



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ACTIVACIÓN DE LOS MECANISMOS DE INFLAMACIÓN
EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS 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:

ALMA DELIA BERNAL MORALES

TUTORA: Esp. DOLORES CARRASCO ORTIZ



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.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVO	6
CAPÍTULO 1 PERIODONTITIS	7
1.1 Clasificación.....	8
1.2 Etiopatogenia	9
1.3 Diagnóstico	12
1.4 Tratamiento	13
1.4.1 No quirúrgico	14
1.4.2 Quirúrgico	14
CAPÍTULO 2 DIABETES MELLITUS	15
2.1 Clasificación	15
2.2 Diagnóstico	18
2.3 Tratamiento	20
2.3.1 No farmacológico	20
2.3.2 Farmacológico	21
CAPÍTULO 3 RELACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y PERIODONTITIS CRÓNICA	22
3.1 Interrelación biológica entre Diabetes Mellitus tipo 2 y Enfermedad Periodontal	23
3.2 Mecanismos de inflamación en la enfermedad periodontal en pacientes diabéticos	25
CONCLUSIONES	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

Quisiera dar las gracias en primer lugar a Dios por haber guiado mi camino y llegar a encontrar mi verdadera vocación.

A mi madre Alma Rosa Morales y mi hermano Fabián Mauricio Bernal que son los pilares de mi vida y que sin su apoyo incondicional nada en mi sería posible; a mi padre Fabián Bernal pues sus sabios consejos siempre me guiaban cuando más lo necesitaba.

A mi novio Francisco Aramis que estuvo a mi lado en cada momento feliz, cada tope y cada momento de sufrimiento dándome aliento y su amor incondicional.

A mis mejores amigos Fernanda Ríos, Enrique Galván, Fernanda Oviedo, Corina Arroyo, Estefanía Santos, Beatriz López y Luz Jiménez, jamás habría llegado tan lejos sin sus consejos, apoyo, calor de hogar de ellos y sus familias, y sobre todo buen corazón.

A mis maestros y profesores pues supieron guiarme y sobre todo me enseñaron lo más valioso de esta noble carrera, el tratar siempre a mis pacientes más que con respeto y honestidad, con empatía y buen juicio para atender sus necesidades.

Quiero extender un agradecimiento especial al Dr. Oscar Degollado y a la Dra. Adriana Suárez.

Y a la Dra. Dolores Carrasco Ortiz

A mi máxima casa de estudios que me ha dado todo, así como a millones de universitarios.



INTRODUCCIÓN

La periodontitis se considera actualmente una infección crónica localizada en la cavidad oral, que puede activar la respuesta inflamatoria del huésped a nivel local y sistémico, además puede ser una fuente de bacteriemia. La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por una hiperglucemia resultante de un defecto en la secreción de insulina, un defecto en la acción de esta, o bien una combinación de ambas. La relación biológica entre la diabetes y la enfermedad periodontal se ha comprobado gracias a diversos estudios realizados que muestran una mejora tanto en los parámetros clínicos e inmunológicos de la periodontitis como en el control glucémico a largo plazo de la diabetes tras el tratamiento de la enfermedad periodontal. Además, la evidencia científica confirma que un mal control glucémico contribuye a un mal estado periodontal.

Tanto la diabetes como la periodontitis son enfermedades crónicas. La diabetes tiene muchos efectos adversos en el periodonto, que incluyen disminución del recambio de colágeno, alteración de la función de los neutrófilos y aumento de la destrucción periodontal. Las complicaciones diabéticas son el resultado de alteraciones microvasculares y macrovasculares. Con respecto a la microflora periodontal, no se han encontrado diferencias apreciables en los sitios de periodontitis entre sujetos diabéticos y no diabéticos. Se ha prestado una gran atención a las diferencias potenciales en las respuestas inmunomoduladoras a bacterias entre diabéticos y sujetos no diabéticos. La quimiotaxis de neutrófilos y las actividades fagocíticas están comprometidas en los pacientes diabéticos, lo que puede conducir a la reducción de la muerte bacteriana y a una mayor destrucción periodontal.

Los cambios inducidos por la diabetes en la función de las células inmunitarias producen una regulación positiva de las citoquinas



proinflamatorias de los monocitos / leucocitos polimorfonucleares y la regulación a la baja de los factores de crecimiento de los macrófagos. Esto predispone a la inflamación crónica, la degradación progresiva del tejido y la capacidad de reparación de tejido disminuida. Diferentes estudios demuestran que la destrucción tisular asociada con la periodontitis se debe a la liberación de citoquinas proinflamatorias y la respuesta de las células inmunes al lipopolisacárido y otros metabolitos de la flora bacteriana local como la interleucina-1 beta (IL-1 β), el TNF- α y la interleucina (IL-6), una vez producida estimula la formación de osteoclastos, promueve la resorción ósea y facilita la diferenciación de células T, además la hiperglucemia da lugar a la formación de productos finales de glicosilación avanzados (AGEs) que se adhieren a los vasos sanguíneos engrosándolos, limitando y debilitando la acción inflamatoria e inmunológica ante las infecciones.

La interrelación entre ambas afecciones deja constancia de la importancia de la necesidad de una buena comunicación entre el médico internista y el odontólogo de los pacientes diabéticos, teniendo siempre en cuenta la posibilidad de que ambas enfermedades puedan estar ocurriendo simultáneamente, para garantizar el diagnóstico precoz de ambas.



OBJETIVO

Describir la activación de los mecanismos de inflamación presentes en la Enfermedad Periodontal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

CAPÍTULO 1 PERIODONTITIS

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial común en cavidad bucal, iniciada por la formación de una biopelícula de placa dental patógena por encima y por debajo del margen gingival trayendo como consecuencia la inflamación y la activación del sistema inmune del huésped, principalmente para la protección, pero teniendo como consecuencia la destrucción de los tejidos periodontales; respuesta que está mediada por el huésped desencadenando la síntesis y liberación de citoquinas, mediadores proinflamatorios y metaloproteinasas de la matriz.^(1,2) Figura 1



Fig. 1 Periodontitis crónica.¹⁹

Tiene una prevalencia del 45-50% en adultos en su forma más leve que llega a más del 60% en personas mayores de 65 años. Se estima que la periodontitis grave afecta al 11,2% de la población adulta mundial y es una causa importante de pérdida de dientes, compromiso nutricional, alteraciones del habla, baja autoestima y peor calidad de vida en general.³

Las enfermedades periodontales inducidas por placa han sido tradicionalmente divididas en tres categorías generales: salud, gingivitis o periodontitis.¹⁵



La gingivitis inducida por placa es la presencia de inflamación gingival sin pérdida de inserción del tejido conectivo. La periodontitis inducida por placa es la presencia de inflamación gingival en los sitios en los que se ha producido una migración de la inserción epitelial a las superficies radiculares, acompañada de una pérdida de tejido conectivo y hueso alveolar.¹⁵

En la mayoría de los pacientes, el aumento en la profundidad del sondaje o la formación de bolsas periodontales acompaña al desarrollo de la periodontitis.¹⁵

1.1 Clasificación

En la clasificación de 1999 de las enfermedades y procesos periodontales se listan 40 enfermedades gingivales diferentes y en algunas de las lesiones gingivales que no son inducidas por placa se producen pérdida de inserción y destrucción del hueso alveolar.¹⁵

Según la Academia Americana de Periodontología desde el 2000 las alteraciones periodontales son clasificadas de la siguiente manera:

Enfermedades gingivales

- Enfermedades gingivales asociadas únicamente a placa dentobacteriana.
- Enfermedades gingivales influenciadas por factores sistémicos.
- Enfermedades gingivales influenciadas por medicación.
- Enfermedades gingivales modificadas por malnutrición.

Enfermedades gingivales no asociadas a placa dentobacteriana.

- Lesiones originadas por bacterias específicas.
- Enfermedades gingivales de origen viral.
- Enfermedades gingivales de origen fúngico.
- Lesiones gingivales de origen genético.



- Manifestaciones gingivales de condiciones sistémicas.
- Lesiones traumáticas.
- Reacciones a cuerpo extraño.
- No especificadas.

Periodontitis

- Periodontitis crónica.
 - Localizada.
 - Generalizada.
- Periodontitis agresiva.
 - Localizada.
 - Generalizada.
- Periodontitis con manifestaciones de enfermedades sistémicas.
- Enfermedades periodontales necrotizantes.
 - Abscesos en el periodonto.
 - Periodontitis asociada a lesiones endodóncicas.
 - Deformidades y condiciones de desarrollo adquiridas.

La periodontitis puede ser una manifestación de, al menos, 16 enfermedades sistémicas. En la mayoría de estas enfermedades sistémicas hay tanto una disminución en la resistencia del huésped a las infecciones, como alteraciones del tejido conectivo gingival que aumentan la susceptibilidad a la degradación de causa inflamatoria.¹⁵

1.2 Etiopatogenia

El origen de la periodontitis crónica son las bacterias, entre ellas se encuentran: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *B. forsythus*, *P. intermedia/nigrescens*, *C. rectus*, *E. nodatum*, *F. nucleatum*, *P. micros*, *St. intermedius*, *T. denticola* y *espiroqueta*, *E. corrodens*, bacilos entéricos, *Pseudomonas sp.*, *Selenomonas sp.*, *Staphylococcus sp.*, y los

factores de virulencia que entran en contacto con las células del epitelio del surco, en especial el epitelio de unión, donde se producen defensinas y citoquinas proinflamatorias.^{4, 14}

Las defensinas son péptidos antimicrobianos que dañan a las bacterias, las eliminan y la producción de IL-1 y FNT genera cambios a nivel vascular aumentando el calibre de los vasos sanguíneos e inducen la expresión de proteínas de adhesión celular; también se produce IL8, citocina con actividad quimiotáctica para PMNs, que son atraídos al sitio donde se acumulan las bacterias, salen de los vasos y se acumulan en el tejido conectivo adyacente epitelio de unión.⁴

Muchos PMNs entran en los espacios intercelulares del epitelio de unión y salen al surco donde se degranulan liberando reactivos del oxígeno (ROIs) y enzimas como catepsina G, lactoferrina, defensinas, mieloperoxidasa, metaloproteinasas (MMP-8) y serin proteasas (figura 2).⁴



Fig. 2 A) Inflamación de la encía, B) Pérdida de hueso.

Todas estas reacciones biológicas son nocivas para las bacterias y también lo pueden ser para los tejidos periodontales. Cuando la enfermedad es leve, el agente infeccioso es controlado en la mayoría de los casos, el estímulo

disminuye y se establece un balance de la respuesta inmune. Después de estimulada la respuesta inmune innata, desencadena la respuesta inmune adaptativa y aparecen en el tejido conectivo linfocitos T CD4 y linfocitos B, ayudando a resolver el proceso inflamatorio.⁴

La estimulación de linfocitos toma entre 5 y 7 días en alcanzar su mayor activación, y una buena respuesta innata es fundamental para mantener la salud periodontal. Los linfocitos T CD4 producen citoquinas (IFN, IL-2) que promueven una mejor actividad de macrófagos y co-estimulan a los linfocitos B a producir anticuerpos tipo IgG e IgA neutralizantes. Teniendo como resultado una respuesta inmune que controla los microorganismos que se están acumulando en el surco periodontal, de forma silenciosa y sin expresar signos clínicos inflamatorios imperceptibles a la vista. A medida que progresa el proceso inflamatorio éste se vuelve crónico y comienza la degradación de los tejidos de soporte, dando como resultado la formación de la bolsa periodontal, pérdida de inserción clínica y pérdida ósea.⁴ Figura 3

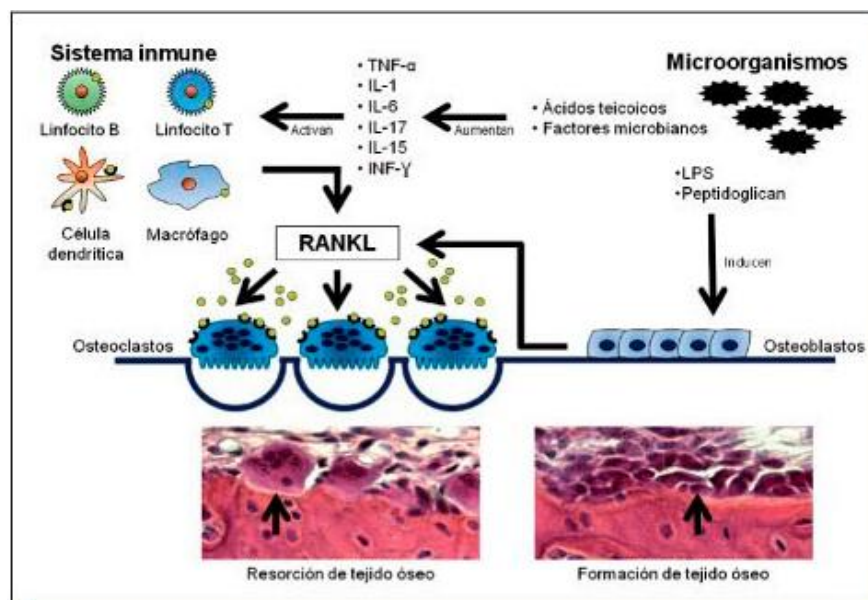


Fig. 3 Mecanismos osteolíticos en la enfermedad periodontal.²⁰

1.3 Diagnóstico

El diagnóstico de la periodontitis se basa en la inspección, en la exploración radiológica (radiografías dentoalveolares) de los tejidos periodontales y en la medición de los espacios existentes entre los dientes y la encía (surco periodontal).⁸ Figura 4

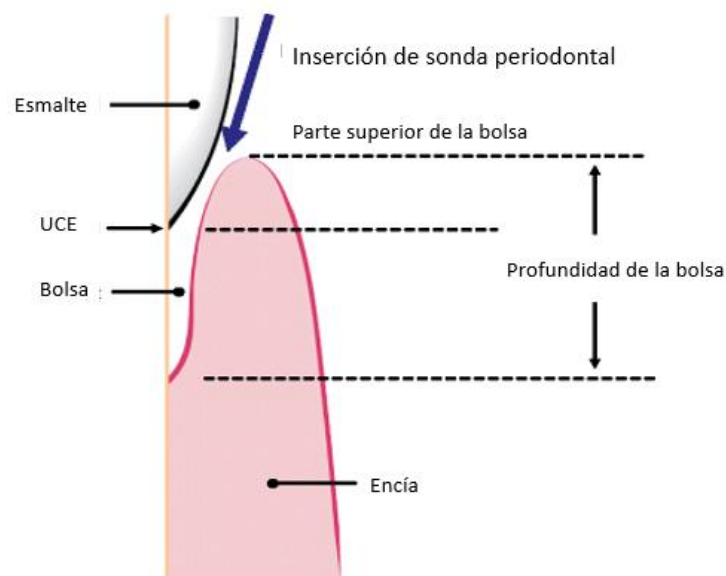


Fig. 4 Zona de sondeo periodontal.¹³

Estas mediciones se hacen en 6 sitios alrededor de cada diente, y en condiciones de salud las dimensiones oscilan entre 1 y 3 mm, aumentando a medida que la enfermedad progresa para formar la llamada bolsa periodontal. Figura 5. Otros datos necesarios que también se registran para un diagnóstico y establecer un diagnóstico de enfermedad periodontal y un pronóstico son: la cantidad de placa, sangrado gingival o supuración; y monitorizar su progreso tiende a ser episódico y específico en cada parte de cada diente.⁸ Figura 5

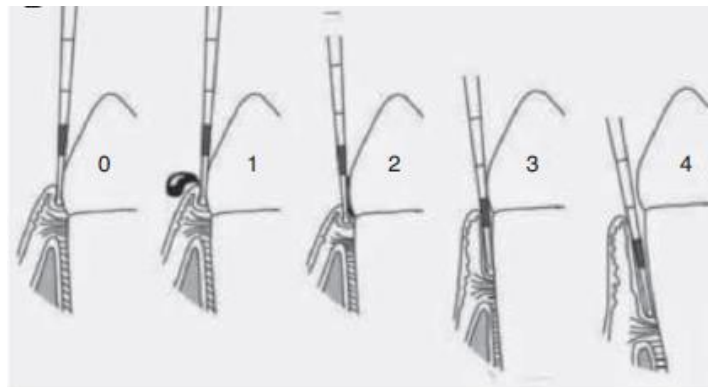


Fig. 5 Mediciones de una bolsa periodontal.¹⁰

El surco periodontal se define como el espacio alrededor de los dientes entre la encía marginal y la superficie del diente y que está limitado en su parte más apical por las células más coronales del epitelio de unión; se ha considerado que este espacio sin inflamación, ni presencia de sangrado mide de 1 a 3mm.⁸

Esta transición de un surco a una bolsa periodontal representa uno de los signos cardinales de la periodontitis, dado que es producida por la pérdida de inserción. De manera práctica, una bolsa periodontal puede ser considerada a partir de 4 mm y deben presentar sangrado al sondaje, pérdida de inserción y pérdida ósea radiográfica.⁴

1.4 Tratamiento

El tratamiento habitual de la Enfermedad Periodontal es la eliminación de la placa bacteriana y otros factores, como el cálculo o restauraciones defectuosas, que favorecen su acumulación o dificultan la eliminación de estas bacterias. La selección de la técnica de cepillado a emplear depende en general de la localización de la placa, (y) el cálculo y de lo avanzado de la enfermedad.⁸



1.4.1 No quirúrgico

Las técnicas más comunes son la *tartrecto-mía*, consistente en la eliminación de cálculo supra gingival acompañada de un pulido de la superficie del diente para eliminar placa bacteriana y tinciones, y el *raspado y alisado* radicular, que busca eliminar la placa y el cálculo subgingival, junto con el cemento radicular infiltrado por toxinas y bacterianas.⁸

El raspado y alisado radicular no ayudan únicamente en la disminución del sangrado gingival y de la profundidad de sondaje, sino también que favorece un incremento significativo de bacterias grampositivas. Esta modificación favorable de la flora bacteriana no es permanente, sino que existe una tendencia hacia la recolonización, en presencia de placa supra gingival y gingivitis, por parte de especies patógenas que puede ser controlada o modulada por medidas de cuidados adecuados por el mismo paciente suplementadas con controles periódicos de esta enfermedad crónica.⁸

1.4.2 Quirúrgico

En ocasiones no es posible acceder a toda la superficie radicular desde el interior de la bolsa periodontal, por morfología de los tejidos duros como: anatomía radicular, arquitectura del hueso alveolar; o blandos profundidad y forma de la bolsa siendo necesario llevar a cabo un Desbridamiento por Colgajo.⁸



CAPÍTULO 2 DIABETES MELLITUS

La diabetes Mellitus es un trastorno crónico-degenerativo caracterizado por hipoglucemia causado por deficiencia de insulina, que resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales; como la obesidad, nutrición, tolerancia a la glucosa, y la herencia. Este conjunto de síntomas hace propenso al paciente a tener enfermedades coronarias, renales y vasculares. En México la prevalencia oscila entre 20 y 22% considerada la principal causa de muerte ligada a enfermedades cardiovasculares.^{5,6,7,9}

2.1 Clasificación

La diabetes se clasifica en las siguientes categorías:

Diabetes tipo 1 (destrucción de células β del páncreas con déficit absoluto de insulina).

Diabetes tipo 2 (pérdida progresiva de la secreción de insulina generalmente acompañada de resistencia a la insulina).








Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) diabetes que se diagnostica en el segundo o tercer trimestre del embarazo.⁹

Diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1 es causada por una reacción autoinmune, en la que el sistema de defensa del cuerpo ataca a las células beta productoras de insulina en el páncreas. Como resultado, el cuerpo ya no puede producir la insulina que necesita y la razón de esto no se entiende completamente. Esta enfermedad puede afectar personas de cualquier edad, pero el inicio generalmente ocurre en niños o jóvenes adultos. Las personas con esta forma de diabetes necesitan insulina todos los días con el fin de controlar los niveles de glucosa en su sangre.⁹



La diabetes tipo 1 a menudo se desarrolla repentinamente síntomas como⁹:

-  Polidipsia
-  Poliuria
-  Polifagia
-  Astenia
-  Adinamia
-  Pérdida de peso repentina
-  Visión borrosa

La diabetes tipo 1 es diagnosticada por un nivel de glucosa en sangre elevada y la presencia de los síntomas ya, mencionados. Con tratamiento diario con insulina, glucosa sanguínea regular monitoreo y mantenimiento de una dieta saludable las personas con diabetes tipo 1 pueden conducir a vida normal y saludable.⁹

Diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 es el tipo más común de diabetes. Por lo general, ocurre en adultos, pero es cada vez más visto en niños y adolescentes. En la diabetes tipo 2, el cuerpo puede producir insulina, pero se vuelve resistente para que la insulina es ineficaz. Con el tiempo, los niveles de insulina pueden volverse insuficientes, con el tiempo la resistencia a la insulina y la deficiencia conducen a altos niveles de glucosa en sangre.⁹

Los síntomas de la diabetes tipo 2 incluyen:

-  Polidipsia
-  Poliuria
-  Polifagia



- ✚ Pérdida de peso
- ✚ Visión borrosa

Muchas personas con diabetes tipo 2 permanecen inconscientes de su condición por un largo tiempo pues los síntomas generalmente son menos marcados que en la diabetes tipo 1 y puede tomar años para ser reconocidos, sin embargo, durante este tiempo, el cuerpo se ve afectado por exceso de glucosa en sangre.⁹

Como resultado, muchas personas ya tienen evidencia de complicaciones cuando son diagnosticadas con diabetes tipo 2 aunque las causas exactas para su desarrollo todavía no se conocen, hay varios factores de riesgo importantes, el más importante es el exceso de peso corporal, inactividad física y mala nutrición. Otros factores que juegan un papel son la etnia, la historia familiar de diabetes, antecedentes de diabetes gestacional y edad avanzada.⁹

A diferencia de las personas con diabetes tipo 1, la mayoría las personas con diabetes tipo 2 no requieren diariamente tratamiento con insulina para sobrevivir más bien la adopción de una dieta saludable, aumento de la actividad física y mantenimiento de un peso corporal normal, pueden mantenerse estables además de medicamentos orales disponibles para ayudar a controlar niveles de glucosa en sangre, pero si estos niveles siguen aumentando las personas con DM 2, se puede prescribir insulina.⁹

La cantidad de personas con diabetes tipo 2 está creciendo rápidamente en todo el mundo. Este aumento es asociado con poblaciones envejecidas, económicas desarrollo, aumento de la urbanización, menos dietas saludables y actividad física reducida.⁹



Diabetes gestacional

La diabetes gestacional se diagnostica por primera vez durante el embarazo, generalmente durante el segundo trimestre. Durante el embarazo, la placenta produce varias hormonas que se oponen al efecto de la insulina y producen un incremento en los niveles de glucosa. El efecto hormonal, aunado al incremento normal de peso durante el embarazo predisponen a la diabetes.⁹

Cualquier mujer embarazada está en riesgo de desarrollar diabetes gestacional, sin embargo, hay mujeres que tienen más riesgo, por ejemplo: mujeres con sobrepeso y obesidad al inicio del embarazo, antecedente de diabetes gestacional en otro embarazo o haber dado a luz a un bebé mayor de 4 kg, historia familiar de diabetes tipo 2 (principalmente en hermanos o padres). Las mujeres mayores de 25 años, aunque el riesgo es aún mayor después de los 35. Diagnóstico previo de prediabetes.⁹

Las mujeres con estos factores de riesgo tienen hasta el doble de probabilidad de desarrollar diabetes gestacional que otras mujeres embarazadas. Los tres primeros puntos son los más frecuentemente asociados a diabetes gestacional, pero si se agregan otros factores de riesgo aumenta la posibilidad de desarrollar diabetes gestacional.⁹

2.2 Diagnóstico

Los criterios diagnósticos aprobados por la Asociación de Diabetes Americana (ADA) son los siguientes:

La diabetes puede ser diagnosticada con base en los niveles de glucosa en plasma, ya sea a través de una prueba rápida de glucosa en plasma o de una prueba de glucosa en plasma 2 horas después de haber ingerido



75 gramos de glucosa vía oral o con una prueba de hemoglobina glucosilada (tabla 1).¹⁶

Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL (no haber tenido ingesta calórica en las últimas 8 horas).
o
Glucosa plasmática a las 2 horas de ≥ 200 mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba deberá ser realizada con una carga de 75 gramos de glucosa disuelta en agua.
o
Hemoglobina glucosilada (A1C) $\geq 6.5\%$. Esta prueba debe realizarse en laboratorios certificados de acuerdo a los estándares A1C del DCCT
o
Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglucémica con una glucosa al azar ≥ 200 mg/dL.

Tabla 1 Criterios diagnósticos para Diabetes ADA 2018

El National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) indica que un punto de corte de Hemoglobina Glucosilada $\geq 6.5\%$ detecta un tercio más de pacientes con diabetes sin diagnosticar que una prueba de glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL. Es importante tomar en cuenta la edad, raza/etnia y la presencia de anemia o de alguna hemoglobinopatía para dar un diagnóstico más exacto. Los estudios epidemiológicos muestran, hasta el momento, que la Hemoglobina Glucosilada es solo útil para adultos, sin embargo, sigue en discusión si debe seguir siendo el mismo punto de corte tanto para adultos como adolescentes y niños.¹⁶

A no ser que el diagnóstico sea del todo claro (por ejemplo: paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia y una glucosa al azar ≥ 200 mg/dL) será necesaria una segunda prueba de confirmación. Se recomienda que se realice la misma prueba para confirmar el diagnóstico. Por ejemplo: si



un paciente tiene en una primera prueba de Hemoglobina Glucosilada de 7.0% y en una segunda prueba de 6.8% el diagnóstico de diabetes será confirmado. Si dos pruebas diferentes al azar se encuentran por arriba del punto de corte, el diagnóstico de diabetes será confirmado. Si el paciente tiene resultados discordantes en dos pruebas diferentes el resultado que se encuentre por arriba del punto de corte deberá ser repetido.¹⁶

2.3 Tratamiento

Como profesionales de la salud debemos estar al pendiente de los pacientes que ingieren medicamentos que alteran los niveles de la glucosa como: glucocorticoides, diuréticos tiazídicos y antipsicóticos típicos.¹⁶

Y además de los medicamentos para controlar la enfermedad metabólica, también se requieren de terapias adicionales e interdisciplinas médicas para el mantenimiento y mejor estilo de vida del paciente diabético.^{6,7}

2.3.1 No farmacológico

Los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 debe seguir una terapia médica nutricional individualizada que contenga los componentes de una nutrición necesaria, indicada por un nutriólogo.^{6,7}

Se recomienda a todos los pacientes con sobrepeso y obesidad la obligatoria pérdida de peso, con dieta baja en carbohidratos, restricción calórica y baja en grasas, limitar la ingesta de bebidas alcohólicas o endulzadas, tomando en cuenta el riesgo de una hipoglucemia; o dieta mediterránea siendo los métodos más efectivos a corto plazo.^{6,7}

También es necesario realizar un detallado estudio socioeconómico y evaluar los recursos, usos y costumbres de los pacientes para que la



dieta sea lo más adecuada posible, respetando la cantidad, variedad y balance. Llevando un programa de actividad física que inicie de manera lenta y de acuerdo con las posibilidades del paciente, y aumentar gradualmente. Se les aconseja realizar al menos 150 minutos a la semana de actividad física aeróbica, 3 días a la semana y no más de 2 días consecutivos.^{6,7}

Los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) recomiendan la aplicación de inmunizaciones y vacunas contra Hepatitis B, de polisacáridos de neumococo, y reinmunizar contra el síndrome nefrótico, enfermedad renal crónica.^{6,7}

2.3.2 Farmacológico

Si las medidas anteriores no mejoran la condición de obesidad, sobrepeso e hiperglucemia del paciente se procederá a aplicar fármacos para disminuirlos.

La primera opción sería la Metformina como monoterapia, se considera para pacientes con resistencia a la insulina, prevenir de igual manera las complicaciones vasculares y reducir la mortalidad, por medio del control glucémico, cambios en el peso corporal, la reducción de insulinemia, presión arterial diastólica y mejorar el control de lípidos.^{6,7}

En caso de que la Metformina no disminuya los niveles de lípidos y de glucemia en un periodo de 3 a 6 meses se utilizara la adición de un segundo agonista de receptor GLP-1 o Insulina. Además a la terapia se puede considerar el ácido acetil salicílico (75 a 162 mg/día) en pacientes con riesgo cardiovascular, incluyendo hombres mayores a 50 años y en mujeres a partir de los 60 años y/o con historia familiar de hipertensión, infartos al miocardio, dislipidemia o albuminuria.^{6,7}

En caso de que el paciente sea alérgico al ácido acetil salicílico se podrá emplear Clopidogrel (75 mg/día) y cuando no haya contraindicación.^{6,7}



CAPÍTULO 3 RELACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y PERIODONTITIS CRÓNICA

La diabetes y la periodontitis son enfermedades crónicas, y la enfermedad metabólica provoca efectos adversos en el periodonto; como, por ejemplo, la disminución del recambio de colágeno, alteración de la función de los neutrófilos y aumento de la destrucción periodontal. Con respecto a la microflora periodontal, no se han encontrado diferencias apreciables en los sitios de periodontitis entre sujetos diabéticos y no diabéticos.^{11, 20}

Aunque numerosos autores han estudiado la relación entre la presencia de diabetes, el nivel de control metabólico y el riesgo de presentar periodontitis y el grado de severidad de la misma pocos son los estudios que han evaluado esta misma relación pero a la inversa, es decir, el efecto de la periodontitis sobre el nivel de control metabólico, la presencia o severidad de la periodontitis afecta al paciente diabético, y el tratamiento periodontal tiene un efecto positivo en el control metabólico y periodontal.^{21, 12}

Existe gran evidencia en la literatura periodontal sobre la influencia que los factores del huésped ejercen sobre la patogénesis y la progresión de la periodontitis. Algunos en específico los distintos mecanismos del huésped afectan y modifican la expresión de esta enfermedad.²¹

Se han presentado modelos de patogénesis en los cuales los desórdenes sistémicos que afectan la función de los neutrófilos, monocitos y/o linfocitos alterando la producción o actividad de citoquinas y otros mediadores de la inflamación, conllevan frente a la agresión bacteriana un incremento localizado o generalizado de pérdida de inserción.²¹



Se ha documentado muy bien el impacto que diversos desórdenes sistémicos tienen sobre el periodonto, sin embargo, todavía permanecen sin aclarar las consecuencias que las periodontitis conllevan sobre el estado de salud general. Diversos estudios indican la necesidad de una cooperación más estrecha entre médicos y odontólogos con el fin de establecer un enfoque integral para el manejo de la salud de estos pacientes. Se presenta el modelo patogénico por el cual la periodontitis aumenta la severidad de la diabetes mellitus al complicar el control metabólico y viceversa.^{21, 11}

3.1 Interrelación biológica entre Diabetes Mellitus tipo 2 y Enfermedad Periodontal

La Diabetes Mellitus es un grupo de trastornos metabólicos que se caracterizan por un metabolismo anormal de la glucosa; asociado a la periodontitis interfieren con la capacidad del huésped para enfrentar con éxito el agente patógeno bacteriano a través de mecanismos que cada vez se delinear mejor.²¹

La mayor parte de destrucción del tejido conectivo que tiene lugar en la periodontitis es debida a la interacción de las bacterias periodontopatógenas y sus productos con las células inmunocompetentes y los fibroblastos al provocar la activación y secreción local de mediadores de la inflamación con carácter catabólico, principalmente IL- β , PGE2, TNF- α 1L-6.^{11, 20}

Se sabe que las enfermedades periodontales ejercen una influencia importante sobre la patogénesis de numerosas enfermedades sistémicas, entre ellas la diabetes mellitus. A mediados de la década de los 90 se estableció el soporte científico que avalaba la asociación entre diabetes mellitus y periodontitis, que comenzó a designarse como la sexta



complicación diabética. La evidencia científica actual refleja que existe una relación bidireccional entre diabetes mellitus y las enfermedades periodontales, de tal modo que se considera que la DM está asociada a un incremento en la incidencia y progresión de la periodontitis, y que, a su vez, la enfermedad periodontal está asociada con un mal control glucémico en pacientes con diabetes.^{10, 12}

El mecanismo biológico aceptado en la actualidad que intenta explicar el porqué de que los pacientes diabéticos presenten periodontitis más severas defiende, por un lado, que la acumulación de AGEs afectaría la migración y la fagocitosis tanto de polimorfonucleares como de mononucleares, resultando en el establecimiento de una flora subgingival que por maduración se irá transformando en predominantemente anaerobia gramnegativa.^{11, 20}

Esto va a desencadenar la secreción de mediadores solubles que mediarán la destrucción del tejido conectivo y la reabsorción ósea, y el establecimiento de un estado de resistencia de los tejidos frente a la insulina. Simultáneamente por otro lado, la infección periodontal también inducirá a un estado de resistencia de los tejidos frente a la insulina contribuyendo a la hiperglucemia y consecuentemente a la acumulación de AGEs.^{11, 20}

La relación que se establece entre diabetes mellitus y periodontitis, por tanto, es bidireccional resultando en una mayor severidad de la periodontitis y una mayor dificultad para controlar los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos. Esto se debe a un ambiente con exceso de glucosa; las proteínas del huésped sufren glucación no enzimática y forman productos de glucación avanzada (AGE).^{11, 20}



De acuerdo con diversos artículos publicados, son varios los autores que coinciden al afirmar que la DM actúa como factor de riesgo en la enfermedad periodontal, además de otros factores como la edad o el sexo, esta enfermedad metabólica parece aumentar 3 veces las probabilidades de presentar periodontitis. Existen marcadores bioquímicos de la DM que se alteran por la enfermedad periodontal, como la hemoglobina glucosilada que se emplea como variable de la respuesta estándar en el control de la DM.¹²

3.2 Mecanismos de inflamación en la enfermedad periodontal en pacientes diabéticos

En circunstancias normales de un proceso inflamatorio los leucocitos comienzan a acumularse en la superficie del endotelio vascular y ocurre la Marginación y Rodamiento que es la acumulación de leucocitos en la periferia de los vasos, y están mediadas por moléculas de adhesión selectinas posteriormente ocurre la Adhesión y Transmigración que se refiere a la Adhesión al endotelio por medio de Integrinas, activados por mediadores: Histamina, IL-1 y TNF. Las integrinas en la membrana de leucocitos interactúan con ligandos de células endoteliales y son activados por citocinas como son las Quimiocinas, (figura 6).¹⁸

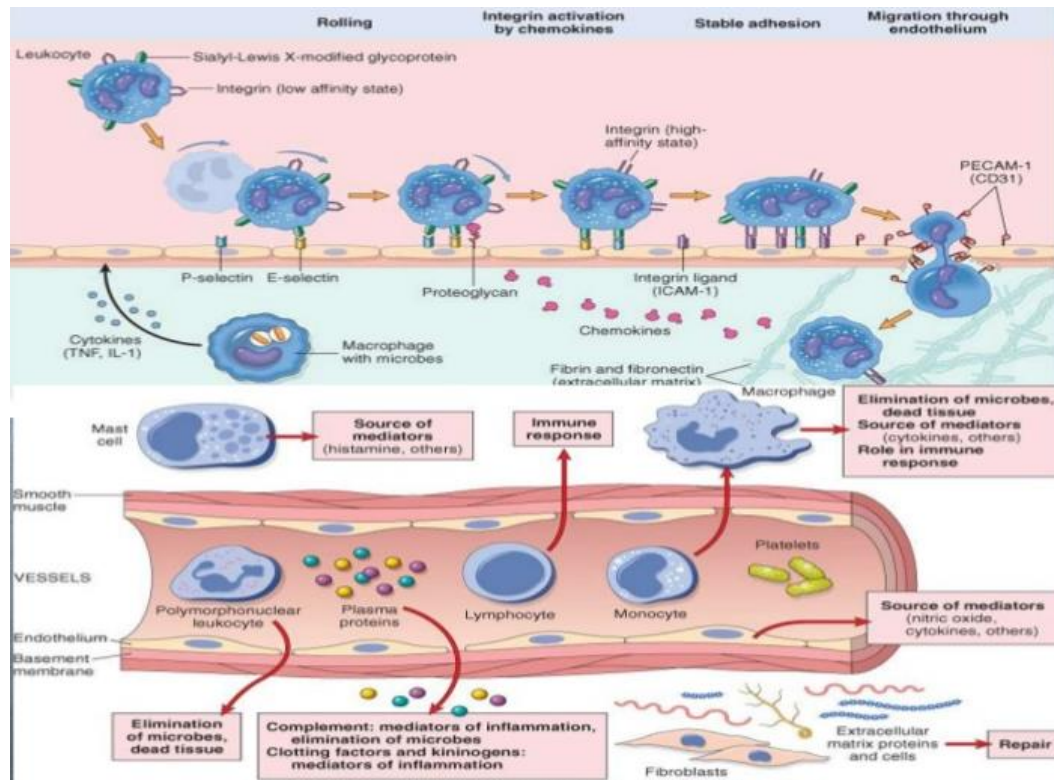


Figura 6 Proceso Inflamatorio.

A continuación, ocurre la Migración de los leucocitos a través de pared vascular, accionado por las Quimiocinas, cruzan las membranas basales vasculares por medio de Quimiotaxis, viajan hacia los tejidos con infección o lesión por sustancias quimiotácticas como productos bacterianos péptidos, Citocinas, Quimiocinas, productos de la vía metabólica (lipoxigenasa del ácido araquidónico (AA), etc. El tipo de leucocito que migra depende de la edad de la respuesta inflamatoria, las primeras 6 a 24 horas (Neutrófilos), continuando 24 a 48 horas (monocitos; macrófagos reemplazando a los neutrófilos).¹⁸

Cuando las células de defensa han llegado al sitio de acción ocurre la Fagocitosis de las partículas por medio de la producción de sustancias que destruyen microbios fagocitados y eliminan tejidos muertos hay producción de



mediadores que amplifican la reacción inflamatoria metabolitos ácido araquidónico y citocinas.¹⁸

La respuesta inmunitaria se caracteriza por una secreción no regulada de mediadores inflamatorios y de destrucción tisular derivados del huésped, como la interleucina (IL) 1 β , IL-6, prostaglandina (PGE2), factor de necrosis tumoral (FNT- α), RANKL y las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP), particularmente MMP-8, MMP-9 y MMP-13, así como células T reguladoras de citocinas, por ejemplo, IL-12, IL-18 y de quimiocinas. La complejidad de la patogénesis y las citocinas en la enfermedad periodontal es bastante alta, existiendo además de la heterogeneidad en la naturaleza de la respuesta inflamatoria entre individuos.¹¹

Una deficiente respuesta inmune es fundamental para la patogénesis de la diabetes y las complicaciones asociadas, la diabetes tipo 2 y las afecciones relacionadas, como la obesidad, dan como resultado una serie de cambios fisiológicos, nutricionales y metabólicos que incluyen hiperglucemia, producción de productos finales de glicosilación avanzada (AGEs), que son compuestos derivados de la glicosilación de proteínas y lípidos de forma no enzimática y de carácter irreversible que se acumulan en el plasma, paredes de los vasos sanguíneos y los tejidos evitando que los neutrófilos lleguen al sitio de acción.^{2, 11} Figura 7

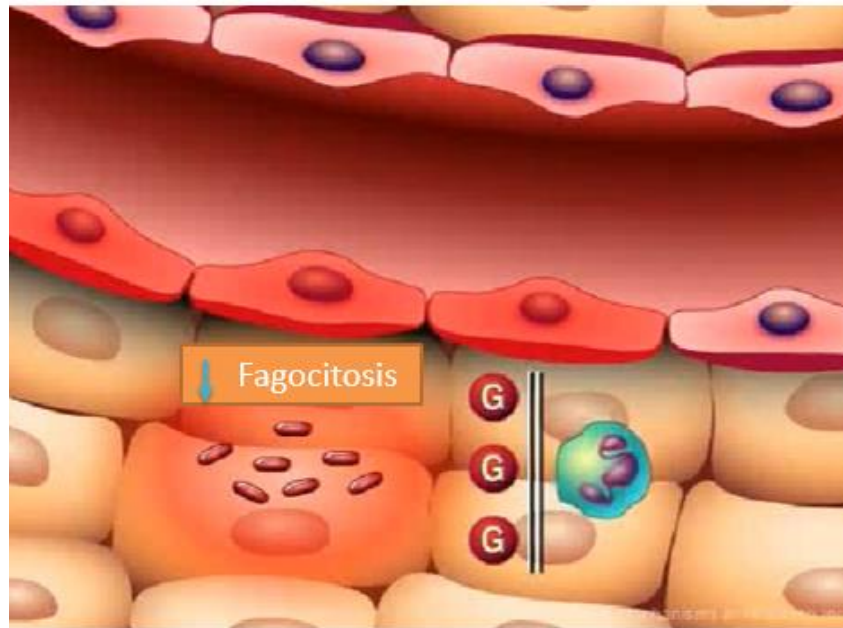


Figura 7 La glucosa impide el paso del neutrófilo al sitio de acción.²³

Son los principales responsables de causar expansión de la matriz extracelular tras su unión al colágeno, causando el endurecimiento y engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos que dan como resultado de la combinación por un lado de la reducción en la degradación de los AGEs y por otro del aumento en la propia síntesis de los componentes de dicha matriz.^{2, 11}

Esta proliferación de la matriz extracelular es debida principalmente a la producción local aumentada de factores de crecimiento como TNF- α , 1L-ly PDGF hiperlipidemia y aumento del tejido adiposo; estos cambios tienen una serie de consecuencias que incluyen: la deficiencia y autolimitación de la respuesta inmune, manifestada por un estado inflamatorio pronunciado de larga duración.¹³

La inflamación es la principal característica de la patogénesis tanto de la DM como de la enfermedad periodontal, y se asocian a valores elevados de marcadores sistémicos de la inflamación. El elevado estado inflamatorio que existente en la DM contribuye a complicaciones macro y microvasculares, además la hiperglucemia puede resultar en la activación

de vías que incrementan la inflamación, estrés oxidativo y apoptosis.¹²
Figura 8.

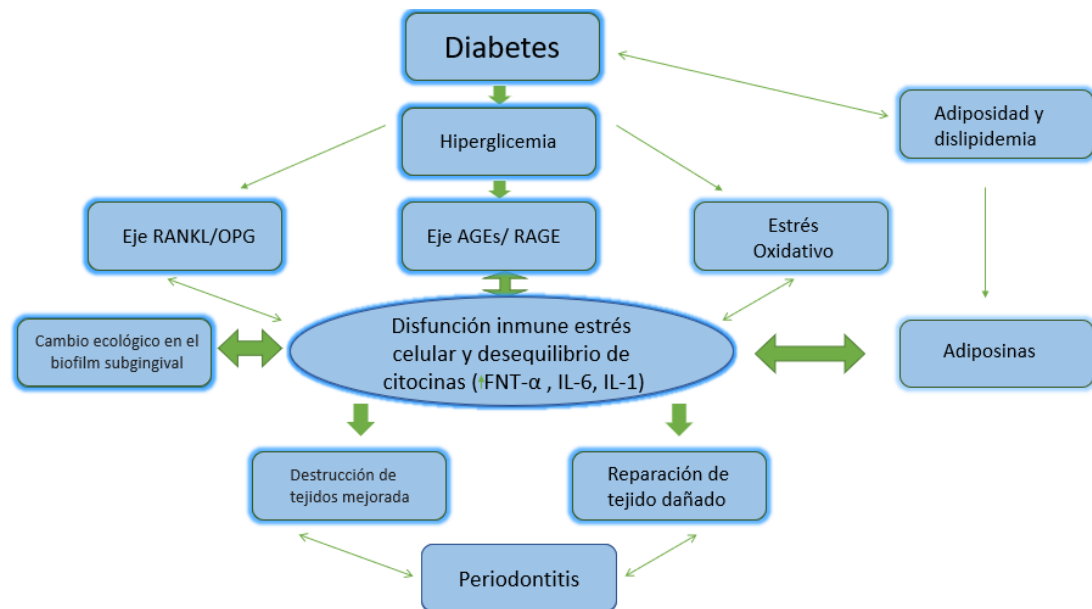


Fig. 8 Relación Bidireccional entre la Periodontitis y Diabetes Mellitus Tipo 2.¹³

Se han demostrado valores elevados de IL-6 y TNF-a en DM y obesidad. Puede predecirse la aparición de DM tipo 2 a través de los valores séricos de IL-6 y proteína C reactiva (PCR). Los valores altos de PCR están también asociados con la resistencia a la insulina y DM tipo 2. TNF-a e IL-6 son los principales inductores de proteínas de fase aguda, incluyendo la PCR, y que, además, provocan un daño en la señalización intracelular de la insulina, contribuyendo potencialmente a la resistencia a la misma.¹³

Los valores séricos de IL-6 y PCR están también elevados en pacientes con periodontitis, existiendo una correlación entre los valores de IL-6 y la extensión de la enfermedad periodontal. Por ello, la inflamación sistémica que está asociada a la enfermedad periodontal puede potenciar el desarrollo de un estado diabético. La DM incrementa la inflamación en los



tejidos periodontales. Por ejemplo, los valores en el fluido gingival crevicular (FGC) de PGE2 e IL-1b son mayores en pacientes con DM tipo 1 y con gingivitis o periodontitis en comparación con individuos no diabéticos con el mismo grado de enfermedad periodontal. En un estudio en pacientes con DM tipo 2, aquellos con Hemoglobina glucosilada > 8% tuvieron unos valores de IL-1b significativamente mayores en el fluido gingival crevicular que aquellos pacientes que tenían menos del 8%.^{12, 13}

Los cambios sistémicos en los niveles de citocinas son fundamentales para la patogenia en DM2 y estos cambios inmunitarios, descritos como inflamación crónica de grado bajo, pueden sustentar la resistencia a la insulina y la apoptosis de las células de los islotes que conduce a la deficiencia de insulina y, por lo tanto, a la progresión del estado diabético.¹³

Los investigadores en la década de 1980 debatían, si la diabetes tiene un impacto en la microbiota periodontal y propusieron que los niveles elevados de glucosa en el fluido crevicular gingival (GCF) en personas con diabetes, podrían favorecer el crecimiento de ciertas especies bacterianas en el entorno subgingival, lo que aumenta la susceptibilidad a periodontitis y enfermedad acelerada progresión, pero los resultados comparativos de los diversos estudios fueron concluyente en que la presencia de DM2 no tiene un efecto significativo en la composición de la microbiota periodontal. Además, el nivel de control glucémico en personas con diabetes tampoco influye significativamente en la composición del biofilm subgingival.¹³

Es posible suponer que los mediadores locales alterados, más que sistémicos, pueden tener un papel más importante en la periodontitis; sin embargo, la evidencia de diferencias cuantitativas y cualitativas en estos mediadores en pacientes con diabetes es muy inconsistente; algunos estudios informan niveles alterados de citocinas en el fluido crevicular gingival, saliva y / o tejido gingival de pacientes con DM2 con periodontitis



crónica en comparación con pacientes con periodontitis crónica sistémicamente sanos.¹³

La mayoría de los estudios sobre la asociación entre estas enfermedades se han centrado en un número limitado de mediadores y la mayoría ha investigado las citocinas proinflamatorias. Se piensa que en la DM2 juega un papel importante en la modulación de los niveles bucales del activador del receptor del B RANKL / OPG, en condiciones fisiológicas la osteoclastogénesis depende del equilibrio entre la producción local de OPGL/RANKL de membrana por los osteoblastos y células del estroma y la presencia de su antagonista, OPG soluble^{3,5}.^{13, 17}

Sin embargo, en condiciones patológicas el OPGL/RANKL procedente de linfocitos T activados induce también osteoclastogénesis y pérdida de masa ósea de forma local y sistémica^{3,4}. Este mecanismo puede participar en la osteoporosis de enfermedades inflamatorias y en la hipercalcemia de linfomas T La administración de OPGL produce hipercalcemia severa en 24 h y pérdida de masa ósea en tres días, con un aumento de la reabsorción ósea sin variación del número de osteoclastos en este período; en la periodontitis crónica es la manera en la que se explica la pérdida de hueso.^{13, 17}

La diabetes prolonga la respuesta la respuesta inflamatoria con una mayor producción de TNF- α , y se ha demostrado que el tratamiento periodontal reduce los niveles séricos de mediadores inflamatorios incluidos IL-6, TNF- α , CRP y MMP, en pacientes con y sin diabetes.¹²

Se sabe que los pacientes diabéticos con periodontitis severa tienen quimiotaxis de polimorfonucleares deprimida y apoptosis defectuosa, lo que origina la acumulación de leucocitos en el tejido periodontal ocasionando una mayor destrucción del tejido por la constante liberación de MMP y especie reactiva de oxígeno (ROS), en comparación con los

que presentan periodontitis leve, además de impedir que los macrófagos aun activados lleguen a la zona de lesión.¹² Figura 9

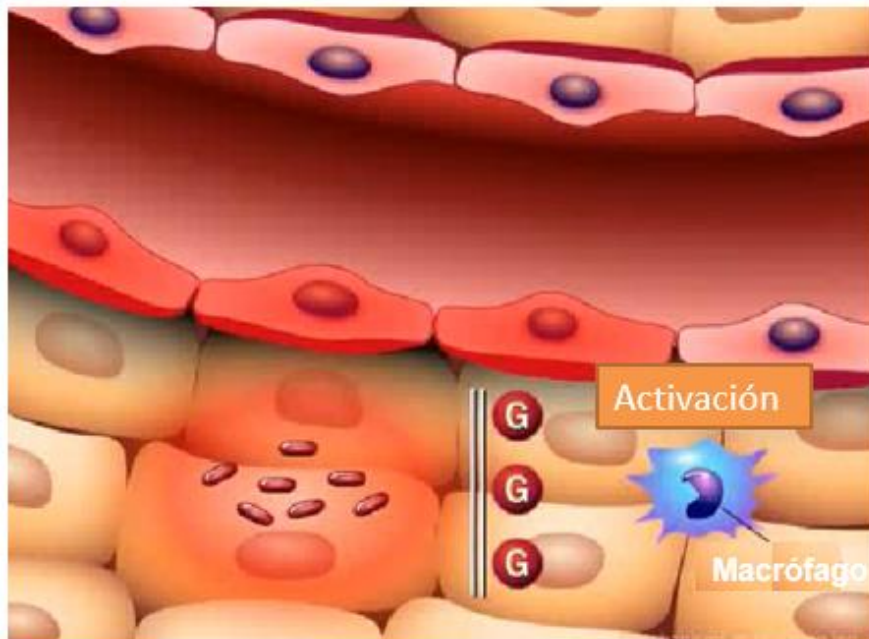


Figura 9 Macrófago activado al que la glucosa impide paso al sitio de lesión.²³

Probablemente la alteración de la actividad de distintas estirpes celulares no sólo juegue un papel primordial en la mayor susceptibilidad que estos pacientes presenta frente a las infecciones, sino que también afecte la respuesta de cicatrización. Niveles elevados de glucosa parecen afectar la síntesis, maduración y homeostasis del colágeno. Se ha demostrado igualmente que los fibroblastos de la encía y del ligamento periodontal en sujetos diabéticos también sintetizan menos colágeno que en los sujetos no diabéticos.^{11, 21}

En presencia de hiperglucemia se presenta un proceso de glicosilación no enzimática y oxidación de proteínas (incluida el colágeno) y lípidos para



reducir los azúcares. Un ejemplo de este tipo de productos es la hemoglobina glucosilada, utilizada en la clínica como marcador de control de la glucosa a largo plazo en pacientes diabéticos. Posteriormente tienen lugar una serie de reacciones moleculares complejas que dan como resultado la formación de los llamados productos finales de glicosilación avanzados (AGEs).^{11,13}



CONCLUSIONES

La Periodontitis y la Diabetes Mellitus son enfermedades crónicas que cuando se presentan provocan una lenta respuesta inmune y de reparación, por la ineficacia en la actividad celular y exceso de glucosa.

Está demostrado que los mecanismos que intervienen en la activación de la respuesta inflamatoria en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 y Periodontitis Crónica son: IL-1 β , (IL-6), TNF- α , ROS, RANK y MMP, la 8, 9 y 13, se ven modificados, por diversos factores, en particular los AGEs, que se adhieren a la pared vascular impidiendo la respuesta inmune de manera adecuada.

Se infiere que la periodontitis aumenta la severidad de la Diabetes Mellitus al complicar el control metabólico, y que la DM puede complicar la severidad de la Enfermedad Periodontal estableciendo así que la relación entre estas es bidireccional.

Las infecciones alteran el estado metabólico-endocrino del huésped dificultando el control de sus niveles de glucosa en sangre; y la Periodontitis Crónica produce resistencia de los tejidos frente a la insulina al estimular la secreción de citoquinas, fundamentalmente TNF- α e IL-1 β que disminuyen la acción de la respuesta sobre los tejidos.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mauri-Obradors E, Merlos A, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, López-López J, Viñas M. Benefits of non-surgical periodontal treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018;45(3):345-353.
2. Guruprasad C, Pradeep A. Interleukin-34 levels in gingival crevicular fluid and plasma in periodontal health and disease with and without type-2 diabetes mellitus. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*. 2018: e12317.
3. Sanz M, Ceriello A, Buyschaert M, Chapple I, Demmer R, Graziani F et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017;45(2):138-149.
4. Botero J, Bedoya E. Determinantes del diagnóstico periodontal. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*. 2010;3(2):94-99.
5. [Internet]. 2018 [cited 31 March 2018]. Available from: http://www.bing.com/cr?IG=92EE9F6BE1174309BD3E434913C73CFA&CID=35E9A25AC3DD6F0614B1A999C2726E21&rd=1&h=9tsbu9zYkUvvCFxc_2uAmdAWdRs5QpoRwD-hx95ZtUM&v=1&r=http%3a%2f%2fwww.cenetec.salud.gob.mx%2fdescargas%2fgpc%2fCatalogoMaestro%2f718_GPC_Tratamiento_de_diabetes_mellitus_tipo_2_%2f718GER.pdf&p=DevEx,5065.1
6. [Internet]. 2018 [cited 31 March 2018]. Available from: http://www.bing.com/cr?IG=553DB4A3EEE541DD9F5D12375FC0A8A4&CID=053DCF2C4A156194009EC4EF4BBA602C&rd=1&h=zl1eZYFY-HWU5Ah-DidVGIfbgfz6YvKZMPSyuF7E_L4&v=1&r=http%3a%2f%2fwww.cenetec.salud.gob.mx%2fdescargas%2fgpc%2fCatalogoMaestro%2fimss_657_13_dxytxdedmenadultovulnerable%2fimss_657_13_dxytxde_dm_en_adultovulnerableger.pdf&p=DevEx,5067.1
7. Salud S. Guía de Práctica Clínica GPC [Internet]. gob.mx. 2018 [cited 31 March 2018]. Available from: <https://www.gob.mx/salud/documentos/guia-de-practica-clinica-gpc>
8. López Silva M, Diz-Iglesias P, Seoane-Romero J, Quintas V, Méndez-Brea F, Varela-Centelles P. Actualización en medicina de familia: patología periodontal. 2018.
9. Diabetesatlas.org: IDF diabetes atlas - Home [Internet]. Easycounter.com. 2018 [cited 31 March 2018]. Available from: <https://www.easycounter.com/report/diabetesatlas.org>



10. Arana C, Moreno-Fernández A, Gómez-Moreno G, Morales-Portillo C, Serrano-Olmedo I, de la Cuesta Mayor M et al. Incremento de los parámetros de estrés oxidativo salival en pacientes con diabetes tipo 2: relación con la enfermedad periodontal. 2018.
11. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain J. Diabetes y periodontitis: una relación bidireccional. 2018.
12. Preshaw P, Alba A, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2011;55(1):21-31.
13. Taylor J, Preshaw P, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013;40:S113-S134.
14. Kriebel K, Hieke C, Müller-Hilke B, Nakata M, Kreikemeyer B. Oral Biofilms from Symbiotic to Pathogenic Interactions and Associated Disease –Connection of Periodontitis and Rheumatic Arthritis by Peptidylarginine Deiminase. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9.
15. Armitage G. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2004;34(1):9-21.
16. American Diabetes Association Releases 2018 Standards of Medical Care in Diabetes, with Notable New Recommendations for People with Cardiovascular Disease and Diabetes [Internet]. American Diabetes Association. 2018 [cited 1 April 2018]. Available from: <http://www.diabetes.org/newsroom/press-releases/2017/american-diabetes-association-2018-release-standards-of-medical-care-in-diabetes.html>
17. Ortiz Arduán A, Marrón Ochoa B. OPGL/RANKL y remodelado óseo [Internet]. Medes.com. 2018 [cited 1 April 2018]. Available from: <https://medes.com/publication/3854>
18. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Robbins S, Cotran R. Patología estructural y funcional. Barcelona: Elsevier; 2015. Pags 75, 93-97
19. Periodontitis [Internet]. Enciasana.cl. 2018 [cited 2 April 2018]. Available from: <http://www.enciasana.cl/Periodontitis.htm>
20. Moreno Correa S, Contreras Rengifo A. Mecanismos moleculares implicados en la destrucción ósea en la periodontitis: Revisión de la literatura. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*. 2013;6(3):142-147.
21. Lamont R, Garza Ramos M, Hajishengallis G, Jenkinson H, Morales Saavedra J, Palacios Martínez J. Microbiología e inmunología oral. México: El manual moderno; 2015. Pags, 241-253
22. Diabetes e Inmunidad [Internet]. YouTube. 2018 [cited 19 April 2018]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=dTV9dz3qBMc>