

Efecto de la terapia periodontal sobre los marcadores del control glicémico e inflamatorios en pacientes con diabetes mellitus tipo II

Dra. Erika Gisela Mejía de la Garza*

Dr. Fermín Guerrero del Ángel**

Dr. Mario Todd Jiménez***

Dr. Héctor Téllez Jiménez****

Q.F.B. Sergio Antonio Salazar Lozano*****

Dr. José Martín Torres Benítez*****

Dr. Jesús Rafael Lara Chávez*****

Facultad de Odontología

Universidad Autónoma de Tamaulipas

*Residente del posgrado de Periodoncia

**Cirujano Maxilofacial. Coordinador del posgrado de Periodoncia

***Endo-periodoncia. Adscrito al posgrado de Periodoncia

****Periodoncia. Adscrito al posgrado de Periodoncia

*****Director de los laboratorios Grupo Lister

*****Médico Epidemiólogo, Adscrito al posgrado de Periodoncia

*****Periodoncia, invitado al posgrado de Periodoncia

Ganador del Premio Nacional de Investigación en Periodoncia 2008 del 18 Congreso Internacional de Periodontología de la Asociación Mexicana de Periodontología A.C., Hermosillo, Sonora.

Descriptor: enfermedad periodontal, diabetes mellitus, marcadores biológicos, inflamación

- Mejía, G.E.G., Guerrero, A.F., Todd, J.M., Téllez, J.H., Salazar, J.S.A., Torres, B.J.M. Efecto de la terapia periodontal sobre los marcadores del control glicémico e inflamatorios en pacientes con diabetes mellitus tipo II. Oral Año 10. Núm. 31. 2009. 511-517

Keyword: periodontal diseases, diabetes mellitus, biological markers, inflammation

resumen

Objetivo: Evaluar el Efecto de la Terapia Periodontal No Quirúrgica contra un grupo control sobre los Marcadores Metabólicos, Inflamatorios y Periodontales en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. **Introducción:** La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad multifactorial que involucra factores genéticos y ambientales en su etiología. La obesidad es el factor de riesgo más fuerte para causar sensibilidad a la insulina. Los pacientes que sufren de DM2 son conocidos por incrementar la susceptibilidad a ciertas infecciones, y una vez que la infección esta establecida la infección oral exacerba la enfermedad sistémica. La continua secreción alta de varias citoquinas, incluyendo IL-1, IL-6, IL-8 y Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α), así como prostaglandina E₂, por las células del huésped seguida de la estimulación de los periodontopatógenos y sus productos, es un determinante crítico de la destrucción de los tejidos periodontales. Las alteraciones metabólicas asociadas a la diabetes pueden dar origen a niveles altos de la citoquina (TNF- α), formación de los productos finales de la glucólisis avanzada (AGEs) y niveles altos de la activación de Proteína C Reactiva (PCR).

Materiales y métodos: Se presenta estudio de tipo experimental, longitudinal, analítico, prospectivo y controlado en donde se seleccionaron pacientes referidos al Posgrado de Periodoncia de la Universidad Autónoma de Tamaulipas, México en el periodo comprendido de Enero a Abril del 2008. Los parámetros clínicos evaluados fueron: profundidad al sondeo, pérdida de inserción, sangrado al sondeo e índice de placa dentobacteriana, usando una sonda periodontal automatizada (Florida Probe, Gainesville, FL, USA) y una sonda periodontal de la Universidad de Carolina del Norte de 15mm, también se midió el índice de masa corporal. Así mismo a cada uno de los pacientes se les realizaron análisis de laboratorio, en donde se midieron tres marcadores: Hemoglobina Glucosilada, TNF- α y PCR ultrasensible. El total de los pacientes se dividió en dos grupos: experimental y control. El grupo experimental recibió Terapia Periodontal Fase 1, el grupo control no recibió Terapia Periodontal fase 1, solamente Terapia Paulativa. Transcurrido el tiempo de cicatrización de la Fase 1 (tres semanas), se realizó la segunda valoración periodontal y segundos análisis de laboratorio, además del índice de masa corporal, comparándose al final ambos resultados.

Resultados: Nuestro estudio evidenció la relación entre los marcadores del control glicémico e inflamatorios con la Terapia Periodontal Fase 1 en pacientes con DM2 de 30 a 80 años de edad de ambos géneros.

Discusión: La severidad de la EP crónica está asociada con los niveles de TNF- α en plasma en sujetos con DM2. Los niveles de TNF- α han sido asociados con la resistencia a la insulina. Estos estudios son de significancia clínica ya que la Asociación Americana del Corazón implementó el uso de PCR además del Colesterol de baja densidad (LDL-C) como predictor de riesgo para la enfermedad coronaria.

Conclusión: La reducción de la inflamación periodontal ayuda a disminuir los mediadores inflamatorios en el suero, los cuales se asocian a la resistencia a la insulina, mejorando el control glicémico. El tratamiento periodontal exitoso parece reducir los niveles de TNF- α circulantes en pacientes diabéticos con enfermedad periodontal.

abstract

Objective: Evaluate effect of non surgical periodontal therapy against a control group with metabolic, inflammatory and periodontal markers in patients with Diabetes Mellitus Type 2.

Introduction: Local and systemic factors have been implicated in the modulation of the inflammatory response of the host. Of the Systemic factors, diabetic patients had established that they have two times more the risk of increasing the periodontal disease (PD) compare with non diabetic patients. Diabetes mellitus type 2 (DM2) is a multifactorial disease that involves genetic factors and environmental in its etiology. It is believe that this factors reduce the insuline sensitivity. Obesity is the strongest risk factor that cause insuline sensitivity to go low. Patients suffering of DM2 are known for its increased susceptibility to certain kind of infections, and once the infection is established oral infection is creates systemic disease. Infection cause apoptosis of fibroblasts and osteoblasts, this contributes to higher loss of hard and soft tissue which happened on diabetic individuals. Since PD is linked with destructive effects of inflammatory mediators, the dm2 can create the effects trough irregulation of cytokines. Low glycolic control its related significantly with high production of cytokines and high levels of these in crevicular gingival liquid. The continous secretion of cytokines, including IL1, IL6, IL8 and TNF alpha, as well as prostanglandine E2, by the host molecules followed by stimulation of periodontogenes and its products, is a critic determinant of the periodontal tissues destruction. Metabolic alterations associated to diabetes can give origin to high levels of cytokine (TNF- α), formation of final products of the advanced glucolisis (AGEs) and high levels of protein c reactive activation.

Methods: Patients selected from the posgrade periodoncy clinic in the Universidad Autónoma de Tamaulipas, México were included in the experimental, longitudinal, prospective and control study from January to April 2008. The inclusion criteria was patients of both genres with PD and dm2 under medical supervision and with or without previous periodontal treatment. The clinical parameters evaluated were: probe depth, insertion lost, bleeding probe and dentbacterial plaque index, using a automatic periodontal probe (Florida Probe, Gainesville, FL, USA) and a periodontal probe of the North Carolina University of 15mm, Body mass index was also measured. Each of the patients got lab tested, of three different markers: Glucoside Hemoglobine, TNF alpha and Ultrasensitive PCR. The total of patients was divided in two groups: experimental and control. The experimental group had peridotontal therapy phase 1, the control group didn't got periodontal therapy, just paulative therapy. After healing time of phase 1 (three weeks), second check up was made and second lab tests, also the body mass index, comparing at the end both results.

Results: The study evidenced the relation between the markers of glicemic control and inflammatory with the periodontal therapy phase 1 in patients with dm2 of 30 to 90 years old of both genders.

Discussion: The severity of the chronic PD is associated with the levels of TNF alpha in plasma on DM2 subjects. The levels of TNF alpha have been associated with the insuline resistance. There are a couple of explanations for the association between PCR and the increase in the probe depth. Recent studies show that high values of PCR in patients with periodontitis have clinic significance because the Hearth American association implemented the use of pcr and ldl-c has a risk predictor for the coronary disease.

Conclusion: The reduction of periodontal inflammation helps decrease the inflammatory mediators in the serum, which associates to insuline resistance, improving the glycolic control.

Levels of pcr increase in the artery hypertension and diabetes, which can be influenced by smoking, diet and body mass index. Because the dm2 is associated with cytokines high levels, particularly in response of the bacteria products, it has been suggested that the risk increase and the severity of pd associated, can be because of the response causing inflammation. It is possible that the improve in the insuline resistance is mediated by the reduction of the TNF alpha. The periodontal treatment seems to reduce the levels of TNF alpha circulating in diabetic patients with periodontal disease.

Introducción

La patogénesis de la enfermedad periodontal depende de la interacción del medio ambiente, virulencia, presencia y concentración de microorganismos capaces de producir una enfermedad, susceptibilidad genética y del huésped.¹ El huésped responde a este cambio de flora bacteriana desarrollando una respuesta inflamatoria con la generación de citoquinas como el Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF-alfa) e Interleucina 1 (IL-1). La mayor preocupación con la enfermedad periodontal es que en algunos pacientes el sistema inmune no elimina la fuente de inflamación (bacterias anaerobias Gram -).²

Si estas bacterias no son eliminadas, el sistema inmune del paciente esta continuamente activado y resulta en un proceso inflamatorio crónico. Esta inflamación crónica da lugar a la producción de oxígeno reactivo, el cual activa la matriz metaloproteinasas. Estas enzimas degradan el colágeno del ligamento periodontal llevando a la pérdida de inserción del diente y hueso alveolar.^{3,4}

Los daños directos de las bacterias y sus productos al periodonto son en fases tempranas de la enfermedad. Los leucocitos debido a los lipopolisacáridos bacterianos producen citoquinas y mediadores químicos. Las citoquinas asociadas a la periodontitis son IL-1; IL-6; IL-8; TNF-alfa (el cual estimula la matriz metaloproteinasas, producción de eicosanoides y resorción ósea) y PGE₂.⁵

Factores locales y sistémicos han sido implicados en la modulación de la respuesta inflamatoria del huésped. De los factores sistémicos, ha sido bien establecido que los pacientes con Diabetes Mellitus tienen dos veces más riesgo. La Diabetes Mellitus tipo 2 es una enfermedad multifactorial que involucra factores genéticos y ambientales en su etiología. Estos factores se cree que reducen la sensibilidad o resistencia a la insulina. La obesidad es el factor de riesgo más fuerte para causar resistencia a la insulina, así como otras complicaciones como enfermedad cardiovascular e incrementar la enfermedad periodontal comparados con los no diabéticos.⁶

Algunos adultos (especialmente los no obesos) de más de 25 años que parecen presentar Diabetes tipo 2 pueden tener Diabetes Autoinmune Latente de la Adulthood (LADA) y convertirse en insulino dependientes. Los anticuerpos están normalmente presentes en este grupo de pacientes.⁷

La edad relacionada al incremento de la grasa corporal puede ser responsable del incremento de la concentración del TNF-alfa en el plasma. El tejido adiposo puede ser una fuente mayor de células secretoras de TNF-alfa en la Diabetes Mellitus tipo 2, estudios de sujetos obesos muestran una disminución de los niveles de TNF-alfa después de pérdida de peso. Sin embargo el TNF-alfa elevado también se observa en los pacientes diabéticos no obesos.^{8,9,10}

El TNF-alfa es una citoquina proinflamatoria conocida por tener un rol crítico en la patogénesis de varias enfermedades inflamatorias o autoinmunes como Artritis Reumatoide y Espondilitis Anquilosante.¹

Las alteraciones metabólicas asociados a la diabe-

tes pueden dar origen a niveles altos de la citoquina TNF-alfa, formación de los productos finales de la glucólisis avanzada (AGEs) y niveles altos de la activación de proteína C reactiva (PCR). Los niveles elevados de citoquinas no solo sirven como marcadores de diabetes, sino que pueden jugar un rol causal en la etiología de la Diabetes Mellitus tipo 2.^{12,13}

Para el monitoreo del control metabólico en la diabetes, se usan los marcadores en el laboratorio para identificar algunos de los factores sistémicos relacionados, incluyendo niveles de lípidos y la alta sensibilidad a la proteína C reactiva (PCRus). La Hemoglobina Glucosilada (HbA1c) es un procedimiento de rutina utilizado en los centros médicos para monitorear el control glicémico de pacientes con diabetes en un período de 2 a 3 meses antes del examen, y el valor ideal es de 6%, mayor del 7% está asociado con el incremento del desarrollo de las complicaciones micro y macrovasculares, mayor de 9% el paciente se encuentra en un estado de regular a descompensado.^{14,15,16}

El raspado y alisado resulta en un incremento a corto plazo del TNF-alfa en sujetos no diabéticos, puede ser resultado de bacteremia o citoquinemia. La pérdida de inserción, IL-1 beta en LCG y endotoxina en plasma se asociaron con el TNF-alfa en plasma.^{7,18,19}

Es posible que la mejoría en la resistencia a la insulina este mediada por la reducción del TNF-alfa circulante. El tratamiento periodontal exitoso reduce los niveles de TNF-alfa circulantes en pacientes periodontales sistémicamente sanos y diabéticos.^{20,21,2}

Los inhibidores de TNF-alfa son agentes biológicos que específicamente van a este mediador inflamatorio. Esta clase de drogas es ahora comúnmente usada para fines clínicos en Australia.²³

Los inhibidores de TNF-alfa pueden inducir la remisión de la enfermedad o prevenir la progresión clínica y radiográfica de las enfermedades reumatólogicas, con una mejoría significativa en los síntomas, funciones y calidad de vida de los pacientes.²⁴

En casos de periodontitis severa, el TNF-alfa puede estar siendo secretado por tejido periodontal local y por el hígado, ya que las células de Kupffer del hígado son conocidas por producir cantidades sustanciales de TNF-alfa en respuesta a los lipopolisacáridos. Debido a que el hígado es de los órganos más importantes para el almacenamiento de la glucosa en respuesta a la insulina, la infección periodontal puede influenciar directamente en la sensibilidad a la glucosa en el hígado.^{25,26}

La Terapia Periodontal disminuye los niveles de TNF-alfa y HbA1c en un período de cuatro semanas.²⁶

Debido a que la diabetes esta asociada con los altos niveles de citoquinas, particularmente en respuesta a los productos bacterianos, se ha sugerido que el incremento de riesgo y la severidad de la enfermedad periodontal en diabéticos pueden ser debido a la respuesta exacerbada al proceso de inflamación.^{27,28}

La enfermedad periodontal agrava el control glicémico del paciente diabético, por lo tanto el adecuado manejo de la enfermedad periodontal mejora el estado sistémico del paciente con Diabetes Mellitus tipo 2.^{29,30,31}

La reducción de la inflamación periodontal ayuda a

disminuir los mediadores inflamatorios en el suero, los cuales se asocian a la resistencia a la insulina, mejorando el control glicémico.^{32,33,34,35}

Metodología

El presente estudio de tipo analítico, experimental, prospectivo, longitudinal y controlado se llevó a cabo en pacientes que acudieron al posgrado de periodoncia de la Universidad Autónoma de Tamaulipas, en el periodo de Enero a Mayo del 2008, seleccionándose 20 pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 de 30 a 80 años de edad, de ambos sexos, de los cuales se seleccionaron por asignación a dos grupos, un grupo experimental y un grupo control.

Los criterios de selección que se tomaron en cuenta fueron, de inclusión siendo pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 bajo vigilancia médica, pacientes de ambos géneros, edad de 30 a 80 años y pacientes con enfermedad periodontal de moderada-avanzada. Se excluyeron pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1, pacientes con tratamiento periodontal en los últimos seis meses, pacientes con antibioticoterapia en los últimos seis meses, pacientes que no se encuentran bajo tratamiento médico, tabaquismo positivo y pacientes que no firmen la carta de consentimiento informado. De eliminación fueron pacientes que no acudan a sus citas de mantenimiento, pacientes que no acudan a sus exámenes de laboratorio y pacientes que no lleven a cabo las indicaciones.

Los participantes de este estudio fueron seleccionados de pacientes referidos al Posgrado de Periodoncia de la Universidad Autónoma de Tamaulipas, México en el periodo comprendido de Enero a Mayo del 2008. Los criterios de inclusión fueron pacientes de ambos sexos que presentaran Enfermedad Periodontal y Diabetes Mellitus tipo 2 bajo supervisión médica, sin tratamiento periodontal previo.

Los criterios de exclusión incluyeron pacientes que padecían Diabetes Mellitus tipo 1, pacientes que no se encontraran bajo vigilancia médica, tratamiento antibiótico en los últimos seis meses, embarazo o lactancia y tabaquismo positivo. Todos los pacientes seleccionados firmaron la carta de consentimiento informado según los criterios de Helsinki.

El procedimiento fue realizado por un solo examinador, a los pacientes se les realizó la historia clínica completa, donde se tomó la serie de 14 radiografías periapicales, fotografías extraorales e intraorales, y el índice de masa corporal dividiendo el peso entre la estatura al cuadrado. Los parámetros clínicos evaluados fueron: Profundidad al Sondeo, Pérdida de Inserción, Sangrado al Sondeo e Índice de Placa Dentobacteriana, usando una sonda periodontal automatizada (Florida Probe, Gainesville, FL, USA). Esta sonda periodontal tiene la ventaja de utilizar una fuerza constante de penetración de 25gr. También se utilizó una sonda periodontal de la Universidad de Carolina del Norte de 15mm.

Así mismo a cada uno de los pacientes se les realizaron análisis de laboratorio, tomándose una muestra sanguínea de la vena antecubital por la mañana en ayunas, en donde se midieron tres marcadores: Hemoglobina Glucosilada (HbA1c), Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF-alfa) y Proteína C Reactiva

ultrasensible (PCRus). Dichos análisis de laboratorio fueron efectuados en el Laboratorio Lister del Hospital la Beneficencia de Tampico, Tamaulipas, México. Las muestras fueron procesadas por un solo laboratorista para cada marcador.

Las muestras sanguíneas fueron obtenidas antes de la terapia periodontal fase 1 usando unos tubos de recolección heparinizados libres de pirógeno. Los tubos fueron centrifugados y almacenados a -80 C hasta su análisis. El TNF-alfa en plasma fue analizado usando un kit de inmuno determinación ASSAY DESIGNS (Ann Arbor, MI, USA) con la metodología de ELISA siguiendo las instrucciones de manufactura. Se agregaron 100 microlitros de la muestra estándar y del plasma a las cubetas previamente cubiertas con un anticuerpo específico monoclonal de TNF-alfa, seguido de incubación por cuatro horas a 37° C. Las cubetas fueron lavadas con la solución de lavado cuatro veces para eliminar el complejo antígeno-anticuerpo que no se mantuvo unido entre si. Posteriormente se agregó a las cubetas el anticuerpo policlonal y se incubó por dos horas a temperatura ambiente, se lavaron con la solución de lavado cuatro veces, después se agregó una fosfatasa alcalina conjugada dejándola incubar por una hora a temperatura ambiente y realizándose los respectivos lavados, finalmente se agregó a cada cubeta la solución del sustrato (NADPH) para darle la coloración a la muestra, se incubó por 30 minutos a temperatura ambiente y no se realizaron lavados. Al terminar los 30 minutos de incubación se agregó la solución de paro (2N ácido sulfúrico) para detener la reacción y poder medir los resultados en un lector según la curva previamente realizada usando el TNF-alfa estándar.

La determinación de la PCRus fue por medio de la metodología de Turbidimetría, utilizando el reactivo y equipo Dimension® DADE BEHRING (Newark DE, USA).

Una vez obtenidos los resultados del laboratorio y la historia clínica completa, se asignaron a los pacientes a dos grupos distintos: experimental y control, donde cada grupo constaba de la misma cantidad de pacientes bajo condiciones sistémicas y periodontales similares.

El grupo experimental recibió terapia periodontal fase 1, la cual constó de programa de higiene oral, detartraje, curetaje cerrado con raspado y alisado radicular, además de tratamientos alternos, los cuales incluían extracciones y tratamiento de conductos.

El grupo control no recibió terapia periodontal fase 1, solamente terapia Paulatina como extracciones en caso de ser necesario por motivos dolorosos o imposibilidad para la alimentación.

Trascurrido el tiempo de cicatrización de la fase 1 (cuatro semanas), se realizó la segunda valoración periodontal (Profundidad al Sondeo, Pérdida de Inserción, Sangrado al Sondeo e Índice de Placa Dentobacteriana) y segundos análisis de laboratorio (Hemoglobina Glucosilada, TNF-alfa y Proteína C Reactiva ultrasensible), además del índice de masa corporal, esta segunda valoración se realizó tanto en los pacientes del grupo experimental como los del control.

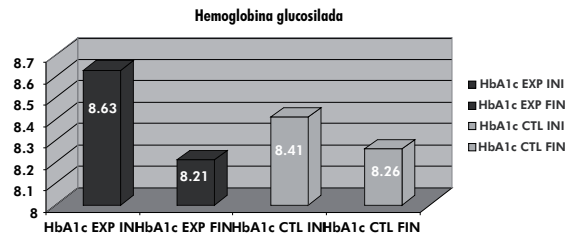
Los resultados de los parámetros clínicos y de laboratorio de la primer valoración fueron comparados

con los de la segunda valoración en ambos grupos (experimental y control).

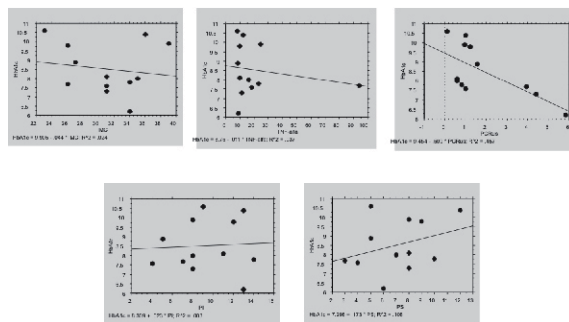
Resultados

Se realizó Terapia Periodontal fase 1 a seis pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y Enfermedad Periodontal, midiéndose los marcadores del control glucémico como Hemoglobina Glucosilada (HbA1c), y los marcadores inflamatorios como el Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF-alfa) y la Proteína C Reactiva ultrasensible (PCRus), así como el índice de masa corporal (IMC). Dichas mediciones fueron analizadas antes y después de la Terapia Periodontal fase 1 y comparadas con un grupo control, el cual constaba de la misma cantidad de pacientes con las condiciones sistémicas y periodontales similares. El tiempo transcurrido de la primera medición a la segunda fue de cuatro semanas.

La Hemoglobina Glucosilada se redujo de manera significativa en el grupo experimental de 8.63% a 8.21%, obteniendo una reducción total de 0.42%, contrario al grupo control que solo se redujo de 8.41% a 8.26%, obteniendo una reducción solamente de 0.15%. La correlación positiva solo se obtuvo con la PS; con IMC, TNF-alfa, PCRus y PI se obtuvo correlación negativa. (Gráfica No. 1 y 2)

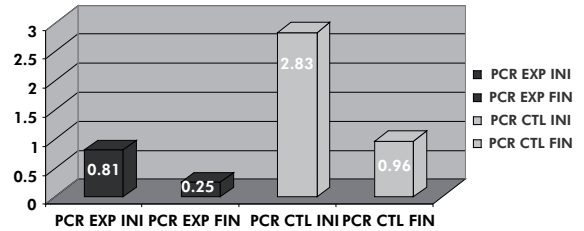


Gráfica 1. Se observa la reducción significativa de los niveles de HbA1c en el grupo experimental de 0.42%, comparados con el grupo control donde solo se redujo 0.15% en un periodo de cuatro semanas

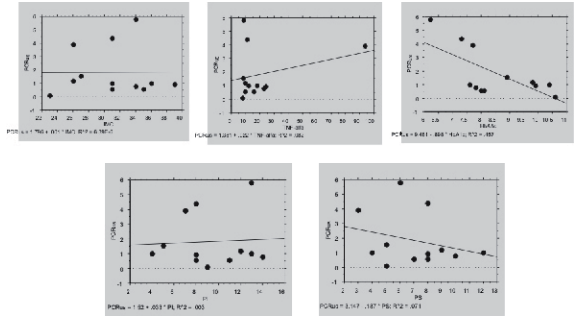


Gráfica 2. Se observa la correlación positiva de la HbA1c con la Profundidad al Sondeo

La Proteína C Reactiva se redujo en ambos grupos de manera significativa, siendo en el grupo experimental de 0.81mg/L a 0.25mg/L, obteniendo una reducción de 0.56mg/L, y en el grupo control de 2.83mg/L a 0.96mg/L, obteniendo una reducción de 1.87mg/L. La correlación positiva solo se obtuvo con el TNF-alfa; con IMC, HbA1c, PI y PS se obtuvo correlación negativa. (Gráfica No. 3 y 4)

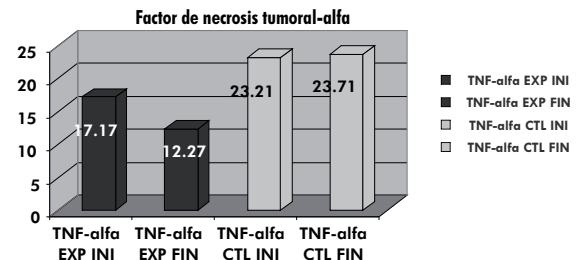


Gráfica 3. Se observa la reducción de los niveles de PCRus tanto en el grupo experimental como en el grupo control, siendo de 0.56mg/L y 1.87mg/L respectivamente en un periodo de cuatro semanas

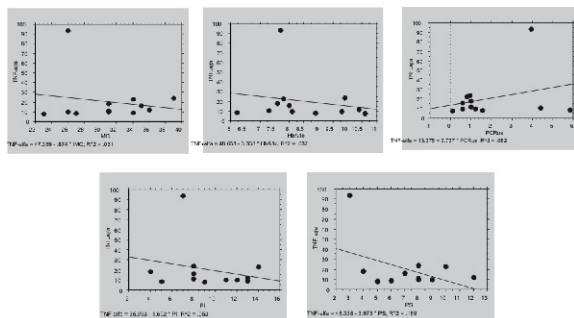


Gráfica 4. Se observa la correlación positiva de la PCRus con el TNF-alfa

El Factor de Necrosis Tumoral-alfa se redujo significativamente en el grupo experimental siendo de 17.17pg/ml a 12.27pg/ml, obteniendo una reducción total de 4.9pg/ml, contrario al grupo control donde hubo un aumento siendo de 23.21pg/ml a 23.71pg/ml, obteniendo un aumento de 0.5pg/ml. La correlación positiva solo se obtuvo con la PCRus; con IMC, HbA1c, PI y PS se obtuvo correlación negativa. (Gráfica No. 5 y 6)

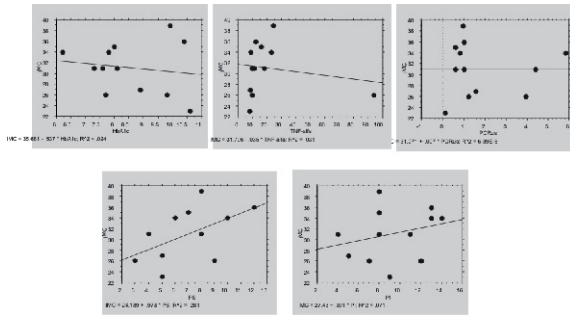


Gráfica 5. Se observa la reducción de los niveles de TNF-alfa en el grupo experimental de 4.9pg/ml contrario al grupo control donde los niveles aumentaron 0.5pg/ml en un periodo de cuatro semanas



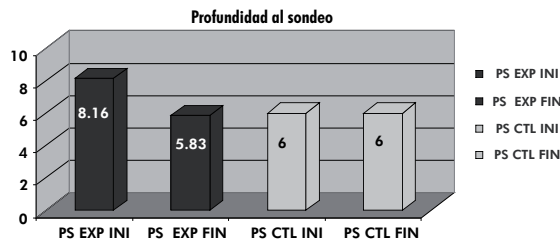
Gráfica 6. Se observa la correlación positiva del TNF-alfa con la PCRus

La correlación positiva del índice de masa corporal fue con la Pérdida de Inserción y con la Profundidad al Sondeo; con la HbA1c, PCRus y TNF-alfa se obtuvo una correlación negativa. (Gráfica No. 7)

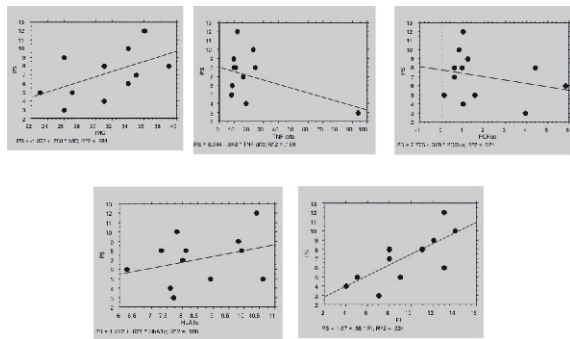


Gráfica 7. Se observa la correlación positiva del índice de Masa Corporal con la Profundidad al Sondeo y la Pérdida de Inserción

La Profundidad al Sondeo (PS) se redujo en el grupo experimental siendo de 8.16mm a 5.83mm, obteniendo una reducción de 2.33mm, contrario al grupo control donde la profundidad al sondeo inicial fue de 6mm, terminando de la misma manera. La correlación positiva se obtuvo con IMC, HbA1c y PI; con TNF-alfa y PCRus se obtuvo correlación negativa. (Gráfica No. 8 y 9)

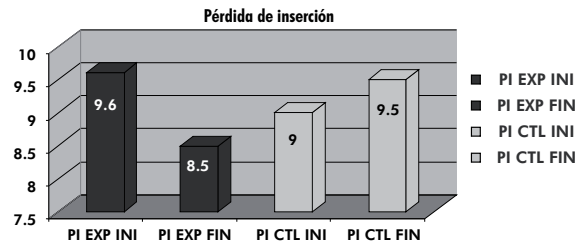


Gráfica 8. Se observa la reducción de los niveles de PS en el grupo experimental de 2.33% contrario al grupo control donde permaneció de la misma manera en un periodo de cuatro semanas

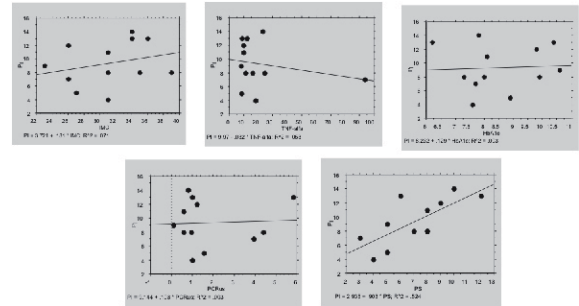


Gráfica 9. Se observa la correlación positiva de PS con IMC, HbA1c y PI

La pérdida de inserción (PI), se obtuvo una mejoría en el grupo experimental de 9.6mm a 8.5mm, obteniendo una reducción final de 1.1mm de la pérdida de inserción, contrario al grupo control donde la pérdida de inserción aumento de 9mm a 9.5mm, obteniendo un aumento de la pérdida de inserción de 0.5mm. La correlación positiva se obtuvo con IMC y PS; con HbA1c, TNF-alfa y PCRus se obtuvo correlación negativa. (Gráfica No. 10 y 11)

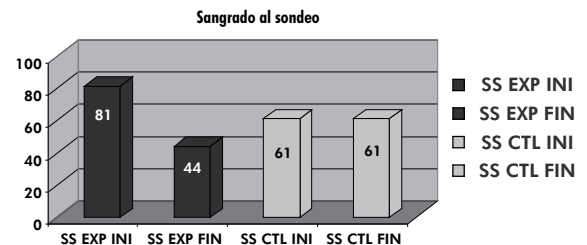


Gráfica 10. Se observa la reducción de los niveles de PI en el grupo experimental de 1.1%, contrario al grupo control donde se observó un incremento de los niveles de PI de 0.5% en un periodo de cuatro semanas



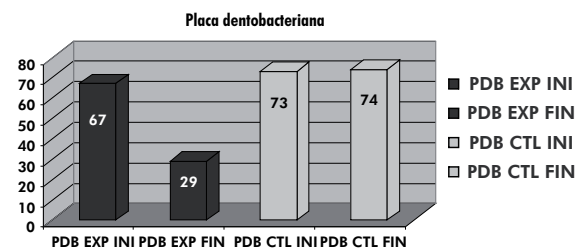
Gráfica 11. Se observa la correlación positiva de la PI con el IMC y PS

El sangrado al sondeo (SS) se redujo en el grupo experimental de 81% a 44%, obteniendo una reducción de 37%, contrario al grupo control el cual inicio con un sangrado al sondeo de 61% quedando de la misma manera. (Gráfica No. 12)



Gráfica 12. Se observa la reducción de los niveles de SS en el grupo experimental de 37% contrario al grupo control donde los niveles permanecieron de la misma manera en un periodo de cuatro semanas

El índice de placa dentobacteriana (PDB) se redujo en el grupo experimental de 67% a 29%, obteniendo una reducción de 38%, en el grupo control se incremento de 73% a 74%, obteniendo un aumento del índice de placa dentobacteriana de 1%. (Gráfica No. 13)



Gráfica 13. Se observa la reducción de los niveles de PDB en el grupo experimental de 38% comparados con el grupo control donde los niveles aumentaron 1% en un periodo de cuatro semanas

Discusión

Los resultados de este estudio sugieren que las personas con varios marcadores inflamatorios pueden tener mayor riesgo a enfermedad periodontal.

Este estudio mostró la relación entre los marcadores del control glicémico e inflamatorios con la terapia periodontal fase 1 en pacientes diabéticos tipo 2 de 30 a 80 años de edad de ambos sexos.

Este estudio concuerda con estudios como el de Kiran 2005 en donde durante tres meses se monitoreo el estado periodontal y glicémico de pacientes en dos grupos, uno experimental y otro control, al igual que en nuestro estudio. Sus resultados del grupo experimental mostró que la glucosa basal disminuyo de un promedio de 132.82 mg/dl a 128.86 mg/dl, la glucosa posprandial se redujo de 168.95 mg/dl a 145.36 mg/dl y la hemoglobina glucosilada de 7.31% a 6.51%, así como los índices periodontales los cuales mejoraron significativamente después de la terapia periodontal, contrario a su grupo control en donde todos sus índices glicémicos aumentaron.

En el estudio de Engebretson 2007 se examinaron pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y enfermedad periodontal, se evaluaron los parámetros periodontales como profundidad al sondeo, pérdida de inserción, sangrado al sondeo, índice de placa dentobacteriana, así como las mediciones biofisiológicas, como el TNF-alfa, hemoglobina glucosilada, glucosa basal, endotoxina en el plasma, muestras de IL-1 del líquido crevicular gingival y el índice de masa corporal. El TNF-alfa mostró una relación positiva significativa con la pérdida de inserción, mostrando que los sujetos con pérdida de inserción >4mm tenían niveles mayores de TNF-alfa que los de pérdida de inserción <3mm. No mostró relación con la profundidad al sondeo, sangrado al sondeo o índice de placa dentobacteriana, así como tampoco se asocio con la hemoglobina glucosilada ni con la glucosa basal. Este estudio demostró que la severidad de la periodontitis crónica está asociada con los niveles de TNF-alfa en plasma.

Otro estudio de Lara Chávez, Guerrero del Ángel, Todd Jiménez y Téllez Jiménez en el año 2008 observaron pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y Enfermedad Periodontal a los cuales se les realizó terapia Periodontal fase I, observándose una mejoría tanto en las mediciones biofisiológicas como glucosa basal, glucosa posprandial y hemoglobina glucosilada, así como en los índices periodontales, profundidad al sondeo, sangrado al sondeo, pérdida de inserción e índice de placa dentobacteriana, comparándose estas mediciones antes y después del tratamiento periodontal en un periodo de un mes y tres meses.

En un estudio reciente de sujetos con diabetes tipo 2 y periodontitis, Iwamoto y cols, en el 2001 encontraron que el tratamiento periodontal resulta en una reducción significativa en los niveles séricos de TNF-alfa, al igual que una reducción significativa de los niveles de HbA1c (de 8 a 7%). Esto sugiere que la reducción de la inflamación periodontal ayuda a disminuir los mediadores inflamatorios en el suero, los cuales se asocian a la resistencia a la insulina, mejorando el control glicémico.

El estudio de F. D' Aiuto, L. Nibali, M. Parkar, J. Suvan, and M.S. Tonetti en el 2005 se investigó el efecto

de la terapia periodontal sobre los marcadores inflamatorios en el suero y colesterol total. Se evaluaron los parámetros periodontales, Proteína C Reactiva (PCR), Interleucina 6 (IL-6), colesterol total, y colesterol LDL en 65 sujetos sistémicamente sanos con enfermedad periodontal. Dos meses después del tratamiento, hubo una reducción significativa de los niveles de PCR en suero comparados con el grupo control, así como una disminución en colesterol LDL, se observaron resultados similares con IL-6. Estos análisis indican que la periodontitis es causa de moderada inflamación sistémica en sujetos sistémicamente sanos.

Joshiyura y cols, en el 2004 evaluaron la asociación de la enfermedad periodontal con PCR, fibrinógeno, factor VII de Von Willebrand y receptores 1 y 2 del TNF-alfa soluble. Se estudiaron 468 hombres libres de enfermedades cardiovasculares, diabetes o cáncer. La enfermedad periodontal se asocio con niveles altos de PCR (30% más alto en los casos de periodontitis comparados con los libres de enfermedad periodontal).

En Navarro-Sánchez, A.B., Faria-Almeida, R., Bascones-Martínez, A. en el 2007 se comparo la eficacia de la terapia periodontal no quirúrgica entre pacientes diabéticos tipo 2 y no diabéticos, además del efecto de la terapia periodontal sobre el control glicémico. Las evaluaciones fueron realizadas a los tres y seis meses, observándose en ambos grupos una reducción en los niveles de IL-1 y TNF-alfa en el líquido crevicular gingival. El grupo de diabéticos mostró una mejoría en los niveles de HbA1c.

Estudios de Nishimura, Iwamoto y cols, en el 2003 encontraron que la terapia periodontal combinada con aplicación local de Minociclina en bolsas profundas semanalmente por cuatro semanas, disminuyó los niveles de TNF-alfa en suero y HbA1c.

Conclusiones

- 1.- La restitución de la salud periodontal mediante la terapia periodontal no quirúrgica y el mantenimiento de la misma, es un coadyuvante para la reducción y control de la glicemia en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.
- 2.- La terapia periodontal no quirúrgica exitosa reduce los niveles de TNF-alfa circulantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y enfermedad periodontal.
- 3.- La reducción de la inflamación periodontal ayuda a disminuir los mediadores inflamatorios en el suero, los cuales se asocian a la resistencia a la insulina, mejorando el control glicémico.
- 4.- La prevención y el control de la enfermedad periodontal debe ser considerada como parte integral del control de la Diabetes Mellitus.

Sugerencias

Recomendamos que todo aquel individuo que exhiba varios componentes del síndrome metabólico reciba una revisión dental y periodontal, así como un examen de salud general.

Se requieren más investigaciones para determinar si la salud oral en individuos con Diabetes Mellitus tipo 2 tiene el potencial de reducir la incidencia de complicaciones propias de la Diabetes.

Si hipotetizamos que el TNF-alfa juega un rol en la periodontitis induciendo la resistencia a la insulina, se requerirán los siguientes estudios que comprueben:

1. Qué tipo de tratamiento periodontal reduce los niveles circulantes de TNF- alfa.
2. Si éste es efectivo en mejorar la sensibilidad a la insulina.
3. Si el bloqueo de TNF-alfa con anticuerpos neutralizadores es efectivo para mejorar la resistencia a la insulina sin ningún tratamiento periodontal convencional.

Bibliografía

- 1.-Bodet, C., Chandad, F., Grenier, D. Cranberry components inhibit interleukin-6, interleukin-8 and prostaglandin E2 production by lipopolysaccharide-activated gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci* 2007, 2007; 115: 6470.
- 2.-L.P. Lim, F.B.K. Tay, C.F. Sum and A. C. Thai. Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus, *J Clin Periodontol* 2007; 34: 118123.
- 3.-Dr. Harvey Schenkein, Drs. Avid L. Cochran, Chair, Thomas E. Van Dyke, Vice Chair, Timothy Blieden, Hinrichs, Angelo Mariotti, Leslie A. Raulin, Martha J., Somerman, Robert Genco. *The Pathogenesis of Periodontal Diseases*, Enero de 1999.
- 4.-Marvin, E., Herring, M.D., Shiwan, K., Shah, D.O. Periodontal Disease and Control of Diabetes Mellitus, *JAOA Clinical Practice*, Vol 106, No 7, July 2006.
- 5.-Peter, J. Watkins, *ABC OF DIABETES*, Fifth Edition.
- 6.-George W. Taylor, The effects of periodontal treatment on diabetes, *JADA*, Vol. 134, October 2003.
- 7.-D.T. Graves, R. Liu, M. Alikhani, H. Al-Mashat, and P.C. Trackman. Diabetes enhanced Inflammation and Apoptosis, Impact on Periodontal Pathology, *J Dent Res* 85(1): 15-21, 2006.
- 8.-Hongbing, He, Rongkun, Liu, Tesfahun, Desta, Cataldo, Leone, Louis C. Gerstenfeld and Dana T. Graves. Diabetes Causes Decreased Osteoclastogenesis, Reduced Bone Formation, and Enhanced Apoptosis of Osteoblastic Cells in Bacteria Stimulated Bone Loss, *Endocrinology*, January 2004, 145(1):447452.
- 9.-F. Nishimura and Y. Murayama. Periodontal Inflammation and Insulin Resistance. Lessons from Obesity, *J Dent Res* 80(8):1690-1694, 2001.
- 10.-Y. Shimazaki, T. Saito, K. Yonemoto, Y. Kiyohara, M. Iida and Y. Yamashita. Relationship of Metabolic Syndrome to Periodontal Disease in Japanese Women: The Hisayama Study, *J Dent Res* 86(3): 2007.
- 11.-Janet H., Southerland, George Taylor and Steven Offenbacher. Diabetes and Periodontal Infection: Making the Connection, *Clinical Diabetes* Volume 23, Number 4, 2005.
- 12.-N. Pischon, N. Heng, J. P. Bernimoulin, B. M. Kleber, S.N. Willich and T. Pischon. Obesity, Inflammation, and Periodontal Disease, *J Dent Res* 86(5), 2007.
- 13.-Genco R.J., Grossi S., Ho A., Nishimura F. and Murayama Y. Systemic Effects of Periodontitis: Diabetes A Proposed Model Linking Inflammation to Obesity, Diabetes and Periodontal Infections, *J of Periodontology* 2005, Vol. 76, No. 11-s, Pages 2075-2084.
- 14.-Engelbreton S, Chertog R, Nichols A, Hey-Hadavi J, Celenti R, Grbic J. Plasma levels of tumor necrosis factor- α in patients with chronic-periodontitis and type 2 diabetes, *J Clin Periodontol* 2007; 34: 1824.
- 15.-Giuseppe Paolisso, Maria Rosaria Rizzo, Gherardo Mazziotti, Maria Rosaria Tagliamonte, Antonio Gambardella, Mario Rotondi, Carlo Carella, Dario Giugliano, Michele Varricchio, and Felice D'onofrio. Advancing age and insulin resistance: role of plasma tumor necrosis factor- α ; *Am. J. Physiol.* 275 (Endocrinol. Metab. 38): E294E299, 1998.
- 16.-R. Liu, H.S. Bal, T. Desta, N. Krothapalli, M. Alyassi, Q. Luan, and D.T. Graves. Diabetes Enhances Periodontal Bone Loss through Enhanced Resorption and Diminished Bone Formation, *J Dent Res* 85(6):510-514, 2006.
- 17.-John Chang, Laila Girgis. Clinical use of anti-TNF-alfa, biological agentes, *Australian Family Physician* Vol. 36, No. 12, December 2007.
- 18.-Maria Emanuel Ryan, Oana Carnu, Angela Kamer. The influence of diabetes on the periodontal tissues, *JADA*, Vol. 134, October 2003.
- 19.-Brian L. Mealey, DDS, MS. Periodontal Disease and Diabetes, *JADA*, Vol. 137, October 2006.
- 20.-Iwamoto, Y., Nishimura, F., Nakagawa, M. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes, *J Periodontol* 2001; 72:774-8.
- 21.-Nishimura, F., Kono, T., Fujimoto, C., Iwamoto, Y., Murayama, Y. Negative effects of chronic inflammatory periodontal disease on diabetes mellitus, *J Int Acad Periodontol* 2000; 2:49-55.
- 22.-Navarro-Sanchez, A.B., Faria-Almeida, R., Bascones-Martínez, A. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis, *J Clin Periodontol* 2007, 34: 835843.
- 23.-F. D'Aiuto, L. Nibali, M. Parkar, J. Suvan, and M.S. Tonetti*. Short-term. Effects of Intensive Periodontal Therapy on Serum Inflammatory Markers and Cholesterol, *J Dent Res* 84(3):269-273, 2005.
- 24.-K.J. Joshipura, H.C. Wand, A.T. Merchant and E.B. Rimm. Periodontal Disease and Biomarkers Related to Cardiovascular Disease, *J Dent Res* 83(2): 151-155, 2004.
- 25.-Tiejian, Wu, Maurizio Trevisan, Robert Genco, Karen Falkner, Joan Dorn and Christopher Sempos. Examination of the Relation between Periodontal Health Status and Cardiovascular Risk Factors: Serum Total and High Density Lipoprotein Cholesterol, C-reactive Protein and Plasma Fibrinogen, *Am J Epidemiol* 151(3):273-282, February 1, 2000.
- 26.-Nishimura, F., Iwamoto, Y., Mineshiba, J., Shimizu, A, Soga, Y., and Murayama, Y. Periodontal Disease and Diabetes Mellitus: the rol of tumor necrosis factor alfa in a 2-way relationship, *J of Periodontology*, 2003, Vol. 74, No. 1, Pages 97-102.
- 27.-Lara, C.J.R., Guerrero, A.F., Todd, J.M., Téllez, J.H., Torres, B.I.M., Salazar, S.S. Efecto de la Terapia Periodontal sobre el Control Glicémico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, *Oral Año* 9. Num 28, Primavera 2008, 442-445.
- 28.-Poul Erik Petersen, DDS, BA, Dr Odont Sci, MSc (Sociology), Oral Health-General Health. Interrelationships:Health Policy Implications, *Inside Dentistry* Vol. 2 (Special Issue 1).
- 29.-A. Promsudthi, S., Pimapsri, C., Deerochanawong, W., Kanchanasavita. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects, *Oral Diseases* (2005) 11, 293298.
- 30.-Gary, D., Slade, Elisa M. Ghezzi, Gerardo Heiss, James D. Beck, Estelle Riche, Steven Offenbacher. Relationship Between Periodontal Disease and C-Reactive Protein Among Adults in the Atherosclerosis Risk in Communities Study, *Arch Intern Med*. 2003.
- 31.-Kiran, M., Arpak, N., Unsal, E., Erdogan, M.F. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2005, 32: 266272.