



UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ

Relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y el desarrollo de la enfermedad periodontal. Revisión Documental.

Autor(es)

González Adriana 26.800.652

Ortega María Gabriela 25.785.839

Urb. Yuma II, calle N^a 3. Municipio San Diego Teléfono:
(0241)8714240 (master) – Fax: (0241) 8712394



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA

Relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y el desarrollo de la periodontitis. Revisión Documental.

Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para optar al título de
Odontólogo

Autores: Gonzalez Adriana 26.800.652

Ortega María Gabriela 25.785.839

Tutora: Prof. Carolina Fonseca

San Diego, febrero 2023



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



CONSTANCIA DE ACEPTACIÓN DEL TUTOR

Mediante la presente hago constar que he leído el Proyecto, elaborado por los ciudadanos **María Gabriela Ortega y Adriana González**, titulares de la cédula de identidad N° **V. 25.785.839 y 26.800.652**, respectivamente, para optar al grado académico de Odontólogo, cuyo título es **“Relación entre la diabetes mellitus tipo II en el desarrollo de la periodontitis. Revisión Documental”** adscrito a la línea de investigación: **Odontología clínica y correctiva**, y declaro que acepto la tutoría del mencionado Proyecto y de Trabajo de Grado durante su etapa de desarrollo hasta su presentación y evaluación por el jurado evaluador que se designe; según las condiciones del Reglamento de Estudios de la Universidad José Antonio Páez.

En San Diego, a los 17 días del mes de febrero del año dos mil veintitrés.

(Firma autógrafa)
N° de la Cédula de Identidad

7223995

Carolina Fonseca



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



CONSTANCIA DE APROBACIÓN PARA LA PRESENTACIÓN PÚBLICA DEL
TRABAJO DE GRADO

Quien suscribe **Carolina Fonseca**, portadora de la cédula de identidad N° V-7.223.995, en mi carácter de tutor del trabajo de grado presentado por las ciudadanas **María Gabriela Ortega y Adriana González**, portadoras de la cédula de identidad N° 25.785.839 y 26.800.652, titulado "**Implicaciones de la diabetes mellitus tipo II en el desarrollo de la periodontitis. Revisión Documental**", presentado como requisito parcial para optar al título de **Odontólogo**, considero que dicho trabajo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se designe.

En San Diego, a los 12 días del mes de Junio del año dos mil veintitrés

Carolina Fonseca
C.I. 7.223.995.

(Firma autógrafa del tutor)

Nombres y Apellidos

N° de la Cédula de Identidad



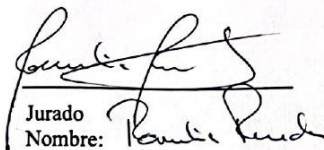
REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



ACTA DE APROBACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO

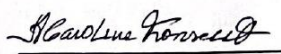
El jurado designado por la Facultad de Ciencias de la Salud, para la evaluación del trabajo de grado titulado “ **RELACIÓN ENTRE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL. REVISIÓN DOCUMENTAL.**”, realizado por las ciudadanas Adriana González y María Ortega, Titulares de la cédula de identidad V-26.800.652 y V-25.785.839, respectivamente. Cursantes de la carrera ODONTOLOGÍA, hace constar que después de analizar su contenido y oír la exposición oral, considera que reúne los méritos suficientes para su **aprobación.**

En San Diego, a los veintisiete días del mes de Junio del año dos mil veintitrés


Jurado
Nombre: Raul Rueda
C.I.: 4458113




Jurado
Nombre: Patricia Rocarisuz
C.I.: 18747807


Tutor Académico:
Nombre:
C.I.: 7223995

INDICE
CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	x
CAPÍTULO I.....	3
1.1 Planteamiento del Problema:	3
1.1.2 Formulación del Problema:	6
1.2 Objetivos de la investigación:	6
1.2.1 Objetivo general:	6
1.2.2. Objetivos específicos.....	6
1.3 Justificación de la investigación	7
CAPÍTULO II.....	9
2.1 Antecedentes	9
2.2 Bases teóricas	13
2.3 Bases Legales	15
2.4 Definición de Términos Básicos	16
CAPITULO III	18
MARCO METODOLÓGICO	18
3.1 Tipo o modalidad de investigación	18
3.2 Nivel de profundidad	18
3.3 Diseño de investigación	19
3.3.1 Métodos y/o técnicas de búsqueda de información y/o datos	19
3.3.2 Instrumentos de recolección de datos	21
3.3.3 Técnicas de análisis de resultados.....	21
CAPITULO IV	
ANÁLISIS CRÍTICO.....	22
CAPITULO V	
CONCLUSIÓN.....	72
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73

LISTA DE CUADROS O TABLAS

CONTENIDO

Cuadro		
Tablas		pp.
1	Tabla 1. Criterios a considerar para definir valores aumentados de glicemia....	39
2	Cuadro 1. Fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2.....	50
3	Tabla 2. Células presentes en cada etapa de la progresión de la enfermedad...	57
4	Cuadro 2. Fisiopatología y patogenia de la Periodontitis.....	58

LISTA DE GRÁFICOS Y FIGURAS

CONTENIDO

Gráfico		
Figura		pp.
1	Imagen 1. Criterios diagnósticos para Diabetes ADA 2020.....	23
2	Imagen 2. Acantosis nigricans en la parte posterior del cuello y axilas.....	24
3	Imagen 3. fibromas laxos o acrocordomas, se observa en la zona lateral del cuello.....	25
4	Imagen 4. Escleredema diabeticorum.....	26
5	Figura 1. Efectos de estimulación de insulina en el tejido adiposo sano e hipertrófico.....	32
6	Figura 2. Vías de señalización que se ven afectadas en la resistencia a la insulina y mecanismos que llevan a la disfunción de la célula beta.....	33
7	Figura 3. A: profundidad de sondaje de la bolsa periodontal B: sangrado gingival. C: Supuración. D: compromiso de bifurcación.....	44
8	Imagen 5. Descripción general de los criterios utilizados para la estadificación y clasificación según la descripción de la nueva clasificación de 2018.....	45
9	Imagen 6. Tipos de factores de riesgo en la Periodontitis.....	46
10	Imagen 7. Etapas de la formación de biofilm dental.....	47
11	Figura 4. Los mecanismos antiinflamatorios y proinflamatorios de Mφs en la periodontitis inducida por infección bacteriana.....	55
12	Imagen 7. Plausibilidad biológica de la diabetes.....	63
13	Imagen 8. Relación entre diabetes y enfermedad periodontal.....	71



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



Relación entre la diabetes mellitus tipo II y el desarrollo de la periodontitis: Revisión Documental.

Autores: Ortega María Gabriela 25.785.839
Gonzalez Adriana 26.800.652

Tutora: Prof. Carolina Fonseca

RESUMEN

Introducción: La periodontitis está fuertemente vinculada a enfermedades sistémicas, especialmente con la diabetes mellitus tipo II, es por ello, que se buscó profundizar en la medicina periodontal con la presente investigación. **Objetivo:** analizar la relación entre la diabetes mellitus tipo II y el desarrollo de la enfermedad periodontal. **Metodología:** la presente investigación está basada en una investigación de tipo documental, recaudando información de fuentes primarias. Asimismo, se manejó una muestra donde se evaluaron y eligieron 24 artículos a través del diagrama de flujo PRISMA. **Resultados:** Específicamente, siendo la plausibilidad biológica entre la periodontitis y la diabetes, un proceso inflamatorio sistémico elevado, dando como resultado, la entrada de organismos periodontales y de sus factores de virulencia en la circulación del organismo, mientras que los vínculos plausibles de la diabetes sobre la periodontitis, es la interacción que existe entre los AGE- RAGE y las vías medidas por el estrés oxidativo. **Conclusiones:** La periodontitis no es únicamente una complicación secundaria de la diabetes mellitus tipo II, al contrario, existe una comorbilidad en ambas enfermedades, existiendo una asociación bidireccional debido a que ambas enfermedades se caracterizan por desencadenar procesos inflamatorios, consecuente a una gran producción de citoquinas proinflamatorias que afectan a los tejidos, cuyo efectos podrían promover el desarrollo y/o la propagación de otra patología.

Palabras clave: fisiopatología de la diabetes, diabetes y enfermedad periodontal, fisiopatología de la periodontitis, patógenos periodontales, manifestaciones de la diabetes sobre el periodonto, diabetes mellitus tipo 2.



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



Relación entre la diabetes mellitus tipo II en el desarrollo de la periodontitis: Revisión Documental.

Autores: Ortega María Gabriela 25.785.839
Gonzalez Adriana 26.800.652

Tutora: Prof. Carolina Fonseca

RESUMEN

Background: Periodontitis is strongly linked to systemic diseases, especially type II diabetes mellitus, which is why we sought to deepen periodontal medicine with this research. **Purpose:** to analyze the relationship between type II diabetes mellitus and the development of periodontal disease. **Methodology:** the present investigation is based on a documentary type investigation, collecting information from primary sources. Likewise, a sample was managed where 24 articles were evaluated and chosen through the PRISMA flowchart. **Results:** Specifically, the biological plausibility between periodontitis and diabetes being a high systemic inflammatory process, resulting in the entry of periodontal organisms and their virulence factors into the body's circulation, while the plausible links of diabetes on periodontitis, it is the interaction that exists between the AGERAGE and the pathways due to oxidative stress. **Conclusions:** Periodontitis is not only a secondary complication of type II diabetes mellitus, but there is comorbidity in both diseases, with a bidirectional association because both diseases are characterized by triggering inflammatory processes, resulting from a large production of cytokines pro-inflammatory that progress to the tissues, whose effects could promote the development and/or spread of another pathology.

Keywords: pathophysiology of diabetes, diabetes and periodontal disease, pathophysiology of periodontitis, periodontal pathogens, manifestations of diabetes on the periodontium, type 2 diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo de investigación documental se enfoca en las implicaciones de la diabetes mellitus tipo II en la periodontitis ya descritos en las literaturas. Por ende, se considera a los pacientes que padecen de diabetes mellitus tipo II con mayor susceptibilidad prevalencia, gravedad y tasa de progresión de la periodontitis en comparación con individuos normoglucémicos, es decir, este tipo de pacientes poseen mayor riesgo de perder piezas dentales debido a la asociación entre ambas enfermedades inflamatorias. Por consiguiente, se tiene como propósito general analizar la relación de la diabetes mellitus tipo II y el desarrollo de la periodontitis.

Asimismo, teniendo en cuenta la evidencia que relacionan la hiperglucemia y su papel en diferentes vías que resultan en un aumento de la inflamación, estrés oxidativo y apoptosis, se vincula sus efectos sobre el tejido de soporte. Existiendo una influencia de la diabetes mellitus sobre la salud bucodental y, por lo tanto, esto requiere un conocimiento y dominio de todos los odontólogos y especialistas, ya que el desconocimiento de dicho tema puede generar complicaciones en el paciente.

De este modo, fue oportuno revisar la evidencia científica sobre la interrelación entre ambas afecciones, de modo que, en el presente proyecto de investigación se llevó a cabo la siguiente estructura.

Capítulo I, se presenta el problema, se planteó y formulo la problemática referida a las implicaciones de la diabetes mellitus tipo II en las patologías periodontales; para lo cual se determinaron los objetivos, justificación, alcance y limitaciones de la investigación.

Capítulo II, se desarrolló el marco teórico, presentando los antecedentes que brindan un aporte relevante al estudio, las bases teóricas referentes los diferentes factores que afectan los tejidos periodontales durante el proceso de inflamación que conllevan a la destrucción del tejido periodontal debido al estado de hiperglicemia prolongada, las bases legales y los términos básicos de investigación.

Capitulo III, el marco metodológico, se basó en una investigación de tipo documental y diseño descriptivo. Siendo la técnica de búsqueda de información y/o datos la recolección de artículos científicos relacionados a la investigación publicados los últimos 5 años a partir de bases de datos como PubMed, Lilacs, Scielo y DOAJ.

Capítulo IV, Se presentaron los resultados obtenidos para dar respuesta a los objetivos establecidos a partir de diferentes artículos para analizar las implicaciones de la diabetes mellitus tipo II en las patologías periodontales. Por último, capítulo V, las conclusiones y del estudio.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del Problema:

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria causada por una infección en los tejidos que sostienen las piezas dentarias o periodonto. Varios factores ambientales e inherentes al huésped, como su genética y comportamiento, contribuyen al desarrollo de la enfermedad, determinando que su desarrollo tenga un progreso rápido o lento, con períodos estables o en actividad en los distintos sitios periodontales(1).

El periodonto de protección, representado por la encía, limita con la pieza dentaria un espacio virtual, el surco gingival, cuyo fondo posee una línea de células epiteliales que componen el epitelio de unión. Dicha estructura controla la constante presencia de la flora microbiana de tal nicho ecológico(1). El periodonto de inserción, ligamento periodontal y hueso alveolar soportan al diente en su alveolo.

Es importante mencionar que en el surco gingival existe una flora compatible con salud. Debido a la interacción constante con las bacterias, las células inmunes, presentes en el periodonto, participan en el mantenimiento de un equilibrio saludable. Así permiten mantener una reciprocidad dinámica y sinérgica, lo que evita que el huésped desarrolle enfermedad. Los neutrófilos, esenciales para el mantenimiento de

la salud periodontal(2), son el tipo de leucocitos predominantes en el surco gingival, en el que forman una muralla contra la biopelícula y bloquean la invasión bacteriana.

Si la presencia de la biopelícula persiste y se altera cualitativamente y cuantitativamente, interrumpe la homeostasis. Así da lugar a la respuesta específica o adaptativa comprobada a través de la aparición de inmunoglobulinas específicas para determinados gérmenes en el líquido crevicular(1). La complejización de la biopelícula, conduce a una respuesta que desorganiza y destruye el epitelio de unión, permitiendo la invasión de los microorganismos y sus productos.

Esto ocasiona una bacteremia transitoria que lleva, además, a elevación de la concentración de citoquinas proinflamatorias del tipo IL-1 β y TNF- α a nivel plasmático tanto como proteína C reactiva, interleucina 6, fibrinógeno, responsables de la destrucción tisular que favorece una inflamación sistémica comprobada por la presencia de en respuesta a la invasión de bacterias y sus productos a la circulación general(2,3).

Por otra parte, la Diabetes mellitus es un desorden de tipo endocrino-metabólico de múltiple etiología, caracterizada por una hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, que resulta de defectos en la secreción y/o acción de la insulina(4). La glucosa es la principal fuente de energía celular obtenida de los carbohidratos de la dieta. La insulina, regula el metabolismo de carbohidratos y grasas del organismo a nivel de los tejidos. Así permite que las

células del hígado, músculo y tejido graso, puedan asimilar la glucosa de la sangre y almacenarla como glucógeno en hígado y en músculo(5).

Según la American Diabetes Association, la diabetes tipo 2 (DM2) se debe a la pérdida progresiva de la secreción de insulina de las células β , con frecuencia en el fondo de la resistencia a la insulina(6). La diabetes mellitus constituye uno de los principales problemas de salud en el mundo. Es la séptima causa de muerte en el mundo occidental; y se estima que la prevalencia de periodontitis en pacientes con diabetes es dos, o incluso tres, veces más alta que en una población por lo demás sana(7).

Al respecto, Fajardo et al., concuerdan en que la diabetes mellitus ocasiona una respuesta inflamatoria agudizada ante la presencia de bacterias patógenas en la encía, altera la capacidad de resolución de la inflamación y la de reparación posterior, lo que acelera la destrucción de los tejidos de soporte periodontales. Tal parece que, todo este proceso está mediado por los receptores de la superficie celular para los AGE (producidos por la hiperglucemia) y que se expresa en el periodonto de los individuos con diabetes(8).

Atendiendo a estas consideraciones, dado que la salud bucal es un componente de la salud general del paciente, este estudio tiene por objetivo determinar la relación de las implicaciones diabéticas a nivel bucal y como estas hacen más susceptible a los pacientes que la padecen a desarrollar patologías periodontales, con la finalidad de

ampliar e impartir conocimiento al respecto basándose en bibliografías previamente actualizadas y aceptadas.

1.1.2 Formulación del Problema:

Partiendo de los supuestos anteriores, la diabetes mellitus es una enfermedad con una alarmante prevalencia en el mundo y que conlleva diferentes efectos adversos, las cuales tienen un efecto a nivel bucal, por lo tanto, se plantea la siguiente interrogante ¿Cómo se encuentra relacionada la Diabetes Mellitus tipo II en el desarrollo de la periodontitis?

1.2 Objetivos de la investigación:

1.2.1 Objetivo general:

Analizar la relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y el desarrollo de la periodontitis.

1.2.2. Objetivos específicos

1. Examinar la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo II.
2. Explicar la fisiopatología y patogénesis de la periodontitis.
3. Determinar la relación entre la diabetes mellitus y la periodontitis.

1.3 Justificación de la investigación

En algunos estudios realizados examinaron los niveles de β -glucuronidasa e interleucina -8 en el líquido crevicular gingival de pacientes con periodontitis con y sin diabetes mellitus tipo 2 y señalaron que una respuesta local inadecuada por PMN (la incapacidad de neutrófilos de migrar a través del revestimiento epitelial por alteración en su capacidad de adherencia o no poder desgranularse) en el sitio serían la explicación de tal alteración (9). La diabetes mellitus aumenta las probabilidades de aparición, progresión y la gravedad de la periodontitis (10, 11, 12).

La DM2 se asocia a un estado inflamatorio crónico localizado en la cavidad oral, particularmente en el surco gingival, donde se halla la adherencia epitelial, que puede destruirse por presencia de bacterias orales y/o la respuesta inflamatoria generada por el huésped. Esto se traduce en un aumento de moléculas que actúan como mediadores pro-inflamatorios a nivel de los tejidos de soporte orales y a nivel sistémico. Esta inflamación crónica produce daño tisular en los tejidos de sostén de las piezas dentarias y, si no son tratadas a tiempo, evoluciona hasta perderlas (5).

Por otra parte, cabe mencionar que en el ámbito social la investigación tiene gran importancia debido a que tanto la enfermedad periodontal como la diabetes son

desórdenes inflamatorios crónicos que tienen un gran impacto sobre la salud de millones de personas en todo el mundo, pues ocasionan discapacidad social y funcional. En este sentido, es preciso recabar información científica que permita conocer las manifestaciones periodontales en el paciente diabético y aumentar el conocimiento entre profesionales de salud y público general acerca de las implicaciones periodontales de la diabetes.

De igual manera, metodológicamente es preciso destacar la utilidad de la recolección de datos para la investigación, la cual podrá servir como referente para futuros estudios llevados a cabo en la Universidad José Antonio Páez y en otros entes académicos que quisieran enfocarse en los ámbitos de Periodoncia, fomentando la formación académica del futuro profesional de la Odontología sobre la atención al paciente diabético.

Finalmente, a nivel académico la investigación busca crear consciencia entre estudiantes y odontólogos sobre las implicaciones existentes de la diabetes mellitus tipo 2 sobre las patologías periodontales, de acuerdo con revisiones bibliográficas, buscando ampliar e impartir conocimiento sobre su repercusión en la cavidad bucal y sus consecuencias.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Para apoyar el presente proyecto de investigación se estudiaron diferentes publicaciones de artículos originales relacionados a casos clínicos vinculados a dicho proyecto. Los cuales se encuentran ordenados cronológicamente desde la publicación más reciente a la más antigua. Sin embargo, luego de una exhaustiva búsqueda, se notifica la ausencia de una publicación a nivel local vinculado a las implicaciones de la diabetes mellitus con las patologías periodontales.

Garcia et al. (2022) publicaron una investigación cuyo objetivo fue la asociación entre la periodontitis y la diabetes mellitus según la ubicación geográfica. Para lograrlo, se evaluaron las condiciones periodontales y los estados diabéticos de todos los pacientes que acudieron a la Clínica de Medicina Bucal en dos años académicos. Se comparó la prevalencia de diabetes entre 715 casos de periodontitis con la prevalencia entre 834 pacientes control sin periodontitis. Las razones de probabilidad (OR) se calcularon mediante análisis de regresión logística, ajustando por edad, sexo, nivel educativo y condición de fumador. Obteniendo como resultado que la prevalencia global de diabetes mellitus para

todos los pacientes fue del 3,10%. Los pacientes con periodontitis tenían una prevalencia de diabetes significativamente mayor con un 5,73 % en comparación con los sujetos de control sin periodontitis, cuya prevalencia de diabetes se registró en un 0,84 % ($P < 0,001$). Se observó una asociación significativa entre la periodontitis y la diabetes, con un OR sin ajustar de 7,19. Después del análisis de regresión logística para controlar las variables de confusión, se encontró que el OR ajustado era 3,05 (intervalo de confianza del 95 % = 1,27 a 7,31; $P = 0,012$)(13).

Febres et al. (2022) publicaron una investigación con el objetivo de demostrar que la enfermedad periodontal (EPO) es un importante factor de riesgo para inducir y agravar prediabetes y diabetes tipo 2 (DM2). Se evaluaron 1.410 personas de 30 a 79 años, (prediabetes: 387 y DM2: 192). Como resultado se obtuvo: encías sanas (ES): 34,7%, enfermedad periodontal (EPO): 65,3% integrada, por: gingivitis: 54,6% y periodontitis (PO): 10,6%. La EPO, especialmente la PO, aumento significativamente las 16 comorbilidades estudiadas; incrementó 5 veces DM2, y en frecuencia de pacientes diabéticos, fue el segundo factor más importante con 31,3%, después de historia familiar de diabetes (HFDM) con 45,7%; la HFDM con PO subió a 68,5% y con encías sanas (ES) bajó a 29,8%. La PO en DM2 aumentó PCRus en 35,7% y promovió disfunción diastólica, de 56,6% en ES a 70,2% en PO, generó comorbilidades en prediabetes y DM2, con incremento del riesgo(14).

Quadri et al. (2020) publicaron una investigación cuyo objetivo fue realizar un informe actual donde se evaluó la asociación entre diabetes tipo II no controlada y estado periodontal de una muestra de la población adulta de Arabia Saudita. Para ello, se llevó a cabo un estudio de casos. Los casos fueron adultos diagnosticados con periodontitis (pérdida de inserción clínica ≥ 1 mm) y los controles fueron pacientes del mismo centro dental sin ajuste de condiciones de las encías que coincidiera con la edad, el sexo y la ubicación. La diabetes se registró utilizando lecturas de HbA1c. Las demás condiciones de salud, incluidas la hipertensión, la epilepsia, la bronquitis, los trastornos de la tiroides y la artritis, se obtuvieron de los registros médicos. Datos sobre el uso de tabaco y productos relacionados (fumar, khat/qat, sheesha, shammah) se recolectaron utilizando un cuestionario de autopercepción. Frecuencias, porcentajes, p-values, odds crudas y ajustadas. Se calcularon las razones (OR) con intervalos de confianza del 95 %. Obteniendo como resultado que la DM2 no controlada es un predictor importante de periodontitis entre los adultos de Arabia Saudita, y tenían probabilidades casi tres veces mayores (OR: 2,779; IC del 95 %: 1,425–5,419; p=0,003) de ser diagnosticado con periodontitis en contraste con los no diabéticos(15).

Rocha et al. (2019) publicaron un artículo cuyo objetivo fue comparar las concentraciones de proteínas carbonilada y la capacidad antioxidante total (CAT) en el líquido crevicular gingival de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) con periodontitis crónica (PC), sujetos con periodontitis crónicas y sujetos con gingivitis

(G). Por medio de un estudio transversal en sujetos de ambos sexos formando tres grupos: DM2 + PC, PC y G. Pacientes con DM2 con PC \leq 1.6 años fueron incluidos. Se evaluaron parámetros clínicos y periodontales. Los marcadores de estrés oxidativo (OxS) fueron determinados por colorimetría y cuantificados mediante espectrofotometría. Se utilizaron los tests ANOVA/Kruskal Wallis para observar las diferencias entre los grupos y se analizaron las correlaciones con el test Pearson/Spearman. Como resultado se obtuvo que el grupo DM2 + PC mostró un incremento significativo en edad, masa corporal y glucosa en comparación con los grupos CP y G. La profundidad de la bolsa (PD), pérdida de inserción, sangrado e índice gingival fueron mayores en el grupo DM2 + PC en comparación con los grupos PC y G ($p < 0,001$). No se encontraron diferencias entre los grupos en CAT. El grupo de la DM2 + PC mostró mayores concentraciones de proteínas carboniladas en comparación con el grupo G ($p = 0,03$). PD correlacionó directamente con el LDL en el grupo DM2 + PC ($p = 0,04$) (16).

Por otro lado Leal et al. (2018) publicaron una investigación cuyo objetivo fue caracterizar las enfermedades periodontales crónicas en pacientes diabéticos. Por medio de la realización de un estudio transversal sobre la epidemiología de las enfermedades periodontales crónicas en pacientes diabéticos, del Consultorio Médico Popular Colinas. Para ello, se estudió muestra constituida por 52 pacientes y se utilizó el Índice Periodontal de Russell, conforme a la Organización Mundial de la Salud (OMS); revisado para determinar la prevalencia y gravedad de la enferme-

dad periodontal. Y como resultado, se obtuvo en el grupo de 41 a 60 años predominó 40,4% de pacientes con periodontitis. El sexo masculino fue el más afectado por la enfermedad periodontal crónica, con 51,9%. Tanto la gingivitis como la periodontitis se presentaron en su forma leve con mayor frecuencia, con el 57,9%(17).

Por consiguiente, los presentes artículos mencionados evidencian la relación existente entre los pacientes que padecen de diabetes mellitus sobre las patologías periodontales por medio de los resultados obtenidos en los diferentes casos clínicos estudiados, los cuales vinculan el gran porcentaje de pacientes con diabetes mellitus que padecen patologías periodontales, siendo la más común la periodontitis.

2.2 Bases teóricas

Los pacientes diabéticos tienen mayor tendencia a padecer enfermedades periodontales debido al constante estado de hiperglucemia, favoreciendo procesos inflamatorios y apoptóticos. Tal como lo indica López y Alvares (2019) los pacientes diabéticos son más propensos a la inflamación e infecciones porque presentan alteraciones en la estabilidad del colágeno, microangiopatías, reducción de la quimiotaxis y fagocitosis, incremento de la producción de *metaloproteinasas* (*MMP*) y muerte intracelular de neutrófilos, lo cual favorece la persistencia

bacteriana en el surco gingivodentario, generando un microambiente anaerobio que permite el crecimiento de las bacterias periodontalmente patógenas(18).

La vulnerabilidad del tejido periodontal debido a la diabetes mellitus afecta a nivel bioquímico, vascular e inmune, pues dicha enfermedad altera el perfil de citoquinas proinflamatorias e incremento de diferentes proteínas inflamatorias de macrófagos, tal como lo expresa Lima y col (2021) las quimioquinas como *MIP-2* (proteína inflamatoria de macrófagos) y *MCP-1* (proteína inflamatoria de macrófagos), los niveles de citoquinas proinflamatorias como *IFN-gamma*, *IL-1B*, *IL-6* y la *PGE2*, aumentan en pacientes con diabetes y periodontitis. El *TNF-alfa* podría estar relacionado con la prolongación de la respuesta inmune frente al biofilm en pacientes diabéticos, favoreciendo el desarrollo de la periodontitis(19).

Por otro lado, la inflamación y destrucción del tejido periodontal está estrechamente relacionada al constante estado de hiperglicemia, donde se da origen a los productos finales de glicanos (*AGEs*) que afectan las propiedades mecánicas del tejido, alteran las funciones fisiológicas y su unión a receptores de superficie RAGE induciendo cascadas de señalización.

Los efectos crónicos de la hiperglucemia involucran la glicosilación enzimática de proteínas y lípidos, lo que conduce a la formación de *AGEs*. Los *AGE* también pueden interactuar con los receptores *TLR2*, *TLR4* y *TLR9* en el tejido gingival de pacientes con periodontitis y diabetes. Estos receptores, concretamente *TLR4*,

también están implicados en respuestas proinflamatorias. Cuando los *AGEs* se unen a sus receptores *RAGE*, aumenta aún más la inflamación y el estrés oxidativo, empeorando la función reparadora de tejidos y aumentando la destrucción del tejido periodontal(19).

2.3 Bases Legales

En la terminología jurídica, la expresión “derecho de autor” se utiliza para describir los derechos de los creadores sobre sus obras literarias y artísticas. La protección del derecho de autor existe desde que la obra es creada de una forma fijada. El derecho de autor sobre una obra creada se convierte inmediatamente en propiedad del autor que creó dicha obra. Sólo el autor o aquellos cuyos derechos derivan del autor pueden reclamar propiedad. Al respecto, la ley de sobre el derecho de autor establece que:

Artículo 1.- Las disposiciones de esta Ley protegen los derechos de los autores sobre todas las obras del ingenio de carácter creador, ya sean de índole literaria, científica o artística, cualquiera sea su género, forma de expresión, mérito o destino.

Artículo 19.- En caso de que una determinada obra sea publicada o divulgada por persona distinta a su autor, éste tiene el derecho de ser reconocido como tal, determinando que la obra lleve las indicaciones correspondientes.

Partiendo de los supuestos anteriores, la siguiente investigación al ser del tipo documental reconoce y comprende la importancia de la relación personal existente entre el autor y su obra, dejando asentado el compromiso de respetar la información y datos que sean extraídos de los artículos originales como fuentes de investigación primaria, a través del uso de las citas de referencias consultadas, es decir, no se realizará plagio ni copia de información de dichas fuentes.

2.4 Definición de Términos Básicos

Apoptótico: Hace referencia a la “apoptosis” que es un tipo de muerte celular. En este caso se refiere al proceso en la diabetes mellitus, por el cual células β son atacadas por células inmunes autoreactivas que terminan por destruirlas e inducir la enfermedad.

Biopelícula: Bacterias o comunidades bacterianas unidas o fijadas a una superficie en un medio ambiente acuático, embebidas en una matriz o glicocáliz.

Celulas β : Estas producen insulina, se encuentran en el páncreas dentro de “islotes”. En la diabetes tipo II su alteración produce defectos en la secreción de insulina (entre otros).

Etiopatogenia: Origen o causa del desarrollo de una enfermedad; de la periodontitis en relación con la diabetes, en este caso.

Flora microbiana: Se refiere a los microorganismos presentes en el surco gingival, bien sea de forma fisiología (equilibrada) o patológica (desequilibrada).

Líquido Crevicular: Es un fluido que contiene sustancias derivadas del suero, leucocitos, células del periodonto y bacterias orales, importante para la defensa antimicrobiana del periodonto.

TNF alfa: Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Es una citoquina que producen varias células del sistema inmune, principalmente macrófagos y monocitos.

PMN: Leucocitos Polimorfonucleares. Estas son células granulares que liberan enzimas y otros químicos como mecanismo de defensa.

TLR: Los TLR son una familia de proteínas transmembranarias de tipo I, responsables del reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, de pathogen-associated molecular patterns), y expresados por un amplio espectro de agentes infecciosos.

Surco Gingival: Es el espacio natural (fisiológico) que se encuentra entre la superficie del diente y la encía.

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 Tipo o modalidad de investigación

Para determinar las implicaciones de la diabetes mellitus tipo II en las patologías periodontales se realizó la siguiente investigación de tipo documental, entendiéndose por investigación documental una variante de la investigación científica, cuyo objetivo fundamental es el análisis de diferentes fenómenos de la realidad a través de la indagación exhaustiva, sistemática y rigurosa, utilizando técnicas muy precisas de la documentación existente, que directa o indirectamente aporte la información atinente al fenómeno que estudiamos(20).

3.2 Nivel de la investigación

La presente investigación buscó ampliar y profundizar el tema planteado. En relación a su nivel se fundamenta en una investigación descriptiva, ya que su objetivo es la descripción, con mayor precisión de las características de un determinado individuo,

situaciones o grupos, con o sin especificación de hipótesis iniciales acerca de las naturaliza de tales característica.

3.3 Diseño de investigación

El plan general a seguir por el investigador para el desarrollo de la presente investigación conllevó a que el diseño de la misma sea documental. Siendo la investigación documental, un proceso basado en la búsqueda, recuperación, análisis, crítica e interpretación de datos secundarios. Como en toda investigación, el propósito de este diseño es el aporte de nuevos conocimientos(21).

3.3.1 Métodos y/o técnicas de búsqueda de información y/o datos

Para la búsqueda de fuentes de información se recurrió a Google y su extensión Google Académico; también se indagó en bases de datos como PubMed, Lilacs, Scielo, DOAJ. Haciendo un seguimiento, localización y consiguiente adquisición de los artículos originales publicados en revistas periódicas especializadas en el área odontológica.

Para la localización de los artículos se emplearon descriptores o palabras clave, tanto en inglés como en español, tales como: fisiopatología de la diabetes, diabetes y enfermedad periodontal, fisiopatología de la periodontitis, patógenos periodontales, manifestaciones de la diabetes sobre el periodonto, diabetes mellitus tipo 2.

En una primera búsqueda, los resultados obtenidos empleando las palabras clave mencionadas arrojaron un total de 326 publicaciones variadas que se corresponderían con la población de artículos posiblemente relacionados a esta investigación.

En virtud de que el total de publicaciones mencionadas no necesariamente son fuentes confiables de información y/o no contienen la información de interés para el logro de los objetivos propuesto del presente proyecto en particular, se procedió a emplear unos criterios de inclusión/exclusión para la selección de las publicaciones que fueron útiles para la ejecución del trabajo de grado. En tal sentido esta selección de artículos se correspondió con la muestra. Aplicando los criterios de inclusión/exclusión que a continuación se mencionan, se obtuvo un total de 24 artículos seleccionados.

Criterios de inclusión: Se consideró artículos de investigación originales y completos publicados en revistas especializadas, arbitradas e indexadas en las bases de datos más conocidas especializadas en el área de salud como PubMed, Scielo, entre otras; trabajos de grado inéditos y de investigación primaria, artículos relacionados con la pregunta de investigación y los objetivos a lograr, escritos en español o inglés; publicados en los últimos 5 años.

Criterios de exclusión: se excluyeron publicaciones incompletas, solo resúmenes, memorias de congresos, libros, artículos divulgativos, trabajos de grado de revisión;

trabajos no articulados con la pregunta de investigación, trabajos cuyo idioma no sean inglés o español; y aquellos publicados hace más de 5 años.

3.3.2 Instrumentos de recolección de datos

Para la presente investigación se empleó el uso de la ficha bibliográfica o electrónica como instrumentos de recolección de datos, siendo esta la herramienta por excelencia utilizada en investigaciones de tipo documental.

3.3.3 Técnicas de análisis de resultados

Por otra parte, para la presente investigación se extrajo información descriptiva acorde a los objetivos específicos de la misma; se organizó sistemáticamente los artículos que respondan a los objetivos de acuerdo al orden especificado y se vació la información en tablas. Además, se asoció artículos sobre las implicaciones de la diabetes mellitus en el periodonto.

CAPÍTULO IV

ANÁLISIS CRÍTICO

Al finalizar la recolección de la información, a través del diagrama de flujo PRISMA, se procedió a la presentación y análisis de los resultados obtenidos para evaluar la relación entre la diabetes mellitus tipo II y el desarrollo de la periodontitis en los últimos cinco años; de esta forma, se obtuvieron 326 resultados, de los cuales se seleccionaron 41 por título, se excluyeron 11 posterior a la lectura del abstract e introducción y 6 después de la lectura del texto completo. Finalmente, se incluyeron 24 artículos. Se obtuvo en atención a los objetivos propuestos inicialmente en la investigación los siguientes resultados:

Fisiopatología de la DM2

En el cuadro 1 se puede observar los resultados obtenidos acerca de la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo II, durante los últimos 5 años. La DM2, también conocida como diabetes mellitus no insulino dependiente o diabetes del adulto, es una enfermedad crónica degenerativa que puede controlarse, sin embargo, esta enfermedad metabólica se ha convertido en un problema de salud pública, debido a que se estima una población de 462 millones de personas con dicha enfermedad a nivel global, es decir, el 6, 28% de la población mundial padece de diabetes mellitus tipo II (22) y constituye alrededor del 90-95% de todos los casos de diabetes. Este tipo de diabetes se caracteriza por

dos anomalías principales relacionadas con la insulina: la resistencia a la insulina y la disfunción de las células β .(23)

De acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (ADA siglas en inglés), la diabetes puede ser diagnosticada según los valores de glucosa en el plasma.

El criterio para el diagnóstico de la diabetes consiste en los niveles de glucosa en sangre por encima de los valores normales, siendo estos $\geq 6,5\%$ de HbA1C, una glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), glucosa en plasma ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) y glucosa plasmática causal ≥ 200 mg/dl (11,1 mol). Por otro lado, la ADA propone una categoría de prediabetes a aquellos pacientes que presentan niveles de HbA1c de 5,7 a 6,4 %. (24)

Prueba diagnóstica	Valores
Glucosa en ayunas (no haber tenido ingesta calórica en 8 horas antes de la prueba)	≥ 126 mg/dL
Glucosa posprandial a las 2 horas, luego de test tolerancia oral a la glucosa (con un carga de 75 g de glucosa disuelta en agua)	≥ 200 mg/dL
Hemoglobina glucosilada (A1C)	$\geq 6.5\%$

Imagen 1. Criterios diagnósticos para Diabetes ADA 2020.

Los factores de riesgo de la DMT2 pueden ser pueden ser genéticos, ambientales y metabólicos que al estar interrelacionados contribuyen al desarrollo de la enfermedad.

En otras palabras, los antecedentes familiares de diabetes mellitus, la edad, la obesidad, el elevado consumo de comidas hipercalóricas y la inactividad física identifican a los individuos con mayor riesgo.(25)

La resistencia a la insulina ocurre cuando el exceso de glucosa en sangre reduce la capacidad de las células de absorber y utilizar el azúcar en sangre para obtener energía. Esto aumenta el riesgo de desarrollar prediabetes y, finalmente, diabetes tipo 2. Debido a que la concentración de glucosa depende del equilibrio entre la producción hepática de glucosa y su utilización, y ya que la insulina es la principal hormona que regula estos procesos, la concentración elevada de glucosa o de insulina en ayuno indica resistencia a la insulina. (25)

La resistencia a la insulina también puede conllevar a problemas de salud como acantosis nigricans, la cual implica la formación de manchas oscuras en la ingle, las axilas y la parte posterior del cuello; y puede empeorar los síntomas del Síndrome de Ovarios Poliquísticos, que pueden incluir ciclos menstruales irregulares, infertilidad y períodos que causan dolor. (25)



Imagen 2. Acantosis nigricans en la parte posterior del cuello y axilas. **Fuente:** google.

Por otro lado, los acrocordones , son la consecuencia de la hiperproliferación de queratinocitos que genera la hiperglucemia y el incremento de los niveles de insulina. Por último, el escleredema diabeticorum, que afecta a los hombres, y es causado por la hiperinsulinemia que aumenta la producción de colágeno, dando como resultado el engrosamiento de la piel por exceso de mucopolisacáridos ácidos en la dermis, que afectan el cuello, tronco y miembros superiores. (26)



Imagen 3. fibromas laxos o acrocordomas, se observa en la zona lateral del cuello. **Fuente:** google



Imagen 4. Escleredema diabeticorum. Paciente con diabetes tipo 2, se observa en el dorso y en la nuca el engrosamiento y el eritema difuso de la piel. **Fuente:** artículo Manifestaciones dermatológicas de la diabetes: clasificación y diagnóstico. De la revista Iatreia.

Resistencia a la insulina

La insulina es una hormona polipeptídica constituida por dos cadenas denominadas A y B de 21 y 30 aminoácidos respectivamente, producida y secretada por las células β de los islotes pancreáticos, la cual ejerce un efecto pleotrópico.(27)

La acción de la hormona es mediada por un receptor de membrana (IR por siglas en inglés). En el dominio extracelular se encuentran los sitios de unión a la insulina y en el dominio citoplasmático radica la actividad de tirosina quinasa. Cuando IR se une a la insulina se promueve la autofosforilación del receptor y la fosforilación de substratos específicos de IR (IRS por sus siglas en inglés), de los cuales 2 son los más

importantes IRS1 e IRS2, iniciándose fundamentalmente 2 redes de señalización, a saber: la vía del fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K por sus siglas en inglés)/Akt también conocida como proteínquinasa B (PKB por sus siglas en inglés), la cual es responsable de la mayoría de los efectos metabólicos de la insulina y está conectado exclusivamente a IRS y la vía de Raf/Ras/MEK/MAPK (proteína quinasa activado por mitógeno también conocida como quinasa regulada por señales extracelulares, ERK por sus siglas en inglés) la cual parte de ambos IRS y proteínas Shc (proteínas adaptadoras con dominios de homología Src 2) y está relacionada con la regulación de la expresión genética y con la cooperación de PI3K en el control del crecimiento (mitogénesis) y diferenciación celular.

Las alteraciones más comunes que condicionan resistencia a la insulina son: disminución en la cantidad y/o en la actividad catalítica de IR, un aumento en el estado de fosforilación en serina/treonina de IR y/o IRS, aumento de la actividad enzimática de fosfatasas de tirosinas fosforiladas, fundamentalmente PTP 1B, las cuales actúan defosforilando e inactivando IR e IRS, disminución de la actividad de quinasa de PI3K y Akt/PKB y defectos en la expresión y/o función del GLUT4. Las alteraciones antes descritas condicionan que los tejidos adiposo y muscular capten menos glucosa y se produzca disfunción metabólica en los mismos. Un aspecto fundamental de la resistencia a la insulina lo constituye la fosforilación de los IRS en restos de serina y treonina con lo cual se disminuye su fosforilación en tirosina y en

consecuencia se reduce su interacción con PI3K, esto a su vez condiciona que se reduzca la fosforilación y consecuente activación de Akt/PKB. Además se ha reportado que la fosforilación de los IRS en restos de serina y treonina aumenta la velocidad de su degradación. Varios agentes tales como: citoquinas pro-inflamatorias, ácidos grasos saturados, algunos aminoácidos, endotelina 1, angiotensina II y el hiperinsulinismo estimulan la actividad de varias quinasas, tales como: varias isoformas de PKC, quinasa N terminal (JNK por sus siglas en inglés), mTOR, proteína quinasa ribosomal de 70 KDa S6 (p70 KDa S6K por sus siglas en inglés), proteína quinasa A (PKA por sus siglas en inglés) y MAPK las cuales fosforilan en restos de serina y treonina a los IRS. Las alteraciones antes descritas son suficientes para condicionar intolerancia a la glucosa, la cual puede progresar hasta DM2, especialmente si las células β pancreáticas son incapaces de producir una hiperinsulinemia compensatoria. Por otro lado, el incremento en el metabolismo de ácidos grasos saturados condiciona un aumento en la producción de ceramidas (ácido graso unido a esfingosina), las cuales estimulan la actividad de la PP2A y ésta última desfosforila varias proteínas, entre las mismas destaca Akt/PKB, la cual se inactiva interfiriendo en una de las vías de señalización de la insulina. (27)

Obesidad y diabetes

Por su parte, a nivel del tejido adiposo, en periodo posprandial, sucede la oxidación de glucosa, proceso catabólico que busca obtener adenosín-3-fosfato; en paralelo se

produce glucogenogénesis. El remanente de glucosa es invertido en lipogénesis, obteniendo ácidos grasos que son procesados para formar triglicéridos que son enviados al torrente sanguíneo ligados a lipoproteínas de muy baja densidad nacientes (VLDL naciente), estas interactúan con lipoproteínas de alta densidad (HDL) que permiten la transformación de las VLDL nacientes en VLDL maduras aportándoles colesterol esterificado. Cuando las VLDL maduras alcanzan el tejido adiposo, los triglicéridos que estaban ligados a estas lipoproteínas son hidrolizados, por acción de la lipoproteínlipasa, en glicerol, que retorna al hígado, y ácidos grasos, que ingresan a los adipocitos, reesterificándose una vez más en triglicéridos.

Cuando un adipocito alcanza el límite de hipertrofia por exceso de triglicéridos y ácidos grasos sucede el reclutamiento de preadipocitos, este proceso es dependiente de la disponibilidad de células precursoras de adipocitos (CPA). Si bien el proceso de recambio adipocitario es un fenómeno fisiológico, pues con el pasar de los años los adipocitos adoptan fenotipo proinflamatorio y generan insulinoresistencia, en el caso de pacientes con exceso de tejido adiposo, los adipocitos están constantemente sometidos a límites de hipertrofia e hiperplasia y en constante estímulo insulínico para almacenar triglicéridos. Esto último induce desplazamiento de los organelos celulares por parte de las vacuolas de triglicéridos, lo que a su vez afecta directamente la funcionalidad celular, por cuanto, y como mecanismo de protección, la célula se

vuelve insulinoresistente e hipersensible a hormonas contrainsulínicas; el efecto es un vaciado parcial de ácidos grasos y glicerol en el torrente sanguíneo.

Esto se vuelve un círculo vicioso cuyo clímax son adipocitos que saturan su capacidad de almacenamiento, liberan citocinas inflamatorias que atraen macrófagos y producen factor de necrosis tumoral, induciendo un estado de insulinoresistencia permanente en los adipocitos. Las células β -pancreáticas, frente al aumento de ácidos grasos y glucosa en sangre, secretan mayores cantidades de insulina como fenómeno compensatorio, respuesta que con el tiempo conduce a desdiferenciación y apoptosis de las células β -pancreáticas, exacerbando la hiperglucemia, lo que conduce a DM.

(28)

Lipotoxicidad

El incremento de ácidos grasos produce lipotoxicidad mediante la formación de ceramidas, que se encargan de activar mecanismos de muerte celular en estas células mediante la liberación del citocromo C de la mitocondria, que activa las caspasas responsables de la apoptosis de las células β . (29)

Se ha demostrado que el aumento anormal de la masa tisular adiposa y el tamaño de los adipocitos se correlacionan con la vascularización patológica, la hipoxia, la fibrosis y la inflamación mediada por macrófagos. Una dieta alta en grasas y obesidad pueden activar la translocasa 2 de nucleótidos de adenina estimulada por FFA (

ANT2), una proteína mitocondrial interna que produce hipoxia adipocito y desencadena el factor de transcripción factor inducible por hipoxia-1 α (HIF-1 α). Esto culmina en la disfunción e inflamación del tejido adiposo. Los adipocitos hipertrofiados, así como las células inmunes residentes en el tejido adiposo, contribuyen a aumentar los niveles circulantes de las citocinas proinflamatorias. Este aumento en las moléculas proinflamatorias circulantes, junto con un aumento en las emisiones locales de citocinas como TNF e IL-1 β e IL-6 facilita la aparición de un estado crónico de inflamación sistémica de bajo grado, también conocida como inflamación metabólica. Este estado inflamatorio crónico se considera una parte clave en la patogénesis de RI y DM2. Los efectos de estimulación de insulina en el tejido adiposo sano e hipertrófico se muestran en Figura 1. (30)

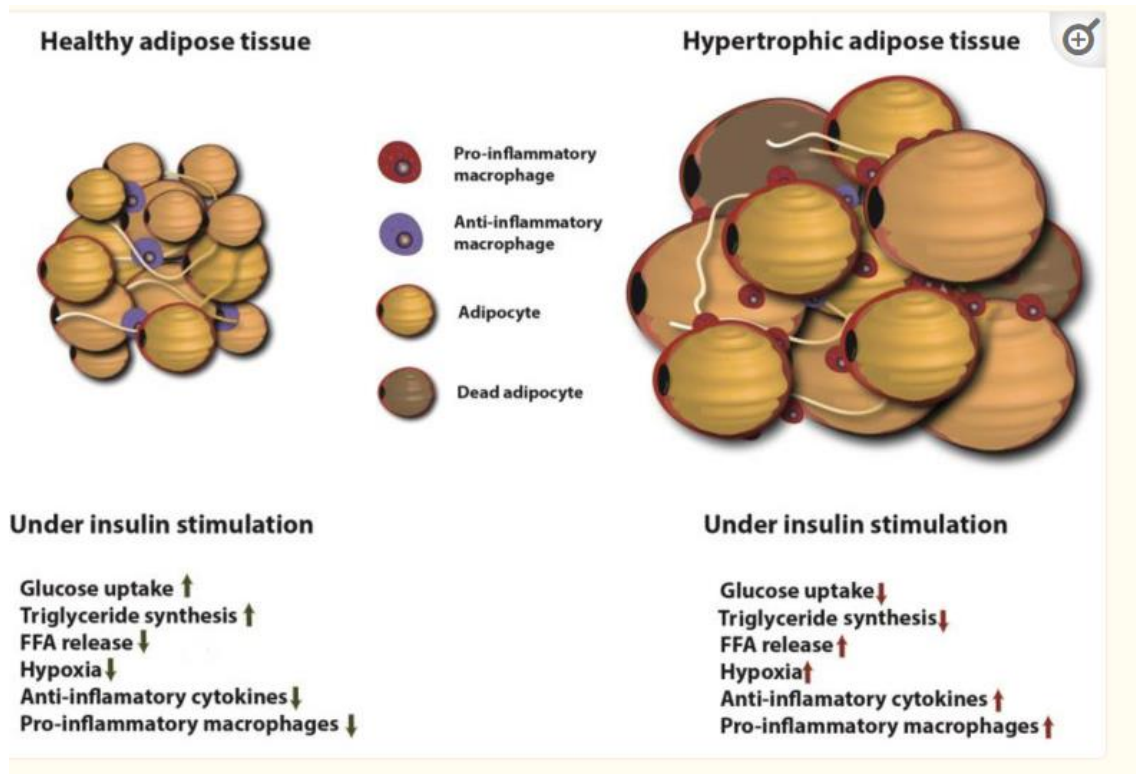


Figura 1. Efectos de estimulación de insulina en el tejido adiposo sano e hipertrófico.
Fuente: Galicia-Garcia et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus.

En los últimos 20 años fue descrita una hormona producida por los adipocitos y otros tejidos denominada “resistina”, esta ha sido asociada a insulinorresistencia y pone de manifiesto la relación de la OBD y la DM2. (28)

Daño inducido por leptina y resistina

El incremento de leptina tiene la capacidad de inducir apoptosis en las células β dado que inhibe la síntesis de insulina, incrementa reacciones de tipo inflamatorias y

genera estrés oxidativo. La resistina es otra molécula liberada desde el tejido adiposo que posee la capacidad de generar aumento de citocinas como la IL-6 y TNF al activar el NFκB, su contraposición, la adiponectina es un agente antiinflamatorio que mediante supresión de fosforilación de IκB produce inactivación de NFκB. En general, la pérdida en el equilibrio en la concentración local y sistémica de citocinas deletéreas y elementos protectores de la función de las células β conlleva a la muerte celular de estas. (29)

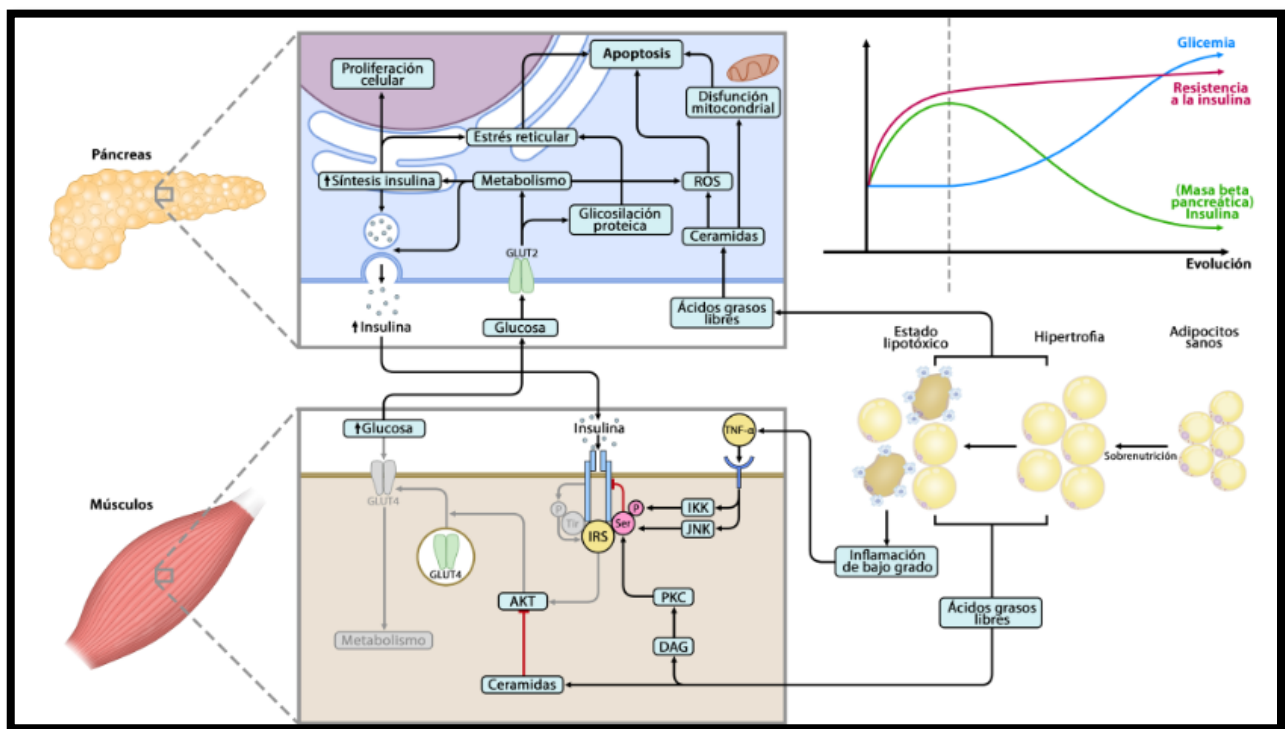


Figura 2. Vías de señalización que se ven afectadas en la resistencia a la insulina y mecanismos que llevan a la disfunción de la célula beta. **Fuente:** Jerez et al. Fisiopatología y alteraciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 2.

Glucotoxicidad e hiperglicemia

Por otra parte, la glucotoxicidad está asociada sobre todo a la hiperglicemia de carácter postprandial y es consecuencia de un aumento en la entrada de glucosa vía GLUT-2 a las células β . Este exceso de glucosa intracelular produce una disminución en la síntesis y secreción de insulina reduciendo las posibilidades de hiperinsulinemia compensatoria, al aumentar la glicosilación de proteínas como las del retículo endoplásmico y la producción de radicales libres de oxígeno que generan un efecto de autoxidación de la glucosa. (29)

El aumento en la entrada de glucosa vía GLUT-2 a las células beta pancreáticas produce aumento en la glicosilación de proteínas del RE y producción de radicales libres generando un efecto de autoxidación de la glucosa que daña a la célula beta pancreática.

Cuando el cuerpo no logra compensar la mala interacción de la insulina con su receptor, se aprecian los efectos de hipoinsulinemia, como son la disminución de la internalización de la glucosa a las células y la activación de la gluconeogénesis y la glucogenólisis, secundario a estos mecanismos se genera un aumento en los niveles de glucemia plasmática.

Definimos valores aumentados de glicemia cuando en ayuno supera los 100 mg/dL o los 140 mg/dL postprandial, sin embargo, para el diagnóstico de diabetes, estos

valores deben generar un impacto clínico en el riesgo cardiovascular, lo que se conseguirá a valores más altos, en base a esto definiremos DM como la presencia de uno o más de los siguientes criterios:

1) glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L), en dos ocasiones diferentes.
2) síntomas de DM más una glucemia aleatoria ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L).
3) glucosa plasmática 2 horas posteriores a la ingesta de 75 g de glucosa oral ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L).
4) hemoglobina A1c $> 6.5\%$, en un laboratorio estandarizado. (vista fisiop)

tabla 1. Criterios a considerar para definir valores aumentados de glicemia. **Fuente:** Elaboración propia.

El exceso de glucosa a nivel plasmático se filtra por vía renal, en donde se reabsorbe gracias a la función tubular, sin embargo, cuando se supera la capacidad reabsorbida, la glucosa restante se eliminará por la orina (glucosuria) y junto con ella se generará por gradiente osmótico una pérdida de agua, generando volúmenes de orina más abundantes (poliuria), esto impactará en una disminución de la volemia y un aumento de la osmolaridad plasmática, lo que generará una activación de los osmorreceptores, gatillando el mecanismo de la sed (polidipsia). El balance calórico negativo, que resulta de la glucosuria y el catabolismo tisular por pérdida del eje insulina/glucagón en estadios más avanzados conduce a un aumento del apetito y la ingesta de alimentos (polifagia).(31)

Cuando se genera hiperglucemia crónica, los órganos que no requieren insulina para la captación de glucosa ven incrementada su ruta metabólica, la vía del sorbitol. La presencia de sorbitol; caracterizado por no difundir fácilmente a través de las membranas celulares; genera un efecto osmótico detonando edema celular. En esta vía la glucosa es reducida irreversiblemente a sorbitol por la aldosa reductasa para lo que requiere como coenzima a NADPH. El sorbitol es transformado en fructosa por la sorbitol deshidrogenasa formando NADH. La disminución de la concentración de NADPH en el organismo imposibilita el actuar de la enzima óxido nítrico sintasa, lo que disminuye la generación de óxido nítrico, la actividad de la glutatión reductasa (se afecta la capacidad celular de

regenerar los niveles de glutatión reducido el cual es un importante antioxidante intracelular) y la catalasa lo que lleva a la deficiencia de los sistemas antioxidantes (32).

La acumulación de fructosa genera un acoplamiento entre la glucólisis y la vía del sorbitol, lo que lleva a la acumulación de intermediarios de la glucólisis capaces de glicar proteínas y generar estrés oxidativo, a aumento de la relación NADH/NAD⁺, a la inhibición de G3PDH llevando a la acumulación de glucosa 3 fosfato. La glicación es un proceso donde hay una modificación de proteínas inducida por carbohidratos formando productos de glicación avanzada conocidos como AGEs. (32)**La hiperglicemia mantenida lleva a la formación de AGEs.**

Los AGEs se pueden acumular en las histonas de las células pancreáticas produciendo efectos dañinos en la proliferación celular y expresión génica lo que lleva a un desgaste de los islotes. Estos mecanismos explicarían las complicaciones microvasculares que produce la hiperglucemia que se relacionan con el daño al endotelio y el músculo liso de la microvasculatura. Este tipo de complicaciones emergen por influencias genéticas, trastornos metabólicos y hemodinámicos que llevan al engrosamiento de las membranas basales de los capilares, angiopatía oclusiva, hipoxia y daño del tejido.

El RAGE es el receptor para los AGEs, a él se pueden unir múltiples ligandos ya que reconoce estructuras tridimensionales, está expresado en la mayoría de los tejidos. La interacción AGE-RAGE induce la activación de NF-KB a través de varias vías de señalización. Esto genera el paso de NF-KB del citoplasma al núcleo donde favorece la expresión de moléculas de adhesión vascular. Además, también actúa como un mecanismo de retroalimentación positiva para la expresión de más RAGEs. Esto deriva, en el tejido conectivo a la expresión de colágeno, a la proliferación de células musculares lisas, quimiotaxis y en la expresión de moléculas proinflamatorias, protrombóticas y estrés oxidativo mediante la activación de la NADPH oxidasa aumentando las especies reactivas de oxígeno. Se ve facilitada la adhesión de monocitos y la migración hacia el espacio subendotelial y su diferenciación en macrófagos.

Los niveles altos de glucosa y el estrés oxidativo aumentan las interacciones AGE-RAGE, alterando la señalización celular, promoviendo la expresión génica y mejorando el reclutamiento de leucocitos y la liberación de moléculas proinflamatorias y de adhesión. AGE genera ROS estimulando la actividad oxidasa de NADPH, reduciendo la actividad de eNOS y la producción endotelial de prostaciclina. Además, se activa NF- kB mediador clave de la respuesta inflamatoria.(33)

Los AGEs aumentan la expresión de receptores de LDL oxidadas en estos, lo que resulta en una mayor transformación a células espumosas que se acumulan formando estrías grasas en la pared de los vasos. El aumento de los AGEs afecta al colágeno tisular, lleva a lesiones microvasculares y aumenta la permeabilidad vascular. El aumento de la vía del sorbitol aumenta el estrés oxidativo en los nervios periféricos que aumenta el paso de lípidos que conduce a isquemia e hipoxia de estos. (29)

Cuadro 1. Fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2.

Autores	Año	Título	Fisiopatología
Banday M, Sameer A, Nissar S. (23)	2020	Pathophysiology of diabetes: An overview.	Diabetes mellitus is a chronic heterogeneous metabolic disorder with complex pathogenesis. It is characterized by elevated blood glucose levels or hyperglycemia, which results from abnormalities in either insulin secretion or insulin action or both. Hyperglycemia manifests in various forms with a varied presentation and results in carbohydrate, fat, and protein metabolic dysfunctions. Long-term hyperglycemia often leads to various microvascular and macrovascular diabetic complications, which are mainly responsible for diabetes-associated morbidity and mortality.
Flores D.	2020	Resistencia a la insulina. Estudio,	La resistencia a la insulina es una

(25)		diagnóstico y tratamiento.	patología multifactorial, ya que, se puede desarrollar como consecuencia de obesidad, dislipidemia, hiperglicemia, hipertensión arterial, entre otras, lo que termina comprometiendo el metabolismo del cuerpo humano. Es uno de los predictores para el desarrollo a futuro de la diabetes mellitus tipo 2.
Gonzalez F. (27)	2018	Resistencia a la insulina. Academia Biomédica Digital.	La resistencia a la insulina es el resultado de que las células que normalmente responden a la hormona dejan de hacerlo. adecuadamente.
Richard R. et al. (28)	2021	Aspectos generales sobre la diabetes: fisiopatología y tratamiento	La insulinoresistencia es el factor determinante para la progresión hacia diabetes mellitus tipo 2, en calidad de respuesta del tejido adiposo frente a altos niveles de ácidos grasos libres (lipotoxicidad), consecuencia de la obesidad, obligando al páncreas a secretar grandes cantidades de insulina, que con el tiempo compromete su funcionalidad.
Jerez et al. (29)	2022	Fisiopatología y alteraciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 2: revisión de literatura	Las elevadas concentraciones de glucosa por largos periodos de tiempo inducen cambios metabólicos importantes que conllevan a alteraciones generalizadas en el organismo acompañadas de un daño progresivo a largo plazo en diferentes órganos destacando complicaciones específicas como la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética, de igual manera, los pacientes con diabetes presentan a su vez un incremento en el desarrollo de enfermedad ateroscleróticas, enfermedad arterial periférica y cerebrovascular, todos elementos que generan un efecto deletéreo en la calidad de vida de la persona que lo padece.

García-García (30)	2020	Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus.	Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), one of the most common metabolic disorders, is caused by a combination of two primary factors: defective insulin secretion by pancreatic β -cells and the inability of insulin-sensitive tissues to respond appropriately to insulin. Because insulin release and activity are essential processes for glucose homeostasis, the molecular mechanisms involved in the synthesis and release of insulin, as well as in its detection are tightly regulated. Defects in any of the mechanisms involved in these processes can lead to a metabolic imbalance responsible for the development of the disease.
Chatterjee S. et al. (31)	2020	Type 2 diabetes	Type 2 diabetes accounts for more than 90% of patients with diabetes and leads to microvascular and macrovascular complications that cause profound psychological and physical distress to both patients and carers and put a huge burden on health-care systems.
Giri B. et al. (32)		Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity.	Hyperglycemia can induce oxidative stress, upsurge polyol pathway, activate protein kinase C (PKC), enhance hexosamine biosynthetic pathway (HBP), promote the formation of advanced glycation end-products (AGEs) and finally alters gene expressions. Prolonged hyperglycemic condition leads to severe diabetic condition by damaging the pancreatic β -cell and inducing insulin resistance.

Carvajal C. (33)		Productos finales de glicación (AGEs) y la nefropatía diabética	<p>Los productos finales de glicación (AGEs) son un grupo heterogéneo de moléculas generadas por medio de reacciones no enzimáticas de glicación y de oxidación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. La formación aumentada de AGEs ocurre en condiciones tales como la diabetes mellitus y el envejecimiento. AGEs median sus efectos a través de tres mecanismos principales: 1) entrecruzamiento con proteínas de la matriz extracelular, afectando las propiedades mecánicas de los tejidos, 2) entrecruzamiento con proteínas intracelulares alterando sus funciones fisiológicas y 3) unión a sus receptores de superficie RAGE para inducir múltiples cascadas de señales intracelulares.</p>
---------------------	--	---	---

Fisiopatología y patogénesis de la Periodontitis

Se denomina periodontitis a la afección periodontal cuando ha progresado más allá de la gingivitis en un estado de enfermedad inflamatoria crónica, destructiva e irreversible. Las bacterias pueden penetrar más profundamente en los tejidos y el periodoncio circundante. Esto desencadena una respuesta del huésped en un intento de defenderse contra las bacterias invasoras. Sin embargo, durante el proceso de protección contra las bacterias, Las defensas del huésped también conducen a la destrucción del periodoncio. La periodontitis conduce a la pérdida de unión del periodoncio, que posteriormente progresa a pérdida ósea alveolar, lo que podría provocar la pérdida del diente afectado.(34)

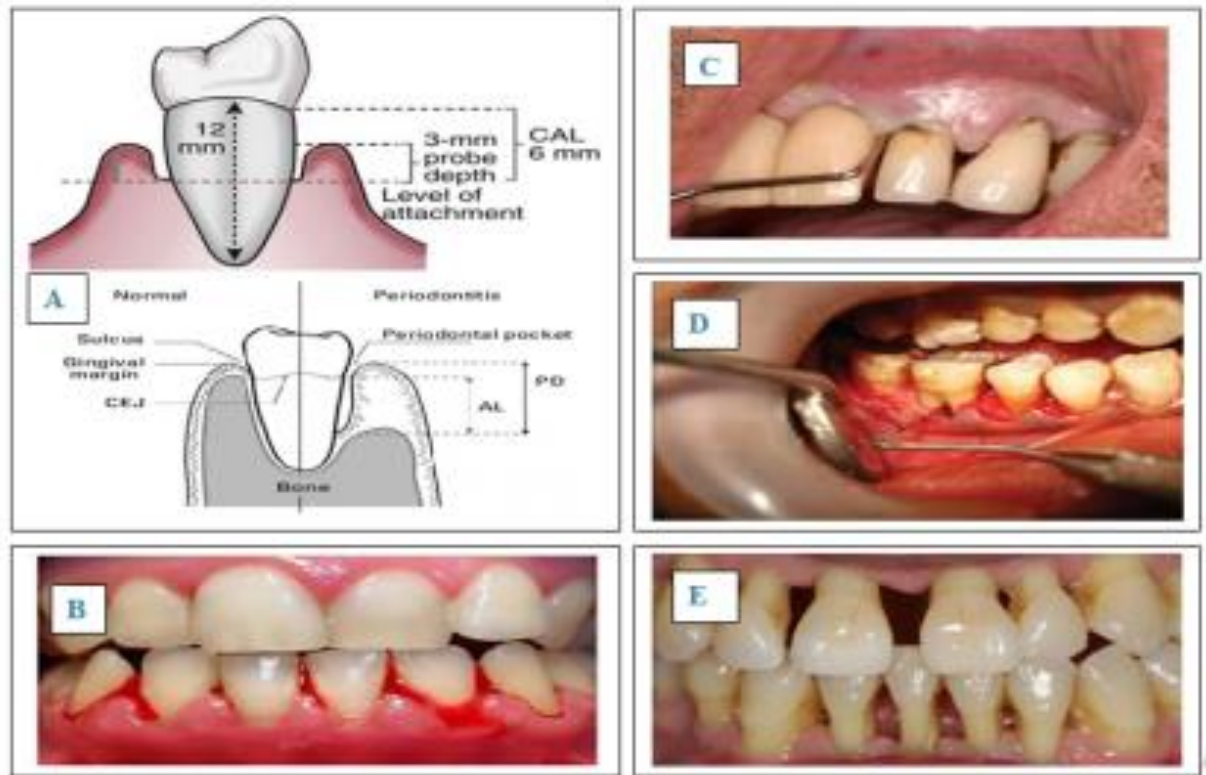


Figura 3. A: profundidad de sondaje de la bolsa periodontal. B: sangrado gingival. C: Supuración. D: compromiso de bifurcación. E: Movilidad de diente. **Fuente:** Pragatti Dubey, Neelam Mittal. Periodontal diseases- A brief review.

En 2018, se renovó la clasificación de las enfermedades periodontales. La nueva clasificación (Caton et al., 2018) identifica tres diferentes formas de periodontitis basadas en el conocimiento actual sobre la fisiopatología de las enfermedades: (a) periodontitis necrosante, (b) periodontitis como manifestación de enfermedad

sistémica y (c) peri- odontitis, incluyendo la última forma los previamente reconocidos subtipos de periodontitis "crónica" y "agresiva". (35)

Staging		Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
CAL (mm) at T0	Primary criteria	1-2	3-4	≥5	
BL (Xray: % of root length) at T0		<15	15-33	≥33	≥33
N of missing teeth at T0		No tooth loss		≤4	≥5
Max. PPD (mm) at T0	Secondary criteria	≤4	4-5	≥6	
Furcation degree at T0			Class II or III	Class II or III	Class II or III
Extent		<30% localized or ≥30% generalized, molar/incisor pattern			
Grading		Grade A	Grade B	Grade C	
Bone loss/age index (%/y)	Primary criteria	<0.25	0.25-1.0	>1.0	
Smoking	Secondary criteria	Non-smoker	Smoker <10 cigarettes/day	Smoker ≥10 cigarettes/day	
Diabetes mellitus		Normoglycemic	HbA1c <7%	HbA1c ≥7%	

Imagen 5. Descripción general de los criterios utilizados para la estadificación y clasificación según la descripción de la nueva clasificación de 2018 (Caton et al., 2018, Papapanou et al., 2018). **Fuente:** graetz et al. Comparison of periodontitis patients' classification in the 2018 versus 1999 classification.

El conocimiento actual de la fisiopatología de las enfermedades periodontales implica la identificación de bacterias clave en la biopelícula, la respuesta inmunitaria del huésped (incluidos los factores genéticos) y los factores de estrés ambientales.(36)

Hay dos tipos de factores de riesgo en caso de enfermedad periodontal, de los cuales una es modificable y otra es no modificable. Fumar cigarrillos es uno de los principales factores de riesgo modificables para la enfermedad periodontal crónica.

La enfermedad sistémica más prevalente es la diabetes mellitus, la cual predispone a la periodontitis. En el paciente diabético, la prevalencia de la periodontitis ocurre más fácilmente en comparación con otros pacientes inmunocomprometidos. El estrés también es otra consideración como inmunosupresión y la gingivitis ulcerosa necrosante se produce principalmente debido a estrés. Hay muchos factores de riesgo asociados con esta enfermedad como se muestra en la imagen 6.(37)

Modifiable risk factor	Non-modifiable risk factor
Microorganisms (specific pathogen)	Osteoporosis
Smoking	Some hematological disorders
Poorly controlled diabetes mellitus	History of periodontitis
Stress	Age
Poor self-care	Gender
Untreated human immunodeficiency virus or acquired immunodeficiency syndrome	Race
Oral effects of some metabolism	Genetic disorders
Local factors	Bone level
Obesity	Drug-induced disorders
Improper diet	Some host response
Chronic inflammation	Bone levels
Some host responses	Normal hormonal variations (e.g. pregnancy)

Imagen 6. Tipos de factores de riesgo en la Periodontitis. **Fuente:** Dubey P, Mittal N. Periodontal diseases- A brief review.

La periodontitis y la gingivitis se inician principalmente con la placa dental. El desequilibrio entre estos microbios forma una "unidad patógena" en caso de enfermedad periodontal crónica. La progresión de la biopelícula microbiana depende de los cambios ecológicos disbióticos en subproductos funestos y enzimas que resultan en la degradación del tejido periodontal. Las biopelículas microbianas son una especie de matriz fijada con colonias de diferentes especies microbianas, que se pegan entre sí en la superficie del diente. Hay siete etapas de formación de biopelículas de placa que se dan como se muestra en la imagen 7. (37)

No.	Stages	Features
1	Pellicle formation	Occurs by adsorption of Host and bacterial molecules, salivary glycoprotein on tooth surface.
2	Transport	Occurs via natural salivary flow, transport of bacteria such as Neisseria, Streptococcus sanguis, S. oralis, S. mitis and Actinomyces to the pellicle occurs.
3	Long range interactions	This stage leads to reversible adhesion with Vander Wall's and electrostatic forces between microbial cell surface and the pellicle.
4	Short range interactions	This stage leads to irreversible interaction between microbial cell surface and pellicle.
5	Co-aggregation	Increased micro flora diversity due to co-adhesion of new microbes over already attached microbes.
6	Multiplications	Multiplication of adhered bacteria on tooth surface lead to severity of periodontal disease.
7	Detachments	Detachment of colonies to the new site for confluent growth.

Imagen 7. Etapas de la formación de biofilm dental. **Fuente:** Pragatti Dubey, Neelam Mittal. Periodontal diseases- A brief review.

Page y Shroeder describieron por primera vez la histopatología de enfermedades periodontales. Hay cuatro etapas distintas de la progresión de la enfermedad, y cada etapa tiene en cuenta las apariencias clínicas e histopatológicas de los tejidos.(34)

Es importante tener en cuenta que la evidencia disponible en ese momento consistía en gran parte de biopsias de adolescentes animales y humanos. Su descripción, basada en este material, actualmente se considera que no es plenamente aplicable a la situación adulta normal. (38)

La *lesión inicial* está marcado por una placa que produce cambios vasculares y formación de huecos intercelulares que conduce a mayores cantidades de fluidos griviculares gingivales (GCF). Las moléculas de adhesión atraen neutrófilos polimorfonucleares al sitio de la lesión. Los linfocitos T alteran específicamente los fibroblastos del área afectada. Clínicamente, esta etapa de la lesión es benigna.

A medida que se desarrolla el enrojecimiento en el sitio, se conoce como el *lesión temprana*. Los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) se infiltran en el área y eliminan los fibroblastos que están experimentando apoptosis. La infiltración también provoca una descomposición de la fibra de colágeno que conduce a una mayor cantidad de espacio para los infiltrados. Hay una degradación de la matriz marginal del tejido conectivo.

La *lesión establecida* está predominada por la agregación de leucocitos y las células B, ya sean células plasmáticas o linfocitos, que inician la transformación del sitio cambiando tanto el epitelio de unión como el epitelio sulcular en el epitelio de bolsillo. El epitelio de bolsillo es extremadamente permeable y vulnerable. Clínicamente, esto se manifiesta como sangrado suave al sondaje de los tejidos gingivales.

La etapa final, conocida como *lesión avanzada*, es una transición a la periodontitis. La lesión avanzada es creada por la migración de la biopelícula a la bolsa, que proporciona un nicho ideal para que proliferen las bacterias anaerobias. Hay una pérdida irreversible de unión y pérdida ósea que se puede ver histológica y clínicamente. La pérdida de fibras gingivales y la pérdida del hueso alveolar son las características de esta etapa. Esta lesión está altamente influenciada por los factores microbianos mismos y puede causar varios cambios dependiendo del huésped y el organismo.(34)

Page & Schroeder	Células importantes
Lesión inicial	Polimorfonucleares

Lesión temprana	Macrófagos
Lesión establecida y avanzada	Linfocitos T y B

Tabla 2. Células presentes en cada etapa de la progresión de la enfermedad. **Fuente:** Creación propia.

La infección comienza con la colonización y el crecimiento de un pequeño grupo de bacterias Gram-negativas predominantemente anaero-bias y espiroquetas, en particular *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*.(39)

A medida que la enfermedad periodontal progresa de gingivitis a periodontitis, un mayor número de organismos anaeróbicos colonizan bolsillos periodontales más profundos, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis*, que desencadena la respuesta inflamatoria del huésped. Esta respuesta incluye la producción y difusión de proteína C reactiva (CRP), un biomarcador de inflamación, así como varios compuestos de neutrófilos y macrófagos como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), metaloproteinasas matriciales (MMPs) e interleucinas (IL-1 e IL-8). (34)

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador de fase aguda extremadamente sensible e inespecífico de la inflamación que presenta asociaciones con el tabaquismo, obesidad, consumo de café, diabetes y enfermedad periodontal. La PCR es el mejor indicador del estado inflamatorio sistémico de un individuo. Niveles séricos de PCR de alta sensibilidad (hsCRP) han sido fuertemente asociados con parámetros periodontales clínicos, y particularmente con sangrado al sondaje, un marcador de inflamación periodontal.(40)

Disbiosis

Estudios avanzados recientes propusieron que la periodontitis es causada principalmente por *disbiosis de la comunidad bacteriana*, en lugar de una infección por bacterias individuales. Este nuevo concepto empujó a los investigadores a identificar las bacterias clave y comprender cómo responde el sistema inmunitario del huésped a la disbiosis.(36)

Uno de los sistemas de reconocimiento vitales para el cambio disbiótico microbiano son los receptores tipo toll (TLR). Durante mucho tiempo se ha demostrado que el sistema inmunitario innato mediado por TLR mediante patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) activa las respuestas inmunitarias de las células T y B para producir citoquinas inflamatorias y provoca vías osteolíticas, lo que promueve la inflamación periodontal y la resorción ósea. Sin embargo, curiosamente, estudios

recientes demostraron que las células T y B reguladoras inmunitarias también son inducidas por el sistema inmunitario innato activado, lo que sugiere que varios sistemas inmunitarios adaptativos desempeñan un papel protector en el contexto de la periodontitis.(36)

Citoquinas

Las citoquinas se consideran los principales reguladores de la respuesta inmune actuando en diferentes etapas de la inflamación. Estas proteínas solubles se unen a receptores específicos en las células diana e inician cascadas de señalización intracelular que dan como resultado cambios fenotípicos en la célula, a través de la regulación de la expresión génica. En el inicio de la respuesta inflamatoria del tejido periodontal, numerosas citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL)-1 β y la IL-6, se liberan de las células residentes y se asocian con el establecimiento y la progresión de la destrucción periodontal. Por otro lado, las citoquinas antiinflamatorias (como la IL-10) están asociadas con el control de la respuesta inmune por la disminución de la expresión de receptores de citoquinas, y la liberación de receptores de citoquinas solubles o antagonistas de receptores. Por lo tanto, se supone que el equilibrio general proinflamatorio y antiinflamatorio determina la naturaleza progresiva o estable de las lesiones. (41)

La IL-1 ha sido especialmente evaluada como un determinante crítico de la destrucción ósea y del tejido conectivo. De manera similar, la IL-6 también induce la resorción ósea por sí misma y junto con otros mediadores de la resorción ósea y actúa sinérgicamente con la IL-1 α . Además, la IL-6 tiene muchas otras actividades biológicas, incluida la estimulación de la proliferación de linfocitos T, la diferenciación de linfocitos B y la secreción de inmunoglobulina por parte de los linfocitos B. (41)

La IL-10 es otra citocina pleiotrópica que afecta a diversos tipos de células. Es secretada por monocitos, queratinocitos, linfocitos T y células B activadas y actúa como una citocina antiinflamatoria. La IL-10 puede inhibir las citocinas monocíticas, incluidas la IL-1, el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-6, lo que limita la duración y el alcance de las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Se ha sugerido que niveles más bajos de IL-10 pueden contribuir a la progresión de la enfermedad periodontal, mientras que cantidades más altas tienen un efecto protector sobre la destrucción del tejido. (41)

Macrófagos (M ϕ)

Como parte importante del sistema inmunitario innato, al interactuar con las bacterias, los M ϕ multifuncionales juegan un papel central en la antiinflamación de la periodontitis al participar en la fagocitosis de patógenos, dando la eliminación

oportuna de neutrófilos apoptóticos, produciendo mediadores pro-resolución especializados (SPM), lipoxinas (LX), resolvinas(Rvs), protectinas (PDs), maresinas (MaRs) y polarizando al fenotipo M2. Sin embargo, los Mφs también ejercen una función proinflamatoria al polarizar al fenotipo M1, sintetizando y liberando oncostatina M (OSM) y metaloproteinasas de matriz (MMP) cuando se expone a *Treponema denticola* (T. d) y secretando un gran número de citocinas proinflamatorias (interleucina-1β (IL-1β), factor de necrosis tumoral-α (TNF-α)), cuando es estimulado por *Porphyromonas gingivalis* (P. g) conduce a la regulación positiva del receptor activador del ligando NF-kB (RANKL) en osteoclastos y un aumento de la absorción de hueso alveolar. (42)

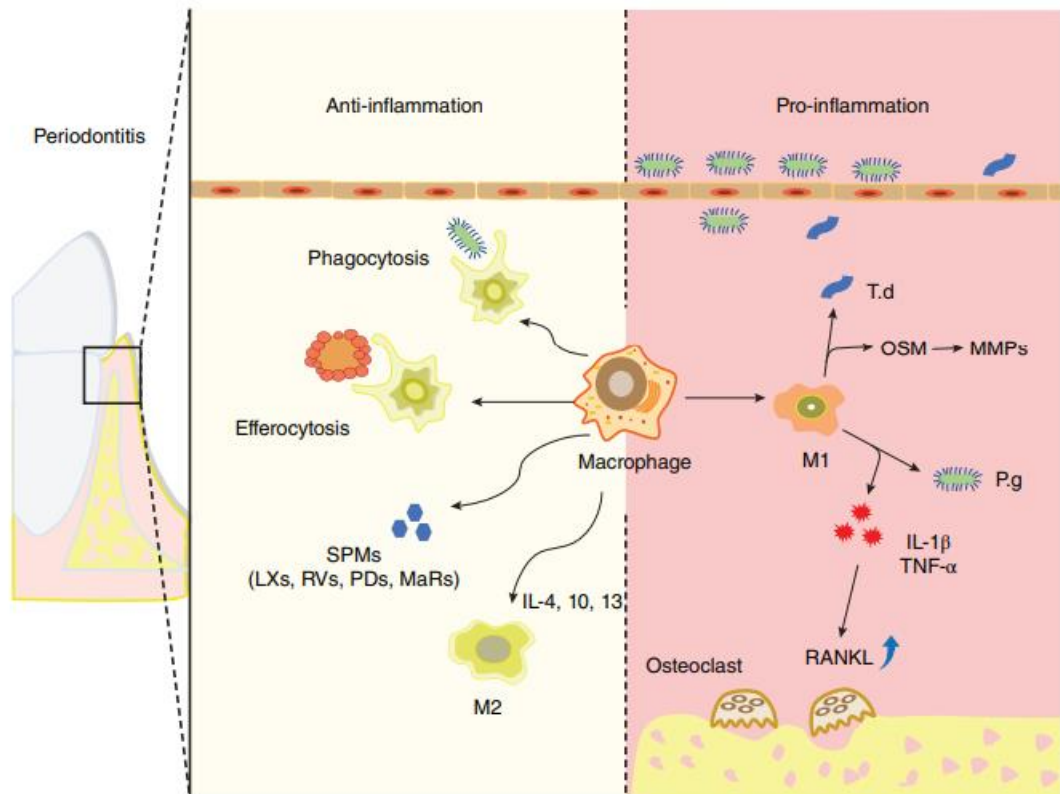


Figura 4. Los mecanismos antiinflamatorios y proinflamatorios de Mφs en la periodontitis inducida por infección bacteriana. **Fuente:** Wang W, Zheng C, Yang J, Li B. Intersection between macrophages and periodontal pathogens in periodontitis.

RANKL y la reabsorción del hueso alveolar

La reabsorción del hueso alveolar es causada por un incremento en la actividad de los osteoclastos. A nivel molecular, la activación de los osteoclastos está regulada por la interacción entre el Activador del Receptor del Factor Nuclear-Kappa B (RANK), RANGO Ligando (RANKL) y su receptor señuelo soluble osteoprotegerina (OPG).

RANKL es una proteína transmembrana homotrimérica que actúa como molécula anclada a la membrana y como molécula soluble, ambas formas se unen al RANK. Muchos tipos de células expresan RANKL, incluyendo, células endoteliales, fibroblastos del ligamento gingival/periodontal y osteoblastos. La unión de RANKL a RANK promueve la osteoclastogénesis mediante la activación de las células osteoclasticas que dan como resultado la reabsorción ósea, por lo tanto, RANKL es una proteína pro-osteoclastogénica. Por otro lado, el ligando OPG es una proteína soluble que inhibe la formación de osteoclastos actuando como receptor señuelo para RANKL, siendo un proteína anti-osteoclastogénica. La OPG es producida por células endoteliales, células de músculo liso vascular y osteoblastos. Por lo tanto, es probable que la actividad de los osteoclastos dependa, a menos en parte, en el equilibrio relativo de RANKL y OPG.

La directa correlación de los dos factores es contraria a su regulación inversa: cuando hay una regulación al alza de RANKL, hay una regulación a la baja de OPG. Este hallazgo sugiere que la inducción de la regulación positiva de OPG disminuye la producción de RANKL, de modo que la relación RANKL/OPG se mueve a favor de la diferenciación de osteoblastos. Con respecto a las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, si la proporción entre ellas da como resultado un nivel más alto de citocinas proinflamatorias, habrá alta respuesta inmune, pérdida de hueso alveolar y progresión de la periodontitis. (41)

Estrés oxidativo

El biofilm dental induce una respuesta inflamatoria del huésped que incluye la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS), que pueden resultar en la destrucción del tejido periodontal. ROS puede conducir a la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados en las membranas celulares, formando carbono radicales centrados (radicales PUFA) o radicales de peróxido de lípidos, y por lo tanto a la pérdida de función de membrana. Los productos de degradación de la peroxidación lipídica como el malondialdehído (MDA) y el 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE) son detectables en fluidos biológicos e indican un estado pro-oxidante. **El aumento en los niveles de ROS causa estrés oxidativo.** Muchos biomarcadores de estrés oxidativo salival pueden ser potencialmente útiles para la detección de la enfermedad periodontal.(40)

Cuadro 2. Fisiopatología y patogenia de la Periodontitis

Autor	Año	Título	Fisiopatología y patogenia
Gasner N. et al. (34)	2023	Periodontal Disease	Periodontitis is when the periodontal condition has progressed beyond gingivitis into a chronic, destructive, irreversible inflammatory disease state. The bacteria then

			can penetrate deeper into the tissues and surrounding periodontium. This triggers a host response in an attempt to defend against the invading bacteria. However, during the process of protecting against the bacteria, the host defenses also lead to the destruction of the periodontium.
Kajiya M. et al. (36)	2021	Molecular Mechanisms of Periodontal Disease	For decades, scientific endeavors in periodontology have made several paradigm shifts, including keystone bacteria-mediated dysbiosis, immune regulatory T/B cells, RANKL-producing stromal cells, and genetic and epigenetic inflammatory responses.
Dubey P. et al. (37)	2020	Periodontal diseases- A brief review	The pathophysiology of periodontal disease is associated with dental plaque, microbial biofilm formation and immunogenicity of the host cell. There has been known direct and indirect impact on overall general health due to oral health.
Arboleda S. et al. (39)	2018	Factores asociados a periodontitis crónica en una población obesa: un estudio de corte transversal.	Su plausibilidad biológica está basada en la producción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (FNT- α) y la interleuquina-6 (IL-6)

			por parte del tejido adiposo, afectando así el metabolismo corporal, lo que genera el desarrollo de una inflamación sistémica de bajo grado.
Dias F. et al. (41)	2021	Systematic review of ratios between disease/health periodontitis modulators and meta-analysis of their levels in gingival tissue and biological fluids.	Considering the saliva levels, the RANKL/OPG ratio was higher in periodontitis subjects in comparison to controls. Meta-analyses showed higher IL-1 β , IL-1 α , IL-6 and IL-10 gene expressions in gingival tissue and protein levels in GCF, while RANKL was higher in GCF of periodontitis individuals in comparison to controls.
Wang W. et al. (42)	2021	Intersection between macrophages and periodontal pathogens in periodontitis.	Macrophages can recognize and phagocytize pathogens and apoptotic neutrophils and produce the specialized proresolving mediators (SPMs) playing an important role in maintaining the homeostasis of tissue microenvironment. However, macrophages may also induce abnormal immune responses with the overstimulation from pathogens, leading to the destruction of periodontal tissues and

			alveolar bone.
--	--	--	----------------

Relación entre la diabetes mellitus y la periodontitis

La periodontitis y la diabetes mellitus (DM) son enfermedades crónicas frecuentes, complejas y con una conexión establecida, es decir, la diabetes (especialmente si el control glucémico es deficiente) se asocia con una mayor prevalencia y gravedad de la periodontitis, y la periodontitis se asocia con un control glucémico comprometido. El riesgo y la gravedad de la periodontitis pueden agravar la resistencia a la insulina y afectar el control glucémico. (44)

La diabetes mellitus es posiblemente la única enfermedad sistémica asociada positivamente con la pérdida de inserción clínica en pacientes con periodontitis. Se encontró en la literatura que más del 90% de los pacientes diabéticos presentan manifestaciones orales, dado que esta enfermedad daña gravemente los tejidos orales causando enfermedad periodontal, pérdida de dientes, xerostomía, caries, ardor en la boca, disfunción del gusto y de las glándulas salivales, retraso en la cicatrización de heridas, liquen plano, lengua geográfica y candidiasis. (44) La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es considerada un factor agravante de la enfermedad periodontal y su incidencia ha ido aumentando debido a varias razones, como sedentarismo, obesidad, aumento de la esperanza de vida, y mayor supervivencia de los pacientes diabéticos. (45)

La enfermedad periodontal en humanos se ha desplazado de la Teoría de la Infección Focal a la Medicina Periodontal, donde es una relación bidireccional entre el periodonto y el resto del cuerpo.(46) La diseminación en el torrente sanguíneo de los patógenos periodontales y sus productos metabólicos produce un incremento sérico de los mediadores de la inflamación, lo cual puede afectar el control glucémico, incrementando el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas, (45) considerándose a estos pacientes con afectación periodontal como pacientes sistémicamente comprometidos. (47)

Es sabido que la enfermedad periodontal tiene una mayor prevalencia y severidad en individuos diabéticos en comparación con los no diabéticos. Pacientes con DM2 que están metabólicamente descompensados pueden presentar mayor inflamación gingival y pérdida de inserción clínica y ósea que pacientes con DM2 controlada o pacientes sistémicamente sanos. El control glicémico puede estar relacionado a factores como duración de la enfermedad, cuidado de la higiene oral, y la susceptibilidad a enfermedad periodontal. Las infecciones periodontales, al igual que cualquier otro tipo de infección, pueden dificultar el control glicémico del paciente

diabético, debido a que una infección aguda predispone a la insulino resistencia y desencadena un estado de hiperglicemia crónica. (44)

Tanto la periodontitis como la DM2 son enfermedades inflamatorias crónicas que tienen una etiología multifactorial en común, la cual es influenciada por citoquinas en su etiopatogénesis. (44) La condición inflamatoria es el mecanismo de enlace entre la diabetes y la enfermedad periodontal, ya que manifiestan una carga inflamatoria sistémica con afectación de órganos distantes, además de la considerable evidencia que explica el impacto que tiene la inflamación en la patogénesis de ambas enfermedades. Aunque la inflamación del periodonto es provocada por las bacterias, el daño a los tejidos proviene principalmente de la respuesta desequilibrada del huésped y su incapacidad para resolver el cuadro inflamatorio. Además, el periodonto presenta una alta vascularización, por ende, es susceptible a los mecanismos de las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes. (45)

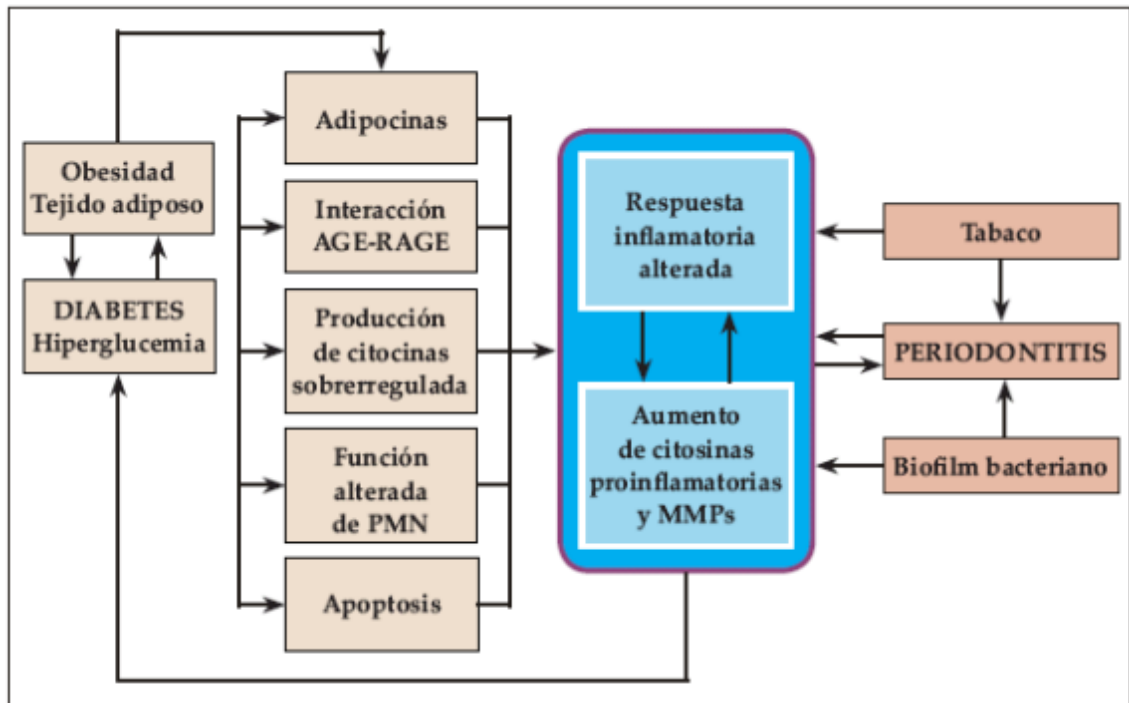


Imagen 7. Plausibilidad biológica de la diabetes [adaptado de PRESHAW et al., 2012]. **Fuente:** Bascones. Medicina periodontal: una interrelación entre la cavidad bucal y el organismo general.

Cada vez hay más pruebas que apoyan que la inflamación sistémica elevada (biomarcadores de estrés oxidativo y de fase aguda) es resultado de la entrada de organismos periodontales y de sus factores de virulencia en la circulación, proporcionando plausibilidad biológica para los efectos de la periodontitis en la diabetes. Las interacciones AGE-RAGE y las vías mediadas por el estrés oxidativo proporcionan vínculos mecánicos plausibles en la dirección de la diabetes y la periodontitis.(43)

Existe evidencia que implica mecanismos de estrés oxidativo en la patobiología tanto de la periodontitis como de la DM. El estrés oxidativo también puede afectar el ADN, lo que resulta en la producción de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG), comúnmente utilizado para evaluar el daño oxidativo del ADN en varias enfermedades inflamatorias crónicas, como la diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, artritis reumatoide y periodontitis.

Actualmente, la investigación médica y odontológica han profundizado el estudio de los RL (radicales libres) y las ERO (especies reactivas de oxígeno), y también de los mecanismos de defensa del huésped para evitar el daño producido por estas moléculas. Las ERO incluyen iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Son generalmente moléculas muy pequeñas inestables y altamente reactivas. Están involucradas en la etiopatogenia de la Diabetes Mellitus tipo 2 y en el daño tisular local en la periodontitis crónica. El peróxido de hidrogeno (H₂O₂) tiene la capacidad de estimular mediante una cascada de fosforilación, en algunos tipos celulares, la formación de citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-2, IL-6, IL-8, β -interferón y factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Estos mediadores son muy relevantes en la patogénesis de la enfermedad periodontal. Por otra parte, el radical hidroxilo es capaz de iniciar una peroxidación lipídica que genera vasodilatación y resorción ósea.

En algunas circunstancias las especies reactivas de oxígeno también pueden resultar beneficiosas en concentraciones moderadas, ya que son utilizadas por el sistema inmunitario a través de los macrófagos para neutralizar gérmenes. Los radicales libres del oxígeno desempeñan una función fisiológica en el organismo. En la fagocitosis, favorecen la síntesis de colágeno y la síntesis de prostaglandinas, activan enzimas de la membrana celular, disminuyen la síntesis de catecolaminas por las glándulas suprarrenales, modifican la biomembrana y favorecen la quimiotaxis. La bidireccionalidad entre entidades como la DM y la EP, estaría sustentada y favorecida por el eje inflamación-estrés oxidativo.(48)

Un estado prooxidante en el periodonto podría conducir a la disminución de la sensibilidad a la insulina y contribuir a un impacto sistémico significativo, con el consiguiente daño a los sistemas de órganos distantes del foco de inflamación. (40)

Cuando los AGE se unen a RAGE, el fenotipo celular y la función son críticamente alterados, lo que resulta en inflamación y estrés oxidativo. Estos hallazgos sugieren que las interacciones de ROS y AGE/RAGE podrían ser relevantes para la respuesta inflamatoria exagerada y Destrucción del tejido periodontal en la DM. **(S. Merve Altıngöz)** La interacción (AGE-RAGE) en células endoteliales, causa un aumento de la permeabilidad vascular y favorece la formación de trombos. (diana) El EOX está íntimamente vinculado a la glicación, por lo cual, la acción combinada de estos dos procesos se conoce como gluco-oxidación.

Estos AGE tienen efectos sobre el metabolismo óseo muy negativos, como perjudicar la reparación y la formación de hueso y disminuir la producción de matriz extracelular. En los pacientes diabéticos, la EP se convierte en un factor de riesgo, ya que los AGEs se unen con receptores de membrana de las células fagocíticas y sobreestimulan las funciones de los mediadores químicos proinflamatorios y mantienen, por este mecanismo, una hiperglucemia crónica. (48)

La diabetes mellitus altera la respuesta inflamatoria frente a los agentes patógenos periodontales. Hay un retardo en la formación de los linfocitos y disminución en su actividad, alteraciones funcionales en los polimorfonucleares con disminución de adherencia, respuesta quimiotáctica y capacidad fagocítica. Hay aumento del contenido de glucosa y de los niveles y actividad de la enzima colagenasa en el fluido crevicular y tejidos. La síntesis del colágeno, está afectada por los niveles de glucosa. Los fibroblastos sintetizan menos colágeno en comparación con sujetos no diabéticos. (49)

Los pacientes con diabetes presentan niveles altos de AGE en tejidos incluyendo el periodonto, mientras que los pacientes con EP presentan altos niveles de citoquinas proinflamatorias en suero y líquido del surco gingival. Además, los monocitos aislados en diabéticos y estimulados con LPS (lipopolisacáridos) secretan mayores concentraciones de citoquinas proinflamatorias y prostaglandinas. (43)

Ya en monocitos/macrófagos esta interacción aumenta el esfuerzo oxidante celular, lo que resulta en más producción y secreción de citocinas inflamatorias, como el (TNF- α) e interleuquina 1- β (IL- β). Las mismas están asociadas con la diferenciación y actividad de osteoclastos (reabsorción ósea alveolar) e incluso con la producción de metaloproteinasas de la matriz MMPS (destrucción del colágeno), y actúa en la patogénesis de la enfermedad periodontal.

La plausibilidad biológica entre la enfermedad periodontal y la diabetes se evidencian en la clínica a través de cambios de color, consistencia y textura de la gíngiva, profundización acelerada de los surcos gingivales, presencia de sangramiento, formación repetitiva de abscesos periodontales, candidiasis y otros signos que llegan a considerarse como característicos de los pacientes diabéticos. (49)

Stöhr et al. En su meta-análisis de 15 estudios de cohorte mostró que había una asociación bidireccional positiva entre la enfermedad periodontal y la diabetes mellitus con una certeza de evidencia moderada. Para los pacientes con diabetes, los datos indicaron un aumento del 24 % (95 % IC 13 %, 37 %) en la incidencia de enfermedad periodontal. Para los pacientes con periodontitis, el riesgo relativo de desarrollar diabetes mellitus se elevó en un 26 % (IC del 95 %: 12 %, 41 %).(50)

Cuadro 3. Relación entre la diabetes mellitus y la enfermedad periodontal.

Autor	Año	Título	Relacion diabetes – enfermedad periodontal
Araujo M. et al.(43)	2021	La conexión entre la diabetes mellitus y la enfermedad periodontal.	<p>La enfermedad periodontal se asocia a un peor control metabólico de la diabetes y es un hecho de observación clínica muy señalado cuando se comparan perfiles glucémicos de diabéticos con enfermedad periodontal, frente a otros que no la padecen. La periodontitis puede comenzar o aumentar la resistencia a la insulina de manera similar a como lo hace la obesidad. La inflamación crónica generada por la liberación de estos mediadores de</p> <p>la inflamación está asociada con el desarrollo de la resistencia a la insulina, que está además influenciada por factores ambientales (pero modificados por la genética).</p>
Sandini M. et al.(44)	2018	Prevalence and severity of periodontal disease in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study.	<p>Non-diabetic patients presented periodontal health and gingivitis; in turn, diabetic patients presented more absent sextants than non-diabetic patients. Diabetic patients present higher rates of generalized gingivitis, lower levels of oral hygiene, and lower number of sextants with periodontal health when compared to non-diabetic patients.</p> <p>Tooth loss is greater in type 2 diabetes mellitus patients.</p>
Salazar M. et al.(45)	2022	Actualización de la relación bidireccional de la diabetes mellitus y la enfermedad periodontal.	Respecto a la relación bidireccional de la DM y la EP, las investigaciones

			realizadas por St.hr et al. (2021), reportaron una asociación bidireccional entre ellas; coincidiendo estos resultados con los descritos por Romano et al. (2021) quienes reportaron una fuerte conexión de dos vías entre estas enfermedades, siendo la carga inflamatoria el predictor más fuerte.
Ortega S. et al.(47)	2021	Diabetes y enfermedad periodontal.	La asociación entre diabetes y enfermedad periodontal inflamatoria se ha estudiado extensamente y la relación entre estas dos condiciones parece no solo ser bidireccional sino cíclica, es decir, en periodos de descontrol, la inflamación periodontal se agrava produciendo una profundización de las bolsas (26). La diabetes no solo predispone al individuo a la enfermedad bucal, sino que también la periodontitis, una vez establecida, exacerba la diabetes y empeora el control metabólico actor clave en la modulación de la periodontitis y la respuesta reparativa del tejido.
Britos M. et al.(48)	2019	La enfermedad periodontal y su implicancia en la diabetes mellitus. Revisión de la literatura.	Los efectos perjudiciales de la periodontitis sobre la DM se explican, potencialmente, por el aumento de los niveles de mediadores proinflamatorios sistémicos, lo que agravaría el estado de resistencia a la insulina. La relación que se establece entre DM y periodontitis es bidireccional. La DM es un modelo de enfermedad sistémica que predispone a una infección y esta, una vez establecida, empeora la condición sistémica de la DM. Creándose un círculo vicioso, de retroalimentación positiva
Altıngöz S. et al.(40)	2021	Salivary and Serum Oxidative Stress Biomarkers and Advanced Glycation End Products in Periodontitis Patients with	Salivary 8-OHdG and MDA levels were significantly higher in periodontitis patients regardless of systemic status. In conclusion, the present

		or without Diabetes: A Cross-Sectional Study.	study results suggest that salivary 8- OHdG alone or in combination with 4-HNE, AGE and RAGE for diabetics, and salivary 8- OHdG alone or in combination with MDA and hsCRP for systemically healthy persons, could potentially serve as non-invasive screening marker(s) of periodontitis, which might be of great use when there is need to screen at risk patients.
Morales D. et al. (49)	2021	¿Por qué asociar la enfermedad periodontal inmunoinflamatoria crónica con el descontrol metabólico del paciente diabético?.	la interrelación entre (EPIC) y (DM), representa un ejemplo de cómo una enfermedad sistémica puede predisponer a una infección bucal y de cómo una infección bucal puede exacerbar una condición sistémica.
Stöhr J. et al. (50)	2021	Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies.	The findings show a positive bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus, and thus, underline the need for screening of patients with Periodontitis regarding diabetes mellitus and vice versa. The main limitation of the study is the high unexplained heterogeneity between the studies including the different assessment methods of the disease diagnosis.

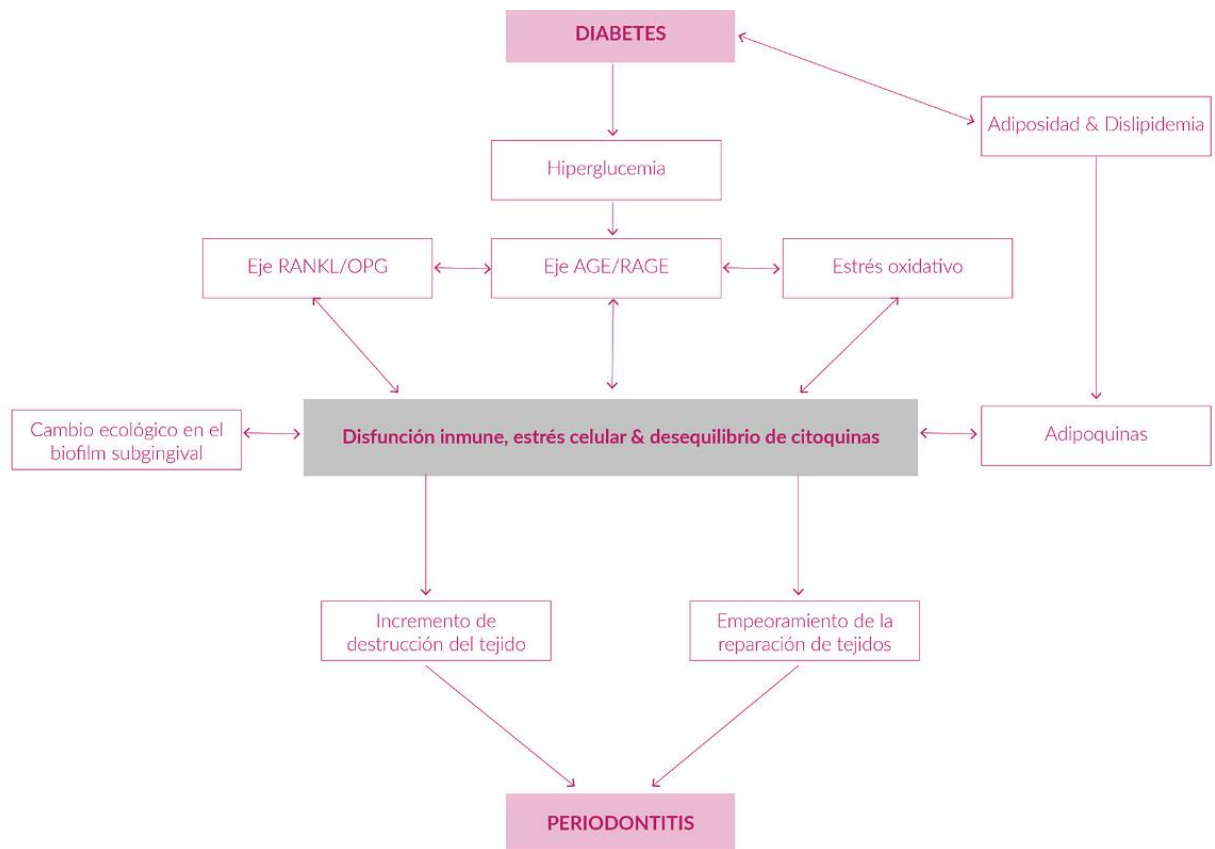


Imagen 8. Relación entre diabetes y enfermedad periodontal. **Fuente:** DentaID (internet)

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

A pesar de que la relación existente entre la diabetes mellitus tipo II y la periodontitis se asoció únicamente como una complicación secundaria de la diabetes, actualmente se reconoce una relación bidireccional entre ambas enfermedades inflamatorias. Sin dejar a un lado las implicaciones de la diabetes mellitus tipo II en la enfermedad periodontal, donde la acumulación de AGEs afecta la migración y la fagocitosis de los PMN y monocitos, favoreciendo una disbiosis que desencadena la secreción de soluciones que mediarán la destrucción de tejido conectivo y la reabsorción ósea, y un estado de resistencia de los tejidos frente a la insulina. Mientras que la infección periodontal también inducirá a un estado de resistencia de los tejidos frente a la insulina contribuyendo a la hiperglucemia y consecuentemente a la acumulación de AGEs. Es por ello, que la relación que se establece entre diabetes mellitus y periodontitis se denomina bidireccional, resultando en una mayor severidad de la periodontitis y una mayor dificultad para controlar los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos. La inflamación oral conduce a la enfermedad sistémica, y en dirección opuesta la enfermedad sistémica puede conducir a la enfermedad oral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Könönen E, Gursoy M, Kahraman U. Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues. *J Clin Med.* 2019; 8 (8):1135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723779>
2. Hasan A, Palmer R. A clinical guide to periodontology: Pathology of periodontal disease. *BDJ* 2014; 216 (8): 457–461 | Doi: 10.1038/sj.bdj.2014.299
3. Faría R, López A, Rodríguez H, Herrera D. Efectos de las enfermedades periodontales sobre la diabetes. I Workshop Ibérico sobre la asociación entre diabetes y enfermedades periodontales. *Periodoncia y Osteointegración.* 2013; 23 (3): 163-170
4. Mesa J, Falcón E, Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Control clínico y metabólico de la diabetes tipo 2. *A.L.A.D* 2019; (1): 17-30. http://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf

5. Britos M, Sin C, Ortega S. «La enfermedad periodontal y su implicancia en la diabetes mellitus. Revisión de la literatura». *Rev Ateneo Arg Odontol* 2019; 60 (1):33-40
6. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis Of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl. 1):S13–S28 | Doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
7. Ortega S, Sendrós S, De La Cruz M., Sin C, Britos M, Fernández D. Diabetes y Enfermedad Periodontal. 2021; 44(1): 65 – 69.
8. Fajardo M, Rodríguez O, Mora N. Diabetes mellitus y enfermedad periodontal: aspectos fisiológicos actuales de su relación. *MEDISON*, 2016.
9. Hajishengallis G, Korostoff J. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontology* 2000. 2017; 75 (1): 116–151.
10. Demmer R, Holtfreter B, Desvarieux M. et al. The influence of type 1 and type 2 diabetes on periodontal disease progression: prospective results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care* 2012; 35 (10): 2036–2042.
11. Lalla E, Papapanou P. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7 (12): 738–48.
12. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis* 2008; (3):191–203.
13. Garcia C, Nemenzo A. The Association between Periodontitis and Diabetes among Filipino Dental School Patients: A Retrospective Case-control Study. *Acta Medica Filipina* 2022; (12): 50.
14. Febres F, Palacios A, Sanz F, Crespo M, Linares G, Tamayo M, et al. enfermedad periodontal: asociación con diabetes mellitus tipo 2 y comorbilidades inflamatorias, metabólicas y cardiovasculares. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 2022; 20 (2): 81 – 96.
15. Quadri M, Fageeh H, Ibraheem W, Jessani A. Case–Control Study of Type 2 Diabetes Mellitus and Periodontitis in Saudi Arabian Adults. *J Multidisciplinary Healthcare*. 2020; 13: 1741–1748.
16. Rocha N, Fajardo A, Orrantia B, Ramírez E, Salinas G. Niveles de proteína carbonilada y capacidad antioxidante total en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de diagnóstico reciente y enfermedad periodontal. *Revista ADM*. 2019; 76 (4): 208 – 213.
17. Leal M, Chacón A, Zaldívar O, Céspedes N, Zamora N. El estado periodontal de los pacientes diabéticos en Caroní, Venezuela, correo científico médico de holguín, 2018; 22 (3): 411-412.

18. Torres M, Díaz M. La diabetes mellitus y su vinculación en la etiología y patogenia de la enfermedad periodontal. *Gac Médica Espirituana* 2017; 9 (2):14.
19. Lima C, Palacios W, Palacios M, Montesdeoca M. Relación de la diabetes y enfermedad periodontal relationship of diabetes and periodontal disease. *Rev. Cient. Univ. Odontol. Dominic.* 2021.
20. Ramirez T. Tipo de investigación. En: Peña A, Gallegos M, editores. *Como hacer un proyecto de investigación.* Caracas: Panapo; 2010. p. 50.
21. Arias F. *El proyecto de investigación: introducción a la metodología científica.* 6ta edición. Caracas: editorial episteme; 2012.
22. Basith M, Hashim M , King J , Govender D, Mustafa H , Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends Moien Abdul Basith. *Atlantis Press.* 2020; 10 (1): 107–111
23. Banday M, Sameer A, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med* 2020; 10(04): 174-188
24. Khan M, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina.* 2019; 55 (9):546
25. Flores D. Resistencia a la insulina. Estudio, diagnóstico y tratamiento. *Recimundo* 2020; 4(4): 488-494
26. Díaz C, Patricia D, Cardona M, Andrés C. Manifestaciones dermatológicas de la diabetes: clasificación y diagnóstico. *Iatreia.* 2020; 33(3): 239-250
27. Gonzalez F. Resistencia a la insulina. *Academia Biomédica Digital.* 2018; 76: 1-14
28. Richard R, Colamarco D, Rivadeneira Y, Fernández M. Aspectos generales sobre la diabetes: fisiopatología y tratamiento. *Rev Cubana Endocrinol.* 2021; 32(1).
29. Jerez et al. Fisiopatología y alteraciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 2: revisión de literatura. *NOVA.* 2022; 20 (38): 65-98
30. Galicia-García et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(17): 6275.
31. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet.* 2017;389(10085):2239-2251
32. Giri B et al. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomed Pharmacother.* 2018;107(April):306-328.

33. Carvajal C. Productos finales de glicación (AGEs) y la nefropatía diabética. *2Med. leg.* 2015; 32 (1).
34. Gasner N, Schure R. Periodontal Disease. NIH. 2023, abril 10. StatPearls [Internet].
35. Graetz C. et al. Comparison of periodontitis patients' classification in the 2018 versus 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2019;00:1–10.
36. Kajiya M, Kurihara H. Molecular Mechanisms of Periodontal Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 930.
37. Dubey P, Mittal N. Periodontal diseases- A brief review. *International Journal of Oral Health Dentistry* 2020;6(3):177–187
38. Kinane D. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000, Vol. 25, 2001, 8–20
39. Arboleda S. et al. Factores asociados a periodontitis crónica en una población obesa: un estudio de corte transversal. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo.* 2018;1(2): 17-26.
40. Altıngöz S. et al. Salivary and Serum Oxidative Stress Biomarkers and Advanced Glycation End Products in Periodontitis Patients with or without Diabetes: A Cross-Sectional Study. *J Periodontol.* 2021;92(9):1274-1285.
41. Dias F. et al. Systematic review of ratios between disease /health periodontitis modulators and meta-analysis of their levels in gingival tissue and biological fluids. *Archives of Oral Biology* 127 (2021) 105147
42. Wang w, Zheng C, Yang J, Li B. Intersection between macrophages and periodontal pathogens in periodontitis. *J Leukoc Biol.* 2021;1–7.
43. Araujo M. La conexión entre la diabetes mellitus y la enfermedad periodontal. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021;8(2):621.
44. Sandini M. et al. Prevalencia y severidad de la enfermedad periodontal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: un estudio transversal. *Biosci. J., Uberlândia.* 2018; 34(4):1114-1123.
45. Salazar M, Chávez D, Carranza K. Actualización de la relación bidireccional de la diabetes mellitus y la enfermedad periodontal. *Int. J. Odontostomat.* 2022; 16(2):293-299.
46. Stepaniuk K. *Wiggs's Veterinary Dentistry: Principles and Practice, Second Edition.* Periodontology. 2019. 5: 81-108
47. Ortega S. et al. Diabetes y enfermedad periodontal. *RAAO .* 2021; 61(1): 64-70.
48. Britos M, Sin C, Ortega S. La enfermedad periodontal y su implicancia en la diabetes mellitus. Revisión de la literatura. *RAAO.* 2019; 60(1): 33-40.
49. Morales D, González M. ¿Por qué asociar la enfermedad periodontal inmunoinflamatoria crónica con el descontrol metabólico del paciente diabético?. *Revista Cubana de Endocrinología.* 2021;32(2):e281

50. Stöhr J, Barbaresco J, Neuenschwander M, Schlesinger S. Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Scientific Reports*. 2021; 11:13686