



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO FACTOR DE
RIESGO PARA EL BAJO RENDIMIENTO FÍSICO EN
ATLETAS.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

JESÚS IAN MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

Vo. Bo.

TUTOR: Esp. PATRICIA CARDOSO JIMÉNEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Al exhibir los principios de la ciencia en la estructura del universo el Todopoderoso invita al hombre al estudio y la imitación. Es como si les hubiera dicho a los habitantes de este mundo que llamamos nuestro: <<He hecho una tierra para que allí viva el hombre, he vuelto visibles los cielos estrellados para enseñarle la ciencia y las artes. Ahora el deberá procurar su propio bienestar y aprender de mi munificencia para con todos, a practicar el bien con el prójimo>>

THOMAS PAINE
La Edad de la Razón (1974)

De algún modo esto tenía que quedar registrado, pero no hacen falta las palabras bonitas y dulces para expresar cuánto los amo, y la honra que es ser su hijo. Ustedes me saben, la manera más sensata de agradecerles mi existencia, mis logros y mi esencia es evocar al auténtico hombre que han sembrado en mí. Aquel que mantiene sus pies sobre la tierra, se solidariza, empatiza, ayuda, busca, ríe, ama y sirve a Dios. Aquel que busca su propósito en la existencia misma haciendo el bien a los demás. Esto es el principio, Gracias Mamá, Gracias Papá, por tanto y por todo.

*-¿Nos interesa la verdad? ¿Tiene alguna importancia?
...donde la ignorancia es una bendición es una locura ser sabio.*

THOMAS GRAY

Moralmente es tan malo no querer saber si algo es verdad o no, siempre que permita sentirse bien, como lo es no querer saber cómo se gana el dinero siempre que se consiga.

EDMUND WAY TEALE
Círculo de las estaciones (1950)

Esta obra ha sido un viaje inesperado, turbulento, y lleno de mucha satisfacción. Su compromiso, su tiempo, su dedicación, su conocimiento, y sus enseñanzas están materializadas aquí, en este documento. Gracias, mi estimada Maestra Pati. Lo logramos.

Una mente crédula... encuentra el mayor deleite en creer cosas extrañas y, cuanto más extrañas son, más fácil le resulta creerlas; pero nunca toma en consideración las que son sencillas y posibles, porque todo el mundo puede creerlas.

SAMUEL BUTLER
Caracteres (1967-1969)

Nunca me olvidaría de ustedes. Mis terapias, mi sosiego, mis sonrisas, mi admiración y mis locuras son su arte en mí. Pero ese apoyo y motivación incondicional, ni en mil vidas podré recompensárselas. Gracias Alesa, Gracias Daniel. Los adoro.

Una parte de nuestro ser sabe que es de aquí de donde procedemos. Ansiamos volver, y podemos hacerlo. Porque el cosmos también está dentro de nosotros: estamos hechos de materia estelar, y somos el medio para que el cosmos se conozca a sí mismo.

CARL SAGAN
Cosmos (1980)

CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN	5
II. GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL	7
2.1. Gingivitis.....	7
2.2. Periodontitis	8
III. PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL	9
3.1. Lesión inicial.....	9
3.2. Lesión temprana	11
3.3. Lesión establecida o progresiva.....	12
3.4. Lesión avanzada	13
IV. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES	14
V. EFECTOS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA EN LA SALUD GENERAL	15
5.1. Microbioma oral.....	15
5.2. Inflamación sistémica.....	15
5.3. Alteraciones inmunometabólicas.....	16
VI. ACTIVIDAD FÍSICA Y SUS EFECTOS ANTI- Y PRO-INFLAMATORIOS A NIVEL SISTÉMICO	20
6.1. Reducción de grasa visceral	20
6.2. Liberación de IL-6 por contracción muscular.....	21
6.3. Incremento de niveles de cortisol y adrenalina	22
6.4. Inhibición de receptores tipo Toll en monocitos y macrófagos	22
6.5. Síndrome de sobre entrenamiento (SSE)	23
6.5.1. Trauma muscular e inflamación sistémica.....	24
6.5.2. Estrés oxidativo e inflamación sistémica	25
VII. INFLUENCIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL EN EL RENDIMIENTO FÍSICO	27
7.1. Alteraciones musculares	28
7.1.1. Microtraumatismos musculares	28

7.1.2. Atrofia muscular.....	29
7.2. Alteraciones en la coordinación neuromuscular.....	30
7.3. Interferencia con la producción de energía muscular.....	31
7.3.1. Insulinorresistencia y fatiga muscular.....	31
7.3.2. Pérdida de apetito.....	32
7.3.3. Deficiencia de hierro.....	32
7.3.4. Estrés oxidativo.....	33
7.4. Alteraciones cardiorrespiratorias.....	34
7.5. Alteraciones psicológicas.....	35
VIII. CONCLUSIONES.....	37
IX. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	39

LA ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL BAJO RENDIMIENTO FÍSICO EN ATLETAS.

I. INTRODUCCIÓN

La cavidad bucal contiene uno de los microbiomas más interesantes del cuerpo humano debido a la complejidad de las interacciones entre las especies que lo habitan y la respuesta de los tejidos del huésped que lo albergan. La biopelícula dental forma parte del microbioma humano y se desarrolla en superficies duras como los dientes, dentaduras e implantes dentales. En general, los microbiomas y su relación con el huésped son benéficos (simbiosis) y juegan un papel importante en su desarrollo ya que le confiere grandes beneficios al huésped, por ejemplo, la maduración de su sistema inmune. En ocasiones, el balance del microbioma puede alterarse y ocasionar enfermedad (disbiosis)¹.

La enfermedad periodontal es el resultado de la disbiosis microbiana en la cavidad bucal sumada a factores sistémicos, locales y ambientales como, por ejemplo, el tabaquismo, diabetes, cuadros de inmunosupresión, enfermedades autoinmunes, entre otras^{2,3}.

La enfermedad periodontal afecta tanto a los tejidos de soporte del diente como al resto del cuerpo, ya que genera un estado inflamatorio sistémico que favorece el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (incluyendo el infarto de miocardio)⁴, diabetes⁵, infecciones respiratorias⁶ o resultados adversos del embarazo (como el parto prematuro)⁷.

Como parte de un estilo de vida saludable, la actividad deportiva se asocia con una mejora en la salud bucodental⁸. El deporte ha demostrado tener un claro efecto antiinflamatorio y una mejora en la respuesta del sistema inmunológico⁹. Diversos estudios indican que las personas que practican más deporte tienen menos riesgo de presentar factores inflamatorios que propicien la aparición de enfermedades como la periodontitis^{10,11,12}.

Basándome en los conocimientos previos sobre el daño a diversos órganos satélites producto de la inflamación sistémica, nace mi inquietud por averiguar una relación inversa entre la actividad física y la enfermedad periodontal.

Específicamente, mi interés va encaminado a descubrir qué vías de influencia son las responsables de vincular a la enfermedad periodontal con un trastorno orgánico que propicie un bajo rendimiento deportivo aplicado en el desempeño de los atletas de elite. El interés por hacer esta revisión es motivado por el hecho de que nos encontramos ante un tema poco explorado y, por lo tanto, la información específica disponible del mismo aún es escasa y este a su vez, es basada en impresiones clínicas, personales o producto del conocimiento empírico.

II. GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Desde los años 1960s, Løe y colaboradores demostraron que existe una relación entre la formación de placa bacteriana y el desarrollo de la gingivitis¹³. A pesar de tener bien establecido que la placa dental es el factor etiológico para el inicio de la enfermedad periodontal, poco se ha estudiado sobre los factores que contribuyen a la progresión de ella. Estudios de Tombrelli demostraron que existe cierta variación en la respuesta entre los individuos que presentan enfermedad periodontal, dando como resultado manifestaciones de diferente intensidad aún con las mismas cantidades de placa^{14,15}. También se ha observado que todos los pacientes con periodontitis siempre van a ser precedidos por cuadros de gingivitis, y que no todos los cuadros de gingivitis forzosamente progresan a periodontitis¹. Por lo tanto, resulta más importante la forma en que el individuo responde a las bacterias que las bacterias en sí mismas; esta respuesta determina la expresión y progresión de la enfermedad¹⁶.

2.1. Gingivitis

La gingivitis es una lesión inflamatoria resultado de las interacciones entre la biopelícula de placa bacteriana y la respuesta inflamatoria del huésped, esta se mantiene localizada en la encía y no se extiende a otros tejidos periodontales, es reversible y no llega más allá de la línea mucogingival¹⁷.

Los datos epidemiológicos señalan que la gingivitis es la forma más usual de enfermedad periodontal^{18,19}, y es prevalente en todas las edades de las poblaciones dentadas^{20,21,22}.

Los signos clínicos incluyen edema, eritema, hemorragia, sensibilidad e hipertrofia^{13,23}. El sondeo no indica pérdida de la inserción epitelial, y el examen radiográfico no muestra alteraciones óseas¹. Las alteraciones mencionadas, no siempre son perceptibles clínicamente en la etapa inicial de la enfermedad²⁴, sino hasta una etapa más desarrollada donde se evidencia su clínica²⁵

2.1. Periodontitis

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada a biopelículas de placa bacteriana disbióticas que causa la destrucción progresiva del aparato de inserción del diente. Se caracteriza por tres factores:

- La pérdida de los tejidos de soporte periodontales, manifestada a través de la pérdida de nivel de inserción clínico (NIC) y la de hueso alveolar, lo cual se valora radiográficamente.
- La presencia de bolsas periodontales.
- Sangrado gingival.

Existe evidencia que respalda la existencia de elementos influyentes multifactoriales que actúan sobre múltiples respuestas inmunoinflamatorias. Esto causa que los cambios disbióticos en el microbioma sean más probables en algunos pacientes que en otros, y es posible que puedan influir en la gravedad de la enfermedad en estas personas²⁶.

III. PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Para poder entender la probable relación entre la enfermedad periodontal y el bajo rendimiento físico, es importante conocer la etiología y patogenia de la misma.

El desarrollo de la enfermedad periodontal fue clasificado en etapas por Page y Schroeder en el año de 1976 de la siguiente forma: lesión inicial, temprana, establecida y avanzada²⁷.

La gingivitis comprende dos etapas de desarrollo:

- Lesión inicial
- Lesión temprana

El desarrollo de la periodontitis comprende dos etapas:

- Lesión establecida o progresiva
- Lesión avanzada

3.1. Lesión inicial

Esta lesión se desarrolla del segundo al cuarto día después de que inicia la acumulación de placa bacteriana. Sus características son subclínicas, es decir que únicamente se puede observar histológicamente:

1. Formación de edema, lo cual se refleja en aumento del líquido crevicular.
2. Presencia de neutrófilos polimorfonucleares (PMN).
3. Pérdida del tejido conectivo.

Los estreptococos son los primeros microorganismos en colonizar la película adquirida y aunque no invaden los tejidos, sus enzimas y productos metabólicos incrementan la permeabilidad del epitelio de unión permitiendo el ingreso de productos bacterianos.

El ácido lipoteicoico (ALT) y los peptidoglicanos (PGN) son componentes de la pared celular de los colonizadores primarios y son capaces de activar el sistema de complemento, donde hay producción de anafilotoxinas C3a y C5a. A partir de aquí se inicia una cadena de reacciones estimulantes.

Las anafilotoxinas inducen una liberación de aminas vasoactivas por parte de los mastocitos presentes en las células del área. Las aminas inducen la permeabilidad vascular, lo que da inicio al desarrollo del edema característico de la inflamación. Los mastocitos también liberan factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), el cual induce la migración de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) a los tejidos del surco gingival.

Una vez en el surco, los PMN no son capaces de fagocitar a las bacterias que forman parte de la biopelícula, por lo que vacían sus enzimas lisosómicas en el surco gingival (fagocitosis abortiva) en un intento por destruir a estos patógenos. De esta forma se contribuye a la destrucción de los tejidos conectivos del surco gingival ya que existe un retorno a los tejidos de las enzimas leucocitarias. A esta intención se le suma la liberación de las trampas extracelulares de neutrófilos (TEN), con el fin de destruir bacterias, pero también a ello se le puede atribuir la suma de daño colateral a los tejidos del huésped. La producción de TEN también se encuentra mediada por estímulos proinflamatorios como los lipopolisacáridos (LPS), interleucina-8 (IL-8), factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y por la proteína estreptocócica M.

Dentro del surco gingival se da un sistema de retroalimentación positiva mediado por los PMN. Estos producen una gran variedad de citocinas como la IL-1, el receptor antagonista de interleucina 1 (IL-1RA) e IL-17. La IL-17 a su vez estimula la producción de IL-8, el cual va a inducir la producción de TEN además de incrementar la atracción de PMN y aumentar su número en los tejidos del surco gingival.

La IL-17 también actúa como un medio de defensa al regular la barrera de PMN en el surco gingival, esta barrera puede fallar si disminuye el número de PMN o se altera su función normal, llevando a una progresión intensa y rápida de la destrucción periodontal.

3.2. Lesión temprana

Tiene lugar de cuatro a siete días una vez formada la biopelícula. A diferencia de la etapa anterior, aquí predomina un mayor número de linfocitos y macrófagos. Los cambios microvasculares se enfatizan, de tal modo que permiten una mayor liberación de líquidos hacia los tejidos del surco gingival y al interior de este.

En contraste a la etapa inicial, en la lesión temprana, el líquido intersticial es sustituido por exudado inflamatorio y se produce una retroalimentación positiva en pro de la respuesta inflamatoria, gracias a que los productos bacterianos acceden con facilidad a los tejidos por los cambios celulares de estos (aumento de la permeabilidad). La lesión se hace evidente a la inspección visual en un lapso de doce a veintiún días iniciado el infiltrado inflamatorio.

La concentración de células inmunitarias también cambia en esta etapa, aumentando el número de linfocitos y hallándolos con una densidad del 70% del infiltrado, además de un aumento del número cuatro veces más de los PMN²⁸.

La barrera contra los microorganismos se ve influenciada por el aumento de la quimiotaxis de PMN al sitio²⁹. Este reclutamiento celular es precedido y facilitado por el aumento de IL-8 por las células epiteliales, más el incremento en la expresión de moléculas de adhesión como la ELAM-1 y la ICAM-1, estas últimas inducidas por TNF- α e IL-17 por parte de los PMN, siguiendo el mismo mecanismo de retroalimentación positiva.

En los infiltrados liberados hacia el surco gingival hay un número significativo de linfocitos y macrófagos, donde predominan los linfocitos T con una

concentración 2 veces mayor de CD4 que de CD8. Además, encontramos células presentadoras de antígeno dendríticas y macrófagos fagocíticos infiltrantes. Una vez activados los linfocitos T, sumados a las células epiteliales del surco, dan por resultado la producción de altas concentraciones de antígenos (HLA-DR y HLADQ) de moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).

Justo después de que el antígeno penetra a los tejidos, es transportado hasta los linfonodos regionales por las células de Langerhans (quienes se encuentran aumentadas en número por la lesión en el epitelio del surco), ahí los linfocitos T específicos son sensibilizados y viajan al sitio de la lesión, donde hacen sinergia con los macrófagos fagocíticos infiltrantes para el control del ingreso de los microorganismos en un intento por dominar a la infección. Todo este proceso hace de la gingivitis una reacción inmunitaria bien controlada que persiste sin resolución mientras perdure la biopelícula.

En el desarrollo de la gingivitis hay degradación de colágeno en una proporción de 60 a 70% en la zona infiltrada del surco²⁴, pero no hay pérdida de la inserción. Una vez eliminada la biopelícula por métodos mecánicos, el proceso patológico se resuelve, dando lugar a la reparación sin secuelas de los tejidos afectados¹.

3.3. Lesión establecida o progresiva

Inicialmente esta lesión cursa con un predominio de plasmocitos presentes en los tejidos conectivos del periodonto (lesión linfoplasmocitaria)^{30,31}. La formación de bolsas periodontales es atribuida a las lesiones con linfocitos B, a diferencia de las lesiones con linfocitos T que permanecen estables. El epitelio de unión sufre una degradación de su tejido conectivo propiciando su pérdida de inserción conjuntiva al tejido dental. A este hecho se le suma su migración apical dando lugar a la formación de la bolsa periodontal¹.

Las condiciones dentro de la bolsa dan lugar a la ulceración de su epitelio, y por consiguiente a una mayor susceptibilidad a la penetración de productos

bacterianos condicionando una constante producción de citocinas inflamatorias como la IL-1, TNF- α y prostaglandina E2 (PGE2), además de propiciar la preservación del proceso inflamatorio y la destrucción de los tejidos periodontales³². Los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) como un mecanismo de protección constituyen una barrera entre los tejidos agredidos y el biofilm. Además de ello, hay una formación de tejido fibroso en la zona del infiltrado como un intento de delimitar a la lesión¹.

3.4. Lesión avanzada

A diferencia de la lesión establecida, en la lesión avanzada hay presencia de pérdida de inserción con evidencia clínica e histológica, compartiendo características de evolución y celulares con la lesión inicial¹.

En esta etapa participan activamente los fibroblastos del tejido conectivo. En presencia de citocinas inflamatorias como la IL-1 β , IL-6, TNF- α y PGE2, los fibroblastos producen metaloproteinasas de la matriz (MMP) los cuales degradan a la matriz extracelular. En dicha degeneración, las moléculas de colágeno se desnaturalizan y son clivadas en el medio extracelular para continuar su desnaturalización o ser fagocitados por fibroblastos periféricos. La evolución de la lesión avanza hasta que la pérdida ósea se hace evidente. Aquí la banda de tejido fibroso en la zona del infiltrado permanece en la periferia del hueso crestral delimitando eficazmente a la lesión de los tejidos sanos¹.

IV. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES

Las enfermedades periodontales no son simples infecciones bacterianas, sino enfermedades complejas multifactoriales, en las cuales existe la interacción de factores microbiológicos, predisponentes y modificantes para el establecimiento de la enfermedad. Los factores predisponentes son aquellos que favorecen el acúmulo de placa y por lo tanto se asocian con el mantenimiento y severidad de la inflamación gingival. Por otro lado, los factores modificantes son aquellos que alteran la naturaleza o el curso de la respuesta inflamatoria. La inflamación crónica implica una respuesta vascular y celular, cualquier factor que altere la respuesta vascular, celular o el potencial de reparación de los tejidos se considera como factor modificante Figura 1.

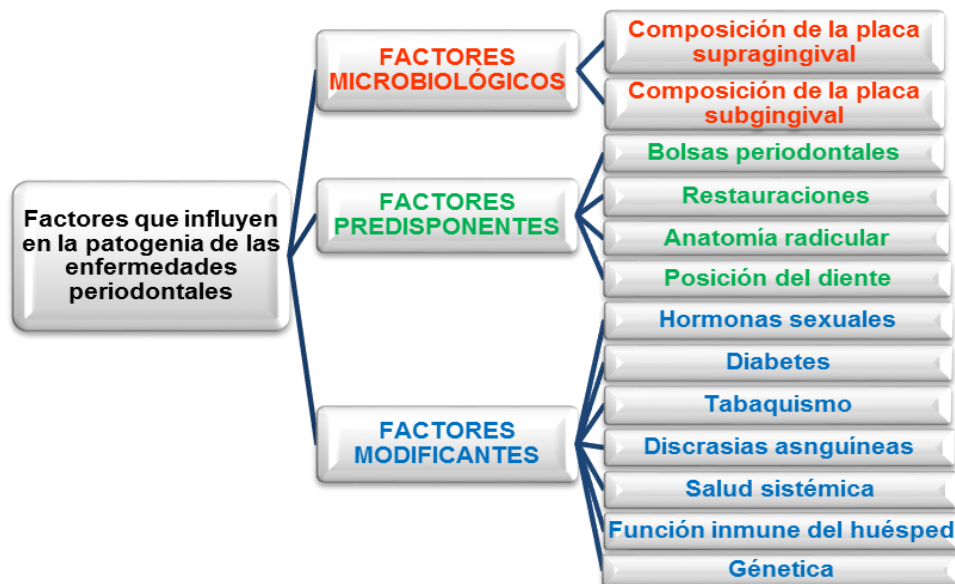


Figura 1. Factores que influyen en la patogenia de las enfermedades periodontales.

V. EFECTOS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA EN LA SALUD GENERAL

Las enfermedades periodontales son enfermedades inflamatorias crónicas asociadas a una biopelícula disbiótica. La progresión de la inflamación gingival causa la profundización del surco gingival y cambio de la composición de la biopelícula dental, alcanzando conteos de hasta 10^9 o 10^{10} de bacterias dentro de una sola bolsa periodontal. El epitelio ulcerado de la bolsa está en contacto directo y constante con la biopelícula de la placa subgingival y provee una puerta de entrada para toxinas bacterianas, fimbrias y otras estructuras antigénicas que desafían al sistema inmune y desencadenan una respuesta inflamatoria local y sistémica³³. Los mecanismos por los cuales la periodontitis se liga con la salud general son 2: Microbioma oral e Inflamación sistémica.

5.1. Microbioma oral

El epitelio ulcerado de las bolsas periodontales abarca una superficie de 8-20 cm^2 y es posible que las bacterias y sus productos (como los lipopolisacáridos o proteasas) entren a la circulación causando bacteremia³⁴. Las bacterias orales también pueden migrar a sitios distantes vía aspiración o ingestión¹.

Varios estudios mencionan que las bacteriemias pueden ocurrir frecuentemente incluso en las actividades diarias como cepillado dental y masticación³⁵, así como durante procedimientos dentales invasivos³⁶. De igual forma, los mediadores inflamatorios que producen los tejidos gingivales inflamados (interleucinas) también pueden diseminarse vía sistémica a la circulación periférica³⁶.

La inflamación en sitios extraorales también puede producirse por traslocación oro-faríngea u oro-digestiva de bacterias periodontales, por ejemplo, la neumonía por aspiración³⁷ y la disbiosis intestinal³⁸.

5.2. Inflamación sistémica

Es bien sabido que la periodontitis induce cierto grado de inflamación sistémica, lo que puede causar progresión de otras enfermedades. Los

pacientes que tienen periodontitis presentan conteos mayores de leucocitos en sangre, alta sensibilidad a la proteína C-reactiva (PCR) y niveles altos de fibrinógeno en comparación con los pacientes que no tienen periodontitis^{39,40,41}. Existen varios estudios que confirman que el pobre estado periodontal está asociado con un incremento de PCR y de fibrinógeno sin importar la edad, género, diabetes, tabaquismo, condición médica y uso de antiinflamatorios^{42,43}. Estudios han reportado que existe una respuesta a nivel sistémico en los niveles de biomarcadores cuando se realiza tratamiento periodontal⁴⁴.

5.3. Alteraciones inmunometabólicas

La respuesta inmune está estrechamente asociada con el metabolismo, cuando existe disfunción en alguno de estos sistemas pueden ocurrir ciertos desórdenes metabólicos crónicos, como diabetes mellitus tipo 2, hígado graso, esteatosis hepática no alcohólica y enfermedades cardiovasculares. La inflamación crónica es una característica de estos desórdenes⁴⁵, la periodontitis puede afectar las condiciones metabólicas inflamatorias mediante el incremento de la inflamación sistémica.

Un estudio por D'Aiuto y cols. en el 2005 demostró que el tratamiento periodontal efectivo disminuye los marcadores de inflamación sistémica e influye de manera favorable el estado metabólico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, quienes disminuyeron las concentraciones plasmáticas de glucosa y hemoglobina glucosilada, además, también se observó que mejoraron las funciones vasculares y renales⁴⁶. En los pacientes con periodontitis que no tienen diabetes, el tratamiento periodontal mejora la función endotelial⁴⁷. En pacientes con periodontitis e hiperlipidemia, el tratamiento periodontal disminuye los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos e incrementa los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL)⁴⁸. El tratamiento periodontal de pacientes con periodontitis e hígado graso/ esteatosis hepática no alcohólica (HG/EHNA), disminuye los niveles séricos de marcadores de daño hepático como el aspartato aminotransferasa y alanina aminotrasnferasa⁴⁹.

De manera similar a lo que se ha visto en humanos, la periodontitis experimental en animales ha servido para reconocer la conexión entre la periodontitis y comorbilidades sistémicas.

Estudios de periodontitis inducida en ratas mostraron disfunción endotelial con incremento en el conteo de neutrófilos en sangre, PCR, IL-1 β , IL-6 y colesterol LDL^{50,51}. La inflamación vascular que se ha encontrado puede ser atribuida a la activación de monocitos circulantes y su incremento en la adhesión al endotelio aórtico vía la traslocación nuclear de NF- κ B y el aumento en la regulación de VCAM1⁵².

Por otro lado, se ha inducido periodontitis experimental en conejos que fueron alimentados con dietas altas en colesterol, el estudio encontró que había mayor formación de placas ateromatosas aórticas en los conejos con periodontitis y dieta alta en colesterol en comparación con el grupo control de conejos que era periodontalmente sano y alimentado con la misma dieta. El tratamiento periodontal de los conejos disminuyó la inflamación vascular y la aterogénesis⁵³.

Otro estudio de ratones alimentados con una dieta alta en grasas que contenían 3 periodontopatógenos humanos (*Porphyromonas gingivales*, *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella intermedia*) encontró además de inflamación local y pérdida de hueso, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina⁵⁴. La periodontitis asociada con la resistencia a la insulina y la hiperglicemia pueden inducir la formación de productos de la glicosilación avanzada (AGES) y activar su receptor (RAGE) implicados en varios desórdenes metabólicos como inflamación vascular⁵⁵ y aterosclerosis⁵⁶ en ratones con diabetes⁵⁷.

En modelos de ratones con HG/EHNA inducido, se administró *P. gingivalis* intravenosa y se encontró un aumento significativo de alanina aminotransferasa y triglicéridos comparado con los grupos control⁴⁹.

Una revisión realizada por Hajishengallis y Chavakis, publicada en el 2021 en la revista Nature Reviews Immunology⁵⁸, menciona varios estudios que además de relacionar las alteraciones inmunometabólicas con la periodontitis, encuentran una relación con:

- Alteraciones de la médula ósea (artritis reumatoide)
- Disfunción endotelial, daño vascular
- Enfermedad de Alzheimer
- Enfermedades cardiovasculares
- Neumonía
- Diabetes
- Complicaciones en el embarazo
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Cáncer colorrectal

Tomando como base los estudios clínicos, epidemiológicos y experimentos en animales, la periodontitis ha sido ligada con un gran número de condiciones comórbidas. La periodontitis está asociada con bacteriemia e inflamación sistémica, lo cual puede inducir respuestas agudas, y alteraciones inflamatorias y metabólicas, tanto en hígado como en médula ósea. También, las bacterias periodontales pueden diseminarse por varias rutas (hematógena, oro-faríngea y oro-digestiva) y alcanzar sitios extraorales en donde pueden causar o exacerbar patologías inflamatorias Figura 2.

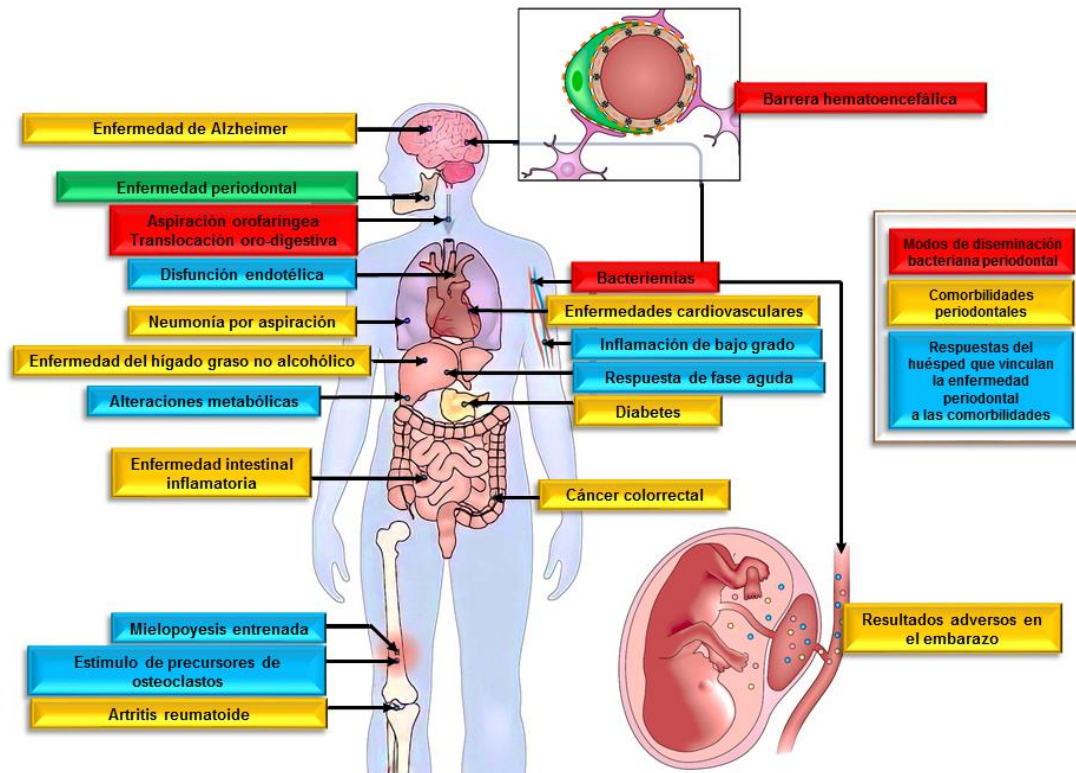


Figura 2. Enfermedad periodontal y su asociación con comorbilidades inflamatorias.
 Tomado y traducido de Nat Rev Immunol. 2021 Jul; 21(7): 426-440.

VI. ACTIVIDAD FÍSICA Y SUS EFECTOS ANTI- Y PRO-INFLAMATORIOS A NIVEL SISTÉMICO

Como se ha abordado en párrafos anteriores, se tiene bien establecido que la periodontitis es causa de una proliferación de la inflamación sistémica y un aumento de mediadores inflamatorios plasmáticos. La inactividad física y el sedentarismo también tienen la capacidad de elevar los marcadores inflamatorios a nivel sistémico⁵⁹. Esta elevación de marcadores inflamatorios está asociada con resistencia a la insulina, aterosclerosis, neurodegeneración y desarrollo de tumores⁶⁰.

Existen estudios que han identificado una asociación inversa entre la actividad física y el grado de inflamación sistémica, especialmente en individuos que realizan actividad física moderada de manera frecuente^{61,62}. En la literatura se han descrito los posibles mecanismos mediante los cuales la actividad física tiene efectos antiinflamatorios. Estos son a través de:

- La reducción de la grasa visceral.
- Liberación de IL-6 por contracción muscular
- Incremento de niveles de cortisol y adrenalina.
- Disminución de la expresión de receptores tipo Toll (TLRs) en los monocitos y macrófagos.

6.1. Reducción de grasa visceral

El acúmulo de tejido adiposo, sobre todo en el abdomen, hígado y músculos está asociado con un incremento en la tasa de mortalidad⁶³, así como el desarrollo de diabetes⁶⁴, enfermedades cardiovasculares⁶⁵, demencia⁶⁶ y diferentes tipos de cáncer⁶⁷. La expansión del tejido adiposo causa un incremento en la producción de adipocinas como FNT- α , leptina, lipocalina 2, IL-6, IL-18 y MPC1, lo cual permite un estado de inflamación sistémica persistente⁶⁷.

El ejercicio regular disminuye la grasa abdominal y visceral, incluso cuando no haya pérdida de peso. Además, el ejercicio aumenta los niveles de

adiponectina y disminuye los niveles de adipocinas inflamatorias como las mencionadas en el párrafo anterior, de esta manera la actividad física ayuda a disminuir la inflamación sistémica⁶⁸.

6.2. Liberación de IL-6 por contracción muscular

Hemos hablado anteriormente de la IL-6 como una citocina de gran potencial pro-inflamatorio, pero los hallazgos también indican que este mediador químico se comporta a favor de una respuesta anti-inflamatoria⁶⁹.

Durante y después de ejercicio con suficiente carga, la contracción muscular esquelética incrementa los niveles de IL-6, el cual es una de varias mioquinas producidas en este tejido⁷⁰. Con ejercicio prolongado (más de 2.5 horas), la IL-6 puede aumentar más de 100 veces. Existen incrementos menores durante protocolos de ejercicio intermitente o de corta duración, y los niveles de IL-6 regresan a su nivel normal después de 1 hora de haber terminado el ejercicio⁷¹.

La IL-6 proveniente del ejercicio sostenido tiene un comportamiento diferente al observado clásicamente en una respuesta inflamatoria. Esto es porque la IL-6 de esta vía muscular, es independiente de una respuesta procedente del FNT- α o de la activación del factor nuclear kB (NF-kB) para posteriormente activar macrófagos, lo cual se observa en los procesos inflamatorios crónicos⁷².

El aumento transitorio del IL-6 muscular es responsable de un aumento subsecuente en los niveles séricos de citocinas anti-inflamatorias como IL-10 y el antagonista del receptor de IL-1 α , además de la liberación de cortisol desde las glándulas adrenales⁷³. El IL-10 es un potente promotor del estado inflamatorio resultado de respuestas inmunes adaptativas y las inducidas por daño tisular. También se disminuye la expresión del Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM1), además inhibe la expresión casi por completo de muchas citocinas pro-inflamatorias⁷⁴.

Los niveles de IL-10 circulante son más bajos en pacientes con obesidad, la IL-10 incrementa la sensibilidad a la insulina y protege el músculo esquelético, también incrementa las citocinas inflamatorias y sus efectos en el metabolismo de la glucosa⁷⁵.

6.3. Incremento de niveles de cortisol y adrenalina

La secreción de hormonas adrenales como el cortisol y la adrenalina aumenta durante el ejercicio gracias al eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y el sistema nervioso simpático (SNS). Los impulsos de los centros motores en el cerebro y los aferentes de los músculos en trabajo aseguran el incremento de la actividad simpatoadrenal dependiente de la intensidad. Estas señales nerviosas también inducen la liberación de algunos factores hipotalámicos que incrementan la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (HACT)⁷⁶. El incremento de la actividad SNS estimula la liberación de las catecolaminas adrenalina y noradrenalina desde los primeros segundos al iniciar el ejercicio, y la HACT estimula la secreción del cortisol desde los primeros minutos. Estas respuestas hormonales usualmente preceden el incremento de las concentraciones de citocinas plasmáticas. Se sabe que el cortisol tiene efectos antiinflamatorios potentes y las catecolaminas regulan a la baja la producción de citocinas como FNT- α e IL-1 β inducida por lipopolisacárido (LPS)⁷⁷. La secreción del cortisol también se ve aumentada por la IL-6 en el músculo esquelético. Por lo tanto, las hormonas, las mioquinas y las citocinas contribuyen a regular el efecto anti-inflamatorio por el ejercicio.

6.4. Inhibición de receptores tipo Toll en monocitos y macrófagos

A través de la actividad física periódica es posible alterar el fenotipo de los monocitos, con lo cual se reduce la expresión de sus receptores de superficie inflamatorios⁷⁸

Los receptores tipo Toll son proteínas transmembranales que tienen un papel importante en la detección de patógenos y en el reconocimiento de daño endógeno por daño tisular. Su activación causa el incremento de la expresión y secreción de citocinas proinflamatorias y por lo tanto tiene un papel importante en la mediación de la inflamación sistémica⁷⁹. La evidencia muestra que hay

una relación entre la vida sedentaria, la inflamación y la enfermedad. Estudios demuestran que, si comparamos la respuesta inflamatoria en monocitos de sujetos activos vs inactivos físicamente tratados con endotoxinas, se observa menor respuesta inflamatoria por parte de los monocitos de pacientes activos físicamente⁷⁶.

Tomando lo expuesto en los puntos anteriores, podemos concluir que el ejercicio regular disminuye el riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares debido a que existen efectos anti-inflamatorios bien estudiados.

La actividad física también ha demostrado ser un contribuyente en el origen y desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica a través de numerosos mecanismos observados en la fisiopatología del síndrome de sobreentrenamiento (SSE), un trastorno muy común en los deportistas de alto rendimiento, y que nos servirá como punto de partida para analizar a la actividad física como un factor pro-inflamatorio.

6.5. Síndrome de sobreentrenamiento (SSE)

Un entrenamiento de alta intensidad forma parte de la rutina convencional del atleta con la cual se busca maximizar el rendimiento físico, para lo cual se manipula el programa de formación deportiva a través de sus variables de duración, frecuencia e intensidad, e inclusive modificando los tiempos de descanso/recuperación (periodo regenerativo)⁸⁰. Es inherente en todas las preparaciones físicas la aplicación del principio de sobrecarga progresiva, que implica trabajar más allá de un nivel cómodo con el fin de maximizar la capacidad física^{81,82}. Desafortunadamente, existe una delgada línea entre el progreso del rendimiento físico y el deterioro⁸³. A este deterioro se le conoce como sobreentrenamiento (SE)⁸⁴ y en él se produce un desequilibrio acumulativo entre la carga de ejercicio y la recuperación⁸⁰. El criterio clínico universal asociado al SE es la disminución del rendimiento físico⁸⁴.

Es probable que además de la minoración del rendimiento físico, se presenten otros signos y síntomas asociados con el sobreentrenamiento. No existe un grupo de síntomas aceptados universalmente para un deporte en específico o un entrenamiento en particular⁸³, pero estos pueden incluir pérdida de apetito, fatiga, dolor muscular, dolor articular y depresión⁸⁵. Estos a su vez pueden presentarse en una variedad de combinaciones, pero si algunos o la mayoría están presentes junto a la disminución del rendimiento físico, se le conocerá a este grupo como síndrome de sobreentrenamiento (SSE)⁸³.

Hoy en día, existen numerosas hipótesis que proponen una explicación sustanciosa sobre el desarrollo del SSE⁸³, de las cuales sólo se abordarán las que competen para este análisis.

6.5.1. Trauma muscular e inflamación sistémica

Un duro entrenamiento físico se caracteriza por las constantes repeticiones musculares de alto volumen y el componente excéntrico de los movimientos, lo que inducirá un trauma musculoesquelético producto del sobreesfuerzo muscular⁸². Dicho trauma generará micro lesiones en las fibras musculares, las cuales se denominan microtraumas adaptativos porque generan una leve respuesta inflamatoria local con la finalidad de reparar y sanar a los tejidos dañados^{86,87} Figura 3.

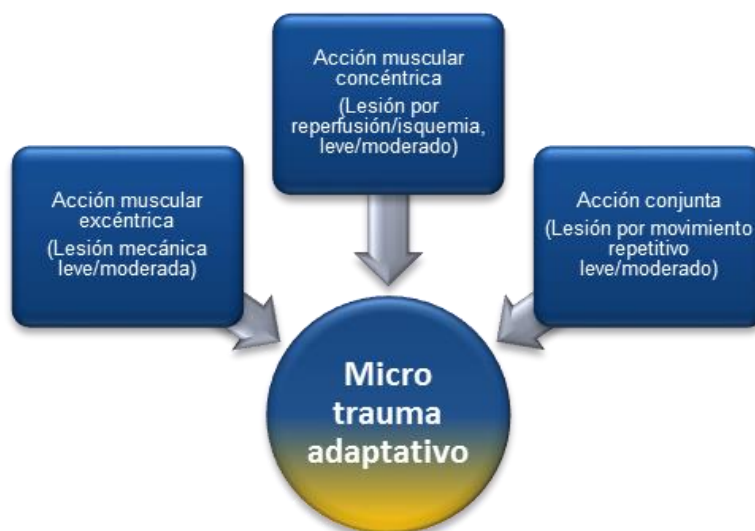


Figura 3. Diagrama esquemático proponiendo a las acciones musculoesqueléticas como origen de traumatismos/lesiones tisulares⁸³.

El alto volumen e intensidad del entrenamiento, el trauma repetitivo, aunado a un descanso limitado, hará de la inflamación local un proceso crónico que activa a los monocitos circundantes^{88,89}. Los monocitos activados inducen la producción de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias que amplifican la respuesta inflamatoria, integrando y conduciendo al desarrollo de inflamación sistémica, la cual es la propuesta central del síndrome de sobreentrenamiento^{90,91} Figura 4.

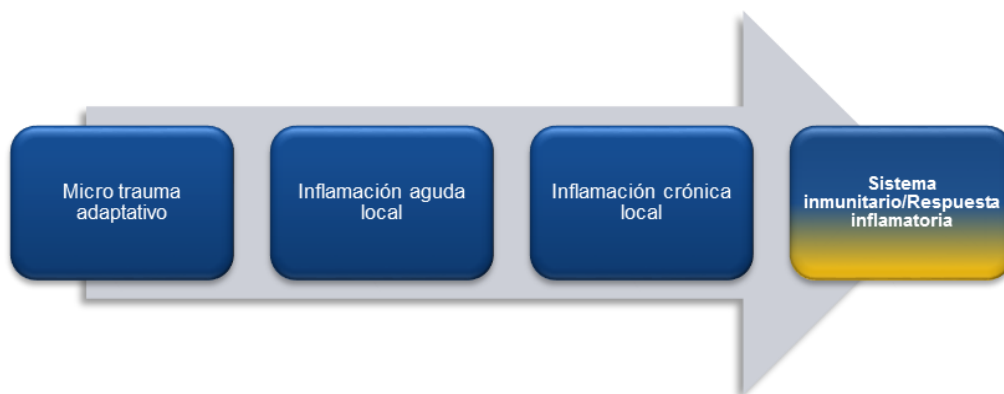


Figura 4. Diagrama esquemático de los eventos relacionados con el ejercicio que proponen el desarrollo de una respuesta inmunitaria/inflamatoria sistémica⁸³.

Las citocinas participantes en esta respuesta pro-inflamatoria son IL-1 β , IL-6 y FNT- α . Ellas son secretadas en un inicio para dar lugar a una cascada inflamatoria y poder actuar en la lesión local^{92,93}. Se ha demostrado elevaciones de estas citocinas después de realizar un ejercicio intenso o después de presentarse una lesión muscular producida por ejercicio^{94,95}. De esta manera la disminución del rendimiento físico se encuentra comprometida por dichas lesiones musculares^{96,97}.

6.5.2. Estrés oxidativo e inflamación sistémica

La actividad física implica un gasto de energía por encima del nivel de reposo, por lo que se aumentan las tasas de consumo de oxígeno en todo el organismo⁹⁸. Un subproducto de este metabolismo aeróbico muscular son las especies reactivas de oxígeno (ERO)⁹⁹. Se ha propuesto que el 0,1% del O₂ consumido por las mitocondrias se convierte en aniones superóxido (O₂⁻)¹⁰⁰. Por lo tanto, el ejercicio puede aumentar la producción de ERO por las mitocondrias, en los que podemos hallar también al peróxido de hidrógeno

(H₂O₂) y los radicales hidroxilo (HO)^{101,102}. Dichas ERO son capaces de dañar potencialmente los complejos proteicos en la cadena de transporte de electrones, las enzimas mitocondriales, los lípidos de membrana o el ADN mitocondrial comprometiendo la producción de energía^{103,104,105}. Para evitar este hecho y mantener la protección estructural y funcionalidad mitocondrial que asegure la capacidad ergogénica, existe un mecanismo antioxidante enzimático y no enzimático que limitan la dañina actividad biológica de las ERO dentro de las mitocondrias^{106,107}. La actividad física de gran intensidad es capaz de rebasar este mecanismo de protección antioxidante por la gran cantidad generada de las ERO, dando lugar a un desequilibrio llamado estrés oxidativo^{108,109}. El estrés oxidativo inducido por una demanda muscular extenuante produce daño estructural a los miocitos¹¹⁰, acompañado de una respuesta inflamatoria local^{111,112}. Esta respuesta de fase aguda es caracterizada por un aumento de neutrófilos y monocitos circulantes¹¹³ infiltrándose rápidamente en el tejido muscular dañado, los cuales incrementan su capacidad de fagocitosis, liberación de citocinas (IL1β e IL-6) y proteasas¹¹⁴. Por lo tanto, un efecto final del estrés oxidativo es una disminución del rendimiento físico, rasgo clínico principal del SSE¹¹⁵.

Las alteraciones inmunológicas del SSE repercuten no solo en el rendimiento deportivo, sino que incrementan el riesgo de patologías graves como la pericarditis, miocarditis y síndrome de fatiga crónica⁸³. De esta manera podemos ver los mecanismos por los que el sobre esfuerzo es capaz de producir una reducción del rendimiento deportivo y cómo estos se vinculan con la respuesta inflamatoria.

VII. INFLUENCIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL EN EL RENDIMIENTO FÍSICO

Uno de los propósitos de este trabajo es hallar respuestas a un tema que hasta el día de hoy ha sido escasamente explorado y no se ha profundizado como lo merece. La enfermedad periodontal, y su relación de causalidad con una alteración en el desempeño deportivo de los atletas pareciera ser un tópico nuevo para estudiar, indagar y debatir, pero la línea del tiempo y los estudios previos nos han señalado todo lo contrario.

En el año 2015, se publica un informe de “Salud periodontal, deporte y calidad de vida” como resultado de una colaboración de la Sociedad Española de Periodoncia y la Sociedad Española de Medicina del Deporte. Este informe surge como un interés por investigar y conocer la asociación entre el rendimiento deportivo y la salud periodontal a partir de los efectos conocidos que ejercen los procesos inflamatorios orales en la salud en general. Este informe, aborda a la enfermedad periodontal como un proceso inflamatorio generalizado y sistémico que promueve una disminución en la respuesta inmunológica del organismo, así como también causa interferencia en la producción de energía y en la capacidad de recuperación del cuerpo¹¹⁶. El documento toma como base al SSE, que como se anunció anteriormente, es un padecimiento caracterizado por una disminución del rendimiento físico en el atleta, aunado a otro grupo de síntomas que son producto de una respuesta inflamatoria sistémica presente en la patogenia del síndrome, hecho por el cuál, es posible explicar la plausibilidad biológica que relaciona a la enfermedad periodontal como promotor inflamatorio sistémico en pro a un detrimento en el rendimiento deportivo.

Este documento aborda numerosos hallazgos, producto de la investigación de los mediadores pro-inflamatorios y sus diversas repercusiones orgánicas y celulares, a las que se les pueda imputar una influencia en los atributos que constituyen a la condición física como lo son el movimiento, fuerza, velocidad, coordinación, resistencia aeróbica, etc. Es así que se han categorizado

diferentes vías por las cuales, la enfermedad periodontal y sus citocinas pro-inflamatorias pudieran repercutir en la actividad física:

- Alteraciones musculares
- Alteración en la coordinación neuromuscular
- Interferencia con la producción de energía
- Alteraciones cardiorrespiratorias
- Alteraciones psicológicas

7.1. Alteraciones musculares

Se sabe que la actividad deportiva del atleta es un conjunto de actuaciones físicas resultado de un trabajo muscular. Es por ello que se analizarán las alteraciones musculares que repercuten en el rendimiento físico del deportista en relación a una posible causalidad con la enfermedad periodontal.

7.1.1. Microtraumatismos musculares

El atleta de alto rendimiento, dentro de su rutina incluye un entrenamiento intenso para lograr sus objetivos de acondicionamiento físico. La monotonía del sobreentrenamiento nos habla de una falta de variación en el entrenamiento intenso donde la mayoría de los deportistas han caído a lo largo de su preparación⁸³. Esta falta de variedad, modificación y alternancia conlleva a un estrés excesivo del sistema músculo – esquelético lo que derivaría en la generación de lesiones¹¹⁷. Estas lesiones son identificadas como microtraumatismos musculares adaptativos, y son producidos por los constantes movimientos repetitivos excéntricos de alta carga. La lesión adaptativa inducirá una respuesta inflamatoria con el fin de reparar a los tejidos perjudicados^{118,119,120}. Uno de los signos clínicos de la inflamación es la limitación de la función en el tejido dañado¹²¹. Esta limitación tiene un impacto negativo en los factores de fuerza muscular, rango y amplitud de movimientos¹²². No obstante, la lesión va acompañada de dolor y sensibilidad^{123,124}. De esta manera se puede establecer que las lesiones comprometen a un excelente desempeño físico^{96,97}. La enfermedad periodontal podría actuar como un factor extrínseco que favorecería y contribuiría a la

amplificación de la respuesta inflamatoria local en la lesión muscular, a través de las citocinas que ejercen un dominio inflamatorio sistémica^{125,126} dando lugar a un mecanismo de retroalimentación positiva. Las citocinas proinflamatorias de la enfermedad periodontal se sumarían a las producidas en la lesión muscular, potenciando aún más la sintomatología, repercutiendo en un correcto desempeño físico.

P. Oliveira y cols publicaron en el año 2015 un estudio transversal en masculinos, donde se evaluó el estado periodontal de estos individuos, además de ser sometidos a una prueba de aptitud física que incluía rutinas de fuerza y una rutina cardiovascular; revelando que la enfermedad periodontal puede considerarse como un indicador de riesgo para la mala condición física cardiovascular y fuerza muscular en hombres¹²⁷.

7.1.2. Atrofia muscular

Tenemos dos vías de generación atrófica:

- Efecto catabólico muscular por la IL-6
- Disminución sérica de glutamina

7.1.2.1. Efecto catabólico muscular por la IL-6

Haddad F. y Cols.¹²⁸ realizaron un estudio experimental sobre los efectos de la IL-6 en el tejido muscular, hallando un efecto catabólico de esta interleucina como participante en la atrofia muscular. La IL-6 promueve un desequilibrio en la señalización de los factores de crecimiento en el músculo, dirigiendo la balanza hacia un perfil catabólico donde hay pérdida de proteína miofibrilar^{128,129,130,131}. Se ha reportado que existe un aumento de la IL-6 en plasma como respuesta al ejercicio intenso y prolongado^{132,133,134}, caracterizado en el arduo entrenamiento del atleta. La pérdida proteínica en el tejido muscular está influenciada en primer lugar por el estrés mecánico bajo el entrenamiento intenso, lo que está relacionado con la generación de lesiones. En segundo lugar y derivado de la lesión muscular, se fomenta la respuesta inflamatoria local con su correspondiente aporte de citocinas, en donde se halla la IL-6 promoviendo la atrofia muscular e interfiriendo posteriormente con la

reparación de los tejidos lesionados al impedirse una correcta señalización de los factores que promueven el crecimiento en los tejidos. Como tercer factor extrínseco, se encontraría a la enfermedad periodontal como un productor sistémico activo de citocinas proinflamatorias donde la IL-6 se encuentra presente, potenciando y favoreciendo la atrofia muscular. Dicha atrofia es una justificación para el detrimento en la fuerza y resistencia muscular (contracciones mantenidas por un periodo de tiempo) alterando la fisiología de este tejido en pro al perjuicio del rendimiento físico.

7.1.2.2. Disminución sérica de glutamina

Por otro lado, tanto la enfermedad periodontal, así como también las lesiones musculares, activan mecanismos inflamatorios, por lo que la maquinaria inmunológica compuesta por linfocitos y macrófagos en específico, requieren grandes aportes del aminoácido glutamina para llevar a cabo su activación y sus funciones^{135,136,137}. A su vez, con los niveles bajos de glucógeno muscular, se activa la vía de la gluconeogénesis en hígado, el cual requiere glutamina para llevarse a cabo¹³⁸. En este momento los niveles de glutamina sanguíneos disminuyen por su alta demanda ya descrita, por lo que se activa una vía hipercatabólica en el músculo a fin de obtener glutamina para solventar dicha demanda^{136,139}. La proteólisis inducida, como ya es de imaginarse, es un mecanismo que afectará un correcto desempeño funcional del músculo, mermando finalmente al rendimiento físico.

7.2. Alteraciones en la coordinación neuromuscular

Una correcta ejecución de la actividad deportiva por el atleta es resultado de una excelente reproducción de movimientos, los cuales se hallan bajo el control del SNC. Este se encarga de ejecutar la respuesta de contracción muscular, además de regularla y coordinarla. Dicha coordinación neuromuscular puede verse afectada por la influencia sistémica de la enfermedad periodontal. El responsable de esta posible interacción es la IL-1 β , una citocina proinflamatoria periodontal¹²⁶. El acceso de las citocinas al SNC se logra evadiendo la barrera hematoencefálica por medio de la vascularización (que carece de esta barrera) de los órganos circunventriculares^{140,141} y la activación de neuronas aferentes del nervio vago para una posterior producción de citocinas dentro del

SNC^{142,143}. El hipocampo, es un área del SNC que posee receptores específicos para IL-1 β ^{144,145}, los cuales al ser activados por esta citocina producen alteraciones en las funciones cognitivas como la concentración, corrección de errores, coordinación de movimientos y la memoria espacial^{123,146}. La reproducción de movimientos con dichas funciones alteradas dará por resultado una ejecución deportiva imprecisa, que comprometerá el éxito de un rendimiento físico de excelencia. Esta alteración se encuentra implicada en el síndrome de sobreentrenamiento bajo la causalidad de la inflamación sistémica que este síndrome genera⁸³.

7.3. Interferencia con la producción de energía muscular

La influencia remota de un dominio inflamatorio sistémico es capaz de interferir por diferente vías el aporte de nutrimentos y el aporte ergogénico para garantizar la función contráctil del tejido muscular. Aquí se presentan 4 mecanismos diferentes:

- Insulinorresistencia y fatiga muscular
- Pérdida de apetito
- Deficiencia de hierro
- Estrés oxidativo

7.3.1. Insulinorresistencia y fatiga muscular

Se ha observado en el síndrome de sobreentrenamiento la presencia de fatiga muscular causada por la disminución del glucógeno en este tejido⁸³. El entrenamiento físico de los atletas conlleva al organismo a sufrir altos episodios de estrés que impliquen una adaptación a los mismos para futuros episodios, de ahí que se favorezca el desarrollo de la condición física¹⁴⁷. Como ya se había advertido antes, el estrés inducido en el sistema muscular genera microtraumatismos^{148,149,150}. A partir de este hecho se puede explicar la disminución del glucógeno muscular.

Estas lesiones son inductoras de inflamación local que puede progresar a inflamación crónica^{83,116}. Aquí es donde las citocinas, en específico, el TNF- α ¹²⁶ entra en acción, induciendo insulinorresistencia al entorpecer la activación

del glucógeno sintasa en músculo por parte de la insulina para producir y almacenar glucógeno^{151,152}. Por lo tanto, se puede argumentar que la enfermedad periodontal podría inducir insulinoresistencia en músculo esquelético a través del factor de necrosis tumoral alfa, y con ello fomentar la fatiga muscular temprana en el desempeño deportivo.

7.3.2. Pérdida de apetito

La lesión muscular a través de la inflamación genera IL-1 β e IL-6¹²⁶, los cuales acceden al SNC por las vías mencionadas anteriormente. En el hipotálamo existen receptores específicos para estas interleucinas induciendo una disminución del apetito⁸³. Una característica en la formación del atleta es la ejecución de entrenamientos rigurosos por largos periodos de tiempo, en los cuales se debe asegurar el aporte constante de carbohidratos para mantener la actividad física. Es aquí donde este aporte se puede ver comprometido de manera consiente por parte del atleta al alterarse su apetito por medio de las citocinas. Dichos mediadores inflamatorios pueden ser generados por influencia sistémica de la enfermedad periodontal.

7.3.3. Deficiencia de hierro

Estudios recientes han centrado su atención en la hepcidina¹⁵³. La hepcidina es una hormona sintetizada en el hígado¹⁵⁴ y se ha propuesto como una principal reguladora de hierro en las reservas corporales de este elemento¹⁵⁵. El mecanismo por el que la hepcidina regula los niveles de hierro es a través de la degradación de la ferroportina por endocitosis¹⁵⁶. La ferroportina es un canal encargado de transportar el hierro que proviene de los enterocitos duodenales (hierro de la dieta), como el proveniente de los macrófagos (hierro de la hemólisis) al suero¹⁵⁷. De esta forma la acción de la hepcidina sobre la ferroportina reducirá la absorción y reciclaje del hierro¹⁵⁸. La investigación indica que la reducción de hierro en los deportistas está influenciada por las citocinas inflamatorias, específicamente por la IL-6, donde la enfermedad periodontal puede ser un contribuyente activo de esta citocina pro-inflamatoria. Esta citocina promueve la síntesis y movilización de hepcidina en hígado^{159,160}. El aumento de la hepcidina circulante da como resultado la degradación masiva de la ferroportina, que es la “puerta de salida del hierro”, lo que da como

resultado el secuestro de hierro en el intestino y en los macrófagos. De esta manera se reducen las cantidades de hierro para su participación en las funciones biológicas esenciales como el intercambio gaseoso en la respiración¹⁶¹. Una disminución de oxígeno altera la respiración celular y por consiguiente una disminución del aporte energético al tejido muscular repercutiendo negativamente al rendimiento físico del atleta.

7.3.4. Estrés oxidativo

En una respuesta inflamatoria, participan células de defensa, como los neutrófilos, los monocitos y los linfocitos. Una vez activadas estas células por un antígeno, inician una producción de ERO para ser usados como vías de señalización celular^{162,163}. La producción más significativa de ERO es por parte de los neutrófilos en la respuesta inmune innata. Los neutrófilos se encargan de la fagocitosis y eliminación de patógenos, para lo cual cuentan con un potente grupo de moléculas con capacidad antimicrobiana como proteinasas, péptidos y ERO.

En la fagocitosis, el neutrófilo libera estas moléculas y los ERO son las responsables del llamado “oxidative burst” dentro del fagosoma para eliminar a los patógenos, pero en condiciones patológicas, los compuestos citotóxicos pueden ser liberados al espacio extracelular e inducir daño a los tejidos circundantes¹⁶⁴.

La evidencia científica ha demostrado que la actividad física vigorosa promueve un aumento transitorio de ERO por parte de las células de defensa^{165,166}. Como hemos hablado anteriormente, las ERO en muy altas concentraciones son las responsables de ocasionar estrés oxidativo, el cual promueve un daño mitocondrial de las fibras musculares comprometiendo su capacidad ergogénica^{103,104,105}, lo que clínicamente, ocasionará fatiga muscular y un descenso en la condición física. El sobre entrenamiento (microtraumas adaptativos musculares) y los procesos infecciosos como la enfermedad periodontal, inician una respuesta inflamatoria, activándose las células de defensa y contribuyendo a la producción de ERO lo que posiblemente termine participando en la generación de estrés oxidativo.

7.4. Alteraciones cardiorrespiratorias

Respecto a este tema, un estudio de Eberhard aporta las primeras evidencias, donde se encontró que la periodontitis moderada y severa se relacionaban con la disminución de la capacidad respiratoria en pacientes masculinos sedentarios en un rango de 45-65 años no fumadores¹⁶⁷.

Li X. y cols.¹⁶⁸ realizaron un estudio experimental para reproducir las alteraciones cardíacas y musculares en el diafragma observadas en la insuficiencia cardíaca (IC) suministrando FNT- α a roedores, lo que condujo hacia alteraciones estructurales en ambos órganos. Dicha citocina se encuentra sobre expresada en la IC^{169,170}. El FNT- α produce un efecto tóxico en el músculo cardíaco, estimulando la remodelación progresiva¹⁷¹ y dilatación del ventrículo izquierdo¹⁷² induciendo apoptosis de los miocitos cardíacos¹⁷³ y deprimiendo la función contráctil del corazón^{174,175}. La influencia del FNT- α se extiende al musculo diafragma donde fomenta mecanismos catabólicos, estimulando la pérdida de proteína contráctil y finalmente promoviendo la atrofia muscular¹⁷⁶, comprometiéndose su función de modificar el volumen de la caja torácica para el proceso de la respiración^{177,178}. El FNT- α también contribuye a la producción de ERO, los cuales ya se analizaron anteriormente en este mismo capítulo. El aumento de estos metabolitos en este músculo esquelético conduce a fomentar la inhibición de su función contráctil^{179,180}.

De esta manera podemos atribuirle al FNT- α proveniente de la inflamación sistémica a causa de la enfermedad periodontal las posibles consecuencias que resultarían de una insuficiencia cardíaca del ventrículo izquierdo e insuficiencia respiratoria a partir del diafragma (y que aún no se ha podido cuantificar el grado de estas). Dichas consecuencias perturbarían la circulación sistémica y el intercambio gaseoso en la respiración, y de esta forma garantizar el aporte de nutrientes y oxígeno en las altas demandas energéticas musculares de la actividad física. Un estudio que apoya esta relación es la realizada por Lidiane Ura Afonso Brandão y su grupo de estudio en Colombia, donde realizaron hallazgos importantes a través de periodontitis experimental

en ratas que posteriormente sometieron a ejercicio físico en ambientes acuáticos para poder analizar la presencia del marcador pro-inflamatorio FNT- α . Ellos encontraron una disminución significativa en el tejido conjuntivo en los grupos con periodontitis inducida sometidos o no al ejercicio de natación, lo que podría sugerir una predisposición a lesión muscular o una dificultad en la reparación de las lesiones musculares de esos grupos. Por lo tanto, destacan una correlación entre la enfermedad periodontal y los cambios morfológicos musculares y, además, que la actividad física de natación favoreció una aceleración de la regeneración del tejido muscular¹⁸¹.

7.5. Alteraciones psicológicas

Se ha mencionado previamente que los microtraumatismos generados por el estrés del entrenamiento intenso y la enfermedad periodontal son factores capaces de inducir inflamación sistémica, por lo que se pueden desencadenar una serie de alteraciones periféricas en el organismo a razón de la presencia de las citocinas inflamatorias. Una consecuencia más de la inflamación sistémica es la disminución de la concentración de la proteína sérica albúmina. Esta proteína ayuda a transportar al aminoácido triptófano por el torrente sanguíneo¹⁸². La actividad funcional de los leucocitos y la síntesis de sustancias inflamatorias en el hígado están a cargo del triptófano, lo que explicaría la disminución de la concentración de la albúmina sérica en los procesos inflamatorios¹⁸³. Por otro lado, el triptófano es un aminoácido precursor del neurotransmisor serotonina¹⁸². Una vez sintetizada la serotonina en el SNC, promueve diversas funciones entre las que destacan para nuestro estudio, los cambios del estado de ánimo y comportamiento^{184,185}. Si las concentraciones de albúmina circulante disminuyen a causa de la inflamación sistémica, traería como consecuencia una disminución del transporte de triptófano al SNC por lo que no se podría sintetizar la serotonina¹⁸². Las concentraciones bajas de este neurotransmisor promoverían síntomas depresivos, en los que podemos distinguir la pérdida de apetito, fatiga y pérdida de interés^{182,183}, los cuales son factores psicológicos muy relevantes para el fracaso en el entrenamiento y competición del atleta.

De esta forma podemos observar los mecanismos que relacionan a la enfermedad periodontal con el bajo rendimiento deportivo, los cuales se establecen sobre la base de la inflamación sistémica ya que son componentes compartidos para ambas entidades Figura 5.



Figura 5. Mecanismos que relacionan la periodontitis con la alteración del rendimiento deportivo.

VIII. CONCLUSIONES

La enfermedad periodontal es una condición oral que promueve la producción activa de mediadores inflamatorios como la IL-1 β , la IL-6 y el FNT- α , las cuales tienen presencia en torrente sanguíneo y localizaciones periféricas en un estado crónico de la enfermedad periodontal. Estas citocinas ejercen un efecto pro-inflamatorio sistémico de bajo grado, característica por la cual, estos mediadores químicos a través de su pleiotropía promueven una serie de alteraciones celulares, orgánicas y metabólicas en todo el organismo. Dentro de estas alteraciones orgánicas encontramos a comorbilidades como la obesidad, diabetes mellitus, enfermedad coronaria y alteraciones en el embarazo.

Por otro lado, la actividad física también ha demostrado ser un promotor activo de una respuesta inflamatoria sistémica cuando se realiza en altos volúmenes, y cuando es ejecutada con moderación ejerce un comportamiento anti-inflamatorio, que incluso es capaz de moderar la incidencia de la enfermedad periodontal. Los estudios han comprobado a su vez, un hallazgo constante y muy sorprendente, donde la salud bucodental de los atletas resulta ser muy deficiente, y la incidencia de la enfermedad periodontal es alta en esta población.

Es así que podemos observar en todos los fenómenos estudiados y sus relaciones de causa/efecto un común denominador que los vincula: Los mediadores o citocinas pro-inflamatorias.

Dichos mediadores inflamatorios intervienen en el metabolismo muscular de forma directa promoviendo alteraciones musculares, alteraciones ergogénicas y alteraciones cardiorrespiratorias; o de forma indirecta, fomentando alteraciones en el SNC repercutiendo la coordinación neuromuscular, además de generar alteraciones psicológicas (comportamiento y estado de ánimo), que en conjunto, pueden influir de manera negativa en los atributos que constituyen a la condición física como lo son el movimiento, fuerza, velocidad, coordinación,

resistencia aeróbica y muscular, dando por resultado el deterioro del rendimiento físico en el atleta.

Se ha abordado de manera específica cada uno de los componentes que pudieran ser un blanco de la influencia sistémica que caracteriza a la enfermedad periodontal, y que pudiesen desencadenar potenciación inflamatoria periférica o anomalías estructurales, coordinativas, energéticas, circulatorias, y hasta psicológicas; que en su conjunto pudieran ser partícipes para el detrimento en el rendimiento deportivo del atleta, con base a la literatura y a los límites que permite esta investigación. Queda de manifiesto, que es necesario sustentar y nutrir aún más este campo de la Periodoncia y la Medicina Deportiva con investigación específica y evidencia objetiva para esclarecer la ciencia en esta materia de causa y efecto.

IX. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Lindhe, Jan. (2017). *Periodontología clínica e implantología odontológica*. (6ta ed.). Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. 2017. 143, 241-251, 256-266, 366-369, 381-385.
2. Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. *Unlearning learned concepts. Periodontol 2000*. 2013 Jun; 62(1): 203-17. doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00450.x. PMID: 23574467; PMCID: PMC3692012.
3. Chapple IL, Bouchard P, Cagetti MG et al. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol 2017*; 44 Suppl: S39-S51.
4. Tonetti, M. S. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *J. Clin. Periodontol*. 36, 15–19 (2009).
5. Genco, R. J., Graziani, F. & Hasturk, H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontol. 2000* 83, 59–65 (2020).
6. Gomes-Filho IS, Cruz SSD, Trindade SC, Passos-Soares JS, Carvalho-Filho PC, Figueiredo ACMG, Lyrio AO, Hintz AM, Pereira MG, Scannapieco F. Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis. *Oral Dis*. 2020 Mar;26(2):439-446. doi: 10.1111/odi.13228. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31715080.
7. Opacic J, Maldonado A, Ramseier CA, Laugisch O. Einfluss der Parodontitis auf Schwangerschaft und Geburt [Influence of periodontitis on pregnancy and childbirth]. *Swiss Dent J*. 2019 Jul 22;129(7-8):581–589. German. PMID: 31271020.
8. Haverkort L, Laleman I. Leefstijl en parodontologie [Lifestyle and periodontology]. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2021 Dec;128(12):619-624. Dutch. doi: 10.5177/ntvt.2021.12.21104. PMID: 34859978.
9. Metsios GS, Moe RH, Kitas GD. Exercise and inflammation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020 Apr;34(2):101504. doi: 10.1016/j.berh.2020.101504. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32249021.
10. Eremenko M, Pink C, Biffar R, Schmidt CO, Ittermann T, Kocher T, Meisel P. Cross-sectional association between physical strength, obesity, periodontitis and number of teeth in a general population. *J Clin Periodontol 2016*; 43: 401–407. doi: 10.1111/jcpe.12531.

11. Hoppe CB, Oliveira JAP, Grecca FS, Haas AN, Gomes MS. Association between chronic oral inflammatory burden and physical fitness in males: a cross-sectional observational study. *Int Endod J.* 2017 Aug;50(8):740-749. doi: 10.1111/iej.12686. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27578486.
12. Wakai K, Kawamura T, Umemura O, Hara Y, Machida J, Anno T, Ichihara Y, Mizuno Y, Tamakoshi A, Lin Y, Nakayama T, Ohno Y: Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 664–672.
13. Loe, H. (1965). Periodontal changes in pregnancy. *Journal of Periodontology* 36, 209-216.
14. Trombelli, L., Tatakis, D.N., Scapoli, C. et al. (2004). Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. II. Identification of “high-responder” and “low-responder” subjects. *Journal of Clinical Periodontology* 31, 239–252.
15. Trombelli, L., Farina, R., Minenna, L. et al. (2008). Experimental gingivitis: reproducibility of plaque accumulation and gingival inflammation parameters in selected populations during a repeat trial. *Journal of Clinical Periodontology* 35, 955–960.
16. Seymour, G.J. (1991). Importance of the host response in the periodontium. *Journal of Clinical Periodontology* 18, 421–426.
17. Chapple, I.L.C., Mealey, B.L., Van Dyke, T.E. et al. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology* 45 Suppl 20, S68–S77.
18. Page 1985; AAP 2000 Page, R.C. (1985). Oral health status in the United States: Prevalence of inflammatory periodontal diseases. *Journal of Dental Education* 49, 354-364.
19. AAP (2000) Parameter on plaque induced gingivitis. *Journal of Periodontology*, 71 5 Suppl, 851-852.
20. US Public Health Service NCfHS (1965). *Periodontal Diseases in Adults, United States 1960-1962*. Washington, DC: Government Printing Office.
21. US Public Health Service NCfHS (1972). *Periodontal Diseases and Oral Hygiene among Children, United States*. Washington, DC: Government Printing Office.
22. US Public Health Service NIoDR (1987). *Oral Health of United States Adults; National Findings*. Bethesda, MD: NIDR. van der Velden, U., Abbas, F. & Hart, A.A. (1985a). Experimental gingivitis in relation to susceptibility to

- periodontal disease. I. Clinical observations. *Journal of Clinical Periodontology* 12, 61-68.
23. Suzuki, J.B. (1988). *Diagnosis and classification of the periodontal diseases. Dental Clinics of North America* 32, 195-216.
24. Page, R.C. & Schroeder, H.E. (1976). *Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. Laboratory Investigation* 33, 235-249.
25. Bimstein, E. & Matsson, L. (1999). *Growth and development considerations in the diagnosis of gingivitis and periodontitis in children. Pediatric Dentistry* 21, 186-191.
26. Papapanou PN, Sanz M, et al. *Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions*, S162-S170.
27. Page, R.C. & Schroeder, H.E. (1976). *Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Laboratory Investigations* 34, 235-244.
28. Lindhe, J. & Rylander, H. (1975). *Experimental gingivitis in young dogs. Scandinavian Journal of Dental Research* 83, 314-326.
29. Attstrom, R. (1971). *Studies on neutrophil polymorphonuclear leukocytes at the dento gingival junction in gingival health and disease. Journal of Periodontal Research* 8 Suppl, 1-15.
30. Mackler, B.F., Frostad, K.B., Robertson, P.B. & Levy, B.M. (1977). *Immunoglobulin bearing lymphocytes and plasma cells in human periodontal disease. Journal of Periodontal Research* 12, 37-45.
31. Seymour, G.J., Dockrell, H.M. & Greenspan, J.S. (1978). *Enzyme differentiation of lymphocyte subpopulations in sections of human lymph nodes, tonsils and periodontal disease. Clinical and Experimental Immunology* 32, 169-178.
32. Reynolds, J.J. & Meikle, M.C. (1997). *Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. Periodontology* 2000 14, 144-157.
33. Ebersole, J.L. & Taubman, M.A. (1994). *The protective nature of host responses in periodontal diseases. Periodontology* 2000 5, 112-141.
34. Schenkein, H. A., Papapanou, P. N., Genco, R. & Sanz, M. *Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. Periodontol.* 2000 83, 90-106 (2020).
35. Silver, J.G., Martin, A.W. & McBride, B.C. (1977). *Experimental transient bacteraemias in human subjects with varying degrees of plaque*

- accumulation and gingival inflammation. *Journal of Clinical Periodontology* 4, 92–99.
36. Salvi, G.E., Brown, C.E., Fujihashi, K. et al. (1998). Inflammatory mediators of the terminal dentition in adult and early onset periodontitis. *Journal of Periodontal Research* 33, 212–225.
 37. Mammen, M. J., Scannapieco, F. A. & Sethi, S. Oral–lung microbiome interactions in lung diseases. *Periodontol.* 2000 83, 234–241 (2020).
 38. Atarashi, K. et al. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation. *Science* 358, 359–365 (2017).
 39. Kweider, M., Lowe, G.D., Murray, G.D., Kinane, D.F. & McGowan, D.A. (1993). Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scottish Medical Journal* 38, 73–74.
 40. Ebersole, J.L., Machen, R.L., Steffen, M.J. & Willmann, D.E. (1997). Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clinical and Experimental Immunology* 107, 347–352.
 41. Loos, B.G. (2005). Systemic markers of inflammation in periodontitis. *Journal of Periodontology* 76 Suppl 11S, 2106–2115.
 42. Slade, G.D., Ghezzi, E.M., Heiss, G. et al. (2003). Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Archives of Internal Medicine* 163, 1172–1179.
 43. Slade, G.D., Offenbacher, S., Beck, J.D., Heiss, G. & Pankow, J.S. (2000). Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *Journal of Dental Research* 79, 49–57.
 44. Behle, J.H., Sedaghatfar, M.H., Demmer, R.T. et al. (2009). Heterogeneity of systemic inflammatory responses to periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology* 36, 287–294.
 45. Norata, G. D. et al. The cellular and molecular basis of translational immunometabolism. *Immunity* 43, 421–434 (2015).
 46. D’Aiuto, F. et al. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 6, 954–965 (2018).
 47. Tonetti, M. S. et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N. Engl. J. Med.* 356, 911–920 (2007).
 48. Orlandi, M., Graziani, F. & D’Aiuto, F. Periodontal therapy and cardiovascular risk. *Periodontol.* 2000 83, 107–124 (2020).

49. Yoneda, M. et al. *Involvement of a periodontal pathogen, Porphyromonas gingivalis on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. BMC Gastroenterol.* 12, 16 (2012).
50. Brito, L. C. W. et al. *Experimental periodontitis promotes transient vascular inflammation and endothelial dysfunction. Arch. Oral. Biol.* 58, 1187–1198 (2013).
51. Matsuda, Y. et al. *Ligature-induced periodontitis in mice induces elevated levels of circulating interleukin-6 but shows only weak effects on adipose and liver tissues. J. Periodont. Res.* 51, 639–646 (2016).
52. Miyajima, S.-i. et al. *Periodontitis-activated monocytes/macrophages cause aortic inflammation. Sci. Rep.* 4, 5171 (2014).
53. Hasturk, H. et al. *Resolvin E1 (RvE1) attenuates atherosclerotic plaque formation in diet and inflammation-induced atherogenesis. Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 35, 1123–1133 (2015).
54. Blasco-Baque, V. et al. *Periodontitis induced by Porphyromonas gingivalis drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response. Gut* 66, 872–885 (2017).
55. Chavakis, T. et al. *The pattern recognition receptor (RAGE) is a counterreceptor for leukocyte integrins: a novel pathway for inflammatory cell recruitment. J. Exp. Med.* 198, 1507–1515 (2003).
56. Ruiz, H. H., Ramasamy, R. & Schmidt, A. M. *Advanced glycation end products: building on the concept of the “Common Soil” in metabolic disease. Endocrinology* 161, 1–10 (2020).
57. Lalla, E. et al. *Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. J. Clin. Invest.* 105, 1117–1124 (2000).
58. Hajishengallis G, Chavakis T. *Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. Nat Rev Immunol.* 2021 Jul; 21(7):426-440.
59. Pedersen, B. K. & Saltin, B. *Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. Scand. J. Med. Sci. Sports* 16 (Suppl. 1), 5–65 (2006).
60. Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, et al. *Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. Metab, Clin Exp.* 2005; 54:1472-1479.
61. Fischer CP, Berntsen A, Perstrup LB, Eskildsen P, Pedersen BK. *Plasma levels of interleukin-6 and c-reactive protein are associated with physical*

- inactivity independent of obesity. Scand J Med Sci Sports. 2007; 17:580-587.*
62. Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. *Effect of exercise training on chronic inflammation. Clin Chim Acta. 2010; 411:785-793.*
63. Bays, H. E. "Sick fat", metabolic disease, and atherosclerosis. *Am. J. Med. 122, S26–S37 (2009).* 26. Haffner, S. M. *Abdominal adiposity and cardiometabolic risk: do we have all the answers? Am. J. Med. 120, S10–S16 (2007).*
64. Whitmer, R. A. et al. *Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. Neurology 71, 1057–1064 (2008).*
65. Xue, F. & Michels, K. B. *Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. Am. J. Clin. Nutr. 86, S823–S835 (2007).*
66. Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J. & Walsh, K. *Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nature Rev. Immunol. 11, 85–97 (2011).*
67. Mujumdar, P. P., Duerksen, P. J., Firek, A. F. & Hessingere, D. A. *Long-term, progressive, aerobic training increases adiponectin in middle-aged, overweight, untrained males and females. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 71, 101–107 (2011).*
68. Fried, S. K., Bunkin, D. A. & Greenberg, A. S. *Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. J. C.*
69. Catoire, M., & Kersten, S. (2015). *The search for exercise factors in humans. FASEB Journal, 1-14.*
70. Keller, C. et al. *Effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle. J. Appl. Physiol. 99, 2075–2079 (2005).*
71. Steensberg, A., Fischer, C. P., Keller, C., Moller, K. & Pedersen, B. K. *IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 285, E433–E437 (2003).*
72. Benatti, F., & Pedersen, B. (2015). *Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases— myokine regulation. Nature Reviews-Rheumatology, 86-97.*
73. Maynard, C. L. & Weaver, C. T. *Diversity in the contribution of IL-10 to cell-mediated immune regulation. Immunol. Rev. 226, 219–233 (2008).*
74. Hong, E. G. et al. *Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle. Diabetes 58, 2525–2535 (2009).*

75. Martinez, F. O., Sica, A., Mantovani, A. & Locati, M. Macrophage activation and polarization. *Front. Biosci.* 13, 453–461 (2008).
76. Galbo, H. *Hormonal and Metabolic Adaptation to Exercise* (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1983).
77. Bergmann, M. et al. Attenuation of catecholamine-induced immunosuppression in whole blood from patients with sepsis. *Shock* 12, 421–427 (1999).
78. Buresh, R., & Berg, K. (2014). Role of Exercise on Inflammation and Chronic Disease. *Strength and Conditioning Journal*, 87-93.
79. Gleeson, M., McFarlin, B. K. & Flynn, M. G. Exercise and Toll-like receptors. *Exerc. Immunol. Rev.* 12, 34–53 (2006).
80. Ferrareso RL, de Oliveira R, Macedo DV, Nunes LA, Brenzikofer R, Damas D, Hohl R. Interaction between overtraining and the interindividual variability may (not) trigger muscle oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis in rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2012; 2012:935483. doi: 10.1155/2012/935483. Epub 2012 Jul 15. PMID: 22848785; PMCID: PMC3403087.
81. Fry, A. C., and W. J. Kraemer. Resistance exercise overtraining and overreaching. *Sports Med.* 23:106–129, 1997.
82. Kuipers, H. Training and overtraining: an introduction. *Med. Sci. Sports Exerc.* 30:1137–1139, 1998.
83. Smith LL. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? *Med Sci Sports Exerc.* 2000 Feb;32(2):317-31. doi: 10.1097/00005768-200002000-00011. PMID: 10694113.
84. O'Toole, M. Overreaching and overtraining in endurance athletes. In: *Overtraining in Sport*. R. B. Kreider, A. C. Fry, and M. L. O'Toole (Eds.). Champaign, IL: Human Kinetics, 1998, pp. 3–18.
85. Fry, R. W., A. R. Norton, and D. Keast. Overtraining in athletes: an update. *Sports Med.* 12:32–65, 1991.
86. Clarkson, P. M., and I. Tremblay. Exercise-induced muscle damage, repair, and adaptations in humans. *J. Appl. Physiol.* 65:1–6, 1988.
87. Macintyre, D. L., W. D. Reid, and D. C. McKenzie. The inflammatory response to muscle injury and its clinical implications. *Sports Med.* 20:24–40, 1995.
88. Gross, J. D. Hardiness and mood disturbances in swimmers while overtraining. *J. Sport Exerc. Psychol.* 16:135–149, 1994.

89. Perry, J. D. *Exercise, injury and chronic inflammatory lesions. Br. Med. Bull.* 48:668–682, 1992.
90. Simpson, K. J., N. W. Lukas, L. Colletti, R.M. Strieter, and S. K. Kunkel. *Cytokines and the liver. J. Hepat.* 27:1120–1132, 1997.
91. Kunkel, S. L. *Th1- and Th2-type cytokines regulate chemokine expression. Biol. Signals* 5:197–202, 1996.
92. Dinarello, C. *Role of pro- and anti-inflammatory cytokines during inflammation: experimental and clinical findings. J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 11:91–103, 1997.
93. Biffi, W. L., E. E. Moore, F.A. Moore, and V. M. Peterson. *Interleukin-6 in the injured patient: marker of injury or mediator of inflammation? Ann. Surg.* 224:647–664, 1996.
94. Rohde, T., D. A. Maclean, E.A. Richter, B. Kiens, and B. K. Pedersen. *Prolonged submaximal eccentric exercise is associated with increased levels of plasma IL-6. Am. J. Physiol.* 273:E85–91, 1997.
95. Shephard, R. J. and P. N. Shek. *Acute and chronic over-exertion: do depressed immune responses provide useful markers? Int. J. Sports Med.* 19:159–171, 1998.
96. Barron, J. L., T. D. Noakes, W. Levy, C. Smith, and R. P. Millar. *Hypothalamic dysfunction in overtrained athletes. J. Endocrinol. Metab.* 60:803–806, 1985.
97. Stone, M. H., R. E. Keith, J. T. Kearney, S. J. Fleck, G.D. Wilson, and N. T. Triplett. *Overtraining: a review of the signs, symptoms and possible causes. J. Appl. Sport Sci. Res.* 5:35–50, 1991.
98. H. M. Alessio, "Exercise-induced oxidative stress," *Medicine and Science in Sports and Exercise*, vol. 25, no. 2, pp. 218–224, 1993.
99. Chance, B., Sies, H. & Boveris, A. (1979). *Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. Physiological Reviews* 59, 527–605.
100. I. Fridovich, "Mitochondria: are they the seat of senescence?" *Aging Cell*, vol. 3, no. 1, pp. 13–16, 2004.
101. Adler, V., Yin, Z., Tew, K.D. and Ronai, Z. (1999b) *Role of redox potential and reactive oxygen species in stress signaling. Oncogene*, 18, 6104–6111.
102. Thannickal, V.J. and Fanburg, B.L. (2000) *Reactive oxygen species in cell signaling. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 279, L1005–L1028.

103. A. M. Hruszkewycz, "Evidence for mitochondrial DNA damage by lipid peroxidation," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 153, no. 1, pp. 191–197, 1988.
104. G. Paradies, G. Petrosillo, M. Pistolese, and F. M. Ruggiero, "Reactive oxygen species affect mitochondrial electron transport complex I activity through oxidative cardiolipin damage," *Gene*, vol. 286, no. 1, pp. 135–141, 2002.
105. S. Rahał and B. H. Robinson, "Mitochondria, oxygen free radicals, and apoptosis," *American Journal of Medical Genetics*, vol. 106, no. 1, pp. 62–70, 2001.
106. H. Sies, *Oxidative Stress*, Academic Press, London, UK, 1985.
107. Bentley DJ, Dank S, Coupland R, Midgley A, Spence I. Acute antioxidant supplementation improves endurance performance in trained athletes. *Research in Sports Medicine*. 2012; 20: 1–12.
108. M. Higuchi, L. J. Cartier, M. Chen, and J. O. Holloszy, "Superoxide dismutase and catalase in skeletal muscle: adaptive response to exercise," *Journals of Gerontology*, vol. 40, no. 3, pp. 281–286, 1985.
109. S. K. Powers, D. Criswell, J. Lawler et al., "Influence of exercise and fiber type on antioxidant enzyme activity in rat skeletal muscle," *American Journal of Physiology*, vol. 266, no. 2, pp. R375–R380, 1994.
110. Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Martin Ginis KA, Fenuta AM, MacKibbon KA, et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: A systematic review to inform guideline development. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:1800–28. doi:10.1016/j.apmr.2013.04.020.
111. Bailey DM, Williams C, Betts JA, Thompson D, Hurst TL. Oxidative stress, inflammation and recovery of muscle function after damaging exercise: Effect of 6-week mixed antioxidant supplementation. *Eur J Appl Physiol* 2011;111:925–36. doi:10.1007/s00421-010-1718-x.
112. Das UN. Exercise and inflammation [7]. *Eur Heart J* 2006;27:1385. doi:10.1093/eurheartj/ehi867.
113. Cannon JG, Orencole SF, Fielding RA, Meydani M, Meydani SN, Fiatarone MA, Blumberg JB EW. Acute phase response in exercise: interaction of age and vitamin E. *Am J Physiol* 1990;259:1214–9.
114. Pillon NJ, Bilan PJ, Fink LN, Klip A. Cross-talk between skeletal muscle and immune cells: muscle-derived mediators and metabolic implications. *AJP Endocrinol Metab* 2013;304:E453–65. doi:10.1152/ajpendo.00553.2012.

115. Perroni, RL, Buscariolli, R, Vaz, D, Soares, LA, Brenzikofer, R, Damas, D, Hohi, R. Interaction between Overtraining and the Interindividual Variability. May (Not) Trigger Muscle Oxidative Stress and Cardiomyocyte Apoptosis in Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2012. Volume 8: 1-11.
116. Salud periodontal, deporte y calidad de vida. SEPA SEMED.
117. Foster, C., and M. Lehman. Overtraining syndrome. In: *Running Injuries*, G. N. Guten (Ed.). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997, pp. 173–188.
118. Smith, L. L. and M. Miles. Exercise-induced muscle injury and inflammation. In: *Applied Sports Science*, W. E. Garret, and D. T. Kirkendall (Eds.). Media, PA: Williams & Wilkins, 1999, in press.
119. Clarkson, P. M., and I. Tremblay. Exercise-induced muscle damage, repair, and adaptations in humans. *J. Appl. Physiol.* 65:1–6, 1988.
120. Macintyre, D. L., W. D. Reid, and D. C. Mckenzie. The inflammatory response to muscle injury and its clinical implications. *Sports Med.* 20:24–40, 1995.
121. Hannoodee S, Nasuruddin DN. Acute Inflammatory Response. 2021 Nov 21. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32310543.
122. Kibler, W. B., and T. J. Chandler. Musculoskeletal and orthopedic considerations. In: *Overtraining in Sport*, R. B. Kreider, A. C. Fry, and M. L. O'Toole (Eds.). Champaign, IL: Human Kinetics, 1998, pp. 169–192.
123. Noakes, T. *Lore of Running*. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers, Inc., 1991, pp. 408–425.
124. Fry, A. C. The role of training intensity in resistance exercise overtraining and overreaching. In: *Overtraining in Sport*, R.B. Kreider, A. C. Fry, and M. L. O'Toole (Eds.). Champaign, IL: Human Kinetics, 1998, pp. 107–130.
125. Ramseier CA, Kinney JS, Herr AE et al. Identification of Pathogen and Host-Response Markers Correlated With Periodontal Disease. *J Periodontol* 2009; 80: 436-446.
126. Geisinger ML, Michalowicz BS, Hou W, et al. Systemic Inflammatory Biomarkers and Their Association With Periodontal and Diabetes-Related Factors in the Diabetes and Periodontal Therapy Trial. A Randomized Controlled Trial. *J Periodontol.* 2016; 87(8): 900-13.
127. Oliveira JA, Hoppe CB, Gomes MS, Grecca FS, Haas AN. Periodontal disease as a risk indicator for poor physical fitness: a cross-sectional

- observational study. *J Periodontol.* 2015 Jan;86(1):44-52. doi: 10.1902/jop.2014.140270. PMID: 25119560.
128. Haddad F, Zaldivar F, Cooper DM, Adams GR. IL-6-induced skeletal muscle atrophy. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Mar;98(3):911-7. doi: 10.1152/jappphysiol.01026.2004. Epub 2004 Nov 12. PMID: 15542570.
129. Goodman MN. Interleukin-6 induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 205: 182–185, 1994.
130. Barbieri M, Ferrucci L, Ragno E, Corsi A, Bandinelli S, Bonafe M, Olivieri F, Giovagnetti S, Franceschi C, Guralnik JM, and Paolisso G. Chronic inflammation and the effect of IGF-I on muscle strength and power in older persons. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284: E481–E487, 2003.
131. Grimble RF. Inflammatory response in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6: 21–29, 2003.
132. Nemet D, Oh Y, Kim HS, Hill M, and Cooper DM. Effect of intense exercise on inflammatory cytokines and growth mediators in adolescent boys. *Pediatrics* 110: 681–689, 2002.
133. Ostrowski K, Rohde T, Schjerling P, Asp S, and Pedersen BK. Proand anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol* 515: 287–291, 1999.
134. Steensberg A, Keller C, Starkie RL, Osada T, Febbraio MA, and Pedersen BK. IL-6 and TNF- α expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283: E1272–E1278, 2002.
135. Pedersen, B. K. and T. Rohde. Exercise, glutamine and the immune system. In: *Exercise Immunology*, B. K. Pedersen (Ed.). New York: Chapman & Hall, 1997, pp. 75–88.
136. Chang, H. R., and B. Bistrian. The role of cytokines in the catabolic consequences of infection and injury. *J. Parent. Ent. Nutr.* 22:156 –166, 1998.
137. Kotani, G., M. Usami, H. Kasahara, and Y. Saitoh. The relationship of IL-6 to hormonal mediators, fuel utilization, and systemic hypermetabolism after surgical 1 trauma. *Kobe J. Med. Sci.* 47:187–205, 1996
138. Wagenmakers, J. M. Muscle amino acid metabolism at rest and during exercise: role in human physiology and metabolism. In: *Exercise and Sport Sciences Reviews*, J. O. Holloszy (Ed.). Baltimore: Williams and Wilkins, 1998, pp. 287–314.
139. Stoner, H. B. Metabolism after trauma and in sepsis. *Circ. Shock* 19:75–87, 1986

140. Kent, S., R. Bluthé, K.W. Kelley, and R. Dantzer. Sickness behavior as a new target for drug development. *TIPS* 13:24–28, 1992.
141. Schobitz, B., J. M. H. M. Reul, and F. Holsboer. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system during inflammatory conditions. *Crit. Rev. Neurobiol.* 8:263–291, 1994.
142. Maier, S. F. and L. R. Watkins. Cytokines for psychologists: implications for bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol. Rev.* 105: 83–107, 1998.
143. Dantzer, R., R. Bluthé, S. Kent, and G. Goodall. Behavioral effects of cytokines: an insight in mechanisms of sickness behavior. In: *Neurobiology of Cytokines*, E. G. DeSouza (Ed.). San Diego: Academic Press, 1993, pp. 130–151.
144. Cunningham, A. J., C. A. Murray, L. A. J. O'Neill, M. A. Lynch, and J. J. O'Connor. Interleukin-1b (IL-1b) and tumor necrosis factor (TNF) inhibit long-term potentiation in the rat dentate gyrus in vitro. *Neurosci. Lett.* 203:17–20, 1996.
145. Cunningham, E. T., and E. B. De Souza. Interleukin-1 receptors in the brain and endocrine tissue. *Immunol. Today* 14:171–176, 1993.
146. Fry, R. W., A. R. Norton, and D. Keast. Overtraining in athletes: an update. *Sports Med.* 12:32–65, 1991.
147. Mcardle, William D. *Fisiología del ejercicio : nutrición, rendimiento y salud* / William D. Mcardle, Frank I. Katch, Victor L. Katch. 8a edición. Editorial Paidotribo. Badalona (España) 2015 p. 509.
148. Bozkurt B, Kribbs S, Clubb FJ Jr, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation.* 1998;97: 1382–1391.
149. Bryant D, Becker L, Richardson J, et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor- α . *Circulation.* 1998;97:1375–1381.
150. Krown KA, Page MT, Nguyen C, et al. Tumor necrosis factor α induced apoptosis in cardiac myocytes: involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest.* 1996;98: 2854–2865.
151. Kirwan, J. P., R. C. Hickner, K.E. Yarasheski, W.M. Kohrt, B. V. Wiethop, and J. O. Holloszy. Eccentric exercise induces transient insulin resistance in healthy individuals. *J. Appl. Physiol.* 72:2197–2202, 1992.

152. Asp, S., J. R. Daugaard, S. Kristiansen, B. Kiens, and E. A. Richter. *Eccentric exercise decreases maximal insulin action in humans: muscle and systemic effects.* *J. Physiol.* 494:891– 898, 1996.
153. McClung JP. *Iron, Zinc, and Physical Performance.* *Biol Trace Elem Res.* 2019 Mar;188(1):135-139. doi: 10.1007/s12011-018-1479-7. Epub 2018 Aug 15. PMID: 30112658.
154. Zhao N, Zhang AS, Enns CA. *Iron regulation by hepcidina.* *J Clin Invest* 2013; 123(6): 249-58.
155. Ganz T. *Hepcidin and iron metabolism, 10 years later.* *Blood* 2012; 117(17): 4425-33.
156. Cuevas G, Pinon R, Ganz T, Nemeth E. *Cellular catabolism of the iron-regulatory peptide hormone hepcidin.* *PLoS ONE* 2013; 8(3): e58934.
157. Ward DM, Kaplan J. *Ferroportin-mediated iron transport: expression and regulation.* *Biochem Biophys Acta* 2012; 1823(9):1426-33.
158. Barrios Y, Espinoza M, Barón MA. *Prohepcidina, su relación con indicadores del metabolismo del hierro y de inflamación en pacientes hemodializados tratados o no con eritropoyetina recombinante.* *Nutr Hosp* 2010; 25(4): 555-560.
159. Peeling P, Dawson B, Goodman C, Landers G, Trinder D (2008) *Athletic induced iron deficiency: new insights into the role of inflammation, cytokines, and hormones.* *Eur J Appl Physiol* 103: 381–391
160. Hennigar SR, McClung JP, Pasiakos SM (2017) *Nutritional interventions and the IL-6 response to exercise.* *FASEB J* 31:3719–3728.
161. Laftah AH, Ramesh B, Simpson RJ, Solanky N, Bahram S, Schümann K, Debnam ES, Srai SK (2004) *Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice.* *Blood* 103:3940–3944.
162. Ferrer MD, Tauler P, Sureda A, Romaguera D, Llompарт I, Palacin C, et al. *Enzyme antioxidant defences and oxidative damage in red blood cells of variegate porphyria patients.* *Redox Rep* 2009;14:69–74. doi:10.1179/135100009X392502.
163. Sureda A, Ferrer MD, Tauler P, Tur J a, Pons A. *Lymphocyte antioxidant response and H2O2 production after a swimming session: gender differences.* *Free Radic Res* 2008;42:312–9. doi:10.1080/10715760801989926.
164. Ferrer MD, Sureda A, Batle JM, Tauler P, Tur JA, Pons A. *Scuba diving enhances endogenous antioxidant defenses in lymphocytes and neutrophils.* *Free Radic Res* 2007;41:274–81. doi:10.1080/10715760601080371.

165. Turner JE, Bosch JA, Drayson MT, Aldred S. Assessment of oxidative stress in lymphocytes with exercise 2011;206–11. doi:10.1152/jappphysiol.00051.2011.
166. Sureda A, Tauler P, Aguilo A, Cases N, Tur JA, Pons A, et al. Relation between oxidative stress markers and antioxidant endogenous defences during exhaustive exercise 2005;39:1317–24. doi:10.1080/10715760500177500.
167. Eberhard J, Stiesch M, Kerling A, et al. Moderate and severe periodontitis are independent risk factors associated with low cardiorespiratory fitness in sedentary non-smoking men aged between 45 and 65 years. *J Clin Periodontol.* 2014 Jan;41(1):31-7.
168. Li X, Moody MR, Engel D, Walker S, Clubb FJ Jr, Sivasubramanian N, Mann DL, Reid MB. Cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- α causes oxidative stress and contractile dysfunction in mouse diaphragm. *Circulation.* 2000 Oct 3;102(14):1690-6. doi: 10.1161/01.cir.102.14.1690. PMID: 11015349.
169. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al. Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation.* 1996;93:704–711.
170. Satoh M, Nakamura M, Tamura G, et al. Inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- α in myocardium in human dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:716–724.
171. Bozkurt B, Kribbs S, Clubb FJ Jr, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation.* 1998;97: 1382–1391.
172. Bryant D, Becker L, Richardson J, et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor- α . *Circulation.* 1998;97:1375–1381.
173. Krown KA, Page MT, Nguyen C, et al. Tumor necrosis factor α induced apoptosis in cardiac myocytes: involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest.* 1996;98: 2854–2865.
174. Pagani FD, Baker LS, Hsi C, et al. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor- α in conscious dogs. *J Clin Invest.* 1992;90:389–398.
175. Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL, et al. Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs stimulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J Exp Med.* 1989;169:823– 832.

176. Llovera M, Lopez-Soriano FJ, Argiles JM. Chronic tumour necrosis factor- α treatment modifies protein turnover in rat tissues. *Biochem Mol Biol Int.* 1993;30:29–36.
177. Stassijns G, Lysens R, Decramer M. Peripheral and respiratory muscles in chronic heart failure. *Eur Respir J.* 1996;9:2161–2167.
178. Harrington D, Coats AJ. Skeletal muscle abnormalities and evidence for their role in symptom generation in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1997;18:1865–1872.
179. Nashawati E, Dimarco A, Supinski G. Effects produced by infusion of a free radical-generating solution into the diaphragm. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:60–65.
180. Andrade FH, Reid MB, Allen DG, et al. Effect of hydrogen peroxide and dithiothreitol on contractile function of single skeletal muscle fibres from mouse. *J Physiol (Lond).* 1998;509:565–575.
181. Changes in the soleus muscular tissue of rats with experimental periodontitis under physical exercise influences. September 2017. *Archivos de Medicina del Deporte* 34(5):267-273.
182. Maes, M., A. Wauters, R. Verkerk, et al. Lower serum Ltryptophan availability in depression as a marker of a more generalized disorder in protein metabolism. *Neuropsychopharmacology* 15:243–251, 1996.
183. Maes, M., R. Verkerk, E. Vandoolaeghe, et al. Serotonin-immune interactions in major depression: lower serum tryptophan as a marker of immune-inflammatory response. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 247:154–161, 1997.
184. NewsholmE, E. A., M. Parry-Billings, N. Mcandrew, and R. Budgett. A biochemical mechanism to explain some characteristics of overtraining. In: *Advances in Nutrition and Sport*, F. Brouns (Ed.). Basel: Karger, 1991, pp. 79–83.
185. Kreider, R. B. Central fatigue hypothesis and overtraining. In: *Overtraining in Sport*, R. B. Kreider, A. C. Fry, and M. L. O’Toole (Eds.). Champaign, IL: Human Kinetics, 1998, pp. 309–334.