



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

RELACIÓN BIDIRECCIONAL ENTRE PERIODONTITIS Y  
DIABETES MELLITUS TIPO 2.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

CLAUDIA IVETTE FLORES HERNÁNDEZ

TUTORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

ASESORA: Esp. ROSALÍA MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

MÉXICO, D.F.

2015



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.

En primer lugar agradezco a mi hermana Shaila Martínez Hernández por todo el apoyo profesional, personal, familiar y emocional que me permite crecer día con día.

Agradezco a mis padres Juana Hernández Juárez y Eloy Flores Camacho por darme la vida y las herramientas de aprendizaje por las cuales yo estoy forjando mis metas.

Doy gracias a María Luisa Hernández Juárez por darme el apoyo, cuidado y el calor de hogar que me ha dado en todo momento para continuar con mis metas y realizarme personalmente.

Agradezco a mis hermanos Rodolfo Flores Mora, Alicia Sánchez Hernández y Carlos Flores Zúñiga por estar al pendiente y apoyarme en mi desarrollo académico y personal para establecer mi futuro.

Quiero agradecer a mi tutora la Esp. Luz del Carmen González García y mi asesora la Esp. Rosalía Martínez Hernández por el excelente apoyo brindado para la realización de este trabajo, que sin ellas, no hubiera sido posible desarrollarlo de la manera en que tenía prevista.

Agradezco el gran apoyo a mis compañeros de grupo base de la carrera, en especial a: Elvia Salinas Gómez, Gabriel Rivera Rosas, Agustín Delgado Rodríguez, Karina Trejo del Monte, Manuel Flores Camacho, Mónica Alonso Rodríguez, Claudia Luna Díaz, Mitzy Jiménez Ballinas y Alejandra Moreno Lara.

Agradezco a Jonathan Suárez Fernández por el apoyo académico y personal.

Agradezco a los doctores de la Facultad de Odontología que me han brindado el apoyo incondicional, y que han influido de manera importante para mi desarrollo académico: Rosalía Martínez Hernández, Carlos Monteagudo Arrieta, Mauricio Zaldívar Pérez, Enrique Ríos Szalay, Yaldelsy Sánchez Zambrano, Said Santos Paniagua y Lorena Cañetas Yerbes.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	6
<b>OBJETIVOS</b> .....	7
<b>CAPÍTULO 1 DIABETES MELLITUS</b>	
1.1 Síndrome metabólico.....	8
1.2 Diabetes mellitus.....	10
1.2.1 Diabetes mellitus tipo 2	
1.2.1.2 Factores de riesgo.....	12
1.2.1.3 Resistencia a la insulina.....	14
1.2.1.4 Anomalías de secreción de insulina a partir de células beta pancreáticas....	15
1.2.1.5 Acúmulo de grasa y aumento de la síntesis de glucosa en el hígado.....	16
 <b>CAPÍTULO 2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA DIABETES MELLITUS TIPO 2</b> .....	 18
 <b>CAPÍTULO 3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE DIABETES MELLITUS TIPO 2</b>	
3.1 Manifestaciones sistémicas.....	20
3.2 Complicaciones bucales.....	21

## **CAPÍTULO 4 PERIODONTITIS SIN FACTORES SISTÉMICOS ASOCIADOS**

4.1 Definición de periodontitis.....	26
4.2 Diagnóstico de periodontitis	
4.2.1 Sondaje periodontal.....	29
4.2.2 Sangrado al sondaje.....	30
4.2.3 Análisis radiográfico.....	31
4.3 Placa dentobacteriana.....	32
4.4 Etiopatogenia .....	32
4.5 Factores de riesgo.....	34

## **CAPÍTULO 5 RELACIÓN BIDIRECCIONAL ENTRE DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y PERIODONTITIS**

5.1 Inflamación .....	38
5.2 Estrés oxidativo.....	41
5.3 Productos finales de glucosilación avanzada	
5.3.1 AGE´s.....	44
5.3.2 RAGE´s.....	45
5.4 Influencia de la periodontitis en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.....	47
5.5 Exacerbación de la periodontitis por presencia de diabetes mellitus tipo 2 no controlada.....	48
5.5.1 Características clínicas.....	50

<b>CAPÍTULO 6 TRATAMIENTO PERIODONTAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2</b>	<b>54</b>
6.1 Fundamentos biológicos del tratamiento periodontal en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2	
6.1.1 Tratamiento no quirúrgico.....	55
6.1.2 Tratamiento quirúrgico.....	57
6.1.3 Tratamiento farmacológico .....	57
6.2 Resultados del tratamiento periodontal en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2	
6.2.1 Niveles de glucosa.....	59
6.2.2 Características clínicas.....	60
6.2.3 Extracción de dientes con mal pronóstico.....	63
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>64</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>65</b>



## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 se ha convertido en un problema serio de salud pública en México debido al estilo actual de vida: alimentación inadecuada, obesidad, sedentarismo y estrés. Al ser una enfermedad crónica degenerativa las complicaciones a mediano y largo plazo disminuyen la calidad de vida de los pacientes, llegando a provocar una disfunción total de órganos específicos que tienen microvasculatura compleja, tales como sistema nervioso, riñón y ojos.

La periodontitis es considerada actualmente la sexta complicación de la diabetes. La presente revisión bibliográfica evalúa la forma en que la diabetes mellitus tipo 2 afecta al sistema inmune del paciente, repercutiendo en la susceptibilidad de padecer y/o exacerbar esta enfermedad periodontal.

Investigué a fondo cuales son los factores que, en condiciones de hiperglucemia crónica, empeoran la destrucción de los tejidos de soporte del diente mediante la presencia de placa dentobacteriana y sus productos, y también cómo la presencia de periodontitis en estos pacientes afecta el control glucémico.

También se investigó si existe una relación de la mejora en los niveles de glucosa en sangre y disminución de inflamación crónica cuando se recurre al tratamiento periodontal, el cual tiene indicaciones específicas y pertinentes para este tipo de pacientes.

A nivel clínico, esta investigación contiene los puntos clave que a nosotros como odontólogos nos ayudan a identificar la presencia de signos y síntomas a nivel bucal que podrían evaluar la sospecha de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que quizá no han sido diagnosticados.



---

## OBJETIVOS

- Conocer la relación entre diabetes mellitus tipo 2 y la periodontitis, cómo se afectan la una a la otra al encontrarse en un mismo individuo
- Integrar una relación por la presencia de los factores en común que tienen estas enfermedades.
- Conocer los factores que conectan la presencia diabetes mellitus tipo 2 y la periodontitis.
- Conocer las complicaciones bucales que se relacionan a diabetes mellitus tipo 2, que pueden ser detectadas por el cirujano dentista.
- Investigar si la periodontitis es una complicación de diabetes mellitus tipo 2
- Comprender los procesos fisiopatológicos que ocurren cuando estas dos enfermedades se presentan en un mismo individuo



## CAPÍTULO 1 DIABETES MELLITUS

### 1.1 Síndrome metabólico

Se define como un conjunto o acumulación ocasional, sucesiva o secuencial de síntomas o síndromes de patogenia metabólica o no, de alteraciones protrombóticas-hipofibrinolíticas y/o proinflamatorias.<sup>(1)</sup>

Es un estado de inflamación crónica de bajo grado, como consecuencia de la compleja interacción entre genética y factores ambientales.

Se encuentra constituido por diversos factores como: resistencia a la insulina, adiposidad visceral, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial, disfunción endotelial y estrés crónico.<sup>(2)</sup>

El diagnóstico de síndrome metabólico requiere que coexistan al menos intolerancia a la glucosa y/o resistencia a la insulina más otros dos componentes de los siguientes:

- Diabetes mellitus tipo 2 o intolerancia a la glucosa.
- Hipertensión arterial primaria (TA > 140/90 mm Hg).
- Obesidad central (índice cintura cadera >0.90cm en hombres, en mujeres > 0.85 cm y/o IMC > 27 kg/m<sup>2</sup>).
- Dislipidemias: hipertrigliceridemia (> 200 mg/dL) y disminución de C-HDL (< 35 en hombres y < 45 mg/dL en mujeres).
- Hiperuricemia.
- Hiperinsulinemia.
- Microalbuminuria (de 30 mg a 300 mg en orina/24 horas) o (20 µg/minuto) o (albúmina/creatinina > 20mg/g).
- Hiperfibrinogenemia.
- Aterosclerosis.<sup>(3)</sup>



Se ha descrito a la insulinoresistencia como el principal factor para el desarrollo de las alteraciones que conforman este síndrome, como el aumento de la presión arterial, elevación de la glicemia de ayunas, aumento de triglicéridos, disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL), así como una condición de obesidad abdominal.

La relación entre obesidad abdominal (incremento de perímetro abdominal, aumento de grasa visceral) e insulinoresistencia ha sugerido a la primera como origen o factor desencadenante del síndrome metabólico.<sup>(4)</sup>

Debido a la estrecha relación entre obesidad abdominal e insulinoresistencia, se ha propuesto que la obesidad abdominal sería el factor de riesgo más influyente y el que desencadena a la activación de las demás anomalías en el síndrome.

La obesidad abdominal, siendo el aumento y acúmulo de tejido graso principalmente en hígado, músculo y páncreas, implica la formación de adipocinas, que favorecen estados proinflamatorios y protrombóticos, contribuyendo al desarrollo de insulinoresistencia, hiperinsulinemia, alteración en la fibrinólisis y disfunción endotelial. La adiponectina se encuentra disminuida en esta situación, siendo dicha condición asociada a un incremento del nivel de triglicéridos, disminución de HDL, elevación de apolipoproteína B y presencia de partículas pequeñas y densas de lipoproteína de baja densidad (LDL), beneficiando un estado aterotrombótico que representa el perfil inflamatorio de la adiposidad visceral.<sup>(4)</sup>



## 1.2 Diabetes mellitus

El término diabetes mellitus abarca una serie de enfermedades metabólicas que se caracteriza por hiperglucemia producida por defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o en ambas.

Engloba un conjunto heterogéneo de síndromes hiperglucémicos con características genofenotípicas diferentes y con múltiples factores como:

- Destrucción autoinmune de las células beta del páncreas con déficit absoluto de la insulina.
- Disminución de la respuesta de los tejidos a la acción de esta hormona.
- Existencia de agentes que condicionan la resistencia a insulina.

La base principal es la ineficiente acción de la insulina en órganos diana. <sup>(1)</sup>

### 1.2.1 Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 se define como un desorden metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas debido a una resistencia celular a las acciones de la insulina, combinada con una deficiente secreción de insulina por parte del páncreas.<sup>(1)</sup>

Inicia por intolerancia a la glucosa, que puede tener una evolución heterogénea y de futuro incierto y ocurrir alguna de las siguientes posibilidades:

- Retorno espontáneo en aproximadamente 25% de los casos.<sup>(5)</sup>
- Prediabetes: Ante las necesidades de insulina para regular los niveles altos de glucemia, ocurre un incremento de la síntesis y secreción de la misma e hiperinsulinismo compensatorio, capaz de mantener la homeostasia metabólica durante muchos años, estudios han demostrado que en un promedio de 3-5 años, se puede considerar



como estado prediabético, que ocurre en el 50% de los casos. En la prediabetes existe glucemia basal alterada, de una intolerancia a la glucosa o de ambas condiciones a la vez, considerando los siguientes criterios diagnósticos con base a estudios de laboratorio:

- ✓ Hemoglobina glucosilada (HbA1c) 6-6,4%: La American Diabetes Association (ADA) recomienda un valor de 5,7% para el diagnóstico de prediabetes, mientras que el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y el grupo de trabajo de la Sociedad Española de Diabetes, (SED) recomienda el 6% (límite superior de la normalidad para valores de HbA1c normalizados).
- ✓ Glucemia basal en ayunas 110- 125 mg/dl OMS y/o 100-125 mg/dl según la American Diabetes Association.
- ✓ Glucemia plasmática en sangre venosa, a las 2 horas del Test de Tolerancia Oral a la Glucosa 140-199 mg/dl de 75g.<sup>(1,5)</sup>

La presencia de estas situaciones, implican un riesgo elevado de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y de sufrir complicaciones cardiovasculares.

Ante la hiperglucemia crónica, comienza la inducción de glucotoxicidad metabólica y vascular y también la pérdida de acción antilipolítica de la insulina en el tejido adiposo, lo que genera lipotoxicidad ante la afluencia de ácidos grasos libres al hígado, al músculo esquelético y a la propia célula beta, así como a tejidos periféricos que ayudan a generar resistencia a la insulina y utilización insuficiente de glucosa, al inhibir la captación de glucosa y el almacenamiento de glucógeno.<sup>(6)</sup>



### 1.2.1.1 Factores de riesgo

#### Alimentación inadecuada.

En relación a la alimentación, los individuos que consumen dieta occidental, que incluye carnes rojas y procesadas, productos lácteos con gran cantidad de grasa, frituras y granos refinados, dulces, postres, bebidas, con elevado contenido de azúcar, y otros carbohidratos que se absorben rápidamente y que tienen elevado índice glucémico, tienen mucho más riesgo de presentar resistencia a la insulina y DM2 en comparación con los que ingieren vegetales, pescado y aves, más fibra, más proteína, y carbohidratos de absorción lenta.<sup>(7)</sup>

#### Obesidad.

La obesidad ejerce importantes efectos sobre la sensibilidad de los tejidos a la insulina. A medida que el índice de masa corporal aumenta, el riesgo de desarrollar diabetes también incrementa. Se ha encontrado que los sujetos con obesidad en la parte superior del cuerpo (o central) tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo dos y alteraciones metabólicas. Este aumento de grasa visceral se relaciona con la resistencia a la insulina por concentración mayor posprandial de ácidos grasos libres lo que genera consecuencias como:

- Lipotoxicidad: provoca la disfunción en células beta pancreáticas por obesidad visceral, ya que ésta facilita el aumento de almacenamiento de grasa y de las concentraciones posprandiales de ácidos grasos libres.
- Inhibición de la captación de glucosa y almacenamiento de glucógeno.
- Reducción de sensibilidad de insulina hepática e hiperglucemia en estado de ayuno.<sup>(8)</sup>



El exceso de ácidos grasos lleva a una desviación de los mismos, a tejidos no adiposos como hígado, músculo esquelético, el corazón y en células beta pancreáticas. Existe una disminución de la concentración de adiponectina proveniente de adipocitos, que se encarga de aumentar la sensibilidad del tejido a la insulina. <sup>(8)</sup>

Sedentarismo.

La falta de ejercicio se asocia con mayor predisposición a obesidad y contribuye al depósito de grasa visceral, la cual se asocia con mayor producción de interleucina 6 (IL6) y Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF alfa), reguladores clave de la respuesta inflamatoria.

Historia familiar de diabetes.

Los antecedentes familiares positivos confieren un aumento del riesgo de dos a cuatro veces para la DM2 y el 15% al 25% de los parientes en primer grado de las personas con diabetes tipo 2 desarrollada. A pesar de la fuerte predisposición familiar, la genética de la diabetes tipo dos no está bien esclarecida. Probablemente se debe a la naturaleza heterogénea de la enfermedad, así como la dificultad para tipificar la contribución de los factores adquiridos que afectan la acción de la insulina y el control glucémico. <sup>(6)</sup>



### 1.2.1.2 Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es un fenómeno fisiopatológico en el que una concentración dada de insulina, no se logra una reducción adecuada de los niveles de glucemia.

En la DM2 hay una combinación de resistencia y deficiencia a la insulina, su secreción inicialmente es suficiente para compensar los efectos de la resistencia, situación difícil de mantener en forma indefinida, y finalmente las células beta pancreáticas disminuyen su capacidad para mantener un nivel elevado de síntesis y secreción de insulina. <sup>(4)</sup>

Por tanto, ocurre una incapacidad de los tejidos diana de responder a la insulina, lo que conlleva a una menor captación de glucosa en el músculo esquelético, y una afectación de la supresión de glucosa en el hígado. La resistencia insulínica en el hígado se manifiesta por una producción excesiva de glucosa a pesar de presentarse hiperinsulinemia en ayunas, siendo la principal causa de la glucosa plasmática alta en ayunas, en personas con DM2.

La captación muscular de glucosa aumenta un poco después de la comida, pero la eficiencia con la que se capta disminuye, lo que precipita una elevación de concentraciones sanguíneas de glucosa posprandial. <sup>(6)</sup>

Las causas de resistencia a insulina son: antagonismo a la acción de la insulina por adipocitoquinas derivadas de tejido adiposo (TNF-alfa, leptina y adiponectina), antagonismo por niveles elevados de ácidos grasos no esterificados y/o ácidos grasos libres de los estados prediabéticos, interfiriendo en la captación, transporte y utilización de la glucosa inducidos por insulina en músculo esquelético y cardiaco. <sup>(9)</sup>



### **1.2.1.3 Anomalías de secreción de insulina a partir de células beta pancreáticas.**

Para controlar los niveles de glucemia se requiere la presencia de un número adecuado de células beta pancreáticas, con capacidad funcional de respuesta.<sup>(8)</sup>

La hiperglucemia a nivel crónico ejerce efectos deletéreos sobre las células beta pancreáticas, ya que induce la producción de radicales libres de oxígeno a los que las células beta son muy sensibles debido a su bajo contenido en enzimas antioxidantes.<sup>(1)</sup>

El aumento de los niveles de ácidos grasos en plasma, y las alteraciones en la regulación del metabolismo de los lípidos son comúnmente asociados con la obesidad y son factores que contribuyen a la progresiva disfunción y muerte de las células beta.

Los ácidos grasos inducen un efecto múltiple en función de las células beta: cambios en la señalización celular, la secreción de insulina, el metabolismo de las mitocondrias, y composición de la membrana.

La acumulación aguda de ácidos grasos aumenta la liberación de insulina, pero una exposición recurrente perjudica a la secreción estimulada por glucosa, provocando la supresión de síntesis de proinsulina, provocando desgaste de reservas de insulina, conduciendo a la apoptosis de la célula beta.<sup>(9)</sup>

Una deficiencia secretoria de la glucosa en las células beta pancreáticas se correlaciona con considerables modificaciones de la función mitocondrial y la morfología. En condiciones de baja de glucosa, la beta oxidación mitocondrial, sirve como una fuente importante de Adenosín Trifosfato (ATP) para las células beta pancreáticas.<sup>(10)</sup>



Se ha sugerido que sugieren que el aumento de beta-oxidación y la fosforilación oxidativa, asociado con la obesidad y la hiperglucemia, inducen lipotoxicidad mediante el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno en la mitocondria.

Las mitocondrias son la principal fuente de especies reactivas de oxígeno, principalmente en la membrana mitocondrial interna, por lo que sus componentes están en alto riesgo de daño oxidativo. Las células productoras de insulina son conocidas por su capacidad antioxidante limitado.

Un desequilibrio persistente entre la excesiva formación de especies reactivas de oxígeno y las defensas antioxidantes restringidas conlleva al estrés oxidativo, lo que eventualmente puede dañar las mitocondrias y causar la muerte de las células beta. <sup>(10)</sup>

#### **1.2.1.4 Acúmulo de grasa y aumento de la síntesis de glucosa en el hígado.**

En el hígado también se ha demostrado que el acúmulo lipídico guarda relación con el grado de resistencia a la insulina observado tanto a nivel del organismo entero como a nivel hepático. La acumulación de lípidos en el hígado, como consecuencia de la obesidad visceral, es causa de la esteatosis hepática, que frecuentemente se asocia con resistencia a la insulina, ya que a oxidación de ácidos grasos libres son capaces de estimular la gluconeogénesis hepática y antagonizar las acciones de insulina y la glucosa, inhibiendo la producción hepática de glucosa, beneficiando a la insulinoresistencia. Se cree que el mecanismo es interfiriendo en la señalización intracelular dependiente de esta hormonas mediante la activación e isoformas de Proteínas Kinasas tipo C. <sup>(1)</sup>



A nivel muscular, los ácidos grasos junto con otros factores provenientes del tejido adiposo visceral tales como la IL-6 y TNF-alfa alteran la señalización intracelular de la insulina al fosforilar residuos aminoacídicos en el sustrato del receptor de insulina, complejo proteico post receptor, interrumpiéndose los mecanismos que traslocan a la superficie celular al transportador de glucosa GLUT-4. Esta alteración impide que la insulina promueva la captación de glucosa por el músculo.<sup>(11)</sup>



## **CAPÍTULO 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

La glucemia se mantiene normalmente en un rango de 70-120mg/dl. <sup>(12)</sup>

El diagnóstico de diabetes se basa en la realización de pruebas de laboratorio que cuantifican las concentraciones de la glucosa en la sangre. <sup>(12)</sup>

Debe considerarse la solicitud de estudios en todas las personas de 45 años en adelante, y considerar en los siguientes pacientes:

- Menores de edad y obesos
- Con parientes de primer grado con diabetes
- Que pertenezcan a un grupo de alto riesgo, como mujeres con hijos que al nacer pesaron 4.5kg o más o que se les diagnosticó diabetes mellitus gestacional. <sup>(12)</sup>
- Personas con hipertensión.

Los rangos de una elevación de los niveles de glucemia para el diagnóstico de DM2 se consideran con alguno de estos criterios:

- 1) Glucemia al azar mayor a 200mg/dL con signos y síntomas
- 2) Glucemia plasmática en ayunas mayor a 126mg/dL en más de una ocasión.
- 3) Prueba de tolerancia a la glucosa anormal con una glucemia mayor a 200mg/dL 2 horas después de administrar una cantidad fija de 75 gr de glucosa.
- 4) Hemoglobina glucosilada igual o mayor a 6,5%.
- 5) Síntomas de diabetes (poliuria, polifagia polidipsia y pérdida de peso no explicada). <sup>(8,13)</sup>



### Análisis de sangre

Glucosa plasmática preprandial: es la de primera elección en cuanto se dispone de una muestra de sangre en ayuno. Valores menores a 100mg/dl se consideran normales; de 100-125mg/dl se considera anómalo y de 126mg/dl o más se diagnostica diabetes.

Prueba de glucemia aleatoria: se realiza de manera independiente al tiempo transcurrido desde el último consumo de alimentos. Si muestra cifras mayores a 200mg/dl más los síntomas clásicos de diabetes, se diagnostica como tal, no importando la edad.

En el caso de la ausencia de hiperglucemia inequívoca, la prueba de glucemia plasmática en ayunas y los análisis de hemoglobina glucosilada, deben ser confirmados por pruebas repetidas.<sup>(12)</sup>

Dada la importante proporción de individuos con diabetes no diagnosticada, la detección de periodontitis en un paciente en la consulta dental, con o sin otros factores, puede sugerir una sospecha de padecer diabetes y justificar una interconsulta con un médico, aunque el paciente no tenga signos y síntomas propios de la DM2.

Los modelos predictivos de diversos estudios, incluyendo interrogatorio directo, y evaluaciones dentales y periodontales, sugieren que el profesional odontológico puede tener una capacidad indiscutible para identificar pacientes con riesgo de padecer o ya presentar diabetes, con lo que podría remitirlo a los profesionales específicos.

El Workshop Europeo en Periodoncia de 2008, concluyó que los protocolos de cribado para DM2, realizados en la consulta dental, son efectivos, y por tanto los profesionales odontológicos pueden jugar un papel relevante en la detección de diabetes sin diagnosticar.<sup>(14)</sup>



## CAPÍTULO 3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

### 3.1 Manifestaciones sistémicas

La DM2 puede estar presente durante varios años sin que el paciente se percate de ello, hasta que recurre a una valoración médica por otras razones o por síntomas asociados.

**Poliuria:** Ocurre por diuresis osmótica causada por la hiperglucemia característica, que sobrepasa el umbral de absorción renal y se produce glucosuria, con importante pérdida de agua y electrolitos.<sup>(8)</sup>

**Polidipsia:** Es por consecuencia de la deshidratación intracelular que se presenta al tiempo que las concentraciones hemáticas de glucosa aumentan y atraen agua hacia afuera de los cuerpos celulares, lo que incluye a los pertenecientes al centro de sed hipotalámico.<sup>(12)</sup>

**Polifagia:** La deficiencia de insulina provoca un desplazamiento del anabolismo de insulina por catabolismo de proteínas y grasas aumentando la proteólisis y los aminoácidos gluconeogénicos son captados en el hígado para formar glucosa. El catabolismo de las proteínas y grasas provoca un balance energético negativo que a su vez aumenta el apetito.<sup>(12)</sup>

**Visión borrosa:** Se desarrolla porque la retina y el cristalino están expuestos a líquidos hiperosmolares. La reducción del volumen plasmático produce debilidad y fatiga en estas estructuras.<sup>(6)</sup>

**Infecciones recurrentes:** el curso de una infección en un paciente con diabetes puede ser más complicado y grave, ya que puede presentar infecciones por patógenos no habituales.<sup>(1)</sup>



Ciertos tipos de infecciones aparecen con mayor frecuencia: infecciones de tejidos blandos de las extremidades, osteomielitis, infecciones de vías urinarias y pielonefritis.

Debido a la que la hiperglucemia y glucosuria favorecen el crecimiento de microorganismos como las levaduras. El prurito y la vulvovaginitis causados por infecciones por *Candida* son quejas iniciales frecuentes en las mujeres con diabetes. En los hombres puede identificarse balanitis secundaria a infecciones por *Candida*.<sup>(12)</sup>

### **3.2 Complicaciones bucales**

Los hallazgos orales en los pacientes con diabetes mellitus, se relacionan muy íntimamente con la excesiva pérdida de líquidos a través de la orina, cambios significativos en las glándulas salivales afectando la producción y composición de saliva, estados de hiperglucemia, y respuesta alterada ante la infección, por disminución de enzimas antimicrobianas que se encuentran de forma natural en la saliva <sup>(1)</sup>. Para que ocurran estas complicaciones, el factor más influyente es el mal control metabólico, o estadios avanzados sistémicos de la enfermedad. <sup>(16)</sup>

Xerostomía: En condiciones normales, la saliva abundante contiene los electrolitos esenciales, glucoproteínas, enzimas antimicrobianas como lactoferrina, lisozima y lactoperoxidasa, histatinas, mucinas, entre otras, que en conjunto lubrican, protegen, eliminan sustancias potencialmente tóxicas, regula la acidez y la cantidad de microorganismos presentes en la mucosa oral y lengua.<sup>(1)</sup>



La xerostomía es una de las causas principales por las que ocurren complicaciones en cadena, ya que una falta de saliva en calidad y cantidad, conlleva a glosodinia, presencia de úlceras, irritación en la mucosa bucal, conllevando a trauma en tejidos blandos, y aumentando la posibilidad de infecciones, las cuales, por la condición sistémica, son difíciles de erradicar.

(16)

Tabla 1 componentes de la saliva que contribuyen a la inmunidad innata (15)

<b>Componentes de la saliva</b>	<b>Función de defensa del huésped</b>
Anticuerpos (IgA)	Inhiben la adhesión bacteriana, promueven la aglutinación
Histatinas	Neutralizan lipopolisacáricos, inhiben las enzimas destructivas
Cistatinas	Inhiben el crecimiento bacteriano
Lactoferrina	Inhibe el crecimiento bacteriano
Lisozima	Desintegra las paredes celulares bacterianas
Mucinas	Inhiben la adhesión bacteriano, promueven la aglutinación
Peroxidasa	Neutraliza el peróxido de hidrógeno bacteriano

En el caso de pacientes con diabetes mellitus, suelen presentar xerostomía e hiposalivación aproximadamente en el 10-30% de los casos, principalmente los que padecen complicaciones como neuropatía desarrollada, al parecer por la deficiencia en un mecanismo neural que modula el flujo salival, o el efecto a largo plazo de la diabetes en la secreción salival. (16)



Se ha detectado la presencia de sialosis en estos pacientes: la sialosis es un crecimiento inflamatorio degenerativo bilateral de las glándulas salivales, principalmente en parótida sin presencia de dolor, que provoca una disminución importante de la producción de saliva. En diabetes mellitus ocurre por acúmulo de grasa en el parénquima y problemas asociados a los cambios microvasculares, disfunciones en el endotelio e hiperglucemia constante.

Caries: Existe controversia acerca de la asociación de caries con diabetes mellitus, ya que la caries es un proceso lento, donde es complicado encontrar estadios intermedios o iniciales, y no se puede especificar si ocurre por la condición sistémica exclusivamente o los factores asociados en condiciones sistémicas normales, como susceptibilidad del huésped, tiempo y alto consumo de azúcares y carbohidratos. Se ha encontrado que los altos índices de caries ocurren en pacientes con pobre control metabólico, ya que presentan alteraciones salivales, y por lo general no tienen un adecuado control de alimentación.

Respuestas alteradas ante infecciones: la susceptibilidad a infecciones de la cavidad bucal es de origen multifactorial: hiperglucemia, disminución de flujo y calidad salival, provocando la presencia de mayores nichos ecológicos de mayor diversidad en lengua y bolsas periodontales. <sup>(16)</sup>

Existe una mayor tendencia a infecciones por el deterioro de la función inmunológica, principalmente de quimiotaxis y ataque bacteriano por parte de los leucocitos polimorfonucleares.

El tipo más común de infección en cavidad oral es la candidiasis pseudomembranosa aguda, que se presenta en forma de placas blancas en mucosa labial, bucal, lengua, paladar, tejido periodontal, y orofaringe. En la candidiasis atrófica afecta sobre todo a encía en su proximidad a prótesis removible o total. <sup>(1)</sup>



También se ha demostrado que en los pacientes con diabetes mellitus que presentan tabaquismo, portadores de dentadura o niveles de HbA1c mayores a 12% presentan mayor riesgo de infecciones bucales por hongos.<sup>(16)</sup>

Mucormicosis: Es una infección de tipo aguda oportunista causada por hongos de la familia de los Zygomycetos, que se encuentran habitualmente en la vegetación y en la tierra, producen rápidamente esporas e hifas. Se adquiere por inhalación o ingestión de esporas o por contacto de herida abierta con el hongo, en pacientes con compromiso sistémico. La infección rinocerebral se presenta como sinusitis aguda, con fiebre, mucosidad purulenta, cefalea y dolor de los senos paranasales, extendiéndose al paladar a consecuencia de la isquemia e invasión vascular del hongo a los tejidos. La invasión acelerada en pacientes con diabetes mellitus no controlada ocurre porque el hongo contiene la enzima cetona reductasa que les permite desarrollarse en condiciones de hiperglucemia y acidosis. Los pacientes con cetoacidosis diabética no tienen capacidad para inhibir el crecimiento del hongo.<sup>(1)</sup>

Ardor bucal y glositis: se presenta más comúnmente en mujeres mayores de 60 años, con duración de semanas a años. Comienza como una sensación de ardor en la lengua que se extiende poco a poco por toda la boca; se presenta también hormigueo o parestesias en garganta, labios, encía y paladar. Por lo general se encuentra asociada a enfermedades sistémicas, infecciosas como candidiasis, medicamentos o deficiencias nutricionales, e incluso se ha relacionado a estrés y ansiedad.



Alteraciones del gusto: los pacientes con diabetes mellitus refieren alteraciones de la sensación del gusto. Está asociado a la reducción del flujo salival, respiración bucal y presencia de compuestos de sulfuro en la lengua que dan la sensación de sabor agrio, así como deficiencia de zinc. <sup>(16)</sup>

En específico, los pacientes con diabetes mellitus no controlada presentan respuesta anormal de sabor, que tiene una relación directa con los niveles de hiperglucemia, independiente a la función nerviosa. Esto se refleja en la elección de nutrientes, prefiriendo alimentos con sabores exageradamente dulces o salados. <sup>(16)</sup>

Aliento cetónico: se considera como una de los principales signos de mal aliento relacionado a pacientes con diabetes mellitus. Las condiciones principales ya mencionadas en cavidad oral, con respecto al flujo salival, facilitan la retención de células de la mucosa exfoliadas, desechos y proliferación de microorganismos principalmente en el dorso de la lengua provenientes del medio externo se acumulan en capa con el paso del tiempo, proliferando en los espacios interpapilares más profundos, creando compuestos volátiles, en su mayoría de sulfuro de hidrógeno. En la periodontitis predominan compuestos como metylmectano y dimetilsulfato, generando en conjunto el olor típico. <sup>(15,16)</sup>



## **CAPÍTULO 4 PERIODONTITIS SIN FACTORES SISTÉMICOS ASOCIADOS.**

### **4.1 Definición de periodontitis.**

La periodontitis es una manifestación inflamatoria de los tejidos de soporte del diente, con pérdida de inserción progresiva y ósea, <sup>(15)</sup> donde se afecta de forma significativa el tejido conectivo gingival, ligamento periodontal, cemento y hueso.

Clínicamente se observa: inflamación, sangrado al sondaje, formación de la bolsa periodontal, pérdida de inserción y pérdida ósea radiográfica. Estos parámetros permiten diferenciarla de gingivitis.

Se puede observar además: recesiones gingivales, supuración, movilidad y migración dental patológica, así como presencia dolor leve a moderado ocasional.<sup>(17)</sup>

### **4.2 Diagnóstico de periodontitis**

De manera clínica, la periodontitis puede diagnosticarse mediante la detección de los cambios inflamatorios crónicos en la encía marginal, la presencia de bolsas periodontales y la pérdida ósea.

El diagnóstico diferencial se establece entre periodontitis como manifestación de diabetes mellitus, periodontitis agresiva localizada o generalizada y enfermedad periodontal necrotizante. <sup>(15)</sup> Tabla 2



Tabla 2: Diagnóstico diferencial de periodontitis (15,18)

<b>Diagnóstico Diferencial</b>	<b>Características Clínicas</b>	<b>Características Radiográficas</b>
<b>Periodontitis Crónica</b>	<p>Avance lento, asociado comúnmente a acúmulo de placa a través del tiempo, sin preferencia por determinados dientes.</p> <p>Variaciones de profundidad de bolsa en un mismo diente</p> <p>Retracción del margen del tejido blando.</p> <p>Asintomática o con ligera molestia a la masticación, que gradualmente disminuye.</p> <p>Sin presencia de enfermedad sistémica por parte del paciente.</p>	<p>La Inflamación y destrucción ósea se extiende a lo largo de la cresta del tabique interdental, reduciendo la altura.</p> <p>Con posible presencia de pérdida ósea vertical y afectación de furca en diversos grados.</p>
<b>Periodontitis Agresiva</b>	<p>En pacientes sanos sistémicamente.</p> <p>Localizada: periodo circumpuberal. No afecta a más de dos dientes que no sean primeros molares ni incisivos. Generalizada: Es de rápido avance. Presencia de antecedentes familiares de periodontitis. Generalmente en adultos jóvenes. Afecta al menos a tres dientes</p>	<p>Localizada: Pérdida ósea en incisivos inferiores y superiores o en las áreas de los primeros molares, usualmente de forma bilateral, con patrones destructivos verticales en forma de arco.</p> <p>Generalizada: Existe pérdida ósea fácilmente detectable, pero menos pronunciada en premolares, en</p>



	permanentes que no son primeros molares ni incisivos	comparación a incisivos y primeros molares
<b>Gingivitis y Periodontitis Necrotizante (GUN y PUN)</b>	<p>GUN: presencia de úlceras y necrosis en encía papilar y también marginal, cubiertas por una pseudomembrana o esfacelo blancoamarillento, papilas romas, dolor agudo y aliento fétido.</p> <p>Antecedentes de estrés psicológico, tabaquismo o desnutrición.</p> <p>PUN: mayor afectación de tejidos periodontales, frecuentemente asociado a pacientes inmunodeprimidos o con VIH.</p>	<p>Diferencia entre PUN y GUN: en PUN ya existe pérdida de inserción y ósea, ésta última visible radiográficamente</p>
<b>Periodontitis como manifestación de DM2</b>	<p>Presencia de abscesos múltiples y recidivantes, aliento cetónico, progresión rápida en comparación a periodontitis sin afecciones sistémicas.</p> <p>Mayores períodos de activación, pocos periodos de remisión, movilidad de uno o más dientes</p> <p>Mayor destrucción de los tejidos, proporcional a los años que el paciente padece DM2 y que no tiene adecuado control sistémico</p>	<p>Patrón de destrucción ósea horizontal generalizada</p> <p>Lesiones en furca</p> <p>Posibles lesiones endoperiodontales</p>



### 4.2.1 Sondaje periodontal

El sondaje es el único método confiable para detectar las bolsas periodontales.

Las características clínicas de una bolsa periodontal son:

- Cambios de color: presencia de encía marginal roja azulada o una zona vertical del mismo color que se extiende del margen gingival hasta la encía insertada.
- Presencia de un borde enrollado que separa el margen gingival de la superficie dental
- Encía edematosa agrandada, supuración, movilidad dental, o extrusión.<sup>(15)</sup>

La Federación Europea de Periodoncia en 2005, define un caso confirmatorio de periodontitis como: 2 o más sitios independientes con pérdida de inserción igual o mayor a 3 mm proximal y formación de bolsa periodontal.

La extensión puede ser clasificada como localizada: igual o menor a 30% de sitios afectados y generalizada: más del 30% de sitios afectados.<sup>(13,17)</sup>

El nivel de inserción es la distancia entre la base de la bolsa y un punto fijo sobre la corona, como la unión amelocementaria. Los cambios en el nivel de inserción pueden ser provocados sólo por la ganancia o pérdida de inserción, y proporcionan un indicador del grado de destrucción periodontal. El nivel de inserción se determina por medio de la sustracción de la profundidad de la bolsa, de la distancia del margen a la unión cemento esmalte.<sup>(15)</sup>

Cuando el margen gingival se localiza apical a la unión cemento esmalte, la pérdida de inserción es mayor que la profundidad de la bolsa, y por lo tanto se debe sumar la distancia entre la unión cemento esmalte y el margen gingival a la profundidad de la bolsa.<sup>(15)</sup>



En cuanto a la severidad de la destrucción periodontal, se valora el nivel de inserción clínica para mostrar la magnitud del daño. La severidad de la enfermedad puede ser clasificada como leve, moderada y severa dependiendo del grado de pérdida de inserción en un diente en particular, teniendo como referencia la longitud radicular. <sup>(17)</sup>

#### **4.2.2 Sangrado al sondaje**

El sangrado al sondaje (SS) es un signo clínico de inflamación periodontal. Es indicador de pérdida progresiva de la inserción cuando se presenta en múltiples sitios. <sup>(15)</sup>

Si se presenta el sangrado al momento de introducir la sonda, es factible que se deba a un exceso de fuerza, por lo que hay que considerar la forma en que se introduce y el manejo de fuerza ideal o aproximada de 0.75 Newtons para que la sonda no llegue al tejido conectivo.

Aún así, la sonda puede penetrar más o menos dependiendo el grado de inflamación: entre más inflamada se encuentre la encía, ésta y el epitelio de unión, pierden su resistencia gradualmente, y utilizar una sonda más delgada, permite penetrar más profundamente. De esta forma, el SS debe ser interpretado cuidadosamente y analizado en conjunto con los demás parámetros clínicos ya que su presencia no es indicativo absoluto de enfermedad, y su ausencia es un indicador confiable de salud periodontal. <sup>(17)</sup>

### 4.2.3 Análisis radiográfico

Uno de los signos más importantes de la periodontitis es la pérdida ósea, la cual debe ser demostrada durante el diagnóstico.

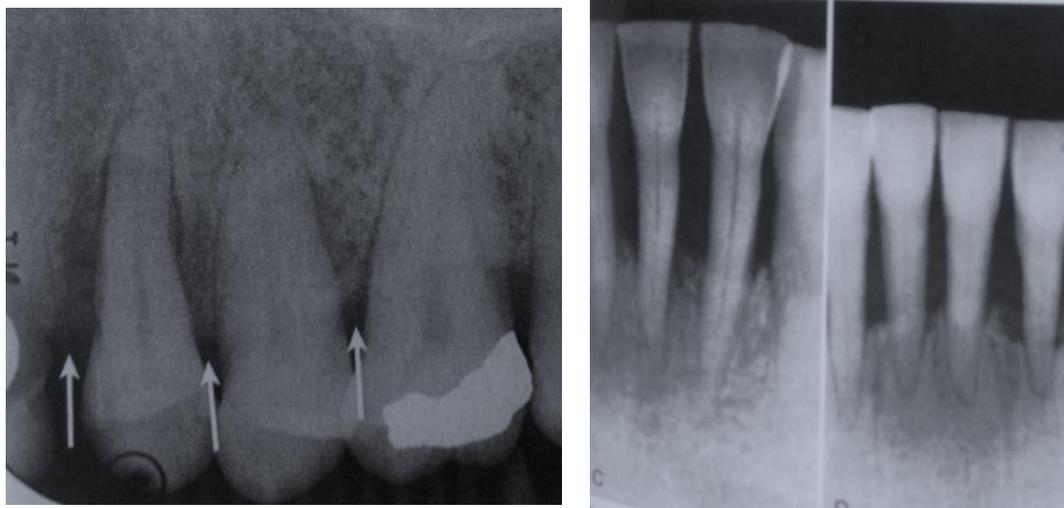
La radiografía dentoalveolar aporta información importante durante el análisis periodontal como el resultado acumulativo de la enfermedad anterior.

Con una secuencia radiográfica en el tiempo, sería posible evaluar los cambios en el nivel óseo (Figura 1)<sup>(15,17)</sup>

Los cambios radiográficos asociados a patología ósea periodontal son:

- Pérdida de la continuidad (radiopacidad) de las corticales y crestas óseas,
- Pérdida de la altura ósea y formación de defectos óseos,
- Ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal
- Radiolucidez en zona apical y de furcación. <sup>(17)</sup>

**Figura 1 patrón de pérdida ósea<sup>(15,17)</sup>**



**A) Vertical**

**B) Horizontal**



### 4.3 Placa dentobacteriana

El control personal de placa (CPP) es un método utilizado en la planificación del tratamiento y monitorización periodontal.

En este apartado se evalúa la presencia o ausencia de placa en cuatro zonas de cada diente presente, siendo registradas por completo en un esquema. Se utiliza un revelador de placa para que se puedan detectar todas las áreas dentales con placa. La presencia de una franja continua de placa dental adyacente al margen gingival se registra como positivo. <sup>(15)</sup>

La puntuación de placa se calcula expresando en porcentaje el número de superficies que presentan placa, en relación con el número total de superficies dentales existentes evaluadas. <sup>(19)</sup>

$$\text{Índice personal de placa} = \frac{\text{Número de caras dentales teñidas} \times 100}{\text{Total de caras presentes}}$$

### 4.4 Etiopatogenia

Los diversos estudios indican que la periodontitis es de etiología multifactorial.

La lesión inicial en el desarrollo de la periodontitis es la inflamación de la encía como reacción a la agresión bacteriana. Una bolsa periodontal se define como un surco gingival profundizado de manera patológica. Se produce con destrucción de los tejidos periodontales de soporte, que al ocurrir de manera progresiva, se conduce a movilidad y exfoliación de los dientes, pudiendo abarcar una, dos o más superficies del diente, en tiempo variable, con diversas profundidades y tipos en las distintas caras del mismo diente y en superficies vecinas del espacio interdental. <sup>(15)</sup>



La transición de inflamación gingival a bolsa periodontal ocurre por proporciones de células bacterianas en la placa dental, pero no se puede utilizar como factor predictorio para una futura pérdida de inserción ósea, porque por sí sola no es suficiente para que inicie la enfermedad. <sup>(15), (20)</sup> Esta transformación crea una zona donde es imposible eliminar la placa, creando una cadena de:

Placa → Inflamación gingival → Formación de Bolsa → Más retención de placa

Las bolsas periodontales pasan periodos de exacerbación: donde hay actividad de pérdida de inserción de tejido conectivo y hueso, dando como resultado profundización de la bolsa, y reposo donde hay poca actividad inflamatoria y de pérdida de hueso y tejido conectivo. <sup>(15)</sup>

El contenido de las bolsas periodontales es variable, ya que contiene residuos de microorganismos y sus productos como endotoxinas, restos de alimentos, mucina salival, células epiteliales descamadas y leucocitos.

A medida que la bolsa se profundiza, las fibras colágenas incluidas en el cemento se destruyen y el cemento se expone al medio bucal, pudiendo llegar los microorganismos a la unión cemento dentinaria y entrar a los túbulos dentinarios, y conllevar a fragmentación y destrucción de la superficie del cemento, necrosándolo y estos restos separados del diente por abundantes bacterias. <sup>(15,20)</sup>



## 4.5 Factores de riesgo

Edad: Está relacionada a efectos acumulativos de la enfermedad con el paso del tiempo, con depósitos de placa y cálculo, y el mayor número de sitios que contengan a estos depósitos, así como pérdida de inserción y de hueso, no necesariamente por el envejecimiento.<sup>(15)</sup>

### Factores locales

Placa dentobacteriana: las biopelículas microbianas de composiciones particulares iniciarán la periodontitis crónica en ciertos individuos con una respuesta del huésped y factores de riesgo acumulativos que los predispongan a la destrucción del tejido periodontal y a la pérdida de inserción.<sup>(18)</sup>

El acúmulo de placa sobre la superficie del diente y la encía en la unión dentogingival es el agente iniciador primario de la periodontitis.<sup>(15)</sup>

La hipótesis específica de la placa presupone que aunque exista un incremento general de la proporción de microorganismos gran negativos de la placa subgingival de la periodontitis, lo que desencadena la pérdida de inserción y ósea es la presencia considerable de miembros del complejo rojo *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromona gingivalis*, *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides forsythus* y *Treponema denticola*. Se piensa que ejercen un efecto local en células de reacción inflamatoria y las células y tejidos del huésped, provocando una enfermedad específica y local.

El potencial patógeno de la placa o la resistencia del huésped pueden modificar la extensión de la inflamación hasta las estructuras de soporte de un diente.<sup>(15), (20)</sup>



## **Factores Sistémicos**

Está comprobado que el avance de la periodontitis inducida por placa es un proceso lento, pero cuando se presenta una enfermedad sistémica en el paciente, disminuye la eficacia de la respuesta inmunitaria ante la agresión, exacerbando la destrucción periodontal. <sup>(15)</sup>

## **Factores ambientales y conductuales**

Tabaquismo: Todas las formas de tabaquismo (fumar cigarrillo, fumar pipa, masticar tabaco) pueden asociarse con las enfermedades periodontales.

El tabaquismo es el factor de riesgo modificable más influyente. Afecta la prevalencia y progresión de las periodontitis cuya severidad depende de la dosis. Suele interferir con la cicatrización de los tejidos porque suprime los periodos de regresión con la enfermedad, facilitando los periodos de destrucción o exacerbación, intoxicando a los cultivos de fibroblastos con los componentes como acroleína y acetaldehídos. <sup>(21)</sup>

Puede ser un factor etiológico directo en la transición de una lesión estable de gingivitis a una lesión destructiva.

La explicación biológica de la asociación entre el tabaquismo y las periodontitis se sustenta en los efectos potenciales de las sustancias contenidas en el tabaco, como la nicotina, cianuro de hidrógeno y el monóxido de carbono. La primera afecta de manera adversa a proliferación, adherencia y quimiotaxis de las células del ligamento periodontal. <sup>(21)</sup>

Estrés emocional: Todos los individuos expresan estrés, pero estos eventos no producen periodontitis de manera invariable. Está más asociado a períodos de estrés más crónicos o a largo plazo, y es menos probable que pueda controlarlos, como la pérdida de un familiar, o situación financiera. <sup>(15)</sup>



Se puede generar un estado de inmunosupresión por interacción del sistema nervioso, endocrino e inmunitario, ante el estrés y su manejo, que puede generar cambios en el comportamiento del individuo, por medio de hábitos como rechinar los dientes, fumar, descuido de la higiene bucal.

Cabe destacar que aunque el estrés predispone a una mayor destrucción periodontal, la presencia de patógenos específicos, sigue siendo el factor etiológico esencial. <sup>(15)</sup>

### **Factores genéticos**

Al presentarse destrucción periodontal, observada entre miembros e incluso generaciones de una familia, se puede sugerir la presencia de una base genética para la periodontitis, pero las influencias de transmisión bacteriana entre miembros de una familia más los factores ambientales, complican el determinar una relación directa. <sup>(15)</sup>

Aunque no se han descrito de forma clara los determinantes genéticos para los pacientes con periodontitis, existe una predisposición genética a la degradación periodontal más agresiva como respuesta a acumulación de placa y cálculo. Datos recientes muestran que la variación genética o polimorfismo en los genes que codifican IL-1alfa e IL-1beta se puede relacionar a una forma más agresiva de periodontitis, hasta ahora demostrado solamente en sujetos del norte de Europa <sup>(15)</sup>

Los polimorfismos de IL-1 han sido utilizados como marcadores genéticos específicos y asociados a la severidad de la periodontitis en adultos que no son fumadores. En varias investigaciones, el polimorfismo en el gen IL-1 se ha reportado mayor número de veces en los alelos 2 de la IL-1 alfa y IL-1 beta, ambos relacionados con pacientes con enfermedad periodontal severa <sup>(21,22)</sup>



Kornman y colaboradores encuentran que los pacientes con genotipo positivo tienen más probabilidades de presentar periodontitis severa y son siete veces más susceptibles que el genotipo negativo. También encontró polimorfismo de IL-1 alfa y IL-1 beta en el 78% de pacientes con periodontitis severa, 26% con enfermedad moderada y 16% con enfermedad leve.<sup>(21,22)</sup>

Un estudio sugirió que los pacientes con genotipo IL-1 tiene un riesgo de 2.7 veces mayor a pérdida dental, aumentando las posibilidades en presencia de tabaquismo.<sup>(15)</sup>



## CAPÍTULO 5. RELACIÓN BIDIRECCIONAL ENTRE DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y PERIODONTITIS

### 5.1 Inflamación

El constante estrés metabólico debido a la DM2, provocado por obesidad y resistencia a la insulina está íntimamente relacionado con la inflamación, reacción que ocurre en defensa por parte de todas células del organismo afectadas por presencia excesiva y oxidación de lípidos y glucosa en el plasma, así como en el interior de las células, provocando una constante defensa, que en condiciones crónicas, provocan agotamiento e ineficacia de las mismas ante procesos infecciosos bacterianos y de reparación, desde el endotelio por la deficiente circulación, hasta cicatrización de planos superficiales de la piel, teniendo factores dañinos a su alrededor como estrés oxidativo y productos de glucosilación avanzada (AGE's) que dañan de manera permanente a las células y sus componentes.<sup>(20,23)</sup>

Las teorías más recientes plantean evidencias sobre la posibilidad de que los procesos fisiopatogénicos de la DM2 como la insulinoresistencia, obesidad y síndrome metabólico tengan un origen inflamatorio debido al aumento de reactantes de fase aguda como cortisol, Proteína C reactiva y citocinas proinflamatorias provenientes de tejido adiposo como TNF alfa y la IL-6, ésta última relacionada directamente a resistencia a la insulina.<sup>(1,20,24)</sup>

#### **Obesidad, adipocitos y monocitos:**

Los adipocitos liberan lípidos que pueden modular el estado inflamatorio o participar en la neutralización de patógenos, e incluso se encargan de reclutar macrófagos, en condiciones específicas como índice de masa corporal, así como el depósito de grasa visceral. <sup>(1,24,25)</sup> Por medio de la producción de adipocinas, son capaces de estimular la diapédesis de monocitos, activando al endotelio capilar, estimulando la adhesión molecular,



promoviendo la transmigración a través del endotelio y diferenciándolos en macrófagos. <sup>(24)</sup>

En respuesta a modificaciones en el espacio de la fracción vascular-estromal del tejido adiposo visceral, algunos adipocitos localizados en zonas lejanas a los vasos sanguíneos sufren hipoxia y posteriormente necrosis, tras lo cual son rodeados por células fagocíticas que inician un proceso inflamatorio orientado a la remoción de esas células. <sup>(26)</sup>

Los macrófagos participan en la respuesta inmune innata, ya que pueden liberar citocinas y quimiocinas inflamatorias. El TNF-Alfa se produce fundamentalmente en los macrófagos, en su mayoría los que son infiltrados por parte del tejido adiposo en personas con obesidad visceral, que puede propiciar una liberación de ácidos grasos a nivel sistémico, provocando alteraciones en el metabolismo de la glucosa, además de afectar la sensibilidad a la insulina, interviniendo en el receptor de la misma y disminuyendo la eficacia del transportador GLUT-4. <sup>(27)</sup>

### **Citocinas proinflamatorias:**

El TNF-alfa junto con la interleucina-1(IL1) son dos de las principales citocinas; sus acciones más importantes en la inflamación se derivan de sus efectos sobre el endotelio, leucocitos y fibroblastos e incluyen la inducción de respuestas sistémicas de fase aguda, para restaurar la homeostasis. <sup>(25)</sup>

Tanto el TNF-alfa, IL1 y la IL6 en cantidades elevadas, son capaces de inhibir directamente la acción de la insulina a través de la transfosforilación de serina, del substrato 1 del receptor de insulina (IRS-1). Como consecuencia, se establece un ciclo en el que las adipocinas y la inflamación estimulan la expresión de las primeras, aumentando la resistencia a la insulina, por deterioro de secreción, e incluso dañar la reserva funcional pancreática, por la relación estrecha con altas concentraciones de glucosa y ácidos grasos libres. <sup>(1,25)</sup>



La disfunción endotelial contribuye al desarrollo de aterosclerosis, favoreciendo la coagulación, adhesión celular y la inflamación mediante la promoción de la vasodilatación inadecuada y permitiendo el transporte de lipoproteínas aterogénicas por glucosilación y sobreproducción de citocinas.<sup>(27)</sup>

La producción excesiva de IL-1 y TNF-alfa, ante la periodontitis proveniente del líquido gingival crevicular, como proceso inflamatorio inducido por microorganismos de la placa dental que también tienen la capacidad de producir lipopolisacáridos, que tienen como efectos proinflamatorios la estimulación de células endoteliales para reclutar leucocitos e inducir Prostaglandina E<sub>2</sub>, que son producidos por macrófagos, fibroblastos gingivales y lipopolisacáridos bacterianos. Estas citocinas tienen un papel importante en la destrucción del tejido periodontal, ya que inducen la producción de proteinasas por parte de las células mesenquimatosas que contribuyen a la destrucción del tejido conectivo. La IL-1 es un potente estimulador de la proliferación, diferenciación y activación de osteoclastos.<sup>(15,28)</sup>

La proteína C- Reactiva se produce en el hígado tras la estimulación por parte de TNF- alfa e IL-6 y también por adipocitos maduros estimulados por lipopolisacáridos. Se encuentra relacionada a la producción de factor tisular y activar el complemento y coagulación cuando se llega a unir con lipoproteínas, probablemente favoreciendo al proceso de aterosclerosis por disfunción endotelial.<sup>(27)</sup>

En una condición metabólica pobre, como la DM los leucocitos polimorfonucleares no obtienen la energía suficiente para sus actividades de defensa inmunitaria. Se ha demostrado que los pacientes con diabetes y periodontitis severa, muestran tener una quimiotaxis disminuida comparada con la de pacientes con diabetes pero con periodontitis leve, así como una apoptosis de leucocitos defectuosa, la cual puede dar lugar a una presencia



mayor de estos residuos en los tejidos periodontales, lo cual puede progresar a una mayor destrucción tisular.<sup>(18,28)</sup>

## 5.2 Estrés oxidativo

El estrés oxidativo se define como la condición bioquímica donde hay un aumento significativo de la formación de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, de tal forma que los antioxidantes producidos para proteger al organismo de ellas de manera normal, son insuficientes.<sup>(29)</sup>

El daño oxidativo se presenta cuando hay un crecimiento de la concentración de moléculas oxidantes, sean de origen endógeno o exógeno, o cuando se tiene una condición de reducción de las defensas antioxidantes.<sup>(30)</sup>

Se considera actualmente como una característica de las enfermedades inflamatorias en las que las células del sistema inmune producen especies reactivas de oxígeno en respuesta a un estímulo.<sup>(20,29)</sup>

La pérdida de balance en el equilibrio pro-oxidante que se ha observado en diabetes mellitus puede explicar el daño oxidativo que presentan las macromoléculas, dando lugar a alteraciones oxidativas en el ADN, proteínas y lípidos, así como reducción de las defensas antioxidantes, la capacidad redox de la célula y la capacidad amortiguadora antioxidante.<sup>(30)</sup>

Pero no se ha podido definir si la diabetes mellitus cursa con una fase oxidante en la fisiopatología y se incrementa con la aparición de complicaciones o si el daño oxidativo es parte de la etiopatología de la diabetes mellitus y contribuye a la evolución de sus complicaciones.<sup>(30)</sup>

Los principales procesos bioquímicos que desencadenan el aumento de especies reactivas de oxígeno, por la presencia de hiperglucemia crónica derivada de la diabetes mellitus son los siguientes:



- Incremento de la actividad de la cadena transportadora de electrones: La producción de especies reactivas de oxígeno ocurre de manera normal, principalmente en la cadena respiratoria mitocondrial y fosforilación oxidativa. Este transporte es a través de la membrana interna mitocondrial, donde ocurre un gradiente electroquímico de protones que aporta la energía necesaria para producir ATP. <sup>(30)</sup>

El incremento de concentración de glucosa en el citoplasma, acelera el proceso de glucólisis, produciendo más piruvato, que en la mitocondria se descarboxila, generando equivalentes reductores, obteniendo grandes cantidades de acetil-CoA, alimentando el ciclo de ácidos tricarbónicos, generando aun más equivalentes reductores, NADH + H<sup>+</sup> y FADH<sub>2</sub>, que alimentan a la cadena transportadora de electrones, que resulta en producción de agua y también de superóxido creando un círculo de generación de especies reactivas de oxígeno. La función mitocondrial es particularmente susceptible al daño oxidativo, originando una disminución en la síntesis del ATP mitocondrial. <sup>(31)</sup>

- Auto-oxidación de la glucosa: la autooxidación de glucosa inicia en condiciones de aumento de concentración de glucosa en la célula. En primer lugar ocurre la formación de enediol, el cual al encontrarse con metales como Fe<sup>+3</sup>, reacciona con oxígeno y proteínas, lo que, tras reacciones complejas resulta en la formación de productos de glicación avanzada, llevando a producción de acetaldehídos y reacciones de oxidación en cadena, dañando a las proteínas estructural y funcionalmente. <sup>(30)</sup>
- Vía del sorbitol: Al encontrarse exceso de glucosa en la célula, comienza la activación de la vía de polioles, la cual genera sorbitol y como residuo, peróxido de hidrógeno, que al producirse en altas



cantidades se activa una vía que lo convierte en fructosa y que a su vez genera pérdidas de electrones, aumentando la producción de súper óxido, afectando también la posibilidad de generar antioxidantes como vitaminas C y E. Posteriormente, la fructosa, al no poder entrar en la glucólisis se transforma en un compuesto llamado 3-deoxiglucosona, que se puede unir a proteínas y generar un AGE. <sup>(30)</sup>

- Productos de glicosilación avanzada: Los AGE pueden causar oxidación secundaria de las proteínas, pueden ser cercanas o una auto-oxidación de la AGE-proteína. También se generan rupturas de proteínas y entrelazamiento de proteínas por medio de enlaces que comparten el propio producto de glicación como elemento de enlace (proteína-AGE-proteína) o generando el enlace proteína-proteína por las alteraciones inducidas en los residuos de aminoácidos de las proteínas afectadas por los AGE, todo lo cual termina afectando la función y evidentemente la estructura de todas las proteínas involucradas. <sup>(28,30)</sup>



## 5.3 Productos finales de glucosilación avanzada

### 5.3.1 AGE's

Los AGE's constituyen un grupo complejo y heterogéneo de compuestos formados por azúcares reductores unidos a residuos de proteínas, aminoácidos libres y en menor proporción a bases nitrogenadas de ácidos nucleicos.

En el caso de una elevada concentración de glucosa, ésta puede reaccionar con proteínas, denominándose al proceso glicación, a diferencia de la glucosilación que es el proceso de unión de carbohidratos a una proteína mediado por enzimas, con fines regulatorios, de identificación y señalización.

(30)

Inicialmente se produce una reacción entre el azúcar con la proteína, formando un compuesto denominado base de Schiff, cuya estructura se reordena hacia una forma más estable llamada producto de Amadori, la cual sufre una serie de complejas transformaciones que llevan a la formación de los productos finales de glucosilación avanzada (AGEs), los cuales favorecen el aumento de especies reactivas de oxígeno y provocan la vulnerabilidad para la periodontitis.<sup>(32)</sup>

La formación de AGE's da como resultado especies reactivas de oxígeno que son nocivas para la función celular de los tejidos gingivales a causa de agresión oxidativa. Esto genera daño en la interacción matriz-célula, como engrosamiento de la membrana basal de los capilares en un ambiente hiperglucémico, pueden alterar la difusión de oxígeno, la eliminación de desechos metabólicos, la migración y fagocitosis por parte de los leucocitos polimorfonucleares y la difusión de anticuerpos.<sup>(18)</sup>



La fijación de AGE's a las células endoteliales a los vasos puede desencadenar vasoconstricción y formación de trombos; los cambios procoagulantes inducido por la ocupación del receptor de AGE es un aumento en la actividad del factor tisular (vía extrínseca), que activa los factores de la coagulación IX y X y la agregación directa del factor VIIa. <sup>(18,33)</sup>

El tejido gingival con contenido en AGE's contiene una mayor permeabilidad vascular, experimenta una mayor rotura y reticulación de fibras colágenas tipo IV, y una destrucción acelerada de tejido conectivo y hueso; estos mecanismos, son muy similares a los de la periodontitis. Por otro lado, la acumulación de AGE's en los tejidos periodontales puede relacionarse en individuos con diabetes mellitus. <sup>(28,34)</sup>

La unión del AGE a su receptor da lugar a la sobreproducción de mediadores inflamatorios tales como IL-1b, TNF-a e IL-6. <sup>(34)</sup> También al acumularse en los tejidos, conduce a la disminución de la cicatrización de las heridas, y una acelerada destrucción de tejido conectivo. <sup>(23,35)</sup>

Además, los AGE's tienen un efecto perjudicial sobre el metabolismo óseo, llevando a una reparación y formación de hueso deficiente, y a una producción reducida de matriz extracelular. <sup>(34)</sup>

### **5.3.2 RAGE's**

Son proteínas de membrana compuesta de tres dominios extracelulares de tipo inmunoglobulina, una única región transmembranal y un área citosólica con carga negativa, responsable de su señalización. La activación completa de este receptor está relacionada a enfermedades crónicas como diabetes, nefropatía y alteraciones en la angiogénesis. <sup>(36)</sup>

Los RAGE's se expresan en la superficie de células endoteliales, células musculares lisas, linfocitos, monocitos y neuronas. Se cree que participa en la respuesta del huésped ante un ataque por parte del medio



ambiente, al igual que en la adhesión celular. Durante el inicio de la expresión patológica aumenta su actividad y su presencia se relaciona con áreas abundantes de AGE's. <sup>(36,37)</sup>

La unión AGE-RAGE en los macrófagos, desencadena la generación de citoquinas proinflamatorias, moléculas de adhesión, especies reactivas de oxígeno y quimiocinas, aumentando la atracción de más células inflamatorias, así como la activación de factor nuclear NF-kB que modula el gen de transcripción para la endotelina-1, factor tisular y trombosmodulina, generación de citocinas como interleucina 1a, Interleucina 6, y TNF-alfa, además de una mayor expresión de moléculas de adhesión celular a nivel vascular y moléculas de adhesión intercelular, y efectos como aumento de la permeabilidad vascular por los sitios funcionales que contiene los RAGEs. <sup>(36,38)</sup>

La sobreexpresión de RAGE's ha sido descrita en células endoteliales, células musculares lisas y fagocitos; mientras que los AGEs tienden a acumularse en proteínas cutánea no lábiles, como el colágeno y elastina provocando un efecto dañino acumulativo, funcionando como un receptor de adhesión endotelial promoviendo el reclutamiento de leucocitos<sup>(36)</sup>, que impide a las estructuras realizar sus funciones de manera normal o ser más susceptibles a daños físicos o infecciosos. <sup>(39)</sup>

Además de la unión con AGE's, los RAGE's pueden ser amplificados por señalizaciones proinflamatorias, lo que puede relacionarse de manera amplia a la patogénesis de periodontitis mediante la generación de especies reactivas de oxígeno. <sup>(36,37)</sup>



## 5.4 Influencia de la periodontitis en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Los estudios relacionados a los efectos de la periodontitis en DM2 se consideran de índole complicada e inexacta debido a la influencia en la administración continua médica en el control de la enfermedad sistémica durante las investigaciones. <sup>(15,20)</sup>

Respecto a la posibilidad de la afección por parte de la periodontitis a la DM2, se ha propuesto que la periodontitis puede causar descompensación diabética. <sup>(23)</sup>

Se cree que la periodontitis puede inducir a trastornos sistémicos a través de la translocación de microorganismos periodontales y sus productos provenientes del biofilm y fluido gingival crevicular, relacionados a la circulación, provocando sobreproducción de citocinas proinflamatorias ya mencionadas: TNF-Alfa IL-1-Beta e IL-6 relacionadas a la resistencia a la insulina. Tratamientos al nivel experimental han demostrado que el control de la periodontitis con terapia antibiótica, disminuyen los niveles sistémicos de TNF- alfa y Proteína C- Reactiva. A partir de este hecho se podría buscar la relación de la periodontitis más allá de inflamación crónica a nivel oral. <sup>(20,23,35,37)</sup>

La presencia de periodontitis en estos pacientes susceptibles, se ha relacionado con un pobre control glucémico en comparación con pacientes con diabetes que no presentan periodontitis; en estudios alternos, la especificidad de microorganismos periodontales como *Porphyromona gingivalis*, *Tannerella forsythensis* y *Prevotella intermedia* pueden aumentar los niveles séricos de proteína C- Reactiva, IL-6 en comparación a pacientes sin periodontitis, pero aún así no existe actualmente evidencia que sustente que la microbiota periodontal tiene un impacto directo sobre el estado diabético o en el control glucémico <sup>(20,25,40)</sup>



Sin embargo, otros estudios muestran que el acúmulo inflamatorio ocurre a nivel local y al aplicarse solamente tratamiento mecánico periodontal, no hay diferencias significativas de la disminución de estas citocinas proinflamatorias a nivel sistémico, solamente respuesta positiva a nivel local periodontal. <sup>(41)</sup>

Es posible que las periodontitis pueda ser un iniciador o estimulante de resistencia a la insulina de una manera similar a la obesidad, por la liberación de las mismas citocinas (TNF-alfa, IL1, IL6), aunque no sea a nivel sistémico como afecta la obesidad. <sup>(25,42)</sup>

### **5.5 Exacerbación de la periodontitis por presencia de diabetes mellitus tipo 2 no controlada.**

Estudios recientes señalan que la diabetes no controlada o mal controlada se relaciona con mayor susceptibilidad y gravedad de infecciones, entre ellas periodontitis, un ambiente hiperglucémico puede disminuir el crecimiento, proliferación y síntesis de matriz que realizan los fibroblastos y osteoclastos del ligamento periodontal. <sup>(18)</sup> La diabetes no causa gingivitis o periodontitis, pero se cuenta con indicios que altera la respuesta de los tejidos periodontales a factores locales al acelerar la pérdida ósea y retrasar la cicatrización postoperatoria. <sup>(15,43)</sup>

La mayor parte de los estudios bien controlados revela una incidencia y una gravedad más altas de la periodontitis en personas con diabetes que sin ella, con factores locales similares. El efecto sinérgico entre acumulación de placa y regulación de una reacción afectiva del huésped, a través de los efectos de la diabetes, puede conducir a una destrucción periodontal grave y extensa, difícil de resolver si no existe primero un control de la enfermedad sistémica. <sup>(15,42)</sup>



En primera instancia, la condición sistémica induce a un aumento de concentración de glucosa y disminución de factor de crecimiento epidérmico en la saliva y el fluido crevicular gingival, alterando la flora microbiana de las bolsas periodontales, pero lo que realmente permite que se alteren las condiciones es la respuesta inmune por parte del paciente; por lo que podemos pensar el que curso de la periodontitis es afectado severamente por la excesiva presencia de citocinas proinflamatorias provenientes del estrés metabólico causado en pacientes con diabetes mellitus. (15, 35,20)

La presencia de microangiopatía diabética, que se ubica en las células de la pared endotelial, con aumento de grosor de la membrana basal y algunos cambios degenerativos en el interior de las paredes, condiciona la respuesta tisular ante los estímulos irritativos debido a la disminución de la contribución vascular a los tejidos periodontales. Además se encuentra inhibida la actividad fagocítica de macrófagos y neutrófilos, así también la diapédesis y la quimiotaxis, lo cual promueve el desarrollo de bacterias con la consiguiente formación de placa bacteriana. (15,37)

La hiperglucemia ejerce una influencia adversa sobre la síntesis, maduración y conservación de la matriz colágena y extracelular. En el estado hiperglucémico muchas proteínas y moléculas de la matriz sufren glucosilación no enzimática que genera AGE's, lo que cruza las cadenas de colágena, especialmente la de tipo IV y las hace menos solubles y menos aptas para su normal reparación o reemplazo, también porque los fibroblastos presentan aumento de apoptosis y proliferación disminuida. (18,35)

Por consiguiente, la colágena de los tejidos de pacientes mal controlados es inadecuada y más propensa a la destrucción. (15,18,35)

La enfermedad sistémica, está relacionada estrechamente a la disminución de actividad osteoblástica, fundamental para la formación de hueso, y alteraciones osteoclásticas, importante para el recambio óseo, pero también actividad excesiva que conlleva a mayor resorción; se ha observado disminución progresiva de la densidad mineral ósea, mala conectividad trabecular, aumento de la porosidad, niveles bajos de proteínas de la matriz y minerales, interrupción de la formación de cristales de hidroxapatita, así como niveles bajos de fosfatasa alcalina; afectando las propiedades biomecánicas del hueso.<sup>(35,37)</sup>

### 5.5.1 Características clínicas

Además de las características ya mencionadas de periodontitis crónica, en pacientes con DM2, que tienen un pobre o mediano control metabólico, tienen como particularidad la presencia de abscesos múltiples, supuración, movilidad y pérdida dental, la cual conlleva a extrusión del diente afectado o del antagonista y mesialización de los dientes adyacentes al diente perdido Figura 2<sup>(18,49)</sup>



Figura 2 Paciente con diabetes mal controlada, características clínicas<sup>49</sup>



Las principales causas de movilidad dental son la pérdida de hueso alveolar, cambios inflamatorios en el ligamento periodontal y trauma por oclusión.<sup>(15)</sup>

### **Abscesos múltiples**

Los abscesos periodontales son infecciones purulentas localizadas en las regiones gingivales, periodontal o pericoronar. En presencia de periodontitis, un absceso periodontal representa un proceso infeccioso agudo con destrucción activa de tejidos y hueso, los microorganismos prevalentes en estas condiciones son *Prevotella intermedia*, *Fusibacterium nucleatum* y *Porphyromona gingivalis*.

Ocurre un acúmulo localizado de polimorfonucleares en la pared de la bolsa periodontal que liberan enzimas que digieren células y otras estructuras hísticas para formar pus.

La formación de un absceso periodontal puede darse de las siguientes formas:

- Extensión de la infección de una bolsa periodontal profunda a los tejidos periodontales de soporte y presencia del proceso inflamatorio purulento en la pared lateral de la raíz
- Propagación lateral de la inflamación de la superficie interna de una bolsa periodontal hacia el tejido conectivo de la pared de la bolsa. el absceso surge cuando se obtura el drenaje al espacio de la bolsa
- En una bolsa con trayectoria anormal alrededor de la raíz, formando un absceso periodontal en su fondo ciego que no se comunica con la superficie <sup>(15)</sup>

- Eliminación incompleta de cálculo, donde la pared gingival ocluye la entrada de la bolsa y se genera el absceso en la porción incomunicada de la bolsa.<sup>(15)</sup>

El absceso periodontal agudo se presenta con síntomas de dolor pulsátil, irradiado, sensibilidad de la encía a la palpación, movilidad dentaria, linfadenitis, y ocasionalmente fiebre, leucocitosis y malestar general. Un absceso periodontal crónico suele presentarse como una fístula que se abre en la mucosa gingival en alguna parte a lo largo de la raíz.



Figura 3. Presencia de abscesos múltiples en paciente con diabetes mellitus tipo 2 que en la consulta presentaba niveles de glucosa de 487mg/DI<sup>(15)</sup>

Puede haber exudado intermitente y el orificio de la fístula aparece como una abertura puntiforme difícil de detectar, la cual al sondear, revela un trayecto fistuloso en la profundidad del ligamento periodontal; por lo regular es de carácter asintomático, o con ligero dolor persistente, y sensación de elevación del diente.<sup>(15)</sup>



Para el diagnóstico de absceso periodontal se utilizan pruebas de sensibilidad, toma de radiografía y sondaje. Los resultados que se muestran son:

- Positiva a las pruebas de sensibilidad
- Sin presencia de lesión apical
- Presencia de bolsa periodontal <sup>(15)</sup>

Los abscesos periodontales, han sido señalados como la causa principal de extracciones durante la fase de tratamiento periodontal, más aún, en dientes con recidivas de absceso periodontal. Es frecuente que cuando un paciente con DM2 acude a consulta, ya tenga pérdida dental. <sup>(18)</sup>



## **CAPÍTULO 6. TRATAMIENTO PERIODONTAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento odontológico es muy importante evaluar el riesgo individual de cada paciente, considerando:

- El control de la glucemia
- La duración de la enfermedad
- Presencia de complicaciones no orales <sup>(14)</sup>

Para la mayor parte de los procedimientos dentales comunes el tratamiento de los pacientes con DM2 bien controlados, es similar al de personas sanas, ya que el adecuado control metabólico, por medio de medicación, dieta y ejercicio, simula las condiciones normales de las actividades celulares y proceso metabólicos. <sup>(18)</sup>

La respuesta a corto plazo a tratamientos no quirúrgicos en pacientes con diabetes controlada, se considera similar a los controles no diabéticos con tendencias similares en cuanto a mejoría en la profundidad de sondeo, ganancia de inserción y alteraciones de la microbiota subgingival. <sup>(18)</sup>

El tratamiento periodontal indicado en pacientes con DM2, se recomienda sea efectuado en forma paulatina y sesiones cortas, en citas antes o después de los períodos de actividad máxima de la insulina, considerando a los de mayor riesgo los pacientes medicados con insulina y sulfonilureas. <sup>(15)</sup>

Se debe reducir la inflamación gingival mediante el establecimiento de un adecuado protocolo de Fase I, durante dicho protocolo se puede realizar RAR estando el paciente en un 35% de CPP, es en ese momento cuando se realiza la extracción de dientes con mal pronóstico y los tratamientos del sistema de conductos, y para realizar cualquier procedimiento quirúrgico periodontal debe ser con un CPP  $\leq$ 20%. Es importante no realizar más de dos procedimientos por sesión para disminuir al máximo presencia de inflamación



post-operatoria. Se recomienda revisar el control metabólico del paciente antes de iniciar cualquier plan de tratamiento. <sup>(15,18)</sup>

Se ha encontrado que los pacientes con diabetes mal controlada y de larga duración presentan mayor pérdida de inserción e inflamación, así como la pérdida dental. <sup>(14,23)</sup>

## **6.1 Fundamentos biológicos del tratamiento periodontal en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2.**

El tratamiento de la periodontitis está enfocado a la eliminación de la placa supra y subgingival. El resultado clínico depende en gran medida de la destreza del operador para eliminar la placa subgingival y de las aptitudes y motivación del paciente para disgregar la placa supragingival. <sup>(15)</sup>

La higiene en la superficie de la lengua es una forma eficaz de reducir drásticamente el número de bacterias patógenas en cavidad oral, para evitar acúmulo de colonias de microorganismos capaces de exacerbar la susceptibilidad a infecciones. <sup>(16)</sup>

### **6.1.1 Tratamiento no quirúrgico**

También denominada Fase I: El control de placa diario por parte del paciente, bajo instrucciones personalizadas por parte del profesional mediante la instrucción de técnica de cepillado, complementarios como hilo dental y cepillos interproximales y limpiadores de lengua, resulta fundamental durante todas las fases del tratamiento. En este apartado se puede considerar el uso de colutorio, pero no de manera definitiva<sup>(44)</sup>

El colutorio complementario más utilizado durante las dos primeras fases de tratamiento periodontal, es el gluconato de clorhexidina al 0.12%, el cual es un antimicrobiano inhibidor de placa, que actúa sobre bacterias gram



positivas y negativas, además tiene la capacidad de adsorberse a las superficies dentales con una sustantividad hasta por 12 horas.<sup>(18)</sup>

El profesional debe eliminar los nichos ecológicos, es decir, los factores que favorezcan la acumulación de placa dentobacteriana: restauraciones mal ajustadas o desbordantes, lesiones cariosas, dientes con mal pronóstico e indicados para extracción y tratamientos de sistemas de conductos.<sup>(44)</sup>

El raspado y alisado radicular (RAR) en bolsas periodontales mayores a 4 mm es el procedimiento de elección para la eliminación de cálculo subgingival, tejido granulomatoso y placa de las superficies subgingivales.<sup>(44)</sup> Se recomienda realizar el tratamiento por sextantes o cuadrantes y se completa habitualmente en 4 a 6 semanas.<sup>(15)</sup>

Durante este período, se pueden utilizar colutorios de clorhexidina posterior al tratamiento mecánico, para completar la efectividad del mismo. La indicación es: 20ml de gluconato de clorhexidina al 0.12% sin diluir, durante 30 segundos cada 12 horas, media hora después del cepillado dental, durante dos semanas. Se recomienda no ingerir alimentos durante una hora después de su uso.<sup>(18)</sup>

La valoración de la Fase I, se concluye con la reevaluación, que consiste en medir de nuevo la profundidad al sondaje, registrada en la evaluación inicial, se recomienda realizarla de 4 semanas después del RAR.<sup>(15,44)</sup>

Estudios de Michalowicz et al, de tratamiento no quirúrgico en 514 pacientes con DM2 y periodontitis, monitoreando Hba1c antes, durante y después de la primer fase de tratamiento periodontal, así como profundidad de bolsas periodontales, nivel de inserción y presencia de SS, durante 6 meses mostraron cambios favorables periodontales, a pesar de los factores



relacionados a los pacientes como tabaquismo y obesidad; pero sin disminución significativa de Hba1c.<sup>(45)</sup>

### **6.1.2 Tratamiento quirúrgico**

Conforme la bolsa se vuelve más profunda, aumenta la superficie a raspar y aparecen más irregularidades sobre la superficie radicular y se impide la accesibilidad, lo cual dificulta realizar el tratamiento de RAR en bolsas periodontales  $\geq 6$ mm. Es el fundamento principal iniciar el tratamiento quirúrgico, que consiste en desplazar la pared del tejido blando de la bolsa para mejorar la visibilidad y el acceso a la superficie radicular.<sup>(15)</sup>

Los principales objetivos de la fase quirúrgica es el acceder a las superficies que clínicamente no se pueden ver y eliminar los depósitos de cálculo, biopelícula y sus productos, mejorando la reparación del epitelio de unión; esto permite la creación de condiciones que facilitan la higiene al paciente.<sup>(44)</sup>

### **6.1.3 Tratamiento farmacológico**

El uso de antibiótico no es de rutina. Los antibióticos por vía sistémica, administrados después del raspado y alisado radicular, aportan un beneficio terapéutico complementario, especialmente en bolsas profundas y pueden reducir la necesidad de seguir con un tratamiento quirúrgico.<sup>(15)</sup>

La respuesta aumentada a endotoxemia y bacteriemia, las alteraciones en la cicatrización y reparación tisular y la posibilidad de aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con DM2, fundamentan el uso racional de antibióticos como coadyuvante del tratamiento periodontal.<sup>(18,42)</sup>

Se sugiere que los antibióticos sistémicos pueden eliminar las bacterias residuales después del raspado y alisado, disminuyendo de manera favorable la agresión bacteriana al huésped.<sup>(43)</sup>



Las tetraciclinas suprimen la glucosilación de las proteínas y disminuyen la actividad de las metaloproteinasas de la matriz, lo que puede contribuir a mejorar el control metabólico de la diabetes. Estudios como los de Goloub et, al. donde aplica minociclina sistémica en pacientes con diabetes y periodontitis y mostrando reducción de la actividad de la colagenasa gingival en el fluido crevicular. De igual manera se ha reportado esta inhibición de colagenasa, con el uso de fibras de tetraciclina en bolsas periodontales. (23,46,47)

Engebretson et al, demuestra como evidencia preliminar que una dosis sub antimicrobiana (es decir, 20mg dos veces al día) de doxiciclina durante tres meses junto con el RAR, puede mejorar los parámetros clínicos periodontales y los niveles de hemoglobina glucosilada, en comparación con el tratamiento mecánico exclusivo.<sup>(15)</sup>,<sup>(47)</sup>. Se puede pensar que la doxiciclina puede ser útil para el tratamiento de DM2, pudiendo ayudar a disminuir los niveles de AGE's en el sistema circulatorio y que puede inhibir las metaloproteinasas de la matriz <sup>(47,48)</sup>

La doxiciclina, además de ser de amplio espectro y efectivo contra la mayor cantidad de patógenos periodontales, es un potente modulador de la respuesta del hospedero en individuos diagnosticados DM2, inhibiendo la acción de metaloproteinasas y la glicosilación no enzimática de proteínas extracelulares y posiblemente de HbA1c. Sin embargo, por la posibilidad de efectos adversos más severos y prolongados, se sugiere que la medicación sistémica con doxiciclina sea sustituida por el tratamiento local con la misma, terapia que también es efectiva en disminuir los niveles sanguíneos de HbA1c.<sup>(22)</sup>

Al proveer un beneficio terapéutico adicional especialmente en bolsas profundas, los antibióticos sistémicos pueden reducir la necesidad de proseguir con el tratamiento quirúrgico. Los sitios localizados que no responden y la enfermedad recidivante localizada, pueden ser tratados con



antibióticos de liberación local. El desbridamiento mecánico antes de la aplicación de antimicrobianos y el control mecánico de la placa después del tratamiento, son esenciales para el éxito terapéutico. <sup>(18)</sup>

La Fase III del tratamiento periodontal está compuesta de visitas periódicas en las cuales se revisa la historia médica, se refuerzan y evalúan las técnicas de higiene oral, y se valoran los niveles de inserción, inflamación y sangrado gingival.<sup>(44)</sup> La fase de mantenimiento es fundamental para evitar la recidiva de la enfermedad, mantener estables los niveles de inserción y prevenir la pérdida adicional del tejido óseo de soporte y de los dientes de manera eventual.<sup>14</sup>

## **6.2 Resultados del tratamiento periodontal en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2.**

### **6.2.1 Niveles de glucosa**

En pacientes con DM2, el tratamiento periodontal se asocia a una mejoría en el control de la glucemia: un estudio clínico en más de 450 pacientes encontró una disminución en los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) de aproximadamente un 0,4%, después de realizar fase I, y del 0.7% cuando se complementaba con terapia antibiótica, lo que puede ser clínicamente complementario en el manejo sistémico de la diabetes mellitus tipo 2.<sup>(19)</sup> Los resultados del estudio de Engebretson et al, mostraron una reducción media del HbA1c del 0.43%, con terapia sub antimicrobiana de doxiciclina.<sup>(47)</sup>

Teeuw et al, realizó un meta análisis de 5 estudios de intervención fiables donde concluye que el tratamiento periodontal con o sin uso de antibióticos locales o sistémicos conduce a mejora significativa del control glucémico en de pacientes con DM2.<sup>(46)</sup>



Otros autores como Janket et al, en un meta análisis de 10 estudios, han sugerido que el tratamiento periodontal puede mejorar el control glucémico en pacientes con DM2 pero no en Diabetes mellitus tipo 1, así como una mayor efectividad en complementar el tratamiento mecánico con antimicrobianos, al igual que Iwamoto et al. <sup>(46)</sup>

Los hallazgos en el estudio Kiran y col. En 2005, demostraron que en un estudio poblacional de pacientes con DM2 y valores de HbA1c de 6-8%, el tratamiento periodontal favoreció su control glucémico, y disminuyeron valores de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad. <sup>(18,22)</sup>

Los resultados de Barthi et al, demuestran una correlación significativa entre el aumento de adiponectina y la disminución del porcentaje de HbA1c después del tratamiento periodontal complementado con antibióticos locales en pacientes con DM2. <sup>(46)</sup>

### **6.2.2 Características clínicas**

El efecto de la terapia periodontal sobre el control glucémico a menudo se refleja en cambios en los parámetros clínicos de la inflamación periodontal <sup>(42)</sup>

Los procesos básicos de cicatrización son los mismos después de todas las formas de tratamiento periodontal. En el caso de los pacientes con DM2 ocurre de la misma manera siempre y cuando tengan un adecuado control metabólico (se considera un HbA1c menor a 7% en fase I y menor a 6% antes de iniciar fase II) y seguimiento estricto del control de placa. <sup>(15)</sup>



Se recomienda realizar la reevaluación de resultados de la etapa no quirúrgica a los tres meses de finalizada la fase I ya que la cicatrización en este tiempo se encuentra casi completa. Esto nos ayuda a evaluar el estado periodontal y la eficacia del tratamiento comparando el estado inicial. La reevaluación consiste en registrar:

- Índice de placa
- Presencia de sangrado y/o supuración al sondaje
- Presencia de bolsas periodontales
- Pérdida de inserción
- Determinación de movilidad

En general, se acepta que toda mejoría en el nivel de inserción en el sondaje no es resultado de la reinserción del tejido conjuntivo, sino que se debe a la readaptación del epitelio de unión en el fondo de la bolsa.<sup>(15)</sup>

La reducción del sangrado al sondaje de reevaluación puede reflejar la mayor resistencia a la penetración de la sonda en el tejido conjuntivo. En bolsas profundas hay una notable ganancia de inserción al sondaje al resolverse la inflamación <sup>(18)</sup>

Los procesos de cicatrización del tejido periodontal después del tratamiento quirúrgico y no quirúrgico son los siguientes:

Regeneración: es el crecimiento y diferenciación de células nuevas y sustancias intercelulares para formar tejidos o partes nuevas. en el tejido periodontal, el epitelio sustituye al epitelio gingival y el tejido conectivo subyacente y el ligamento periodontal derivan del tejido conectivo, así como el hueso y cemento nuevo por medio de las células indiferenciadas del tejido conectivo que se convierte en osteoblastos y cementoblastos. Al retirar la placa bacteriana, se promueve la capacidad regenerativa innata de los tejidos.

(15)



La reparación solamente restituye la continuidad de la encía marginal enferma y restablece un surco gingival al mismo nivel en la raíz que la base de la bolsa periodontal preexistente y se le conoce también como cicatrización por segunda intención: se detiene la destrucción ósea sin incrementar necesariamente la altura del hueso.

La nueva inserción es la inclusión de fibras nuevas del ligamento periodontal en cemento nuevo y la unión del epitelio gingival a la superficie dentaria que previamente se expuso por la periodontitis. Esta inserción representa una cicatrización simple o reinserción del periodonto pero no una nueva inserción. <sup>(15)</sup>

El resultado final de la cicatrización de una bolsa periodontal depende de la secuencia de los sucesos en el transcurso de las fases de cicatrización. Si el epitelio prolifera a largo de la superficie dentaria antes que otros tejidos lleguen a la zona, el resultado es un epitelio de unión largo. Cuando las células del tejido conectivo gingival son las primeras en poblar la región, las consecuencias son fibras paralelas a la superficie dentaria y remodelación del hueso alveolar, sin inserción en el cemento. Si las células óseas llegan primero, puede haber resorción radicular y anquilosis, y si las células del ligamento periodontal proliferan en sentido coronario se observa neoformación del cemento y ligamento periodontal. <sup>(15)</sup>



### **6.2.3 Extracción de dientes con mal pronóstico**

El bienestar de la dentición no debe arriesgarse intentando rescatar diente con pronóstico poco favorable, ya que no contribuyen a la utilidad global de la dentición, e incluso pueden convertirse una molestia constante para la alimentación diaria del paciente.

La extracción de dientes con mal pronóstico se determina cuando ocurre alguno de los siguientes casos:

- Movilidad que general dolor a la masticación
- Presencia de abscesos que hayan destruido casi en su totalidad el soporte periodontal
- No tiene utilidad en el plan de tratamiento general <sup>(15)</sup>

En el caso de los pacientes con DM2, se aplican los mismos criterios y con mayor énfasis, porque uno de los principales objetivos es retirar o disminuir la probabilidad de eliminar los factores que provoquen una infección o sean retenedores de placa que impidan ser higienizados por el paciente. En caso de programar extracciones dentales, se buscará el reemplazo restaurativo correspondiente. <sup>(18)</sup>



## CONCLUSIONES

La DM2 no causa periodontitis, pero posiblemente altera la respuesta de los tejidos periodontales a factores locales, favorece la pérdida ósea y retrasa la cicatrización, por la ineficacia en la actividad celular por energía insuficiente y exceso de glucosa alrededor, provocando una respuesta lenta ante los procesos de reparación e inmunidad.

La presencia de periodontitis puede afectar el control metabólico del paciente con DM2, ante la respuesta inflamatoria crónica por ser una enfermedad infecciosa progresiva.

Se considera actualmente válida la relación compleja de las dos enfermedades, que al estar presentes sin el tratamiento correspondiente en el paciente se crea un círculo vicioso donde ambas se complican.

Un adecuado control metabólico permite realizar el tratamiento periodontal convencional en pacientes con DM2, ya que tienen una respuesta favorable ante el proceso de cicatrización de los tejidos, cuando se disminuye la carga bacteriana, siempre considerando motivar al paciente para mantener una higiene bucal adecuada.

El tratamiento periodontal adicionado con antibioticoterapia ha tenido resultados favorables en pacientes con DM2, pero eso no sustituye ninguna pauta de las tres fases de tratamiento periodontal.

Es importante demostrar al paciente que su condición sistémica no se dirige directamente a la pérdida dental total, siempre y cuando exista el compromiso y disposición de ambas partes, se puede detener el avance de complicaciones bucales y sistémicas.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Gomis, ***Tratado SED de diabetes mellitus, bases moleculares, clínicas y tratamiento***, ED Médica Panamericana, Madrid 2007.
- 2) Kaur, J. A ***comprehensive review on metabolic syndrome***, Cardiol Res Pract, Vol, 2014 India , 2014
- 3) González, A. ***Consenso mexicano de resistencia a la insulina y síndrome metabólico***, Rev Med Cardio, 10(1), México, 1999
- 4) Lizarzaburu, J. ***Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica***. An Fac Med, 74(4), Perú, 2013.
- 5) Mata-Cases, M. ***Consenso sobre la detección y el manejo de prediabetes. Grupo de trabajo de consensos y guías clínicas de la Sociedad Española de Diabetes***. Aten Primaria 47(7); España, 2015.
- 6) Mattson C. ***Fundamentos de fisiopatología***, 3era Ed, ED Lippincott Williams & Wilkins, México 2011.
- 7) Barzilay, J. ***Resistencia a la insulina, diabetes mellitus e inflamación: su asociación con enfermedad vascular***. Claves de endocrinología, 1(2), Buenos Aires, 2005
- 8) Kumar, V. Robbins ***Patología estructural y funcional***, 8va ed. ED Elsevier, Barcelona, 2010.
- 9) Rosas, J. ***Diabetes Mellitus visión latinoamericana***. Ed Intersistemas, México, 2009.
- 10) Janikiewicz, J. ***Islet  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes. Within the network of toxic lipids***. Biochem Biophys Res Commun, 460. Polonia, 2015
- 11) Lahsen, R. ***Síndrome metabólico y diabetes***. Rev Med Clin Condes, 25(1), Chile, 2014



- 12) Grossman S. ***Fisiopatología: alteraciones de la salud: conceptos básicos***, 9na Ed, ED Lippincott Williams & Wilkins, Estados Unidos, 2014
- 13) Iglesias, R, Barutell, L. ***Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus***, Rev Diabetes Práctica Supl Extr 05 2, 1:24 2014.
- 14) Herrera, J. ***Efectos de la diabetes sobre las enfermedades periodontales***. Av Diabetol, 29(5), Madrid, 2013.
- 15) Newman, M. ***Periodontología clínica de Carranza***, 11va Ed, ED Mc Graw Hill, Estados Unidos, 2014
- 16) Negrato, C. ***Buccal alterations in diabetes mellitus***, Diabetol Metab Syndr. 2(3) Brasil, 2010.
- 17) Botero, J. ***Determinantes de Diagnóstico periodontal***. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral, 3(2); Colombia 2010.
- 18) Lindhe J. ***Periodontología clínica e implantología odontológica***, 5ta ed ED Médica Panamericana, Buenos Aires 2009
- 19) Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración. ***Guía de diagnóstico y tratamiento periodontal***, Madrid, 2012.
- 20) Hasturk, H. ***Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact***. Periodontol 2000, 69, 2015.
- 21) Alvear, S. ***Factores de riesgo para las enfermedades periodontales***, Rev Fac Odontol Univ Antioq, 22(1), Colombia 2010.
- 22) Steffens J. ***Influencia de la enfermedad periodontal en el control metabólico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2: Revisión de la literatura***, Rev Med Chile, 138, Chile, 2010.
- 23) Kumar, M. ***Diabetes and gum disease: the diabolic duo***. Diabetes Metab Syndr, 8(4), India, 2014



- 24)García, C. ***Diabetes and Inflammation: fundamental aspects and clinical implications. Diabetes & metabolism.*** 36(5), Francia, 2010.
- 25)Miranda, ***Obesidad, inflamación y diabetes,*** Gac Med Méx, 144(1), México, 2008.
- 26)León, J. ***Inflamación sistémica de bajo grado y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas, de la evidencia molecular, a la aplicación clínica.*** Cirugía y Cirujanos. México, 2015
- 27)Calle, M. ***Inflammation and type 2 diabetes.*** Diabetes & metabolism, 38(3). Estados Unidos, 2012.
- 28)Sonnenschein, S. ***Local inflammatory reactions in patients with diabetes and periodontitis,*** Periodontol 2000, 69. 2015
- 29)Baynes J, ***Bioquímica médica.*** 2da ed, ED Elsevier Mosby, Madrid, 2006.
- 30)Calderón, J. ***Estrés oxidativo y diabetes mellitus*** REB 32(2); México 2013
- 31)Pérez, R. ***Estrés oxidativo y las complicaciones asociadas a la diabetes.*** Ciencia Nicolaita. 54 México, 2009
- 32)Valdéz, A. ***Estrés oxidativo, diabetes mellitus y enfermedad periodontal, una revision sistemática,*** Rev Esp Cienc Quím Biol. 7(2). México, 2004
- 33)Gugliucci, A. ***Glicación de proteínas: rol protagónico de la hiperglicemia en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus,*** Rev Med Uruguay. 16, Uruguay, 2000
- 34)Bascones, A. ***Diabetes y periodontitis, una relación bidireccional.*** Med Clin Barc,145 (1), Barcelona, 2015.
- 35)Chang, P. ***Inerrelationships of periodontitis and diabetes: A review of current literature.*** J Dent Sci. 7(3), Singapur 2012.



- 36)Rojas, A. ***Advanced glycation and endotelial functions: a link towards vascular complications in diabetes.*** *Life Sci* 76. Chile, 2004
- 37)Chee, B. ***Periodontitis and type II diabetes: a two-way relationship,*** *Int J Evid Based Healthc*, 11, Australia 2013
- 38)Ahmed, N. ***Advanced glycation endproducts, role in pathology of diabetic complications.*** *Diabetes Res Clin Pr*; 67 , Inglaterra, 2005
- 39)Berlanga J. ***Cellular and molecular insights into the wound healing mechanism in diabetes,*** *Bioteconología aplicada*, 27(4), Cuba, 2010.
- 40)Díaz, R. ***Diabetes and periodontal disease: a bidireccional relationship.*** *Medicine and Biology*, 14(1) México, 2007.
- 41)Carrillo, P. ***Supragingival biofilm control and systemic inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus.*** *Braz Oral Res.* 29(1) Brasil 2015.
- 42)Mealey, B. ***Diabetes mellitus and periodontal diseases.*** *J Periodontol.* 77(8), Estados Unidos,2006
- 43)Walters, J. ***Should antibiotics be prescribed to treat chronic periodontitis.*** *Dent Clin N Am* 59, Estados Unidos, 2015
- 44)Faria, ***Efectos de las enfermedades periodontales sobre la diabetes.*** *Av Diabetol.* 29(5), Madrid ,2013.
- 45)Michalowicz, B. ***Factors associated with the clincial response to non surgical periodontal therapy in people with type 2 diabetes mellitus,*** *JADA*, 145(12), Estados Unidos, 2014
- 46)Barthi, P. ***Periodontal treatment with topical antibiotics improves glycemic control in association with elevated serum adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus.*** *Obes Res Clin Prac*, num 7, Tokio, 2013.



- 47) Engebretson, S. ***Sub-antimicrobial doxycycline for periodontitis reduces hemoglobin A1c in subjects with type 2 diabetes: A pilot study.*** Pharmacol Res, 64, Estados Unidos, 2011
- 48) Kuo L. ***Associations between periodontal diseases and systemic diseases: A review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis,*** Public health, 122 Philadelphia, 2008.
- 49) <http://periobasics.com/wp-content/uploads/2013/04/diabetes1.jpg>