

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA RELACIÓN ENTRE PERIODONTITIS, DEMENCIA Y DIABETES EN ADULTOS MAYORES

Daniel Ernesto Foldats Pulido¹ 

Resumen

Desde 2016 se busca vincular a la diabetes tipo 1 y 2 con la enfermedad de Alzheimer (diabetes tipo 3) razones fisiopatológicas múltiples se encuentran relacionadas principalmente con la función de la insulina en la plasticidad neuronal por vía MAP kinasa o PI3K que al verse afectadas por un mal control de la diabetes promueven descenso de mecanismos de reparación y/o protección neuronal contribuyendo a desordenes neurodegenerativos como la demencia. A pesar de estudios como ACCORD-MIND que evidencia mejoría del rendimiento cognitivo con un buen control de glicemia y función de insulina a nivel cerebral, existen controversias, como que el cerebro por las glías secreta su propia insulina independiente de las glicemias periféricas que muchas veces en pacientes con demencia ni siquiera están alteradas, así como demencias sin presencia de beta amiloide principal target fisiopatológico en relación a explicaciones metabólicas atribuidas. La enfermedad periodontal representa la 6ta complicación de la diabetes mal controlada con quien comparte patrón HLA y su relación es bidireccional, controlar la enfermedad periodontal reduce la HbA1C%, y un mal control de la diabetes empeora la enfermedad periodontal. Aun no se puede asociar relación causal entre enfermedad periodontal o demencia por la heterogeneidad usada en estudios en conceptos de ambos, metodología y test empleados y mecanismos fisiopatológicos diversos que lo explican. Tampoco se conoce relación farmacológica efectiva en diabetes y demencia, pero la metformina y su mecanismo neuroprotector por el gen FOXO3 o la insulina intranasal pudieran tener repercusiones positivas en próximos estudios. *Diabetes Actual, 2023; Vol 1 (1): 40-52*

Palabras clave: enfermedad periodontal, diabetes, demencia, Alzheimer, insulina, beta amiloide, tau proteína, foxo3.

SYSTEMATIC REVIEW OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PERIODONTITIS, DEMENTIA AND DIABETES IN ELDERLY ADULTS

Abstract

Since 2016, efforts have been made to link type 1 and 2 diabetes to Alzheimer's disease (type 3 diabetes). Multiple pathophysiological reasons are mainly related to the role of insulin in neuronal plasticity via MAP kinase or PI3K, which when affected by poor control of diabetes promotes a decrease in neuronal repair and/or protection mechanisms, contributing to neurodegenerative disorders such as dementia. Despite studies such as ACCORD-MIND that show improvement in cognitive performance with good glycemic control and insulin function at the brain level, there are controversies, such as that the brain secretes its own insulin through the glia, independent of peripheral glycemia, which often in patients with dementia they are not even altered, as well as dementias without the presence of beta amyloid, the main pathophysiological target in relation to attributed metabolic explanations. Periodontal disease represents the 6th complication of poorly controlled diabetes with those who share the HLA pattern and their relationship is bidirectional, controlling periodontal disease reduces HbA1C%, and poor control of diabetes worsens periodontal disease. It is not yet possible to associate a causal relationship between periodontal disease or dementia due to the heterogeneity used in studies regarding the concepts of both, the methodology and tests used, and the various pathophysiological mechanisms that explain it. There is also no known effective pharmacological relationship in diabetes and dementia, but metformin and its neuroprotective mechanism through the FOXO3 gene or intranasal insulin could have positive repercussions in future studies. *Diabetes Actual, 2023; Vol 1 (1): 40-52*

Keywords: periodontal disease, diabetes, dementia, alzheimer's, insulin, amyloid beta, tau protein, foxo3.

¹Medicina Interna / Valoración Integral del Adulto Mayor. El Cafetal / Clínica IDET Altamira.

Correo de correspondencia: Dr. Daniel Foldats, e-mail: dr.foldats@gmail.com

Conflictos de interés: Este trabajo fue realizado con recursos propios sin subvenciones. No existen conflictos de interés.



Creative Commons Attribution 4.0 Internacional (CC BY).

INTRODUCCIÓN

Por primera vez en la historia en 2018 la ONU reporta que los adultos mayores de 65 años duplican a los de 50 años y desde entonces se espera un crecimiento progresivo en envejecimiento, principalmente en los países desarrollados. Sin embargo, también esto pronostica para el 2050 un aumento de enfermedades como demencias. Curiosamente el país con más inteligencia artificial y más desarrollo tecnológico: Japón, también es el país actual con más demencias en el mundo. Forzado en adentrarse a un "silver economy" ante los gastos sociales incrementados que se han desarrollado en la sociedad producto del envejecimiento no saludable. De acuerdo al *Global Diabetes and Alzheimer's disease* el costo, así como el número de casos prevalentes de diabetes y alzheimer se aumentan significativamente para el 2030 a casi 2,5 trillones de dólares para la diabetes y a 2 trillones de dólares para el alzheimer.

Ante la importante demanda en prevalencia esperada de demencias y diabetes se hace necesario vincular estas dos condiciones en el trabajo y a su vez relacionarlas con la enfermedad periodontaria la cual múltiples estudios han relacionado con las mismas.

Desde 2016 se ha intentado vincular la diabetes tipo 1 y 2 con la enfermedad de Alzheimer (considerada la diabetes tipo 3) basado principalmente en los mecanismos fisiopatológicos encontrados en ambas condiciones. De igual manera la mala higiene bucal genera enfermedad en las encías y con ello pérdida de dientes, encontrándose relación entre el proceso inflamatorio desarrollado a nivel cerebral con la inflamación en las encías. A tal punto que padecer de diabetes mal controlada y pérdida de dientes de forma progresiva empeora el estado cognitivo.

La deficiencia nutricional secundaria al edentulismo parcial o al dolor en encías provoca cambio en el régimen nutricional del paciente, que a su vez puede agravarse por la falta de tolerancia a la glicemia y que se puede ver complicado en un paciente con deterioro cognitivo sobre el cual el cuidador juega un rol fundamental.

En el adulto mayor es común encontrar caries y enfermedad periodontal como causas frecuentes de alteración en salud bucal, pero estas están ligadas no solo a la presencia de la bacteria sino a la susceptibilidad del huésped que la padece por ello fundamental el control de la diabetes. Si detectamos enrojecimiento de las encías, inflamación, mal aliento o sangrado fácil, esto puede tener relación a un mal control de la diabetes que a su vez va a retardar el control odontológico a pesar de que sea adecuado.

Si los niveles de glicemia están altos en sangre, también lo estarán en la saliva, siendo este combustible para las bacterias que se encuentran en la boca generando caries y daño en las encías, con cicatrización dificultosa, sangrado fácil. Así mismo la xerostomía secundaria reduce el efecto *buffer* sobre ácidos lo que incrementa el riesgo de proliferación bacteriana y de hongos en la boca. Esta xerostomía se puede incrementar en pacientes con demencia ante los fármacos anticolinérgicos y anti NMDA que consumen para su control. Se evidencia en figura 1 la expresión clínica de xerostomía con pérdida dentaria en paciente con diabetes mellitus tipo 2 y deterioro cognitivo leve.

El objetivo fue determinar la relación causal de estudios realizados en demencia y diabetes y enfermedad periodontal y concluir conexión entre ellas.



Figura 1. Paciente adulto mayor domicilio con pérdida dentaria, diabetes mellitus tipo 2 y deterioro cognitivo leve¹.

MÉTODO

Por medio de la búsqueda en meta-buscadores como pubmed, google académico, cochrane, scihub, uptodate se colocaron palabras clave en relación a demencia, enfermedad periodontal y diabetes, seleccionándose principalmente tesis doctorales y estudios prospectivos, transversales y retrospectivos de periodontitis y demencia, periodontitis y diabetes, diabetes y demencia y siendo críticos en los resultados encontrados en

cada estudio basados en los métodos utilizados, en las definiciones y la población usada, nombramos cada uno y sacamos conclusiones de los mismos. Para finalmente elaborar una conclusión final en la revisión realizada.

Resumen de estudios relacionados a periodontitis y demencia:

En la universidad de Michigan³ se realizó un estudio longitudinal de 12 años (2006-2018) evaluando en un estudio de salud y jubilación a 9.948 adultos mayores agrupados en edades de 65-74 años, 75-84 años y mayores de 85 años evaluando cada 2 años estado cognitivo, así como control de diabetes y pérdida de dientes. Concluyendo que aquellos adultos mayores de 65-74 años con diabetes y pérdida total de dientes tenían peor deterioro cognitivo que aquellos de misma edad sin daño dentario o sin deterioro de diabetes. Estos resultados no fueron concluyentes en adultos mayores por encima de los 85 años atribuido a mayor deterioro cognitivo por otras causas. En figura 2 se evidencian los mecanismos fisiopatológicos que pudieran explicar la relación entre periodontitis y deterioro cognitivo.



Figura 2. Periodontitis y Deterioro Cognitivo².

Adultos mayores con periodontitis de 10 años o más tienen mayor riesgo de desarrollar Alzheimer hasta en un 70%, de acuerdo a un estudio en Taiwan. Y aquellos pacientes ya con Alzheimer que inician enfermedad periodontal progresan más rápido el deterioro cognitivo. Sin embargo, estos resultados fueron negados por la Fundación *Alzheimer Society* siendo apoyado por *Alzheimer Research* de Reino Unido quienes comentan que la presencia de una sola bacteria desde la boca no puede explicar el deterioro cognitivo en su totalidad.

Kaye *et al.*⁴ Estudio prospectivo de 597 pacientes donde se evidencio una pérdida ósea alveolar en más del 20% en pacientes entre 28-70 años relacionados con deterioro cognitivo MMSE <25 y SCT <10.

Stewart *et al.*⁴ Estudio de cohorte retrospectivo donde se evidencia reducción del número de dientes remanentes a medida que envejecen y su prevalencia con demencia de 697 pacientes: 158 tenían demencia de los cuales se evidencia un OR: 1,62 en pérdida de número de dientes si existe presencia de demencia.

Sparks Stein *et al.*⁴ Donde se evidencia de 158 pacientes, mayor prevalencia de gingivitis y periodontitis en 81 pacientes con Alzheimer.

De Souza Rolim *et al.*⁴ También corrobora mayor prevalencia de gingivitis y periodontitis en pacientes con Alzheimer. Se critica poco número de casos 29 pacientes con Alzheimer.

Gil Montoya *et al.*⁴ 180 casos y 229 controles evidencian periodontitis con un OR: 2,31 en prevalencia aumentada en pacientes con DCL 21% y un 70% si tiene Alzheimer.

*Existen múltiples estudios transversales*⁴:

Yu y Kuo enfermedad periodontal y demencia OR:0.69, Wu *et al.* Incremento de enfermedad periodontal por aumento de deterioro cognitivo OR 0,02.

Noble *et al.* Mide enfermedad periodontal con deterioro verbal OR: 2,57.

Grabe *et al.* Da mayor presencia de enfermedad periodontal en mujeres sobre hombres con una $p < 0,002$.

Okamoto *et al.* Dientes remanentes y deterioro cognitivo por MMS y GDS OR: 1,72. Primer estudio que utiliza deterioro cognitivo con test de evaluación.

Matthews *et al.* Número de dientes perdidos y deterioro cognitivo y verbal determina que la pérdida de 6 o más dientes incrementa el riesgo de deterioro cognitivo.

Syrlaya *et al* número de dientes y Alzheimer OR 1,4.

Kamer *et al* detecta perdida de la profundidad de la inserción dental con la presencia de beta amiloide a nivel de la corteza cerebral.

Almomani *et al* detecta enfermedad periodontal y edentulismo.

Naorungroj *et al.* Estudio interesante que determina que la enfermedad periodontal no se asocia con deterioro cognitivo. Primer estudio que lo niega.

Martande *et al.* El estado periodontal se va aumentando a medida que se desarrolla Alzheimer.

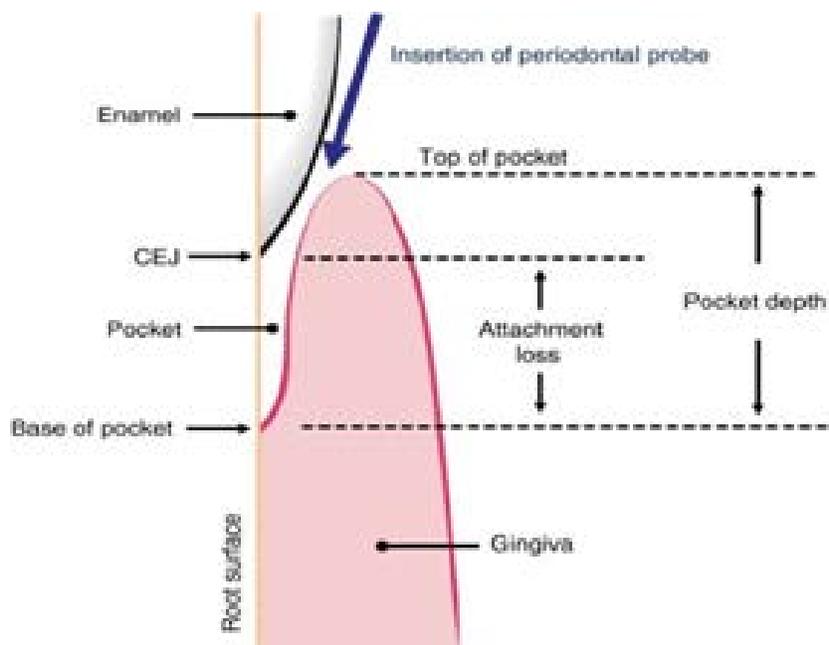


Figura 3. Visualización de pérdida periodontal⁷.

Cicciú *et al.* Enfermedad periodontal y número de dientes remanentes son los factores de mayor importancia en pacientes con Alzheimer para desarrollar pérdida dentaria y cognitiva. En figura 3. Se evidencia un diagrama que muestra cómo se afectan las capas hasta la gingival en el desarrollo de periodontitis y hasta llegar a la bolsa profunda peridontal.

Un estudio de tesis doctoral realizado en los servicios de neurología del hospital universitario virgen de las nieves y del Hospital Clínico Universitario de San Cecilio de Granada.⁵ han demostrado que de 409 sujetos un 10% de los casos con deterioro cognitivo leve presentaron ausencia o enfermedad periodontal leve, el 21,7% presenta periodontitis moderada y 68,3% periodontitis severa. Siendo estadísticamente significativo la periodontitis mediante sangrado al sondaje, la profundidad de bolsa y la pérdida de inserción con el deterioro cognitivo ajustado a factores como edad, sexo, nivel de instrucción hábitos de higiene e hiperlipidemia. Pero no hay asociación entre DCL y pérdida de dientes.

Encontrándose asociación entre DCL y peor higiene oral diaria. También se encuentra mayor asociación entre xerostomía y DCL, pero atribuidos principalmente a los fármacos que ingiere como antihipertensivos, inhibidores de bomba de protones, anticolinesterásicos y memantina.

Hay dos estudios que analizan todo y muestran como no hay relación entre la pérdida dentaria y la demencia y estos son una revisión sistemática entre enfermedad periodontaria y demencia de Pazos *et al*⁴ en 2018 y un meta-análisis de los efectos de la periodontitis y la demencia o el deterioro cognitivo en 2021, un estudio de Haiying Guao *et al*⁶. En ambos se niega que la enfermedad periodontaria y/o el edentulismo no se relacionan con la demencia. Y que el factor que más se desarrolla es la higiene bucal la cual es dependiente de los cuidadores de demencia. En figura 4 podemos apreciar el desarrollo de periodontitis en paciente con diabetes mellitus tipo 1 y en la figura 5A la panorámica pre intervención odontológica y en la figura 5B la panorámica post intervención odontológica de dicho paciente.



Figura 4. Diabético tipo 1 con periodontitis ⁸.



Figura 5. A) panorámica pre intervención enfermedad periodontal B) panorámica post intervención enfermedad periodontal en paciente diabético tipo 1 con periodontitis ⁸.

Criticas a estos estudios

Todos estos resultados no pueden ser extrapolados pues las definiciones de enfermedad periodontal y de demencia no son homogéneas en cada estudio.

Un parámetro de definición correcta de enfermedad periodontal incluye profundidad de bolsa de sondaje, nivel clínico de inserción,

sangrado en el sondaje, movilidad del diente, índice de placa presente y valores radiográficos como la pérdida ósea alveolar⁹.

De igual manera no existe homogenización para la definición correcta de deterioro cognitivo mayor por Alzheimer o demencia vascular y/u otro tipo de demencia. Sin categorización del grado, sin uso de herramientas test de evaluación cognitivas homogéneas y validadas.

Las edades comprendidas en cada estudio son muy variables, así mismo las poblaciones tomadas, lo que dificulta la comparación de resultados entre las publicaciones.

En cuanto a los análisis estadísticos podemos encontrar un amplio rango de asociación entre periodontitis y demencia. En los estudios retrospectivos el Odds Ratio oscila entre 06,9 y 7,62.⁴

Cuando se analizan el número de dientes remanentes y el mini mental o la existencia de periodontitis y los criterios de DMS-IV R se encuentra asociación positiva entre deterioro cognitivo y periodontitis. A pesar de esta evidencia positiva en asociación dada la heterogeneidad usada en la definición de ambas condiciones y de la metodología empelada en los estudios, así como de los mecanismos fisiopatológicos diversos que pueden explicar las mismas. Aun no se puede establecer grado de asociación ni relación causal entre enfermedad periodontal y demencia.¹⁰

Diabetes y Demencia

La mayor parte de los estudios son fisiopatológicos donde se demuestra que existe asociación entre la hiperglicemia crónica y el aumento del estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y

productos finales de la glicosilación avanzada. La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina son factores de riesgo para apoptosis neuronal y formación de depósitos extracelulares de beta amiloide.¹¹

En base a la función de la insulina y del IGF1 que actúan en receptores cerebrales del bulbo olfatorio, del hipocampo y de la corteza etorinal se regula la homeostasis cerebral con el aprendizaje y la memoria a largo plazo. Por vía MAP kinasa a nivel cerebral moldea sinapsis y favorece el crecimiento neuronal, además la insulina estimula la expresión de la acetilcolintransferasa responsable de la síntesis de acetilcolina y reduce la fosforilación de Tau evitando así la formación de ovillos por medio de la GSK3B, promueve la producción de óxido nítrico evitando la formación de beta amiloide y con ello la pérdida de memoria.¹²

Así mismo el exceso de beta amiloide es regulado por el receptor de lipoproteínas 1 (que disminuye si hay resistencia a la insulina) o por la enzima degradante de la insulina (EDI). La hiperinsulinemia crónica reduce el paso de la insulina a la barrera hematoencefálica. La insulina activa la EDI, por lo cual, si no pasa, se acumula mayor cantidad de beta amiloide.

El control de diabetes mejora la memoria y el aprendizaje en habilidades complejas motoras tras tres semanas de un buen control glicémico. Sin conocer qué tipo de fármacos es el más adecuado para prevenir el deterioro cognitivo en pacientes con diabetes. Hay controversias, la metformina mejora y evita la síntesis de proteínas tau pero también incrementa la síntesis de beta amiloide a través de la disregulación de la beta secretasa, sin embargo también se conoce hoy día que tiene efecto neuroprotector al activar al gen FOXO3 que sensibiliza la insulina y mejora el metabolismo de la glicemia. Las glitazonas

al reducir la resistencia a la insulina pueden ser neuroprotectoras pero también se ha visto por el estudio ACCORD-MIND que la rosiglitazona puede tener efectos negativos. Los análogos GLP-1 y los DPP4 no han podido comprobarse beneficios significativos que eviten la pérdida cognitiva. Actualmente se estudia la insulina intranasal como alternativa directa que pasa sin alteración de la barrera hematoencefálica y en tan solo 4 meses en ratones se ha visto que logra control cognitivo, funcionalidad y metabolismo cerebral de glucosa en adultos con deterioro cognitivo leve tipo amnésico y de enfermedad de Alzheimer. Se establece que la insulina genera vasodilatación cerebral mejorando el flujo sanguíneo a diferentes zonas del cerebro relacionadas con la cognitividad, a su vez no altera la insulina periférica ni la glicemia periférica. Puede que sea una alternativa importante para estudiar en nuevos estudios.¹³

El estudio ACCORD MIND muestra que Altos niveles de HbA1C% se asocian con peor función cognitiva en individuos con diabetes. Principalmente con Test DDS, pero no con otros test por lo que no es significativo.

Surge al mismo tiempo el estudio de Hisayama *et al* que relaciona la hipotrofia hipocampal desarrollada de acuerdo al tiempo de padecimiento de la diabetes, así como la formación de placas seniles por resonancia magnética.

Sin embargo, a raíz de ACCORD MIND se crea el estudio ACCORDION MIND donde se demuestra que el control intensivo de glicemia en 80 meses de pacientes con test DDS positivo, bajo seguimiento no genero beneficios cognitivos ni cambios en resonancia.

Si bien el rendimiento cognitivo mejora en corto tiempo con un buen control de glicemia y de hemoglobina glicosilada, el estudio ACCORD-

MIND no recomienda un tratamiento intensivo para mejorar la cognición. Y a largo tiempo se demuestra que no tiene beneficios cognitivos, por lo que no es diferente un buen control de glicemia, a un buen control de tensión arterial o aun buen hábito de sueño, un buen control nutricional o de ejercicio para prevenir deterioro cognitivo.¹⁴

Existen mecanismos independientes de la enfermedad de Alzheimer que pueden estar implicados en el desarrollo de la enfermedad, estos son:

- A) Daño vascular
- B) Daño metabólico
- C) Hiperinsulinemia
- D) Descenso de IGF1
- E) Estrés Oxidativo
- F) Daño Mitocondrial

Existen mecanismos dependientes de la enfermedad de Alzheimer que pueden estar implicados en el desarrollo de la enfermedad, estos son:

- a) Amilina
- b) Tau proteínas
- c) Beta.amiloide

Todo esto explicaría los mecanismos de deterioro cognitivo por diabetes: fluctuación de glicemia, neuroinflamación cerebral, disfunción mitocondrial, disfunción autonómica de la diabetes, drogas antidiabéticas, productos de glicosilación, daño micro y macrovascular,

deterioro de acción insulínica cerebral en regulación betaamiloide. En la figura 6. Podemos ver el vínculo entre la vía amilodide y vía no amiloide en sus procesos intracelulares y su relación en agregación y depósito en enfermedad de Alzheimer.

El estudio de Keiser Permanente del norte de Carolina en el 2021 demostró en pacientes diabéticos tipo 1 que aquellos que se hospitalizaban por hiperglicemias marcadas tenían más riesgo de desarrollar demencia, pero aquellos que tenían hipoglicemias e hiperglicemias en sus hospitalizaciones tenían 6 veces más riesgo de desarrollar demencia, a parte en dos cohortes de alrededor 30.000 pacientes con diabetes tipo 2 mayores de 60 años con test positivos en factores de riesgo cardiovascular y metabólicos donde se incluía la presencia de pie diabético podían desarrollar 5 veces demencia en 10 años. Demostrando que individuos con diabetes tipo 2 tenían 52% más probabilidades de desarrollar demencia que aquellos sin diabetes tipo 2.¹⁶

En un estudio de la universidad de California en San Francisco en 2018 por Liora *et al* basados en un estudio de cohorte de 3742 pacientes con diabetes tipo 1 se determinó la presencia de demencia y retinopatía diabética en pacientes mayores de 50 años sin embargo al cabo de 6,5 años no se encontró asociación significativa.¹⁷

Andrew Budson de la Universidad de Harvard en 2021 realiza una revisión desde 1985 hasta 2019 de 1710 casos de pacientes diabéticos con factores de riesgo cardiovascular encontrando que 639 de ellos desarrollaron demencia y se encontraban entre los 70 años de edad.¹⁸

En un estudio de Alemania del 2021 de Constantine Rainken *et al* evalúa la duración de la diabetes en

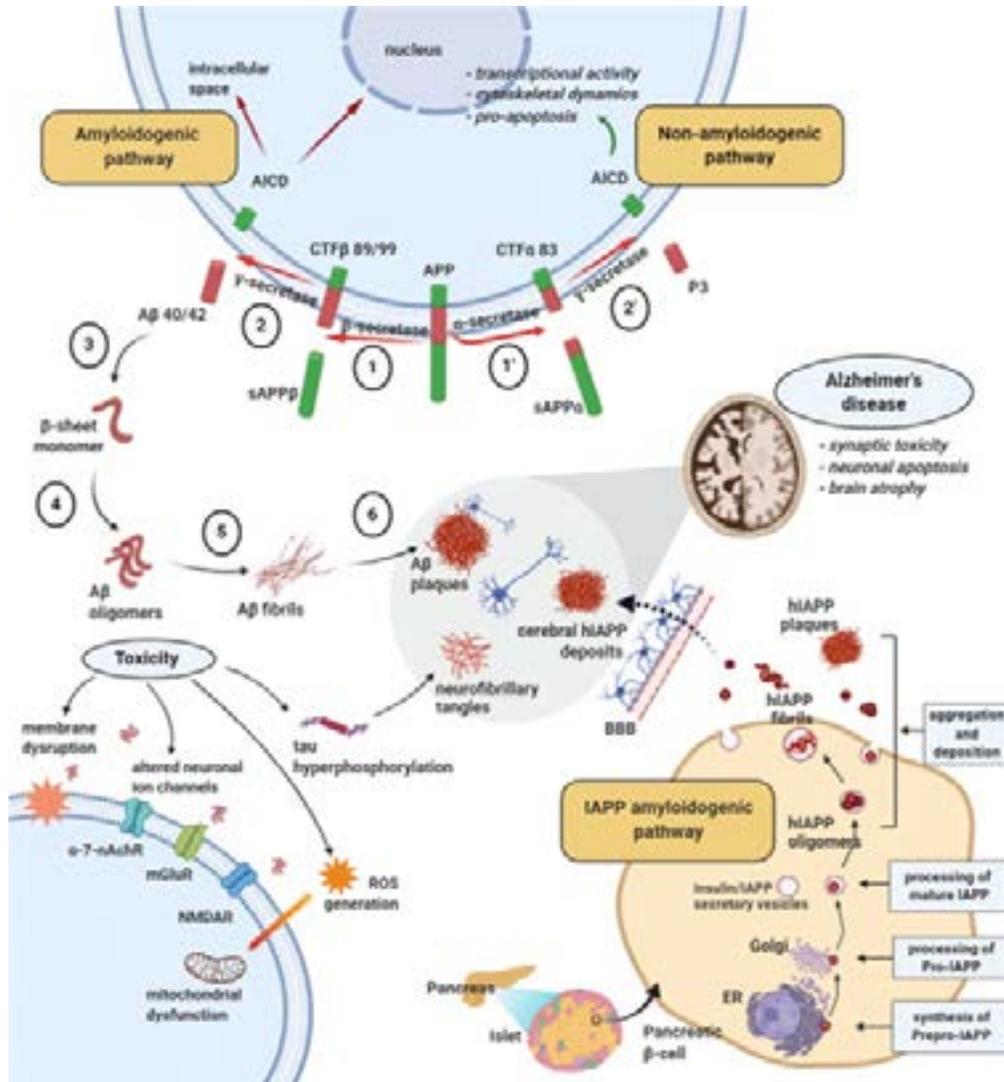


Figura 6. Vía amiloide y no amiloide en Alzheimer¹⁵

el tiempo y el desarrollo de demencia en 13761 diabéticos por encima de 65 años evidenciando que a medida que avanza la enfermedad se desarrolla más la demencia si no se controla la glicemia. Pero resalta importantemente vigilar los efectos cognitivos en los primeros años de diagnóstico de la diabetes.¹⁹

En un estudio de Babinelli *et al* en 2021 con una cohorte prospectiva de 10.095 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se determinó que a menor edad el diagnóstico

de diabetes mayor probabilidad de desarrollar demencia.²⁰

En el estudio de James Maitlall *et al* publicado en la revista JAMA sobre desórdenes neurológicos del 19 de mayo de 2023 demuestra que existe un riesgo relativo ante los altos niveles de hemoglobina glicosilada por encima de 9% que aumentan el riesgo de padecer demencia. Para relacionar esto se basaron en el estudio de Permanente como un estudio de cohorte de 1996 al 2015 en adultos mayores de 50 años con

diabetes mellitus tipo 2 y desarrollo de demencia de acuerdo al valor de hemoglobina glicosilada.²¹

En una revisión sistemática realizada por Taylor en 2021 se evidencia como factor más importante que un pobre control glicémico empeora la enfermedad periodontal, también la duración de la diabetes mal controlada tendrá mayor prevalencia y complicaciones sobre la enfermedad periodontal. A su vez una periodontitis severa genera 6 veces más un peor control de hemoglobina glicosilada de acuerdo a un estudio longitudinal de Taylor *et al* en 1996 sobre los indios Pima*.²²

El estudio de Dana en 2019 demuestra como estudios experimentales relacionan la expresión de RANKL en respuesta a los cambios de bacterias desarrolladas a nivel periodontal por procesos inflamatorios mediados por TNFalfa e IL1 que median la reabsorción y destrucción progresiva del alveolo dentario.²³

En estos estudios se demuestra la necesidad del control de glicemia y hemoglobina glicosilada sin embargo no se puede atribuir como causa directa de demencia, no explican tipo de demencia ni método de diagnóstico de demencia, en algunos de ellos normalizan los factores de riesgo cardiovascular que mezclan junto al control metabólico de la diabetes para el desarrollo de la demencia. Sin embargo, dejan claro que el mal control de la diabetes o la persistencia de elevación de la hemoglobina glicosilada desarrolla en el tiempo demencia ya sea por asociación de factores de riesgo microvasculares u otros.²⁴

Basados en criterios de relación de Bradford y Hill el estudio se evidencia una relación bidireccional entre diabetes y enfermedad periodontal. La diabetes está asociada a un incremento en la incidencia y progresión de la enfermedad

periodontal, y la enfermedad periodontal está asociada a un peor control glicémico.²⁴

De acuerdo a los estudios de NANHES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) III la prevalencia de la diabetes en pacientes con periodontitis es estadísticamente superior (2 veces) a la de pacientes sin periodontitis con un OR 2,90 IC 95% CI 1,40, 6.03 controlando variables como edad, sexo, etnicidad y fumar. También en dicho estudio se relaciona la obesidad con un IMC de 30 o más con un OR 1,35 con desarrollo de periodontitis. Estableciendo que a partir de 27 de IMC existe alta resistencia a la insulina.

En estudios experimentales de varios años se evidencia aumento en un 30% de la periodontitis en ratas con diabetes sobre aquellas que no la tienen y viceversa mal control glicémico e intolerancia a la glicemia en aquellas ratas con periodontitis. De igual manera con la pérdida ósea.²⁴

En estudios de intervención de varios años se evidencia que la resolución de la enfermedad periodontal reduce la hemoglobina glicosilada en 0,38%. Sin embargo, oscila si se separa al tipo de diabetes o al tipo de intervención. Por ejemplo, si es en diabetes tipo 2 el tratamiento periodontal reduce la HbA1C% en un 0,57% pero no estadísticamente significativo.²⁵

La inflamación secundaria a la enfermedad periodontal genera incremento de citoquinas por inflamatorias como la IL-1, IL-6, TNF alfa que son antagonistas de la insulina. Interesante que tanto la enfermedad periodontal como la diabetes tienen un patrón de asociación hereditario genética y genotipo HLA. Y ambas enfermedades pueden ser consideradas respuestas inmunes erradas estimuladas por factores ambientales externos como por ejemplo la placa bacteriana, el

estrés, el tabaco para la enfermedad periodontal y los virus, las micobacterias, agentes tóxicos, estrés emocional y constituyentes de comidas para la diabetes tipo 1 y exceso de comida y ejercicio físico reducido para la diabetes tipo 2.²⁶

Existen múltiples estudios que evidencian la relación de la diabetes tipo 1 y la enfermedad periodontal de 1977-1997 y de 1990 – 2000 identificados en el estudio de Pazos *et al.*²

Se puede determinar que existe bidireccionalidad entre la enfermedad periodontal y la diabetes desde mucho tiempo atrás, con respecto a la prevalencia de ambas, con un buen control metabólico se tendrá un buen control periodontal y viceversa, siendo contrarios los procesos evolutivos de ambos ante un mal control que hará más difícil el manejo. Esta relación comparte mecanismos fisiopatológicos establecidos por inflamación y susceptibilidad inmunológica pero no se pueden conectar directamente aun como algo conocido.²⁷

CONCLUSIONES

La enfermedad periodontal guarda relación con la diabetes de forma bidireccional, el control de ambas mejoras clínicamente a los pacientes, con evidencia en hemoglobina glicosilada y en tratamientos dirigidos a controlar la enfermedad periodontal. Sin embargo, a pesar de tener prevalencia aceptada, los fenómenos relacionados aún quedan por conocer, aunque guardan patrón HLA.

La heterogeneidad de estudios y variables con metodologías distintas no permite relacionar la enfermedad periodontal de forma directa con la demencia, si bien a medida que se envejece

existe mayor posibilidad de edentula parcial, la mismas no se pueden atribuir de forma directa a la presencia de demencia, sin embargo, queda claro que envejecer sin cuidar la higiene bucal predispone a enfermedades periodontales y con ello mayor riesgo de demencia, pero no es una relación directa. La demencia merma el autocuidado personal haciéndolo dependiente de su cuidador, por lo que la salud bucal queda a cargo del cuidador. Es poco probable que una bacteria y su consecuente inflamación inmunitaria sea capaz de generar todos los cambios de deterioro cognitivo establecidos en la enfermedad demencial.

La Insulina juega un papel importante a nivel neurocognitivo pero este rol puede ser independiente de los valores sistémicos de glicemia o de resistencia, de igual manera existen demencias sin depósitos de beta amiloides que se desarrollan con glicemias sistémicas normales. Muchas teorías fisiopatológicas aprueban la relación por medio de modelos de inflamación, teoría mitocondrial, mecanismos de inflamaging, sin embargo, esta relación no ha podido ser demostrada. Por ACCORD MIND se evidencia que un buen control de glicemia mejora el rendimiento cognitivo a corto plazo, pero también es cierto que un buen control de tensión arterial y un sueño reparador lo hacen, en tal sentido, queda claro que promover estilos de vida saludable donde se controlen los factores metabólicos generaran un envejecimiento saludable con menor riesgos cognitivos. No existe una relación entre histopatología y clínica en la enfermedad de Alzheimer, no es una mera expresión de genes sino una expresión genética acorde al tipo de vida que llevamos desde jóvenes y basados en el nivel de conciencia que vamos adquiriendo en el proceso.²⁸

Existen demencias con diabetes con buen control

de glicemia que se desarrollan a pesar de control metabólico.

El Alzheimer representa el 33-40% de las demencias, esta supra diagnosticada, existe alzheimer sin depósitos de beta amiloide, no hay correlación histopatológica con clínica, no todos contamos con tecnología para una fase pre sintomática Biomarcadores AB42, PET amiloide, Tau PET, Amiloide o TAU en LCR.

Queda un abanico de posibilidades farmacológicas y expresiones genéticas que son target en próximos estudios, buscando la teoría del envejecimiento saludable aparece la expresión de FOXO3 y su activación por metformina, así como la insulina intranasal con acción directa a nivel central, o anticuerpos monoclonales como adacunamb o lecanemab que reducen beta amiloides.²⁹

Recordar que las pruebas neuropsicológicas siguen siendo *GOLD standart* para deterioro cognitivo:

- MOCA es más sensible que MMSE para detectar deterioro cognitivo leve o Alzheimer leve
- CDR sirve para cualquier tipo de demencia
- GDS es específica para Alzheimer

En la era PRE no olvidar que el DCL puede ser pre sintomático: 16 años antes del diagnóstico:

Estadio 1 amiloidosis asintomática

Estadio 2 amiloidosis + neurodegeneración

Estadio 3 amiloidosis + neurodegeneración + DCL

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuente personal de paciente adulto mayor visto en domicilio donde se evidencia pérdida dentaria con padecimiento de diabetes mellitus tipo 2 y deterioro cognitivo leve sin tratamiento. Tomada por Daniel Foldats el 3 de junio de 2023 En Caracas, Venezuela.
2. Pazos P *et al.* Asociación entre enfermedad periodontal y demencia. Revisión Bibliográfica. *Neurología* vol 33, issue 9, noviembre.-diciembre 2018. Page 602-61
3. Rory Meyers *et al.* Padecer diabetes Pérdida dientes de forma simultánea emporo deterioro cognitivo. *Infosalus del servicio de salud de la agencia Noticias Europa Press de Eva Concha Martínez.* Madrid España 13 de marzo de 2023
4. Pazos P, Leira Y, Dominguez C, Pías-Peleteiro JM, Blanco J, Aldrey J M. Asociación entre enfermedad periodontal y demencia. Revisión de la bibliografía. Universidad de Santiago de Compostela. Servicio de Neurología y Departamento de Periodoncia. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago Compostela. A Coruña. España. 2016. 10.1016.
5. Sanchez Lara, M.I. salud oral y demencias. Granada. Universidad de Granada 2017. 10481-45128
6. Sanz Sanchez I. Bascones-Martinez A. Diabetes Mellitus y su implicación en la patología oral y periodontal. *Odontostomatol* 2009, vol25 (número 5): 249-263
7. Diagrama de un paciente con periodontitis desde su bolsa periodontal por P.M. Preshaw, Alfonso López Alba, David Herrera y Soren Jepsen *Periodontitis and diabetes: A two way relationship.* Noviembre 2011. *Diabetologia* 55 (1): 21-31
8. Fotos cedidas en colaboración de Dra. Carla León Odontóloga ig: @carlaeli, de paciente evaluado por ella con diabetes mellitus tipo 1 con enfermedad periodontaria, tomadas por su persona en mayo 2023. Caracas, Venezuela.
9. Xiaodong Zhou *et al.* Interrelationship between diabetes and periodontitis: role of hiperlipidemia. Vol 60. Issue 4 april 2015.
10. Ioana Paunica *et al.* The bidirectional relationship between periodontal disease and diabetes mellitus. Department of diabetes, nutrition and metabolic diseases. *Rommania* febrero 2023. 13(4):681
11. Jesús T. J y Miguel Pujante. *Diabetes Mellitus, Alzheimer e Insulina.* Alzheimer Universal. Washington 2010
12. Sonia Lilia Mestizo Gutierrez *et al.* La enfermedad de Alzheimer y la diabetes mellitus. *ENeurobiologia* vol 5, N10, 2014

13. Frances Formiga y Manuel Pérez Maraver. Diabetes mellitus tipo 3 ¿el renacer de la insulina inhalada? Programa de Geriatria, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona
14. Constantine Reinke *et al.* Diabetes duration and the risk of dementia: a cohort study based on German health claims data. *Age and Ageing* Volume 51, Issue 1, January 2022
15. Foto del vínculo entre la diabetes y la enfermedad de alzheimer debido a la agregación y depósito de amiloide compartido que implica tanto cambios neurodegenerativos como daños neurovasculares Gabriela Dumitrita Stanciu *et al.* Link between diabetes and alzheimer's disease due to the shared amyloid aggregation and deposition involving both neurodegenerative changes and neurovascular damages. June 2020. *Journal of clinical medicine.* 9(6): 1713
16. Paola Gilsany Keiser Permanente. Glycemic control and dementia the role of pharmacotherapy and vascular complications. Oakland
17. Dominguez R O, Pagano MA *et al.* Enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo asociado a la diabetes tipo 2 relaciones e hipotesis. *Neurologia* 2013 tomo 3 vol 5
18. Ab Hamid *et al.* World J Diabetes. Diabetes and cognitive decline: challenge and future direction. Junio 15 2023 v14. (6)
19. Lionora G Rodill *et al.* Diabetes retinopathy and dementia in type 1 diabetes Alzheimer Dis Assoc disord 2018. 32 (2) 125/130. San Francisco Universidad de California.
20. Claudio Barbiellini Amidel. Association between age at diabetes onset and subsequent risk of dementia. *JAMA* 2021 (325) 16. 1640-1649
21. Livingston G, Sommerlad A *et al.* Dementia prevention, intervention and care 2017 Dec 16; 390 (10113): 2673-2734. *Lancet*
22. Rajkumar Daniel *et al.* Diabetes and periodontal disease *J. Pharm Bioallied sci.* 2012 Aug 4 suppl 2. S280/s282
23. Alistair Graham. Diabetes and periodontal disease *gum disease. *Monavaledental* 31 agosto 2022
24. Ruttger Persson G *et al.* Diabetes and periodontal disease and update of healthcare providers. University of Washigton in Seattle.2011, 24 *4, 195/198
25. Navarro Sánchez *et al.* Relación entre diabetes mellitus y enfermedad peridontal. *Avances de periodoncia* vol 14. N1. Madrid abr 2002
26. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE *et al.* Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology* 2000 14:216/248, 1997
27. Association between periodontal disease and dementia: a literature review. 602.613 diciembre 2018. *J.nrleng*
28. Haiying Guao *et al.* The effect of periodontitis on dementia and cognitive impairment: a meta analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2021 Jun 25; 18 (13): 6823
29. Hassing LB, Grant *et al.* Type 2 diabetes mellitus contributes to cognitive decline in old age> a longitudinal population based study. *J Int Neuropsychol soc* 2004; 10:599/607

Recibido: 27/06/2023

Aceptado: 22/08/2023