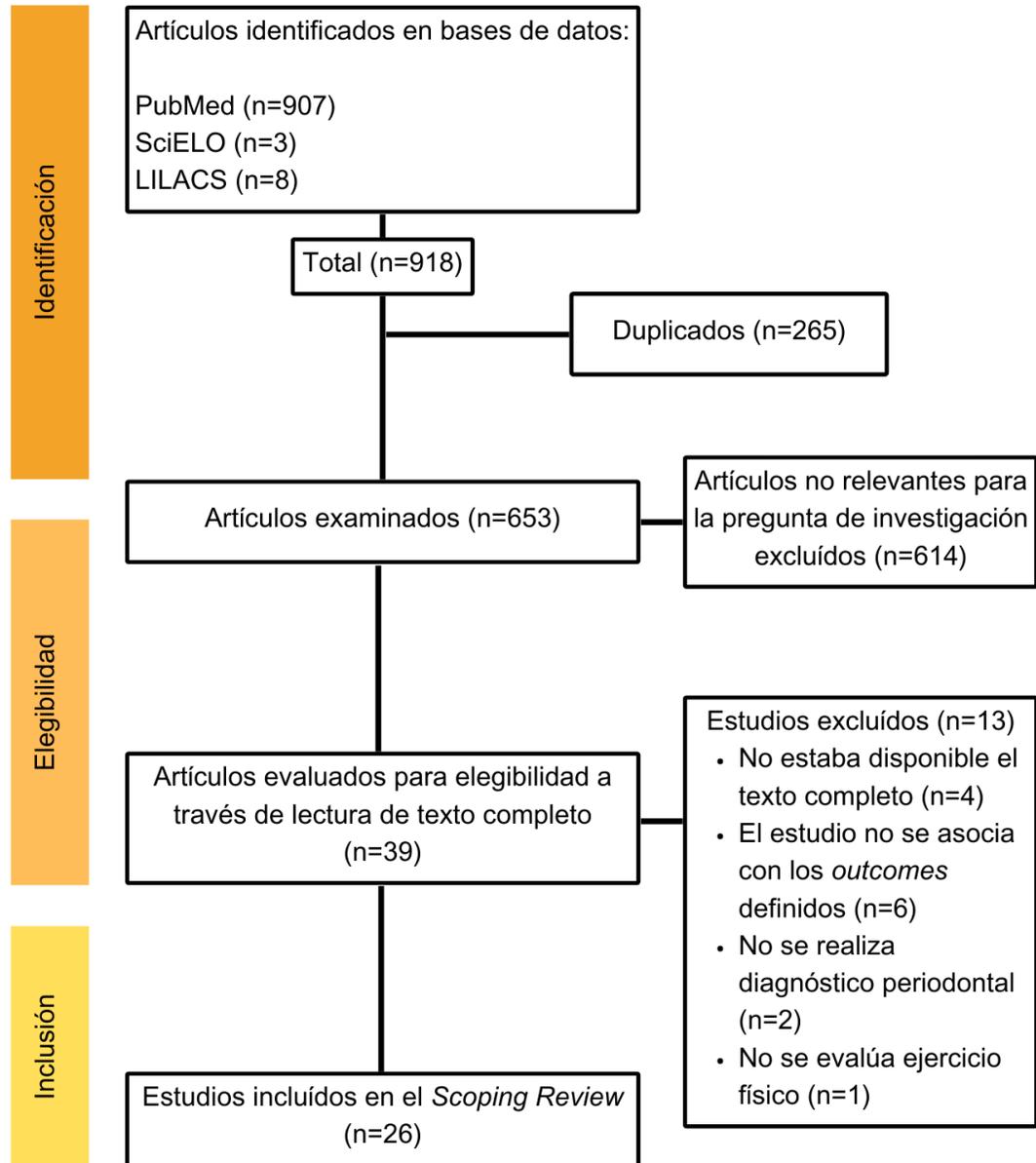


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA. Resumen de la búsqueda de estudios. De un total de 918 artículos, se realizó el filtro de duplicados, quedando 653 estudios para realizar la primera revisión por resumen y título, en donde se eliminaron 614 estudios que no se relacionaban con la pregunta de investigación, o correspondían a revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis y revisiones narrativas. Posteriormente se revisaron 39 artículos en formato de texto completo, aplicando criterios de inclusión y exclusión, seleccionando finalmente 26 artículos.

Tabla N°1. Datos extraídos tras el análisis individual de cada artículo. Individualización de población, concepto y contexto

	Autor/Año	Objetivo	Diseño de estudio	Participantes					Concepto			Contexto
				Especie	Número total	Grupos	Sexo (Masculino%)	Edad	Criterio de diagnóstico periodontal	Intervención o fenómeno de interés (Evaluación del ejercicio físico)	Resultado	Origen
1	Andrade y cols, 2018	Evaluar los efectos del ejercicio físico sobre el metabolismo y la progresión de la enfermedad periodontal, inducida por ligadura en ratas diabéticas inducidas por dieta rica en grasas y estreptozotocina	Ensayo Clínico	Rata Wistar	40	Modelo 2x2x2 Diabético o no Periodontitis inducida o no Sometido a ejercicio o no 8 Grupos de 5 ratas	100%	No especifica (Adulta)	Inducción de periodontitis mediante ligadura	Natación durante 60 min/día durante 8 semanas (cinco veces por semana)	Los animales con EP mostraron niveles más altos de TNF- α y niveles más bajos de IL-10, en comparación con los animales sin EP. En animales diabéticos con EP, el ejercicio físico disminuyó los niveles de TNF- α y aumentó los niveles de IL-10	Animal Laboratory of the Federal University of Lavras (UFLA), Brazil
2	Holtreter y cols, 2021	Evaluar asociación entre la periodontitis evaluada clínicamente y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar	Descriptivo	Humano	SHIP-1: 1.639 SHIP-TREND-0: 2.439	Sin grupo control	Mixto (No especifica)	20-79 años	PPD, CAL, Número de dientes.	VO2 Máx, VO2@AT, Pendiente VE/VO2, O2HRmax, Duración del ejercicio	Individuos de mayor edad con niveles más altos de gravedad de la EP se asociaron con un pico más bajo de VO2 Solo la PPD media se vinculó consistentemente con la aptitud cardiorespiratoria en 2 muestras transversales de la población general. El entrenamiento físico atenuó la pérdida ósea y los niveles de pérdida de inserción epitelial de ratas con EP. Los animales entrenados con EP presentaron una menor expresión de TNF- α en los tejidos periodontales mientras que la IL-10 estaba aumentada. La relación TNF- α /IL-10 fue menor en animales entrenados con EP en comparación con aquellos con periodontitis inducida	Studies of Health in Pomerania (SHIP-1 and SHIP-Trend-0), Germany
3	Andrade y cols, 2017	Evaluar los efectos del entrenamiento físico sobre parámetros inflamatorios y conductuales de ratas Wistar con enfermedad periodontal	Ensayo Clínico	Rata Wistar	24	Modelo 2x2 Sometido a ejercicio o no Periodontitis inducida o no 4 Grupos de 6 ratas	100%	No especifica (Adulta)	Inducción de periodontitis mediante ligadura	Natación durante 60 min/día durante 8 semanas	El entrenamiento físico atenuó la pérdida ósea y los niveles de pérdida de inserción epitelial de ratas con EP. Los animales entrenados con EP presentaron una menor expresión de TNF- α en los tejidos periodontales mientras que la IL-10 estaba aumentada. La relación TNF- α /IL-10 fue menor en animales entrenados con EP en comparación con aquellos con periodontitis inducida	Animal Laboratory of the Federal University of Lavras (UFLA), Brazil
4	Uchida y cols, 2021	Plantear la hipótesis de que el ejercicio juega un papel importante en el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico al cambiar la flora bacteriana oral y en el mecanismo subyacente a la enfermedad periodontal	Descriptivo	Humano	Régimen de ejercicio: 49 Régimen de dieta: 21	Sin grupo control	100%	E: 49.2 (8.3) D: 53 (9.9)	Examen oral, muestreo salival	Ejercicios de resistencia y aeróbicos de 90 min. 3 veces por semana	El grupo de ejercicio mostró mejoras en los índices clínicos. El análisis del componente salival reveló reducciones significativas en LPS y lactoferrina durante el régimen de ejercicio. El análisis de diversidad de la flora bacteriana oral reveló una mayor diversidad alfa y beta después del régimen de ejercicio. El análisis de la composición microbiana reveló que los números de Campylobacter (+83,9%), Corynebacterium (+142,3%), Actinomyces (+75,9%) y Lautropia(+172,9%) fue significativamente mayor, y la de Prevotella (-28,3%) fue significativamente menor	University of Tsukuba, Japan
5	Shimazaki y cols, 2010	Investigar la relación entre la obesidad y la condición física y la periodontitis	Descriptivo	Humano	1.160	Sin grupo control	Mixto (No especifica)	20-77 años	Índice Periodontal Comunitario (CPI)	VO2 Máx	El quintil más bajo en IMC y el quintil más alto en VO2max se asociaron inversamente con la periodontitis severa, por separado, en análisis regresión logística multivariable.	Fukuoka Health Promotion Center, Japan

6	Al-Zahrani y cols, 2005	Examinar si el mayor número de estos comportamientos saludables está asociado con una disminución en la prevalencia de periodontitis en una población de los Estados Unidos	Descriptivo	Humano	12.110	Sin grupo control	Mixto (No específica)	18s años	PPD, CAL	Autoinforme y cuestionario	Las personas que mantuvieron un peso normal, realizaron el nivel recomendado de ejercicio y tuvieron una dieta de alta calidad tenían un 40 % menos de probabilidades de tener periodontitis en comparación con las personas que no mantuvieron ninguno de estos comportamientos que mejoran la salud. Aquellos sujetos que alcanzaban un umbral prescrito para la actividad física en el tiempo libre tenían probabilidades ajustadas más bajas de IL-1beta elevada que los adultos menos activos. La actividad física no se asoció con la periodontitis. Las personas que mantuvieron un peso normal, realizaron el nivel recomendado de ejercicio y tuvieron una dieta de alta calidad tenían un 40 % menos de probabilidades de tener periodontitis en comparación con las personas que no mantuvieron ninguno de estos comportamientos que mejoran la salud. Aquellos sujetos que alcanzaban un umbral prescrito para la actividad física en el tiempo libre tenían probabilidades ajustadas más bajas de IL-1beta elevada que los adultos menos activos. La actividad física no se asoció con la periodontitis.	National Center for Health Statistics (NCHS), United States
7	Sanders y cols, 2009	Examinar las asociaciones de la actividad física con la interleucina 1-beta (IL-1beta), la proteína C reactiva y la periodontitis e investigar si alguna relación entre la actividad física y los mediadores inflamatorios difiere entre los casos de periodontitis y los que no lo son.	Caso-Control	Humano	751	Casos: 359 Controles: 392	Mixto (No específica)	18s años	PPD, CAL	Autoinforme y cuestionario	La actividad física no se asoció con la periodontitis. La periodontitis modificó la asociación entre los niveles de actividad física y la PCR detectable. Los cuantiles crecientes de actividad física se asociaron con una probabilidad decreciente de PCR detectable, pero el efecto se limitó a los casos de periodontitis y no fue evidente entre los controles.	National Survey of Adult Oral Health, Australia
8	Alkan y cols, 2020	Investigar los efectos del ejercicio regular en mujeres obesas con enfermedad periodontal, utilizando muestras de suero, saliva y líquido crevicular gingival	Cohorte	Humano	25	Grupo NP: 15 Grupo CP: 10	0%	32-61 años	PPD, CAL, BOP, PI, GI	VO2 Máx	Se observó una disminución significativa en la profundidad de sondaje y la pérdida de inserción clínica, leptina sérica, factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) GCF y leptina, y un aumento significativo en la resistina GCF en el grupo CP. Se observó una disminución significativa en los niveles séricos de TNF-α y leptina y un aumento significativo en los niveles séricos de resistina y GCF TNF-α, leptina, resistina y adiponectina en el grupo NP. Se observaron correlaciones significativas entre el sangrado al sondaje y los niveles de interleucina-1β y leptina en GCF en el grupo CP.	Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Kocaeli University, Basiskele Kocaeli, Turkey
9	Mendoza-Núñez y cols, 2014	Determinar el efecto del Tai Chi sobre marcadores biológicos de estrés oxidativo en saliva y su relación con la enfermedad periodontal (EP) en adultos mayores	Cohorte	Humano	61	Grupo Control GC:34 Grupo Experimental GE: 37	Mixto (No específica)	60-74 años	Índice de Enfermedad Periodontal (PDI), IHO.	Sesiones de Tai Chi de 60 min 5 veces a la semana, durante 6 meses.	Se encontró un aumento estadísticamente significativo en la actividad de SOD ($P < 0,001$) y la concentración de TAS ($P < 0,05$), mientras que los niveles de IL-1β fueron significativamente más bajos ($P < 0,01$). Asimismo, se observó una disminución estadísticamente significativa en el PDI ($P < 0,05$) en los sujetos que realizaron Tai Chi durante un periodo de 6 meses	Universidad Nacional Autónoma de México
10	Omori y cols, 2018	Examinar el efecto de los hábitos de ejercicio sobre las enfermedades periodontales y la patología metabólica	Descriptivo	Humano	50	Sin grupo control	100%	31-64 años	Cuestionario dental, Examen intraoral (Número de dientes, Movilidad dentaria, PPD, BOP), Muestreo salival	Entrenamientos de resistencia o entrenamiento aeróbico en sesión de ciclismo durante 20-40 min al 60%-85% VO2 Máx	En el grupo de intervención con ejercicio, el número de dientes con una profundidad de sondaje (PPD) ≥4 mm disminuyó significativamente del 14,4 % al 5,6 % ($P < 0,001$), y el número de dientes con sangrado al sondaje (BOP) disminuyó significativamente de 39,8% a 14,4% ($P < 0,001$). Los recuentos de copias de Tannerella forsythia y Treponema denticola disminuyeron significativamente ($P = 0,001$). Se encontró una correlación positiva entre el cambio en el recuento de copias de T. denticola y el número de dientes con PPD ≥4 mm ($P = 0,003$) y el número de dientes con BOP ($P = 0,010$). También se encontró una correlación positiva entre el cambio en el recuento de copias de T. denticola y el peso corporal ($P = 0,008$), el colesterol de lipoproteínas de baja densidad ($P = 0,049$) y la insulina en ayunas ($P = 0,041$)	University of Tsukuba Hospital, Japan

11	Park y cols, 2015	Investigar si el control de peso a corto plazo podría afectar los índices periodontales y los biomarcadores de suero y líquido crevicular gingival en jóvenes coreanos.	Cohorte	Humano	53	GC. Normopeso: 12 G. Obeso: 41	37.7%	21-25 años	PPD, BOP, PI, GI.	Entrenamiento aeróbico 2 horas al día, entrenamiento con pesas 3 horas al día, durante 4 semanas	Las medidas antropométricas y las cantidades de biomarcadores GCF tuvieron correlaciones positivas débiles ($0,242 \leq r \leq 0,340$), y LDL en suero se correlacionó con MMP-8 ($r = 0,332$) e IL-1 β ($r = 0,342$) en el grupo obeso. El análisis de regresión lineal múltiple paso a paso en el grupo de obesos mostró que la relación entre la cantidad de IL-1 β en GCF y las variables predictoras, incluidos LDL e IMC, fue altamente significativa y representó el 19,1 % de la varianza en IL-1 β en GCF. El riesgo de periodontitis disminuyó un 3 % por cada aumento de 10 MET en la actividad física promedio después de ajustar por edad, tabaquismo, diabetes, IMC, consumo de alcohol y calorías totales (RR = 0,97; IC 95 %: 0,95-0,99). En comparación con los hombres en el quintil más bajo de actividad física, los del quintil más alto tenían un 13 % menos de riesgo de periodontitis (RR = 0,87; IC del 95 %: 0,76-1,01, valor de p, prueba de tendencia = 0,02). En una submuestra de hombres con radiografías (n = 137), los físicamente activos tenían menos pérdida ósea promedio (beta = -0,29, valor de p = 0,03) después del ajuste multivariable en comparación con los inactivos.	Konyang University Hospital, Korea
12	Merchant y cols, 2003	El aumento de la actividad física mejora la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa y, por lo tanto, puede afectar la incidencia de periodontitis.	Descriptivo	Humano	39.461	Sin grupo control	100%	40-75 años	Diagnóstico periodontal autoinformado, examen radiográfico	Cálculo de equivalentes metabólicos (MET) a través de actividad física autoinformada a través de cuestionarios	Participar en el nivel recomendado de actividad física se asoció significativamente con una menor prevalencia de periodontitis (OR = 0,58, IC del 95 %: 0,35-0,96). Sin embargo, se encontró que fumar modifica esta relación. La asociación fue fuerte y significativa entre no fumadores (OR=0,46, IC 95%, 0,23-0,93) y exfumadores (OR=0,26, IC 95%: 0,09-0,72), pero no entre fumadores actuales (OR=1,10, 95% IC: 0,48-2,53).	Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA, United States
13	Al-Zahrani y cols, 2005	El propósito de este estudio fue examinar si existe una asociación entre la actividad física sostenida y la periodontitis en un subconjunto de la tercera encuesta nacional de examen de salud y nutrición.	Descriptivo	Humano	2.521	Sin grupo control	Mixto (No específica)	18s años	PPD, CAL	Autoinforme y cuestionario	Individuos más activos físicamente tenían un índice de placa promedio, un índice gingival promedio, una pérdida de inserción clínica (CAL) promedio y un porcentaje de sitios con CAL \geq 3 mm significativamente más bajos en comparación con las personas con un nivel bajo de actividad física y las personas con un nivel moderado de actividad física. En el análisis multivariante, un bajo nivel de actividad física y una dieta deficiente (diets con un índice de alimentación saludable \leq 50 puntos) se asociaron significativamente con mayores probabilidades de periodontitis.	NHANES III, National Center for Health Statistics, United States.
14	Bawadi y cols, 2011	Determinar la relación entre la actividad física, los hábitos alimenticios saludables y el estado de salud periodontal.	Descriptivo	Humano	340	Sin grupo control	Mixto (No específica)	18-70 años	PI, GI, PPD, CAL	Autoinforme con Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ)	El volumen total de actividad física y la velocidad de actividad disminuyeron a lo largo de los siete días posteriores a la colocación de la ligadura (p < 0,05), volviendo a un patrón similar en relación al grupo VPA. La colocación de la ligadura produjo una reabsorción ósea significativa y aumentó la expresión de RANKL, IL-1 β , IL-6 y TNF- α . VPA redujo ABL (p < 0,05) y la expresión de TNF- α e IL-1 β , mientras que aumentó la expresión de OPG.	Jordan University of Science and Technology, Jordan
15	Bertolini y cols, 2022	Investigar el efecto de la actividad física voluntaria sobre el perfil inflamatorio y la progresión de la enfermedad periodontal experimental en ratones.	Ensayo Clínico	Rata Wistar	32	Grupo Control (C): 8 Grupo con Periodontitis (EP): 8 Grupo con ejercicio (VPA): 8 Grupo con periodontitis y ejercicio (EP/VPA): 8	100%	8 semanas de edad	Inducción de periodontitis mediante ligadura	Registro de VPA (volumen total de revoluciones) y velocidad media (revoluciones/minuto) en una rueda de marcha libre durante 30 días		Veterinary Medicine Department, Federal University of Lavras (UFLA), Lavras, Minas Gerais, Brazil

16	Hoppe y cols, 2017	Evaluar la asociación entre la carga inflamatoria oral crónica, como la combinación de carga de enfermedad periodontal y endodóntica, y la condición física.	Cohorte	Humano	112	GC. Normo peso: 45 G. Sobre peso: 67	100%	20-30 años	PPD, CAL, Análisis radiográfico	Prueba de aptitud física (PFT). Evaluación de fuerza física y aptitud cardiorrespiratoria	Profundidad al sondaje (PD), Pérdida de inserción clínica (AL) y carga inflamatoria oral crónica (OIB) se asociaron significativamente con una baja condición física ($p < 0,05$). El análisis de regresión multivariable reveló que las personas con OIB=EB \geq 3 y AL \geq 4mm tenían un 81 % menos de posibilidades de alcanzar la puntuación PFT más alta (OR=0,19, IC del 95 % = 0,04-0,87, $p = 0,03$) en comparación con las personas con carga endodóntica (EB) <3 y no AL \geq 4mm. Los individuos con parámetros periodontales desfavorables pero con EB baja (OIB=EB<3 & AL \geq 4mm) no mostraron diferencias significativas en la posibilidad de alcanzar la puntuación PFT más alta en comparación con los participantes con estado periodontal favorable y EB baja (OIB=EB<3 & sin AL \geq 4mm).	Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil
17	Merle y cols, 2022	Este estudio transversal retrospectivo tuvo como objetivo explorar las interacciones entre los signos de inflamación periodontal y los parámetros sistémicos en los atletas.	Cohorte	Humano	85	Asociación a PBI (PBI < 0.42: 40 y PBI \geq 0.42: 45) Asociación a PSI (PSI < 3: 53 y PSI \geq 3: 32)	49,40%	18-30 años	Examen orofacial, PI, índice de sangrado papilar (BPI), índice de detección periodontal (PSI)	Capacidad aeróbica máxima (VO ₂ máx), pruebas de rendimiento deportivo con ejercicios incrementales en carrera o cicloergómetro, Frecuencia cardíaca en reposo (RHR), frecuencia cardíaca (RC), lactato y potencia.	Los atletas con PSI \geq 3 tenían valores de VO ₂ máx más bajos (55,9 \pm 6,7 mL/min/kg vs. 59,3 \pm 7,0 mL/min/kg; $p = 0,03$). En pruebas de ejercicio ($n = 30$), los atletas con PBI < 0,42 lograron una carga máxima relativa más alta en el cicloergómetro (5,0 \pm 0,5 W/kg frente a 4,4 \pm 0,3 W/kg; $p = 0,03$).	Department of Cariology, Endodontology and Periodontology and the Institute for Applied Scientific Training (IAT) Leipzig, Germany
18	Wernicke y cols, 2021	Investigar el efecto de la actividad física sobre la salud periodontal y los niveles de HbA1c en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) durante un período de 6 meses.	Caso-Control	Humano	37	G. Intervención: 20 G. Control : 17	Mixto (No específica)	46-76 años	PPD, BOP	Ejercicios de resistencia y entrenamientos aeróbicos, 2 veces por semana durante 6 meses	La actividad física mostró un efecto positivo sobre la salud periodontal. Tanto el BOP ($p = 0,005$) como la severidad de la periodontitis ($p = 0,001$) se redujeron significativamente en el grupo de intervención en comparación con el grupo control.	Department of Sports Medicine of the University of Gießen, Germany
19	Oliveira y cols, 2015	Evaluar si la enfermedad periodontal es un indicador de riesgo de mala condición física	Descriptivo	Humano	111	Sin grupo control	100%	20-30 años	PPD, CAL, BOP	Prueba de aptitud física (PFT). Evaluación de fuerza física y aptitud cardiorrespiratoria	Las personas con sobrepeso demostraron puntuaciones de PFT significativamente más bajas (276,9 \pm 24,1 puntos) que las personas con peso normal (289,3 \pm 16,8 puntos). Los individuos que presentaban al menos un diente con CAL \geq 4 mm tenían puntuaciones de PFT significativamente más bajas (277,6 \pm 23,6 puntos) en comparación con aquellos sin este estado (285,9 \pm 20,2 puntos). Un incremento de 1 mm en PD o CAL disminuyó significativamente la posibilidad de alcanzar la puntuación más alta de PFT en un 69 % o un 75 %, respectivamente.	Medical and Dental Center of the Military Police of Rio Grande do Sul, Brazil
20	Hwang y cols, 2022	Investigar la asociación entre un estilo de vida saludable (HLS, es decir, calidad de la dieta, actividad física, peso normal) y enfermedades periodontales en adultos coreanos	Descriptivo	Humano	12.689	Sin grupo control	43,70%	19s años	índice Periodontal Comunitario (CPI)	Cuestionarios internacionales de actividad física (IPAQ)	Encontramos que cada una de las prácticas HLS (calidad de la dieta, actividad física, peso corporal normal) se asoció significativamente con enfermedades periodontales (OR: 1,32, IC 95 %: 1,13–1,55; OR: 1,16, IC 95 %: 1,04–1,30; OR: 1,26, IC 95%: 1,14–1,40, respectivamente). En particular, tener malas prácticas de HLS se identificó como un factor de riesgo para enfermedades periodontales (OR: 1,54, IC 95%: 1,10–2,15). HLS se asoció con enfermedades periodontales.	Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) VII, Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA), Korea

21	Marruganti y cols, 2023	Evaluar la asociación entre la actividad física y la periodontitis después de controlar el nivel socioeconómico, así como el estado de salud bucal y general y los comportamientos en una población adulta coreana representativa.	Descriptivo	Humano	10.679	Sin grupo control	49,29%	30+ años	PPD, CAL	Cuestionarios global de actividad física (GPAQ) para evaluar Actividad física en el tiempo libre (LTPA) y Actividad física ocupacional (OPA).	Los análisis de regresión múltiple identificaron una LTPA alta como un indicador de protección para la periodontitis (odds ratio [OR] = 0,81; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,72-0,92), mientras que una OPA alta resultó ser un indicador de riesgo significativo (OR = 1,16; IC 95%: 1,04-1,30). La combinación LTPA bajo/OPA alto mostró una asociación independiente acumulativa con periodontitis (OR = 1,47; IC 95%: 1,26-1,72). Además, tanto la LTPA alta (OR = 0,72; IC del 95%: 0,58-0,90) como la OPA alta (OR = 1,29; IC del 95%: 1,09-1,53) se asociaron significativamente con estimaciones más sólidas de periodontitis grave; lo mismo se observó para la combinación de LTPA bajo/OPA alto (OR = 1,66; IC 95%: 1,29-2,15).	Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain.
22	Hayashi y cols, 2022	Evaluar la relación entre P. gingivalis y la regeneración muscular después del entrenamiento.	Ensayo Clínico	Rata Wistar	20	G. Control (NT): 10 G. que recibió sonicación oral de P. Gingivalis (PG): 10	100%	8 semanas de edad	Inducción de periodontitis a través de sonicación oral de P. gingivalis 4 veces por semana durante 6 semanas	Cinta rodante 4 veces por semana, durante 4 semanas, con intensidad progresiva. Prueba de resistencia 5 días después del último entrenamiento y un día antes de la eutanasia	La CSA y la expresión de las células Pax7+/MyoD- y Pax7+/MyoD+ no fueron significativamente diferentes entre los grupos. Sin embargo, la expresión de células Pax7+/MyoD+ y el tiempo de ejecución hasta el agotamiento fueron significativamente menores en el grupo PG.	Sankyo Labo Service Corporation, Inc., Tokyo, Japan
23	Capitaino de Souza y cols, 2020	Analizar el impacto de la enfermedad periodontal asociada al ejercicio físico sobre los mediadores inflamatorios y la reparación muscular.	Ensayo Clínico	Rata Wistar	24	Control (SH): 6 Sanas entrenadas (TH): 6 Sedentarias con EP (SP): 6 y entrenadas con EP (TP): 6	100%	8 semanas de edad	Inducción de periodontitis mediante ligadura	Cinta rodante 5 veces por semana durante 8 semanas, con aumento gradual de la velocidad	La presencia de EP modificó el recuento de leucocitos, mientras que el ejercicio mostró un papel aditivo. La EP aumentó los niveles de IL-6, IL-10 y TNF- α , y el ejercicio físico solo modificó los valores de IL-10. La asociación entre ejercicio físico y EP fue responsable de una mayor concentración de leucocitos en la región de la inflamación. Los niveles séricos de marcadores inflamatorios fueron modificados por la EP y, cuando se combinan con el ejercicio, pueden modular negativamente la inflamación.	Dentistry School, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil
24	Bortolini y cols, 2019	Evaluar el comportamiento del tejido óseo de ratas con periodontitis experimental sometidas a ejercicio acuático.	Ensayo Clínico	Rata Wistar	24	G. Sin periodontitis y sin ejercicio (CS): 6 G. Sin periodontitis y con ejercicio (CE): 6 G. Con periodontitis y sin ejercicio (DPS): 6 G. Con periodontitis y con ejercicio (DPE): 6	100%	No especifica (Adulta)	Inducción de periodontitis mediante ligadura	Natación aeróbica durante 4 semanas, con incremento progresivo de tiempo	Se encontró que la pérdida ósea en los animales del grupo DPE fue significativamente menor ($61,7 \pm 2,2$; $p < 0,05$) que en los del grupo DPS ($84,5 \pm 1,2$; $p < 0,05$), mientras que en cuanto al número de osteoblastos (DPS= $11,0 \pm 1,4$; DPE= $10,7 \pm 5,2$) y osteocitos (DPS= $17,3 \pm 3,1$; DPE= $19,0 \pm 4,4$), no hubo disminución significativa ($p < 0,05$) en los grupos sometidos a periodontitis experimental, independientemente del ejercicio físico.	Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, PR, Brazil.

25	Silva y cols, 2015	Evaluar el efecto del ejercicio físico en el perfil sanguíneo de ratas Wistar con infección oral inducida	Ensayo Clínico	Rata Wistar	24	G. Sedentario asociado a infección (GI): 8 G. Ejercicio asociado a infección (GIE):8 G. Control (GC): 8	100%	No específica (Adulta)	Inducción de periodontitis mediante ligadura	Natación durante 60 minutos diarios, 5 veces por semana durante 8 semanas.	Los resultados demostraron que los parámetros con diferencias significativas fueron los niveles de glóbulos rojos (eritrocitos, hemoglobina y hematocrito) y el recuento de linfocitos. Se observaron mejores resultados para el grupo que realizó periodontitis inducida por ejercicio físico, en comparación con los grupos sin ejercicio con periodontitis inducida y el grupo control (p <0,05).	Universidade de Cuiabá, Curso de Odontologia, MT, Brazil
26	Anderson y cols, 2018	El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación transversal entre la actividad física y los anticuerpos IgG séricos contra microorganismos periodontales seleccionados.	Descriptivo	Humano	5611	Sin grupo control	Mixto (No específica)	40s años	Datos completos de anticuerpos IgG contra 19 microorganismos orales	Cálculo de equivalentes metabólicos (MET) a través de actividad física autoinformada a través de cuestionarios	En modelos ajustados, la actividad física se asoció positivamente con los anticuerpos en el grupo Naranja-Azul (E. nodatum, A. naestlundii), grupo que se asocia con estados periodontales saludables. Las diferencias medias en las puntuaciones de los grupos fueron 15,2 (IC del 95 %: -1,0, 31,4) para el modelo 3 y 7,0 (IC del 95 %: -8,3, 22,3) para el modelo 4 al comparar el grupo suficientemente activo con el grupo inactivo.	Department of Epidemiology and Biostatistics, Arnold School of Public Health, University of South Carolina, Columbia, United States

EP: enfermedad periodontal, PPD: profundidad de sondaje, CAL: pérdida de inserción clínica, BOP: índice de sangrado al sondaje, PI: índice de placa, GI: índice gingival, IHO: índice de higiene oral, BPI: índice de sangrado papilar, PSI: índice de detección periodontal, CPI: índice periodontal comunitario, CGF: fluido crevicular gingival, VO₂ máx: consumo máximo de oxígeno, LPS: lipopolisacárido, IMC: índice de masa corporal, TAS: estado antioxidante total, SOD: superóxido dismutasa, LDL: lipoproteína de baja densidad, MET: cálculo de equivalentes metabólicos, VPA: volumen total de revoluciones, PFT: prueba de aptitud física, OIB: carga inflamatoria oral crónica, EB: carga endodóntica, GPAQ: cuestionario global de actividad física, LTPA: actividad física en el tiempo libre, OPA: actividad física ocupacional, CSA: área transversal.

Tabla N°2. Contribución de los estudios seleccionados a los resultados

	Autor/Año	Outcome Primario Determinar el efecto de la periodontitis en el ejercicio físico	Outcome Secundario Presencia de alguna asociación entre periodontitis y ejercicio físico	Outcome Terciario Determinar el efecto del ejercicio físico en la periodontitis
1	Andrade y cols, 2018			✓
2	Holtfretery cols, 2021		✓	
3	Andrade y cols, 2017			✓
4	Uchida y cols, 2021		✓	
5	Shimazaki y cols, 2010		✓	
6	Al-Zahrani y cols, 2005		✓	✓
7	Sanders y cols, 2009		✓	
8	Alkan y cols, 2020		✓	✓
9	Mendoza y cols, 2014		✓	✓
10	Omori y cols, 2018			✓
11	Park y cols, 2015		✓	
12	Merchant y cols, 2003			✓
13	Al-Zahrani y cols, 2005		✓	
14	Bawadi y cols, 2011		✓	
15	Bertolini y cols, 2022			✓
16	Hoppe y cols, 2017	✓	✓	
17	Merle y cols, 2022		✓	
18	Wernicke y cols, 2021		✓	✓
19	Oliveira y cols, 2015	✓	✓	
20	Hwang y cols, 2022		✓	
21	Marruganti y cols, 2023		✓	
22	Hayashi y cols, 2022	✓		
23	Capitanio de Souza y cols, 2020	✓		
24	Bortolini y cols, 2019			✓
25	Silva y cols, 2015			✓
26	Anderson y cols, 2018		✓	

4.3 Hallazgos de la revisión

4.3.1 Estudios en animales

Se encontraron 7 ensayos clínicos realizados en ratas Wistar machos de 5 a 8 semanas de edad, en donde la periodontitis se realizó mediante inducción de ligaduras en molares (Silva y cols., 2015; Andrade y cols., 2017; Andrade y cols., 2018; Bortolini y cols., 2019; Capitanio de Souza y cols., 2020; Bertolini y cols., 2022; Hayashi y cols., 2022). La evaluación de actividad física se realizó mediante natación aeróbica (Silva y cols., 2015; Andrade y cols., 2017; Andrade y cols., 2018; Bortolini y cols., 2019) y marcha libre en cinta rodante (Capitanio de Souza y cols.,

2020; Bertolini y cols., 2022; Hayashi y cols., 2022). Los animales sometidos a natación aeróbica pasaron por un período de adaptación para reducir el estrés al medio acuático, sin promover el entrenamiento. A la semana siguiente los animales comenzaron sesiones de natación con incrementos de tiempo progresivo, hasta llegar a los 60 minutos de natación diarios sin carga. Este entrenamiento se replicó 5 veces a la semana, durante 4 semanas (Bortolini y cols., 2019) u 8 semanas (Silva y cols., 2015; Andrade y cols., 2017; Andrade y cols., 2018). En tanto, los animales sometidos a marcha libre en una cinta rodante tuvieron distintos métodos de evaluación. En un estudio sometieron a ratas a actividad física voluntaria (VPA) a partir del día 15, dónde tuvieron acceso libre a las ruedas de actividad dentro de sus jaulas, las cuales cuantificaron el volumen total de actividad física, la velocidad media y el tiempo de inactividad (Bertolini y cols., 2022). En un segundo estudio, a partir de una semana, ejercitaron ratas en una cinta rodante durante 25 minutos al día con intensidad progresiva, llegando a los 31 minutos en la cuarta semana. Esto se realizó 4 veces por semana durante 4 semanas. Además, se les realizó una prueba de resistencia 5 días después del último entrenamiento y un día antes de la eutanasia (Hayashi y cols., 2022). En un último estudio con cinta rodante, se realizó a partir del día 30 y tuvo una duración de 8 semanas con una frecuencia de 5 veces por semana, con un aumento gradual de la velocidad hasta llegar al 70% de la capacidad de velocidad del animal, con el fin de verificar el umbral anaeróbico (Capitanio de Souza y cols., 2020).

4.3.2 Estudios en humanos

Dentro de la búsqueda se seleccionaron 19 estudios realizados en humanos, de los cuales 12 corresponden a estudios descriptivos (Merchant y cols., 2003; Al-Zahrani y cols., 2005a; Al-Zahrani y cols., 2005b; Shimazaki y cols., 2010; Bawadi y cols., 2011; Oliveira y cols., 2015; Anderson y cols., 2018; Omori y cols., 2018; Holtfreter y cols., 2021; Uchida y cols., 2021; Hwang y cols., 2022; Marruganti y cols., 2023), 2 casos y controles (Sanders y cols., 2009; Wernicke y cols., 2021), y 5 cohortes (Mendoza y cols., 2014; Park y cols., 2015; Hoppe y cols., 2017; Alkan y cols., 2020; Merle y cols., 2022). Las poblaciones de estudio corresponden a hombres y mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico periodontal mediante parámetros e índices periodontales mediante el examen intraoral y, en algunos

casos, mediante exámenes complementarios. La evaluación del ejercicio físico se realizó mediante diversos métodos de actividad física, en donde 4 estudios se evaluó mediante entrenamientos de resistencia y/o aeróbicos (Park y cols., 2015; Omori y cols., 2018; Uchida y cols., 2021; Wernicke y cols., 2021), en 5 estudios se realizó evaluación del consumo máximo de oxígeno (VO_2 máx) (Shimazaki y cols., 2010; Omori y cols., 2018; Alkan y cols., 2020; Holtfreter y cols., 2021; Merle y cols., 2022), 2 estudios realizaron la prueba de aptitud física (PFT) (Oliveira y cols., 2015; Hoppe y cols., 2017), 2 estudios midieron el ejercicio físico a través del cálculo de equivalentes metabólicos (MET) (Merchant y cols., 2003; Anderson y cols., 2018) y, finalmente, 7 estudios aplicaron cuestionarios y autoinformes validados (Merchant y cols., 2003; Al-Zahrani y cols., 2005 (a,b); Sanders y cols., 2009; Bawadi y cols., 2011; Anderson y cols., 2018; Hwang y cols., 2022; Marruganti y cols., 2023).

5. DISCUSIÓN

En este *scoping review* se tuvo por objetivo determinar la asociación entre periodontitis y el rendimiento físico y para responder a esta interrogante se realizó una búsqueda de la literatura disponible con hallazgos que respalden esta asociación entendiendo las limitaciones de cada estudio. Los artículos seleccionados fueron realizados tanto en humanos como en animales, en dónde los parámetros fundamentales de inclusión, fue que hubiese un diagnóstico periodontal, y que se haya evaluado la aptitud física en alguna de sus dimensiones. Entre los estudios seleccionados, los principales mecanismos en dónde se relaciona periodontitis y ejercicio son mediante los mediadores inflamatorios. En efecto, se describieron una amplia gama de mediadores pro y antiinflamatorios que participan en un CLIP, como PCR, IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , entre otros y que podrían relacionar la periodontitis con el rendimiento físico (Chovatiya y Medzhitov, 2014).

En primer lugar, sólo un artículo analizó la asociación de los niveles PCR con periodontitis y ejercicio. Sanders y cols. determinaron que la actividad física se asoció con una probabilidad decreciente de los valores de la PCR detectable, pero este efecto se limitó sólo a los casos de periodontitis y no fue evidente entre los controles. Esto implica que la actividad física puede reducir los niveles de PCR, promoviendo así la salud periodontal (Sanders y cols., 2009).

En segundo lugar, diversos estudios vinculan la realización de ejercicio físico con una disminución en los niveles séricos de TNF- α en los grupos con periodontitis (Andrade y cols., 2017; Andrade y cols., 2018; Alkan y cols., 2020; Capitano de Souza y cols., 2020; Bertolini y cols., 2022). De estos, sólo un estudio se realizó en humanos (Alkan y cols., 2020), en dónde se analizó el efecto del ejercicio regular a través del VO₂ máx en mujeres obesas con periodontitis. Se observó que el ejercicio regular disminuyó los signos clínicos como profundidad de sondaje y pérdida de inserción clínica, como también hubo una disminución significativa en los niveles séricos de TNF- α (Alkan y cols., 2020). En tanto, en estudios en animales con periodontitis mostraron que el ejercicio físico disminuyó la expresión de TNF- α (Andrade y cols., 2017; Andrade y cols., 2018; Bertolini y cols., 2022). El artículo de Bertolini y cols., señala que la actividad física voluntaria disminuye la expresión de

TNF- α , IL-1 β , y redujo la resorción ósea alveolar, e incrementó la expresión de OPG (Bertolini y cols., 2022). Esto debido a la disminución en la activación de osteoclastos por la acción de OPG (Udawa y cols., 2021). Esto indicaría que la actividad física voluntaria puede modular la progresión de la periodontitis.

En tercer lugar, con relación al efecto de la periodontitis en el rendimiento físico, se observó que posterior a la inducción de periodontitis mediante colocación de ligadura, hubo una reducción en el volumen y velocidad de actividad física en ratas, que a lo largo de 7 días comenzó a retomar un patrón similar con respecto al grupo control (Bertolini y cols., 2022). Esto se podría deber a que esta primera semana del protocolo de inducción de periodontitis con ligadura en animales, coincide con el *peak* inflamatorio, donde se reporta un mayor estado proinflamatorio (de Molon y cols., 2016) influyendo negativamente en el rendimiento físico. Sin embargo, esta observación corresponde a un efecto agudo y transitorio, que es necesario determinar su cronicidad y consecuencias a largo plazo en la aptitud física. En otro estudio en animales con periodontitis que se les indujo una lesión muscular mediante criolesión (Capitanio de Souza y cols., 2020) determinó que mientras la periodontitis aumenta los niveles IL-6, IL-10 y TNF- α , el ejercicio sólo modifica los valores de IL-10. Además, la asociación entre periodontitis y ejercicio físico fue responsable de una mayor concentración de leucocitos en la región inflamada de la lesión, por lo que el ejercicio mostró un rol aditivo en el recuento de leucocitos (Capitanio de Souza y cols., 2020). Esto se debe a que el ejercicio físico puede desencadenar diferentes niveles de daño en el músculo esquelético, y el proceso de reparación muscular implica la activación de células satélites, que son células precursoras miogénicas (Tidball y Villalta, 2010), y la activación de estas células puede verse influenciada por los niveles locales o sistémicos de mediadores inflamatorios (Chapple y Matthews, 2007; Matthews y cols., 2007; Días y cols., 2013). Así, el ejercicio físico moderado puede producir un aumento del perfil antiinflamatorio y mantener los niveles de cortisol circulante (Hill y cols., 2008) que permite la correcta activación de estas células. Por lo tanto, la liberación de citoquinas como IL-6 y TNF- α en el tejido muscular debido a procesos inflamatorios crónicos ha demostrado una alta capacidad de comprometer la homeostasis de las

vías metabólicas locales, ya que la presencia de macrófagos inflamatorios en el área lesionada en el músculo esquelético daña el tejido reparado (Jin y cols., 2018).

En cuanto a las interleuquinas, en los presentes estudios se mencionan con mayor frecuencia IL-1 β , IL-6 e IL-10, en donde desempeñan distintos roles en los procesos inflamatorios. Se ha informado por ejemplo, que el ejercicio físico disminuyó los niveles de IL-1 β en los sujetos con periodontitis (Sanders y cols., 2009; Mendoza y cols., 2014; Park y cols., 2015; Bertolini y cols., 2022). Sanders y cols., informaron que individuos que realizaron actividad física diaria tenían niveles más bajos de IL-1 β y PCR en el fluido crevicular gingival independiente de su condición periodontal (Sanders y cols., 2009). Mendoza y cols., encontraron una disminución estadísticamente significativa en los signos clínicos de periodontitis, junto con niveles de IL-1 β más bajos en personas mayores que practicaron Tai Chi, una modalidad de ejercicio físico moderado, que realizaron por 60 minutos al día, 5 veces a la semana durante 6 meses (Mendoza y cols., 2014). Además, esta práctica generó una mejora significativa en el estado antioxidante total en el grupo experimental, lo que sugiere que uno de los posibles mecanismos involucrados en la mejora de la periodontitis es el efecto antioxidante producido por la práctica de Tai Chi. Esto, debido a que el estrés oxidativo se relaciona con la patología de la periodontitis, ya que las ROS pueden dañar selectivamente los proteoglicanos del tejido conectivo, alterando las funciones de los fibroblastos, como la adhesión, proliferación y su vida media (Waddington y cols., 2000; Ritti'e y cols., 2002; Wei y cols., 2010). Park y cols., determinaron que el control de peso mediante ejercicio aeróbico y restricción de dieta durante un mes, podría tanto reducir los niveles de biomarcadores de inflamación periodontal, como disminuir el peso. Las medidas antropométricas mostraron correlaciones positivas débiles con los niveles de IL-1 β en GCF, y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en suero se correlacionaron positivamente con IL-1 β en el grupo obeso (Park y cols., 2015). Sin embargo, este estudio tuvo limitaciones debido a factores que pudiesen haber influido en el desarrollo y progresión de la periodontitis y que no fueron controlados o aislados, tales como el tabaquismo.

En relación con IL-6, sólo 2 estudios midieron las concentraciones de esta proteína (Capitanio de Souza y cols., 2020; Bertolini y cols., 2022), en donde

indicaron que los niveles de IL-6 aumentaban en animales con periodontitis inducida mediante ligadura. Sin embargo, en el artículo de Bertolini y cols, se encontró una leve disminución de la expresión de IL-6 frente al ejercicio físico. En el estudio de Capitano de Souza y cols, observaron un efecto aditivo para IL-6 e IL-10, cuando se combina con el ejercicio físico tras una lesión muscular. Estos resultados podrían deberse en gran medida al efecto regulador del músculo esquelético de los niveles circulantes de IL-6 después de un entrenamiento prolongado (Pedersen y cols., 2004). Además, estos hallazgos se condicen con lo encontrado en otros estudios, en dónde el entrenamiento físico modula los niveles de IL-6 en individuos con CLIP (Gonzalo-Encabo y cols., 2021).

IL-10 se analizó en 3 estudios clínicos en animales, en dónde el ejercicio físico aumentó los niveles de IL-10 en ratas con periodontitis (Andrade y cols., 2017; Andrade y cols., 2018; Capitano de Souza y cols., 2020). En los estudios de Andrade y cols., se señaló que el ejercicio físico aumentó los niveles de IL-10, y hubo una disminución de TNF- α . Esta relación se explica por el efecto inhibitorio que ejerce IL-10 en la expresión de TNF- α (Archana y cols., 2014). En el artículo de Capitano de Souza y cols., se observó que en animales entrenados con periodontitis, luego de la inducción de la lesión muscular, los niveles de IL-10 aumentaron significativamente en comparación a otros grupos.

Dentro de los hallazgos del estudio de Capitano de Souza y cols., es importante destacar que la asociación entre ejercicio físico y periodontitis aumentó significativamente el recuento de leucocitos en la región de la lesión, modulando negativamente la inflamación (Capitano de Souza y cols., 2020). En el grupo con periodontitis se observó una diferencia significativa en el aumento de neutrófilos, lo que puede retrasar el proceso de recuperación, ya que algunos estudios han demostrado que los neutrófilos tienen un rol central en la reparación de tejidos, generando un daño secundario mediante la liberación de ROS y proteasas, así como la fagocitosis y el reclutamiento de monocitos mediante la liberación de citoquinas (Pizza y cols., 2005; Lockhart y Brooks, 2008). También se observó un aumento significativo de eosinófilos en el grupo entrenado con periodontitis, los que contribuyen a la lisis muscular por parte de los linfocitos, y que incluso pueden aumentar la fibrosis muscular (Tidball y Villalta, 2010). Por último, los niveles de

precursores de monocitos y macrófagos se redujeron en el grupo con periodontitis y aumentaron en el grupo entrenado sin periodontitis posterior a la inducción de la lesión muscular. Estas células cumplen un rol esencial en la reparación muscular, ya que los macrófagos se originan a partir de diferentes cepas responsables de promover la diferenciación y proliferación de las células satélites (Cantini y cols., 2002; Bak y cols., 2010). Estos hallazgos sugieren que la periodontitis disminuye el proceso de recuperación muscular.

Diversos estudios han evaluado los efectos positivos en la salud periodontal en humanos (Merchant y cols., 2003; Al-Zahrani y cols., 2005(a,b); Hoppe y cols., 2017; Omori y cols., 2018; Bawadi y cols., 2011; Uchida y cols., 2021; Wernicke y cols., 2021; Hwang y cols., 2022; Marruganti y cols., 2023). Al-Zahrani y cols., determinaron que las personas que realizaron el nivel recomendado de ejercicio y tuvieron una dieta de alta calidad, tenían 40% menos de probabilidades de tener periodontitis en comparación con las personas que no mantuvieron ninguno de estos comportamientos saludables, asociándose a una menor prevalencia de periodontitis (Al-Zahrani y cols., 2005). Esto se refuerza con lo encontrado por Hwang y cols., en dónde las prácticas de estilo de vida saludable (calidad de dieta, actividad física, peso corporal normal) se asoció negativamente con periodontitis (Hwang y cols., 2022). Otro estudio encontró una asociación lineal inversa entre la actividad física sostenida y la periodontitis, en dónde los sujetos físicamente activos tenían menor riesgo de periodontitis (Merchant y cols., 2003). Algunos estudios asocian una disminución de parámetros clínicos periodontales con el ejercicio físico. Por ejemplo, Hoppe y cols., observaron que la profundidad al sondaje, el nivel de inserción clínica y la carga inflamatoria oral crónica se asociaron significativamente a una baja condición física (Hoppe y cols., 2017). Wernicke y cols., señalaron que la actividad física mostró un efecto positivo en la salud periodontal, reduciendo la severidad de la periodontitis significativamente en el grupo que realizó ejercicios de resistencia y entrenamientos aeróbicos en comparación con el grupo control (Wernicke y cols., 2021). Otro estudio indicó que los individuos físicamente activos tenían mejores parámetros clínicos en comparación con un nivel más bajo o moderado de actividad física, mediante un análisis multivariable donde determinaron que un bajo nivel de actividad física y una dieta deficiente, se asocia

con mayores probabilidades de periodontitis (Bawadi y cols., 2011). En el artículo de Uchida y cols., encontraron que el ejercicio de resistencia y el ejercicio aeróbico mostró mejoras en los índices clínicos periodontales en personas con hígado graso no alcohólico (Uchida y cols., 2021). Finalmente, Marragunti y cols., realiza una distinción en el concepto de actividad física, diferenciándola en actividad física en el tiempo libre (LTPA) y actividad física ocupacional (OPA). LTA se refiere a los movimientos corporales realizados durante el tiempo libre, incluyendo actividades como deportes, ejercicio y caminatas recreativas (Katzmarzyk y cols., 2022). Mientras que OPA corresponde a los movimientos realizados como parte de tareas profesionales, a menudo cargas estáticas duraderas y posturas de trabajo repetitivas, con consecuencias perjudiciales para la salud psicofísica (Hallman y cols., 2017; Holtermann y cols., 2021). Según los hallazgos de este estudio poblacional, LTPA representa un indicador protector de periodontitis, mientras que OPA representa un indicador de riesgo de periodontitis (Marruganti y cols., 2023). Además, las asociaciones de LTPA y OPA con periodontitis fueron acumulativas.

En estudios experimentales que evaluaron la resorción ósea alveolar, se encontró que el entrenamiento físico atenuó la pérdida ósea en ratas con periodontitis (Andrade y cols., 2017; Bortolini y cols., 2019; Bertolini y cols., 2022). Además, en el artículo de Bortolini y cols., observaron una disminución significativa en los recuentos de osteoblastos y osteocitos en los grupos con periodontitis experimental, pero sin cambios cuando se asoció con ejercicio físico (Bortolini y cols., 2019). Además, la actividad física voluntaria redujo la resorción ósea alveolar ($p < 0,05$), asociándola con un aumento en los niveles de expresión de OPG ($p < 0,05$), en conjunto con una reducción de los niveles de IL-1 β y TNF- α ($p < 0,05$) (Bertolini y cols., 2022). Sin embargo, la actividad física voluntaria no alteró significativamente la expresión de RANKL e IL-6. Estos hallazgos suponen un rol protector del ejercicio físico frente a la periodontitis, disminuyendo la severidad y progresión de la enfermedad.

Si bien, la mayoría de los estudios asocian el impacto del ejercicio físico en la periodontitis, hay evidencia muy limitada de cómo la periodontitis podría tener un efecto en la aptitud física. Algunos estudios poblacionales evaluaron los efectos de la periodontitis en el esfuerzo cardiopulmonar (Shimazaki y cols., 2010; Holtfreter y

cols., 2021; Merle y cols., 2022). Shimazaki y cols., analizaron la relación entre el nivel de $VO_2\text{max}$ como indicador de condición física y la periodontitis, encontrando que los sujetos que tenían un $VO_2\text{max}$ más alto tendían a tener menor riesgo de periodontitis (Shimazaki y cols., 2010). Otro estudio reciente en atletas de élite señaló que los atletas con índice de detección periodontal (del inglés *periodontal screening index*, PSI) ≥ 3 tenían valores de $VO_2\text{max}$ más bajos, mientras que los atletas con índice de sangrado papilar $< 0,42$ lograron una carga máxima relativa más alta en el cicloergómetro (Merle y cols., 2022). En el estudio de Holtfreter y cols., de los parámetros periodontales, sólo la profundidad al sondaje se vinculó con la aptitud cardiorrespiratoria en 2 muestras transversales de la población general (Holtfreter y cols., 2021). También señalaron que individuos de mayor edad y con mayor severidad de periodontitis se asociaron con un *peak* más bajo de $VO_2\text{max}$. Sin embargo, aunque hay asociaciones transversales consistentes de la profundidad al sondaje con el *peak* de $VO_2\text{max}$ y la duración del ejercicio, los efectos probablemente no son clínicamente relevantes ya que no está claro si la terapia periodontal tendría efectos clínicamente significativos sobre la función cardiopulmonar (Holtfreter y cols., 2021). No obstante se ha demostrado que la terapia periodontal tiene efectos beneficiosos sobre la inflamación sistémica (Demmer y cols., 2013) y en diversos biomarcadores de enfermedades cardiovasculares (Orlandi y cols., 2020), la evidencia actual respalda la relevancia de investigar el efecto del tratamiento periodontal sobre la función cardiorrespiratoria.

Cabe mencionar que sólo 2 estudios en animales evaluaron los efectos de la periodontitis a nivel muscular (Capitano de Souza y cols., 2020; Hayashi y cols., 2022). Capitanio de Souza y cols. evaluaron la relación de la periodontitis y la regeneración muscular después del entrenamiento en ratas, en dónde se indujo una lesión muscular al final del experimento y analizaron la intensidad de la inflamación en el músculo tibial anterior y gastrocnemio después de 3 días de la inducción de la criolesión. La asociación entre periodontitis y ejercicio físico mostró el cambio más significativo en el número de células inflamatorias en la región central (tibial anterior 71,4% y gastrocnemio 85%) y media (tibial anterior 62,5% y gastrocnemio 71%) de la lesión. Los resultados del análisis histomorfológico de las áreas lesionadas del

tibial anterior y gastrocnemio indica que los grupos con periodontitis tienen mayor número de células inflamatorias en las zonas analizadas. Además, la asociación de periodontitis con el ejercicio mostró un efecto aditivo, que puede haber sido responsable de prolongar los eventos inflamatorios locales (Capitano de Souza y cols., 2020). En esta línea, otro estudio evaluó la relación de *P. gingivalis* y la regeneración muscular después del entrenamiento, mediante análisis inmunohistoquímico de la expresión de células satélites del gastrocnemio en ratas. Los hallazgos apuntan a que la inflamación crónica inducida por periodontitis afecta la diferenciación de las células satélites, interfiriendo la reparación muscular después del entrenamiento (Hayashi y cols., 2022). El crecimiento y la regeneración del músculo esquelético se atribuyen a las células satélites: células madres musculares que se encuentran fuera del sarcolema y debajo de la lámina basal de fibras musculares (Kaczmarek y cols., 2021). Luego de una lesión muscular, las células satélites se activan y se dividen, lo que conduce a la formación de nuevas miofibras o a la reparación de las ya existentes (Yusuf y Brand-Saberi, 2012). Las células satélites en estado inactivo expresan el factor de transcripción *Pax7*, y cuando se activan coexpresan *Pax7* con *MyoD*. A medida que avanza la diferenciación, *Pax7* disminuye su expresión y *MyoD* estimula una mayor diferenciación en el linaje de mioblastos (Tian y cols., 2016; Oyaizu y cols., 2018). Por tanto, durante la diferenciación muscular después del daño muscular, *Pax7* disminuyó y *MyoD* incrementó (*Pax7-/MyoD+*), y según lo informado en este estudio, la expresión de células *Pax7-/MyoD+* y el tiempo de ejecución hasta el agotamiento fueron significativamente menores en el grupo con inducción de periodontitis mediante inoculación oral de *P. gingivalis* (Hayashi y cols., 2022). Este hallazgo sugiere que la infección por *P. gingivalis* puede interferir con la reparación muscular después del entrenamiento en ratas, afectando así el rendimiento muscular. Esto abre una nueva línea de investigación para explicar cómo la periodontitis puede afectar al ejercicio físico mediante una bacteremia por *P. gingivalis*, ya que en personas con periodontitis, la bacteremia conduce a un aumento de citoquinas inflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- α , que junto con lipopolisacáridos (LPS), difunden a la circulación e inducen CLIP, alterando la diferenciación de las células satélites del músculo esquelético (Wang y cols., 2015; D'Souza y cols., 2015; Kumar, 2017; Nayama y Ohara, 2017).

Dentro de los estudios seleccionados, uno de los mecanismos propuestos para asociar periodontitis con el rendimiento del ejercicio físico, es mediante la CLIP. Sin embargo, no encontramos estudios que profundicen en otros mecanismos propuestos, como el estrés oxidativo o la sensibilidad a la insulina, para asociar directamente periodontitis y el ejercicio físico. De esta manera, queda en evidencia que el ejercicio físico logra atenuar la pérdida ósea alveolar. Si bien, la mayoría de los estudios seleccionados muestran un rol marcado del ejercicio físico como un atenuante del componente proinflamatorio en la periodontitis, aún no está del todo claro como la periodontitis puede tener un impacto en la aptitud física, desde efectos sobre la función cardiorrespiratoria, hasta repercusiones a nivel muscular, como retraso en la recuperación muscular o mayor fatiga muscular.

Además, entre las limitaciones que encontramos para considerar en futuros estudios fue la unificación de criterios diagnósticos, tanto periodontal como de evaluación de la aptitud física. Esto dado que los artículos presentaban distintos métodos de evaluación clínica para diagnosticar periodontitis, suponiendo un posible sesgo de estudio. En cuanto a la evaluación de aptitud física, encontramos una amplia forma de evaluarlo, según el atributo que uno desee estudiar. Por lo que la periodontitis podría afectar de muchas formas a la aptitud física, teniendo un impacto desde el rendimiento cardiorespiratorio, hasta el rendimiento muscular y de fuerza. Así, a partir de los hallazgos, uno de los principales retos a futuros es investigar cómo la terapia periodontal puede influir en la recuperación muscular, y mejorar el rendimiento del ejercicio físico. Además de una visión multidimensional, en dónde la mejora de la salud oral puede tener efectos beneficiosos en la salud general.

6. CONCLUSIONES

1. En modelos animales, el ejercicio físico logra disminuir la progresión de la periodontitis.
2. No existe evidencia que sugiera que la periodontitis pueda afectar al rendimiento físico ni en estudios experimentales ni en humanos.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abramson J. and Vaccarino V. (2002) Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Archives of Internal Medicine* 162, 1286-92.
2. Aggarwal, B.B. (2003). Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nature Reviews Immunology*, 3: 745–756.
3. Akdis, M., Aab, A., Altunbulakli, C., Azkur, K., Costa, R., y cols. (2016). Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138 (4): 984–1010.
4. Alkan, B., Guzeldemir-Akcakanat, E., Odabas-Ozgur, B., Ozgur, T., Demirdizen-Taskiran, A., y cols. (2020). Effects of exercise on periodontal parameters in obese women. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 23(10):1345-1355.
5. Almeida, M., Han, L., Ambrogini, E., Weinstein, R.S., Manolagas, S.C. (2011). Glucocorticoids and tumor necrosis factor α increase oxidative stress and suppress Wnt protein signaling in osteoblasts. *Journal of Biological Chemistry*, 286:44326–44335.
6. Al-Rasheed, A., Scheerens, H., Srivastava, A.K., Rennick, D.M., Tatakis, D.N. (2004). Accelerated alveolar bone loss in mice lacking interleukin-10: late onset. *Journal of Periodontal Research*, 39(3):194–198.
7. Al-Zahrani, M., Borawski, E., Bissada, N. (2005). Increased physical activity reduces prevalence of periodontitis. *Journal of dentistry*, 33, 703-710.
8. Al-Zahrani, M., Borawski, E., Bissada, N. (2005). Periodontitis and three health-enhancing behavior: maintaining normal weight, engaging in recommended level of exercise, and consuming a high-quality diet. *Journal of Periodontology*, 76(8):1362-6.
9. Anderson E. y Shivakumar G. (2013). Effects of exercise and physical activity on anxiety. *Frontiers in psychiatry*, 4, 27.
10. Anderson, A., Park, Y.M., Shrestha, D., Zhang, J., Liu, J., y cols. (2018). Cross-sectional association of physical activity and periodontal antibodies. *Journal of Periodontology*, 89(12):1400-1406.
11. Andrade, E., Orlando, D., Gomez, J., Foureaux, R., Costa, R., y cols. (2017). Exercise attenuates alveolar bone loss and anxiety-like behaviour in rats with periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(11):1153-1163.

12. Andrade, E., de Oliveira, V., Oliveira, N., de Carvalho, R., Ribeiro, D. y cols. (2018). Physical exercise improves glycemic and inflammatory profile and attenuates progression of periodontitis in diabetic rats (HFD/STZ). *Nutrients*, 10, 1702.
13. Archana, A.; Sasireka, S.; Prabhu, M.; Bobby, B.; Srikanth, V. (2014). Correlation between Circulatory and Salivary IL-10 Levels in Periodontal Health and Disease - A Report. *International Journal of Dental Sciences and Research*, 2, 7–10.
14. Arimatsu K., Yamada H., Miyazawa H., Minagawa T., Nakajima M., y cols (2014). Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Nature*, 4, 4828.
15. Aslesen R., Jensen J. (1998). Effects of epinephrine on glucose metabolism in contracting rat skeletal muscles. *American of Journal Physiology*, 275, E448-56.
16. Ataoğlu, T., Ungör, M., Serpek, B., Haliloğlu, S., Ataoğlu, H., y cols., (2002). Interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha levels in periapical exudates. *International Endodontic Journal*, 35(2): 181-185.
17. Bak, E.J., Park, H.G., Kim, M., Kim, S.W., Kim, S., y cols. (2010). The effect of metformin on alveolar bone in ligature-induced periodontitis in rats: a pilot study. *Journal of Periodontology*, 81:412–419.
18. Balducci, S., Zanuso, S., Nicolucci, A., Fernando, F., Cavallo, S., y cols. (2010). Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease*, 20(8):608-17.
19. Bascones-Martínez, A., Muñoz-Corcuera, M., Bascones-Ilundain, J. (2015). Diabetes and periodontitis: a bidirectional relationship. *Medicina Clinica (Barcelona)*, 145:31–35.
20. Bawadi, H.A., Khader, Y.S., Haroun, T.F., Al-Omari, M., Tayyem, R.F. (2011). The association between periodontal disease, physical activity and healthy diet among adults in Jordan. *Journal of Periodontal Research*, 46(1):74-81.
21. Beavers K., Brinkley T., Nicklas B. (2010). Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clinica Chimica Acta*, 411, 785-93.
22. Behboudi, L., Eizadi, M. (2017). The modifying impact of long-term endurance training on inflammatory cytokine IL-1B level and VO₂max in premenopausal women with abdominal obesity. *Jundishapur Journal of Chronic Disease Care*, Vol.6, e57180.

23. Behm, C., Nemeč, M., Blufstein, A., Schubert, M., Rausch-Fan, X., y cols. (2021). Interleukin-1beta Induced Matrix Metalloproteinase Expression in Human Periodontal Ligament-Derived Mesenchymal Stromal Cells under In Vitro Simulated Static Orthodontic Forces. *International Journal of Molecular Sciences*, 22.
24. Bergman B., Brooks G. (1999). Respiratory gas-exchange ratios during graded exercise in fed and fasted trained and untrained men. *Journal of Applied Physiology*, 86, 479-87.
25. Bertolini, N.O., Pereira, G.J., Silva, V.O., de Molon, R.S., Morari, J. y cols. (2022). Voluntary physical activity mitigates alveolar bone loss in mice with ligature-induced experimental periodontitis. *Archives of Oral Biology*, 140:105451.
26. Blackwell, T.S., Christman, J.W. (1997). The role of nuclear factor-kappa B in cytokine gene regulation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 17(1):3-9.
27. Borghouts LB, Keizer HA. (2010). Exercise and insulin sensitivity: A review. *International Journal of Sports Medicine* 21, 1-12.
28. Bortolini B., Rodrigues P., Brandão L., Luize D., Bertolini G., y cols. (2019). Bone tissue behavior of rats with experimental periodontitis subjected to physical exercise. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 25, 133-136.
29. Booth F., Roberts C., Thyfault J., Ruegsegger G., Toedebusch R. (2017). Role of inactivity in chronic diseases: Evolutionary insight and pathophysiological mechanisms. *Physiological Review*, 97, 1351-1402.
30. Bortolini, B.M., de Carli, P.H., Brandão, L.U., Luize, D.S., Bertolini, G.R. y cols. (2019). Bone tissue behavior of rats with experimental periodontitis subjected to physical exercise. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 25(2).
31. Bradley, R.L., Jeon, J.Y., Liu, F.F., y cols. (2008). Voluntary exercise improves insulin sensitivity and adipose tissue inflammation in diet-induced obese mice. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 295(3):E586-94.
32. Bramantoro T., Hariyani N., Setyowati D., Purwanto B., Zulfiana A., y cols. (2020). The impact of oral health on physical fitness: A systematic review. *Heliyon*, 6, e03774.
33. Cantini, M., Giurisato, E., Radu, C., Tiozzo, S., Pampinella, F., y cols. (2002). Macrophage-secreted myogenic factors: a promising tool for greatly enhancing the proliferative capacity of myoblasts in vitro and in vivo. *Neurological Sciences*, 23:189-194.

34. Capitanio de Souza, B., Matte, B.F., Lopes, A.L., Teixeira, B.C., Lamers, M.L. (2020). Periodontal disease impairs muscle recovery by modulating the recruitment of leukocytes. *Inflammation*, 43(1):382-391.
35. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical Fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public health reports*. 1985;100(2):126-31.
36. Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., Van Dyke, T.E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 64, 57–80.
37. Chapple, I.L., y Matthews, J.B. (2007). The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology*, 2000(43):160–232.
38. Chen Y., Liu S., Leng S. (2019). Chronic Low-grade Inflammatory Phenotype (CLIP) and Senescent Immune Dysregulation. *Clinical Therapeutics*, 41(3), 400-409.
39. Chovatiya R., Medzhitov R. (2014). Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Molecular Cell*, 54:281e288.
40. Claudino, M., Garlet, T.P., Cardoso, C.R., y cols. (2010). Down-regulation of expression of osteoblast and osteocyte markers in periodontal tissues associated with the spontaneous alveolar bone loss of interleukin-10 knockout mice. *European Journal of Oral Sciences*, 118(1):19–28.
41. Cohen, S.L., Moore, A.M., Ward, W.E. (2004). Interleukin-10 knockout mouse: a model for studying bone metabolism during intestinal inflammation. *Inflammatory Bowel Diseases*, 10(5):557–563.
42. Da Silva, N.F., Delle, T.A., Borges, A.H., da Silva, A.M., Buche, F.A. y cols. (2015). Efeito do exercício físico sobre o perfil hematológico de ratos wistar com infecção oral inducida. *UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde*, 17(4):262-6.
43. Daugaard J., Nielsen J., Kristiansen S., Andersen J., Hargreaves M. (2000). Fiber type-specific expression of GLUT4 in human skeletal muscle: influence of exercise training. *Diabetes*, 49, 1092-5.
44. Davis, B.K., Wen, H., Ting, J.P. (2011). The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Annual Review of Immunology*, 29, 707–735.
45. de Molon, R.S., Mascarenhas, V.I., de Avila, E.D., Finoti, L.S., Toffoli, G.B., y cols. (2016). Long-term evaluation of oral gavage with periodontopathogens or ligature induction of experimental periodontal disease in mice. *Clinical Oral Investigations*, 20(6), 1203–1216.

46. de Rossi, A., Rocha, L.B., Rossi, M.A. (2008). Interferon-gamma, interleukin-10, Intercellular adhesion molecule-1, and chemokine receptor 5, but not interleukin-4, attenuate the development of periapical lesions. *Journal of Endodontics*, 34(1):31–38.
47. DeFronzo, R.A., Tripathy, D. (2009). Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32 (Suppl. 2), S157-S163.
48. Demmer, R.T., Trinquart, L., Zuk, A., Fu, B.C., Blomkvist, J., y cols. (2013). The influence of anti-infective periodontal treatment on C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 8(10):e77441.
49. Di Meo, S., Iossa, S., Venditti, P. (2017). Skeletal muscle insulin resistance: Role of mitochondria and other ROS sources. *Journal of Endocrinology*, 233, R15–R42.
50. Dias, I.H., Chapple, I.L., Milward, M.M., Grant, E. Hill, J. y cols. (2013). Sulforaphane restores cellular glutathione levels and reduces chronic periodontitis neutrophils hyperactivity in vitro. *PLoS One* 8:e66407.
51. Diaz-Vegas, A., Sanchez-Aguilera, P., Krycer, J.R., Morales, P.E., Monsalves-Alvarez, M., y cols. (2020). Is Mitochondrial Dysfunction a Common Root of Noncommunicable Chronic Diseases? *Endocrinology Review*, 41.
52. Ding C., Parameswaran V., Udayan R., y cols. (2008). Circulating levels of inflammatory markers predict change in bone mineral density and resorption in older adults: a longitudinal study. *The Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(5), 1952–8.
53. Donges, C.E., Duffield, R., Guelfi, K.J., Smith, G.C., Adams, D.R. y cols. (2013). Comparative effects of single-mode vs. duration-matched concurrent exercise training on body composition, low-grade inflammation, and glucose regulation in sedentary, overweight, middle-aged men. *Applied Physiology Nutrition Metabolism*, 38(7):779-88.
54. Dos Santos I., De Stavola B., Pizzi C., y cols. (2010). Circulating levels of coagulation and inflammation markers and cancer risks: individual participant analysis of data from three longterm cohorts. *Internacional Journal Epidemiology*, 39(3), 699–709.
55. De Luca C., Olefsky J. (2008). Inflammation and insulin resistance. *FEBS Letters*, 582, 97-105.
56. Dong, J., Cui, X., Jiang, Z., Sun, J. (2013). MicroRNA-23a modulates tumor necrosis factor-alpha-induced osteoblasts apoptosis by directly targeting Fas. *Journal of Cellular Biochemistry*, 114:2738–2745.
57. Droge, W., (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiology Review*, 82: 47–95.

58. D'Souza, D.M.; Trajcevski, K.E.; Al-Sajee, D.; Wang, D.C.; Thomas, M.; y cols. (2017). Diet-induced obesity impairs muscle satellite cell activation and muscle repair through alterations in hepatocyte growth factor signaling. *Physiology Reports*, 3, e12506.
59. Dumont, N.A., Bentzinger, C.F., Sincennes, M.C., Rudnicki, M.A. (2015). Satellite Cells and Skeletal Muscle Regeneration. *Comprehensive Physiology*, 5, 1027–1059.
60. Eckardt, K., Görgens, S. W., Raschke, S., Eckel, J. (2014). Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia*, Vol. 57 1087–1099.
61. Engelhart M., Geerlings M., Meijer J., y cols. (2004). Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Archives of Neurology*, 61(5), 668–72.
62. Elosua R., Bartali B., Ordovas J. M., Corsi A. M., Lauretani F., y cols. (2005). Association between physical activity, physical performance, and inflammatory biomarkers in an elderly population: the InCHIANTI study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 60, 760–767.
63. Esposito, K., Pontillo, A., Giugliano, F., Giugliano, G., Marfella, R., y cols. (2003). Association of low interleukin- levels with the metabolic syndrome in obese women. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 88: 1055-1058.
64. Fantuzzi, G. (2005). Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115, 911–919; quiz 920.
65. Febbraio, M.A., Hiscock, N., Sacchetti, M., Fischer, C.P., Pedersen, B.K. (2004). Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes* 53, 1643–1648.
66. Festa A., D'Agostino R., Tracy R., y cols. (2002). Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*, 51(4), 1131–7.
67. Flynn, M.G., McFarlin, B.K., Markofski, M.M. (2007). State of the art reviews: the anti-inflammatory actions of exercise training. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 1:220–35.
68. Frisbee, J., Samora, J., Peterson, J., Bryner, R. (2006). Exercise training blunts microvascular rarefaction in the metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Heart Circulatory Physiology*, 291, H2483–H2492.
69. Gallagher, E.J., LeRoith, D., Karnieli, E. (2010). Insulin Resistance in Obesity as the Underlying Cause for the Metabolic Syndrome. *Mount Sinai Journal of Medicine. A Journal of Translational and Personalized Medicine*, 77, 511–523.

70. Gao, D., Madi, M., Ding, C., Fok, M., Steele, T., y cols. (2014). Interleukin-1 β mediates macrophage-induced impairment of insulin signaling in human primary adipocytes, *American Journal of Physiology-Endocrinology Metabolism*, 307 (3), E289–E304.
71. Garcia-Lopez, S., Villanueva, R., Meikle, M.C. (2013). Alterations in the Synthesis of IL-1 β , TNF- α , IL-6, and their downstream targets RANKL and OPG by mouse calvarial osteoblasts *in vitro*: Inhibition of bone resorption by cyclic mechanical strain. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 4:160.
72. Garvey, W.T., Maianu, L., Zhu, J.H., Brechtel-Hook, G., Wallace, P., Baron, A.D. y cols. (1998). Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 101, 2377–2386.
73. Gay-Escoda C., Vieira-Duarte-Pereira DM., Ardevol J., Pruna R., Fernandez J., y cols. (2011). Study of the effect of oral health on physical condition of professional soccer players of the Football Club Barcelona. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirurgia Bucal*, 16, e436-39.
74. Geiger, T., Andus, T., Klapproth, J., Hirano, T., Kishimoto, T., y cols., (1988). Induction of rat acute-phase proteins by interleukin 6 *in vivo*. *European Journal of Immunology*. 18, 717–721.
75. Gielen, S., Adams, V., Mobius-Winkler, S., y cols. (2003). Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 42(5):861–68.
76. Gillies, A.R., Lieber, R.L. (2011). Structure and function of the skeletal muscle extracellular matrix. *Muscle Nerve*, 44, 318–331.
77. Gleeson, M., McFarlin, B., Flynn, M. (2006). Exercise and Toll-like receptors. *Exercise Immunology Review*, 12, 34–53.
78. Gomes M.S., Blattner T.C, Sant'Ana Filho M., Grecca F.S., Hugo F.N., y cols. (2013). Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Endodontics*, 39, 1205-17.
79. Gómez-Merino, D., Drogou, C., Guezennec, C.Y., y cols. (2007). Effects of chronic exercise on cytokine production in white adipose tissue and skeletal muscle of rats. *Cytokine*, 40(1):23–9.
80. Gonzalo-Encabo, P., Maldonado, G., Valadés, D., Ferragut, C., Pérez-López, A. (2021). The role of exercise training on low-grade systemic inflammation in adults with overweight and obesity: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(24), 13258.

81. Goodyear LJ, Kahn BB. (1998). Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annual Review of Medicine*, 49, 235– 261.
82. Gotoh, K., Inoue, M., Masaki, T., Chiba, S., Shimasaki, T., y cols. (2012). A novel anti-inflammatory role for spleenderived interleukin-10 in obesity-induced hypothalamic inflammation. *Journal of Neurochemistry*, 120: 752-764.
83. Graves, D.T., Cochran, D. (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of Periodontology*, 74:391–401.
84. Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: From microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15, 30–44.
85. Hallman, D. M., Birk Jørgensen, M., Holtermann, A. (2017). On the health paradox of occupational and leisure-time physical activity using objective measurements: Effects on autonomic imbalance. *PLoS One*, 12(5), e0177042.
86. Holtermann, A., Schnohr, P., Nordestgaard, B.G., Marott, J.L. (2021). The physical activity paradox in cardiovascular disease and all-cause mortality: The contemporary Copenhagen General Population Study with 104 046 adults. *European Heart Journal.*, 42(15), 1499–1511.
87. Hamer M., Sabia S., Batty G., Shipley M., Tabák A., y cols. (2012). Physical activity and inflammatory markers over 10 years follow up in men and women from the Whitehall II cohort study. *Circulation*, 126(8), 928–933.
88. Hayashi, K., Takeuchi, Y., Shimizu, S., Tanabe, G., Churei, H., y cols. (2022). Continuous oral administration of sonicated *P. gingivalis* delays rat skeletal muscle healing post-treadmill training. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(20):13046.
89. Henriksen J. (2002). Exercise effects of muscle insulin signaling and action invited review: effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *Journal of Applied Physiology*, 93, 788-96.
90. Henriksen, E.J., Diamond-Stanic, M.K., Marchionne, E.M. (2011). Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*, 51, 993–999.
91. Heo, S.C., Kim, Y.N., Choi, Y., Joo, J.Y., Hwang, J.J., y cols. (2021). Elevated Expression of Cathepsin K in Periodontal Ligament Fibroblast by Inflammatory Cytokines Accelerates Osteoclastogenesis via Paracrine Mechanism in Periodontal Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22.

92. Holtrfreter, B., Stubbe, B., Gläser, S., Trabandt, J., Völzke, H. y cols. (2021). Periodontitis is related to exercise capacity: Two cross-sectional studies. *Journal of Dental Research*, 100(8):824-832.
93. Hoppe, C.B., Oliveira, J.A., Grecca, F.S., Hass, A.N., Gomes, M.S. (2017). Association between chronic oral inflammatory burden and physical fitness in males: a cross-sectional observational study. *International Endodontic Journal*, 50(8):740-749.
94. Houry-Hoddod, Y., Soskolne, W.A., Halabi, A., Shapira, L. (2007). IL-10 gene transfer attenuates *P. gingivalis*-induced inflammation. *Journal of Dental Research*, 86(6):560–564.
95. Huang, N., Kny, M., Riediger, F., y cols. (2017). Deletion of Nlrp3 protects from inflammation-induced skeletal muscle atrophy. *Intensive Care Medicine Experimental*, 5(1):3.
96. Hwang, S.Y., Jang, J.H., Park, J.E. (2022). Association between Healthy Lifestyle (Diet Quality, Physical Activity, Normal Body Weight) and Periodontal Diseases in Korean Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(7):3871.
97. Institute of Medicine. *Fitness Measures and Health Outcomes in Youth*. Washington DC: The National Academies Press; 2012.
98. Jackson M. (2015). Redox regulation of muscle adaptations to contractile activity and aging. *Journal of applied physiology*, 119(3), 163–171.
99. Jialal I., Huet BA., Kaur H., Chien A., Devaraj S. (2012). Increased toll-likereceptor activity in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 35(4):900-4
100. Jorquera C., Cancino J. (2012). Exercise, obesity and metabolic síndrome. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23 (3), 227-35.
101. Jorquera, G., Russell, J., Monsalves-Alvarez, M., Cruz, G., Valladares-Ide, D., y cols. (2021). NLRP3 Inflammasome: Potential Role in Obesity Related Low-Grade Inflammation and Insulin Resistance in Skeletal Muscle. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 3254.
102. Kaczmarek, A.; Kaczmarek, M.; Ciałowicz, M.; Clemente, F.M.; Wolański, y cols. (2021). The role of satellite cells in skeletal muscle regeneration-The effect of exercise and age. *Biology*, 10, 1056.
103. Katzmarzyk P., Friedenreich C., Shiroma E., Lee I. (2022). Physical inactivity and non-communicable disease burden in low-income, middle-income and high-income countries. *British Journal of Sports Medicine*, 56(2), 101–106.

- 104.Kassebaum N., Bernabe E., Dahiya M., Bhandari B., Murray C., y cols. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: a systematic review and meta-regression. *Journal of Dental Research*, 93(11), 1045–1053.
- 105.Kim, J.H., Jin, H.M., Kim, K., Song, I., Youn, B.U., y cols. (2009). The mechanism of osteoclast differentiation induced by IL-1. *Journal of Immunology*, 183: 1862-70.
- 106.King P., Betts J., Horton E., Horton E. (1993). Exercise, unlike insulin, promotes glucose transporter translocation in obese Zucker rat muscle. *The American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 265, R447-52.
- 107.Komazaki R., Katagiri S., Takahashi H., Maekawa S., Shiba T., y cols. (2017). Periodontal pathogenic bacteria, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* affect non-alcoholic fatty liver disease by altering gut microbiota and glucose metabolism. *Nature*, 7, 13950.
- 108.Könönen E., GURSOY M., GURSOY UK. (2019). Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues. *Journal of clinical medicine*, 8(8), 1135.
- 109.Kotlarczyk M., Hergenroeder A., Gibbs B., Cameron F., Hamm M., y cols. (2018). Personal, social, and environmental factors influencing sedentary behavior in long-term care community residents. *Innovation in Aging*, 2(1), 567.
- 110.Koutlianos N., Dimitros E., Metaxas T., Cansiz M., Deligiannis A., y cols. (2013). Indirect estimation of VO₂max in athletes by ACSM's equation: valid or not? *Hippokratia*, 17(2), 136-140.
- 111.Kristiansen S., Gade J., Wojtaszewski J., Kiens B., Richter E. Glucose uptake is increased in trained vs untrained muscle during heavy exercise. *Journal of Applied Physiology*, 89, 1151-8.
- 112.Kumar, P.S. (2017). From focal sepsis to periodontal medicine: A century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. *Journal of Physiology*, 595, 465–476.
- 113.Kuo C., Hunt D., Ding Z., Ivy J. (1999). Effect of carbohydrate supplementation on postexercise GLUT-4 protein expression in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 87, 2290-5.
- 114.Laaksonen D., Niskanen L., Nyyssonen K., y cols. (2004). C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia*, 47(8), 1403–10.
- 115.Lauritzen, H.P., Ploug, T., Prats, C., Tavaré, J.M., Galbo, H. (2006). Imaging of insulin signaling in skeletal muscle of living mice shows major role of T-tubules. *Diabetes*, 55, 1300–1306.
- 116.Lauritzen, H.P., Galbo, H., Brandauer, J., Goodyear, L.J., Ploug, T. (2008). Large GLUT4 vesicles are stationary while locally and reversibly depleted during transient insulin stimulation of

- skeletal muscle of living mice: Imaging analysis of GLUT4-enhanced green fluorescent protein vesicle dynamics. *Diabetes*, 57, 315–324.
117. Lee I., Shiroma E., Lobelo F., Puska P., Blair S., y cols. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*, 380(9838), 219–229.
118. Lee, S.F., Andrian, E., Rowland, E., Marquez, I.C. (2009). Immune response and alveolar bone resorption in a mouse model of *Treponema denticola* infection. *Infection and Immunity*, 77(2):694–698.
119. Leggate, M., Carter, W.G., Evans, M.J., Vennard, R.A., Sribala-Sundaram, S., y cols. (2012). Determination of inflammatory and prominent proteomic changes in plasma and adipose tissue after high-intensity intermittent training in overweight and obese males. *Journal of Applied Physiology*, 112, 1353–1360.
120. Leulier F., Lemaitre B. (2008). Toll-like receptors taking an evolutionary approach. *Nature Review Genetics*, 9(3):165-78.
121. Li H., Wu X., Bai Y., Wei W., Li G., y cols. (2021). Physical activity attenuates the associations of systemic immune-inflammation index with total and cause-specific mortality among middle-aged and older populations. *Scientific Reports*, 11(1), 12532.
122. Li, Y.P., Schwartz, R.J., Waddell, I.D., y cols. (1998). Skeletal muscle myocytes undergo protein loss and reactive oxygen-mediated NF-kappaB activation in response to tumor necrosis factor alpha. *FASEB Journal*, 12(10):871–80.
123. Li, Y., Ling, J., Jiang, Q. (2021). Inflammasomes in Alveolar Bone Loss. *Frontiers in Immunology*, 12: 691013.
124. Linden GJ., Herzberg MC., Working Group 4 of Joint EFP/AAP Workshop. (2013). Periodontitis and systemic diseases: a record of discussions of working group 4 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal Clinical of Periodontology*, 40(Suppl 14), S20–S23.
125. Lira, F.S., Rosa, J.C., Yamashita, A.S., y cols. (2009). Endurance training induces depot-specific changes in IL-10/TNF-alpha ratio in rat adipose tissue. *Cytokine*, 45(2):80–5.
126. Lockhart, N.C., Brooks, S.V. (2008). Neutrophil accumulation following passive stretches contributes to adaptations that reduce contraction-induced skeletal muscle injury in mice. *Journal of Applied Physiology*, 104:1109–1115.

- 127.Loos, B., Van Dyke, T. (2020). The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontology* 2000, 83(1), 26–39.
- 128.Luo, G., Li, F., Li, X., Wang, Z. G., Zhang, B. (2018). TNF- α and RANKL promote osteoclastogenesis by upregulating RANK via the NF- κ B pathway. *Molecular Medicine Reports*, 17(5), 6605.
- 129.Marruganti, C., Baíma, G., Grandini, S., Graziani, F., Aimetti, M., y cols. (2023). Leisure-Time and Occupational Physical Activity Demonstrate Divergent Associations with Periodontitis: A Population-Based Study. *Journal of Clinical Periodontology*, 50(5):559-570.
- 130.Marseglia, L., Manti, S., D'Angelo, G., Nicotera, A., Parisi, E., y cols. (2014). Oxidative stress in obesity: A critical component in human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 16, 378–400.
- 131.Matthews, J.B., Wright, H.J., Roberts, A., Cooper, P.R., Chapple, I.L. (2007). Hyperactivity and reactivity of peripheral blood neutrophils in chronic periodontitis. *Clinical and Experimental Immunology*, 147: 255–264.
- 132.Maynard, C.L. Contrasting roles for all-trans retinoic acid in TGF- β -mediated induction of Foxp3 and Il10 genes in developing regulatory T cells. *Journal of Experimental Medicine*, 206:343–57.
- 133.McMurray, F., Patten, D.A., Harper, M.E. (2016). Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in Obesity-Recent Findings and Empirical Approaches. *Obesity*, 24, 2301–2310.
- 134.Liu, D., Yao, S., Wise, G.E. (2006). Effect of interleukin-10 on gene expression of osteoclastogenic regulatory molecules in the rat dental follicle. *European Journal of Oral Sciences*, 114(1):42–49.
- 135.Matsuda Y., Kato T., Takahashi N., Nakajima M., Arimatsu K., y cols. (2015). Ligature-induced periodontitis in mice induces elevated levels of circulating interleukin-6 but shows only weak effects on adipose and liver tissues. *Journal of periodontal research*, 51(5), 639-646.
- 136.Mealey B. (2006). Periodontal disease and diabetes. A two-way street. *Journal of the American Dental Association*, 137, S26-S31.
- 137.Medzhitov, R., (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454:428–435.
- 138.Mehrabani, J., Damirchi, A., Rahmaninia, F. (2014). The effect of two aerobic training intensities on lipocalin-2, interleukin-2 levels and insulin resistance index in sedentary obese men. *Exercise Physiology*, 21:95-108.

- 139.Mendoza, V.M., Hernández, B., Santiago, E., Betancourt, J.M., Ruiz, M. (2014). Tai Chi exercise increases SOD activity and total antioxidant status in saliva and is linked to an improvement of periodontal disease in the elderly. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 603853.
- 140.Merle, C.L., Richter, L., Challakh, N., Haak, R., Schmalz, G., y cols. (2022). Associations of Blood and Performance Parameters with Signs of Periodontal Inflammation in Young Elite Athletes-An Explorative Study. *Journal of Clinical Medicine*, 11(17):5161.
- 141.McGinnis, G.R. y cols. (2015). Interleukin-6 mediates exercise preconditioning against myocardial ischemia reperfusion injury. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 308, H1423–H1433.
- 142.Merchant AT., Pitiphat W., Rimm EB., Joshipura K. (2003) Increased physical activity decreases periodontitis risk in men. *European journal of epidemiology*, 18(9), 891–898.
- 143.MINSAL (2017). Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. *Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria, Subsecretaría de Salud Pública*, 1-61.
- 144.Mittal, M., Siddiqui, m. R., Tran, K., Reddy, S. and Malik, A. B. (2014). Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants and Redox Signaling*, 20(7), 1126-1167.
- 145.Mosser, D.M., Zhang, X. (2008). Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunological Reviews*, 226(1):205–218.
- 146.Moutsopoulos, N.M., Madianos, P.N. (2006). Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: Paradigm of periodontal infections. *Annals of the New York Academy of Sciences.*, 1088, 251–264.
- 147.Muñoz, P., Ardiles, Á., Pérez-Espinosa, B., Núñez-Espinosa, C., Paula-Lima, A. y cols. (2020). Redox modifications in synaptic components as biomarkers of cognitive status, in brain aging and disease. *Mechanisms of ageing and development*, 189, 111250.
- 148.Nakajima M., Arimatsu K., Kato T., Matsuda Y., Minagawa T., y cols. (2015). Oral administration of *P.gingivalis* induces dysbiosis of gut microbiota and impaired barrier function leading to dissemination of enterobacteria to the liver. *PLoS One*, 10(7), e0134234.
- 149.Nakayama, M.; Ohara, N. (2017). Molecular mechanisms of Porphyromonas gingivalis-host cell interaction on periodontal diseases. *Japanese Dental Sciences Review*, 53, 134–140.
- 150.Nazir, M.A. (2017). Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International Journal of Health Sciences*, 11, 72–80.

151. Needleman I., Ashley P., Petrie A., Fortune F., Turner A., y cols. (2014). Oral health and impact on performance of athletes participating in the London 2012 Olympic Games: a cross-sectional study. *British Journal of Sports Medicine* 47, 1054-58.
152. Nibali, L., & Donos, N. (2013). Periodontitis and redox status: a review. *Current pharmaceutical design*, 19(15), 2687–2697.
153. Nikseresht, M., Agha-Alinejad, H., Azarbayjani, M.A., Ebrahim, K. (2014). Effects of nonlinear resistance and aerobic interval training on cytokines and insulin resistance in sedentary men who are obese. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 28, 2560–2568.
154. Nikseresht, M. (2018). Comparison of Serum Cytokine Levels in Men Who are Obese or Men Who are Lean: Effects of Nonlinear Periodized Resistance Training and Obesity *Journal of Strength and Conditioning Research*, 32, 1787–1795.
155. Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J.D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., y cols. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 128, 40–50.
156. Oliveira JA., Hoppe CB., Gomes MS., Grecca FS., Haas AN. (2015). Periodontal disease as a risk indicator for poor physical fitness: a cross-sectional observational study. *Journal of Periodontology*, 86, 44-52.
157. Omori, S., Uchida, F., Oh, S., So, R., Tsujimoto, T., y cols. (2018). Exercise habituation is effective for improvement of periodontal disease status: a prospective intervention study. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 14:565-574.
158. Ordonez, F.J., Rosety, M.A., Camacho, A., Rosety, I., Diaz, A.J., y cols. (2014). Aerobic training improved low-grade inflammation in obese women with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*, 58(6):583-90.
159. Organización Mundial de la Salud. (2022). Reporte de la Organización Mundial de la Salud 2021/2022.
160. Orlandi M, Graziani F, D'Aiuto F. (2020). Periodontal therapy and cardiovascular risk. *Periodontol* 2000. 83(1):107–124.
161. Ouyang, W., Rutz, S., Crellin, N.K., Valdez, P.A., Hymowitz, S.G. (2011). Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annual Review of Immunology*, 23:29:71–109.

162. Oyaizu, T.; Enomoto, M.; Yamamoto, N.; Tsuji, K.; Horie, M.; y cols. (2018). Hyperbaric oxygen reduces inflammation, oxygenates injured muscle, and regenerates skeletal muscle via macrophage and satellite cell activation. *Scientif Reports*, 8, 1288.
163. Ozaki, E., Campbell, M., Doyle, S.L. (2015). Targeting the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases: Current perspectives. *Journal of Inflammation Research*, 8, 15–27.
164. Palomero, J., Jackson, M. (2010). Redox regulation in skeletal muscle during contractile activity and aging 1. *Journal of Animal Science*, 88, 1307–1313.
165. Papapanou, P.N.; Susin, C. (2017). Periodontitis epidemiology: Is periodontitis under-recognized, over-diagnosed, or both? *Periodontology 2000*, 75, 45–51.
166. Papapanou P., Sanz M., Buduneli N., Dietrich T., Feres, M. y cols. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89 Suppl 1, S173–S182.
167. Park, H.S., Nam, H.S., Seo, H.S., Hwang, S.J. (2015). Change of periodontal inflammatory indicators through a 4-week weight control intervention including caloric restriction and exercise training in young Koreans: a pilot study. *BMC Oral Health*, 15(1):109.
168. Peake, J.M., Della Gatta, P., Suzuki, K., Nieman, D.C. (2015). Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: Regulatory mechanisms and exercise effects. *Exercise Immunology Review*, 21, 8–25.
169. Pedersen, B.K. (2007). State of the art reviews: health benefits related to exercise in patients with chronic low-grade systemic inflammation. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 1:289–98.
170. Pedersen, B.K. & Febbraio, M.A. (2008). Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiology Review*, 88, 1379–1406.
171. Pedersen B. 2009. The diseasome of physical inactivity-and the role of myokines in muscle-fat cross talk. *The Journal of Physiology*, 587 Pt 23, 5559-5568.
172. Pedersen, B.K. & Febbraio, M.A. (2012). Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, 8, 457–465.
173. Peiro, C., Lorenzo, O., Carraro, R., Sanchez Ferrer, C.F. (2017). IL-1beta inhibition in cardiovascular complications associated to diabetes mellitus. *Frontier of Pharmacology*, 8:363.

174. Penninx B., Kritchevsky S., Yaffe K., y cols. (2003). Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the health, aging and body composition study. *Biological Psychiatry*, 54(5), 566–72.
175. Penninx B., Abbas H., Ambrosius W., y cols. (2004). Inflammatory markers and physical function among older adults with knee osteoarthritis. *The Journal of Rheumatology*, 31(10), 2027–31.
176. Pepys M.B., Hirschfield G.M. (2003). C-reactive protein: A critical update. *The Journal of Clinical Investigation*, 111:1805–1812.
177. Petersen, A.M., Pedersen, B.K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology*, 98:1154–62.
178. Pezelj-Ribarić, S., Magasić, K., Prpić, J., Miletić, I., Karlović, Z. (2007). Tumor necrosis factor- α in peripical tissue exudates of teeth with apical periodontitis. *Mediators of Inflammation*, 2007: 69416.
179. Pisoschi A.M., Pop A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97:55–74.
180. Pizza, F.X., Peterson, J.M., Baas, J.H., Koh, T.J. (2005). Neutrophils contribute to muscle injury and impair its resolution after lengthening contractions in mice. *The Journal of Physiology*, 562: 899–913.
181. Pratesi A., Tarantini F., Di Bari M. (2013). Skeletal muscle: an endocrine organ. *Clinical cases in mineral and bone metabolism: the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*, 10, 11-14.
182. Pratt M., Macera CA., Wang G. (2000). Higher direct medical costs associated with physical inactivity. *The Physician and Sportsmedicine*, 28, 10.
183. Rache, S. & Eckel, J. (2013). Adipo-Myokines: Two sides of the same coin - Mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators of Inflammation*.
184. Rhind, S.G., Castellani, J.W., Brenner, I.K., Shephard, R.J., Zamecnik, J., y cols. (2001). Intracellular monocyte and serum cytokine expression is modulated by exhausting exercise and cold exposure. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 281, R66–R75.
185. Rider, P., Carmi, Y., Guttman, O., Braiman, A., Cohen, I., y cols. (2011). IL-1 α and IL-1 β recruit different myeloid cells and promote different stages of sterile inflammation, *Journal of Immunology*, 187 (9): 4835–4843.

186. Ridker P., Hennerkens C., Buring J., Rifai N. (2000). C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *The New England Journal of Medicine*, 342, 836-843.
187. Ridker P., Rifai N., Stampfer M., y cols (2000). Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*, 101(15), 1767–72.
188. Ridker P., Rifai N., Pfeffer M., y cols (2000). Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*, 101(18), 2149–53.
189. Ritti'e, L., Monboisse, J.C., Gorisse, M.C., Gillery, P. (2002). Malondialdehyde binding to proteins dramatically alters fibroblast functions. *Journal of Cellular Physiology*, 191(2), 227-236.
190. Sabat, R., Grütz, G., Warszawska, K., Kirsch, S., Witte, E., y cols. (2010). Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Review*, 21(5):331–44.
191. Sánchez T., Iglesias E., Boulosa D., Tuimil J (2014). Verification criteria for the determination of Vo2 MAX in the field. *J Strength Cond Res.*, 28(12), 3544-3551.
192. Sanders, A.E., Slade, G.D., Fitzsimmons, T.R., Bartold, P.M. (2009). Physical activity, inflammatory biomarkers in gingival crevicular fluid and periodontitis. *Journal Clinical of Periodontology*, 36, 388–395.
193. Sander LE., Davis MJ., Boekschoten MV., Amsen D., Dascher CC., Ryffel B., y cols. (2011). Detection of prokaryotic mRNA signifies microbial viability and promotes immunity. *Nature*, 474(7351):385-9.
194. Schaap L., Pluijm S., Deeg D., y cols. (2006). Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *The American Journal of Medicine*, 119(6), 526e9–17.
195. Schenkein H., Loos B. (2013). Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *Journal Clinical of Periodontology*. 40(Suppl 14), S51– S69.
196. Schroder, K., Zhou, R., Tschopp, J. (2010). The NLRP3 inflammasome: A sensor for metabolic danger? *Science*, 327, 296–300.
197. Schröder K. (2019). Redox Control of Angiogenesis. *Antioxidants & redox signaling*, 30(7), 960–971.
198. Shao, B.Z., Xu, Z.Q., Han, B.Z., Su, D.F., Liu, C. (2015). NLRP3 inflammasome and its inhibitors: A review. *Front. Pharmacology*, 6, 262.

199. Shepherd P., Kahn B. (1999). Glucose transporters and insulin action - Implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 341, 248-257.
200. Shrihari, T.G. (2012). Potential correlation between periodontitis and coronary heart disease: An overview. *General Dentistry*, 60, 20–24.
201. Shimazaki, Y., Egami, Y., Matsubara, T., Koike, G., Akifusa, S. y cols. (2010). Relationship between obesity and physical fitness and periodontitis. *Journal of Periodontology*, 81(8):1124-31.
202. Sies H. (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental physiology*, 82(2), 291–295.
203. Sima, C., Glogauer, M. (2013). Diabetes mellitus and periodontal diseases. *Current Diabetes Report*, 13, 445–452.
204. Smith, P.C., Guerrero, J., Tobar, N., Cáceres, M., González, MJ., Martínez, J. (2009). Tumor necrosis factor-alpha-stimulated membrane type 1-matrix metalloproteinase production is modulated by epidermal growth factor receptor signaling in human gingival fibroblasts. *Journal of Periodontal Research*, 44: 73 - 80.
205. Slade G., Ghezzi E., Heiss G., y cols (2003). Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Archives of Internal Medicine*, 163(10), 1172–9.
206. Steyn, P.J., Dzobo, K., Smith, R.I., Myburgh, K.H. (2019). Interleukin-6 induces myogenic differentiation via JAK2-STAT3 signaling in mouse C2C12 myoblast cell line and primary human myoblasts. *International Journal of Molecular Sciences*, 20.
207. Strowig, T., Henao-Mejia, J., Elinav, E., Flavell R. (2012). Inflammasomes in health and disease. *Nature*, 481: 278-86.
208. Takeuchi, O., Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140, 805–820.
209. Thannickal, VJ. & Fanburg, BL., (2000). Reactive oxygen species in cell signaling. *The American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 279: L1005-L1028.
210. Thiebaut D., Jacot E., DeFronzo RA., Maeder E., Jequier E., y cols., (1982). The effect of graded doses of insulin on total glucose uptake, glucose oxidation, and glucose storage in man. *Diabetes*, 31: 957-963.

211. Tian, Z.L.; Jiang, S.K.; Zhang, M.; Wang, M.; Li, J.Y.; y cols. (2016). Detection of satellite cells during skeletal muscle wound healing in rats: Time-dependent expressions of Pax7 and MyoD in relation to wound age. *International Journal of Legal Medicine*, 130, 163–172.
212. Tidball, J.G., y Villalta, S.A. (2010). Regulatory interactions between muscle and the immune system during muscle regeneration. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 298: 1173–1187.
213. Tonetti M., Van Dyke T. (2013). Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40 Suppl 14, S24-9.
214. Thompson D., Karpe F., Lafontan M., Frayn K. (2012). Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. *Physiology Review*, 92, 157-191.
215. Trivax, J.E. & McCullough, P.A. (2012). Phidippides cardiomyopathy: A review and case illustration. *Clinical Cardiology* vol. 35 69–73.
216. Uchida, F., Oh, S., Shida, T., Suzuki, H., Yamagata, K. y cols. (2021). Effects of exercise on the oral microbiota and saliva of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(7):3470.
217. Udagawa, N., Koide, M., Nakamura, M., Nakamichi, Y., Yamashita, T., y cols. (2021). Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 39(1), 19–26.
218. Van Dyke, T.E., Van Winkelhoff, A.J. (2013). Infection and inflammatory mechanisms. *Journal of Clinical Periodontology*, 40.
219. Van Greevenbroek MM., Schalkwijk CG., Stehouwer CD. (2013). Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. *The Netherlands Journal of Medicine*, 71(4), 174-87.3.
220. Vieira, V.J., Valentine, R.J., Wilund, K.R., y cols. (2009). Effects of exercise and low-fat diet on adipose tissue inflammation and metabolic complications in obese mice. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 296(5), 1164–71.
221. Waddington, R.J., Moseley, r., Embery, G. (2000). Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Diseases*, 6(3), 138–151.
222. Wakai K., Kawamura T., Umemura O. y cols. (1999). Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. *Journal Clinal of Periodontoly*, 26, 664- 672.

223. Walter R., Wilk J., Larson M., y cols. (2008). Systemic inflammation and COPD: the Framingham heart study. *Chest*, 133(1), 19–25.
224. Wang, Y.; Wehling-Henricks, M.; Samengo, G.; Tidball, J.G. (2015). Increases of M2a macrophages and fibrosis in aging muscle are influenced by bone marrow aging and negatively regulated by muscle-derived nitric oxide. *Aging Cell*, 14, 678–688.
225. Wang, Y., Andrukhov, O. & Rausch-Fan, X. (2017). Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Frontiers in physiology*, 8, 910.
226. Wang, X., Jia, Y., Wen, L., Mu, W., Wu, X., y cols. (2021). Porphyromonas gingivalis Promotes Colorectal Carcinoma by Activating the Hematopoietic NLRP3 Inflammasome. *Cancer Research*, 81: 2745-59.
227. Wei, D., Zhang, X.L., Wang, Y.Z., Yang, C.X., Chen, G. (2010). Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide-dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Australian Dental Journal*, 55(1), 70–78.
228. Weisberg SP., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel RL., Ferrante AW Jr. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*, 112(12):1796-808.4.
229. Wernicke, K., Grischke, J., Stiesch, M., Zeissler, S., Krüger, K., y cols. (2021). Influence of physical activity on periodontal health in patients with type 2 diabetes mellitus. A blinded, randomized, controlled trial. *Clinical Oral Investigations*, 25(11):6101.
230. Wilson P., Nam B., Pencina M., y cols. (2005). C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Archives of Internal Medicine*, 165(21), 2473–8.
231. Wu, C.Z., Yuan, Y.H., Liu, H.H. y cols. (2020). Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health* 20, 204.
232. Yates T., Davies M., Brady E., Webb D., Gorely T. y cols. (2008). Walking and inflammatory markers in individuals screened for type 2 diabetes. *Preventive Medicine July*, 3.
233. Yeh, S.H., Chuang, H., Lin, L.W., y cols. (2006). Regular tai chi chuan exercise enhances functional mobility and CD4CD25 regulatory T cells. *British Journal of Sports Medicine*, 40(3):239–43.

234. Yeh, S.H., Chuang, H., Lin, L.W., y cols. (2007). Tai chi chuan exercise decreases A1C levels along with increase of regulatory T-cells and decrease of cytotoxic T-cell population in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 30(3):716–8.
235. Yeh, S.H., Chuang, H., Lin, L.W., y cols. (2009). Regular Tai Chi Chuan exercise improves T cell helper function of patients with type 2 diabetes mellitus with an increase in T-bet transcription factor and IL-12 production. *British Journal of Sports Medicine*, 43(11):845–50.
236. Yoneda M., Mawatari H., Fujita K., y cols. (2007). High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *Journal of Gastroenterology*, 42(7), 573–82.
237. You, T., Arsenis, N.C., Disanzo, B.L., Lamonte, M.J. (2013). Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity: Current evidence and potential mechanisms. *Sports Medicine*, 43, 243–256.
238. Yusuf, F.; Brand-Saberi, B. (2012). Myogenesis and muscle regeneration. *Histochemistry and Cell Biology*, 2012, 138, 187–199.
239. Zhang, X., Teng, Y-T.A. (2006). Interleukin-10 inhibits gram-negative-microbe-specific human receptor activator of NF- κ B ligand-positive CD4⁺-Th1-cell-associated alveolar bone loss in vivo. *Infection and Immunity*, 74(8):4927–4931.
240. Zierath, J.R., He, L., Gumà, A., Odegaard Wahlström, E., Klip, A., y cols. (1996). Insulin action on glucose transport and plasma membrane GLUT4 content in skeletal muscle from patients with NIDDM. *Diabetologia*, 39, 1180-1189.

8. ANEXOS

ANEXO N°1: Estrategias de búsqueda	
Base de datos	Motor de búsqueda
Medline-Pubmed	("periodontal disease"[MeSH Terms] OR "periodontal"[Title/Abstract] OR "periodontitis"[MeSH Terms] OR "chronic periodontitis"[MeSH Terms] AND ("exercise"[MeSH Terms] OR "physical activity"[MeSH Terms] OR "physical fitness"[MeSH Terms] OR "physical performance"[Title/Abstract] OR "muscle regeneration"[Title/Abstract] OR "low grade inflammation "[Title/Abstract])
SciELO	((("periodontal disease OR "periodontal" OR "periodontitis" OR "chronic periodontitis") AND ("exercise" OR "physical activity" OR "physical fitness" OR "physical performance" OR "muscle regeneration" OR "low grade inflammation ")))
LILACS	((("periodontal disease OR "periodontal" OR "periodontitis" OR "chronic periodontitis") AND ("exercise" OR "physical activity" OR "physical fitness" OR "physical performance" OR "muscle regeneration" OR "low grade inflammation ")))
Google Scholar	((("periodontal disease OR "periodontal" OR "periodontitis" OR "chronic periodontitis") AND ("exercise" OR "physical activity" OR "physical fitness" OR "physical performance" OR "muscle regeneration" OR "low grade inflammation ")))
Cochrane Library (CENTRAL)	((("periodontal disease OR "periodontal" OR "periodontitis" OR "chronic periodontitis") AND ("exercise" OR "physical activity" OR "physical fitness" OR "physical performance" OR

	"muscle regeneration" OR "low grade inflammation ")
--	---