

LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y SU IMPLICANCIA EN LA DIABETES MELLITUS

REVISIÓN DE LA LITERATURA

MARIA ROSENDA BRITOS*; CYNTHYA SOLANGE SIN **; SILVIA MERCEDES ORTEGA***

* Facultad de Odontología, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina.

** Biotecnología Microbiana para la Innovación Alimentaria (BiMIA), Instituto de Modelado e Innovación Tecnológica (IMIT), Conicet, Argentina.

RESUMEN

La enfermedad periodontal es una infección mixta, causada por bacterias periodonto-patógenas que conforman la placa subgingival, se caracteriza por inflamación crónica y destrucción progresiva del aparato de soporte dentario. La lesión característica es la bolsa periodontal, cuyo epitelio ulcerado permitiría el pasaje de bacterias y sus factores de virulencia, toxinas, enzimas y mediadores inflamatorios hacia la circulación general. Este proceso inflamatorio crónico localizado en la cavidad oral puede activar también, la respuesta inflamatoria a nivel sistémico. La periodontitis es un factor de riesgo en el origen y evolución de numerosas enfermedades crónicas sistémicas, como la diabetes mellitus; trastorno endocrino caracterizado por hiperglucemia, hiperinsulinemia, y resistencia a la insulina. Los efectos perjudiciales de las infecciones periodontales sobre la diabetes se explican por el aumento de mediadores proinflamatorios sistémicos, lo que agravaría el estado de resistencia a la insulina, considerando estos pacientes con afectación periodontal como pacientes sistémicamente comprometidos. La diabetes mellitus y la periodontitis comparten una evolución compleja y, entre ellas, se constituye una relación bidireccional. El objetivo de esta revisión es proporcionar una visión actual sobre procesos moleculares y celulares que vinculan a la enfermedad periodontal e inflamación crónica con la diabetes mellitus.

Palabras clave: periodontitis, inflamación crónica, resistencia a la insulina.

ABSTRACT

Periodontal Disease is a mixed infection, caused by periodontopathogenic bacteria that make up the subgingival plaque, characterized by chronic inflammation and progressive destruction of the dental support apparatus. The characteristic lesion is the periodontal pocket whose ulcerated epithelium would allow the passage of bacteria and their virulence factors, toxins, enzymes and inflammatory mediators into the general circulation. This chronic inflammatory process located in the oral cavity can also activate the inflammatory response at the systemic level. Periodontitis is a risk factor in the origin and evolution of numerous chronic systemic diseases, such as Diabetes mellitus; endocrine disorder characterized by hyperglycemia, hyperinsulinemia, and insulin resistance. The detrimental effects of periodontal infections on Diabetes are explained by the increase of systemic proinflammatory mediators, which would aggravate the state of insulin resistance, considering these patients with periodontal involvement as systemically compromised patients. Diabetes mellitus and Periodontitis share a complex evolution and between them a bidirectional relationship is established. The aim of this review is to provide a current view on molecular and cellular processes that link periodontal disease and chronic inflammation with diabetes mellitus.

Keywords: periodontitis, chronic inflammation, insulin resistance.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad crónica multifactorial muy prevalente. Se caracteriza por una inflamación crónica que ocasiona la destrucción progresiva del aparato de soporte dentario, con pérdida del

ligamento periodontal, reabsorción ósea, formación de bolsa periodontal, y recesión gingival. Generalmente, cursa como una enfermedad asintomática, pero, si no se instaura un tratamiento, su evolución tiene como resultado la pérdida de la pieza dentaria (1). Es considerada una infección bacteriana mixta,

causada por bacterias Gram-negativas anaerobias estrictas provenientes de la placa subgingival, que se comporta como una fuente de factores de virulencia. Estos factores tienen acceso al tejido conectivo y al torrente sanguíneo a través del epitelio dañado de la bolsa periodontal (2). Las bacterias Gram-negativas liberan continuamente componentes de su pared celular en vesículas que se localizan en la membrana externa. Las vesículas contienen principalmente lipopolisacáridos (LPS), toxinas y enzimas con capacidad de activar la respuesta inmunológica del huésped, liberándose gran cantidad de mediadores de la inflamación que causan la destrucción del tejido conectivo y hueso alveolar (3).

Efectos sistémicos de la periodontitis: la lesión característica de la periodontitis es la bolsa periodontal donde el epitelio inflamado pierde su integridad. Esto permitiría que las bacterias y sus productos puedan alcanzar la circulación, desencadenando episodios de bacteriemias transitorias de origen oral. Así lo demuestra la presencia de bacterias periodonto patógenas en vasos sanguíneos (3). Se ha determinado además, que la presencia de una bacteriemia asintomática inducida por la periodontitis provoca una elevación de la concentración de citoquinas proinflamatorias (como IL-1 β y TNF- α) en plasma. El proceso inflamatorio crónico localizado en la cavidad oral puede activar y exacerbar la respuesta inmuno-inflamatoria del huésped a nivel local y sistémico (4,5,6). La enfermedad periodontal (EP) se consideraría un factor de riesgo en la patogénesis de numerosas enfermedades sistémicas, incluida la diabetes mellitus (DM) (7). Actualmente se plantea la hipótesis de que la periodontitis, aun siendo una infección localizada, favorecería el establecimiento o exacerbación de un estado proinflamatorio sistémico, y de resistencia a la insulina (RI), considerando a estos pacientes con afectación periodontal como pacientes sistémicamente comprometidos.

La diabetes mellitus y la periodontitis son enfermedades crónicas, ambas comparten una evolución compleja y, entre ellas, se constituye una relación bidireccional. La incidencia y progresión de la periodontitis está relacionada a un inadecuado control glucémico en pacientes con diabetes (8,9,10,11,12).

La DM (diabetes mellitus) es un trastorno de tipo endocrino donde existe una incapacidad de las células del organismo para utilizar la glucosa, caracterizada por una hiperglucemia como consecuencia de un defecto en la secreción, de la acción de la in-

sulina o ambas condiciones pueden coexistir (13,14). La glucosa es la principal fuente de energía celular, obtenida de los carbohidratos de la dieta. La insulina es una hormona secretada por el páncreas, que regula el metabolismo de carbohidratos y grasas del organismo, a nivel de los tejidos. La insulina permite que las células en el hígado, el músculo y el tejido graso puedan asimilar la glucosa de la sangre y almacenarla como glucógeno en el hígado y el músculo. La incapacidad del páncreas para producir insulina y/o la insensibilidad de los tejidos a la acción de dicha hormona (RI) son las causas de que la glucosa no pase al compartimento intracelular y se acumule en sangre.

Según la clasificación actual (Asociación Americana de Diabetes, 1997) se tiene en cuenta la etiología de la diabetes, y se reconocen cuatro tipos: DM Tipo 1, DM Tipo 2, DM Gestacional y otros tipos específicos (diabetes secundarias al consumo de fármacos, a enfermedades que afecten al páncreas, a endocrinopatías, a infecciones, a trastornos genéticos, etc.). La DM tipo 2 es la forma de presentación más frecuente de esta enfermedad y aproximadamente representa del 80 % al 90 % de todos los pacientes con DM. La DM aumentó su prevalencia e incidencia en las últimas décadas y se espera que este incremento continúe los años subsiguientes (15). Actualmente existe evidencia consistente para señalar que los procesos inflamatorios pueden jugar un papel intermediario crítico en su patogénesis (16,17).

Todos los tejidos y órganos se ven afectados por este trastorno endocrino, incluidos los tejidos de la cavidad oral. La respuesta inmunológica en la cavidad oral también está alterada en la DM y esto puede explicar la mayor susceptibilidad de estos pacientes a sufrir infecciones. La periodontitis ha sido reconocida como la sexta complicación asociada a DM (18). El informe publicado recientemente por el Comité de Expertos sobre Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus de la Asociación Americana de Diabetes incluye a la enfermedad periodontal en la lista de complicaciones de esta enfermedad a largo plazo.

Hormona insulina: la insulina es de origen pancreático secretada por las células β de los islotes de Langerhans. Es una hormona fundamentalmente anabólica y es secretada en respuesta a numerosos estímulos, siendo la glucosa el más importante. Su secreción se eleva en los momentos postprandiales para compensar el efecto hiperglucemiante de

la ingesta, permitiendo el paso a las células de la mayor parte de la glucosa para ser utilizada en su metabolismo energético. Esta molécula adquiere una notable importancia porque es responsable, directa o indirectamente, de diversas patologías que afectan a un elevado porcentaje de la población. La diabetes es el resultado de una deficiencia absoluta o relativa de insulina (19). La insulina ejerce su acción sobre las células, uniéndose a un receptor específico presente en la membrana celular de casi todas las células del organismo, excepto las neuronas. Su principal función es conservar la homeostasis de la glucosa y de otros sustratos energéticos, inhibe la producción hepática de glucosa, mientras que inicia su captación por el tejido muscular esquelético y adiposo.

El receptor de la insulina es una glicoproteína integrada en la membrana celular. Está constituido por dos subunidades, α y β , unidas entre sí por enlaces covalentes de tipo disulfuro. En condiciones normales, la interacción de la hormona con su receptor ocasiona una sucesión de reacciones intracelulares (una cascada de fosforilaciones), denominada actividad post-receptora. Estas fosforilaciones ocasionan cambios en la electrofisiología celular y ponen en funcionamiento mecanismos transportadores que captan la glucosa de la circulación sanguínea y la internaliza en la célula (20). Debido a que la insulina regula reacciones metabólicas muy críticas, sus funciones son estrictamente reguladas para favorecer el normal funcionamiento del metabolismo y el balance energético. Si se alteran estos mecanismos, se puede originar una situación conocida como resistencia a la insulina (RI).

Resistencia a la insulina: la RI es una de las manifestaciones patológicas asociadas a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (21). Se define como la disminución de la acción de la insulina a nivel de las células y los tejidos, lo que conduce a la aparición de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas. Frente a la RI el páncreas compensa con una “hiperinsulinemia” acompañada de una “hiperglucemia”. La hiperinsulinemia permite equilibrar el defecto en la acción tisular de la insulina y así, mantener la homeostasis glicémica (22,23). La hiperglucemia crónica es la situación fisiológica responsable del progreso de las complicaciones del paciente diabético y, a través de diversos mecanismos bioquímicos, se agrava por procesos como el “estrés oxidativo” y “la inflamación crónica”. (24)

Inflamación crónica en la Enfermedad periodontal: la posible asociación entre la enfermedad periodontal y otras enfermedades sistémicas es la “inflamación crónica”. La periodontitis es un proceso inflamatorio crónico que, a pesar de localizarse en la cavidad oral, produce el aumento de moléculas que actúan como mediadores pro-inflamatorios a nivel sistémico. (25)

La diabetes mellitus es un factor de riesgo para periodontitis, a su vez, el control metabólico de los diabéticos se dificulta cuando se instala un proceso inflamatorio crónico, como la infección periodontal, aumentando la posibilidad de aparición de complicaciones. (26) Un factor de riesgo es cualquier trastorno, hábito, situación ambiental o alteración fisiológica, que conviertan a un individuo o grupo de individuos, más vulnerables a sufrir una enfermedad (27,28).

La EP es originada por la presencia en la placa subgingival, de bacterias y sus antígenos, como los lipopolisacáridos, LPS, moléculas estructurales, enzimas y toxinas. Estos factores inducen una respuesta inflamatoria a nivel local y la producción de mediadores pro-inflamatorios como: interleucinas (IL), IL-1 β , IL-6, prostaglandinas (PG), PGE2, factor de necrosis tumoral TNF- α , ligando de receptor activador para el factor nuclear NF κ B (RANKL), proteína C reactiva y metaloproteinasas de la matriz (MMP), como la MMP-8, MMP-9 y MMP-13, también citosinas, que participan regulando la respuesta celular de linfocitos T, IL-12, IL-18 y quimiocinas. La elevación crónica y persistente de mediadores de la inflamación como IL-1 β , IL-6 y TNF- α tiene diversos efectos sobre el metabolismo: favorece la liberación de proteínas de fase aguda en el hígado como la proteína C reactiva, altera el metabolismo de las grasas y tiene efectos sobre las células β del páncreas. También hay respuesta inmunitaria celular local, con la migración de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y células efectoras de la inmunidad innata. Esta respuesta inflamatoria puede ser tanto “protectora” como “perjudicial” en algunas situaciones. (29)

La inflamación es una respuesta inmunológica innata, con función de defensa. No obstante, si esta respuesta inmunológica es ineficiente para eliminar al antígeno que le dio origen, se convierte en una inflamación crónica, transformándose en un proceso fisiopatológico con el incremento de moléculas muy reactivas e inestables, como los “radicales libres” (RL) y consecuentemente, un estado de “estrés oxidativo”(EOx). (30)

DESARROLLO

Resistencia insulínica mediada por infamación: procesos fisiopatológicos como la infamación podrían predisponer al huésped al inicio de un estado de RI. La diabetes mellitus está asociado a niveles elevados de “marcadores sistémicos de inflamación”, y estos mediadores pro-inflamatorios pueden perjudicar un buen control glucémico (31,32,33,34). La IL-6 es una citoquina que inhibe la señalización y la acción de la insulina a través de una disminución en la fosforilación de tirosina del receptor de Insulina 1 (IRS1) y la activación de la proteína quinasa. (35)

Células como los adipocitos, células endoteliales, leucocitos, células hepáticas, célula β pancreática y células neuronales, entre otras, exponen en su membrana al activador de receptor del ligando NF κ B (RANKL), un miembro de la súper familia del factor de necrosis tumoral (TNF). (36,37) En el periodonto, RANKL es expresado, en condiciones fisiológicas, en la superficie de células mesenquimales, y principalmente osteoblastos (Kajiji et al. 2010).(38) El Factor Nuclear kappa B (NF- κ B) es un modulador de la inflamación. Fue descrito como un factor específico de las células B, pero actualmente se sabe que se expresa en todos los tipos celulares. Su activación y la transcripción de sus genes se asocia a diversas condiciones patológicas. Los inductores de NF- κ B son variables, y pueden ser desde especies reactivas de oxígeno (ROS), factores de necrosis tumoral alfa (FNT α), interleucina 1-beta (IL-1 β), lipopolisacáridos de la pared bacteriana (LPS), e incluso radiaciones iónicas. (39,40,41,42,43) Los mediadores infamatorios se unen a los receptores de las membranas celulares RANKL, y desencadenan la migración del factor de transcripción Nf κ B, desde el citosol al núcleo, para la síntesis de nuevos mediadores infamatorios. Este factor de transcripción está inactivo normalmente en el citosol, unido a su inhibidor I κ B, lo que le impide migrar al núcleo.

La actividad de la enzima tirosínquinasa del receptor para la insulina también es inhibida por el TNF- α . Como consecuencia, hay una inhibición de la transducción de la señal insulínica, determinando una menor translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT4) desde el citosol a la membrana celular, ocurre una hipersecreción de insulina, lo cual explica la típica hiperinsulinemia de los individuos con RI. (44,45) De esta manera, una célula expuesta a un entorno infamatorio es una célula resistente a insulina. (46,47)

Estrés oxidativo y enfermedad periodontal: el estrés oxidativo (eox) es la consecuencia de un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno (ero) y la capacidad del sistema biológico de eliminar los reactivos intermedios o reparar el daño resultante en las células y tejidos (48). El eox juega un papel en la patogenia de muchas enfermedades sistémicas y, también, en enfermedades crónico-degenerativas, entre las que se pueden destacar a la aterosclerosis, el cáncer, la artritis reumatoide, enfermedad de alzhéimer y la dm. (49,50,51,52,53). Actualmente, la investigación médica y odontológica han profundizado el estudio de las RL y las ERO, y también de los mecanismos de defensa del huésped para evitar el daño producido por estas moléculas. (54,55) 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. (57,58) El peróxido de hidrogeno (H₂O₂) tiene la capacidad de estimular mediante una cascada de fosforilación, en algunos tipos celulares, la formación de citoquinas 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 (59). Por otra parte, el radical hidroxilo es capaz de iniciar una peroxidación lipídica que genera vasodilatación y resorción ósea. (60)

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. (61,62) La bidireccionalidad entre entidades como la DM y la EP, estaría sustentada y favorecida por el eje inflamación-estrés oxidativo (63).

Productos finales de glicación avanzada: los compuestos finales de glicación avanzada (AGEs) son derivados de la glicosilación irreversible de proteínas y lípidos que se acumulan en el plasma, en las paredes de los vasos sanguíneos y tejidos en los pa-

cientes cuando existe hiperglucemia sostenida. (64) El EOX está íntimamente vinculado a la glicación, por lo cual, la acción combinada de estos dos procesos se conoce como gluco-oxidación. Las ERO conducen también a modificaciones estructurales de las proteínas, originando compuestos semejantes a los productos de glicación. Los AGEs están implicados en la fisiopatología de enfermedades crónicas inflamatorias, provocando alteraciones a nivel mitocondrial, con fenómenos de autofagia y mitofagia. Los AGEs pueden dañar la estructura de proteínas en el núcleo de la célula y el ADN y pueden favorecer la aparición de mutaciones y alterar la expresión de ciertos genes (65). Estos procesos en glándulas como el páncreas afectan a la secreción y sensibilidad de los tejidos a la insulina. Además, estos productos finales de glicación tienen efectos sobre el metabolismo óseo muy negativos, como perjudicar la reparación y la formación de hueso (66) y disminuir la producción de matriz extracelular. En los pacientes diabéticos, la EP se convierte en un factor de riesgo, ya que los AGEs que se unen con receptores de membrana de las células fagocíticas y sobre-estimulan las funciones de los mediadores químicos proinflamatorios y mantienen, por este mecanismo, una hiperglucemia crónica. La DM mejoraría con el tratamiento de la enfermedad periodontal. Así, tras el tratamiento periodontal de pacientes diabéticos tipo 2 se observa una reducción en los niveles séricos de TNF- α , fibrinógeno, HbA_{1c} (hemoglobina glicosilada) y hs-CRP (proteína C reactiva de alta sensibilidad) (67,68).

CONCLUSIÓN

La salud periodontal es un componente notable en la salud general del paciente; especialmente en los que padecen enfermedades crónicas como la diabetes mellitus. Debido a la omnipresencia de las enfermedades periodontales y la creciente epidemia global de diabetes, es oportuno revisar el rol de la periodontitis en los mecanismos moleculares involucrados en los procesos fisiopatológicos en ambas enfermedades. 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. Se establece así, una rela-

ción en dos sentidos, creándose un círculo vicioso, de retroalimentación positiva que complica y agrava el desarrollo de ambas patologías en caso de estar presentes y coexistir en un paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: Current concepts. *J Periodontol*.
- 2- Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontology* 2000 2005; 38: 135-187.
- 3- Haraszthy, V. I., Zambon, J. J., Trevisan, M., Zeid, M., & Genco, R. J. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *Journal of periodontology*, 2000;71(10):1554-1560. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Joseph_Zambon/publication/11232695_Detection_of_periodontal_pathogenic_microorganisms_in_atheromatous_plaque_Preliminary_results/links/00b4953boaf351f2fe00000.pdf
- 4- Gloria Calsina Gomis, Olga Simó Serva Diabetes y enfermedad periodontal. *FMC* 2017;24(2):64-9. Disponible en: <http://residenciamflapaz.com/Articulos%20Residencia%2017/87%20Diabetes%20y%20enfermedad%20periodontal.pdf>
- 5- Moutsopoulos, N. M., & Madianos, P. N. Low-grade inflammation in chronic infectious diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006; 1088(1): 251-264. Disponible en: <https://doi.org/10.1196/annals.1366.032>
- 6- Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., & Johnson, N. W. (2005). Periodontal diseases. *The lancet*, 2005;366(9499):1809-1820. Disponible en: <https://www.pharmaden.net/wp-content/uploads/2013/11/30.pdf>
- 7- Molina, Carlos Arana, et al. Diabetes and periodontal diseases: an established two-way relationship. *Journal of Diabetes Mellitus*, 2016; 6(04):209-229 Disponible en: http://file.scirp.org/pdf/JDM_2016091313385917.pdf
- 8- Monea, A., Mezei, T., Popsor, S., & Monea, M. (2014). Oxidative stress: a link between diabetes mellitus and periodontal disease. *International journal of endocrinology*, 2014;(2014). Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/a5do/cd366b4a-3c509288ac8e0c863ae33df1b40.pdf>
- 9- Taylor, G. W. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Annals of periodontology*, 2001;6(1):99-112. Disponible en: <https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/141153/aape0099.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 10- López, M. D. L. C. T., & Álvarez, M. D. La diabetes mellitus y su vinculación en la etiología y patogenia de la enfermedad periodontal. *Gaceta medica espirituaña*. 2017; 9(2): 14. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.9.\(2\)_22/p22.html](http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.9.(2)_22/p22.html)
- 11- Jaramillo Echeverri, A. Asociación entre síndrome metabólico y enfermedad periodontal en personas que asisten a 5 institucio-

- nes de salud en Cali, Medellín y Bogotá 2017. [recurso electrónico] (Doctoral dissertation). Disponible en: <http://bibliotecadigital.univalle.edu.co:8080/bitstream/10893/10110/1/CB-0516244.pdf>
- 12- Chapple, I. L., Genco, R., & Working Group 2 of the Joint EFP/AAP Workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 2013; 40: S106-S112. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcpe.12077>
- 13- Moreno Ferri, J. M. Asociación entre la Diabetes mellitus descontrolada y la progresión de la periodontitis: Revisión bibliográfica, 2017. Disponible en: <https://idus.us.es/xmlui/bitstream/handle/11441/65095/ftg3.pdf?sequence=1>
- 14- Punthakee, Z., Goldenberg, R., Katz, P., & Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Canadian journal of diabetes*, 2018; 42:S10-S15. Disponible en: <http://guidelines.diabetes.ca/docs/cpg/Ch3-Definition-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes-Prediabetes-and-Metabolic-Syndrome.pdf>
- 15- Vijgen, S. M., Hoogendoorn, M., Baan, C. A., de Wit, G. A., Limburg, W., & Feenstra, T. L. (2006). Cost Effectiveness of Preventive Interventions in Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacoeconomics*, 2006; 24(5):425-441. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/GArdine_De_wit/publication/7074222_Cost_Effectiveness_of_Preventive_Interventions_in_Type_2_Diabetes_Mellitus/links/575ed3f208ae414b
- 16- Harris, M. I., Flegal, K. M., Cowie, C. C., Eberhardt, M. S., Goldstein, D. E., Little, R. R., & Byrd-Holt, D. D. (1998). Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes care*, 1998; 21(4):518-524. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Katherine_Flegal/publication/13709843_Prevalence_of_Diabetes_Impaired_Fasting_Glucose_and_Impaired_Glucose_Tolerance_in_US_A
- 17- Fröhlich, M., Imhof, A., Berg, G., Hutchinson, W. L., Pepys, M. B., Boeing, H., ... & Koenig, W. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes care*, 2000; 23(12):1835-1839. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/23/12/1835.full.pdf>
- 18- Løe, H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 1993; 16(1):329-334. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/diacare.16.1.329>
- 19- Anaya, C. O. M., & Ariza, I. D. S. Acción insulínica y resistencia a la insulina: aspectos moleculares. *Revista de la Facultad de Medicina*, 2005; 53(4):235-243. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/43622/44925>
- 20- Reyes, J. A. O., & Plancarte, A. A. Bases moleculares de las acciones de la insulina. *Revista de Educación Bioquímica*, 2008; 27(1): 9-18. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revedu-bio/reb-2008/rebo81c.pdf>
- 21- Ríos, M. S., & Angosto, M. C. Resistencia a la insulina, inflamación y obesidad. *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 2015. Disponible en: <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/1579/1663>
- 22- Pollak, F. Resistencia a la Insulina: verdades y controversias. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 2016; 27(2): 171-178. Disponible en: https://ac.els-cdn.com/S0716864016300062/1-s2.0-S0716864016300062-main.pdf?_tid=b3632b6d-28a7-4388-bd45-61ab351ae82e&acdnat=1544485168_oed5a93e8fa48a9b65faf5f28c84e61e
- 23- Gutiérrez-Rodelo, C., Roura-Guiberna, A., & Olivares-Reyes, J. A. (2017). Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización. *Gaceta Médica de México*, 2017; 153(2):214-228. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n2/GMM_153_2017_2_214-228.pdf
- 24- Rosado-Pérez, J., & Mendoza-Núñez, V. M. (2007). Mini-revisión: Inflamación crónica y estrés oxidativo en la diabetes mellitus. *Bioquímica*, 2007; 32(2): 58-69. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/bioquimia/bq-2007/bqo72d.pdf>
- 25- Nibali, L., D'aiuto, F., Griffiths, G., Patel, K., Suvan, J., & Tonetti, M. S. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *Journal of clinical periodontology*, 2007; 34(11), 931-937. Disponible en: <http://www.sidp.it/progetti/www.periomedicine.it/newserfile/39/b99944/nibaliletaljclinperio2007.pdf>
- 26- Jiménez-Echemendia, T., & Licea-Puig, M. (2013). Relación entre diabetes mellitus y enfermedad periodontal. *Revista Peruana de Epidemiología*, 2013; 17(3). Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2031/203129459002.pdf>
- 27- Martínez, U., Fabiola, N., Méndez, J. D. S., Ruiz, M., & Erenia, A. Factores de riesgo relacionados con la aparición de Diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que acuden a consulta general. 2017. Disponible en: <http://repositorio.unan.edu.ni/4271/1/Nélcida%20Fabiola%20Urbina%20Martinez.pdf>
- 28- Nesse, W., Abbas, F., Van Der Ploeg, I., Spijkervet, F. K. L., Dijkstra, P. U., & Vissink, A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *Journal of clinical periodontology*, 2008; 35(8): 668-673. Disponible en: <https://www.parsprototo.info/docs/PISA%20quantifying%20inflammatory%20burden.pdf>
- 29- Preshaw, P. M., & Taylor, J. J. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *Journal of clinical periodontology*, 2011; 38, 60-84. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1600-051X.2010.01671.x>
- 30- Punched, N. A., Whelan, C. J., & Adcock, I. The Journal of Inflammation. *Journal of Inflammation*, 2004; 1. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.284.7810&rep=rep1&type=pdf>
- 31- Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A (2004) Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 25:4–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.it.2003.10.013>
- 32- Ebrahimi, A., Nabipour, I., Vahdat, K., Jafari, S. M., Fouladvand, M., Assadi, M & Sanjideh, Z. High sensitivity C-reactive protein is associated with the metabolic syndrome independent to viral

- and bacterial pathogen burden. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2009;84(3):296-302. Disponible en: <http://eprints.bpums.ac.ir/4380/1/86.pdf>
- 33- Hung, C. H., Lee, C. M., Chen, C. H., Hu, T. H., Jiang, S. R., Wang, J. H., ... & Wang, P. W. Association of inflammatory and anti-inflammatory cytokines with insulin resistance in chronic hepatitis C. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 2009;29(7):1086-1093. |Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.01991>.
- 34- Kumar M, Mishra L, Mohanty R, Nayak R. Diabetes and gum disease: The diabolic duo. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]*. 2014;8(4):255-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2014.09.022>
- 35- Senn, J.J., Klover, P.J., Nowak, I. A., & Mooney, R. A. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes*, 2002; 51(12):3391-3399. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/diabetes/51/12/3391.full.pdf>
- 36- Hotamisligil, G. S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006;444(7121): 860. Disponible en: https://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/147/2012/10/2006.12.14_Nature_Inflammation-Metabolic-Disorders_Review_GSH.pdf
- 37- Belibasakis, G. N., & Bostanci, N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *Journal of clinical periodontology*, 2012; 39(3):239-248. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1600-051X.2011.01810.x>
- 38- Kajijiya, M., Giro, G., Taubman, M. A., Han, X., Mayer, M. P., & Kawai, T. Role of periodontal pathogenic bacteria in RANKL-mediated bone destruction in periodontal disease. *Journal of oral microbiology*, 2010; 2(1): 5532. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/jom.v2i0.5532>
- 39- Chandel, N. S., Trzyna, W. C., McClintock, D. S., & Schumacker, P. T. Role of oxidants in NF- κ B activation and TNF- α gene transcription induced by hypoxia and endotoxin. *The Journal of Immunology*, 2000; 165(2): 1013-1021. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/jimmunol/165/2/1013.full.pdf>
- 40- Fitzgerald, D. C., Meade, K. G., McEvoy, A. N., Lillis, L., Murphy, E. P., MacHugh, D. E., & Baird, A. W. Tumour necrosis factor- α (TNF- α) increases nuclear factor κ B (NF κ B) activity in and interleukin-8 (IL-8) release from bovine mammary epithelial cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2007;116: 59-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2006.12.008>
- 41- Renard, P., Zachary, M. D., Bougelet, C., Mirault, M. E., Haegeman, G., Remacle, J., & Raes, M. Effects of antioxidant enzyme modulations on interleukin-1-induced nuclear factor kappa B activation. *Biochemical pharmacology*, 1997;53(2):149-160. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(96\)00645-4](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(96)00645-4)
- 42- Qin, H., Wilson, C. A., Lee, S. J., Zhao, X., & Benveniste, E. N. LPS induces CD40 gene expression through the activation of NF- κ B and STAT-1 α in macrophages and microglia. *Blood*, 2005;106(9):3114-3122. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/106/9/3114.full.pdf?sso-checked=true>
- 43- Takemoto, Y., Yoshiyama, M., Takeuchi, K., Omura, T., Komatsu, R., Izumi, Y., ... & Yoshikawa, J. (1999). Increased JNK, AP-1 and NF- κ B DNA binding activities in isoproterenol-induced cardiac remodeling. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 1999; 31(11):2017-2030. Disponible en: <https://doi.org/10.1006/jmcc.1999.1033>
- 44- Interna, T., & Orlando, R. El factor de transcripción nuclear kappa en las enfermedades humanas. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 2010; 48(1): 55-60. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745506010>
- 45- Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest* 2008; 118:2992-3002. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/34260/pdf>
- 46- Carrasco, N. F., Galgani, F. J. E., & Reyes, J. M. Síndrome de resistencia a la insulina. Estudio y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 2013;24(5):827-837. Disponible en: https://ac.els-cdn.com/S071686401370230X/1-s2.0-S071686401370230X-main.pdf?_tid=60e94a3a-4bb6-470c-b44c-82844d871428&acdnat=1544644317_396f3d413554049c16662ec7a7ae6409
- 47- Basu, S., Rosenzweig, K. R., Youmell, M., & Price, B. D. The DNA-dependent protein kinase participates in the activation of NF κ B following DNA damage. *Biochemical and biophysical research communications*, 1998;247(1):79-83. doi:10.1006/bbrc.1998.8741.
- 48- Finkel, T., & Holbrook, N. J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 2000;408:239-247. Disponible en: <https://www.healthmegamall.com/articles/babeskinarticle272.pdf>
- 49- Moskovitz, J., Yim, M. B., & Chock, P. B. Free radicals and disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2002;397(2): 354-359. Disponible en: <https://doi.org/10.1006/abbi.2001.2692>
- 50- Li, X., Kolltveit, K. M., Tronstad, L., & Olsen, I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clinical microbiology reviews*, 2000;13(4):547-558 Disponible en: <https://cmr.asm.org/content/cm13/4/547.full.pdf>
- 51- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2007; 39(1):44-84. Disponible en: http://www.olivamine.com/sites/default/files/research/Human_disease.pdf
- 52- Naqui, A., Chance, B., & Cadenas, E. Reactive oxygen intermediates in biochemistry. *Annual review of biochemistry*, 1986;55(1):137-166. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.55.070186.001033>
- 53- Sarsour, E. H., Kumar, M. G., Chaudhuri, L., Kalen, A. L., & Goswami, P. C. Redox Control of the Cell Cycle in Health and Disease. *Antioxidants & Redox signaling*, 2009; 11(12). Disponible en: <http://10.1089=ars.2009.2513>
- 54- Sugano N, Kawamoto K, Numazaki H, Murai S, Ito K. Detection of mitochondrial DNA mutations in human gingival tissues. *J Oral Sci*. 2000; 42: 221-3. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/josnusd1998/42/4/42_4_221/_pdf

- 55- Chapple, I. L. Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. *Clinical Molecular Pathology*, 1996; 49(5):M247. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC408069/pdf/clinmolpath0004-0003.pdf>
- 56- Honda, T., Dornon, H., Okui, T., Kajita, K., Amanuma, R., & Yamazaki, K. Balance of inflammatory response in stable gingivitis and progressive periodontitis lesions. *Clinical and experimental immunology*, 2006;144(1): 35-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03028.x>
- 57- Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran CR. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cell Mol Biol Lett*. 2005; 10: 255-64. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.442.622&rep=rep1&type=pdf>
- 58- Borges I Jr, Moreira EA, Filho DW, de Oliveira TB, da Silva MB, Fröde TS. Proinflammatory and oxidative stress markers in patients with periodontal disease. *Mediators Inflamm*. 2007; (2007). ID 45794. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2007/45794>
- 59- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2007;39(1), 44-84. Disponible en: http://www.olivamine.com/sites/default/files/research/Human_disease.pdf
- 60- Allen, E. M., Matthews, J. B., O'Connor, R., O'Halloran, D., & Chapple, I. L. Periodontitis and type 2 diabetes: is oxidative stress the mechanistic link?. *Scottish medical journal*, 2009;54(2):41. Disponible en <https://pdfs.semanticscholar.org/f86a/179ab7adee4f875ffda229f5673acc14497f.pdf>
- 61- Heredia, D., Fernández, D., Rodríguez, J., Rodríguez, E., Santana, L., González, E., & Gómez, M. (2017). LA HIPERGLUCEMIA Y EL DAÑO OXIDATIVO A LÍPIDOS Y PROTEÍNAS. *Acta-Biocrin*, 2017;7(14): 65-79. Disponible en: <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/actabioclinica/article/viewFile/8353/8298>
- 62- Hofmann SM, Dong HJ, Li Z, Cai W, Altomonte J, Thung SN, Zeng F, Fisher EA, Vlassara H. Improved insulin sensitivity is associated with restricted intake of dietary glycoxidation products in the db/db mouse. *Diabetes*. 2002; 51: 2082-2089. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/diabetes/51/7/2082.full.pdf>
- 63- Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2010;81(12):1708-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3187554/pdf/nihms320488.pdf>
- 64- Wong, R. K., Pettit, A. I., Quinn, P. A., Jennings, S. C., Davies, J. E., & Ng, L. L. Advanced glycation end products stimulate an enhanced neutrophil respiratory burst mediated through the activation of cytosolic phospholipase A2 and generation of arachidonic acid. *Circulation*, 2003;108(15):1858-1864. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.cir.0000089372.64585.3b>
- 65- Cortizo, A. M., Lettieri, M. G., Barrio, D. A., Mercer, N., Etcheverry, S. B., & McCarthy, A. D. (2003). Advanced glycation end-products (AGEs) induce concerted changes in the osteoblastic expression of their receptor RAGE and in the activation of extracellular signal-regulated kinases (ERK). *Molecular and cellular biochemistry*, 2003; 250(1-2): 1-10.
- 66- Belibasakis, G. N., & Bostanci, N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *Journal of clinical periodontology*, 2012; 39(3):239-248. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.2011.01810.x>
- 67- Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Uchimura I, Izumiyama H, Inagaki K et al. Multi-center intervention study on glycohemoglobin (HbA1c) and serum, high-sensitivity CRP (hs-CRP) after local anti-infectious periodontal treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83:308-15.
- 68- Correa FO, Gonçalves D, Figueredo CM, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SR. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol*. 2010;37:53-8. Disponible en: <https://www.pharmaden.net/wp-content/uploads/2013/11/7.pdf>

Contacto:

Dirección postal: San Martín 435, Corrientes, CP 3400

Teléfono fijo: 379 4424230

Teléfono móvil: 379 4336215

Correo electrónico: mariaosendab@gmail.com