



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SEMINARIO DE TITULACIÓN DE PARODONCIA XXIV PROMOCIÓN

LOS AGE COMO FACTOR PATOGENICO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL EN DIABÉTICOS

T E S I S A QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE: CIRUJANO DENTISTA P R E S E N T A N: GENARO ARTURO HERNÁNDEZ LEÓN ANDREA RANGEL AMAYA



DIRECTOR: DR. FILIBERTO ENRÍQUEZ HABIB

ASESORA: C. D. M. O. ALMA AYALA PÉREZ

[Firma manuscrita]

[Firma manuscrita]

10/1/00

MÉXICO, D. F.

ENERO 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A DIOS: Por permitirme vivir, tener salud y disfrutar esta etapa de mi vida profesional al lado de las personas que mas quiero.

A mis padres: Gracias al amor, dedicación, apoyo y esfuerzo que me brindaron, hemos logrado hacer de un sueño, una realidad.

Con todo mi amor.

A Sandra: Gracias por ser un gran ejemplo a seguir, siempre estuviste presente cuando mas te necesite.

Te quiero mucho.

A Gerardo: Gracias por ser parte de mi vida y estar presente en momentos importantes para mi.

Te amo.

Al Dr. Filiberto Enriquez Habib: Gracias por compartir sus conocimientos, orientación y parte de su tiempo en la elaboración de esta tesina.

Con respeto y cariño.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, "Facultad de Odontología" y a todas aquellas personas que me brindaron sus conocimientos así como a los pacientes que creyeron y confiaron en mi.

Andrea Rangel Amaya.

Son tantas las personas a las que estoy agradecido por su apoyo moral, intelectual y económico para ayudarme a terminar mi licenciatura que es un gran logro pero no es el único, gracias a cada una de estas personas.

A mi Dios que me da la vida, razón y salud. Tú me das las fuerzas y voluntad para alcanzar los objetivos. Gracias por complacerme, por cuidar de mí y de mi familia y amigos, a los que también quiero agradecer por apoyarme, darme consejos y cariño. Especialmente a mis Padres que se dedican totalmente a nosotros sus hijos. Gracias por su trabajo y esfuerzo, estoy muy orgulloso de ellos: "lo logramos papás". Y finalmente agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México y a cada uno de los profesores que de una u otra forma nos compartieron sus conocimientos y experiencias, en especial al Dr. Filiberto Enriquez y a la Dra. Alma Ayala por su apoyo que nos ofrecieron en este seminario. A mis compañeros y en especial a los del 4 (los que sí jalan) por hacer este periodo de mi vida inolvidable.

Genaro Hernández L.

I N D I C E

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I

1. ENFERMEDAD PERIODONTAL

ASOCIADA CON DIABETES MELLITUS 1

1.1 Enfermedad Periodontal 1

1.1.1 Definición 1

1.1.2 Clasificación 2

1.1.3 Microbiología de la Enfermedad Periodontal 3

1.2 Diabetes Mellitus 4

1.2.1 Definición 4

1.2.2 Clasificación 5

1.2.3 Signos y Síntomas 7

1.2.4 Complicaciones de la Diabetes Mellitus 9

CAPÍTULO II

2. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS 10

2.1 Indios Pima 11

CAPÍTULO III

3. RESPUESTA INFLAMATORIA EXAGERADA 15

3.1 Inflamación Gingival 16

3.2 Mediadores Inflamatorios 18

3.3 Medición de PGE₂, IL-1 β y TNF- α en el Fluido Crevicular 21

CAPÍTULO IV

4. PRODUCTOS DE LA GLUCOSILACIÓN

AVANZADA IRREVERSIBLES 27

4.1 Formación de AGE 30

4.2 Células Receptoras de los AGE 36

4.3 Hipótesis de la relación AGE-RAGE 38

CONCLUSIONES 40

BIBLIOGRAFÍA 42

INTRODUCCIÓN

Se han hecho varios estudios que revelan una estrecha relación entre la enfermedad periodontal y la diabetes mellitus. La infección y la inflamación son los rasgos distintivos de la enfermedad periodontal, los mecanismos más importantes en la defensa del huésped son los neutrófilos, monocitos y linfocitos que proveen el primer mecanismo de defensa del huésped. La interacción de los productos bacterianos con los macrófagos produce la activación de la cascada inflamatoria, con síntesis de mediadores inflamatorios incluyendo Interleucina-1 β , Prostaglandina 2, Interleucina-6 y Factor de Necrosis Tumoral- α .

Existen evidencias de que las personas diabéticas con un pobre control glicémico tienen una mayor susceptibilidad de desarrollar enfermedad periodontal. De hecho, la enfermedad periodontal se ha reconocido como otra complicación de diabetes.

Un posible mecanismo biológico del por qué los diabéticos tienen esta mayor susceptibilidad de desencadenar enfermedad periodontal severa, es la acumulación de los productos de la glucosilación avanzada irreversibles (AGE) que en un medio hiperglicémico se forman en mayores cantidades como sucede en individuos diabéticos no controlados. La formación de los AGE juega un papel importante en las complicaciones diabéticas. Monocitos, neutrófilos y células endoteliales poseen una alta afinidad receptora hacia los AGE. Recientemente se ha demostrado que en la colágena y otras proteínas de las paredes vasculares, sufren el proceso de formación de AGE, acumulándose para siempre en las paredes vasculares dando origen a las complicaciones diabéticas.

1. ENFERMEDAD PERIODONTAL ASOCIADA A DIABETES MELLITUS.

1.1 Enfermedad Periodontal.

1.1.1 Definición.

El término *enfermedad periodontal* ha tenido diferentes significados, y se emplea de manera bastante ambigua. En un sentido general, abarca todos los padecimientos del periodonto, casi del mismo modo en que se emplean los términos *enfermedad hepática y trastorno renal*. Podría considerarse sinónimo de *periodontopatía*, aunque este término no es de uso actual.

De forma tradicional, las afecciones del periodonto se dividen en dos categorías principales:

- Enfermedades gingivales
- Enfermedades periodontales.

Las primeras incluyen a los padecimientos que atacan sólo a la encía, en tanto que las segundas, a los trastornos que comprenden las estructuras de soporte del diente.⁽²⁾

1.1.2 Clasificación.

La clasificación y descripción de las enfermedades periodontales ha incluido nueva información en relación a su etiología, patogénesis y factores del huésped. Existen excelentes revisiones de este tema, y estas indican que las investigaciones continuarán conforme el entendimiento de las enfermedades llegue a ser más completo

GINGIVITIS

- Gingivitis asociada con placa.
- Gingivitis necrosante ulcerosa aguda.
- Gingivitis influenciada por hormonas esteroides.
- Agrandamiento gingival influenciado por medicamentos.
- Gingivitis descamativa

PERIODONTITIS

- Periodontitis adulta.
- Periodontitis de temprano inicio.
 - ◆ Periodontitis prepuberal.
 - Generalizada
 - Localizada

- ◆ Periodontitis juvenil.
 - Generalizada
 - Localizada
 - ◆ Periodontitis rápidamente progresiva.
- Periodontitis asociada con enfermedades sistémicas.
 - Periodontitis necrosante ulcerosa.
 - Periodontitis refractaria.⁽¹⁵⁾

1.1.3 Microbiología de la Enfermedad Periodontal.

En un estudio microbiológico, se observó que las especies de *Capnocytophaga* predominan en lesiones periodontales de pacientes jóvenes con diabetes mellitus tipo 1, promediando el 24% de la flora cultivable. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* se encontró en cultivos de flora subgingival en 3 de 9 sujetos diabéticos con periodontitis, pero en ninguno de éstos con gingivitis o tejidos periodontales normales. *Bacteroides* pigmentados de negro Gram (-) y *Fusobacterium* comprendieron sólo un pequeño porcentaje del periodonto aislado. Estudios subsecuentes han fallado en demostrar cualquier asociación de especies de *Capnocytophaga* con enfermedad periodontal en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

La composición de la microflora periodontal encontrada en sitios con enfermedad periodontal de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, parece ser similar a la

encontrada en adultos con periodontitis crónica. *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus* y *Porphyromonas gingivalis* han sido encontrados como los 3 patógenos predominantes en la placa dental subgingival en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En estudios con cultivos se demostró que del 67 al 88% de los pacientes presentaron positivo a estas especies. La examinación microscópica inmunofluorescente revela que *A. actinomycetemcomitans* está presente en pequeña cantidad en 2 de 16 sujetos con diabetes mellitus tipo 2. Se han reportado niveles altos de *Prevotella intermedia* en sitios enfermos a diferencia de sitios sanos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

El caso de *A. actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis* es similar a la establecida en adultos con periodontitis crónica.

En un estudio longitudinal de pacientes diabéticos, el porcentaje de *Streptococos*, un grupo de bacterias asociado con salud periodontal, aumenta después del mejoramiento en el control metabólico del estado diabético.⁽¹⁴⁾

1.2 DIABETES.

1.2.1 Definición.

Es un trastorno crónico que afecta al metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas. El rasgo característico de la diabetes mellitus es la hiperglucemia, que refleja una alteración en la utilización de los carbohidratos como resultado de una respuesta defectuosa o deficiente de la secreción de insulina. ⁽¹⁶⁾

La diabetes se caracteriza por hipofunción o carencia de función de las células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas, las cuales secretan la insulina que reduce la glucemia, esto produce cifras de glucosa elevadas en sangre y excreción de azúcar en la orina (2). Inicialmente, la ausencia en la producción de insulina afecta en la captación y entrada de glucosa en el músculo y células grasas. Cuando la ingesta de glucosa disminuye, el cuerpo demanda combustible, y el glucógeno se libera desde el hígado. El nivel de glucosa en sangre se eleva aún más.(8)

En la diabetes mellitus se manifiesta un grupo heterogéneo de desórdenes con causas diferentes pero todos caracterizados con hiperglicemia, deficiencia de insulina absoluta o relativa o resistencia de la acción de la insulina, y la tendencia de desarrollar ciertas complicaciones a largo plazo.(13)(14)

La diabetes mellitus se desarrolla de la deficiencia en la producción de insulina o un daño en la utilización de insulina. La diabetes insípida es una condición no relacionada con diabetes mellitus. La diabetes insípida resulta de la sobreproducción de la hormona renal (aldosterona) con excesiva producción de orina y poliuria, pero esto no tiene algún efecto con los niveles de glucosa en sangre.(13)

1.2.2 Clasificación.

La American Diabetes Association se ha alejado recientemente del sistema de clasificación para diabetes que estaba principalmente en el tipo de tratamiento farmacológico para el manejo de la enfermedad, y de un sistema basado en la etiología de la enfermedad. Los términos insulino-dependiente y no-insulino

dependiente ya no son utilizados. Del mismo modo, los términos: latente, subclínico, prediabetes, diabetes potencial, diabetes del adulto y diabetes juvenil, están en desuso.⁽¹⁴⁾

La diabetes mellitus puede desarrollarse por la carencia en la producción de insulina o por un daño en la utilización de la insulina. Basado en estas dos condiciones, puede dividirse en dos tipos principales:

- ✓ Tipo 1 (DM Tipo 1); antiguamente Diabetes Mellitus Insulino Dependiente.
- ✓ Tipo 2(DM Tipo 2); antiguamente Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente.

DM Tipo 1: Frecuentemente antes de los 30 años de edad, pero puede ocurrir a cualquier edad. Es causada por ausencia de insulina o carencia de función de las células beta de los islotes de Langerhans (las células beta son destruidas en individuos genéticamente predispuestos).^{(13) (14)} Los DM Tipo 1 requieren de insulina para evitar la cetoacidosis.⁽¹⁷⁾ En teoría, las células son destruidas cuando en individuos genéticamente predispuestos están sujetos a eventos desencadenantes como las infecciones virales las cuales inducen a una respuesta destructiva autoinmune. El ataque es a menudo abrupto y las condiciones pueden ser inestables y dificultar su control.⁽¹³⁾

DM TIPO 2: Se presenta en pacientes mayores de 30 años, a menudo asintomático o con síntomas leves. Resulta de la deficiencia de la molécula de insulina, alteraciones de las células receptoras de insulina y la deficiencia en la

función de insulina (resistencia de insulina). Sin embargo es posible la producción de insulina, aunque después comienza hacerse necesaria la suplementación de insulina. El ataque de síntomas es generalmente gradual y los pacientes son menos probables a desarrollar cetoacidosis.⁽¹⁴⁾ Los pacientes DM Tipo 2 a menudo son obesos y su intolerancia a la glucosa puede mejorar con un control de dieta y reducción de peso. Frecuentemente, son requeridos agentes orales hipoglucémicos.⁽¹³⁾ La DM Tipo 2 es el resultado de las combinaciones de resistencia celular a la insulina y al defecto de la secreción de insulina.⁽¹⁾

1.2.3 Signos y Síntomas.

Cuando los niveles de glucosa en sangre se acercan a los 180 mg/dl, la capacidad de los conductores renales para reabsorber la glucosa (el umbral renal) se excede, y la glucosa es excretada por la orina (glucosuria). Puesto que la glucosa es un diurético osmótico, se excreta agua y sales en grandes cantidades y se produce la deshidratación celular. Cuando la situación se prolonga, la excesiva diuresis (poliuria) combinada con la pérdida de calorías ocasiona polidipsia (sed excesiva), polifagia (hambre excesiva).⁽⁸⁾

Esta triada característica de la diabetes puede ser acompañada con prurito (piel, recto, vagina), debilidad y fatiga. Estas indicaciones son más comunes en la DM Tipo 1, pero ocurren grados variantes en la DM Tipo 2. La mayor pérdida de peso, náusea y vómito puede verse en descontrol en la DM Tipo 1, y son asociadas con el incremento de cetoacidosis.

Estos signos y síntomas son reversibles con facilidad en el diagnóstico y terapia efectiva. (13)(14)

Otras manifestaciones bucales como disminución del flujo salival, lengua o boca dolorosa son quejas comunes de los pacientes con diabetes no controlada. El agrandamiento de glándulas parótidas ha sido descrito, posiblemente como resultado de alteraciones en la membrana basal de los conductos parotídeos u otros cambios histopatológicos. También se ha demostrado un aumento del volumen de glucosa en el fluido crevicular, y se ha sugerido que la glucosa en el fluido crevicular puede producir alteraciones en la microflora de la placa e influir en el desarrollo de la enfermedad periodontal y la caries dental.

Además, muchos diabéticos que toman medicamento que inducen resequeza bucal, pueden contribuir a la xerostomía.

La xerostomía puede conducir a infecciones por microorganismos oportunistas como *cándida albicans*. Esta ha sido asociada con diabéticos poco controlados.

Se ha encontrado un incremento de caries dental en la asociación con diabéticos no controlados o poco controlados en humanos y animales experimentales. Se sugiere que la experiencia del diabético controlado reduce su incidencia de caries, probablemente debido a las reducciones dietéticas de carbohidratos, control metabólico efectivo y procedimientos de higiene bucal. (14)

1.2.4 Complicaciones de la Diabetes Mellitus.

Las infecciones son la pauta para la resistencia de insulina y pobre control metabólico en diabetes, es de gran interés desde que se ha demostrado que la hiperglicemia y el pobre control metabólico inducen un incremento de las complicaciones diabéticas.⁽¹⁸⁾ Las complicaciones diabéticas encontradas en la DM Tipo 1 Y DM Tipo 2 son el resultado de cambios estructurales y funcionales en tejidos susceptibles. Estas complicaciones raramente ocurren en individuos sin anomalías metabólicas. Se han hecho investigaciones para caracterizar los mecanismos responsables para la patogénesis de las complicaciones microvasculares y macrovasculares, y se han supuesto varios mecanismos. Estos mecanismos incluyen alteraciones en el metabolismo de mioinositol, glucosilación no enzimática, alteraciones hemodinámicas, y factores genéticos. Sin embargo es incierto que estos supuestos mecanismos o sus combinaciones, sean directamente responsables en la patogénesis de los tejidos o complicaciones. Esto es que diferentes mecanismos no determinados operan en diferentes tejidos.

Existen evidencias que apoyan la noción de que las personas con diabetes tienen mayor riesgo para desarrollar periodontitis. De hecho, la enfermedad periodontal se ha reconocido como otra complicación de diabetes. Muchos estudios han reportado una asociación entre el pobre control glicémico y el aumento en la incidencia de periodontitis.⁽⁵⁾

2. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS.

La enfermedad periodontal es una enfermedad infecciosa que destruye el aparato de inserción y puede conducir la pérdida de los dientes. Desde el punto de vista comparativo, la periodontitis es mucho más prevalente en la población general que la diabetes. Varios artículos publicados recientemente estudian la relación entre las enfermedades periodontales y diabetes. Aunque se ha reconocido por décadas que adultos diabéticos son más susceptibles a desarrollar enfermedad periodontal, recientemente se han hecho observaciones científicamente establecidas. Datos de 4 estudios que incluyeron 3,524 adultos mayores de 18 años de edad demostró una asociación significativa entre DM (tipo 1 y tipo 2) y enfermedad periodontal. Estudios seccionales y longitudinales han concluido que la DM aumenta el riesgo de desarrollar periodontitis de modo que no pueda explicarse en base a la edad, sexo o placa dental. Estas evidencias han ayudado a establecer que la enfermedad periodontal es una complicación de la DM. Se ha demostrado en diabéticos adultos (mayores de 40 años de edad), que la severidad de la enfermedad periodontal incrementa con el tiempo de duración de diabetes. (18)(20)

Los diabéticos poco controlados o no controlados están asociados con un incremento de susceptibilidad a infecciones bucales incluyendo la periodontitis. La incidencia de periodontitis aumenta en los sujetos diabéticos después de la pubertad. La enfermedad periodontal es más frecuente y severa en diabéticos con complicaciones

radiográficamente. El riesgo de desarrollar enfermedad periodontal no puede explicarse en base a la edad, sexo o higiene. (13)

La mayoría de reportes de pacientes con DM Tipo 2 es limitada particularmente a este grupo específico de la población (Indios de Pima), ellos comprenden 4 de 5 estudios. (Tabla 1).

El rango de edad de los participantes incluidos en estos 4 estudios es similar, no se da información con respecto a la duración de la diabetes. Los resultados de estos reportes indican claramente que la prevalencia de periodontitis es mayor en pacientes con DM Tipo 2 que en los no diabéticos.

La incidencia de periodontitis en los Indios de Pima con DM Tipo 2 es 2.6 veces mayor que en los no diabéticos. La incidencia de enfermedad periodontal en diabéticos fue de 75.7 nuevos casos por 1,000 personas por año, comparado con 28.9 nuevos casos de 1,000 personas por año en no diabéticos. (1)

En un estudio longitudinal de Indios de Pima diabéticos, la enfermedad periodontal con infección crónica por Gram (-), ha mostrado estar asociada con un pobre control glicémico sugiriendo que las infecciones periodontales como otras infecciones, pueden complicar el estado diabético. Se ha propuesto que la infección crónica por Gram (-) de origen periodontal puede inducir insulino-resistencia, por lo tanto contribuyendo a la hiperglicemia y complicaciones en el control metabólico de diabetes. (18)

TABLA 1

Autores	Descripción de diabetes	HbA1c	(N) Ex/Ct	Datos clínicos de periodontitis
Estudios seccionales Shlossman et al.	Edad: 5->45 años (3 grupos) Duración :SD	SD	736/2483	Significante aumento de NIC , y pérdida de hueso en diabéticos que en no diabéticos
Emrich et al	Edad: 15->55 años (5 grupos) Duración :SD	SD	254/1080	Significante aumento de NIC (15-54 años) y pérdida de hueso (15-44 años) en diabéticos
Nelson et. Al-	Edad: >15 años Duración: SD	SD	720/1553	Significante aumento de NIC y pérdida de hueso en diabéticos.
Unal et al.	Edad: X= 47+- 13 años Duración: SD	SD	71/60	Significante aumento de NIC en diabéticos
Estudios longitudinales Taylor et al (estudio de 2 años)	Edad: 18 -67 años Duración: SD	2 grupos >9 0% <9 0%	100/0	Diabéticos pobremente controlados tienen enfermedad más severa que diabéticos controlados

Ct = Control; Ex= Experimental, HbA1c= Hemoglobina -a glucosada, N= Número de pacientes por grupo; SD= sin datos, NIC = Niveles de inserción clínica

3. RESPUESTA INFLAMATORIA EXAGERADA.

Las infecciones crónicas de origen periodontal, son originadas en mayor parte por bacterias Gram (-), constituyendo un cambio sistémico de células inmunocompetentes y activación de las células de la cascada inflamatoria. Las bacteremias de origen dental no son frecuentes, pero están directamente relacionadas con la severidad de la inflamación gingival. Offenbacher mostró un examen de la patogénesis de la enfermedad periodontal y el papel de los productos bacterianos y los mediadores inflamatorios responsables de la destrucción de los tejidos. Los organismos periodontopatogénicos exhiben un número de factores virulentos que habilitan la evasión del paso de neutrófilos y ellos mismos se establecen como habitantes crónicos subgingivales. También, los factores más relevantes son lipopolisacáridos bacterianos (LPS, endotoxinas), ácidos lipoteicoicos, toxinas, proteinasas, pequeñas cadenas de ácidos grasos, cápsula y productos de la membrana celular.

Una vez que la bacteria ha evadido al huésped pasando el sistema primario de neutrófilos polimorfonucleares, el huésped queda expuesto a una agresión de toxinas y productos bacterianos. (18)

3.1 Inflamación Gingival.

Page y Schroeder (1976) propusieron una división de la lesión en cuatro fases: *inicial, temprana, establecida y avanzada*. La lesión inicial y temprana representan estadios relativamente “agudos” de la *gingivitis*, y la lesión establecida designa una *gingivitis* más “crónica”. La lesión avanzada se refiere en realidad al progreso de la *gingivitis* hacia la *periodontitis*.

La lesión gingival inicial se desarrolla con rapidez cuando la placa comienza a depositarse sobre el diente. Dentro de las primeras 24 horas son evidentes los cambios en el plexo microvascular por debajo del epitelio de unión. Se aporta más sangre al área, lo cual se manifiesta por la dilatación de las arteriolas, capilares y vénulas del plexo dentogingival. Al mismo tiempo, la presión hidrostática dentro de la microcirculación se eleva junto con la formación de espacios intercelulares entre las células endoteliales adyacentes de capilares y vénulas. Esto produce un pronunciado aumento de la permeabilidad del lecho microvascular a los fluidos y proteínas, los que se infiltran en los tejidos. Estos cambios representan una importante reacción defensiva. Las proteínas del plasma que escapan desde la microcirculación consisten en fibrinógeno, inmunoglobulinas, anticuerpos específicos, péptidos del complemento y albúmina, así como otras macromoléculas. En coincidencia con estas alteraciones vasculares, comienzan a emigrar numerosos neutrófilos y monocitos/macrófagos (así como algunas células linfoideas) desde el plexo microvascular dentogingival. La respuesta celular se halla bien establecida a los 2-4 días de iniciarse la acumulación de la placa y es mediada por sustancias

quimiotácticas originadas en los microorganismos de la placa y también en las células y secreciones del huésped. Los leucocitos se desplazan a través del tejido conectivo y la mayor parte parece acumularse en el epitelio de unión y en la región del surco gingival. Los neutrófilos aparentemente penetran con preferencia en el surco gingival. Aunque los neutrófilos y los macrófagos son atraídos hacia el área para defender al huésped contra el ataque de las bacterias, su acumulación en la parte coronal del tejido conectivo y en el epitelio de unión probablemente sea responsable en buena medida del daño que puede verse en esta parte de la encía. Estas células pueden provocar la destrucción localizada del epitelio y de colágena del tejido conectivo infiltrado.

La lesión gingival temprana se desarrolla después de 4 a 7 días de la colonización bacteriana, los vasos de la porción coronal del plexo dentogingival permanecen dilatados. Hay una infiltración de neutrófilos y de monocitos más pronunciada en el epitelio gingival. En este estadio, la infiltración de células inflamatorias en el tejido conectivo comprende linfocitos. Muchos de ellos son células T responsables de las reacciones inmunitarias mediadas por células, mientras que otros representan células B, que probablemente evolucionan hacia células plasmáticas productoras de anticuerpos. Algunos fibroblastos dentro del infiltrado de células inflamatorias, presentan signos de degeneración.

En la lesión gingival establecida se ven grandes cantidades de células plasmáticas maduros, situados principalmente en el tejido conectivo de la parte coronaria y también alrededor de los vasos, en las partes más distantes del tejido conectivo

gingival. La colágena continúa perdiéndose en dirección apical y lateral a medida que se expande el infiltrado de células inflamatorias, lo cual da por resultado áreas pobres de colágena radiadas hacia la profundidad del tejido. La proliferación del epitelio dentogingival adyacente al área pobre de colágena es llamada epitelio de la bolsa y forma el límite externo del infiltrado de células inflamatorias. El epitelio de la bolsa no está adherido a la superficie del diente y presenta gran infiltración de neutrófilos y macrófagos, así como de linfocitos y células plasmáticas. La mayor parte de los neutrófilos emigra eventualmente a través del epitelio hacia la bolsa gingival. El epitelio de la bolsa puede ser extremadamente fino y presentar ulceraciones en algunas áreas.

En la lesión gingival avanzada la infiltración de células inflamatorias se extiende lateralmente, y más aún lateralmente, en los tejidos conectivos. Las células plasmáticas (la mayoría de las cuales producen anticuerpos IgG) predominan en las lesiones pero también se hallan presentes linfocitos, macrófagos y neutrófilos. Puede observarse histológicamente en este momento el primer indicio de destrucción de hueso alveolar, que parece ser consecuencia sobre todo de la actividad osteoclastica.

(12)

3.2 Mediadores Inflamatorios.

La interacción de cualquiera de los productos bacterianos con los monocitos mononucleares produce la activación de la cascada inflamatoria catabólica, con síntesis de mediadores inflamatorios incluyendo primariamente Interleucina 1-b (IL-

1b), Prostaglandina E2 (PGE2), Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α), e Interleucina 6 (IL-6), haciendo un ciclo catabólico de expresión y secreción de citocinas que se establecen con la inflamación, expresión de la matriz metaloproteinasas, destrucción de tejido conectivo y resorción de hueso alveolar. Aunque las diferencias genéticas pueden determinar la magnitud de la expresión de citocina y la respuesta que da el cambio bacteriano, generalmente la destrucción de tejido conectivo y resorción de hueso alveolar que ocurren en la enfermedad periodontal resultan en su mayor parte de una "infección mediada" por el incremento de citocinas.

La endotoxemia aguda y la producción de citocina, en su mayor parte TNF- α y IL-1b, induce a la resistencia de insulina y disminuye la acción de insulina. El receptor de insulina tirosina quinasa, la expresión del segundo mensajero, y la acción de la proteína quinasa C puede, individualmente o en combinación, mediar algunos efectos de la insulina como la translocación y activación de proteínas glucosa - transportadoras.

TNF- α ha sido sugerido como el mediador de insulino-resistencia en infecciones de supresión insulínica induciendo fosforilación de tirosina del sustrato receptor de insulina-1 (IRS-1), de este modo se dificulta la acción de la insulina.

La mayor destrucción de tejido conectivo toma lugar en la enfermedad periodontal resultando de la interacción de la infección de bacterias y sus productos con fagocitos mononucleares y fibroblastos, activando y secretando mediadores inflamatorios catabólicos incluyendo primariamente IL-1b, PGE2, TNF- α y IL-6. Se ha establecido

que los diabéticos tienen más probabilidad de desarrollar enfermedad periodontal, y que la severidad de la enfermedad está relacionada con la duración de diabetes.

Un posible mecanismo biológico del por qué los diabéticos padecen una enfermedad periodontal más severa es la acumulación de los productos de glucosilación avanzada irreversibles (AGE) que afecta la migración y actividad fagocítica de células mononucleares y polimorfonucleares, provocando el establecimiento de una flora subgingival más patogénica. La maduración y transformación gradual de la microflora subgingival es esencialmente Gram (-), dando camino a la ulceración del epitelio, y cambios sistémicos crónicos. Esto a su vez, activa una “infección-mediada” por un aumento en la regulación de citocina (especialmente secreción de TNF- α y IL-1), y un estado de insulino-resistencia, afectando la utilización de glucosa. La secreción excesiva local de TNF- α y IL-1 también intervienen en la destrucción de tejido conectivo y hueso alveolar evidente en la enfermedad periodontal. (18)

En 1989 se introduce el concepto de hipersecreción monocítica característico en individuos con “periodontitis-susceptible”. Esta característica fue definida como una elevada secreción monocítica de PGE2 en respuesta a LPS de bacterias Gram (-) comparado con controles “periodontitis-resistente”.

Esta cualidad se definió como una secreción monocítica elevada de PGE2 en respuesta a los LPS de las bacterias Gram(-), comparada con los controles “periodontitis- resistentes”.

Un concepto similar sugiere que sujetos con DM Tipo 1 poseedores de esta alteración monocítica pueden ser considerados de “alto riesgo” por infecciones Gram (-), tal y como en la enfermedad periodontal, están presentes. Varios estudios han dado evidencia adicional que sujetos de “alto riesgo” como aquellos con periodontitis de temprano inicio, periodontitis refractaria y DM Tipo 1 poseedores de una secreción monocítica exagerada (MO+) de mediadores inflamatorios, causan en éstos pacientes formas más severas de enfermedad periodontal. Esta característica de MO+ no representa un monocito transitorio con LPS de patógenos periodontales, ya que recientemente se ha aislado MO+ de sangre periférica en sujetos que muestran niveles elevados de mediadores inflamatorios sin estimulación de LPS y pacientes con DM Tipo 1 sin enfermedad periodontal. En los diabéticos, la gran regulación monocítica resulta en la secreción de mediadores pro-inflamatorios como PGE2, IL-1b y TNF-a que pueden ser inducidos por niveles altos de lípidos y por la tendencia de los receptores monocíticos de los AGE. (7)

3.3 Medición de PGE2, IL-1b Y TNF-a en el Fluido Crevicular.

En un estudio experimental con 103 sujetos se conformaron 5 grupos caracterizados en términos de datos biográficos, estado clínico, mediadores inflamatorios en el fluido crevicular gingival (FCG) y respuesta monocítica en cultivo. Estas 5 categorías incluyeron 21 sujetos no diabéticos con salud periodontal, 43 no diabéticos con varios grados de enfermedad periodontal y 39 diabéticos tipo 1.

Los sujetos diabéticos y no diabéticos se dividieron en base a su estado de enfermedad periodontal según la clasificación de la American Academy of Periodontology (AAP). Un grupo A con sujetos diagnosticados con gingivitis o periodontitis leve (AAP tipos I-II) Mientras que el grupo B tenía periodontitis moderada a severa (AAP tipos III-IV). En adición a los datos biográficos colectados, se llevó a cabo la examinación periodontal de toda la boca, 16 muestras de FCG fueron colectadas por cada sujeto, y se determinó el volumen de FCG mediante un detector electrónico de volumen. Por cada mediador de FCG, 4 muestras del FCG fueron usadas y analizadas independientemente para proveer un nivel medio de FCG de cada 3 mediadores por paciente, se usaron 12 de las 16 tiras de papel colectadas. Estas muestras fueron almacenadas en nitrógeno líquido anterior a la cuantitación mediada por ELISA (analizador inmunoabsorbente de enzimas encadenadas) o RIA (analizador radio inmunológico). RIA fue usado para PGE₂; y el método de ELISA fue usado para IL-1b y TNF-a. De todos los pacientes, la inserción en monocitos a la sangre periférica fueron aislados y la respuesta dosis generó una curva con 5 incrementos en la concentración (0,0.0003,0 03,0.30 y 3.0 ug/mL) de Porphyromonas gingivalis A7436 (P.gingivalis) lipopolisacarido (LPS). El cultivo de monocitos se analizó por PGE₂, IL-1b y TNF-a. (Tabla 2). (6)(7)

Los resultados de estas investigaciones indicaron que pacientes con DM Tipo 1 tienen una secreción exagerada de fluido crevicular y una respuesta monocítica en sangre periférica hacia LPS Otros datos sugieren que la secreción elevada de FCG con PGE₂, IL-1b (y posiblemente TNF-a) en sujetos con DM Tipo 1 puede ser

consecuencia de una elevada regulación sistémica de monocitos (MO+). Dentro del grupo de diabéticos estudiados, no se encontró una asociación significativa entre el control metabólico, la expresión de un nivel malo de hemoglobina glucosilada (HbA1c), y la severidad de la enfermedad periodontal. La hemoglobina glucosilada, edad o raza no se correlacionan con los niveles de FCG o mediadores monocíticos inflamatorios. Los niveles de los mediadores no se correlacionan con los niveles de FCG o de los monocitos. Esto sugiere que aunque estos mediadores son elevados, ninguno de los 3 mediadores domina la respuesta inflamatoria en estos pacientes diabéticos. (7)

TABLA 2

Datos clínicos y biográficos

	No diabéticos con salud periodontal	No diabéticos Grupo A (AAP Tipos I-II)	No diabéticos Grupo B (AAP Tipos III-IV)	DM Tipo 1 Grupo A (AAP Tipos I-II)	DM Tipo 2 Grupo B (AAP Tipos III-IV)
N	21	22	21	10	29
HbA1c (media ±-ES)				9.92±-1.0	10.69±-.35
Edad (media±- ES)	20.4±-0.05	34.4±- 4.5	50.2±- 4.3	37.7±- 5.2	52.6±- 2.6
Edad (rango)	20-21	23-67	33-73	22-75	35-81
Caucásicos/ Afro-americanos	21/0	16/6	12/9	7/3	16/13
Femeninos/ Masculinos	12/9	18/4	7/4	8/2	17/12
PD (media±- ES)		2.53±- 0.14	3.31±- 0.21	2.71±- 0.11	3.33±- 0.11
NIC (media±- ES)				2.58±- 0.10	4.27±- 0.20
% sitios SS				21.9	33.2

No diabéticos y sujetos con DM Tipo 1 son divididos en base a la severidad de su enfermedad periodontal. De acuerdo a la clasificación de la American Academy of Periodontology (AAP), el grupo A representa sujetos con gingivitis y periodontitis leve (AAP tipos I y II) mientras que el grupo B incluye sujetos con periodontitis moderada a severa (AAP tipos III y IV). Las características de los sujetos no diabéticos con salud periodontal también son mostradas (N= número de sujetos, HbA1c= niveles de hemoglobina glucosilada en mg/100 m, PD= profundidad al sondeo en mm, NIC = niveles de inserción clínica, ES= error estándar, SS= sangrado al sondeo)

La causa fundamental de esta hipersecreción monocítica no parece ser atribuible a la presencia de la microbiota periodontal específica en diabéticos. Otros estudios han fallado en demostrar que en diabéticos exista un patógeno único periodontal o una composición extraña y han reportado que la microbiota subgingival de diabéticos es en esencia similar a aquella establecida en pacientes adultos no diabéticos con periodontitis. La observación de la hiperinflamación independientemente de la presencia de infección periodontal severa, es corroborada de los datos del grupo A diabéticos con gingivitis o periodontitis leve que tienen una elevada secreción de FCG- PGE2 y FCG- IL-1b, y PGE2 monocítico, IL-1b y TNF-a comparado con controles no diabéticos.

Esto permite explicar en parte, los niveles de glucosa anormales en sangre o la desregulación metabólica de lípidos, dado que ambos fenómenos han sido documentados como mediadores de la respuesta monocítica en contra de LPS.

Datos recientes de Kornman et al. proveen una nueva comprensión del significado potencial de la respuesta elevada de IL-1b observada en DM Tipo 1. El polimorfismo genético ha sido asociado con el grupo de genes IL-1, el cual incluye el IL-1 promotor, IL-1 receptor y el IL-1 receptor antagonista. Ciertos polimorfismos (reportados por Pociot et al y Di Gioviner), se han asociado con la elevada producción monocítica de IL-1b. Kornman y colegas suponen que ciertos polimorfismos asociados con la producción excesiva de IL-1 pueden conferir un riesgo más severo de enfermedad periodontal. Así, estos descubrimientos sugieren que individuos que poseen este gen polimorfo IL-1B puede inducir el desarrollo de la

respuesta inflamatoria exagerada si se enfrenta un exceso de bacterias. Este polimorfismo particular está en el cromosoma 2q 13 y lo presenta cerca del 30% de la población del norte de Europa.

Entre el grupo B de diabéticos, se identificó también una distribución bimodal en la secreción de TNF- α monocítica, lo cual también pudo tener una contribución genética. Un subgrupo que comprendió 10 de 24 pacientes, demostraron una elevada respuesta secretoria monocítica de TNF- α (TNF⁺⁺), con un alto promedio de 12.5 comparado con el resto de los pacientes. Dado que estos 10 pacientes fueron de edad avanzada, el TNF⁺⁺ monocítico puede ser consecuencia de una elevación a larga duración de niveles de glucosa en sangre principalmente de receptores monocíticos crónicos expuestos a los AGE. Alternativamente dado que esta TNF⁺⁺ parece ser expresada variablemente en diabéticos, puede representarse por diferentes polimorfismos genéticos del TNF promotor descritos por Takahiba et al. sugiriendo que el TNF⁺⁺ puede ser expresado a consecuencia de la alteración del genotipo TNF⁺⁺. (6)(7)

Experimentos adicionales de la relación entre la naturaleza de la respuesta inflamatoria, el polimorfismo genético específico y la contribución de citocinas en la circulación ayudarían a aclarar el papel de esta respuesta inflamatoria exagerada y la enfermedad periodontal en diabéticos.(6)

4. PRODUCTOS DE LA GLUCOSILACIÓN AVANZADA IRREVERSIBLES.

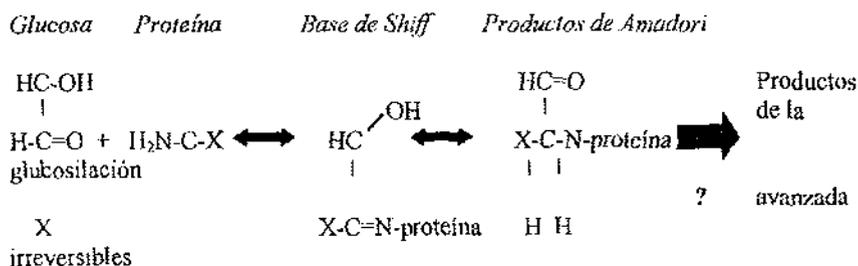
Los productos de glucosilación avanzada irreversibles o AGE, (por sus siglas en inglés *Advanced Glycation End products*) representan una familia de proteínas glucosiladas no enzimáticas y lípidos encontrados en el plasma, que se reúnen y acumulan en paredes vasculares y tejidos celulares en un acelerado porcentaje en presencia de altos niveles de glucosa en sangre. (7)(16)

La exposición prolongada de hiperglucemia es el factor primario responsable del desarrollo de complicaciones diabéticas incluyendo retinopatía, nefropatía y neuropatía. La base bioquímica común es la formación de un mediador de hiperglucemia de AGE en tejidos macromoleculares de larga vida. Los AGE son compuestos químicamente irreversibles, derivados de glucosa que se forman lenta y continuamente. Se acumulan en el plasma y tejido celular, y recientemente ha sido demostrado estar presente en la encía de los pacientes diabéticos. Los AGE son los responsables de los enlaces cruzados de colágena en diabéticos y la expansión de la matriz extracelular indicando que las complicaciones macrovasculares están asociadas con diabetes mellitus, como el endurecimiento de arterias y estrechamiento de la luz vascular. Los componentes de la matriz entrelazados con glucosa son menos susceptibles a la degradación enzimática normal y de éste modo se da la acumulación en las paredes de los vasos en diabéticos, contribuyendo al engrosamiento de éstas estructuras con el tiempo.

4.1 Formación de AGE.

La glucosilación no enzimática es un proceso en el que la glucosa se une químicamente a los grupos amino de las proteínas sin participación enzimática. La glucosa unida a las proteínas por esta glucosilación reversible da lugar a unos compuestos denominados *bases de Schiff*, que pueden reagruparse para formar compuestos iniciales de glucosilación tipo *Amadori*, más estables, que también son reversibles. El grado de glucosilación no enzimática está en relación directa con los niveles de glucemia. La exposición de proteínas o lípidos para reducir azúcares, resultan de los procesos de glucosilación no-enzimática y oxidación; en el primer proceso, los productos reversibles de estas interacciones (la base de Schiff y los productos de Amadori), pasan por una serie de reestructuraciones moleculares complejas y dan como resultado los productos de la glucosilación avanzada irreversible (AGE) (Figura 2). (16)(3)

FIGURA 2



Los AGE, son una clase de compuestos heterogéneos, que incluye estructuras como la carboximetilisina, pirlina y pentosidina. Sin embargo, evidencias recientes sugieren que la forma predominante de los AGE encontrados en diabéticos y en tejido envejecido es la carboximetilisina. Los AGE no sólo aumentan durante el envejecimiento normal y en ambientes caracterizados por hiperglicemia, sino también en circunstancias de gran oxidación, como en estados caracterizados por la acumulación de lipoproteínas modificadas y en el retraso del transporte proteico como en la amiloidosis.

Una característica importante en la formación de ciertas clases de AGE es su habilidad de producir oxígeno reactivo, un medio fundamental por el cual se perturba la activación de las vías pro-inflamatorias dentro de la célula. (3)

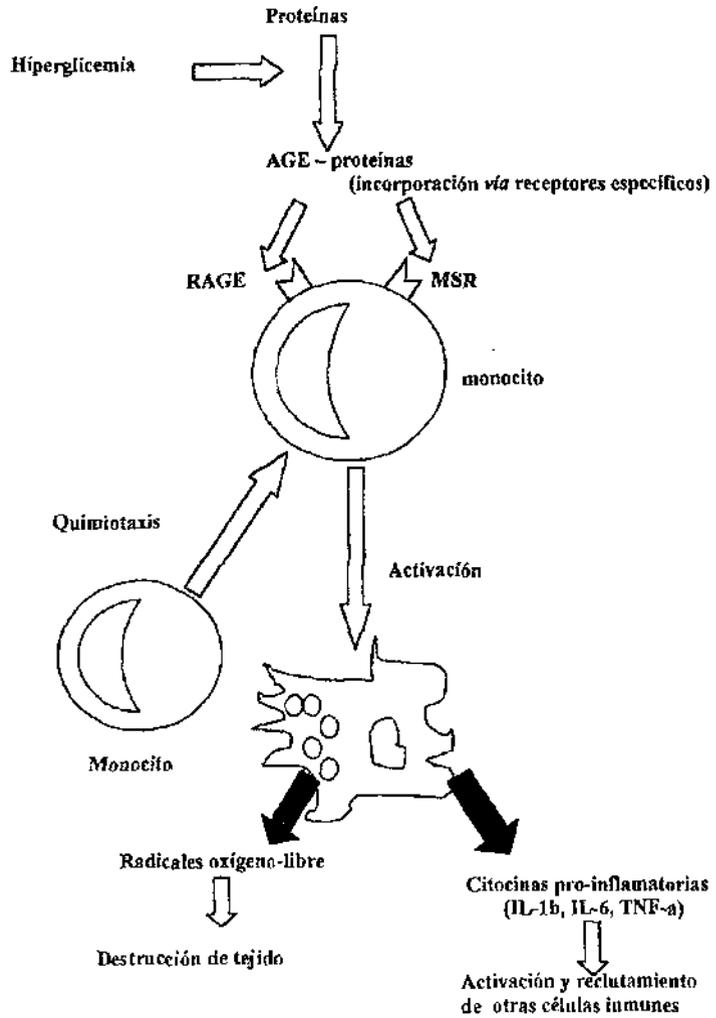
La patogénesis de las complicaciones diabéticas como la retinopatía y nefropatía han sido explicadas por la inducción y acumulación de los AGE.

La hiperglicemia progresiva, irreversible, y la glucosilación no enzimática de una amplia variedad de proteínas del cuerpo, llevan a la formación de AGE.

Los AGE son quimiotácticos para los monocitos/macrófagos y son llevados por monocitos o células endoteliales vía receptores específicos conocidos como macrófagos receptores de desechos (MSR) o receptores de AGE. Entonces, ellos estimulan la proliferación de monocitos e inducen radicales de oxígeno libre y citocinas pro-inflamatorias como IL-1b, IL-6, TNF-a. Estas citocinas, a su vez, pueden agravar la destrucción de tejido inflamatorio por activación de otras células

inflamatorias como linfocitos T o B, mientras que la producción de los radicales de oxígeno libre puede dañar tejidos directamente (Figura 3). Se han detectado niveles de citocina en el suero no solo de pacientes con DM Tipo I que manifiestan enfermedad periodontal, sino también de otros pacientes con DM Tipo I sin periodontitis. Pero los resultados indicaron que 2 de 3 pacientes con enfermedad periodontal tenían un nivel notablemente alto de TNF- α en el suero. Adicionalmente, uno de los pacientes que no había manifestado periodontitis pero había desarrollado retinopatía mostró un alto nivel de TNF- α . Esto podría indicar que los niveles elevados de AGE podrían activar la inducción de citocinas inflamatorias en éstos 3 pacientes. No hay hasta ahora ninguna evidencia que estos pacientes hayan aumentado los niveles de AGE en su suero o en tejidos cerca del periodonto y retina, dado que no hay un método establecido para evaluar la presencia de AGE, debido a las múltiples estructuras de AGE que incluyen algunas formas todavía no identificadas. Los AGE podrían ser medidos usando anticuerpos específicos que reconocieran a estos productos. No obstante resolviéndose el papel de los AGE en la patogénesis de las complicaciones diabéticas podría comprenderse por completo como factor etiológico de la enfermedad periodontal en relación a las condiciones diabéticas como se ha sugerido. (4)

FIGURA 3



Otras complicaciones de hiperglicemia resultan de la glucosilación de la colágena . La glucosilación de la colágena tipo I que constituye a la encía, ligamento periodontal y hueso alveolar resulta en el incremento del entrecruzamiento de colágena el cual sirve para reducir la solubilidad y cambios en el metabolismo. Así, la asociación de la diabetes con las alteraciones en el metabolismo del tejido conectivo puede contribuir a una expresión severa de enfermedad periodontal.(6)

En un medio hiperglicémico, numerosas proteínas incluyendo la colágena sufren un proceso de glucosilación no-enzimática para formar los AGE. La formación de los AGE juega un papel central en las complicaciones diabéticas. Altera la función de numerosos componentes de la matriz extracelular y modifica las interacciones matriz-matriz y célula-matriz. Estas alteraciones tienen un efecto adverso en tejidos designados, especialmente la estabilidad de la colágena y la integridad vascular. La formación de los AGE en la colágena resultan por el entrecruzamiento de moléculas de colágena. Este entrecruzamiento de colágena contribuye a reducir su solubilidad y disminuye su producción. Consistente con éstos resultados, la colágena en la encía de diabéticos muestran una disminución de sus propiedades de solubilidad. El regreso a la normalidad de la solubilidad de la colágena puede ser lograda a través de un tratamiento con insulina.

Los monocitos, macrófagos, y células endoteliales poseen una alta afinidad a los receptores de AGE. Los AGE unido a receptores de macrófagos y monocitos pueden inducir una hiperrespuesta celular que produce un incremento de la secreción de

IL-1, insulina como factor de crecimiento, y TNF- α ; mientras que las células endoteliales unidas a los AGE provocan cambios procoagulatorios llevando a una trombosis focal y vasoconstricción. Los monocitos in vitro de pacientes con diabetes, produjeron cantidades significativamente mayores de TNF- α , IL-1 β y PGE $_2$ que controles no diabéticos.

Clínicamente, los diabéticos con periodontitis tienen niveles más elevados de fluido crevicular con IL-1 β y PGE $_2$ comparado con controles no diabéticos con la misma enfermedad periodontal. El controlar los eventos de AGE es de gran importancia en la patogénesis de las complicaciones diabéticas como la retinopatía, nefropatía y arterioesclerosis.

Estas complicaciones pueden involucrar cambios en los tejidos periodontales, haciendo que los pacientes diabéticos con un pobre control glicémico y una susceptibilidad elevada a la producción de los AGE, originen el incremento de la destrucción celular.

Los AGE han sido detectados en tejidos gingivales de pacientes diabéticos y se ha mostrado un incremento en la tensión de oxígeno de estos tejidos comparado con individuos no diabéticos. Esta tensión de oxígeno puede ser responsable de las lesiones vasculares observadas en las complicaciones diabéticas. (14)

4.2 Células Receptoras de los AGE.

Revisiones recientes han proporcionado un panorama adicional de las consecuencias patofisiológicas de hiperglicemia crónica. Los AGE son proteínas glucosiladas no enzimáticas y lípidos los cuales se pueden formar espontáneamente en individuos sanos. Sin embargo, los niveles altos de glucosa guían a una formación y acumulación acelerada de AGE, especialmente en las paredes de los vasos sanguíneos. Los monocitos y las células endoteliales poseen receptores específicos para los AGE llamados RAGE los cuales regulan la activación de citocinas e inducen a la tensión de oxígeno. Esto guía a una respuesta inflamatoria y puede por tanto ser un posible mecanismo que explique como los diabéticos tienen una expresión más severa de enfermedad periodontal.

(6)

Los RAGE comprenden una superfamilia de inmunoglobulinas de la superficie celular.

El RAGE está presente en ciertas células en diabéticos, como las células endoteliales (CE), fagocitos mononucleares (FM) y ciertas neuronas del Sistema Nervioso Central y Periférico.

Cuando los AGE se inmovilizan en la superficie, el movimiento de FM es detenido. Estos datos sugieren que los AGE, interaccionan con receptores mononucleares (FMRAGE), provocando la migración de FM hacia un foco de inflamación. Una vez allí los FM pueden detenerse en tales sitios, provocando su activación.

Estudios recientes en cultivos de CE han indicado que los AGE limitaban su desarrollo, similar al cultivo de monocitos. La interacción de los AGE con CE alteró sus características, tales como la producción de tejido y aumento en la permeabilidad. Estudios subsiguientes indicaron que los efectos de los AGE en CE son debido a la interacción con RAGE. Por ejemplo, la interacción AGE-CE RAGE da como resultado la producción de la molécula-1 de adhesión de células vasculares (MACV-1) e hipermeabilidad vascular. Estas alteraciones en el fenotipo celular producen un ambiente en el cual se favorece el desarrollo proinflamatorio y sostiene la progresión de lesiones vasculares y disfunciones vasculares difusas. Se ha sugerido que los niveles de MACV-1 soluble, sea probablemente un marcador de MACV-1 en la superficie de CE, y estar elevado en el plasma de pacientes diabéticos con microalbuminuria, comparado con aquellos con normoalbuminuria

Numerosos estudios han indicado que los pacientes con diabetes (Tipo 1o Tipo 2), tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad periodontal, de hecho a grados más severos que los no diabéticos. Se ha especulado que múltiples factores, incluyendo alteraciones en la flora bacteriana, daño en las defensas del huésped, y disminución en la función de leucocitos polimorfonucleares, puedan dar paso a la formación de los AGE predisponiendo a una inflamación acelerada y trastornos periodontales por la exposición de bacterias patógenas (3)

4.3 Hipótesis de la relación AGE-RAGE.

Todos estos datos indican que los AGE se acumulan en tejido gingival de diabéticos. La expresión de RAGE produce la generación de un ambiente en el cual se mantiene la interacción de la forma irreversible de AGE ligado con RAGE en células específicas, como son FM y CE, pueden poner en movimiento una cascada de eventos que llevan a numerosas secuelas proinflamatorias .

Se ha supuesto que la interacción de AGE-FM RAGE produce la activación de FM, con generación de mediadores proinflamatorios como son TNF- α , IL-1 β , IL-6, mediadores cuyos últimos efectos puede producir la activación de osteoclastos y colagenasas/metaloproteinasas de la matriz, en relación con esto se produce la destrucción de hueso y tejido conectivo. Además, la interacción de los AGE con CE RAGE puede producir un ambiente en el cual se promueve la respuesta inflamatoria, por ejemplo, la expresión de MACV-1 en CE. Se piensa que una secuela celular importante de la interacción AGE-RAGE es la iniciación del mecanismo de señalización celular por la producción de intermediarios de oxígeno reactivo.

Las pruebas de éstas hipótesis, requieren el desarrollo de modelos en ratones con enfermedad periodontal acelerada para probar el papel de los AGE y RAGE en la patogénesis de estos desordenes. Se está probando y analizando la contribución de la interacción AGE-RAGE en la enfermedad periodontal acelerada observada en diabéticos.(3)

A consecuencia de el papel importante de RAGE, fue encontrado que la infusión de anti-RAGE IgG o sRAGE inhibe la hiperpermeabilidad vascular de células rojas en diabéticos.

Las pruebas de éstas hipótesis, evalúan el papel de RAGE en el bloqueo de la permeabilidad vascular de ratas diabéticas. La hiperpermeabilidad vascular en ratas diabéticas fue inhibida en la presencia de RAGE. Estos experimentos, demostraron la transformación de una complicación diabética con un RAGE, indicando la importancia de RAGE como una herramienta molecular con la cual se analiza la importancia de RAGE en el desarrollo de complicaciones diabéticas.(3)

CONCLUSIONES

Se demostró que la presencia de AGE en el organismo es un factor patogénico para desarrollar complicaciones sistémicas tanto microvasculares como macrovasculares, en función al efecto resultante de la interacción AGE con las células afines a su recepción.

Aunque se ha definido claramente la formación de los AGE, no se ha podido definir por completo todos los receptores que pudiera tener. Actualmente los investigadores están en estudio de estos RAGE para poder descifrar cómo se da esta actividad receptora y cómo poder contrarrestar o evitar esta afinidad receptora hacia los AGE.

El mal control glicémico de pacientes diabéticos produce un ambiente hiperglicémico favorable para la acumulación de los AGE que en el caso de asociación con los macrófagos, provoca una mayor activación de la cascada degradativa y consecuente destrucción celular.

La hiperglicemia y el pobre control metabólico inducen un incremento en las complicaciones diabéticas. La enfermedad periodontal se ha reconocido como otra complicación de diabetes mellitus. Los pacientes diabéticos con periodontitis moderada a severa presentan una elevada secreción de PGE2 y TNF- α sobre los LPS en comparación con los pacientes con gingivitis o enfermedad periodontal leve.

Por esto, se debe enfatizar en el mantenimiento de un buen control glicémico ya que, como se comprobó, los pacientes diabéticos con un buen control glicémico tienen una predisposición mucho menor de padecer una enfermedad periodontal más severa que los diabéticos no controlados

Finalmente, se sugiere un seguimiento de estas investigaciones para tener presente cuáles son los resultados que se llegaron a descubrir referente a las hipótesis que se manejan sobre la interacción AGE-RAGE y poder confirmar estas hipótesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aubrey Soskolne. **Epidemiological and Clinical Aspects of Periodontal Diseases in Diabetics.** *Annals of Periodontology.* 1998; 3:3-12.
2. Carranza Fermin **Periodontología Clínica. 3ª Edición. Edit. Interamericana McGraw-Hill.** 1998; pp 62.
3. Evanthía Lalla, Ira B. Lamster, Ann Marie Schmidt. **Enhanced Interaction of Advanced Glycation End Products With Their Cellular Receptor RAGE: Implications for the Pathogenesis of Accelerated Periodontal Disease in Diabetes.** *Annals of Periodontology.* 1998, 3:13-19.
4. Fusanori Nishinura, Keiso Takahashi, Mikinao Kurihara, Shogo Takashiba, Yoji Murayama. **Periodontal Disease as a Complication of Diabetes Mellitus.** *Annals of Periodontology.* 1998; 3:20-29.
5. George W. Taylor, Brian A. Burt, Mark P. Becker, Robert J. Genco, Marc Shlossman. **Glycemic Control and Alveolar Bone Loss Progression in Type 2 Diabetes.** *Annals of Periodontology.* 1998;3:30-39.
6. Giovanni E. Salvi, Behnaz Yalda, John G. Collins, Bettye H. Jones, Frances W. Smith, Ronald R. Arnold, Steven Offenbacher. **Inflammatory Mediator Response as a Potential Risk Marker for Periodontal Diseases in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Patients.** *Journal Periodontol.* 1997;68:127-135.
7. Giovanni E Salvi, James D. Beck, Steven Offenbacher. **PGE₂, IL-1 β , and TNF- α Responses in Diabetics as Modifiers of Periodontal Disease Expression.** *Annals of Periodontology.* 1998;3:40-50.

8. **Guía de Nutrición y Dietética de la UNED.** 1999 pp. 1-6.
9. Kumar, Contran, Robbins. **Patología Humana. 5ª Edición, Edit. Interamericana.** 1995; pp. 25-47.
10. Lawrence J. Emrich, Marc Sholsman and Robert J. Genco. **Periodontal Disease in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus.** *Journal Periodontol.* 1991;62:123-130.
11. Lawrence S. Miller, Mary Agnes Manwell, Dewey Newbold, Mary Ellen Reding, Allen Rasheed, Janet Blodgett, Kenneth S. Komman. **The Relationship Between Reduction in Periodontal Inflammation and Diabetes Control: A Report of 9 Cases.** *Journal Periodontol.* 1992;63:843-848.
12. Linde. **Periodontología Clínica. 2ª Edición, Edit. Panamericana.** 1992. pp.144-178.
13. Position Paper. **Diabetes and Periodontal Diseases.** *Journal Periodontol.* 1996; 67:166-176.
14. Position Paper. **Diabetes and Periodontal Diseases.** *Journal Periodontol.* 1999; 70:935-949.
15. **Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics.** *American Academy of Periodontology.* 1989.
16. Robbins. **Patología Estructural y Funcional. 4ª Edición, Edit. Interamericana McGraw-Hill.** 1990 pp. 1046-1062.
17. Rodríguez Saldaña Joel. **Bases Conceptuales sobre Diabetes Mellitus.** 1997.pp1-11.

18. Sara G. Grossi, Robert J. Genco. **Periodontal Disease and Diabetes Mellitus: A Two-Way Relationship.** *Annals of Periodontology.* 1998;3:51-61.
19. Seppälä, T. Sorsa, and J. Ainamo. **Morphometric Analysis of Cellular and Vascular Changes in Gingival Connective Tissue in Long-Term Insulin-Dependent Diabetes.** *Journal Periodontol.* 1997;68:1237-1245.
20. Thorstensson H., Kuylenstierna J., Hugoson A. **Medical Status and Complications in Relation to Periodontal Disease Experience in Insulin-Dependent Diabetics.** *Journal Clinical Periodontology.* 1996;23:194-202.