



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**BIDIRECCIONALIDAD ENTRE ENFERMEDAD  
PERIODONTAL Y DIABETES TIPO 2**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

**FAVIOLA GUADALUPE HUERTA RODRÍGUEZ**

**TUTORA: Mtra. ADRIANA PATRICIA RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ**

MÉXICO, D.F.

**2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	5
OBJETIVOS.....	6
General .....	6
Particulares.....	6
<b>BIDIRECCIONALIDAD ENTRE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y DIABETES TIPO 2 .....</b>	<b>7</b>
ENFERMEDADES PERIODONTALES.....	7
Definición, generalidades y clasificación .....	7
PERIODONTITIS CRÓNICA.....	11
Etiología .....	11
FACTORES DE PREDISPOSICIÓN ENDÓGENOS PARA PERIODONTITIS .....	13
Microbiológicos.....	13
Genéticos .....	16
Inmunológicos .....	20
DIABETES.....	25
Definición, generalidades y clasificación .....	25
DIABETES MELLITUS TIPO 2 .....	28
Signos y síntomas.....	29
Periodontitis en DMT2 .....	30
FACTORES DE PREDISPOSICIÓN ENDÓGENOS PARA DIABETES TIPO 2.....	32
<i>Microbiológicos.....</i>	<i>32</i>
<i>Inmunológicos.....</i>	<i>36</i>
<i>Genéticos.....</i>	<i>38</i>

RELACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y DMT2.....	42
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>47</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>50</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>51</b>
<b>TABLAS.....</b>	<b>67</b>
<b>FIGURAS.....</b>	<b>70</b>

## **AGRADECIMIENTOS**

Desde el momento que comencé mi carrera como Cirujano Dentista, sabía que empezaría una nueva aventura, llena de aprendizaje y conocimiento con el que podría servir a mi familia, mi comunidad y mi país. También durante esta aventura adquirí muchas otras cosas valiosas que me servirían en mi crecimiento personal para el resto de mi vida.

Quiero agradecer a la persona que siempre me ha dado su amor y apoyo incondicional, regaños, su tiempo, sus cuidados, su vida y todo lo que tiene, porque a pesar de las adversidades, siempre tiene una palabra de amor y aliento para mí en todo momento. Por ser la responsable de que cada día me levante con fortaleza para luchar por lo que quiero y superarme día a día. Además es responsable de que yo hoy este terminando un capítulo importante en mi vida, porque sin su guía no hubiese sido posible. Gracias por ser una hermosa luz en mi vida y por ser mi Mamá te amo.

También quiero agradecer la persona que con su sabiduría, amor, cuidados, regaños ha guiado mi camino y que a pesar de las circunstancias ha estado ahí para mí siempre, cuidando cada uno de mis pasos y es responsable de que cada día tenga ganas de aprender más y más cosas, gracias porque además de darme la vida me ha dado la satisfacción de ser su hija gracias Papá te amo.

Agradezco a mis padres sus sacrificios para ayudarme a que hiciera mi carrera, sé que no fue fácil, pero quiero decirles a los dos que “los tres lo logramos”, porque

sin el apoyo de los dos este sueño no se hubiese logrado, les estoy eternamente agradecida, los dos son mi motor e inspiración y sobre todo mi mayor orgullo.

Iván hermanito tu no podías faltar, sabes que eres la felicidad más grande y maravillosa que Dios nos regaló. Gracias por todo tu apoyo y amor incondicional, sabes que eres mi orgullo y que en mí siempre tienes a una cómplice. Te amo mucho.

Majo hermosa gracias por tus abrazos, besos y felicidad que me das cada que te veo, porque con tu inocencia me trasladas a un mundo diferente lleno de magia.

Al pasar mis años de estudiante pasaron muchas personas, pero como bien dicen los amigos se cuentan con los dedos de las manos, y yo tuve la fortuna de conocer a esos ángeles que siempre están contigo y sabes que pase lo que pase estarán ahí dándote apoyo incondicional. Uno de esos ángeles eres tu mi gran amiga Liz, amiga sabes que te quiero mucho, gracias por todo tu apoyo, por esas aventuras que hemos juntas durante estos años, sabes que siempre estaré ahí para ti. Y a mis amigos que nunca olvidare y llevare siempre en mi corazón a Joaquín, Alejandro, Cristal, Karlita, Sandy, Lesly, Moni, Dianita, José Luis y sobre todo a Jorge.

Agradezco las enseñanzas de todos y cada uno de mis profesores. Pero sobre todo agradezco al Dr. Roberto por brindarme su confianza, conocimientos y apoyo durante la carrera, porque además de ser una gran profesor es un gran ser humano gracias por todo.

Gracias a toda mi familia y seres queridos por todo su apoyo y comprensión. A mis tías y tíos que siempre confiaron en mí, a mis primos y primas que siempre me dieron una palabra de aliento, a mi abuelito José darme sus enseñanzas que a pesar de las adversidades todo es posible, que lo que siembras es lo cosechas y tú has sembrado amor y agradecimiento en cada integrante de la familia, y por formar una mamá digna de ejemplo para mí. A mi abuelito Eleuterio por haber formado un hombre trabajador, exitoso y profesional en su trabajo digno de ejemplo para mí y por estar siempre pendiente de que nosotros a pesar de la distancia. A mis dos luceros, porque cada que miro al cielo sé que están conmigo abuelita Marguitos gracias por todas tus enseñanzas aunque no estés con nosotros físicamente me sigues enseñando que la vida es hermosa y vale la pena luchar por nuestros sueños, por haberme dado a la mamá más maravillosa, te llevo siempre en mi corazón. Abuelita Mari no te conocí, pero quiero darte las gracias por ser la, inspiración de mi papá, por haber traído al mundo a un excelente y valioso ser y porque sé que desde el cielo nos cuidas en todo momento, estas en mi corazón siempre.

Agradezco mucho a la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme estudiar en esta gran Ciudad Universitaria.

Muchas gracias por su guía y apoyo a la Dra. Lila y Mtra. Paty.

“Por mi raza hablará el espíritu”

Hecho en CU.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es de las enfermedades sistémicas con mayor prevalencia a nivel mundial, el aumento de la misma es resultado del envejecimiento, la urbanización y los cambios asociados a los estilos de vida. En el año 2012, la Federación Internacional de Diabetes (IFD) estimó que más de 371 millones de personas preveleían con dicha enfermedad y que 4.8 millones de personas mueren a causa de la misma. Se estima que para el año 2030 el número de personas diabéticas se incremente a 439 millones, representando el 7.7% de la población adulta (20 - 79 años de edad) del mundo (figura 1). La alta prevalencia de DM, es un problema actual en nuestro país, la prevalencia de DM en la población adulta de México se estimó con un 10.6%, tomando el sexto lugar en el mundo con alta prevalencia de dicha patología. Específicamente, la DM tipo 2 (DMT2) representa entre el 90% y 95% de los casos diagnosticados de DM en la población adulta. Existe una relación manifiesta entre DMT2 e infecciones bucales severas como la periodontitis la cual, es considerada la sexta de las primeras complicaciones de la diabetes. Por otro lado, existe evidencia de que las enfermedades periodontales entre otras infecciones, pueden aumentar el riesgo de que un individuo diabético experimente un pobre control metabólico, e inclusive pudiera ser considerada como elemento del síndrome metabólico el cual incluye hipertensión, obesidad y DMT2. Por tal motivo, en el presente trabajo se hará una revisión de la literatura para encontrar la relación manifiesta (bidireccionalidad) entre ambas patologías.



## **PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA**

En la consulta odontológica llegan diariamente pacientes con diagnóstico de DMT2. Particularmente, en aquellos pacientes con pobre control de hiperglicemia, es evidente el compromiso del tejido periodontal (enfermedad periodontal), modificando las características de los tejidos de soporte del diente debido a un proceso complejo que se inicia a partir de las características inmunológicas de dichos individuos. Por otro lado, existen los individuos sin diagnóstico de DMT2, y que por sus características de periodontitis severa (entre otras características), el odontólogo podría participar como intermediario en el posible diagnóstico de DMT2. En cualquiera de los dos casos, existe una diversidad de teorías en la cual no se tiene la certeza de cuál de ellas sería la principal o la iniciadora de cada individuo. Sin embargo, es evidente la bidireccionalidad de ambos sentidos por su alta prevalencia y severidad, tanto de una como de otra. Por lo tanto se realizará una revisión de la literatura que nos amplíe el panorama de la etiología, evolución y relación entre patologías, es decir, tanto la enfermedad periodontal (periodontitis crónica) por su alta prevalencia y severidad en DMT2, como las enfermedades crónicas incluyendo periodontitis como iniciadores en la resistencia insulínica para la DMT2.

## **OBJETIVOS**

### **General**

Identificar la bidireccionalidad entre periodontitis crónica y diabetes tipo 2, a través de una revisión bibliográfica, debido a la alta severidad e incidencia de ambas patologías tanto en México como a nivel mundial.

### **Particulares**

- Conocer las causas de la severidad de la periodontitis en diabetes mellitus tipo 2, para comprender la influencia directa de las características inmunológicas de individuos con diabetes, sobre el tejido periodontal.
- Describir las características inmunológicas más importantes implicadas en el desarrollo de las enfermedades periodontales, para comprender la relación que mantienen estas características con el pobre control de la hiperglicemia.

# **BIDIRECCIONALIDAD ENTRE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y DIABETES TIPO 2**

## **ENFERMEDADES PERIODONTALES**

### **Definición, generalidades y clasificación**

El periodonto se forma por los tejidos de soporte y protección del diente. Se divide en dos partes: la encía, que se encarga de proteger a los tejidos; y el aparato de inserción, que se conforma por el ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar. Estos tejidos brindan apoyo y soporte a los dientes. La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta los tejidos de soporte y protección del diente como son la encía, el ligamento periodontal y el hueso alveolar, resultado del aumento en la proporción de las especies que forman parte de la placa dentobacteriana (Carranza 2010; Lindhe 2009).

Las enfermedades periodontales son infección endógenas mixtas de los tejidos de soporte de los dientes, es decir, que más de una especie bacteriana contribuye al desarrollo de la enfermedad y dichas especies son microorganismos pertenecientes a la microbiota comensal (Grenier 1985), que colonizan la superficie dentaria del margen gingival y que llevan a la destrucción progresiva de los tejidos de soporte del periodonto (Carranza 2010). Estas enfermedades se caracterizan por desafíos bacterianos que pueden instigar respuestas inmunológicas destructivas en el huésped que conducen a la pérdida de hueso y con ello a la posible pérdida de los órganos dentales (Irfan 2001). El grado de patogenicidad de la placa dentobacteriana se ve influenciado principalmente por la

presencia y el aumento en número y proporción de bacterias consideradas como periodontopatógenas y la disminución en la proporción de especies compatibles con salud periodontal (Moore 1994, Socransky 2005, Ximénez 2006). Además de la alta predisposición por factores de riesgo que influyen en el curso y severidad de la enfermedad (Shah 2010, Neiders 1989; Kornman 1998; Bergstrom 1987; Seppala 1993).

Son dos los cuadros patológicos principales que las caracterizan a las enfermedades periodontales, la gingivitis y la periodontitis. En la mayoría de los casos el estadio inicial es la gingivitis que es el resultado de la acumulación de microorganismos y sus productos, ante los cuales se inicia una respuesta inflamatoria sustancial que puede persistir durante años sin destrucción del ligamento periodontal o evidencia de pérdida ósea (Lindhe 2009).

Existen muchas clasificaciones sobre las diferentes manifestaciones clínicas de las enfermedades de los tejidos periodontales en las que se analiza que esta puede ser de aparición temprana, de aparición en edad adulta, de forma necrosante y que algunas formas son refractarias a la terapia convencional. En 1999 en el International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions (Taller Internacional para la clasificación de enfermedades periodontales y estados periodontales), organizado por la American Academy of Periodontology (AAP), se concluyó basándose en datos clínicos y científicos actuales que las diferentes formas de enfermedades periodontales y se incluyó una sección sobre enfermedades gingivales y lesiones no existentes en la clasificación de

1989. De acuerdo con esta clasificación de 1999 se describen dos tipos de enfermedades gingivales:

- Inducidas por la placa dentobacteriana. La interacción placa-huésped se modifica mediante los efectos de factores locales y sistémicos, medicamentos y malnutrición, que influyen en la gravedad y duración de la respuesta.
- No inducidas por la placa dentobacteriana. Estas son raras manifestaciones bucales de enfermedades gingivales de origen bacteriano, de origen viral, de origen fúngico, lesiones gingivales de origen genético, manifestaciones gingivales de condiciones sistémicas, lesiones traumáticas, reacciones a cuerpos extraños y otras no especificadas.

Según la clasificación de 1999 las enfermedades periodontales se agrupan de la siguiente manera:

1. Periodontitis crónica  
Localizada y Generalizada
2. Periodontitis agresiva  
Localizada y Generalizada
3. Periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas  
Asociada a desórdenes hematológicos  
Asociada a desórdenes genéticos  
Otros no especificados

4. Enfermedades periodontales necrotizantes

Gingivitis ulcerativa necrosante (GUN)

Periodontitis ulcerativa necrosante (PUN)

5. Abscesos periodontales

Absceso gingival

Absceso periodontal

Absceso pericoronario

6. Periodontitis asociada a lesiones endodónticas

Lesión endodóntica-periodontal

Lesión periodontal-endodóntica

Lesión combinada

7. Malformaciones y lesiones congénitas o adquiridas.

La forma más predominante de las enfermedades periodontales en la edad adulta es la periodontitis crónica, que puede ser caracterizado por la extensión (números de sitios afectados) y severidad (grado de pérdida de inserción clínica) (Flemmig 1999). No existe una edad determinada en la que sea más probable el comienzo de la enfermedad, pero es evidente que la periodontitis crónica puede considerarse, en su mayor parte, una enfermedad de la etapa media de la vida, debido a que la mayoría de los pacientes se encuentran en la década de los cuarenta o cincuenta (Flemming 1999).

## **PERIODONTITIS CRÓNICA**

### **Etiología**

La periodontitis crónica, antes conocida como “periodontitis en el adulto” o “periodontitis crónica en adulto”, es la forma de periodontitis más prevalente (Carranza 2010). Se ha definido como “una enfermedad infecciosa que causa inflamación dentro de los tejidos de soporte dental, pérdida progresiva de la inserción y pérdida ósea” (Fleming año). Se considera que la periodontitis crónica comienza como gingivitis inducida por placa, lesión reversible que si no se trata puede evolucionar hacia la periodontitis crónica. Las lesiones asociadas a la periodontitis crónica incluyen pérdida de inserción y hueso y se consideran irreversible (Lindhe 2009). El índice de progreso de la enfermedad suele ser lento pero puede modificarse por medio de factores sistémicos o ambientales y conductuales, la aparición de la periodontitis crónica puede darse en cualquier momento y los primeros signos pueden detectarse durante la adolescencia en presencia de acumulación crónica de placa y cálculos. Sin embargo, debido a su índice de progresión lento la periodontitis crónica suele volverse clínicamente significativa a mitad de la tercera década de la vida o más adelante (Carranza 2010).

Se cree que el agente inflamatorio penetra a los tejidos subyacentes a través del surco gingival. Esto puede suceder a través de los espacios intercelulares del epitelio crevicular. En la inflamación gingival temprana las fibras colágenas ubicadas en la base de la adherencia gingival sufren una transformación (Higashida 2000). En muchos casos, la

gingivitis puede progresar a periodontitis si el proceso inflamatorio persiste (Soskolne 2001). Dando como resultado una separación final de las fibras colágena de la superficie radicular. Al mismo tiempo hay una proliferación del grupo de células más apicales, y la adherencia epitelial migra apicalmente, este crecimiento apical de la adherencia gingival forma la llamada bolsa periodontal (Higashida 2000). A medida que continúa el proceso se pueden observar signos de inflamación, tales como infiltrado leucocitario crónico, proliferación de vasos sanguíneos en el corion de la encía. Este segundo estadio, más avanzado de la enfermedad periodontal, se caracteriza por una ulceración del epitelio crevicular y la formación de una bolsa periodontal conocido como periodontitis. Cuando el proceso avanza, la bolsa se profundiza por la migración apical de la adherencia epitelial y la separación de su porción más coronaria del diente, existe exudado inflamatorio alrededor y dentro de los haces de fibra que ocasionan la degeneración de las células y junto con esta se produce la desintegración de las fibras colágenas, que son reemplazadas por una masa necrótica amorfa. El exudado inflamatorio se extiende siguiendo las vías preexistentes provistas por los espacios entre los haces de fibras y el tejido conectivo que rodea a los vasos sanguíneos y linfáticos. A través de estas vías de infiltración alcanza al periostio del alveolo y también a los espacios medulares de este (Higashida 2000). Esto se observa clínicamente con destrucción tisular, formación periodontal de bolsas, pérdida clínicamente detectable de inserción y pérdida ósea en grados variables dependiendo del progreso de la enfermedad (Kinane 2001, Lindhe 2009). Con frecuencia esto se acompaña de recesión en la encía marginal junto con la pérdida de inserción, enmascarando el progreso de la



enfermedad si las medidas de la profundidad de la bolsa se toman sin considerar los niveles los niveles clínicos de inserción (Carranza 2010).

## **FACTORES DE PREDISPOSICIÓN ENDÓGENOS PARA PERIODONTITIS**

### **Microbiológicos**

La colonización de la cavidad bucal empieza en el momento del nacimiento. Horas después, la cavidad bucal estéril se coloniza con una pequeña cantidad de bacterias, sobre todo facultativas y aeróbicas (Socransky 2002). En casi dos semanas se establece una microbiota casi madura en las vísceras del recién nacido. Después de los 2 años se forma toda la flora microbiana humana por medio de una acumulación compleja de casi  $10^{14}$  microorganismos que abarcan más de 400 tipos diferentes de bacterias, entre las cuales se encuentran *Staphylococcus* sp. aerobios, diplococos Gram negativos, difteroides y ocasionalmente *Lactobacillus* sp. (Moore 1987; Jawetz 2009; Savage 2009). Esta microbiota vive en armonía con el huésped, sin embargo cuando existe mayor patogenicidad y menor respuesta del huésped, se puede presentar una enfermedad (Carranza 2010).

Al comenzar la dentición de un individuo, es cuando se establece la colonización de espiroquetas anaerobias, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, especies de *Rothia* y *Capnocytophaga*, así como algunos vibriones anaerobios y *Lactobacillus*. Después de la etapa de la erupción dental, se establece un ecosistema compuesto por más de 700 especies bacterianas, que interactúan entre ellas y con el hospedero (Paster 2001;

Kolenbrander 2000; HOMD 2014). Casi todas las bacterias bucales son comensales y benéficas (Carranza 2010). El conjunto de interacciones bacterianas se dan a partir de la formación de una biopelícula adherida a las superficies de la cavidad oral. Una de las características más importantes de dichas estructuras es la coagregación bacteriana, en la que se unen especies bacterianas y permanecen organizadas (Foster 2003). En los adultos se encuentran especies de actinomicosis, en amígdalas y encías (Jawetz 2009; Savage 2009).

Cuando interactúan las bacterias suspendidas y las bacterias adheridas a la biopelícula se le denomina coagregación y dicha organización les permite vivir en una especie de comunidad donde existen especies bacterianas que producen factores de crecimiento que requieren otras bacterias y así dependen unas de otras para sobrevivir (Socransky 1998; Socransky 2005). Las comunidades de la placa dentobacteriana están compuestas de numerosos y distintos tipos de bacterias yuxtapuestas en la superficie del diente (Kolenbrander 2000).

La microbiota subgingival se puede representar por medio de los complejos bacterianos (figura 2). Estos son una muestra clara de las asociaciones entre especies bacterianas que colonizan la placa dentobacteriana subgingival (Socransky 1998; Socransky 2005). Los complejos bacterianos se organizan de la siguiente forma:

- Complejo azul: especies de *Actinomyces*
- Complejo amarillo: *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus intermedius*,  
*Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis*

- Complejo morado: *Actinomyces odontolyticus* y *Veillonella parvula*
- Complejo verde: *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga ochracea*, *Capnocytophaga sputigena*, *Corynebacterium matruchotii*
- Complejo naranja: *Campylobacter gracilis*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium periodonticum*, *Parvimonas micra*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus constellatus*, *Eubacterium nodatum*
- Complejo rojo: *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*

El complejo azul y amarillo corresponden a especies colonizadoras tempranas o compatibles con salud periodontal (Socransky 1998. 2005), *Streptococcus* y *Actinomyces* son los géneros predominantes de la placa dentobacteriana y son colonizadores iniciales de la superficie dental y la interacción entre ellos y su sustrato ayuda a estabilizar la biopelícula y son llamadas así ya que son encontrados en la cavidad bucal bajo condiciones de salud (Kolenbrander 2000, Lindhe 2009).

Se ha demostrado que los perfiles microbiológicos subgingivales entre los individuos pueden variar dependiendo la zona geográfica (Haffajee 2004). Por ejemplo, podría interpretarse en el sentido de que la población de México es mucho más semejante a la brasileña, por los resultados en elevadas proporciones de especies patógenas del complejo

rojo identificadas por medio de la técnica de Checkerboard (Colombo 2002). Podría darse por hecho que al ser poblaciones residentes del mismo continente, tendrían una microbiota similar entre ellas. Sin embargo, estudios de la descripción en la microbiota subgingival en una población de Indígenas de Centroamérica, utilizando la misma técnica, reporta hallazgos microbiológicos con una prevalencia de especies patógenas como *P. gingivalis* (31%), *T. forsythia* (11%) y *T. denticola* (2%) (Dowsett 2002), prevalencias significativamente más bajas que las reportadas en las poblaciones Mexicana y Brasileña (Almaguer 2005). A pesar de los cambios en la microbiota entre poblaciones, y los determinantes de la microflora para cada individuo, se ha descrito la microbiota subgingival de sujetos Mexicanos sanos y con enfermedad periodontal sin compromiso sistémico, con perfiles similares a los de otras poblaciones, en el cual han demostrado que las especies bacterianas compatibles con la salud periodontal incluyen especies de los géneros *Actinomyces*, *Streptococcus* y *Veillonella*, mientras que especies de los géneros *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Treponema* y *Tannerella* fueron detectadas en mayor proporción en sujetos con periodontitis crónica (PCG) y periodontitis agresiva generalizadas (PAG) que en sujetos periodontalmente sanos, y se demostró que no existían diferencias microbiológicas significativas entre sujetos con PCG y PAG (Ximenez-Fyvie 2006a, Ximenez-Fyvie 2006b).

## **Genéticos**

Los estudios de las variaciones hereditarias del sistema inmune en humanos son muy complejos. El fenotipo observado es frecuentemente el resultado de múltiples

influencias genéticas y ambientales. Esto se observa especialmente en la respuesta del hospedador frente a bacterias Gram negativas y lipopolisacáridos, en la cual diferentes factores celulares y moleculares juegan un papel importante. Numerosos estudios demuestran cada vez con más frecuencia, la existencia de determinadas variaciones polimórficas genéticas para factores inmuno-inflamatorios. Estos afectan tanto la respuesta cuantitativa (estructurales de los genes) como la cualitativa inmunológica del hospedador (polimorfismos regulatorios) (Rioboo 2005).

Existe una asociación evidente entre la periodontitis y una variación genética en el gen que codifica la Interleucina 1 (IL-1) sugiriendo que el 30% de adultos con periodontitis tiene éste genotipo. Aquellos pacientes positivos para la IL-1 (IL-1- $\alpha$  /IL- 1 $\beta$ ) presentarían elevadas posibilidades de desarrollar periodontitis agresivas (Kornman 1998). Por otro lado, estos resultados han sido contradictorios para la población Mexicana, dónde se ya se ha determinado un perfil de variaciones polimórficas (que incluye un gran número de citocinas proinflamatorias) relacionadas con tipos específicos de periodontitis agresiva, y no así para periodontitis crónica (García-Lee 2009).

La IL-1 y el TNF desempeñan papeles importantes en la patogenia de la periodontitis. Citocinas como IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ , son mediadores inmunológicos con propiedades proinflamatorias. IL-1 y TNF- $\alpha$  son potentes estimuladores de la reabsorción ósea y pueden regular la proliferación de fibroblastos tanto de origen gingival como del ligamento periodontal, ya que una hiperproducción de dichas citocinas ocasionada por la infección de

los patógenos periodontales puede ser uno de los mecanismos de la destrucción de los tejidos periodontales. Los pacientes con periodontitis tienen aumentados los niveles de IL-1 y TNF- $\alpha$  en el líquido gingival crevicular y estas citocinas se encuentran en niveles más altos en los tejidos periodontales inflamados que en sanos (Rioboo 2005; Lindhe 2009). Los estudios más reciente proponen que las variaciones polimórficas en los genes del grupo IL1 y en el gen TNF- $\alpha$  podrían predisponer a las personas a tener niveles elevados de las proteínas IL-1 y el TNF- $\alpha$  (Lindhe 2009). Otras de las variaciones polimórficas que se han observado, son para IL 10, asociado con periodontitis crónica o agresiva (Rioboo 2005; Lindhe 2008).

Por otro lado, las prostaglandinas del grupo E2, son potentes mediadores inducidos en la respuesta ante diferentes estímulos inmuno-inflamatorios (citocinas, factores de crecimiento y LPS bacterianos), éstas han sido implicadas en periodontitis del adulto así como en periodontitis de aparición temprana como mediadoras de la destrucción de dichas periodontitis (Rioboo 2005).

Los leucocitos de la línea mieloide y linfoide expresan receptores (Fc $\gamma$ R) para la región constante (Fc) de las moléculas de inmunoglobulina G. El Fc $\gamma$ R se encuentra en una amplia variedad de células inmunitarias dentro de los tejidos periodontales y probablemente desempeñen un papel en la patogenia de la periodontitis como puente entre las partes celular y humoral del sistema inmunitario. Cuando una o varias de las funciones mediadas por Fc $\gamma$ R de los leucocitos son afectadas o exageradas a causa de las

variaciones polimórficas en los genes de FcγR, existe la posibilidad de que sean afectadas la susceptibilidad a la periodontitis y la gravedad de la enfermedad (Lindhe 2009).

La primera línea de defensa contra enfermedades infecciosas se da mediante la respuesta inmunitaria. El sistema inmunitario innato reconoce patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP) que están expresados en los microorganismos pero no en las células huésped. Los receptores extracelulares e intracelulares, como CD14, CARD15 y los receptores del tipo “toll” (TLR) reconocen los PAMP de las bacterias Gram positivas y Gram negativas y median la producción de citocinas necesarias para el desarrollo ulterior de la respuesta inmunitaria efectiva (Lindhe 2009). El resultado de la destrucción del hueso alveolar en la periodontitis, justifica la investigación de mediadores en metabolismo de líneas celulares óseas, mismas que desempeñan un papel en la fisiopatología de la periodontitis. Por ello se ha sugerido que el polimorfismo del gen VDR (receptor de calcitriol) del receptor de la vitamina D podría estar asociado con pérdida del hueso alveolar y el desarrollo del tipo de periodontitis agresiva (Gwin 1999). Los mediadores de la homeostasis de los huesos están vinculados con factores que afectan la densidad mineral del mismo y que han sido relacionados con trastornos del metabolismo óseo, como la osteoporosis y la artritis. La vitamina D y su receptor, además de mediar el metabolismo óseo, desempeña un papel en la fagocitosis por los monocitos y afectan la diferenciación de estas células (Lindhe 2009).

Como hemos visto, numerosos polimorfismos han sido y continúan siendo investigados como factores de riesgo para la susceptibilidad a la enfermedad periodontal. Entre ellos, el fenotipo HLA (Human Leukocyte Antigen), ha sido investigado como posible factor de resistencia, ha sido asociado fundamentalmente con la periodontitis agresiva y de evolución rápida e incluso con la periodontitis del adulto (Rioboo 2005). Se ha encontrado una relación del antígeno HLA-A9 así como el HLA-A28, Bw15, Bw35 y DQw1 que sugieren que la presencia de estos, aumenta la susceptibilidad para las periodontitis agresivas (HLA-A9,-A28,-Bw15) y crónicas (HLA-A9,-A28). Por otro lado, los antígenos HLA se han asociado con la resistencia a determinadas periodontitis agresivas (HLA-A2) y crónicas (HLA-A10,-B5.-A28). Autores como Shapira, (1994) concluyen además que determinados antígenos HLA están asociados a una forma localizada de la periodontitis agresiva (HLA A9 y B15) pero no a las formas generalizadas y que ambas son enfermedades diferentes bajo un diferente control genético (Rioboo 2005).

En la figura 3, se puede observar un esquema publicado por Hart y Kornman y basado en lo mencionado anteriormente, resume la influencia de determinados factores genéticos en la periodontitis y su potencial biológico en la respuesta de individuos en presencia de factores de predisposición genética (Kornman 1998).

### **Inmunológicos**

Las respuestas inflamatorias en las enfermedades periodontales son inducidas por microorganismos de la placa dental, que contribuyen a la destrucción de tejido y la pérdida



ósea, derivada de la respuesta del sistema inmunológico del mismo individuo (Carranza 2010). Las enfermedades periodontales tienen respuestas que sugieren la influencia de la regulación del huésped. Una de las respuestas son las actividades antimicrobianas por parte de las células inflamatorias agudas (neutrófilos) y las actividades de adaptación por medio de monocitos/macrófagos y linfocitos. Las respuestas de adaptación incluyen las alteraciones epiteliales, la angiogénesis, la remodelación episódica de los tejidos conectivos blandos y duros subyacentes y las respuestas inmunes específicas del antígeno (Carranza 2010).

Page y colaboradores, describieron secuencialmente el papel del sistema inmunitario en la patogénesis periodontal y las lesiones celulares que ocurren durante el desarrollo de la inflamación gingival, y enumeraron varias etapas: 1. lesión inicial, aparece en los primeros cuatro días y básicamente ocurre el desarrollo de edema y eritema, que son signos de cambios vasculares en el endotelio y una respuesta inmune es dominada por neutrófilos polimorfonucleares (PMN) (Botero 2009, Carranza 2010). La activación del complemento, como respuesta a la infección bacteriana lleva a la generación de anafilatoxinas C3a y C5a derivado del complemento. Las anafilatoxinas son sustancias que estimulan cambios vasculares indirectamente produciendo desgranulación de leucocitos residentes y mastocitos. Los mastocitos desgranulados aumentan dentro del tejido conectivo gingival conforme aumenta la inflamación gingival. Los mastocitos transcriben constitutivamente el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), transformando el factor de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), la interleucina-4 (IL-4) y la interleucina-6 (IL-6); cuando se

estimulan, inducen la transcripción de citocinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6, interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) entre otros (Metcalfe 1992). La estimulación de las células endoteliales por parte del C5a, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y el lipopolisacárido bacteriano (LPS) tiene como resultado la expresión de selectinas en la superficie luminal de las células endoteliales y libera quimiocinas de las células endoteliales. Estos factores son centrales en la migración transendotelial de los leucocitos, que produce el movimiento de los leucocitos hacia los tejidos locales (figura 4) (Carranza 2010).

2. Lesión establecida, después de siete a catorce días con signos claros de gingivitis y con abundantes linfocitos B y linfocitos T CD4 (Botero 2009). Las células inflamatorias agudas (neutrófilos) protegen los tejidos locales al controlar la microbiota periodontal actuando como células antimicrobianas dentro del surco gingival y el epitelio de unión, por medio de la fagocitosis y la eliminación, y contribuyen a cambios locales en el tejido, al liberar enzimas de degradación tisular (Carranza 2010). El TNF- $\alpha$  juega un papel importante en el desarrollo de la inflamación al estimular la liberación de citocinas (IL-1 $\beta$ ) de los neutrófilos (Price 1994). La opsonización se refiere al recubrimiento de partículas, en este caso las bacterias, con proteínas del huésped que facilitan la fagocitosis (figura 5). Las bacterias están recubiertas con un anticuerpo específico, que se fija al complemento y produce el depósito de C3b en la superficie que se reconoce por medio del receptor de neutrófilos CR3 cuando se convierte a la iC3b. Cuando la célula bacteriana se une al neutrófilo, la fagocitosis atrapa la célula bacteriana en la estructura delimitada como fagosoma. Cuando la bacteria está dentro del fagosoma y fagolisosoma pueden ser eliminadas por mecanismos oxidativos y no oxidativos (Carranza 2010). Si bien la mayoría

de sujetos en salud clínica presentan un ligero grado de inflamación clínica (o subclínica), esta puede evolucionar a una lesión “progresiva”. Pero si el balance entre la respuesta inmune y la acumulación de bacterias se pierde, el proceso inflamatorio puede continuar y hacerse más complejo (Botero 2009); y 3. Lesión avanzada, después de veintiuno a veintisiete días existen cambios clínicos evidentes. Las células inflamatorias crónicas, los macrófagos y los linfocitos, protegen a todo el huésped desde el interior de los tejidos conectivos subyacentes y hacen todo lo necesario para evitar que la infección local se vuelva sistémica y amenace la vida, incluyendo el sacrificio de tejidos locales, iniciándose la formación de la bolsa periodontal y pérdida ósea (figura 6) (Carranza 2010; Botero 2009).

Una lesión periodontal presenta altos números de plasmocitos y aun así la enfermedad prevalece sin ser capaz el organismo de controlar el agente infeccioso. En estudios experimentales, se ha observado incapacidad para generar memoria inmunológica, producción de proteasas que degradan los anticuerpos y que los determinantes antigénicos no inducen maduración y cambio de isotipo de los anticuerpos (Gregory 1992; Whitney 1992; Lopatin 1992; Mooney 1994; Podmore 2001). Adicionalmente, la interacción célula-célula de linfocitos B con linfocitos T CD4, es fundamental para producir anticuerpos de gran especificidad. Por tanto la polarización hacia una respuesta Th1 (inducen respuesta inmune celular) o Th2 (linfocitos favorecen las respuestas humorales) puede ser determinante para el desarrollo de una lesión periodontal avanzada. De esta forma, un paciente con periodontitis puede tener grandes cantidades de linfocitos B productores de anticuerpos, solo que estos no brindan protección ni

neutralización del agente infeccioso, ocurre pérdida de inserción (Botero 2009). Existen diversos eventos celulares y moleculares que determinan que ocurra pérdida de inserción. Cuando la respuesta inmune no es capaz de eliminar el agente infeccioso, el proceso inflamatorio se vuelve crónico. Con esto, la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) continúa por largos períodos de tiempo y pasando desapercibida por el sujeto. Esto genera un gradiente progresivo que se distribuye inicialmente en el tejido conectivo subyacente al epitelio de unión y luego progresa hacia apical hasta la inserción de tejido conectivo y hueso alveolar. A medida que siguen llegando células como monocitos y linfocitos T CD4, se van estableciendo en estas zonas. Los monocitos, macrófagos y fibroblastos gingivales son estimulados por estas citocinas para producir aún más IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$ . Por otra parte, los linfocitos T CD4 expresan y producen RANK-L (Vernal 2006), una citocina determinante en la activación de osteoclastos junto con IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$ . Pero los monocitos y macrófagos no solo producen citocinas, también producen metaloproteinasas MMP-2, MMP-3 y MMP-9, mientras que los fibroblastos gingivales producen principalmente MMP-1 (Sorsa 2004). Estas enzimas y otras, producidas dentro del tejido conectivo por las células inflamatorias, permiten la degradación de las fibras colágenas y por ende, la inserción de tejido conectivo (Sorsa 2003) De forma paralela, se está produciendo localmente en la zona cercana a la cresta ósea, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  y RANK-L (Ericsson 1987).

Adicionalmente se ha reportado que los linfocitos B pueden ser una fuente importante de IL-1 $\beta$  (Botero 2009) Esta cascada de mediadores moleculares favorece la

activación de osteoclastos y permite la pérdida ósea. Al quedar sin soporte periodontal, el epitelio de unión migra de forma patológica en sentido apical, presentándose clínicamente como la bolsa periodontal. El epitelio de unión, que antes servía de mecanismo de defensa, ahora se encuentra ulcerado y con poca resistencia a la penetración de factores de virulencia y en menor frecuencia, microorganismos hacia el tejido conectivo. En esta secuencia la enfermedad periodontal representa una respuesta bien regulada a una infección bacteriana prolongada, dirigida por las células del sistema inmunitario del huésped (Figura 4) (Carranza 2010). En un humano este proceso toma tiempo, meses y años, ya que se expresa la naturaleza cíclica de la enfermedad y esto a su vez se relaciona con otros factores que pueden hacer que se modifique la respuesta inflamatoria (Botero 2009). Mientras que las células inflamatorias crónicas, los linfocitos y monocitos dirigen la respuesta de adaptación del tejido conectivo relacionado con la infección periodontal, reparación y cicatrización periodontal. Otra de sus funciones es ayudar a los neutrófilos en el control de la infección bacteriana, formando anticuerpos opsonicos específicos (Carranza 2010).

## **DIABETES**

### **Definición, generalidades y clasificación**

Etimológicamente la palabra diabetes proviene del latín *diabetes*. Este término fue acuñado por el filósofo griego Arateus de Cappadocia para referirse a la enfermedad caracterizada por la eliminación de grandes cantidades de orina, empieza a usarse en el

siglo I en el sentido etimológico de paso, haciendo referencia al paso de la orina. La palabra Mellitus (griego *mel*, miel) fue agregada cuando Thomas Willis médico inglés en 1675 notó que la orina de un paciente diabético tenía sabor dulce.

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de enfermedades o trastornos metabólicos caracterizados por la aparición de hiperglucemia secundaria a factores como pueden ser la deficiencia de la secreción de la insulina, decremento del consumo de glucosa o aumento de la producción de esta. Además de la alteración del metabolismo de carbohidratos. También se involucra el metabolismo proteico y lipídico (Harrison 2009).

La enfermedad se caracteriza por una concentración de glucosa en el plasma (en ayuno) mayor que el límite superior de referencia (60-110mg/dl) (Gaw 2001). Para determinar si un paciente presenta diabetes latente o diabetes declarada, los profesionales de la salud realizan una prueba de glucosa en el plasma en ayunas (GPA) o una prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG). Con cualquiera de esas dos pruebas, puede diagnosticarse diabetes mellitus. La American Diabetes Association (ADA) recomienda la prueba de GPA porque es más económica, rápida y fácil de realizar. Si en la prueba de GPA se detecta un nivel de glucosa en la sangre en ayunas entre 100 y 125 mg/dl, significa que la persona tiene diabetes latente. Una persona con un nivel de glucosa en la sangre en ayunas de 126 mg/dl o superior padece diabetes. Otro tipo de análisis importante para llevar un adecuado control de glucemia es el de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), también conocida como hemoglobina glicosilada o glicada, glucohemoglobina o HbA1, describe una serie de

componentes estables minoritarios de la hemoglobina que se forman lentamente y sin intervención enzimática, a partir de la hemoglobina y la glucosa. La velocidad de formación de la HbA1c es directamente proporcional a la concentración ambiente de glucosa el cual refleja de una forma exacta la glucemia en los 2-3 meses anteriores al análisis y predice el riesgo del desarrollo de muchas de las complicaciones crónicas de la diabetes. Niveles superiores al 6.5% conllevan a cierto riesgo para el individuo de sufrir complicaciones cardiovasculares. Si la cifra rebasa el 7.5% existe también peligro de problemas microvasculares, como nefropatías, retinopatía o pie diabético. La ADA dice que los niveles de hemoglobina glicosilada lo más próximos a la normalidad se encuentran entre el 6.5 y el 7% (Harrison 2009; Soskolne 2001).

La DM se clasifica en base al proceso patógeno que culmina en hiperglucemia, en contraste con criterios previos como edad de inicio o tipo de tratamiento. Las categorías son:

- **Tipo 1 (DMT1)**, enfermedad autoinmune en la que el propio sistema inmune del cuerpo ataca el páncreas destruyendo las células  $\beta$  y habitualmente provoca déficit absoluto de insulina, haciéndola incapaz de producir insulina, encontramos dos tipos: Inmunitaria e Idiopática.
- **Tipo 2 (DMT2)**, esta puede variar entre una resistencia a la insulina predominante con déficit relativo de insulina y un defecto secretor de insulina predominante con resistencia a la insulina.

- **Otros**, tipos específicos de DM, incluyen defectos genéticos específicos en la secreción o acción de la insulina, alteraciones metabólicas que trastornan la secreción de insulina, trastornos mitocondriales y un sinnúmero de situaciones que alteran la tolerancia a la glucosa, también es resultado de enfermedad del páncreas exocrino cuando se destruye gran parte de los islotes pancreáticos. Las hormonas que antagonizan la acción de la insulina pueden producir DM, por este motivo es a menudo una manifestación de ciertas endocrinopatías, como acromegalia y síndrome de Cushing.
- **Diabetes gestacional (GDM)**, se desarrolla durante el embarazo por primera vez intolerancia a la glucosa. La resistencia a la insulina se relaciona con alteraciones metabólicas ya que al final del embarazo aumentan las necesidades de insulina provocando hiperglucemia o intolerancia a la glucosa.

## **DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Solía llamarse diabetes no insulino dependiente o diabetes del adulto. Representa entre el 90% y 95% de los casos diagnosticados de DM en la población adulta (IDF 2012). Se caracteriza por la resistencia, secreción anormal de insulina y un aumento en la producción de glucosa son aspectos centrales del desarrollo de DMT2. Las causas se atribuyen a una interacción entre factores genéticos y metabólicos diversos en la acción secreción o ambas funciones de la insulina, originan el fenotipo común de hiperglucemia (Harrison 2009).



La insulina, proteína sintetizada en las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas, es la principal hormona que afecta la concentración de glucosa en el plasma. Dicha hormona, actúa a través de receptores de membrana los cuales le ayudan a llevar a cabo la translocación de los transportadores de glucosa (GLUT 4), su apertura y por lo tanto la entrada de glucosa a sus principales tejidos diana que son el hígado, los músculos y el tejido adiposo (Gaw 2001). En las fases tempranas del trastorno, la tolerancia a la glucosa permanece normal, las células  $\beta$  aumentan la producción de insulina y finalmente fracasan ante el hiperinsulinismo apareciendo DM con hiperglucemia en sangre. La DMT2 puede permanecer latente y manifestarse con un suceso ambiental o genético como obesidad (Harrison 2009).

### **Signos y síntomas**

Los signos y síntomas que son clásicos en la DMT2, son polifagia, poliuria, polidipsia, en ocasiones pueden encontrarse ausentes en el diagnóstico. Algunos sujetos con DMT2 pueden presentar hedor a manzana fermentada, Infecciones frecuentes, visión borrosa, cortes o moretones que tardan en sanar, hormigueo o entumecimiento en las manos o los pies, infecciones recurrentes de la piel, encías o vejiga. El descenso acelerado de peso es característico en dicha patología (Ship 1999) A menudo las personas con diabetes tipo 2 no tienen síntomas (American Diabetes Association 2014). Entre las complicaciones agudas de la DM encontramos a la hipoglucemia o hiperglucemia (acompañada de confusión mental, vértigos, temblores) y el estado hiperosmolar hiperglucémico no cetónico es la principal complicación aguda causada por un déficit relativo o absoluto de insulina y el aporte

insuficiente de líquidos, sus principales características clínicas son: poliuria, hipotensión ortostática, alteración del estado mental con letargo, convulsiones y respiración de Kussmaul. Se puede desencadenar por sepsis, neumonía o infecciones graves (Harrison 2009). Entre las complicaciones crónicas de la DMT2 que pueden afectar a los sistemas orgánicos, se dividen en vasculares y no vasculares (Tabla 1). Los cambios degenerativos en vasos y nervios son muy comunes: neuropatía periférica, retinopatía (visión borrosa), hiperlipidemia y neuropatías. Son muy comunes también las infecciones de microorganismos oportunistas como en el caso de candidiasis oral y vaginal. Los sujetos con DMT2 pueden presentar debilidad y pérdida de tonicidad muscular, letargia y crónica o nula regeneración de heridas (Loë 1993). Murrah establece que las manifestaciones bucales más frecuentes en los pacientes diabéticos con pobre control son: caries dental, alteraciones del gusto, xerostomía, cicatrización prolongada y lesiones de la mucosa oral, como queilitis angular, candidiasis, estomatitis subprótesis, herpes simple recurrente y aftas menores. Todas ellas son causadas por el estado inmunocomprometido propio de la diabetes, y la reducción del flujo salival debido al uso de los hipoglucemiantes orales. La manifestación más prevalente en DMT2 es la enfermedad periodontal. La literatura sugiere que esta enfermedad puede aumentar el riesgo de experimentar pobre control metabólico en DMT2 como cualquier infección crónica (Murrah 1985).

### **Periodontitis en DMT2**

La alta recurrencia de infecciones en DMT2, es provocada por una alteración de la inmunidad celular y de la función fagocitaria, así como disminución de la vascularización

secundaria a la cronicidad de la hiperglucemia entre otras. La periodontitis crónica tiene el potencial de exacerbar la resistencia a la insulina y un mal control de glucosa en sangre, mientras que el tratamiento periodontal podría disminuir la inflamación local del tejido y la resistencia insulínica, por lo tanto la periodontitis puede representar un riesgo de control para diabetes si no es tratada simultánea y adecuadamente (Genco 2005).

En cuanto al efecto en la destrucción y reparación ósea, algunos autores sugieren en sus estudios (Kumar 2006), la relación de la diabetes mellitus con el metabolismo anormal de la colágena como un posible mecanismo involucrado en el desarrollo y la progresión de la periodontitis (Santos 2010).

La mayoría de las complicaciones de la diabetes son resultado de la cronicidad de la hiperglucemia que provoca un desequilibrio osmótico celular, éste desequilibrio entre líquido y concentración de solutos intra y extracelulares produce alteraciones celulares que llevan a la alteración funcional de las mismas.

## FACTORES DE PREDISPOSICIÓN ENDÓGENOS PARA DIABETES TIPO 2

### *Microbiológicos*

En la actualidad existe sólo información limitada que describa los factores microbiológicos que predisponen a la enfermedad periodontal en sujetos con DMT2 a diferencia de los estudios microbiológicos realizados en DMT1. Por mucho tiempo se había establecido que la composición de la microflora periodontal de sujetos con DMT2 era similar a la encontrada en sujetos con periodontitis crónica sin compromiso sistémico, esto siempre y cuando, el control metabólico de los sujetos diabéticos se mantuviera adecuado (Zambon 1988; Novaes 1997). Sin embargo, estudios microbiológicos recientes, indican que la microbiota de individuos con DMT2 y periodontitis crónica, no presenta el perfil de prevalencia en especies periodontopatógenas, así como se describe en diversas poblaciones incluyendo la Mexicana (Haffagee 2004; Ximenez-Fyvie 2006a, Ximenez-Fyvie 2006b).

Desde 1988 Zambon y col, analizaron aislados de placa dentobacteriana subgingival de sujetos con periodontitis severa sin compromiso sistémico y sujetos diabéticos no insulino dependientes (NIDDM), ambos grupos mostraron alta prevalencia y proporción de especies como *P. gingivalis* y *P. intermedia* (Zambon 1988). Novaes Junior y col., no encontraron diferencias significativas al comparar muestras de placa dentobacteriana subgingival, de sujetos NIDDM con un adecuado control metabólico y sujetos sin compromiso sistémico. En éste estudio confirman la importancia etiológica de *P. gingivalis*

y enfatizan la posible participación de *T. forsythia* y *T. denticola* como agentes etiológicos de la enfermedad periodontal en sujetos NIDDM con pobre control metabólico (Novaes 1997). Tervonnen y col. analizaron prevalencia de cinco especies periodontopatógenas de la placa dentobacteriana subgingival de sujetos con DMT2, con control metabólico variable, las prevalencias más altas encontradas fueron en *P. gingivalis* (28%) y *F. nucleatum* (21%). Por estos resultados reportaron no haber encontrado relación con el pobre control metabólico y la prevalencia de alguna especie en particular (Tervonen 1994). Collin y col. en 1998, reportaron no haber encontrado diferencias en la detección de *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* y *T. forsythia*, entre sujetos NIDDM y sujetos no diabéticos con periodontitis crónica (Collin 1998). En otro estudio similar, se presentó una alta prevalencia de *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* y *E. corrodens* en DMT2 (Yuan 2001). Estudios más recientes, empiezan a reportar las primeras diferencias subgingivales entre sujetos no DMT2 y DMT2, ellos reportaron a especies de *Capnocytophaga* tales como *C. ochracea* y *C. granulosa*, como patógenos predominantes en la placa dentobacteriana subgingival en sujetos con DMT2 (Ciantar 2005). Sin embargo, *P. gingivalis* sigue siendo uno de los patógenos predominantes, inclusive en una población de adultos Japoneses con enfermedad periodontal y DMT2 (Ojima 2005). A pesar de resultados previos, en un estudio más reciente de Hintao y col, reportaron niveles altos de especies periodontopatógenas como *T. denticola*, *P. nigrescens*, e inclusive altos niveles de especies compatibles con la salud periodontal como *S. sanguinis*, *S. oralis* y *S. intermedius* en sujetos con DMT2, lo cual no se había encontrado en ninguno de los anteriores estudios. Sin embargo, el presente

estudio se limitó a evaluar 17 especies de sólo un sitio por paciente con  $\geq 4$ mm de profundidad de bolsa (Hintao 2007). Otro estudio sobre análisis microbiológicos e inmunológicos de enfermedad periodontal en sujetos Hispano-Americanos con DMT2 realizados por Ebersole y colaboradores, reportaron que en general son similares las especies periodontopatógenas encontradas en los sitios con periodontitis para sujetos con y sin DMT2, a pesar de que los sitios con periodontitis en DMT2 resultaron con una alta prevalencia de *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* y especies de *Campylobacter*. Lo cual corroboraron con los resultados inmunológicos dónde especies de *P. gingivalis* y *C. rectus* se encontraron más prevalentes en placa dentobacteriana subgingival de sujetos con DMT2 y periodontitis (Ebersole 2008). En estudios más recientes realizados en el 2012 por Casarin y col, se comparó la biodiversidad subgingival en bolsas periodontales profundas > 5 mm de sujetos con periodontitis crónica y la diabetes tipo 2 no controlada, y sujetos no diabéticos que presentan periodontitis crónica, se usó la clonación del gen 16S RNAr y la técnica de secuenciación, en el que se observaron diferencias significativas en la microbiota subgingival entre los sujetos diabéticos y no diabéticos, ya que en los pacientes diabéticos se presentaron porcentajes altos de clonas totales de *TM7*, *Aggregatibacter*, *Neisseria*, *Gemella*, *Eikenella*, *Selenomonas*, *Actinomyces*, *Capnocytophaga*, *Fusobacterium*, *Veillonella* y géneros *Streptococcus*, y se encontraron porcentajes bajos de *Porphyromonas*, *Filifactor*, *Eubacterium*, *Synergistetes*, *Tannerella* y géneros *Treponema* a diferencia de los individuos no diabéticos. También, se encontró la presencia de filotipos, como *F. nucleatum*, *V. parvula*, *Veillonella dispar* y *E. corrodens* significativamente frecuente en sujetos

diabéticos que en los sujetos no diabéticos (Casarin 2012). Otro estudio realizado en ese mismo año por Field y col, cuantificando los niveles de *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum* y *P. gingivalis*, en pacientes con DMT2 con y sin enfermedad periodontal crónica, en muestras de placa subgingival se observó que las especies *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum* y *P. gingivalis* se encuentran presentes en muy diferentes cantidades y proporciones en la placa subgingival, según el estado de la enfermedad periodontal. No se identificaron diferencias significativas entre la microbiota subgingival de pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con sujetos no diabéticos (Field 2012). Estudios más recientes de Mi Zhou y col, investigaron en sujetos no diabéticos con y sin periodontitis y sujetos DMT2 sin periodontitis y sujetos con DMT2 con y sin periodontitis en placa dentobacteriana subgingival mediante secuenciación de la gracción 16S DNAr de bacterias periodontales. Comparando muestras periodontalmente sanas con muestras de periodontitis se identificaron 20 especies asociadas a salud y 15 definir OTUs (operational taxonomic unit) asociados a periodontitis. En sujetos con salud periodontal, se encuentran en mayor prevalencia los géneros *Prevotella*, *Pseudomonas* y *Tannerella* y nueve OTUs fueron significativamente diferentes entre los sujetos diabéticos y no diabéticos. Además los sujetos con periodontitis, abundan filias de *Actinobacteria*, *proteobacterias* y *Bacteroidetes* y géneros de *Actinomyces* y *Aggregatibacter*, así como seis OTUs también significativamente diferentes entre diabéticos y no diabéticos. Estos últimos resultados muestran que la DMT2 podría alterar la composición bacteriana en la placa subgingival (Tabla 3) (Mi Zhou 2013), estrechamente relacionado con el estado inmunológico de estos

individuos, a pesar de que no esté bien definido un perfil microbiológico subgingival en periodontitis crónica de dichos individuos.

### ***Inmunológicos***

Existen muchos factores relacionados con el desarrollo de la resistencia a la insulina en individuos con intolerancia a la glucosa y DMT2, incluyendo la genética y las influencias ambientales, la obesidad y otras condiciones asociadas con la inflamación crónica o algún tipo de infección. Pickup et al., describió por primera vez en sangre concentraciones de marcadores de la respuesta de la fase aguda, como proteína C reactiva y cortisol, así como mediadores de citocinas, como IL-6, incrementados en la circulación de pacientes con DMT2 (Pickup 1997). En la literatura hay evidencia de que la DMT2 es una enfermedad en fase aguda en la que se incrementan las concentraciones de citocinas, ya que son secretadas por muchas células bajo la influencia de varios estímulos tales como la sobrealimentación, aumento de la edad y la programación previa metabólica genética (Dandona 2004). Citocinas como IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , actúan sobre el hígado para producir la dislipidemia característica de la DMT2, VLDL y la disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y puede contribuir a la obesidad, la hipertensión y la resistencia a la insulina (figura 7) (Feingold 1992).

La posibilidad de que la obesidad, y la activación de tejido adiposo, en particular, pueden aumentar la liberación de factores inflamatorios que subyacen en el desarrollo de resistencia a la insulina ha generado un intenso interés en el campo de la diabetes por



múltiples razones (King 2008). En primer lugar, una proporción significativa de las personas con diabetes tipo 2 tienen sobrepeso o son obesos, y la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de DMT2, ya que la activación de tejido adiposo, en particular, puede aumentar la liberación de factores inflamatorios que subyacen en el desarrollo de resistencia a la insulina (CDC 2008; Mooradian 2001). En segundo lugar, el aumento de la liberación de metabolitos derivada de los adipocitos, tales como lípidos, ácidos grasos y diversas citocinas inflamatorias, en las personas obesas se ha relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina (Shoelson 2006). En tercer lugar, la inflamación crónica se asocia con la obesidad, resistencia a la insulina, y la diabetes tipo 2, los cuales son características de la agrupación de patologías metabólicas conocidas como "síndrome metabólico" (Hotamisligil 2006). En el modelo relacionada con la obesidad para el desarrollo de resistencia a la insulina, adipocitos, una vez activado, liberan niveles anormales de moléculas bioactivas, tales como lípidos, ácidos grasos, proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), y diversas citocinas inflamatorias, por ejemplo, PCR, inhibidor-1 del activador del plasminógeno, y TNF- $\alpha$ . La liberación de estas citocinas y otros mediadores resultados en el reclutamiento local de los monocitos dentro de los tejidos adiposos. Con diferenciación de los monocitos en macrófagos viene un aumento de la liberación de factores inflamatorios y quimiocinas a nivel local en el tejido adiposo y de forma sistémica, de tal manera que la respuesta inflamatoria se propaga a diversos tejidos (Shoelson 2006). El TNF- $\alpha$  es un potente inhibidor de la actividad tirosina quinasa del receptor de insulina y se ha implicado en la resistencia a la insulina de la diabetes tipo 2 y la obesidad (Hotamisligil 1994). Se ha propuesto la

asociación de la expresión de TNF- $\alpha$  y otros mediadores inflamatorios para el desarrollo de la resistencia a la insulina en la obesidad y en la diabetes tipo 2. En este modelo, citocinas inflamatorias y lipopolisacáridos bacterianos estimulan la I-kappa B (IkB)-quinasa B (IKKb), y, posiblemente, IKKa, para inducir la activación del factor nuclear kappa B (NF-kB) (Figura 8). Otros agentes no inflamatorios de células mediadas por citocinas también contribuyen a la activación de NF-kB, incluyendo ácidos grasos libres, la obesidad, la hiperglucemia, la proteína quinasa C (PKC), activadores y oxidantes. Después de la activación, NF-kB se trasloca al núcleo, dando como resultado la transcripción posterior de los genes que promueve el desarrollo de resistencia a la insulina. La inducción de genes diana por NF-kB conduce a la expresión aumentada de marcadores y mediadores inflamatorios asociados con la resistencia a la insulina y se asocia con la producción de otros factores, incluyendo receptores, mediadores de la inflamación, quimiocinas y factores de transcripción; entre otras funciones, éstos estimulan reclutamiento de monocitos y su diferenciación en macrófagos (Shoelson 2006).

### ***Genéticos***

En la actualidad la literatura ha reportado que la DMT2 posee un fuerte componente genético de predisposición para el riesgo de presentar dicha patología. Dicha predisposición genética ha sido sugerida por la alta tasa de DMT2 a nivel mundial, por la alta prevalencia en gemelos idénticos (70% y 90%) y por las amplias variaciones en la por grupos étnicos (Harrison 2009, NDIC 2013). Los individuos con un progenitor con DMT2 tienen más riesgo

de presentar diabetes; si ambos progenitores tienen diabetes, el riesgo en la descendencia puede alcanzar el 40%. En muchos familiares en primer grado no diabéticos de sujetos con diabetes, existe resistencia a la insulina demostrada por una menor utilización de glucosa por el músculo esquelético (Harrison 2009). Por otro lado, la DMT2 es más frecuente en Afroamericanos, nativos de Alaska, Indios Americanos, Hispanos/Latinos, y algunos estadounidenses de origen asiático, nativos de Hawái y las islas del Pacífico, que lo hace en los blancos no hispanos (NDIC 2013).

Es considerada una enfermedad poligénica y multifactorial ya que además de la susceptibilidad genética, la predisponen factores ambientales tales como: obesidad, nutrición y actividad física que modulan el fenotipo (Harrison 2009). No se han identificado por completo los genes que predisponen la manifestación y desarrollo de DMT2, sin embargo hay estudios que han demostrado que las variantes como la del gen TCF7L2, codifica factores de transcripción como 7 like-2 (Grant 2006). Dicho gen se localiza en el cromosoma 10, codifica una proteína que podría actuar a través de la proteína GLP-1 (Glucagon Like Peptide 1), que desempeña un papel central en la homeostasis de la glucosa e interviene en la regulación de la secreción de insulina por las células  $\beta$  (Yi 2005; Da-Silva 2009). Por lo tanto este gen aumenta la susceptibilidad de desarrollar la enfermedad. Para las personas que heredan dos copias de las variantes, el riesgo de desarrollar DMT2 es de aproximadamente 80% más riesgo que para los que no llevan la variante genética (Grant 2009). Existen diversos genes que se han asociado al desarrollo de DMT2 (Tabla 3) (González 2010), pero los resultados no han podido ser reproducidos en todas las poblaciones, por lo

que parece evidente que los genes implicados en el desarrollo de esta enfermedad pueden ser diferentes dependiendo de la raza y las circunstancias ambientales (González 2010).

Diversos estudios ha observado la presencia de variaciones polimórficas en estudios donde se compara la prevalencia de determinados alelos o genotipos en una población de portadores de la enfermedad y en una población sana. De esta manera se ha asociado un elevado número de genes, entre los que podemos destacar el polimorfismo pro12Ala del gen PPAR $\gamma$  (Peroxisoma receptor gamma activado por el proliferador); el alelo de prolina (el más frecuente) se asocia a un incremento moderado del riesgo de desarrollar DMT2, al asociarse a una disminución de la sensibilidad a la insulina (Altshuler 2000). También se ha asociado a un polimorfismo de la región promotora del gen HNF4A (Factor nuclear 4 alfa de hepatocito) (Silander 2004). Este gen actúa como un interruptor que activa y desactiva otros genes en el cuerpo. Modificaciones en el gen HNF4A se han considerado factores de predisposición para diabetes por su papel en la regulación de la insulina. Los cambios que causa el gen HNF4A en la diabetes son la reducción de la cantidad de insulina producida el páncreas. Permite la producción normal de insulina en la niñez pero la cantidad de insulina producida se reduce a medida que el individuo envejece. HNF4A es el causante de la forma más frecuente de DMT2, es la diabetes autosómica dominante de comienzo juvenil, también denominada MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young).

Las alteraciones genéticas también pueden inducir el riesgo de la diabetes mediante la tendencia de una persona a tener sobrepeso u obesidad (adicional a DMT2 síndrome

metabólico). Una teoría postulada por Neel, conocida como la hipótesis del "gen ahorrador" (Thrifty genes), sugiere ciertos genes aumentan la eficiencia del metabolismo para extraer energía de los alimentos y almacenar la energía para su uso posterior. Este rasgo de supervivencia era ventajoso para las poblaciones cuyos suministros de alimentos eran escasos o impredecible y podría ayudar a mantener viva a la gente durante la hambruna. Cuando la comida es abundante, estos genes ayudan al metabolismo eficiente de la comida, lo que permite la rápida acumulación de depósitos de grasa. De tal forma los genes ahorradores pueden predisponer la obesidad y la DMT2 (NDIC 2013).

Estudios recientes han combinado datos genéticos de un gran número de personas, lo que acelera el ritmo de descubrimiento de genes. Aunque los científicos han identificado muchas variantes de genes que aumentan la susceptibilidad a la DMT2, la mayoría aún no han sido descubiertos. Los genes conocidos parecen afectar a la producción de insulina en lugar de resistencia a la insulina. Recientes investigaciones están trabajando para identificar variantes genéticas adicionales y de aprender cómo interactúan entre sí y con los factores ambientales para causar diabetes.

## **RELACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y DMT2**

Epidemiológicamente, la asociación entre la enfermedad periodontal y la diabetes se pueden deber a sus vías similares de patogenicidad en dónde las complicaciones de la diabetes pueden ser modificadores de la expresión de la enfermedad periodontal o en dónde el individuo puede presentar susceptibilidad genética para una de ellas o ambas. Existe una relación manifiesta entre las infecciones bucales graves y determinadas enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus y la enfermedad periodontal. La presencia de diabetes incrementa la prevalencia, incidencia y severidad de la periodontitis, e inclusive han demostrado que es más frecuente la DM en sujetos con periodontitis que en sujetos periodontalmente sanos. Otros estudios analizaron el efecto de la terapia periodontal en los niveles de glucemia de sujetos diabéticos, y encontraron mejoría estadísticamente significativa en niveles de HbA1c de sujetos a los cuales se les trataba periodontalmente, sin embargo, encontraron sujetos que no presentaron cambios, con éstos estudios han concluido que existe un riesgo bidireccional entre las dos enfermedades, sin embargo la respuesta favorable al tratamiento está estrechamente relacionada con las características del individuo y su respuesta inmune la cual es muy variable (Stewart 2001, Kiran 2005, Janket 2005).

Estudios recientes han demostrado que la enfermedad periodontal es una de las complicaciones más prevalentes de la diabetes. La clásica presentación de la progresión periodontal ha sido asociada con la acumulación de la placa bacteriana que coloniza las

superficies dentarias, y con los potentes factores de virulencia producidos por las bacterias, todo lo cual causa la destrucción de los tejidos periodontales y la reabsorción del hueso alveolar. Los estudios que demuestran la relación que existe entre la diabetes y la asociación de los organismos microbianos en cuanto a la prevalencia y la extensión de la enfermedad periodontal han demostrado que la flora bacteriana asociada con la diabetes no parece ser diferente de la misma flora no diabética (Castillo 2012). Sin embargo aún no se ha llegado a ningún acuerdo con respecto al efecto de la DM en la microbiota subgingival periodontal, ya que actualmente existe sólo información limitada que describe los factores microbiológicos que predisponen a la enfermedad periodontal en sujetos con DMT2. Los pacientes que presentan DM, en particular con el estado de la glucemia mal controlada, tienen una periodontitis más severa y generalizada (Mealey 2008). La hiperglucemia altera el medio oral (la saliva y el fluido crevicular) y favorece la colonización de algunas especies específicas. Se ha establecido que en pacientes con DM la concentración de glucosa en el fluido crevicular gingival se relaciona íntimamente con la concentración de glucosa en el suero. (Ficara 1975, Hintao 2007). Se ha encontrado similitud de secreción (en fluido crevicular) de leucocitos polimorfonucleares e IL en sujetos con periodontitis no diabéticos y en sujetos con DMT2 sin control sistémico (Soskolne 2001). En otros estudios se han encontrado en fluido crevicular niveles de IL $\beta$  dos veces mayores en sujetos con DMT2 con niveles de HbA1c >8 % que en sujetos con HbA1c <8% (Engelbretson 2004). Otro estudio demostró que existe una reducción significativa en niveles séricos de TNF- $\alpha$  acompañado de reducción de HbA1c (de 8 a 7.1%) en sujetos con DMT2 posterior al tratamiento

periodontal (Iwamoto 2001). Por lo tanto, la glucemia afecta a la composición de la microbiota periodontal, con diferentes niveles de glucosa en el plasma dando como resultado diferentes disponibilidades de este hidrato de carbono en la zona subgingival, que puede alterar los perfiles ambientales y la microbiota. De este modo, podemos decir que los niveles elevados de glucosa en la saliva y en el fluido crevicular gingival pueden aumentar el número de bacterias asociadas con la caries y la enfermedad periodontal en la saliva y el biofilm supragingival y subgingival de los pacientes con DM (Ficara 1975, Hintao 2007). Se cree que la hiperglucemia y la formación de los endoprodutos avanzados de la glicosilación (AGE's), son una de las vías que conducen a las complicaciones vasculares de la DM, también parecen estar implicados en la fisiopatología de la periodontitis en sujetos con DM, a su vez se asocian con el desequilibrio mediadores proinflamatorias y antiinflamatorias y factores relacionados con la osteogenesis (Ribeiro 2011, Santos 2010, Duarte 2007). En la DM la producción de los AGEs, es muy frecuente, son glicoproteínas formadas por la adición no enzimática de hexosa y proteínas (Wautier 1998); ésta es una alteración que sufren diversas proteínas como la colágena, la hemoglobina, la albúmina en el plasma, las proteínas del cristalino y las lipoproteínas, alterando su función (Brownlee 1992). La presencia de AGEs es el primer eslabón entre numerosas complicaciones diabéticas ya que induce un gran cambio en componentes de la matriz extracelular, entre los que encontramos anormalidad en función de las células endoteliales y proliferación en el crecimiento de vasos y capilares de tejidos como es el periodontal. (Seppala 1993; Wautier 1998). También se ha encontrado una función alterada de fibroblastos con niveles



altos de glucosa en sangre, que producen colágena susceptible a la degradación enzimática (Willershausen 1991). Los estudios han demostrado que la unión de AGEs con receptores de superficie celular (RAGE) producen alteración de macrófagos, mismo que se refleja con una acelerada y destructiva producción de citocinas proinflamatorias, IL 1 y 6 y factor de necrosis tumoral TNF- $\alpha$ , que representa un incremento en prevalencia y severidad de enfermedad periodontal encontrada en numerosos estudios de sujetos con DMT2. También las células epiteliales llegan a ser más permeables permitiendo mayor adhesión molecular mientras que los fibroblastos disminuyen la producción de colágena, se ha encontrado evidencia de cambios en tejido conjuntivo, a los cuales se les atribuye la susceptibilidad a infecciones. Los niveles de glucosa elevados en el fluido crevicular del diabético produce una acumulación mayor de AGEs, provocando una disfunción vascular, hiperpermeabilidad y pérdida de la integridad de los tejidos, afectando la migración y función de las células fagocíticas tanto mononucleares como polimorfonucleares. Además, esta hiperglicemia da como resultado la diferenciación de los macrófagos para que adquieran un fenotipo catabólico, provocando daño tisular en lugar de anabólico, que sería el responsable de liberar factores de crecimiento (derivados de las plaquetas y de crecimiento fibroblástico) que inducen la reorganización tisular (Yki-järvinen 1989). Esta alteración en el sistema inmune permiten establecer una microflora patógena subgingival, principalmente Gram positivas, convirtiendo la bolsa periodontal en un sitio crónico de infección, en que la respuesta inmune provoca la activación y secreción local de mediadores inflamatorios, como IL-1 $\beta$ , PGE2, TNF- $\alpha$ , y IL-6. Estos mediadores, por un lado, inducen la destrucción del

tejido conectivo y del hueso alveolar, característico de la enfermedad periodontal, y, por otro lado, generan una resistencia a la insulina, provocando una hiperglicemia y glicosilación no enzimática irreversible, que aumenta aún más la destrucción del tejido conectivo y del hueso alveolar. Además, producen un aumento en la acumulación de AGEs (Figura 9) (Miranda 2012). A ésta última teoría se le atribuye la patogenicidad de la periodontitis en diabéticos. Para corroborar dicha teoría, se realizó un estudio en ratas diabéticas a quienes se inoculó *P. gingivalis* y en quienes se observó el mismo patrón de unión AGEs-RAGE junto con pérdida ósea en periodonto (Lalla 2000). Estudios en ratas y posteriormente en seres humanos sugieren que la diabetes mellitus disminuye la cantidad de colágeno en los tejidos periodontales mediante la reducción de la síntesis de colágeno y el aumento de la degradación del colágeno (Kumar 2006).

## DISCUSIÓN

En México, de 1998 al año 2012 se ha observado una tendencia hacia el incremento en un 4.7% de diabetes tipo 2, pasando de una tasa de morbilidad de 342.1 a 358.2 casos por cada 100 mil habitantes, específicamente en el año 2012 se reportaron 418,797 pacientes diagnosticados con diabetes (lo cual representa el 0.4% de la población mexicana), el 59% de los casos fueron del sexo femenino, siendo el grupo etario de 50-59 años de edad el más afectado, con una tasa de morbilidad de 1,237.90 casos por cada 100 mil habitantes. Cabe señalar que el comportamiento que presenta esta patología es hacia el incremento, si la tendencia permanece igual se espera para el año 2030 un aumento del 37.8% en el número de casos y 23.9% en la tasa de morbilidad (SNVE 2012).

Epidemiológicamente la asociación entre la enfermedad periodontal y la diabetes se encuentra ampliamente reportada (IDF 2012). La alta prevalencia puede deberse a sus vías similares de patogenidad en donde las complicaciones de la diabetes pueden ser modificadores de la expresión de la enfermedad periodontal o en donde el individuo puede presentar susceptibilidad genética para una de ellas o ambas. Por este motivo, el propósito del presente estudio fue explicar y comprender los factores inmunológicos, microbiológicos y genéticos implicados en la DMT2 y una de sus principales infecciones que es la periodontitis crónica (Harrison 2013; King 2008).

La predisposición de la enfermedad periodontal en sujetos con DMT2 independientemente de la atención médica que reciban (Genco 1984), se encuentra determinada por factores de predisposición, como ya se mencionó a lo largo del presente

trabajo. Desde el punto de vista microbiológico, existe evidencia de los cambios en la microbiota subgingival, sin embargo no se ha encontrado asociación a esta microbiota con los patógenos periodontales principales, con lo cual se puede sugerir que el estado inmunológico de los individuos con DMT2 es el que modifica dicha flora subgingival. El aumento de la hiperglucemia podría hipotéticamente estimular selectivamente el crecimiento microbiano, facilitando la mayor proporción de bacterias de fermentación de especies facultativas Gram positivas tales como *Streptococcus*, *Lactobacillus* y *Actinomyces* (Hintao 2007). Además el fluido crevicular gingival contiene todos los componentes de un exudado inflamatorio incluyendo complemento, inmunoglobulinas, mediadores de la inflamación, y las células del sistema inmunológico y dichas células aumentan en el flujo crevicular gingival con la aparición de mediadores de la inflamación (Griffiths 2003). Ahora, esta microbiota puede influenciar notablemente sobre el individuo, inclusive en su resistencia insulínica. Desde el punto de vista inmunológico, los patógenos periodontales pueden alterar la respuesta inmune en los diabéticos, lo que podría conducir a la proliferación de ciertas especies, sin embargo el papel de la patogénesis puede sustituirse con especies patógenas putativas periodontales cuando estas prevalecen (Ohlrich 2010; Socransky 2005).

Por otro lado, la alta predisposición de patógenos periodontales, podría estar encausando un estado de cronicidad de la inflamación de un individuo. Considerando que este individuo presentara diabetes, una serie de manifestaciones a causa de la alta producción de mediadores de la inflamación pueden exacerbar la resistencia insulínica del

mismo, e inclusive si fuera un paciente sin diabetes, pero con factores de predisposición para ella, pudiera desarrollarse a más temprana edad la resistencia insulínica (King 2008). La elevada producción de mediadores de la inflamación, junto con el estrés fisiológico derivado del proceso infeccioso, afecta el control metabólico de los pacientes diabéticos. Los mediadores inflamatorios pueden modificar negativamente el control glucémico, y el aumento de los niveles de glucosa y de los productos finales de la glucosilación, que pueden alterar la respuesta del huésped frente a la infección bacteriana, además de que los factores de predisposición genética pueden presentarse en cada una de estas patologías, o inclusive en ambas.

## **CONCLUSIONES**

La enfermedad periodontal es multifactorial, y el papel etiológico lo juegan las proporciones y niveles de especies que colonizan la placa dentobacteriana subgingival. Puede ser influenciada en su progresión y severidad por diversos factores locales y sistémicos, siendo el más frecuente la diabetes, la cual afecta la respuesta inmunológica e inflamatoria del hospedero.

La severidad de enfermedad periodontal, no es causada por una especie bacteriana en particular, esto se observa en los diversos estudios realizados sobre la diversidad de la microbiota subgingival de los sujetos no diabéticos.

La relación entre la diabetes tipo 2 y la enfermedad periodontal es bidireccional, debido a que los procesos inflamatorios derivados de la periodontitis afectan la progresión de la diabetes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADA, American Diabetes Association. 2014. [www.diabetes.org/es/informacion-basica-de-la-diabetes/sintomas-de-la-diabetes/?loc=db-es-slabnav#sthash.FHK7ICrA.dpuf](http://www.diabetes.org/es/informacion-basica-de-la-diabetes/sintomas-de-la-diabetes/?loc=db-es-slabnav#sthash.FHK7ICrA.dpuf).
2. Almaguer-Flores A, Jacobo-Soto V, Sánchez-Vargas LO, Lara-Córdoba M, Alcántara-Maruri E, Ximénez-Fyvie LA. Descripción de la microbiota subgingival de sujetos mexicanos con periodontitis crónica. *Revista Odontológica Mexicana* 2005.
3. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, et al. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2000; 26:76-80.
4. Amer A, Singh G, Darke C and Dolby E. Association between HLA antigens and periodontal disease. *Tissue Antigen.* 1988; 31: 53-8.
5. Bachli, E., History of tissue factor. *Br J Haematol*, 2000. 110(2): p. 248-55.
6. Bergstrom, J. and S. Eliasson, Noxious effect of cigarette smoking on periodontal health. *J Periodontal Res*, 1987. 22(6): p. 513-7.
7. Botero JE. Respuesta inmune en las enfermedades del periodonto: desde salud hasta enfermedad y sus implicaciones terapéuticas. *Rev Fac Odontol Univ Antioq.* 2009; 21(1). 122-28
8. Brownlee, M., Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care*, 1992. 15(12): p. 1835-43.

9. Casarin RCV, Barbagallo A, Meulman BT, Santos VR, Sallum EA, Nociti FH, Duarte PM, Casati MZ, Gonçalves RB. Subgingival biodiversity in subjects with uncontrolled type-2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodont Res* 2013; 48: 30–36.
10. Castillo-Ghiotto G1, López-Ramos R1, Tineo-Tueros M1, Villarreal-Neyra L1, Alarcón-Palacios M2. Diabetes mellitus y enfermedad periodontal: Revisión bibliográfica de la situación actual. *Rev Estomatol Herediana*. 2012; 22(3) 183-8.).
11. Center for Disease Control and Prevention. Diabetes data & trends. Overweight and obesity. U.S. Obesity Trends 1985-2006. Available at: <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/trend/maps/>. Accessed February 9, 2008, Mooradian AD. Obesity: A rational target for managing diabetes mellitus. *Growth Horm IGF Res* 2001; 11(Suppl. A):S79-S83.
12. Champaiboon C, Yongvanitchit K, Pichyangkul S, Mahanonda R. The immune modulation of B-cell responses by *Porphyromonas gingivalis* and interleukin-10. *J Periodontol* 2000; 71: 468-475.
13. Colombo AP, Teles RP, Torres MC, Souto R, Rosalém WJ, Mendes MC, Uzeda M. Subgingival microbiota of Brazilian subjects with untreated chronic periodontitis. *J Periodontol* 2002.
14. Cutler, C.W., et al., Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia. *J Periodontol*, 1999. 70(11): p. 1313-21.



15. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004; 25: 4-7.
16. Dowsett SA, Kowolik MJ, Archila LA, Eckert GJ, LeBlanc DJ. Subgingival microbiota of indigenous Indians of Central America. *J Clin Periodontol* 2002
17. Duarte PM, de Oliveira MC, Tambeli CH, Parada CA, Casati MZ, Nociti FH Jr. Overexpression of interleukin-1beta and interleukin-6 may play an important role in periodontal breakdown in type 2 diabetic patients. *J Periodontol Res* 2007; 42: 377-381.
18. Ebersole JL., Stanley C. Holt, Hansard R, and Novak MJ. Microbiologic and Immunologic Characteristics of Periodontal Disease in Hispanic Americans with Type 2 Diabetes. *J Periodontol* 2008; 79: 637-646.
19. Edward J. Ohlrich, Diabetes, periodontitis, and the subgingival microbiota, 2010.
20. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ; Beck J, Douglass G, Page R.
21. Ericsson I, Lindhe J, Liljenberg B, Persson AL. Lack of bacterial invasion in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 478-485.
22. Feingold KR, Grunfeld C: Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes* 1992; 41[Suppl 2]: 97-101.
23. Fermín A. Carranza, Jr. Michael Newman. *Periodontología clínica*, Editorial Interamericana Mc Graw Hill, 10a Ed. 2010. P. 100-160, 193-230, 494-498.

24. Ficara AJ, Levin MP, Grower MF, Kramer GD. A comparison of the glucose and protein content of gingival fluid from diabetics and nondiabetics. *J Periodontol Res* 1975; 10:171–175.
25. Field CA, Gidley MD, Preshaw PM, Jakubovics N. Investigation and quantification of key periodontal pathogens in patients with type 2 diabetes. *J Periodont Res* 2012 ; 47: 470–478.
26. Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol*. 1999; 4(1): 32-8.
27. Foster, J., R. Palmer, and P. Kolenbrander, Human oral cavity as a model for the study of genome-genome interactions. *Biol Bull*, 2003. 204(2): p. 200-4.
28. Gaw, A., et al., Diagnóstico y monitorización de la diabetes mellitus, in *Bioquímica Clínica*. 2001, Harcourt: Barcelona. p. 58-61.
29. Genco, R.J., et al., A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol*, 2005. 76(11 Suppl): p. 2075-84.
30. Genco, R.J., Pathogenesis of periodontal disease: new concepts. *J Can Dent Assoc*, 1984. 50(5): p. 391-5.).
31. Gibbons, R.J., et al., Role of cryptic receptors (cryptitopes) in bacterial adhesion to oral surfaces. *Arch Oral Biol*, 1990. 35(Suppl): p. 107S-114S.
32. Goteiner D and Goldman M. Human Lymphocyte Antigen haplotype and resistance to periodontitis. *J Periodontol*.1983: 155-7.

33. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2006; 38:320-3.
34. Gregory RL, Kim DE, Kindle JC, Hobbs LC, Lloyd DR. Immunoglobulin degrading enzymes in localized juvenile periodontitis. *J Periodontol Res* 1992; 27: 176-183.
35. Grenier, D. and D. Mayrand, Cytotoxic effects of culture supernatants of oral bacteria and various organic acids on Vero cells. *Can J Microbiol*, 1985. 31(3): p. 302-4.
36. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000 2003; 31: 32-42.
37. Gwin MR, Sharma A, De Nardin E. Single nucleotide polymorphism of the N-formyl peptide receptor in localized juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70: 1194-201.
38. Gwin MR, Sharma A, De Nardin E. Single nucleotide polymorphism of the N-formyl peptide receptor in localized juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70: 1194-201.
39. Haffajee AD, Bogren A, Hasturk H, Feres M, Lopez NJ, Socransky SS. Subgingival microbiota of chronic periodontitis subjects from different geographic locations. *J Clin Periodontol* 2004.

40. Haffajee, A.D. and S.S. Socransky, Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol* 2000, 1994. 5: p. 78-111.
41. Harrison, T.R., Principios de medicina interna. 17aba ed. Vol. II. 2009, México: Interamericana, McGraw Hill. 2275-2304.
42. Hennig BJ, Parkhill JM, Chapple IL, Heasman PA, Taylor IJ. Association of a vitamin D receptor gene polymorphism with localized earl onset periodontal diseases. *J Periodontol* 1999; 70: 1032-8.
43. Higashida, Bertha. Odontología preventiva Editorial Interamericana Mc Graw-Hill, 1a Ed. 2000.
44. Hintao J, Teanpaisan R, Chongsuivatwong V, Ratarasan C, Dahlen G. The microbiological profiles of saliva, supra- gingival and subgingival plaque and dental caries in adults with and without type 2 diabetes mellitus. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22:175–181.
45. Hintao J, Teanpaisan R, Chongsuivatwong V, Ratarasan C, Dahlen G. The microbiological profiles of saliva, supragingival and subgingival plaque and dental caries in adults with and without type 2 diabetes mellitus. *Oral Microbiol Immunol* 2007: 22: 175–181.
46. HOMD Human Oral Microbiome Database. 2014 <http://www.homd.org/>.
47. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.

48. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444:860-867.
49. International Federation of Diabetes. Diabetes Atlas, 5th edition, 2012. En: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>.
50. Irfan, U., D. Dawson, and N. Bissada, Epidemiology of periodontal disease: a review and clinical perspectives. *J Int Acad Periodontol*, 2001. 3(1): p. 14-21.
51. Iwamoto, Y., et al., The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol*, 2001. 72(6): p. 774-8.
52. Janket, S.J., et al., Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J Dent Res*, 2005. 84(12): p. 1154-9.
53. Jawetz E, Melnick J, Adelberg E. Microbiología Médica. 14 ed. México, DF: Editorial El Manual Moderno. p. 2009. Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *J Clin Periodontol*. 2009 ; 36(6) :458-67).
54. Kinane, D. and G. Marshall, Periodontal manifestations of systemic disease. *Aust Dent J*, 2001. 46(1): p. 2-12.
55. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications, *J Periodontol*. 2008 Aug; 79 (8 Suppl): 1527-34.

56. Kiran M, Arpak N, Ünsal E, Erdoğan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontology*. 2005; 32(3): 266-72.
57. Kolenbrander, P.E., Oral Microbial Communities: Biofilms, Interactions, and Genetic Systems. *Annu Rev Microbiol*, 2000. 54: p. 413-437.
58. Kornman KS, di Giovine FS. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. *Ann Periodontol*. 1998; 3: 327-38.
59. Kumar MS, Vamsi G, Sripriya R, Sehgal PK. Expression of matrix metalloproteinases (MMP8 and 9) in chronic periodontitis patients with and without diabetes mellitus. *J Periodontol*. 2006; 77(11): 1803-8.
60. Lalla, E., et al., Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. *J Clin Invest*, 2000. 105(8): p. 1117-24.
61. Lindhe, J., T. Karring, and P. Lang, Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 5a edition ed. 2009, tomo I. p. 129-155, 183-240, 329-340.
62. Loe, H., Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1993. 16(1): p. 329-34.
63. Lopatin DE, Blackburn E. Avidity and titer of immunoglobulin G subclasses to *Porphyromonas gingivalis* in adult periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol* 1992; 7: 332-337.
64. Martínez de Santelices AR, González González F, Nicolau O, Suárez Sori B. Manifestaciones orales en portadores de diabetes Mellitus tipo II de reciente

- diagnóstico. *AMC*. [Internet]. 2010; 14(1). [acceso 8 de febrero del 2012]; Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v14n1/amc041410.pdf>.
65. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15:135–141.
66. Metcalfe DD, Costa JJ, Burd PR; Mast cells and basophils. In Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R, editors: *Inflammation: basic principles and clinical correlates*, ed 2, New York, 1992, Raven Press.
67. Miranda Galvis Marisol, Montoya Zuluaga Yenny Paola, Saldarriaga Saldarriaga Andrés, *Diabetes y enfermedad periodontal: hacia un modelo clínico bidireccional. Revisión De literatura*, 2012.
68. Mooney J, Kinane DF. Humoral immune responses to *Porphyromonas gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in adult periodontitis and rapidly progressive periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1994; 9: 321-326.
69. Moore 1987, Jawetz E, Melnick J, Adelberg E. *Microbiología Médica*. 14 ed. México, DF: Editorial El Manual Moderno. p. 2009., Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *J Clin Periodontol*. 2009; 36(6):458-67.
70. Moore, W.E. and L.V. Moore, The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol* 2000, 1994. 5: p. 66, 77.

71. Murrain V. Diabetes mellitus and associated oral manifestations: A review. *J Oral Pathol Med.* 1985; 14(4): 271-81.
72. NDIC, National Diabetes Information Clearinghouse, 2013. <http://www.diabetes.niddk.nih.gov/>. Causes of diabetes.
73. Neiders, M.E., et al., Heterogeneity of virulence among strains of *Bacteroides gingivalis*. *J Periodontal Res*, 1989. 24(3): p. 192-8.
74. NIH, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <http://www.niddk.nih.gov/Pages/default.aspx>.
75. Nishihara, T. and T. Koseki, Microbial etiology of periodontitis. *Periodontol* 2000, 2004. 36: p. 14-26.
76. Novaes, A. B. Jr, Gonzalez Gutierrez, F., Grisi, M. F. & Novaes, A. B. (1997) Periodontal disease progression in type II non-insulin-dependent diabetes mellitus patients (NIDDM). Part II Microbiological analysis using the BANA test. *Brazilian Dental Journal* 8, 27 –33.
77. Offenbacher, S., et al., Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol*, 1998. 3(1): p. 233-50.
78. Ojima M, Takeda M, Yoshioka H, Nomura M, Tanaka N, Kato T, et al. Relationship of periodontal bacterium genotypic variations with periodontitis in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; 28: 433-4.
79. Paster, B., et al., Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol*, 2001. 183(12): p. 3770-83.



80. Pickup JC, Mattock MB, Chuaney GD, et al: NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40: 1286-92.
81. Pickup J, Crook M. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41:1241-8.
82. Podmore M, Ebersole JL, Kinane DF. Immunodominant antigens in periodontal disease: a real or illusive concept? *Crit Rev Oral Biol Med* 2001; 12: 179-185.
83. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res*. 2012 Oct; 91(10):914-20.
84. Price TH, Ochs HD, Gerchoni-Baruch R, et al: In vivo neutrophil and lymphocyte function studies in a patient with leukocyte adhesion deficiency type II, *Blood* 84:1635, 1994.
85. Ribeiro FV, de Mendonça AC, Santos VR, Bastos MF, Figueiredo LC, Duarte PM. Cytokines and bone-related factors in systemically healthy patients with chronic periodontitis and patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2011; 82:1187–1196. doi: 10.1902/jop.2011.100643.
86. Rioboo Crespo M., Bascones A. Factores de riesgo de la enfermedad periodontal: factores genéticos. *Avances en Periodoncia* [revista en la Internet]. 2005 Ago [citado 2014 Abr 02]; 17(2): 69-77

87. Sánchez Rodríguez Ángel, González Sarmiento R. Protocolos Diabetes Mellitus Tipo 2, SEMI, ELSEVIER DOYMA 2010, p. 69-78.
88. Sandholm L, Swanljung O, Rytomaa I, Kaprio EA, Maenpaa J. Morphotypes of the subgingival microflora in diabetic adolescents in Finland. *J Periodontol* 1989; 60: 526–528.
89. Santos VR, Lima JA, Gonçalves TE, et al. Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand/ osteoprotegerin ratio in sites of chronic periodontitis of subjects with poorly and well-controlled type 2 diabetes. *J Periodontol*. 2010; 81(10): 1455-65.
90. Santos VR, Ribeiro FV, Lima JA, Napimoga MH, Bastos MF, Duarte PM. Cytokine levels in sites of chronic periodontitis of poorly controlled and well- controlled type 2 diabetic subjects. *J Clin Periodontol* 2010; 37:1049–1058.
91. Seppala, B., M. Seppala, and J. Ainamo, A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 1993. 20(3): p. 161-5.
92. Shah, H., S. Seddon, and S. Gharbia, Studies on the virulence properties and metabolism of pleiotropic mutants of *Porphyromonas gingivalis* (*Bacteroides gingivalis*) W50. *Oral Microbiol Immunol*, 1989. 4(1): p. 19-23.
93. Shapira L, Eizemgerg S, Sela MN, Soskolne A. and Brautbar H. HLA A9 and B15 are associated with generalized form, but not the localized form, of early onset periodontal diseases. *J Periodontol*.1994; 65: 219-23.

94. Shaw, J.E., Sicree, R. A. & Zimmet, P. Z. , Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2010. 87: p. 4–14.
95. Ship, J.A., Clinician's guide to oral health in geriatric patients, *in The American Academy of Oral Medicine*, A.R. Mohammad, Editor. 1999. p. 39.
96. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116:1793- 1801.
97. Silander K, Mohlke KL, Scott LJ, et al. Genetic variation near the hepatocyte nuclear factor-4 alpha gene predicts susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004; 53:1141-9.
98. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Base de datos del Sistema de Notificación Semanal SUAVE (información preliminar) /DGAE/Secretaría de Salud),1998- 2012.).
99. Socransky, S.S. and A.D. Haffajee, Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000, 2005. 38: p. 135-87.
100. Socransky, S.S., et al. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, 1998. 25(2): p. 134-44.
101. Sorsa T Ma J, Billingham CR, Poole RA, Kitti U, Santavirta S et al. Direct evidence of collagenolysis in chronic periodontitis. *J Periodontal Res* 2003; 38: 564-567.
102. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis* 2004; 10: 311-318.

103. Soskolne W. A, Klinger. A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol*. 2001 December; 6(1): 91–98. doi: 10.1902/annals.2001.6.1.91
104. Stewart, J.E., et al., The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*, 2001. 28(4): p. 306-10.
105. Tesis García Lee 2009: <http://www.dgbiblio.unam.mx/> Distribución de variaciones genéticas en los genes IL6, IL8, IL10, IL12B, TNF y LTA en sujetos mexicanos con periodontitis crónica y agresiva generalizadas / tesis que para obtener el grado de Maestro en Ciencias Medicas Odontológicas y de la Salud, presenta Valentina García Lee; asesor Laurie Ann Ximénez Fyvie García Lee, Valentina; 2009; 001-11262-G1-2009.
106. Thorstensson H, Dahlen G, Hugoson A. Some suspected periodontopathogens and serum antibody response in adult long- duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 449–458.
107. Vernal R, Dutzan N, Hernández M, Chandía S, Puente J, León R et al. High expression levels of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand associated with human chronic periodontitis are mainly secreted by CD4+ T lym- phocytes. *J Periodontol* 2006; 77: 1772-1780.
108. Wautier, J.L. and P.J. Guillausseau, Diabetes, advanced glycation endproducts and vascular disease. *Vasc Med*, 1998. 3(2): p. 131-7.

109. Whitney C, Ant J, Moncla B, Johnson B, Page RC, Engel D. Serum immunoglobulin G antibody to Porphyromonas gingivalis in rapidly progressive periodontitis: titer, avidity, and subclass distribution. *Infect Immun* 1992; 60: 2194-2200.
110. Wild SH, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(10): 25-69.
111. Willershausen-Zonnchen, B., C. Lemmen, and G. Hamm, Influence of high glucose concentrations on glycosaminoglycan and collagen synthesis in cultured human gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol*, 1991. 18(3): p. 190-5.
112. Ximenez-Fyvie, L.A., et al., Description of the subgingival microbiota of periodontally untreated Mexican subjects: chronic periodontitis and periodontal health. *J Periodontol*, 2006. 77(3): p. 460-71. (B)
113. Ximenez-Fyvie, L.A., et al., Subgingival microbiota of periodontally untreated Mexican subjects with generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*, 2006. 33(12): p. 869-77. (A)
114. Yarat, A., et al., Salivary thromboplastic activity in diabetics and healthy controls. *Clin Oral Investig*, 2004. 8(1): p. 36-9.
115. Yi F, Brubaker PL, Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta. *J Biol Chem*. 2005; 280:1457-64,

116. Da Silva XG, Loder MK, McDonald A, Tarasov AI, Carzaniga R, Kronenberger K, et al. TCF7L2 regulates late events in insulin secretion from pancreatic islet beta-cells. *Diabetes*. 2009; 58:894-905.
117. Yki-järvinen h, Sammalkorpi k, Koivisto va, Nikkilä ea. Severity, duration, and mechanisms of insulin resistance during acute infections. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989; 69(2): 317-23.
118. Zambon, J. J., Reynolds, H., Fisher, J. G., Shlossman, M., Dunford, R. & Genco, R. J. (1988) Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 59, 23–31.
119. Zambon, J.J., et al., Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*, 1988. 59(1): p. 23-31.
120. Zhou M, Rong R, Munro D, Zhu C, Gao X, et al. (2013) Investigation of the Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Subgingival Plaque Microbiota by High-Throughput 16S rDNA Pyrosequencing. *PLoS ONE* 8(4): e61516. doi:10.1371/journal.pone.0061516.
121. Zimmet, P., Alberti, K. G. & Shaw, J., Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001. 414: p. 782–787.

## Tablas

**TABLA 1.** Complicaciones microvasculares y macrovasculares de DMT2.

<b>COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES MELLITUS</b>	
<b>1</b>	<b>Microvasculares</b>
	<b>Enfermedades oculares</b>
	Retinopatía (no proliferativa y proliferativa)
	Edema de la mácula
	<b>Neuropatías</b>
	Sensitivas y motoras (mononeuropatías y polineuropatías)
	Vegetativas
	<b>Nefropatías</b>
<b>2</b>	<b>Macrovasculares</b>
	<b>Arteriopatía coronaria</b>
	<b>Enfermedades vasculares</b>
	Vascular periférica
	Vascular cerebral
	<b>Otras</b>
	Del tubo digestivo (gastroparesia, diarrea)
	Genitourinarias (uropatías y disfunción sexual)
	<b>Dermatológicas</b>
	<b>Infecciosas</b>
	<b>Cataratas</b>
	Glaucoma
	<b>Enfermedad periodontal</b>

Harrison 2013 (<http://www.harrisonmedicina.com/popup.aspx?aID=3746048>).

**TABLA 2.** Genes candidatos asociados a DMT2.

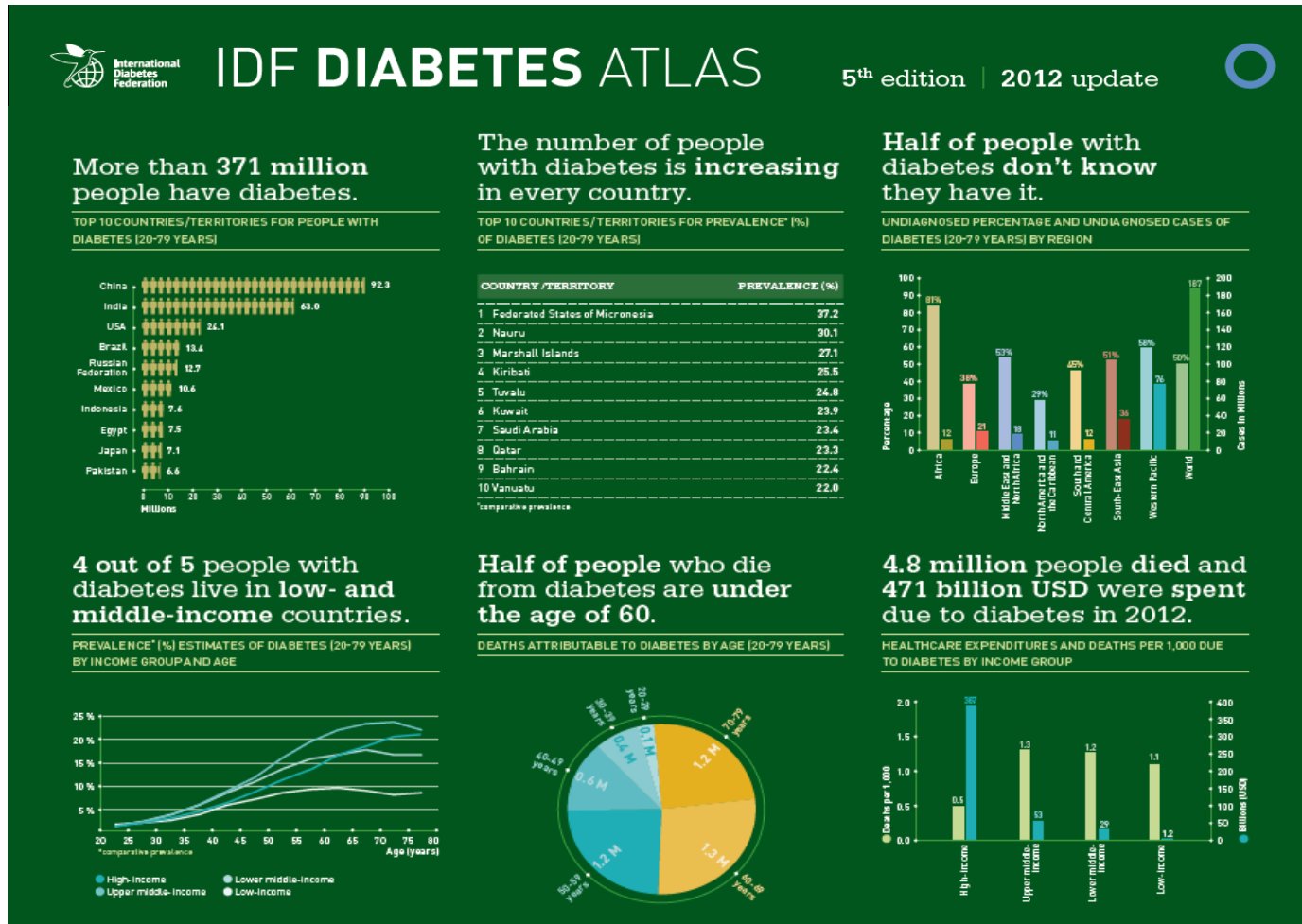
		GENES CANDIDATOS		
	Función	Nombre	Abreviatura	Referencia
Relacionados con metabolismo	Función del adipocito	Peroxisome proliferator-activated Adipoquinas	<u>PPARG</u> ADIPOQ	Barroso 1999 González 2014
		Adrenergic, beta-3-, receptor	ADRB3	González 2014
		Función del hepatocito	Fatty acid-binding protein 2	FABP2
	Glycogen synthase 1		GYS1	González 2014
	Glucagon receptor		GCGR	González 2014
	Insulin-like growth factor		IGF1	González 2014
	Acción de la insulina	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1	ENPP1	González 2014
		Insulin receptor substrate	IRS	González 2014
		Insulin receptor substrate 1	IRS1	González 2014
		Insulin receptor substrate 2	IRS2	González 2014
	Células β	Calpain 10	<u>CAPN10</u>	Horikawa 2000;
		Hepatic Nuclear Factor 4 Alpha	<u>HNF4A</u>	Silander 2004
		Hepatic Nuclear Factor 1 Alpha	<u>HNF1A</u>	Schwanstecher 2002
		Potassium channel	<u>KCNJ11</u>	Omori 2008
		Congenital hyperinsulinism	<u>ABCC8</u>	González 2014
	Homeostasis energética	Sirtuin-1	SIRT1	González 2014
		Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator	PGC1	González 2014
	Otros	Nitric oxide synthase 3	NOS3	González 2014
		Transcription factor 7-like 2	TCF7L2	Grant 2006; Sladek 2007
	Relacionados con inflamación	Citocinas proinflamatorias	Interleukin 1 alpha	IL1A:c.-949C>T
Interleukin 1 beta			IL1B:c.315C>T	Kornman 1997
Interleukin 1 beta			IL1B:c.-583T>C	López 2009
Tumor necrosis factor			TNF:c.-488G>A	Lutfiyya 2009
Alpha lymphotoxin			LTA:c.-10+90A>G	Fernandez 2000
Interleukin 6			IL6:c.-237C>G	Fernandez 2000; Fishman 1998



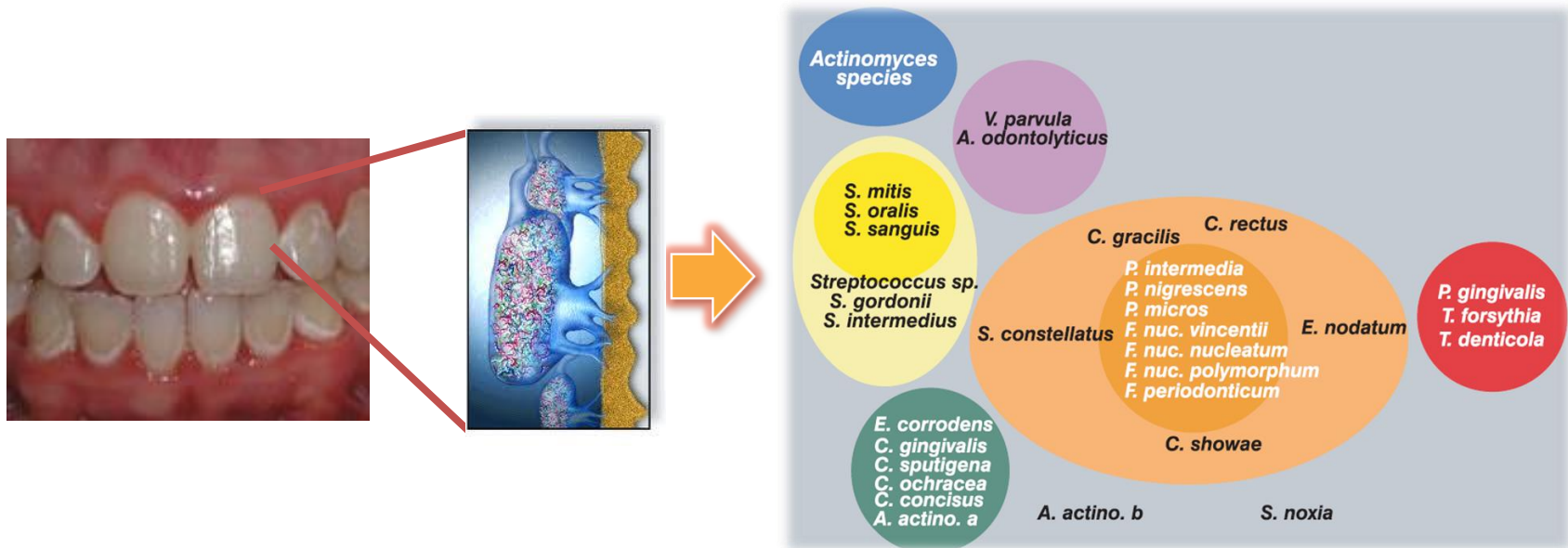
**TABLA 3.** Microbiota subgingival de pacientes con y sin DMT2 y periodontitis crónica.

	Prevalencia		Resultados		Grupos de estudio
			Complejo:	especie	
Zambon y col, 1988.	Alta	Ambos grupos de estudio	Rojo:	<i>P. gingivalis</i> Naranja: <i>P. intermedia</i>	No-DM y DMNID con periodontitis
Tervonen y col, 1994.	Alta	Ambos grupos de estudio	Rojo:	<i>P. gingivalis</i> Naranja: <i>F. nucleatum</i>	DMNID con distinto control metabólico
Novaes y col. 1997.	NS		Rojo:	<i>P. gingivalis</i> y <i>T. forshytia</i>	DMT2 con distinto control metabólico
Collin y col. 1998.	NS		Rojo:	<i>P. gingivalis</i> y <i>T. forshytia</i> Otras: <i>A. actinomycetemcomitans</i>	No-DM y DMT2 con periodontitis
Yuan y col, 2001.	Alta	Ambos grupos de estudio	Rojo:	<i>P. gingivalis</i> y <i>T. forshytia</i> Otras: <i>A. actinomycetemcomitans</i>	No-DM y DMNID con periodontitis
Ciantar y col, 2005.	Alta	Sitios EP de DMT2	Verde:	<i>C. ochracea</i> Otras: <i>C. granulosa</i>	No-DM y DMT2 con y sin periodontitis
Ojima y col, 2005.	Alta	Periodontitis	Rojo:	<i>P. gingivalis</i>	DMT2 con y sin periodontitis
Hintao y col, 2007.	Alta	DMT2	Rojo:	<i>T. denticola</i> Naranja: <i>P. nigrescens</i> Amarillo: <i>S. sanguinis</i> , <i>S. oralis</i> y <i>S. intermedius</i>	No-DM y DMT2 Sitios ≥ 4mm PB
Ebersole y col. 2008	Alta	Sitios EP de DMT2	Rojo:	<i>P. gingivalis</i> Naranja: <i>C. rectus</i> Otras: <i>A. actinomycetemcomitans</i>	No-DM y DMT2 con y sin periodontitis
Casarin y col. 2012	Alta	DMT2	Amarillo:	<i>S. mitis</i> Verde: <i>E. corrodens</i> Morado: <i>V. parvula</i> Naranja: <i>V. dispar</i>	DMT2 sin control metabólico y periodontitis DMT2 control metabólico
	Alta	no DMT2	Rojo:	<i>P. gingivalis</i> y <i>T. forshytia</i> Otras: <i>F. alocis</i> <i>Sinergistetes</i>	Periodontitis crónica
Field y col. 2012	Alta	Periodontitis en DMT2	Rojo:	<i>P. gingivalis</i> Naranja: <i>F. nucleatum</i> Otras: <i>A. actinomycetemcomitans</i>	DMT2 con y sin periodontitis
Mi Zhou y col. 2013	Alta	periodontitis en DMT2	Azul:	<i>Actinomyces</i>	No-DM con y sin periodontitis.
			Otras:	<i>A. actinomycetemcomitans</i>	DMT2 con sin periodontitis

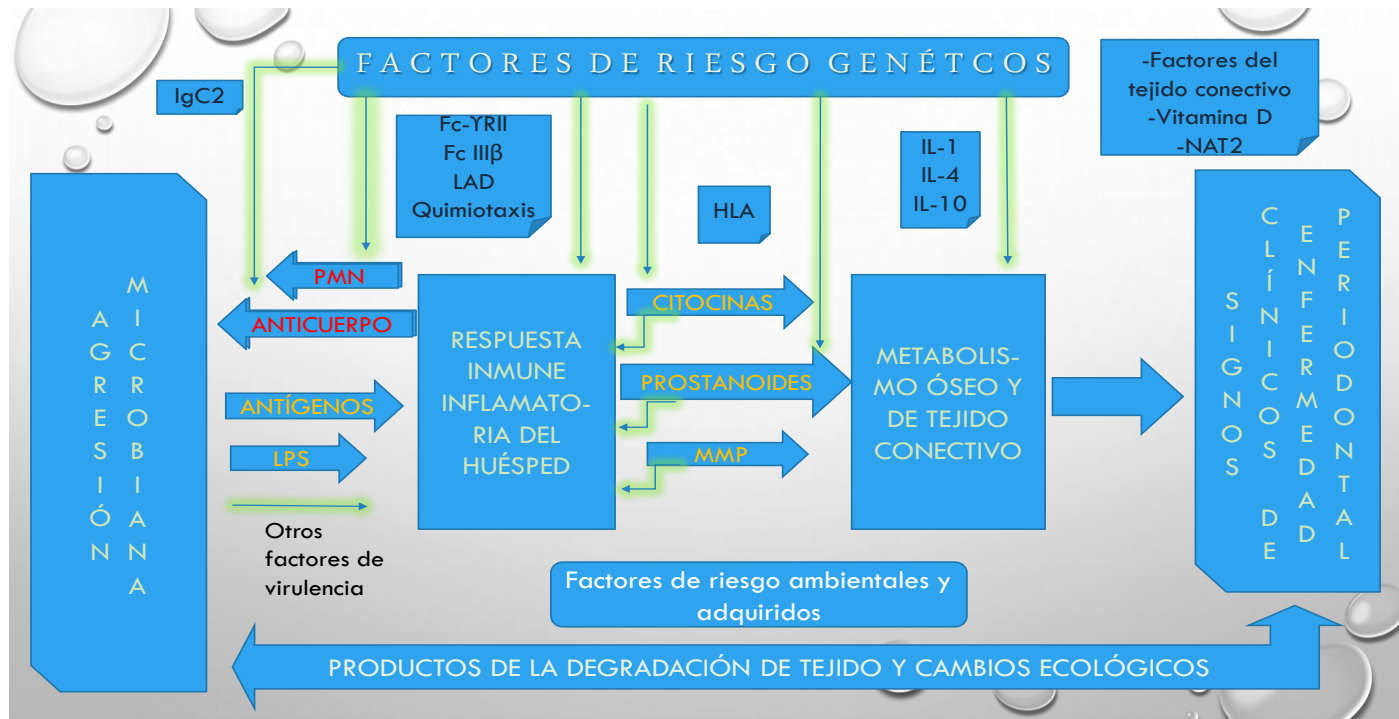
*P. gingivalis*: Porphyromonas gingivalis; *P. intermedia*: Prevotella intermedia; *F. nucleatum*: Fusobacterium nucleatum; *T. forshytia*: Tannerella forshytia; *A. actinomycetemcomitans*: Aggregatibacter actinomycetemcomitans; *C. ochracea*: Capnocytophaga ochracea; *T. denticola*: Treponema denticola; *P. nigrescens*: Prevotella nigrescens; *S. sanguinis*: Streptococcus sanguinis; *S. oralis*: Streptococcus oralis; *S. intermedius*: Streptococcus intermedius; *C. rectus*: Campylobacter rectus; *S. mitis*: Streptococcus mitis; *E. corrodens*: Eikenella corrodens; *V. parvula*: Veillonella parvula; *V. dispar*: Veillonella dispar; *F. alocis*: Filifactor alocis.



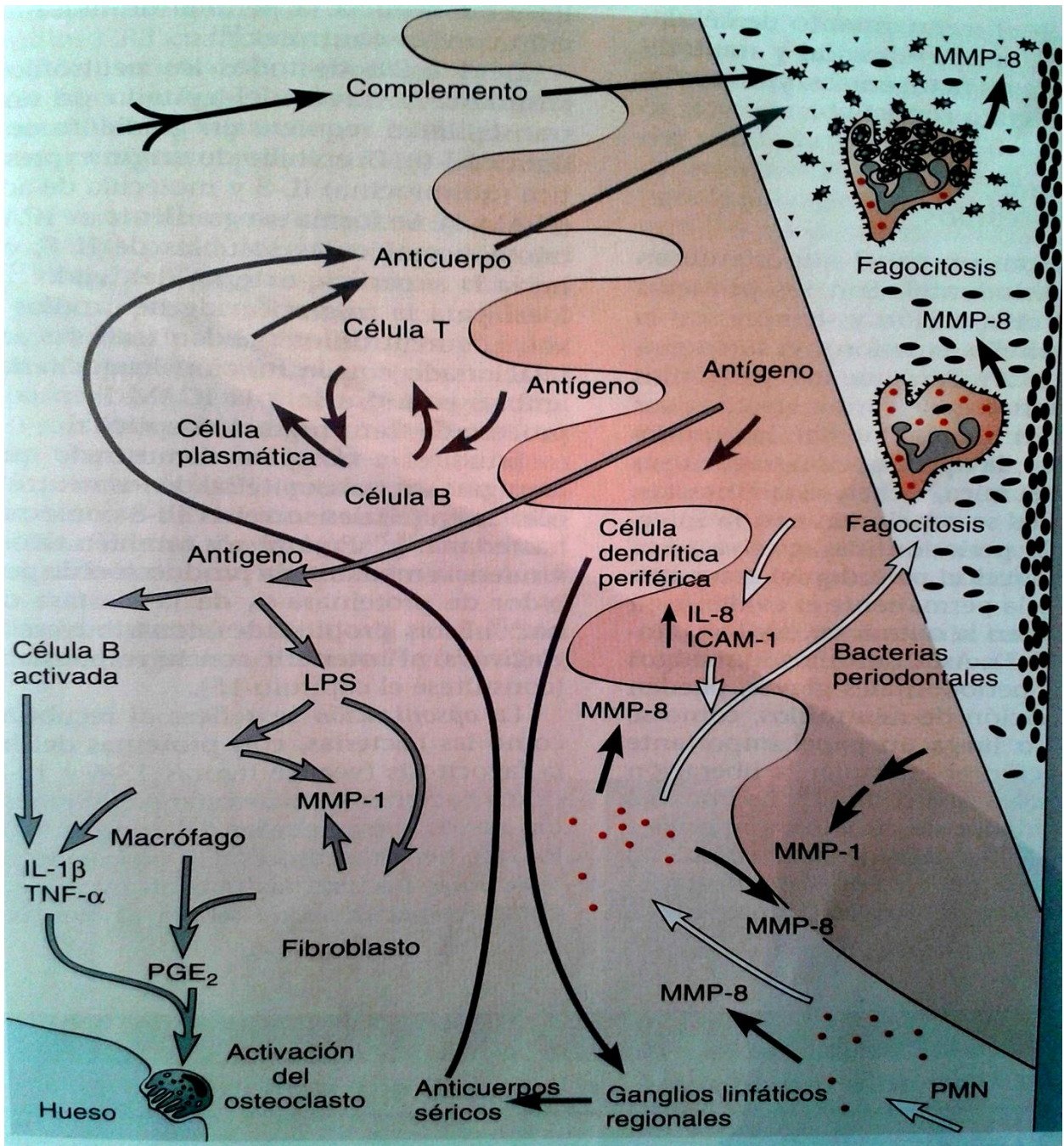
**Figura 1.** Atlas de la Federación Internacional de Diabetes. Se observan los 10 países con mayor prevalencia de diabetes (en edad adulta) en el mundo. Más de 371 millones de individuos con diabetes. El número de individuos con diabetes se va incrementando en cada país. La mitad de la población con Diabetes no sabe que la presentan. Cuatro de cada 5 individuos con diabetes viven con bajos y medianos ingresos económicos. La mitad de la población con diabetes se encuentra debajo de los 60 años. 4.8 millones de individuos mueren y 471 billones en USD tuvieron diabetes en el año 2012.



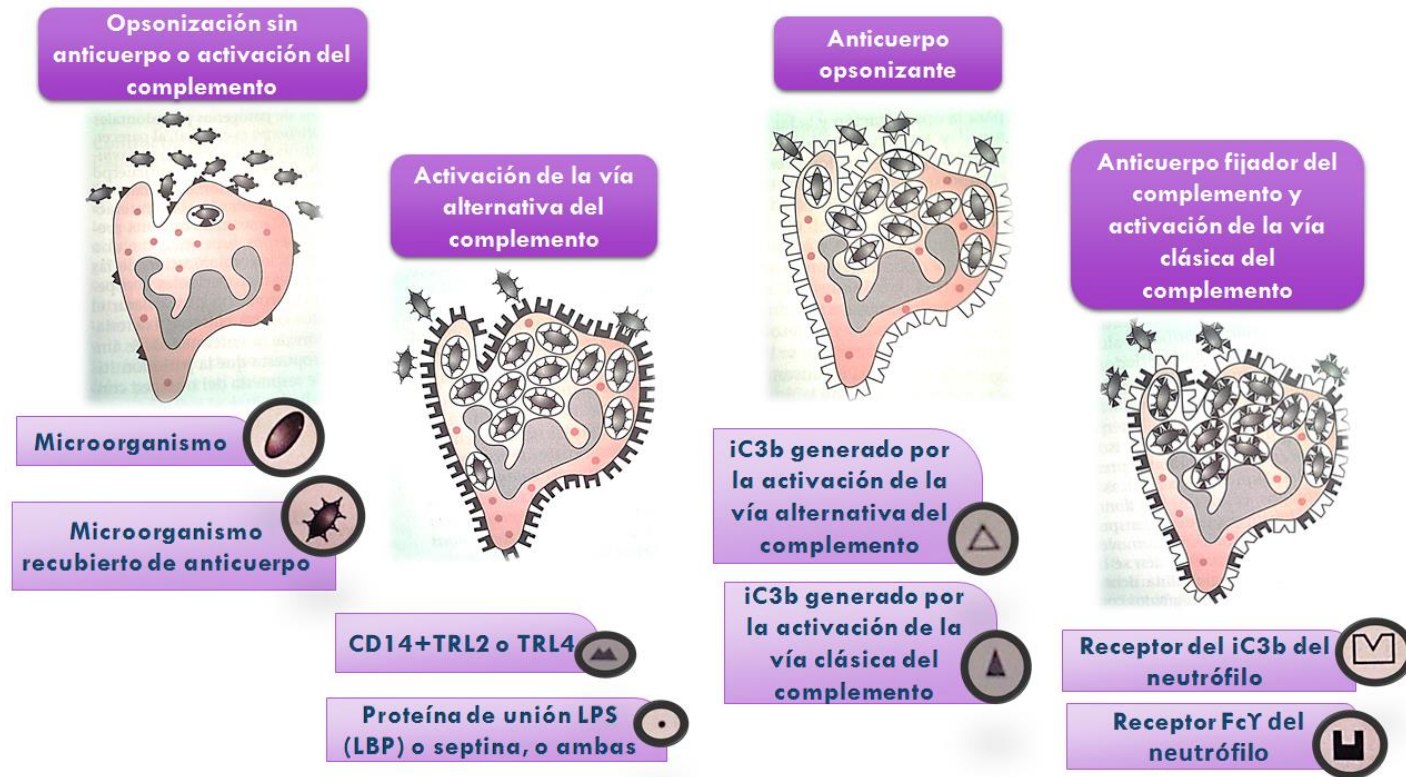
**Figura 2.** Representación de las asociaciones entre especies bacterianas que forman la placa dentobacteriana subgingival. Los complejos amarillo, morado, verde y azul son especies consideradas “colonizadoras primarias”. El azul se encuentra en mayor proporción que otras especies. El complejo naranja está compuesto por especies “colonizadoras puente” y el rojo son “colonizadores tardíos” (Socransky 1998 y 2005).



**Figura 3.** Esquema de la patogénesis de la periodontitis. La agresión microbiana presentada por las bacterias de la placa subgingival produce una regulación positiva de la respuesta inmune inflamatoria del huésped en los tejidos periodontales que se caracteriza por una producción excesiva de citocinas inflamatorias (p. ej. Interleucinas, factor de necrosis tumoral), prostanoideos (p. ej. Prostaglandinas E2), y enzimas, incluyendo las metaloproteinasas de la matriz (MMP). Estos mediadores proinflamatorios son responsables de la mayor parte de la degradación periodontal que se da, lo que lleva a signos y síntomas clínicos de periodontitis. El proceso se modifica por medio de factores de riesgo ambientales y adquiridos (p. ej. Enfermedades sistémicas) y susceptibilidad genética. PMN, Leucocitos polimorfonucleares, LPS, lipopolisacárido. (Modificada de Kormman KS: Clin Infect Dis 28:520, 1999).



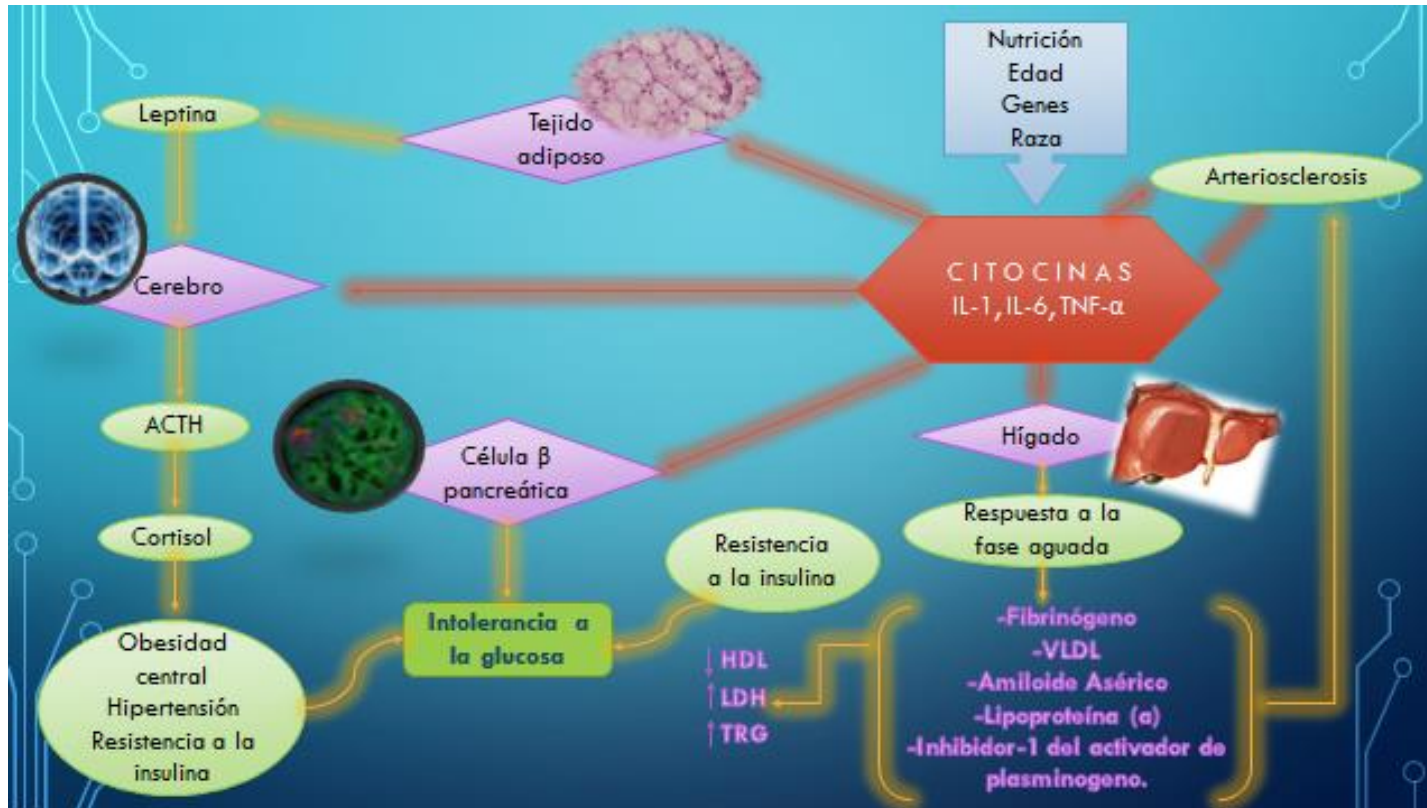
**Figura 4.** Se muestran los procesos en el proceso huésped-bacteria en las enfermedades periodontales. Las interacciones entre bacterias o antígenos bacterianos con los tejidos del huésped llevan al reclutamiento de neutrófilos (flechas blancas), la producción de anticuerpos (flechas grises) y resorción ósea (flechas grises con contorno negro). IL-8: Interleucina-8; ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular-1; PMKN: Neutrófilos; MMP-8: Metaloproteinasas de la matriz. (Carranza 2010).



**Figura 5.** Esquema que muestra las opsonización y fagocitosis. El control bacteriano en el medio periodontal se logra en gran medida por la opsonización, la fagocitosis y la eliminación de bacterias por parte de los neutrófilos. La opsonización es el recubrimiento de la célula bacteriana con proteínas derivadas del huésped como proteína de unión LPS, anticuerpo específico o componente iC3b del complemento (LPS lipopolisacárido). La opsonización con el anticuerpo específico de la subclase IgG, se requiere para la fagocitosis de algunas bacterias, como *A. actinomycetemcomitans* (Carranza 2010).

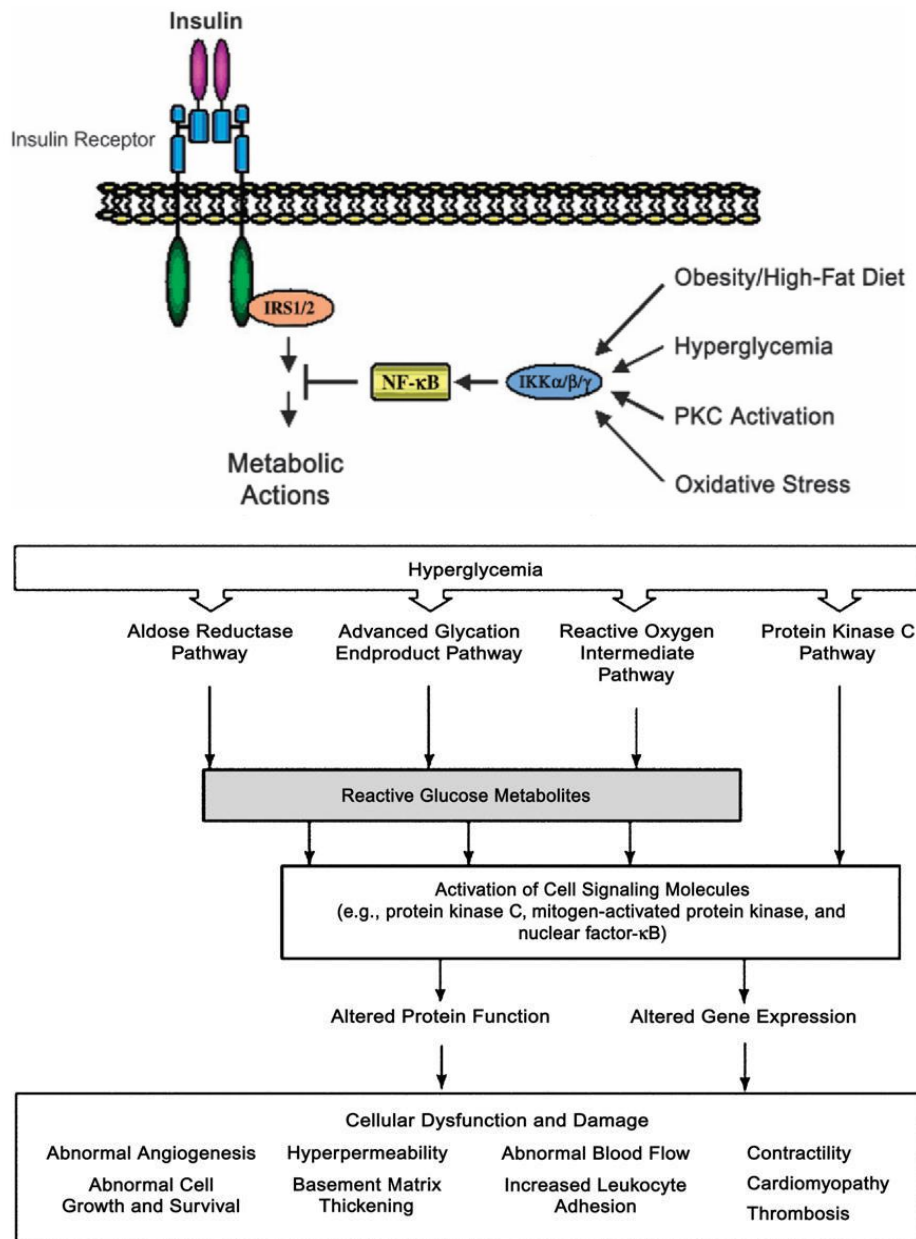


**FIGURA 6.** Esquema que muestra de forma secuencial el papel de las células del sistema inmunitario y los cambios clínicos que ocurren durante la patogénesis de la enfermedad periodontal (Botero 2009).

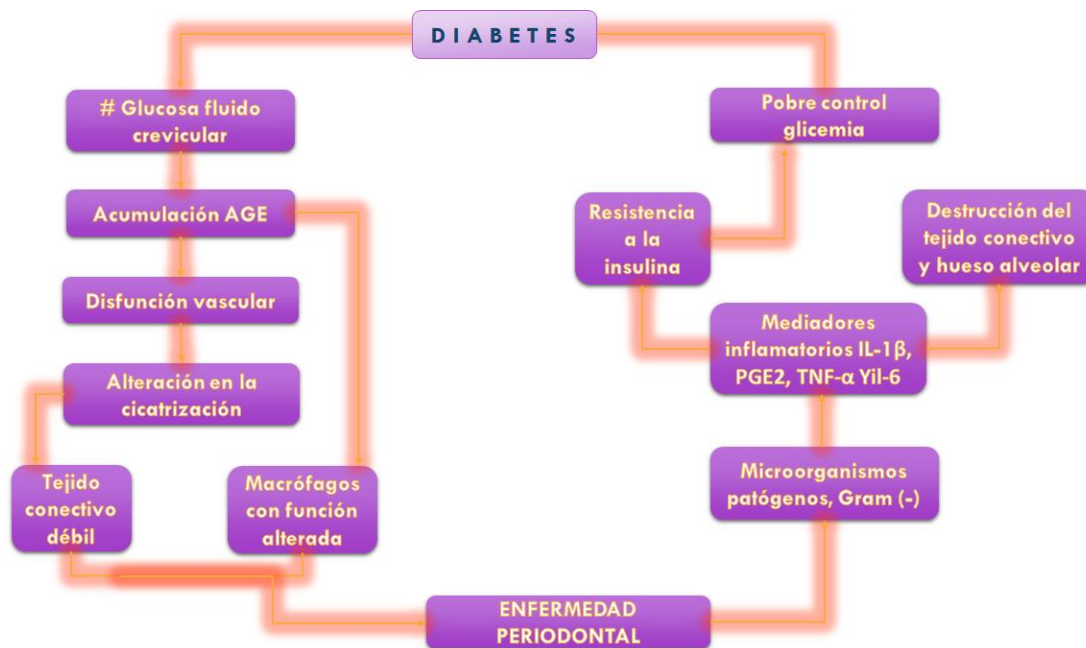


**Figura 7.** Esquema que muestra el papel de las citocinas y el sistema inmune innato en la etiología de la DMT2. Se liberan grandes cantidades de citocinas principalmente IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , en individuos con cierta predisposición genética, bajo determinados estímulos como lo son: la edad, alimentación, infección, etc. Estas citocinas, actúan sobre el hígado (estimulando la producción de proteínas de fase aguda, provocando dislipidemia), tejido adiposo (estimulando liberación de leptina), cerebro (estimulando liberación de ACTH) y páncreas (inhibiendo la secreción de hormona insulina por las células  $\beta$ ). Además favorecen el estado de alteración en los receptores celulares para la insulina de los tejidos diana a la acción de la insulina y contribuyen a elevar la tensión arterial. (Tomado y modificado de Pickup 1998).





**FIGURA 8.** Los activadores de la vía IKK / NF-κB inhiben la señalización de la insulina. IKK = IκB quinasa; IRS=sustrato del receptor de insulina. El resultado de la Hiperglicemia puede activar vías de aldosa reductasa, productos avanzados de la glicosilación AGE's, Intermediarios reactivos del oxígeno y protein cinasa C. A su vez estas vías desencadenan metabolitos reactivos de la glucosa que alteran la producción de proteínas y la expresión genética (Shoelson 2006).



**FIGURA 9.** En el siguiente esquema se muestra la bidireccional entre diabetes y enfermedad periodontal. Por otro lado, la alta predisposición de patógenos periodontales, podría estar encausando un estado de cronicidad de la inflamación de un individuo. Considerando que este individuo presentara diabetes, una serie de manifestaciones a causa de la alta producción de mediadores de la inflamación pueden exacerbar la resistencia insulínica (Miranda 2012).