



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

PERIODONTITIS E INMUNIDAD INNATA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

MONSERRAT MIRANDA MACEDO

TUTORA: DRA. NORMA REBECA ROJO BOTELLO

MÉXICO, D. F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Dedicó esta tesina a mis padres
Porfirio Miranda y Patricia Macedo
por todo el apoyo, cariño y confianza
que me han brindado gracias los
amo.

A mis amigos Jalila y Manuel que
mas que amigos son como mis
hermanos los amo.

A la Universidad Nacional
Autónoma de México y a la Facultad
de Odontología que me acogió y me
enseño, contribuyendo en mi
formación profesional y personal.

A Nadia, Claudia, Nayeli, Arael,
Elizabeth, Brenda, Lorena, Yunuen,
por ser tan sinceras e incondicionales
las quiero mucho amigas.

A mis hermanas Mariela y Marcela
que siempre están ahí para
impulsarme y levantándome cuando
estoy cayendo y que son la alegría de
mi vida.

A Lidia, Nalliely. Elizabeth y
Antonino que esta ahí cuando mas
los necesito dispuesto a hacer lo que
sea, gracias por su sincera amistad
los adoro todos son muy importantes
en mi vida.

A toda mi familia Miranda y Macedo
abuelos tíos primos y sobrinos que
siempre me han apoyado.

A Alberto gracias por estar ahí y
apoyarme te adoro



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
1. ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	7
1.1 Clasificación de la enfermedad periodontal.....	8
1.2 Gingivitis.....	8
1.3 Periodontitis.....	10
2. INMUNIDAD.....	13
2.1 Desarrollo históricos de la inmunología.....	14
2.2 Inmunología.....	16
2.3 Inmunología oral.....	17
2.4 Respuesta inmune.....	17
2.5 Inmunidad.....	17
2.5.1 Inmunidad adquirida.....	18
2.5.2 Inmunidad innata.....	20
2.5.3 Funcionamiento del sistema de inmunidad innata.....	20
2.5.4 Receptores TLRs.....	24
3. PERIODONTITIS E INMUNIDAD INNATA.....	27
3.1 Receptores TLRs y su papel en el periodonto clínicamente sano y con enfermedad periodontal.....	28
3.2 Relevancia clínica del hospedero y su respuesta en la periodontitis.....	34



4. PERIODONTITIS E INMUNIDAD INNATA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES SISTÉMICAS.....	35
4.1 Periodontitis en diabéticos: un modelo de activación de la inmunidad innata.....	36
4.2 Desordenes metabólicos relacionados con la obesidad y la enfermedad periodontal.....	39
 CONCLUSIONES.....	 43
 FUENTES DE INFORMACIÓN.....	 45



INTRODUCCIÓN

Recientes avances en técnicas y conceptos nos han proporcionado información importante a nivel genético, celular y molecular, en cuanto a los aspectos infecciosos y destructivos en la enfermedad periodontal y las características de la respuesta inmune del huésped ante estas, ofreciendo una contribución importante para mejorar nuestra capacidad de diagnóstico y tratamiento en dicho padecimiento así mismo encontrar su relación con otras afecciones sistémicas.

Las bacterias son esenciales para desencadenar la enfermedad periodontal, causan la destrucción mediante sus factores de virulencia en los tejidos periodontales activando indirectamente componentes de defensa del huésped (sistema inmune) brindando cierta protección y también un evidente nivel de destrucción tisular.

Los receptores TLRs son los disparadores del sistema inmune innato, se encuentran en todo el organismo y actúan ligándose a distintas partes de microorganismos para que las células de defensa los reconozcan y se dirijan a ellos, para iniciar su destrucción.

En la cavidad bucal los TLRs van a jugar un papel determinante pues su respuesta va a influir en la severidad y cronicidad de la enfermedad periodontal encontrando de protagonistas a los receptores TLR 2 y 4 que van a actuar sobre bacterias gram positivas y negativas respectivamente.

La periodontitis no solo tiene un papel a nivel bucal sino también sistémico, ya que los altos niveles de glucosa en sangre da por resultado una super oxidación por neutrofilos, y un mal metabolismo del colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad provocando diabetes y



obesidad estando íntimamente ligadas a la periodontitis por una respuesta exagerada pero poco efectiva del sistema inmune innato.

Agradezco a la Doctora Norma Rebeca Rojo Botello por el apoyo, comprensión e impulso al aprendizaje que incondicionalmente me dio en la realización de esta tesina.

1. ENFERMEDAD PERIODONTAL



Es crucial para el cirujano dentista conocer los conceptos de la enfermedad periodontal, clasificación, patogenía y manifestaciones en el organismo, para dar un correcto diagnóstico, plan de tratamiento y pronóstico.

Los padecimientos más frecuentes de los tejidos periodontales son procesos inflamatorios gingivales y del aparato de inserción dental, por infecciones microbianas relacionadas con la acumulación local de placa dental bacteriana (biopelícula), cálculo y flora periodontal patógena subgingival.¹

1.1 Clasificación de la enfermedad periodontal

1.2 Gingivitis

La gingivitis representa un espectro de enfermedades cuyo ataque normalmente se atribuye a la presencia de bacterias, sin embargo hay otras formas de gingivitis que no se relacionan primariamente a la biopelícula. La diabetes y leucemia por ejemplo son enfermedades sistémicas que pueden exacerbar la gingivitis, así como los cambios endocrinos (pubertad, embarazo), medicaciones (nifedipino, ciclosporina y fenitoina) y la desnutrición (la deficiencia de vitamina C).

A. ENFERMEDAD POR PLACA DENTAL

- a. Gingivitis asociada únicamente a placa
 - I. Sin otros factores locales contribuyentes
 - II. Con otros factores locales contribuyentes

- b. Enfermedades gingivales modificadas por otros factores sistémicos
 - I. Asociadas al sistema endocrino



- II. Asociadas a discrasias sanguíneas
 - c. Enfermedades gingivales influenciadas por medicación
 - I. Influenciada por drogas
 - II. Influenciada por anticonceptivos
 - III. Otros
 - d. Enfermedades gingivales modificadas por malnutrición
- B. ENFERMEDADES NO ASOCIADAS A PLACA
- a. Lesiones asociadas a bacterias específicas
 - I. *Neisseria gonorrhoea*
 - II. *Treponema pallidum*
 - III. *Streptococcal sp.*
 - IV. Otras variedades
 - b. Enfermedad gingival de origen viral
 - I. Infecciones por herpes
 - II. Otras
 - c. Enfermedad gingival de origen fúngico
 - I. Infecciones por *Candida sp.*
 - II. Eritema gingival lineal
 - III. Histoplasmosis
 - IV. Otras
 - d. Lesiones gingivales de origen genético
 - I. Fibromatosis gingival hereditaria
 - II. Otras
 - e. Manifestaciones gingivales de ciertas enfermedades sistémicas
 - I. Desordenes mucocutáneos
 - II. Reacciones alérgicas
 - f. Lesiones traumáticas (iatrogénicas, accidentales, incidentales)
 - I. Físicas
 - II. Químicas



III. Térmicas

- g. Reacciones a cuerpo extraño
- h. No específicas.²

1.3 Periodontitis

Se le llama así a la invasión bacteriana representada por una inflamación del tejido periodontal, pérdida de inserción y de hueso alveolar como respuesta defensiva de las células disparando el sistema inmune innato y adquirido.¹

La periodontitis puede resultar un hecho frecuente desde el punto de vista epidemiológico, presenta un avance lento o por el contrario uno rápidamente progresivo, esta se ha clasificado de la siguiente manera:

1. Periodontitis crónica
 - a. Localizada
 - b. Generalizada
2. Periodontitis agresiva
 - a. Localizada
 - b. Generalizada
3. Periodontitis con manifestaciones de enfermedades sistémicas
 - a. Asociadas con desordenes hematológicos
 - I. Neutropenia adquirida
 - II. Leucemias
 - III. Otras
 - b. Asociadas con desordenes genéticos
 - I. Neutropenia ciclica y familiar
 - II. Síndrome de Down
 - III. Síndrome de deficiencia de adherencia de leucocitos



- IV. Síndrome de Papillon – Lefevre
- V. Síndrome de Chediak – Higashi
- VI. Síndrome de histiocitosis
- VII. Enfermedad de almacenamiento de glucógeno
- VIII. Agranulocitosis genética infantil
- IX. Síndrome de Cohen
- X. Síndrome de Ehlers-Danlos (tipo IV y VII)
- XI. Hipofosfatasa
- XII. Otras
- c. No específicas
- 4. Enfermedades periodontales necrotisantes
 - I. Gingivitis ulcerativa necrosante (GUN)
 - II. Periodontitis ulcerativa necrosante (PUN)
- 5. Abscesos en el periodonto
 - I. Absceso gingival
 - II. Absceso periodontal
 - III. Absceso pericoronar
- 6. Periodontitis asociadas con lesiones endodónticas
 - I. Lesión combinada endoperiodontal
- 7. Deformidades y condiciones del desarrollo y adquiridas
 - I. Factores localizados al diente que modifican o predisponen la acumulación de placa que inducen enfermedad gingival y periodontitis
 - II. Deformidades mucogingivales y condiciones alrededor del diente
 - III. Deformidades mucogingivales y condiciones de procesos edentúlos
 - IV. Trauma oclusal



Existen otros padecimientos del periodonto que no son infecciones sino procesos degenerativos, neoplásicos, granulomatosos, quísticos o traumáticos.^{2,3}

Aunque las enfermedades periodontales son de etiología multifactorial siempre existe inflamación por la respuesta de las células del sistema inmune como mecanismo de defensa ante la agresión sufrida radicando en ello, la severidad de la lesión en los tejidos.

Es decir la enfermedad periodontal es una respuesta del sistema inmune en los tejidos que soportan al diente por el daño de microorganismos patógenos y de sus desechos lo que conlleva a una inflamación que puede ser desde leve como la gingivitis hasta moderada o severa llamada periodontitis.⁴

2. INMUNIDAD



2.1 Desarrollo histórico de la inmunología

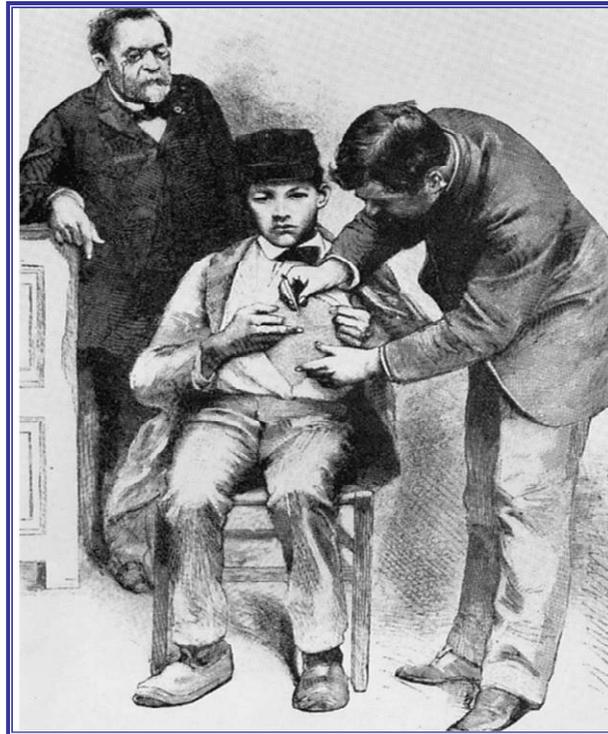
Inmunología nace del latín *immunitas e immunis*, término de la antigua Roma que se refería a una excepción legal para prestar un servicio o cumplir una obligación con el estado, sin embargo, se encuentran textos en donde se hace referencia a resistencia a venenos o pestes.

La inmunología presenta un prolongado período pre-científico; el historiador griego Tucídides (464-404 a.c.) narra que en una epidemia acaecida durante la guerra del Peloponeso, los enfermos eran atendidos solo por aquellos que habían sobrevivido previamente a la enfermedad, con la seguridad de que éstos no volverían a ser contagiados.^{5,6}

Los chinos fueron los primeros en intentar una aplicación de estas observaciones que indicaban la inducción de un estado protector por medio de una forma suave de la enfermedad: la inhalación de polvo de escaras de viruela provocaba un ligero ataque que les confería resistencia ante infecciones posteriores.⁵

El primer acercamiento a la inmunización con criterios racionales fue realizado por el médico inglés Edward Jenner, tras confirmar que las vaqueras que habían adquirido la viruela vacunal (una forma benigna de la enfermedad) no eran atacadas por la severa y deformante viruela humana, en 1796 se inoculó a un niño fluído procedente de las pústulas vacúnales; semanas después se le inyectó exudado de un enfermo de viruela, comprobando que no quedaba afectado por la enfermedad.^{5,6}

El primer abordaje plenamente científico de problemas inmunológicos se debió, a Louis Pasteur, en 1880 observó que la inoculación de toxinas viejas y poco virulentas protegía de contraer la enfermedad cuando posteriormente eran inyectados con cultivos infectados obteniendo de esta forma la primera vacuna (Esquema 1).



Esquema1. Inoculación de cultivo de *Pasteurella aviseptica*.⁵

A finales del siglo XIX existían dos teorías opuestas sobre los fundamentos biológicos de las respuestas inmunes la "Teoría de los fagocitos", tras estudiar el englobamiento de partículas extrañas por los leucocitos se informó que existían fenómenos supresores de agentes patógenos por medio de "células devoradoras" (fagocitos) también propugnó que estas células segregaban enzimas específicas; constituyendo la teoría de la inmunidad celular, considerando a la fagocitosis como la base principal del sistema de defensa inmune del organismo.⁶

Profundizan en la comprensión de la inmunidad humoral con la teoría de las cadenas laterales, en la que explican la formación y especificidad de los anticuerpos, estableciendo una base química para la interacción de éstos con los antígenos; observando que el cuerpo produce "antitoxinas" (anticuerpos) que tendían a neutralizar las toxinas de forma específica.^{5,6}



En 1904 descubren las opsoninas, anticuerpos presentes en los sueros de animales inmunizados, y que tras unirse a la superficie bacteriana aumentan la capacidad fagocítica de los leucocitos. Conciliando con esto las 2 teorías celular y humoral.

Sin embargo no es hasta los años 50's que se reconoce a los linfocitos como las células responsables de los dos componentes de la inmunidad.

En 1984 Genco y Slots realizan estudios relacionados con el funcionamiento del sistema inmune en la enfermedad periodontal explicando el papel de la inmunoregulación en dicho padecimiento, mostrando la prevaencia de bacterias gram negativas específicas en el periodonto enfermo, así como el papel de la respuesta inmune ante bacterias periodontopatogenas actuando limitadamente permitiendo la invasión, colonización y supervivencia en la bolsa periodontal; el funcionamiento del inmunoregulador, de células y el papel del ambiente en la producción de anticuerpos.

En la actualidad la inmunología basada en sus hechos históricos se define como la ciencia biológica que estudia todos los mecanismos fisiológicos de defensa, y la integridad del organismo basándose esencialmente en la identificación de lo extraño y su destrucción.⁶

2.2 Inmunología

Esta encargada del análisis de la regularización de los procesos de defensa por parte del organismo ante cualquier tipo de agresión, estudia la defensa o resistencia frente a las infecciones y mecanismos discriminando entre lo propio y lo ajeno. Su objetivo principal es el aprendizaje del desarrollo natural de los mecanismos que intervienen en la respuesta inmunitaria.⁵



2.3 Inmunología Oral

Es la parte de la Inmunología que se dedica al estudio de la respuesta inmune a nivel de la cavidad bucal así como los mecanismos inmunológicos que se desarrollan en esta y en otras superficies mucosas son muy importantes en la protección antimicrobiana, ya que las mucosas están colonizadas por un gran número de microorganismos y constituyen una de las principales puertas de entrada de los microorganismos en el cuerpo humano.⁷

2.4 Respuesta inmune

Es la forma en que el cuerpo reconoce y se defiende así mismo contra los microorganismos, virus y sustancias reconocidas como extrañas y que son potencialmente perjudiciales para el organismo, mediante una actuación integrada por un gran número de mecanismos heterogéneos de defensa contra sustancias y agentes extraños denominados antígenos, y son ellos los que desencadenan en el organismo una serie de eventos celulares que provocan la producción de los mecanismos de defensa.

Las respuestas inmunitarias se clasifican en innatas (las que ocurren sin exposición previa a la sustancia, el organismo o el tejido extraño) y adquiridas (las que requieren exposición previa al material ajeno).⁸

2.5 Inmunidad

Protege al organismo de elementos potencialmente nocivos al reconocer y responder a los así llamados antígenos (algunas toxinas muertas, sustancias químicas, drogas y partículas extrañas), los cuales son moléculas grandes (usualmente proteínas) que se encuentran en la superficie de las células, virus, hongos o bacterias estos son reconocidos y destruidos por el sistema inmunológico, conformado por componentes



específicos o inmunidad adquirida y no específicos o inmunidad innata (tabla 1).^{5,8}

Tabla 1	
Principales diferencias entre inmunidad innata y adquirida	
Inmunidad innata	Inmunidad adquirida
respuesta antígeno- independiente	respuesta antígeno dependiente
hay respuesta máxima inmediata	hay un período de latencia entre la exposición y la respuesta máxima
no antígeno específica	antígeno específica
la exposición al antígeno no induce memoria inmunológica	la exposición al antígeno induce memoria inmunológica

2.5.1 Inmunidad adquirida

Se desarrolla cuando el huésped está expuesto a varios antígenos y construye una defensa específica.^{1,5, 8}

Los actores claves en la respuesta inmune adquirida son un tipo especial de glóbulos blancos, que producen anticuerpos, los linfocitos B se adhieren a un antígeno específico facilitando su destrucción por parte de los fagocitos.⁸

Los linfocitos se desarrollan específicamente para un tipo de antígeno y cuando hay exposición a uno distinto, se forman células B y T diferentes; esta reacción es específica de los antígenos y requiere de su reconocimiento, durante el proceso llamado presentación de antígeno; permitiendo la generación de respuestas que se adaptan a patógenos específicos o a las células infectadas por estos.⁵



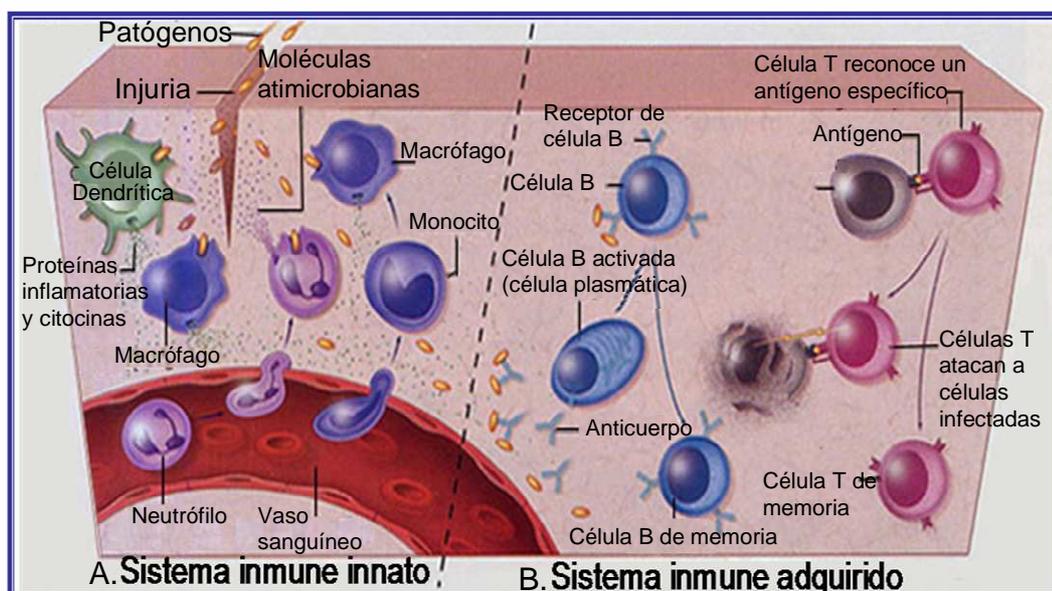
Esta inmunidad suministra una respuesta precisa frente a cada agente infeccioso. Posee memoria inmunológica específica, que tiende a evitar que el agente infeccioso provoque enfermedad en una segunda infección.^{5,8}

La destreza de esta se mantiene en el organismo gracias a las células de memoria. Por que cuando un patógeno infecta a un organismo más de una vez, estas desencadenan una respuesta específica para ese patógeno que han reconocido, con el fin de eliminarlo rápidamente.

En la inmunidad adquirida se dan dos tipos de respuesta:

- inmunidad específica humoral
- inmunidad específica celular

Sin embargo antes de actuar la inmunidad adquirida, el organismo posee una serie de barreras naturales que lo protegen de la infección de los agentes patógenos, así como una protección biológica por medio de la microflora (microbiota) natural que posee.⁵



Esquema 2. División del sistema inmunológico A. Se activa la respuesta inflamatoria, secretando citocinas que disparan la defensa celular de la sangre; B. Las células B secretan anticuerpos que se unen a antígenos específicos y a las células T que reconocen a los antígenos, activan a las B y atacan directamente a las células infectadas.⁹



2.5.2 Inmunidad innata

Esta actúa de manera inespecífica porque no distingue microorganismos de distintas especies y su intensidad de respuesta no se altera con exposiciones repetidas al antígeno.^{5,8}

Es la primera línea de defensa que permite controlar la mayor parte de los agentes patógenos, comprende cuatro tipos de barreras de defensa:

- Anatómica: piel y mucosas
- Fisiológica: temperatura, pH, mediadores químicos
- Fagocítica: endocíticas
- Inflamatoria.⁵

2.5.3 Funcionamiento de la inmunidad innata

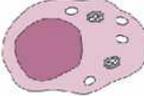
Estas van a funcionar según las condiciones fisiológicas de cada individuo la respuesta del sistema inmune se refleja en el organismo como una inflamación la cual es una alteración visible en los tejidos debido a los cambios de permeabilidad vascular y a la dilatación de vasos sanguíneos esta empieza a partir de que los leucocitos envían la información.

Las células del sistema inmunológico (Esquema 3) son muy importantes en la inflamación como defensa del huésped:

- Células cebadas
- Células dendríticas periféricas
- Dendrocitos dérmicos
- Neutrófilos, monocitos y macrófagos
- Linfocitos
- Células B
- Células T



- Células NK.⁸

TIPO DE CÉLULAS	 NEUTRÓFILO	 MACRÓFAGO	 CÉLULA DENDRÍTICA	 CÉLULA NK
FUNCIÓN	Fagocitosis Activa péptidos antimicrobianos	Mediadores inflamatorios Presentación de antígeno Fagocitosis Activa citocinas Proteínas del complemento	Presentación de antígeno Coestimulación de señales Inflamación citocinas	Lisis de células infectadas por virus interferón Activación de macrófagos

Esquema 3. Células del sistema inmunológico y sus principales funciones.⁵

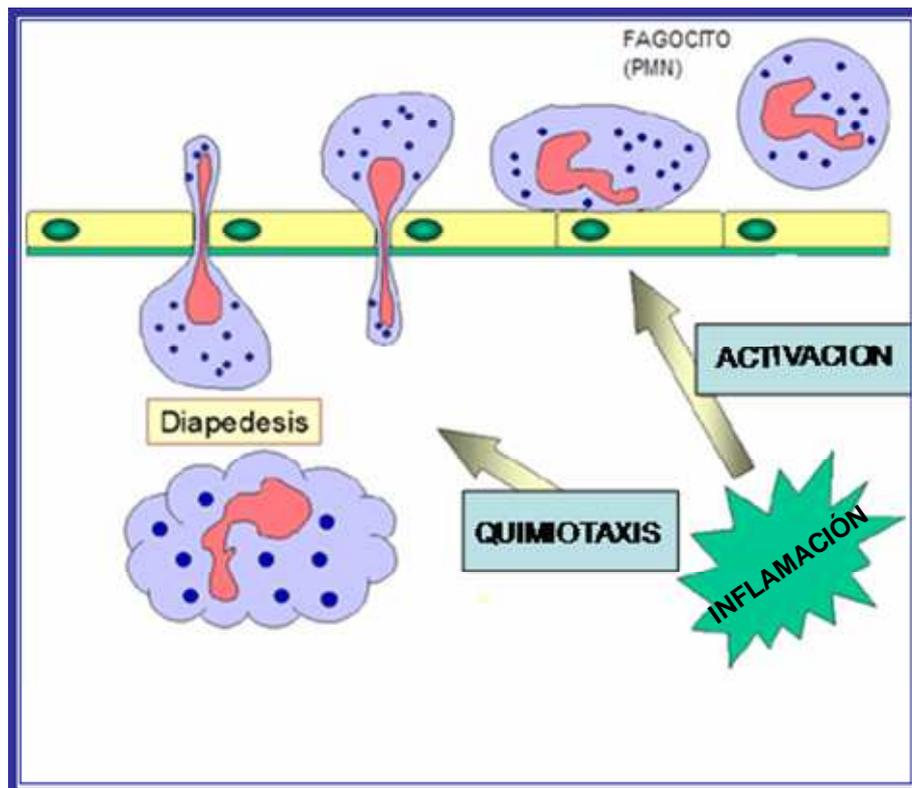
Cada célula posee receptores que son moléculas sobre su superficie, estos determinan su función; la mayor parte se identifica homologamente como CD (clusters of differentiation system) a excepción de las células T a los cuales se les denomina TCR, al de las células B, BCR y en NK, KIR (killer inhibitory receptor) o KAR (killer activating receptor).

Existe un conjunto de 30 receptores también llamado sistema de complemento que es capaz de causar bacteriolisis y citolisis, tiene un papel crucial en la inflamación ya que el endotelio y leucocitos los identifican y se unen a componentes extraños que carecen de receptores promoviendo la inflamación y generando sustancias como; simil cinina, anafilatoxinas, quimiotaxina y opsoninas.

Este sistema va a identificar y neutralizar sustancias para las cuales el hospedero no posee receptores específicos por eso es llamado EL DISPARADOR DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO. Cuando es activado siembra el área local con moléculas que intensifican la respuesta inflamatoria facilitando la fagocitosis y la destrucción del agente patógeno.

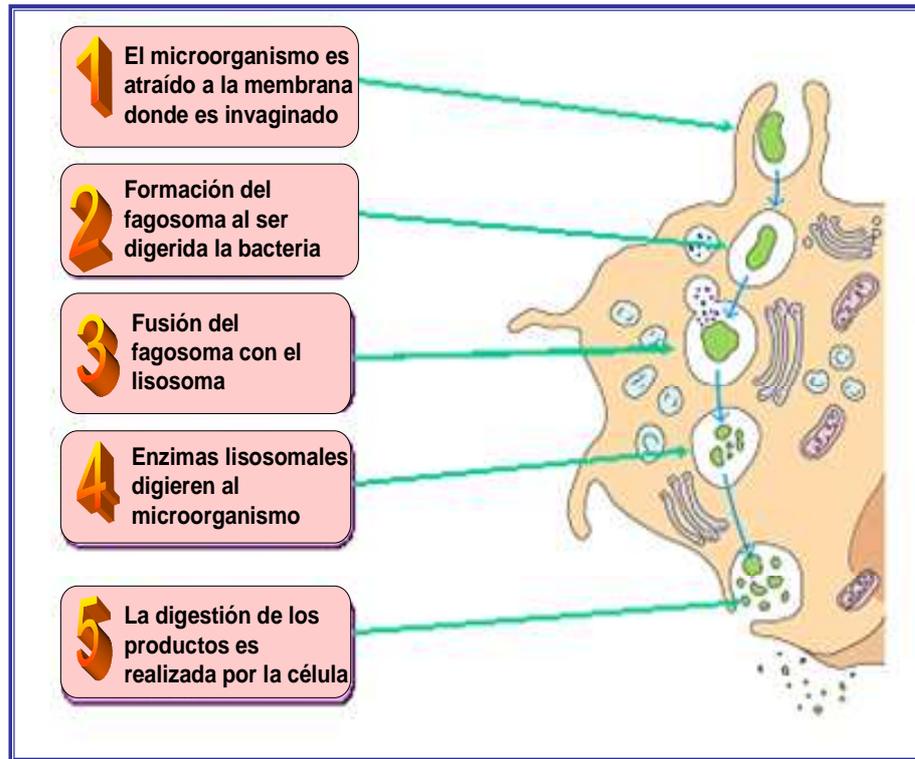


La migración transendotelial es una interacción selectiva entre los leucocitos y el endotelio, la cual hace que estos se abran camino entre las células endoteliales para abandonar la circulación e ingresar a los tejidos (esquema 4).⁵



Esquema 4. Migración transendotelial.⁵

Una vez dentro del tejido conjuntivo la célula debe ser capaz de rodar y migrar hasta el sitio de la agresión esto se logra por quimiotaxis es decir el leucocito debe ser capaz de detectar un gradiente químico y migrar hacia este para iniciar el siguiente paso llamado fagocitosis mediante el cual las células (neutrófilos y macrófagos) ingieren microorganismos patógenos delimitándolos con el fagosoma; con la ayuda de la opsonización proceso mediante el cual el fagocito se liga y reconoce al microorganismo para posteriormente destruirlo (Esquema 5).^{5,8}



Esquema 5. Fagocitosis.⁵

En el proceso y presentación de antígeno, los antígenos de origen extracelular son exhibidos por células presentadoras de antígenos (CPA) expertas como monocitos, linfocitos B y dendríticas periféricas; estas se encargan de presentar al antígeno con las células T CD4 las cuales a su vez controlan la proliferación de células B y T.

Los linfocitos T con una segunda señal llamada coestimulación la cual confirma que se ha identificado un cuerpo extraño, permitiendo con esta interacción la proliferación de células T.^{5,8}

Existen CPA no expertas llamados receptores TLRs (toll-like receptors) estos son estimulados por lipopolisacáridos (LPS) que son endotoxinas de las membranas de las bacterias gram negativas y de algunas gram positivas.¹⁰

Los TLRs hacen que las CPA regulen de forma positiva las moléculas coestimuladoras.^{5,8}



2.5.4 Receptores TLRs

Fueron descritos por primera vez en 1985 encontrados en *Drosophila* una mosca frutal en donde regulaban la respuesta ante infecciones micóticas.¹¹

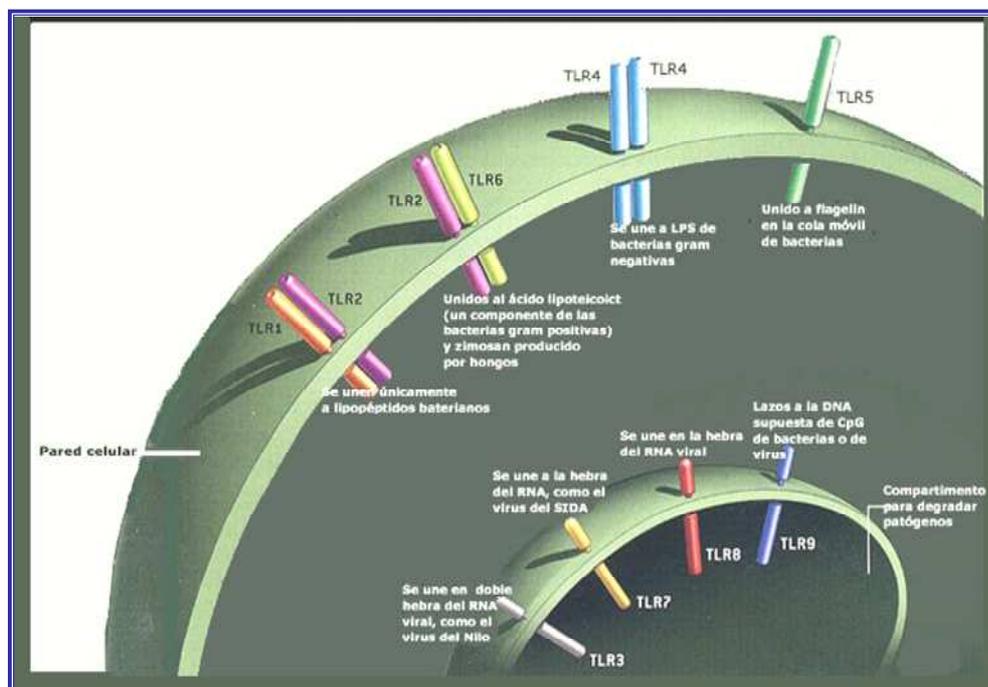
Los receptores TLRs juegan un papel importante en la detección de patógenos invasores, son los receptores principales en las células de defensa se encargan de reconocer y reorganizar patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), transmitiendo la información del microorganismo a las células provocando una inflamación por activación de citocinas proinflamatorias como respuesta del sistema inmune innato y la coestimulación molecular involucrándose en la inducción del sistema inmune adquirido.^{12,13}

En 1991 fue reportada la similitud de la secuencia en el citoplasma de una proteína Toll y de la interleucina 1-L ambas estaban envueltas en la respuesta inmune, esta proteína fue nombrada TLR-IL-1 receptor dominante posteriormente fue llamada homológamente receptores TLR identificándose también en mamíferos, en 1997 Janeway y cols. encuentran otra proteína TLR 4, la cual es la primera implicada en la respuesta inmune. En la actualidad se han reconocido 10 de estos receptores en humanos y 12 han sido descritos en ratones.^{11, 14}

Los TLRs 1, 2, 4, 5 y 6 son expresados en la superficie de la célula otros como el TLR 3, 7, 8 y 9 son encontrados en compartimentos intracelulares (esquema 6).¹⁴

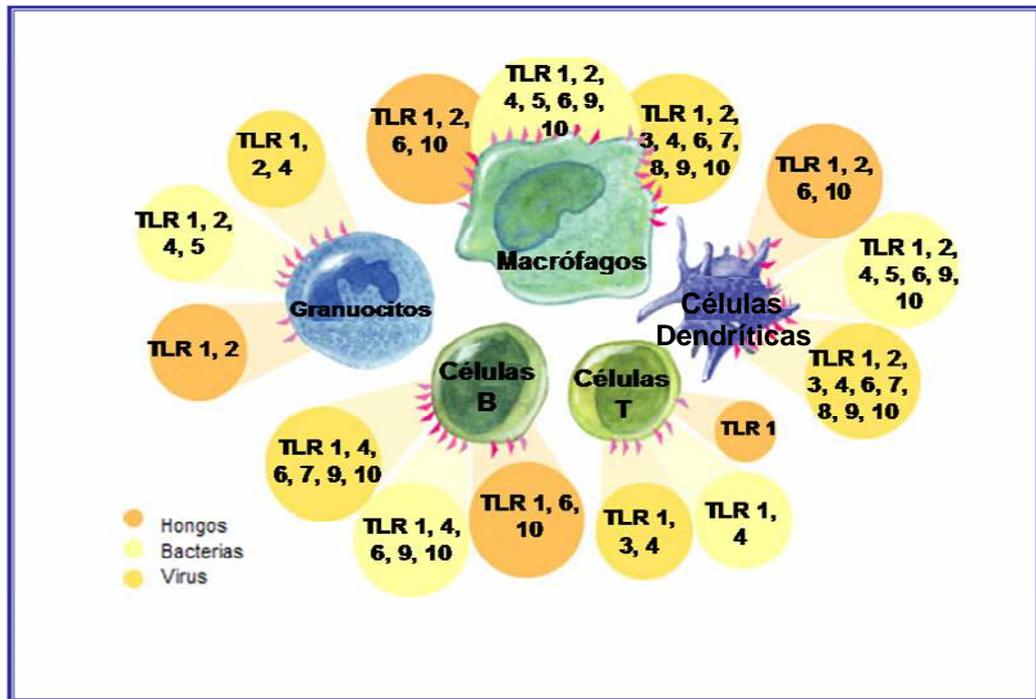


Los receptores TLRs responden a distintos patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) a los cuales reconocen y se ligan para después expresarse en las células de defensa.



Esquema 6. Sitio de la célula en la que se expresan los TLRs.¹⁵

Son expresados predominantemente en células del sistema inmune innato incluyendo neutrófilos, monocitos, macrófagos y células dendríticas permitiendo que induzcan diferentes respuestas inmunes a patógenos específicos (Esquema 7). Los neutrófilos que son las células más abundantes en la sangre expresan TLR 1, 2 y 4 utilizándolos para reorganizar y responder a diferentes tipos de microorganismos los monocitos y macrófagos expresan TLR 1, 2, 4 y 8.¹⁶



Esquema 7. Expresiones celulares en los TLRs.¹⁷

El reconocimiento de componentes microbianos por TLRs dispara no solo la inmunidad innata también la adquirida, las señales de activación del sistema inmune adquirido proviene en gran parte de las células dendríticas. Los TLRs reconocen componentes microbianos en células dendríticas induciendo la coestimulación de moléculas para la activación del sistema inmune adquirido y la producción de citocinas inflamatorias para el inicio de la respuesta del sistema inmune innato.¹⁶

3. PERIODONTITIS E INMUNIDAD INNATA



La enfermedad periodontal es multifactorial el único signo idéntico en todos los individuos que la padezcan es una fuerte influencia en las respuestas de su sistema inmune e inflamatorio.

Es el resultado de la respuesta de defensa del hospedero ante microorganismos invasivos de la placa dental, se establecerá dependiendo de factores ambientales, patogénesis del microorganismo y respuesta del hospedero llamado esto susceptibilidad innata.¹⁸

3.1 Receptores TLRs y su papel en la salud y en la enfermedad periodontal

Los receptores TLRs se encuentran en todo el organismo y son expresados predominantemente en células del sistema inmune innato estas expresan diferentes receptores induciendo diversas repuestas a microorganismos específicos.¹⁶

En el periodonto se encuentran células inmunitarias como los macrófagos, Langerhans, dendríticas y neutrófilos migratorios entre otros, estos expresan TLRs desde la encía que es la más expuesta a microorganismos hasta tejidos más profundos esto para señalar y reconocer microorganismos y mantener la salud periodontal la cual va a iniciar y progresar como consecuencia de la inflamación por respuesta inmune ante patógenos orales que originan enzimas perjudiciales que destruyen las paredes extracelulares y membranas celulares del hospedero para tomar sus nutrientes e iniciar una invasión bacteriana.¹⁹

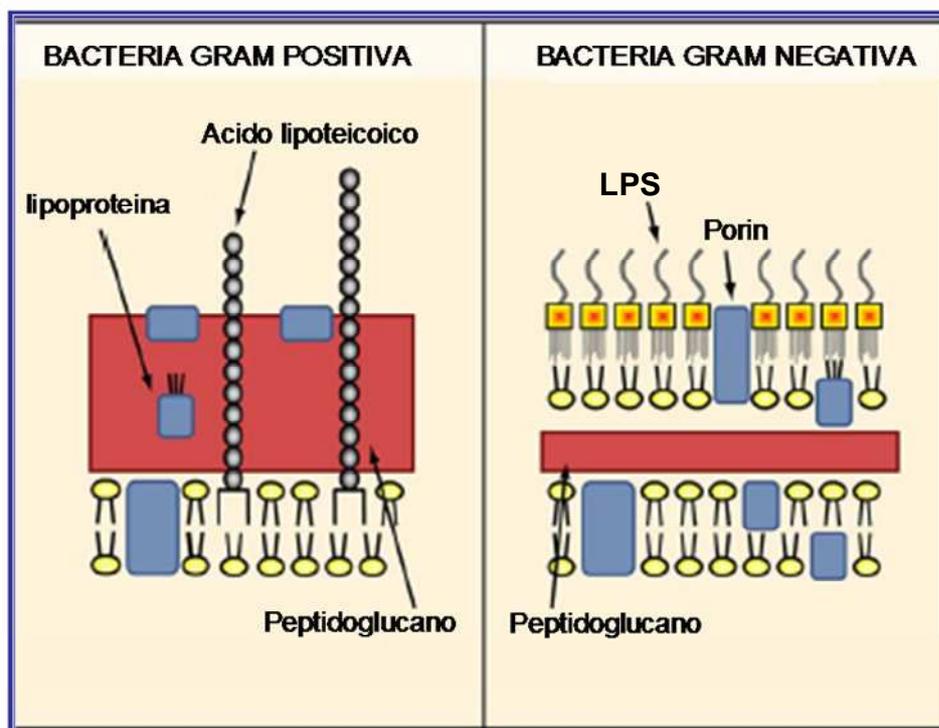
La acumulación de placa bacteriana subgingival aumenta las colonias bacterianas y así la destrucción del periodonto formando bolsas profundas la microflora subgingival se convierte anaeróbica y la respuesta del hospedero se vuelve más severa y crónica.¹¹



El reconocimiento bacterial se da por medio de TRLs los cuales reorganizan distintos componentes bacterianos inmediatamente después de la invasión a los PAMPs como lipopolisacáridos, de la paredes de las bacteria gram negativa, peptidoglicanos, ácidos lipoteicoicos (sirven como quelantes y en la adherencia) de las paredes de las gram positivas, DNA bacteriano RNA de doble cadena en caso de virus y glucanos de las paredes celulares de los hongos esto por respuesta a la invasión, activando y dirigiendo señales a las células del hospedero e inicia la producción de citocinas.

Muchas de las bacterias contienen en su superficie proteínas y moléculas de lipopolisacáridos las cuales son responsables de conseguir una respuesta inmune resultando en una inflamación local.¹⁰

Las bacterias están clasificadas en dos grupos según las características de sus paredes gram positivas y gram negativas.¹⁴



Esquema 8. Paredes de las bacterias gram positivas y gram negativas.¹⁰



Las bacterias gram positivas pueden estimular la respuesta del sistema inmune desde su pared celular, tienen como factor de virulencia ácido lipoteicoico (LTA) así mismo cuenta con peptidoglucanos (PG) al igual que las gram negativas. TLR 2 es el receptor mas importante para su detección porque esta involucrado en la localización de LTA y PG; así mismo interactúa con TLR 1 y 6 que se encargan de diferenciar los cambios de las porción lípidica.²⁰

Los lipopolisacaridos son la endotoxina más inmunoestimulante de la pared celular de las bacterias gram negativas y es el responsable principal de la virulencia. Cada bacteria produce estructuras diferentes de moléculas de LPS estas variaciones son reflejadas en el grado de toxicidad de cada una.¹⁰

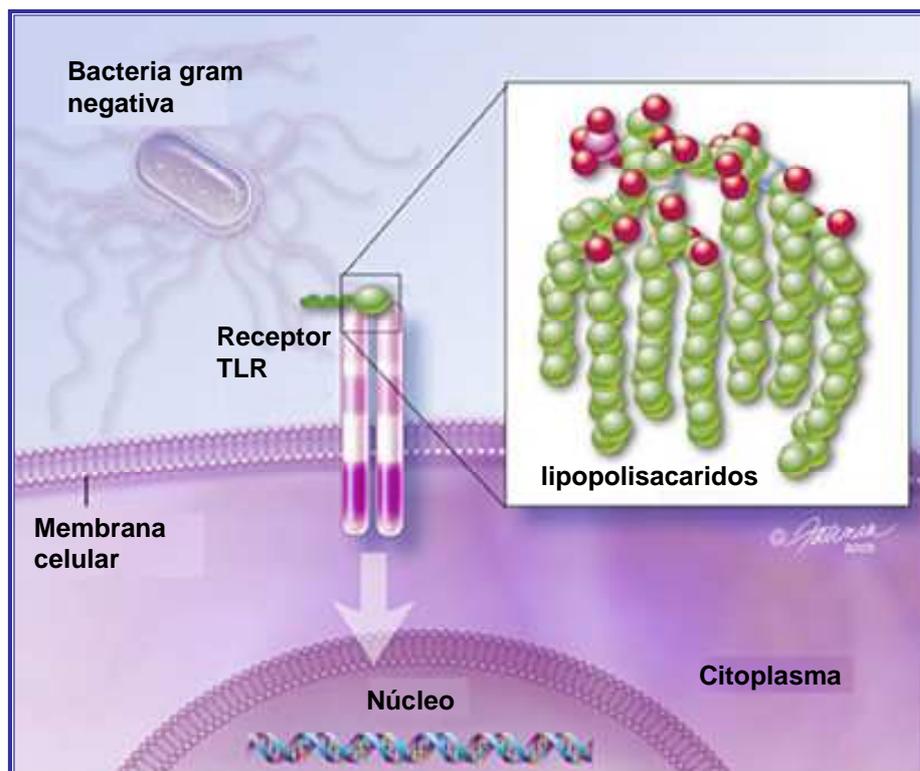
El receptor TLR 4 es el encargado de reconocer LPS suprimiendo la función de estos y estimulando la producción de citocinas para iniciar una respuesta de defensa.

Es decir que los TLRs 2 y 4 en tejidos gingivales de pacientes con periodontitis son factores importantes en la respuesta del sistema inmune innato pues actúan mediante señales de los productos bacterianos relacionados con la reacción inflamatoria y son expresados en altos niveles de lipopolisacaridos (endotoxinas expuestas al romperse las paredes de las bacterias).^{20,21}

La iniciación y progresión de la enfermedad periodontal resulta de la respuesta inmunitaria a la invasión bacteriana, en salud el periodonto contiene bacterias aerobias gram positivas y anaerobias facultativas dentro de su flora normal especies como *Streptococcus* y *Actinomyces* supragingivalmente; considerable acumulación de placa bacteriana provoca gingivitis que indica la presencia de infiltraciones celulares tales como las de las células T que son abundantes en la gingivitis.



En contraste si la enfermedad periodontal avanza al siguiente estadio llamado periodontitis se presenta un infiltrado inflamatorio más extenso predominando los linfocitos B y células plasmáticas junto a un alto nivel de mediadores inflamatorios y numerosas bacterias anaerobias gram negativas en la placa subgingival (Esquema 10).¹⁸



Esquema 10. TLRs ligado a bacterias gram negativas.²¹

El epitelio gingival protege los tejidos periodontales profundos de microorganismos y otros agentes jugando un papel importante en el sistema inmune y la homeostasis estas células son expuestas a muchos comensales y bacterias patógenas. El periodonto normal responde a bacterias por medio de receptores TLRs señalando y manteniendo la homeostasis en las células del epitelio gingival expresan principalmente el TLR 2, 6, 9 y TLR 4 en bajas concentraciones.

El TLR 2 se expresa principalmente en el estrato basal y espinoso del epitelio así como en el tejido conjuntivo subyacente al epitelio de la bolsa,



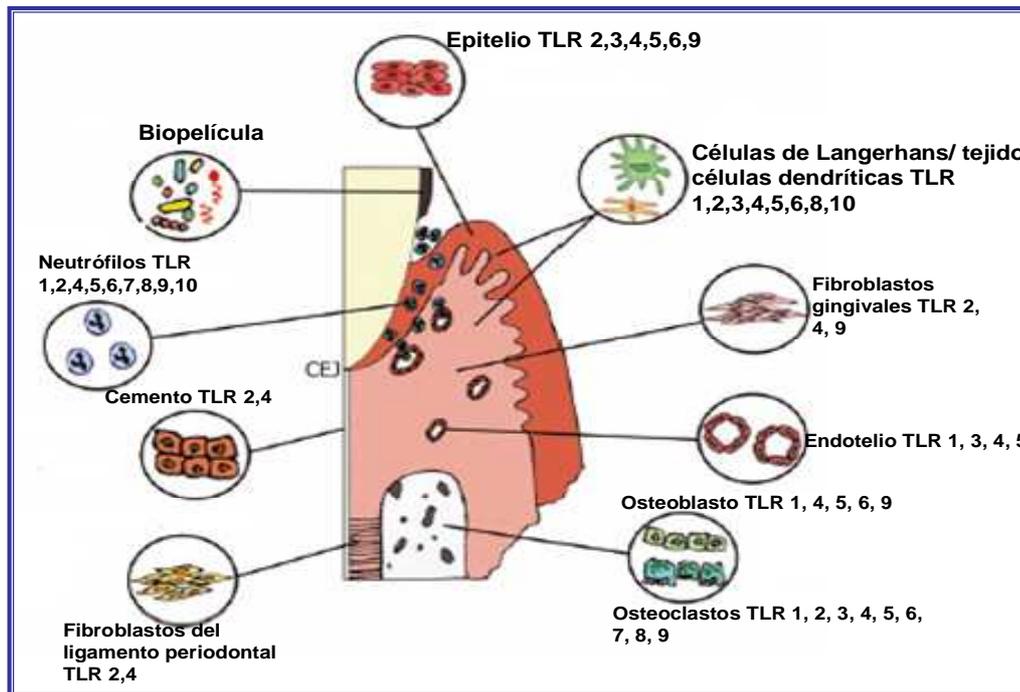
este receptor es importante debido a su estratégica localización en el estrato más alejado donde continúa el contacto directo con las bacterias orales y sus productos de desecho y se encarga de señalar la aparición de microorganismos y contribuye a la producción de IL-8 por respuesta de las células epiteliales hacia *P. gingivalis* y *S. aureus*.

Otros receptores expresados por las células epiteliales gingivales son el TLR 3 y 9 que expresan en respuesta a una invasión viral y bacteriana de ácidos nucleicos a donde estos se ligan.

Los fibroblastos gingivales son los mayores constituyentes del tejido conjuntivo en el periodonto, estos se encargan de mantener íntegros los tejidos, regulan la producción de colágeno y proteoglicanos, producen varias citocinas inflamatorias como interleucina 1, 6 y 8 por estimulación de las bacterias y sus componentes; constitutivamente expresan mRNA del TLR 2, 4 y 9 en el ligamento periodontal se expresa el mRNA del TLR 2 y 4.

El cemento es un tejido celular mineralizado que cubre la superficie radicular; en periodontitis puede estar invadido de biopelícula formada de muchas bacterias gram negativas altamente patógenas; han demostrado que los cementoblastos expresan TLR 2 y 4 al ligarse al lipopolisacárido de *P. gingivalis*.

El TLR 4 y 9 inducen la activación del factor nuclear el cual inhibe la formación de osteoblastos, célula que se encarga de formar hueso y que juega un papel importante en la modulación y diferenciación así como en la activación de osteoclastos esto sugiere que con la presencia de receptores TLRs en ambas células estas pueden responder directamente a productos bacterianos concluyendo con la estimulación de resorción de hueso.¹⁸



Esquema 9. Tipo de TLRs que se expresan en los componentes del periodonto.¹⁸

Los TLRs en periodontitis crónica estimulan los tejidos del periodonto y conducen a la excesiva producción de mediadores pro-inflamatorios provocando la destrucción periodontal.²⁰

Las diferencias entre las composiciones microbianas en gingivitis y periodontitis pueden influenciar la respuesta local inflamatoria. Los microorganismos periodontales que encontramos con más frecuencia en las bolsas profundas en pacientes con periodontitis son, *P. gingivalis*, *Actinobacillus*, *actinomycetencomitans*, y *Tannerella forsythia* estas se reorganizan lo que aumenta su virulencia.²¹

En el año 2003 se localizaron receptores TLR en tejidos gingivales con periodontitis encontrando factores importantes en la respuesta inmune y un nuevo campo de investigación.²³

Mori y cols. utilizando métodos inmunohistoquímicos analizan la maduración y diferenciación de los TLRs en pacientes con periodontitis crónica; reportaron por primera vez la presencia de dichos receptores en



células del periodonto humano, así como que la proporción de la expresión positiva del TLR 2 es significativamente mayor en zonas de enfermedad periodontal severa en relación con otros receptores de TLRs.²⁴

En el 2007 se realizan más estudios acerca de estos receptores y su relación con la enfermedad periodontal, en uno de ellos se intentó evidenciar la falta de asociación entre la periodontitis crónica y el polimorfismo del receptor TLR 4, concluyendo que el receptor en cuestión no tiene asociación significativa para la susceptibilidad de periodontitis crónica severa.²⁵

En el mismo año Fukusaki y cols. pretendían demostrar el protagonismo de los receptores TLR 2 y 4 en el reconocimiento de patógenos periodontales así como la importancia de las variaciones genéticas asociadas a la periodontitis moderada y severa.²⁶

3.2 Relevancia clínica del hospedero y su respuesta en la periodontitis

La respuesta del hospedero a la enfermedad periodontal puede considerarse desde muchos aspectos el proceso que presenta un sujeto a la susceptibilidad hacia la enfermedad tomando en consideración los factores de riesgo como la genética y factores ambientales basados en las variaciones o modificaciones de las respuestas del hospedero.

Por mucho tiempo se ha observado que la respuesta a invasiones bacterianas difiere entre cada individuo algunos son muy susceptibles a la agresión y desarrollan periodontitis a muy temprana edad otros son mas resistentes y a pesar de llevar los mismos hábitos no desarrollan nunca la enfermedad.²⁷

**4. PERIODONTITIS
E
INMUNIDAD INNATA
EN
PACIENTES
CON
ENFERMEDADES
SISTÉMICAS**



La respuesta del hospedero en la enfermedad periodontal es caracterizada por la producción de mediadores de la inflamación como citocinas, quimiocinas y metaloproteínas.

El lipopolisacárido es uno de los principales factores de virulencia de las bacterias que generan enfermedad periodontal.

El mecanismo del hospedero mediante su manifestación en la enfermedad periodontal revela el involucramiento de la activación del sistema inmune innato en general, especialmente la elevación de reguladores de citocinas proinflamatorias desde monocitos y leucocitos polimorfonucleares y reguladores de factores de crecimiento.¹⁸

El nivel de un extenso rango de mediadores de la inflamación aumenta la respuesta hacia los lipopolisacáridos en los microorganismos del periodonto.²⁰

Estos niveles están correlacionados con la enfermedad severa y agresiva y constituye un fiel indicador de una actual destrucción de tejidos periodontales.²¹

4.1 Periodontitis en diabéticos: un modelo de activación de inmunidad innata

La diabetes es una condición multiorgánica, en la que se presenta una alteración del metabolismo de los carbohidratos, se manifiesta por una cantidad excesiva de glucosa en sangre, afecta aproximadamente a 150 millones de personas en todo el mundo; se considera una enfermedad del sistema inmune innato debido a la inflamación exagerada así como al aumento de los niveles marcadores de la inflamación.²⁸



Se distinguen dos formas de diabetes. La tipo 1, o diabetes mellitus insulino-dependiente, denominada también diabetes juvenil, afecta a niños y adolescentes, y se cree producida por un mecanismo autoinmune. Constituye del 10 al 15% de los casos y es de evolución rápida.²⁹

La tipo 2, o diabetes mellitus no-insulino-dependiente, o diabetes del adulto, suele aparecer en personas mayores de 40 años y es de evolución lenta.²⁸

El estado hiperglucémico está asociado con una hiperactividad del sistema inmune innato, esta caracterizado por altos niveles de citocinas inflamatorias incluyendo factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 1-B, e interleucina 6. Además especifica fenotipos de células inmunes caracterizadas por aumento de leucocitos polimorfonucleares adhesión a células endoteliales y expresión de la adhesión molecular en células endoteliales y leucocitos.³⁰

Las complicaciones de diabetes y enfermedad periodontal han revelado que la hiperactividad de las respuestas del sistema inmune puede tener antecedentes en ambos padecimientos es probable que haya un efecto de sinergismo cuando coexisten en el hospedero.²⁹

La respuesta inmune da como resultado en el tejido periodontal una inflamación en respuesta a la presencia de placa bacteriana desarrollando una destrucción de los componentes estructurales del periodonto.

Una respuesta exagerada del sistema inmune trae como consecuencia mayor destrucción de los tejidos, la diabetes está relacionada a este tipo de respuestas atribuida a la hiperglucemia.³¹

Esta relación muestra que la prevalencia de periodontitis en diabéticos es significativamente alta y que el tratamiento adecuado puede mejorar



algunas complicaciones sistémicas ya que este produce una disminución de la inflamación en tejidos periodontales y baja los niveles de glucosa en sangre.²⁹

La hiperglucemia a largo plazo soporta infecciones bacterianas gram negativas anaeróbicas las cuales activan por medio de lipopolisacáridos a gran variedad de citocinas y otros factores de crecimiento vía TLR contribuyendo a un daño tisular y su destrucción creando un ambiente de exacerbación de la inmunidad innata.

La inflamación es el primer paso en el inicio de la respuesta inmune donde la infección es eliminada y el daño es reparado; cuando es crónica, la persistencia de respuesta inflamatoria da una alta destrucción de tejido y esto resulta en cambios patológicos irreversibles.³¹

La periodontitis tal como la diabetes son procesos inflamatorios crónicos caracterizados por la activación de la inmunidad innata y como subsecuente la respuesta inflamatoria del hospedero. Ambos padecimientos pueden modular la respuesta inmune del hospedero semejante a la alta regulación de células inflamatorias, elevación de citocinas proinflamatorias y la iniciación de daño tisular.²⁹

El resultado de la activación de la respuesta inflamatoria en las dos enfermedades es similar en muchos aspectos. La interacción entre estos mecanismos en el periodonto con la preexistencia de enfermedad periodontal suministra una idea entre la exacerbación periodontal en diabéticos y explica porque los pacientes diabéticos tienen tantos riesgos de sufrir periodontitis.^{29,30}

La enfermedad periodontal es mas prevalente y severa en pacientes diabéticos no controlados comparada con pacientes diabéticos estables



metabólicamente, o pacientes sanos esto puede ser importante en el grado de destrucción periodontal de cualquier forma algunos pacientes diabéticos silenciosos controlan algunas alteraciones al periodonto. Esto sugiere que la diabetes induce mecanismos de destrucción de tejidos algunas veces de forma irreversible.

Se ha demostrado que la relación entre altos niveles de glucosa en sangre en diabéticos aumenta los niveles de colesterol, triglicéridos o lipoproteínas de alta densidad, sugiriendo un aumento en el riesgo de enfermedades inflamatorias como la periodontitis, en la diabetes esta conectado a la relación entre diabetes y periodontitis.²⁹

4.2 Desordenes metabólicos relacionados con la obesidad y la enfermedad periodontal

La obesidad es un factor de riesgo importante para varias enfermedades del adulto incluyendo la diabetes tipo II, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.

La obesidad es considerada un problema de salud debido al estilo de vida que pone en riesgo a miles de personas incluyendo factores como un cambio global en la dieta aumentando la energía, grasas y azúcares, bajando la actividad hacia una vida sedentaria.

Recientemente la obesidad es indicada como un riesgo de la enfermedad periodontal y de varias enfermedades sistémicas.

La enfermedad periodontal es disparada por efectos de ambos tanto la glucosa como el metabolismo de lípidos estos son factores muy importantes en el ambiente de la diabetes tipo II y de las enfermedades cardiovasculares.



El primer documento en relacionar la obesidad y enfermedad periodontal fue publicado en 1977 mostró que ratas con obesidad e hipertensión presentan mayor deterioro en tejidos periodontales.

En humanos se reportó en 1998 que sujetos japoneses con obesidad son más propensos a tener enfermedad periodontal; y está es más frecuente en sujetos con un alto nivel de lipoproteínas; Un aumento del colesterol esta significativamente asociado con periodontitis severa y a la respuesta del hospedero.

En pacientes obesos la sangre de los vasos del periodonto esta disminuida teniendo una respuesta inmune deficiente; una dieta alta en colesterol conduce a la acumulación elevada en suero lo que puede estar asociado a la proliferación defectuosa del epitelio y un aumento en la resorción de hueso alveolar.³²

Hasta hace no mucho tiempo, el tejido adiposo se consideraba un tejido inerte principalmente dedicado a almacenar energía, actualmente se considera un participante activo en la regulación de procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo el proceso inflamatorio y la respuesta inmune.

Los adipocitos secretan varias proteínas, la adiponectina y la leptina: esta estimula el sistema inmune aumentando la producción de citocinas y la fagocitosis por macrófagos, regula la proliferación y activación de los monocitos y linfocitos T y protege a estos últimos de apoptosis; en células endoteliales induce estrés oxidativo y sobrerregulación de moléculas de adhesión

La deficiencia de leptina se asocia con reducción de inflamación en enfermedades autoinmunes y también con el aumento en la



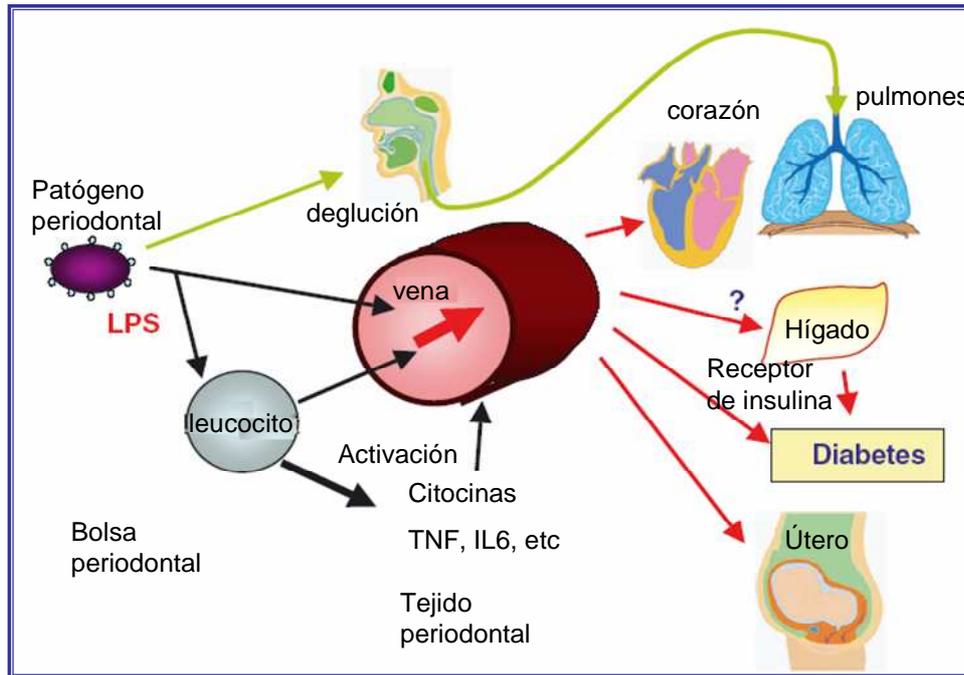
susceptibilidad a infecciones bacterianas y virales es decir tiene un papel proinflamatorio que al mismo tiempo protege contra infecciones.^{33,34}

Los macrófagos son componentes del tejido adiposo y crean una relación entre este y los linfocitos conduciendo una regulación inmune. Este produce una variedad de factores antiinflamatorios y proinflamatorios incluyendo adipocinas, leptina, adiponectina, citocinas y quimiocinas como el TNF el cual tiene un efecto protector directo con el tejido periodontal pues se encarga de mediar endotoxinas inducidas por los microorganismos hacia los tejidos periodontales.

El TNF es secretado por tejido adiposo y puede aumentar la degradación periodontal se ha estudiado la relación entre el nivel TNF con respecto a la cantidad de masa corporal obteniendo que el fluido crevicular encontrado en la encía es derivado del tejido adiposo en sujetos obesos esto sugiere que el TNF en pacientes obesos puede causar deterioro en el tejido periodontal.³³

Se ha reportado que la leptina se presenta en la inflamación de encía y juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad periodontal. Recientemente se ha encontrado leptina actuando en la formación de hueso.^{31,34}

Considerando la relación entre la obesidad y la enfermedad periodontal como un causal muy importante se relaciona a la obesidad con la diabetes tipo II esto concluye en la asociación de las 3.³¹



Esquema 10. Efectos remotos de la enfermedad periodontal en el sistema 30

Considerando estas asociaciones es muy difícil tener un correcto diagnóstico así como un tratamiento adecuado debido a que se confunden los factores de riesgo que predisponen a la enfermedad periodontal.³⁰



CONCLUSIONES

Es de gran importancia la respuesta inmune en la enfermedad periodontal y su influencia en ésta, así mismo conocer como actúa la inmunidad innata en el periodonto.

Los TLRs son los marcadores de múltiples invasores como bacterias hongos y virus que apoyan a las células de defensa.

En el periodonto se encuentran 2 con una función crucial, el TLR 2 en la placa supragingival que se liga a bacterias gram positivas expresándose en células dendríticas iniciando las respuesta inmune innata y adquirida al aumentar la producción de citocinas inflamatorias y TLR 4 que se va a ligar a los lipopolisacaridos de las bacterias gram negativas, que se encuentran en la profundidad de la bolsa.

La severa inflamación que se da en la periodontitis no es solo por la invasión bacteriana, es también por la respuesta del hospedero llamada inmunidad innata, la cual es disparada por las células de defensa que reconocen y se unen a las bacterias por medio de receptores TLR, para desencadenar una inflamación como respuesta.

Es de gran importancia conocer las reacciones del sistema inmune a nivel bucal pues en el caso de la periodontitis esta respuesta será determinante para observar el nivel de cronicidad y severidad a esta, la cual puede no ser tan beneficiosa dado el grado de destrucción en huesos y tejidos.

La diabetes es un trastorno global del metabolismo que afecta a la cavidad bucal principalmente al periodonto por su exagerada respuesta ante infecciones; así mismo su estrecha relación con la obesidad debido al mal funcionamiento del metabolismo de moléculas lipídicas en enfermedades metabólicas, así como su papel en funciones inmunitarias



e inflamatorias que ayudan no solo a entender mejor estas enfermedades sino también, a su posible control.



FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Carranza FA, Newman GM, Takei HH. Periodontología Clínica. 9^{na} ed. Mc Graw Hill, México: 2004. P.p.118-137, 421-437.
2. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal disease and conditions. *Ann Periodontol.* 1999; 4: 1-6.
3. Wiebe CB, Putnins EE. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology an update. *J Can Dent Assoc.* 2000; 66: 594-597.
4. Ishikawa I. Host responses in periodontal disease: a preview. *Periodontol 2000.* 2007; 43: 9-13.
5. Goldsby RA, Kint TJ, Osborne BA, Kubi J. Inmunología. 5^{ta} ed. Mc Graw Hill, México: 2004, P.p.1-17, 33-45, 61-107.
6. Rodilla GB, Aznar JM. Primera historia de la inmunología. *Panace.* 2003; 4: 13-14.
7. Casanova M, Sebastián J. Historia de las ciencias y de las técnicas. *Rev. Soc. Esp.* 2003; 26: 175-205.
8. Janeway ChA, Travers P, Walport M. Inmunobiología. 2^{da} ed. Masson, Barcelona: 2003. P.p. 1-35, 65-70.
9. Kato H. Cell type-specific involvement of response immune. www.signaling-gateway.org/update/updates/200509/nri1697.html



10. Samaranayake LP, Junes MB, Scully C. Essential Microbiology for Dentistry. 2^{da} ed. Churchill Livingstone, Madrid: 2005. P.p. 11-24.
11. Kaisho T, Akira S. Review Toll-like receptors as adjuvant receptors. *Biochim. Biophys. Acta.* 2002; 13(1): 1-13.
12. Folwaczny M, Glas J, Török HP, Limbersky O, Folwaczny C. Toll-like receptor (TLR) 2 and 4 mutations in periodontal disease. *Clin Exp Immunol.* 2004; 135: 330-335.
13. Takeda K, Akira S. Roles of Toll-like receptors in innate immune responses. *Genes to Cell.* 2001; 6: 733-742.
14. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen Recognition and Innate Immunity. *Cell.* 2006; 124: 783-801.
15. Ochoa MT. the toll-like receptors family. www.rndsystems.com/dam_public/5564.jpg
16. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003; 21: 335-376.
17. Zarembek KA, Godowski PJ. The toll-like receptor family www.rndsystems.com/dam_public/5564.jpg
18. Rangsin M, Sathit P. Toll-like receptors and their role in periodontal health and disease. *Periodontol 2000.* 2007; 43: 41-55.
19. Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingival. *Periodontol 2000.* 2000; 24: 28-55.



20. Yoshimura A, Kaneko T, Kato Y, Golenbock DT, Hara Y. Lipopolysaccharides from periodontopathic bacteria *Porphyromonas gingivalis* and *Capnocytophaga ochracea* are antagonists for human toll like receptor 4. *Infect. Immun.* 2002; 70(1): 218-225.
21. Kaisho T, Akira S. Toll- like receptors and their signaling mechanism in innate immunity. *Acta Odontol Scand.* 2001; 59: 124-130.
22. Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, Wiedermann CJ, Oberhollenzer F, Bonora E, Willeit J, Schwartz DA. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis in humans. *N Engl J Med* 2002. www.nature.com
23. Kikert R, Laine ML, Aarden LA, van Winkelhoff AJ. Activation of Toll- like receptors 2 and 4 by gram-negative periodontal bacteria. *Oral Microbiol Immunol.* 2007; 22: 145-151.
24. Mori Y, Yoshimura A, Ukai T, Lien E, Espevik T, Hara Y. Immunohistochemical localization of Toll-like receptors 2 and 4 in gingival tissue from patients with periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 2003; 18: 54-58.
25. Izakovicova HL, Buckova D, Fassman A, Roubalikova L, Vanek J. Lack of association between chronic periodontitis and the Toll-like receptor 4 gene polymorphisms in a Czech population. *J Periodont Res.* 2007; 42: 340-344.



26. Fukusaki T, Ohara N, Hara Y, Yoshimura A, Yoshiura K. Evidence for association between a Toll-like receptor 4 gene polymorphisms and moderate/severe periodontitis in the Japanese population. *J Periodont Res.* 2007; 42: 541-545.
27. Kinane DF, Bartold MP. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontol 2000.* 2007; 43: 278-293.
28. Mealey BL, Ocampo LG. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2007; 44: 127-153.
29. Nassar H, Kantarcy A, Van Dyke T.E. Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontol 2000.* 2007; 43: 233-244.
30. Nishimura F, Iwamoto Y, Soga Y. The periodontal host response with diabetes. *Periodontol 2000.* 2007; 43: 245-253.
31. Southerland HJ, Taylor GW, Moss K, Beck JD, Offenbacher S. Commonality in chronic inflammatory disease: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease. *Periodontol 2000.* 2006; 40: 130-143.
32. Saito T, Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2007; 43: 254-266.
33. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 911-919.
34. Johnson RB, Serio FG. Leptin within healthy and disease human gingival. *J Periodontol.* 2001; 72: 1254-1257.