



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DE LA SALUD

TESIS

**SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL
EN PACIENTES CON RETINOPATÍA DIABÉTICA**

Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Biomédicas y de la Salud

PRESENTA

CD. Erik Leonel García Hernández

Director (a)

Dr. José de Jesús Navarrete Hernández

Codirector (a)

Dr. Horacio Islas Granillo

Comité tutorial

Dra. Martha Mendoza Rodríguez
Dr. José Alejandro Rivera Gonzaga
Dr. Carlos Enrique Cuevas Suárez

Pachuca de Soto, Hidalgo., julio, 2023



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Instituto de Ciencias de la Salud

School of Medical Sciences

Área Académica de Medicina

Department of Medicine

29/10/2024

Asunto: Autorización de impresión

Mtra. Ojuky del Rocío Islas Maldonado
Directora de Administración Escolar
Presente.

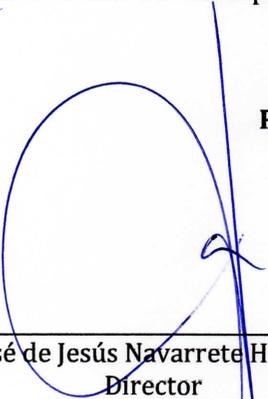
El Comité Tutorial de la **TESIS** del programa educativo de posgrado titulada **“Severidad de la Enfermedad Periodontal en Pacientes con Retinopatía Diabética”**, realizado por el sustentante **Erik Leonel García Hernández** con número de cuenta 238901 perteneciente al programa de **Maestría en Ciencias Biomédicas y de la Salud**, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

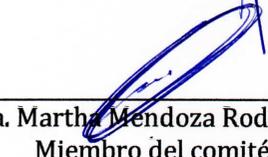
Por lo que la sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

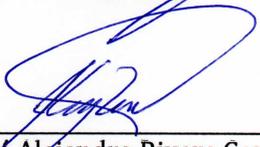
Atentamente
“Amor, Orden y Progreso”
Pachuca, Hidalgo a 29 de octubre de 2024

El Comité Tutorial


Dr. José de Jesús Navarrete Hernández
Director


Dr. Horacio Islas Granillo
Co-director


Dra. Martha Mendoza Rodríguez
Miembro del comité


Dr. José Alejandro Rivera Gonzaga
Miembro del comité


Dr. Carlos Enrique Cuevas Suárez
Miembro del comité



Circuito ex-Hacienda La Concepción s/n
Carretera Pachuca Actopan, San Agustín
Tlaxiaca, Hidalgo, México. C.P. 42160
Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 41557 y
41556
medicina@uaeh.edu.mx



Agradecimientos institucionales

Durante el desarrollo de este estudio, se contó con una beca de manutención otorgada por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCyT), número de beca 797873 y número de CVU 1146848.

Durante el periodo de septiembre 2022 a febrero del 2023, se realizó una estancia nacional de investigación en el Centro de Salud Jesús del Rosal, en Pachuca de Soto, Hidalgo, México, perteneciente a la Secretaría de Salud Pública de Hidalgo a cuyo personal agradezco la oportunidad de llevar a cabo el proceso de la investigación en sus instalaciones.

También durante el proceso de formación en la Maestría en Ciencias Biomédicas y de la Salud se realizó la publicación de un artículo que lleva como título: Asociación de la enfermedad periodontal y la retinopatía diabética en la revista científica *Mexican Journal of Medical Research ICSa del Instituto de Ciencias de la Salud*, que pertenece a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Agradecimientos

En primer lugar, deseo expresar mi entero agradecimiento a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo y al Instituto de Ciencias de la Salud por brindarme la oportunidad de realizar mis estudios de maestría, agradeciendo ampliamente al director y codirector de esta tesis, Dr. José de Jesús Navarrete Hernández y Dr. en P. Horacio Islas Granillo respectivamente, por la dedicación y apoyo que han brindado en este trabajo, por el respeto y valoración de mis ideas, por la dirección y rigor con que han evaluado a la misma, por el material facilitado, por la revisión cuidadosa que han realizado de esta tesis y sus puntuales sugerencias en momentos de duda. Asimismo, agradezco el apoyo personal y humano brindado por el Comité de Evaluación ya que un trabajo de investigación se enriquece con ideas, sugerencias, asesoría y esfuerzos previos por parte del equipo evaluador.

Por su orientación y atención a mis consultas sobre Bioestadística doy mi agradecimiento al Dr. Abel Lerma Talamantes y al Dr. Carlos Enrique Cuevas Suárez, pertenecientes al Área de Psicología y al Área Académica de Odontología respectivamente del Instituto de Ciencias de la Salud, UAEH.

Pero sobre todo a mi madre, Emiliana Hernández Hernández y hermano, Luis Alberto Garcia Hernández por ser pilar fundamental en mis logros, agradeciendo especialmente a su apoyo, cariño y comprensión.

Un agradecimiento especial a la Dra. María del Refugio Domínguez Melgarejo, al Dr. José Agustín Márquez Acosta y a la Lic. Arlen Alejandra Márquez Domínguez por su gran apoyo.

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS	x
RESUMEN	xi
ABSTRACT	xii
INTRODUCCIÓN	xiii
I GENERALIDADES	1
<i>1.1 Complicaciones de la DII</i>	2
<i>1.1.1 Enfermedades cardiovasculares</i>	2
<i>1.1.2 Complicaciones microvasculares</i>	2
<i>1.1.3 Nefropatía diabética</i>	3
<i>1.1.4 Pie diabético</i>	3
<i>1.1.4 Complicaciones bucodentales</i>	4
<i>1.1.5 Angiopatías ocasionadas por la DII</i>	4
<i>1.2 La visión</i>	5
<i>1.2.1 Retina</i>	6
II ANTECEDENTES	6
<i>2.1 Retinopatía diabética</i>	6
<i>2.1.1 Etapas de la retinopatía diabética</i>	7
<i>2.1.2 Epidemiología</i>	7
<i>2.1.3 Patogenia</i>	8
<i>2.1.3.1 Retinopatía diabética e Hiper glucemia</i>	8
<i>2.1.3.2 Inflamación</i>	9
<i>2.1.3.3 Neurodegeneración retiniana</i>	9
<i>2.1.4 Diagnóstico</i>	9
<i>2.1.5 Clasificación de la retinopatía diabética</i>	10

2.1.6 Tratamiento	12
2.1.7 Progresión natural de la RD	12
2.2 Enfermedad periodontal	13
2.2.1 Características clínicas	13
2.2.2 Diagnóstico.....	15
2.2.2.1 Signos y síntomas clínicos, radiológicos y biológicos.	15
2.2.3 Epidemiología.....	15
2.2.4 Tratamiento	16
2.3 Antecedentes del problema.....	17
II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
III JUSTIFICACIÓN.....	22
IV HIPÓTESIS.....	24
V OBJETIVOS	24
5.1 Objetivo general.....	24
5.2 Objetivos específicos	24
VI MATERIALES Y MÉTODO	24
6.1 Contexto de la investigación.....	24
6.1.1 Tipo y Diseño de estudio	25
6.2 Población, criterios de inclusión y exclusión	25
6.2.1 Criterios de inclusión y exclusión	25
6.3 Tamaño de la muestra y muestreo	25
6.5 Definición operacional de variables	28
6.5.1 Consideraciones previas a la recolección de datos.	29
6.5.2 Prueba de diagnóstico de DII.....	29
6.5.3 Prueba de Retinopatía Diabética Fase 1	29

6.5.4 Examen bucal (Sondeo periodontal, registro de datos) Fase 2	30
6.6 Análisis Estadístico.....	31
VII RESULTADOS	32
VIII DISCUSIÓN	35
IX CONCLUSIONES	40
X RECOMENDACIONES	40
XI REFERENCIAS	41
XII ANEXOS	45

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Número de afectados por pérdida de visión.....	8
Figura 2. Fluorangiografía retiniana.....	10
Figura 3. RD con daño macular.....	11
Figura 4. Diagrama de investigación.....	27
Figura 5. Asociación de retinopatía diabética y enfermedad periodontal.	34

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la retinopatía por escalas de gravedad.	11
Tabla 3. Clasificación de periodontitis por estadios de gravedad.	14
Tabla 6. Variables de importancia que se tomaron en cuenta para el estudio.	32
Tabla 7. Distribución de la enfermedad periodontal y la retinopatía diabética por sexo.	33
Tabla 8. Distribución de la enfermedad periodontal y la retinopatía diabética por edad.	33
Tabla 9. Severidad de la enfermedad periodontal en pacientes con retinopatía diabética. ..	33
Tabla 10. Tiempo de evolución de la RD.	34
Tabla 11. Relación del porcentaje de sangrado gingival en pacientes con EP relacionado con la RD.	34
Tabla 12. Relación del porcentaje de biopelícula en pacientes con EP relacionado con la RD.	35
Tabla 13. Relación de pérdida dental con la RD.	35

ABREVIATURAS

DII	Diabetes tipo II
EP	Enfermedad periodontal
FID	Federación Internacional de Diabetes
OMS	Organización Mundial de la Salud
RD	Retinopatía diabética

RESUMEN

La diabetes tipo II (DII) es una patología crónica e irreversible que afecta órganos y sistemas del cuerpo humano, diversos estudios epidemiológicos evidencian las complicaciones que desarrollan los pacientes con DII, agregando un mal control glicémico; que se vuelve el desencadenante para causar daños irreversibles que afectan la calidad de vida de las personas. También es conocida la relación existente entre la DII y las enfermedades bucales, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la periodontitis es una de las primeras complicaciones del paciente con DII y es reconocida como una patología que se manifiesta de manera más frecuente en estos pacientes. Otra patología relacionada con la DII es la retinopatía diabética; La retinopatía diabética (RD) que es una complicación microvascular y es considerada la principal causa de pérdida visual a nivel mundial ya que, en estadios avanzados, se presenta de manera súbita, alarmante y potencialmente el paciente puede manifestar pérdida visual. En estudios transversales se ha identificado una relación entre la enfermedad periodontal y la retinopatía diabética; dichos estudios mencionan que los pacientes que padecen estadios de enfermedad periodontal, tienen mayor probabilidad de padecer retinopatía diabética; identificar en la consulta dental estadios de periodontitis; podría ser una herramienta de diagnóstico clave para poder identificar de manera temprana a la retinopatía diabética. Otro aspecto importante es considerarla como un marcador del estado general del paciente: la presencia de retinopatía diabética proliferativa indica que el paciente puede tener un mayor riesgo cardiovascular, con una mayor probabilidad de infarto agudo de miocardio, amputación y muerte.

Palabras clave

Diabetes tipo II, retinopatía, enfermedad periodontal, hiperglucemia, angiopatías.

ABSTRACT

DII is a chronic and irreversible pathology that affects organs and systems of the human body. Various epidemiological studies show the complications that patients with DII develop; adding poor glycemic control; which becomes the trigger to cause irreversible damage that affects people's quality of life. The relationship between type II DII and oral diseases is also known, according to WHO data, periodontitis is one of the first complications of the patient with DII and is recognized as a pathology that manifests itself more frequently in patients with DII. Another pathology related to type II DII is diabetic retinopathy; DR is a microvascular complication and is considered the main cause of visual loss worldwide, since, in advanced stages, this pathology presents suddenly, alarmingly and the patient can potentially manifest visual loss. In cross-sectional studies they have identified a relationship between periodontal disease and diabetic retinopathy; These studies mention that patients who suffer from stages of periodontal disease are more likely to suffer from diabetic retinopathy, identify stages of periodontitis in the dental consultation; could be a key diagnostic tool to be able to identify diabetic retinopathy early. Another important aspect is to consider diabetic retinopathy as a marker of the patient's general condition. The presence of proliferative diabetic retinopathy indicates that the patient may be at increased cardiovascular risk, with an increased rate of acute myocardial infarction, amputation, and death.

Keywords

Type II diabetes, diabetic retinopathy, periodontal disease, hyperglycemia, angiopathies.

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo II (DII), es una enfermedad del sistema endocrino, es una de las más comunes y de más rápido crecimiento en todo el mundo⁽¹⁾. Según información de la Federación Internacional de Diabetes, la presencia mundial de DII entre adultos de 20 a 79 años de edad es de 536,600 millones en 2021, con una prevalencia de 9.8%, es decir 1 de cada 10 personas viven con DII comparado con 151,000 millones de personas en el año 2000, teniendo una prevalencia de 4.6%. La prevalencia en los países de bajos y medianos ingresos ha aumentado rápidamente comparado con países de altos ingresos, recalando que 3 de cada 4 adultos con DII se concentran en países de ingresos bajos y medios. Es alarmante ya que esta patología es responsable de 6.7 millones de muertes, con una proporción en personas menores de 60 años de 32.6% tan solo en 2021, considerando que 1 persona muere cada 5 segundos por esta enfermedad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que la DII es una de las principales causas de ceguera, insuficiencia renal, ataques cardíacos, derrames cerebrales y amputación de miembros inferiores. Esta enfermedad al no ser controlada, aumenta las posibilidades de estas complicaciones y una muerte prematura. A nivel global se espera que la cifra alcance los 642,800 millones (10.8%) para 2030 y 783,700 millones (11.2%) en 2045.⁽²⁾

La Federación Internacional de DII (FID) reporta que en México la presencia de DII entre adultos de 20 a 79 años de edad era de 14.1 millones en 2021, con una prevalencia comparativa de DII ajustada por edad de 16.9%, comparado con 4.4 millones de personas en el año 2000, teniendo una prevalencia de 14.2%. En México la prevalencia de dichas complicaciones es de 2.6% para nefropatía, retinopatía con un 3.5%, neuropatía 13.6%, enfermedad arterial coronaria 4.8%, enfermedad cerebrovascular 1.8%, enfermedad arterial periférica 0.2% e insuficiencia cardíaca 4.0%.⁽²⁾

El presente trabajo se divide en 3 secciones. En la primera sección se aborda una revisión actualizada de los temas que competen a esta tesis comenzando por generalidades sobre la DII y sus complicaciones, centrándose principalmente en la relación que existe entre la enfermedad periodontal (EP) y la retinopatía diabética (RD); se aborda el tema de la RD de manera detallada, destacando la importancia que tiene el sentido de la vista y las consecuencias del daño causado por dicha enfermedad, de igual modo se aborda el tema de la enfermedad periodontal, por la importancia que tiene la DII en su aparición, progresión y

deterioro que causa esta enfermedad, recalcando el impacto negativo sobre la salud bucal, adicionalmente se presentan los datos epidemiológicos a nivel mundial, nacional y estatal sobre la Enfermedad Periodontal (EP), Retinopatía Diabética (RD) y la DII, seguido de la justificación del por qué se realiza esta investigación y el planteamiento de la hipótesis de investigación. En la segunda sección se describen el objetivo general y los objetivos planteados en este trabajo, de igual manera se describen el tipo de estudio, los materiales y la metodología que fue utilizada en la presente investigación, el tamaño de muestra y el tipo de análisis estadístico que están relacionados con los objetivos planteados, datos y discusión de los resultados obtenidos. Y por último en la tercera y última sección se detallan las conclusiones que fueron obtenidas del análisis de la investigación, mencionando también las recomendaciones que surgieron una vez terminada la investigación.

I GENERALIDADES

La FID define a la DII como un trastorno metabólico crónico caracterizado por niveles elevados de glucosa en sangre que resultan de una deficiencia absoluta o relativa de insulina, en el contexto de una disfunción de las células beta, resistencia a la insulina o ambas. La insulina es la hormona clave para que la glucosa ingrese a las células del cuerpo y se produzca energía. Dicha federación clasifica a la diabetes en diabetes tipo I, diabetes tipo II y otros tipos específicos como la diabetes gestacional.

La diabetes tipo I ocurre en niños y jóvenes, con mayor frecuencia, siendo una de las enfermedades crónicas más comunes en la infancia, causada por una reacción autoinmune en la que el organismo ataca a las células beta del páncreas afectando la producción de insulina en consecuencia, no se produce insulina o la cantidad producida no es la adecuada. Sin embargo, no se tiene claro en su totalidad las causas de esta destrucción, probablemente esta reacción autoinmune tiene como origen una combinación genética, que engloba una gran cantidad de genes, a lo que se suma un desencadenante ambiental o externo, incluso se ven implicadas algunas toxinas y/o factores alimenticios. Por otro lado, al inicio de la DII, la hiperglucemia causada, es el resultado de la incapacidad de las células del cuerpo de responder totalmente a la insulina, lo que se conoce como “resistencia a la insulina”. Durante el estadio de esta resistencia, la hormona no es eficaz, lo que deriva en un aumento en la producción de insulina. Después de cierto tiempo, se puede llegar a una producción de insulina inadecuada ya que las células beta pancreáticas no cumplen con la demanda. La DII se ve con más frecuencia en adultos mayores, pero se evidencia cada vez más en niños y adultos jóvenes por los niveles crecientes de obesidad, sedentarismo y dieta inapropiada.⁽¹⁻³⁾

La DII es la más común entre adultos y además en el 90% de todos los casos de diabetes, el tratamiento se basa en llevar un estilo de vida saludable, lo que incluye actividad física regular y una dieta sana. Sin embargo, la mayoría de las personas con este tipo de DII necesita, además medicación oral y/o insulina para controlar sus niveles de glucosa en sangre. La diabetes gestacional consiste en altos niveles de glucosa en sangre durante el embarazo, por lo que está relacionado con complicaciones tanto para la madre como para el bebé. Esta diabetes gestacional suele desaparecer tras el embarazo, pero las mujeres afectadas y sus hijos corren alto riesgo de desarrollar DII posteriormente.^(2,4)

1.1 Complicaciones de la DII

La hiperglucemia crónica de la DII se asocia con daño, disfunción e insuficiencia a largo plazo de diferentes órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Básicamente los estragos causados en el cuerpo; son en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas causada por la acción deficiente de la insulina en los receptores de los tejidos blanco. La acción deficiente resulta de una secreción inadecuada y/o respuestas tisulares disminuidas en uno o más puntos de las complejas vías de acción hormonal. El deterioro en la secreción de insulina y los defectos en su acción coexisten con frecuencia en el mismo paciente, a menudo se confunde qué anomalía es la causa principal de la hiperglucemia.⁽⁵⁾

1.1.1 Enfermedades cardiovasculares

Una hiperglucemia se asocia a un conjunto de factores de riesgo metabólico subyacentes, incluida la hipertensión, dislipidemia y obesidad abdominal. Sumado a otros malos hábitos como el tabaquismo y los niveles bajos de actividad física, el riesgo aumenta drásticamente.⁽²⁾ La resistencia a la insulina e hiperglucemia son factores principales en el desarrollo de la aterosclerosis y sus complicaciones. Los niveles elevados de glucosa en sangre, y la DII en sí, conducen a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular a través de múltiples mecanismos, que incluyen, inflamación, disfunción endotelial y los efectos tóxicos de la glucosa en la microvasculatura.⁽⁶⁾ Las alteraciones de la homeostasis vascular por disfunción endotelial y de las células musculares lisas son las principales características de la vasculopatía diabética favoreciendo un estado proinflamatorio-trombótico que finalmente conduce a la aterotrombosis.⁽⁶⁾

1.1.2 Complicaciones microvasculares

La hiperglucemia puede inducir un daño progresivo en los vasos sanguíneos de la retina, lo que puede provocar hemorragia, desprendimiento de retina y ceguera. La RD se puede clasificar en una forma no proliferativa (RDNP) temprana y más común, caracterizada por vasos sanguíneos debilitados, y la forma más grave de retinopatía diabética proliferativa (RDP) en etapa tardía caracterizada por el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos frágiles y con filtraciones sanguíneas fuera de los vasos, en todo el cuerpo, la retina y en el humor

vítreo del ojo. Una forma distinta de RD implica daño directo a la mácula, definida como edema macular clínicamente significativo.^(1,2,7)

1.1.3 Nefropatía diabética

La nefropatía diabética y los mecanismos fisiopatológicos que la causan, son multifactoriales; está claro que la hiperglucemia inducida por la DII estimula ciertas vías metabólicas y hemodinámicas que son mediadoras de la enfermedad renal. La hiperglucemia no solo provoca la formación de productos cetónicos y productos finales de glicación avanzada; que son los actores moleculares en las fases de nefropatía diabética, sino que además ocasiona una activación de la cadena de transporte de electrones que puede resultar en un aumento en la formación de especies reactivas de oxígeno, que a su vez puede ser el evento iniciador en el desarrollo de complicaciones en la DII. Esta hiperglucemia, junto con los productos finales de glicación avanzada y especies reactivas de oxígeno actúan sinérgicamente para inducir factores de crecimiento y citocinas a través de vías de transducción de señales que involucran a la proteína cinasa C, la transformación del factor de crecimiento beta causa hipertrofia de las células renales y acumulación de matriz extracelular. También la activación del sistema renina-angiotensina con la formación subsiguiente de angiotensina II; está involucrada en casi todos los pasos en el desarrollo de nefropatía diabética.⁽⁸⁾

1.1.4 Pie diabético

El pie diabético se define como una infección en los tejidos blandos o huesos, en cualquier lugar por debajo de los maléolos, con la siguiente destrucción del tejido. Varios factores predisponen a los pacientes con DII a desarrollar una infección en el pie, como la neuropatía, vasculopatía, inmunopatía y biomecánica. La pérdida sensorial debida a la neuropatía periférica en el pie de un paciente con DII; siempre se considera una amenaza que es característica temprana y evidente en el desarrollo de úlceras. La disfunción nerviosa en los pacientes con DII puede describirse como sensorial, motora o autónoma. La falta de equilibrio en la musculatura del pie debido a la neuropatía motora, da como resultado atrofia con desgaste muscular, dislocación de las almohadillas grasas y deformidades asociadas al pie, como pie caído, dedos en garra, en martillo y pie equino, que crean áreas susceptibles a

traumatismos. Debido a la neuropatía, las lesiones en las extremidades inferiores suelen pasar desapercibidas, lo que empeora progresivamente su estado, ya que la lesión afectada se ve sometida a presión plantar repetitiva, fuerzas de cizallamiento por deambulación y soporte de peso que dañan los nervios sensoriales de las extremidades. La neuropatía autónoma conduce a una disfunción sudo-motora con un flujo sanguíneo anormal en las plantas de los pies; como consecuencia de la falta de sudor en el pie y falta de secreción de las glándulas sebáceas, la piel se seca y queratiniza, por lo que se agrieta con mayor facilidad, generando una entrada de microorganismos patógenos.⁽⁹⁾

1.1.4 Complicaciones bucodentales

Dado que la cavidad oral también se encuentra muy vascularizada e inervada, existe una estrecha relación entre la DII y las enfermedades bucodentales, sin embargo, la mayoría de los estudios solo se enfocan en la periodontitis. Dentro de las complicaciones bucales también encontramos a la caries dental, xerostomía, lesiones de la mucosa oral, cáncer oral, alteraciones del gusto, trastornos temporomandibulares, síndrome de ardor bucal, periodontitis apical y enfermedades periimplantarias.⁽¹⁰⁾

La mala salud bucal y la falta de dientes conducen a una dieta y nutrición más deficientes, empeorando la calidad de vida en las personas con DII. La EP aumenta los niveles de glucosa en sangre y puede contribuir al surgimiento de la DII o un peor control glucémico en la DII existente. El tratamiento dental es seguro para las personas con DII y una buena salud bucal debe ser parte del control de la DII en manos de profesionales de la atención médica.⁽²⁾

1.1.5 Angiopatías ocasionadas por la DII

En términos generales, el árbol arterial abarca desde la arteria coronaria hasta los pequeños capilares; este sistema se compone de arterias elásticas, arterias de conductos musculares, arteriolas de resistencia muscular y capilares, cada componente representa un sistema de vasos distinto con un papel diferente a desempeñar en la circulación. La elastina y el colágeno son las principales proteínas estructurales de las arterias elásticas y del conducto muscular, respectivamente, proporcionando resistencia mecánica a la pared del vaso para la conducción de la sangre desde el corazón hasta los órganos periféricos.⁽¹¹⁾

La microcirculación se define como un sistema de vasos sanguíneos con un diámetro menor a 150µm, que comprende arteriolas, capilares y vénulas. Este sistema es el responsable de la función primaria del sistema vascular que es la regulación de la perfusión tisular para lograr

un intercambio óptimo de gases y eliminación de desechos metabólicos. Las alteraciones estructurales en las arterias pequeñas debido a la remodelación eutrófica hacia la luz del vaso con un crecimiento celular anormal, da como resultado una disminución de sustancias vasodilatadoras y por supuesto, cambios en la elasticidad de las arteriolas. En pacientes con DII, los mecanismos subyacentes a la remodelación vascular pueden incluir un aumento del estrés de la pared debido a una respuesta angiogénica deteriorada de las arterias pequeñas. La manifestación de una disfunción endotelial en la DII puede estar relacionada con el aumento de la permeabilidad microvascular a moléculas grandes, como la albúmina. Además, la disfunción vascular en la red capilar puede alterar la acción de insulina.⁽¹²⁾

La causa principal de complicaciones vasculares en la DII es la hiperglucemia, asociada con disfunción endotelial y angiogénesis anormal. Se ha demostrado que las células progenitoras endoteliales circulantes desempeñan un papel importante en la reparación vascular y la neovascularización. Las células progenitoras endoteliales aisladas de sujetos sanos expuestos a condiciones de hiperglucemia o células progenitoras endoteliales aisladas de pacientes con DII, exhiben un número reducido de unidades formadoras de células endoteliales, capacidad de diferenciación, proliferación, adhesión, migración, formación de la luz del vaso sanguíneo, secreción, movilización y localización anormales. El aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno por parte de las mitocondrias parece desempeñar un papel crucial en el déficit de células progenitoras endoteliales inducidas por hiperglucemia.⁽¹³⁾

1.2 La visión

Para tener una visión óptima se debe mantener un eje visual claro y una fototransducción celular normal. La luz que ingresa al ojo pasa a través de la córnea (principal superficie refractiva), el cristalino, el vítreo (gel en la cámara posterior del ojo), la retina interna y, finalmente, hacia los fotorreceptores de la retina externa, que constituyen el sitio en el que los fotones de luz se convierten en señales eléctricas y que se transmiten a la corteza visual del cerebro mediante una serie compleja de transmisiones. Para mantener un eje visual a través del cual la luz pueda pasar sin perturbaciones, se requiere una estructura tisular altamente ordenada. Cualquier perturbación en las relaciones normales célula-célula puede conducir a un mal funcionamiento biológico y/o difracción, absorción o reflexión de fotones, lo que resulta en una visión alterada o disminuida.^(14, 15)

1.2.1 Retina

La retina recubre la parte posterior del ojo. Es una fina túnica transparente, de menos de 500 μm *in vivo*, que revela la vascularización de los pigmentos y la vascularización de la coroides, con un fondo retiniano de aspecto rosa-naranja. La cabeza del nervio óptico es visible macroscópicamente en forma de un disco rosado, más claro que el de la retina, alrededor del cual emergen las arterias y venas retinianas, denominada papila óptica. La mácula es una zona de la retina posterior cuyo centro es avascular. Es discernible en el examen de fondo de ojo por su coloración anaranjada debido a la presencia de pigmentos de xantofila. Se localiza temporalmente al disco óptico, la fovea, en el centro de la mácula, formada únicamente por conos que permiten la agudeza visual. La retina se extiende desde la ora serrata, anteriormente, hasta el nervio óptico, en el polo posterior del globo ocular. El diámetro transversal interno del ojo emétrópico adulto mide unos 22 mm. La retina cubre aproximadamente de 15 a 16 mm del diámetro interno del ojo y el 72% de la superficie de la esfera ocular. La esclerótica, una capa blanca que proporciona rigidez al globo, mide menos de 1 mm de espesor.⁽¹⁵⁾

II ANTECEDENTES DE LA RD Y EP

2.1 Retinopatía diabética

La RD es una de las complicaciones más impactantes de la DII ya que junto a la maculopatía diabética, son las causas principales de ceguera parcial o total en el paciente con DII; su diagnóstico se realiza mediante las manifestaciones clínicas. La RD es el resultado de un trastorno vascular que afecta la microvasculatura de la retina después de una exposición prolongada a niveles altos de glucosa en sangre debido a un control deficiente de la DII a largo plazo.⁽¹⁶⁾¹⁷

La RD se definió como la presencia de uno o más microaneurismas en la retina o hemorragias con o sin lesiones graves como exudados duros o blandos, anomalías microvasculares en la retina, cuentas venosas, neovasos, hemorragia prerretiniana y/o vítrea, utilizando los estándares de clasificación del Estudio de RD de Tratamiento Temprano.⁽¹⁷⁾

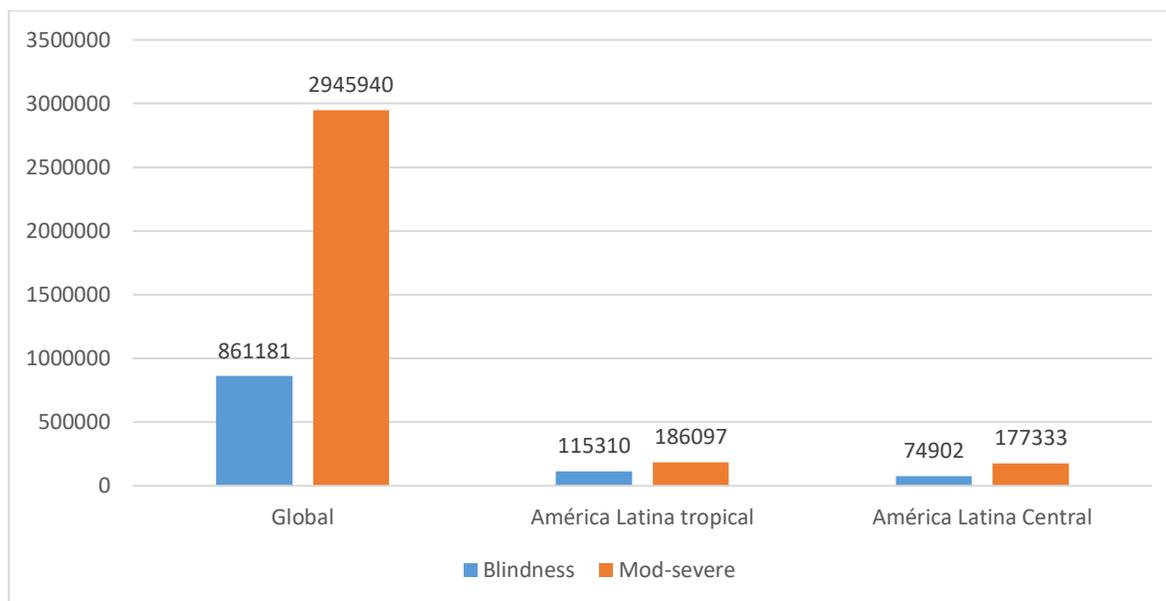
2.1.1 Etapas de la retinopatía diabética

- a. Retinopatía diabética no proliferativa: representa la etapa inicial de la RD, observando principalmente un aumento de la permeabilidad vascular (exudados) y la oclusión capilar-vascular de la retina. En esta etapa se observan varias patologías retinianas como microaneurismas, hemorragias y exudados duros que pueden detectarse mediante la exploración de fondo de ojo, aunque los pacientes pueden ser asintomáticos.
- b. Retinopatía diabética proliferativa: es la etapa más avanzada de la RD, se caracteriza por una neovascularización. En esta etapa, los pacientes pueden experimentar un deterioro grave de la visión cuando los nuevos vasos anormales se revientan causando una hemorragia vítrea o cuando por tracción hay un desprendimiento retiniano.
- c. Edema macular diabético es la causa más común de pérdida de visión en pacientes con RD y se caracteriza por un engrosamiento de la mácula debido a la acumulación subretiniana e intrarretiniana de líquido en la mácula provocada por la ruptura de la barrera hematorretiniana. El edema macular diabético puede ocurrir en cualquier etapa de la RD y causar distorsión de las imágenes visuales y disminución de la agudeza visual.⁽¹⁸⁾

2.1.2 Epidemiología de la RD

La RD es una causa importante de ceguera y se produce como resultado del daño acumulado a largo plazo en los pequeños vasos sanguíneos de la retina. La Agencia Internacional para la Prevención de la Ceguera (AIPC) menciona que la RD contribuyó mínimamente a la pérdida de visión en 2020. Sin embargo, es la única causa de ceguera que mostró un aumento global en la prevalencia estandarizada por edad entre 1990 y 2020. El 2.6% de la ceguera mundial se puede atribuir a la DII.⁽¹⁹⁾ En una revisión sistemática realizada por Flaxman et al, se identificaron 288 estudios de 3,983,541 participantes que aportaron datos de 98 países; menciona que el número de personas afectadas por ceguera debido a la RD aumentó entre 1990 y 2015 de 0.2 millones a 0.4 millones, la discapacidad visual aumentó de 1.4 millones a 2.6 millones. La ceguera y el deterioro de la visión en todas las edades en 2015 fue debido a la RD más común en mujeres que en hombres, figura 1.^(19,20)

Fig. 1. Número de afectados por pérdida de visión que muestra a los pacientes con pérdida visual a causa de la RD, 2020 (adultos 50+, hombres y mujeres).



Fuente: Datos del modelo VLEG/GBD 2020, accedidos a través del IAPB Vision Atlas.⁽²¹⁾

2.1.3 Patogenia

Existen varios factores relacionados con la aparición de RD:

- Hiperglucemia
- Inflamación
- Neurodegeneración retiniana

2.1.3.1 Retinopatía diabética e Hiperglucemia

La RD ha sido reconocida durante mucho tiempo como una enfermedad microvascular. Se considera que la hiperglucemia juega un papel importante en la patogenia del daño microvascular retiniano. Se han implicado múltiples vías metabólicas en el daño vascular inducido por hiperglucemia, incluida la vía de los polioles, la acumulación de productos finales de glicación avanzada, la vía de la proteína cinasa C y la vía de la hexosamina. Las primeras respuestas de los vasos sanguíneos de la retina a la hiperglucemia son la dilatación y los cambios en el flujo sanguíneo. Estos cambios se consideran una autorregulación metabólica para aumentar el metabolismo retiniano en sujetos con DII. La pérdida de pericitos es otro sello distintivo de los primeros eventos de RD. Se ha encontrado evidencia de apoptosis de pericitos desencadenada por niveles altos de glucosa en estudios *in vitro* e *in*

vivo. Dado que los pericitos son responsables de proporcionar soporte estructural a los capilares, la pérdida de ellos conduce a la formación de bolsas localizadas de las paredes capilares. Este proceso está asociado con la formación de microaneurismas, que es el primer signo clínico de RD. Además de la pérdida de pericitos, la apoptosis de las células endoteliales y el engrosamiento de la membrana basal también se detectan durante la patogenia de la RD, que colectivamente contribuyen al deterioro de la barrera hemoretiniana.⁽²²⁾

2.1.3.2 Inflamación

El papel de la inflamación y la leucocitosis en la RD ahora está bien documentado y es un factor clave de la oclusión capilar y la hipoxia que, en última instancia, impulsa la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular y las anomalías vasculares distintivas concomitantes que caracterizan a la RD. En los pacientes con RD, se observa un aumento significativo en la expresión de citocinas proinflamatorias sistémicas y también está presente la elevación de la síntesis de quimiocinas en la retina. Varios estudios también han informado que la expresión relativa de estos factores se correlaciona con la tasa de progresión de la RD y la evidencia reciente también ha implicado la activación de varias células inmunes con la aparición de la enfermedad. El papel central de la inflamación es la conducción de la secreción de factor de crecimiento endotelial vascular.⁽²³⁾

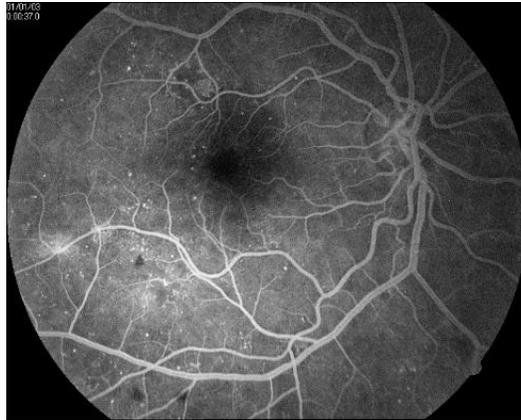
2.1.3.3 Neurodegeneración retiniana

La neurodegeneración retiniana es un evento temprano durante la progresión de la retinopatía. La disfunción mitocondrial se ha relacionado con la degeneración retiniana en la retinopatía diabética. Existe una creciente evidencia de que la neurodegeneración retiniana puede ser una fisiopatología independiente de la RD. En pacientes con DII, se detectó adelgazamiento de la retina interna sin RD aparente o mínima (presencia de microaneurismas).⁽²⁴⁾

2.1.4 Diagnóstico

El diagnóstico de la RD se realiza mediante oftalmoscopia o cámara de fondo de ojo y se observa el estado de salud de la retina, evaluando la presencia o ausencia de exudados (manchas blanquecinas) y sangrados vasculares. Otro estudio mediante el cual se realiza el diagnóstico de retinopatía es el estudio de fluorangiografía retiniana, figura 2.⁽²³⁾

Fig. 2. Estudio de fluorangiografía retiniana con un medio de contraste, donde se pueden observar lesiones existentes causadas por el daño de los vasos sanguíneos.



Fuete: Imagen propia.

2.1.5 Clasificación de la retinopatía diabética

La escala de gravedad de RD esencialmente compacta los 14 niveles de gravedad del Estudio para el tratamiento temprano de la retinopatía diabética, en 5 niveles de gravedad, tabla 1.

- Sin retinopatía diabética aparente.
- Retinopatía no proliferativa leve: esta es la etapa más temprana de la enfermedad en la que aparecen los microaneurismas. Estas son pequeñas áreas de inflamación, que parecen ampollas, en los pequeños vasos sanguíneos de la retina.
- Retinopatía no proliferativa moderada: según avanza la enfermedad, algunos vasos sanguíneos que alimentan la retina se obstruyen.
- Retinopatía no proliferativa severa: en esta etapa muchos más vasos sanguíneos se bloquean, haciendo que varias partes de la retina dejen de recibir sangre. Entonces estas áreas de la retina envían señales al cuerpo para que haga crecer nuevos vasos sanguíneos.
- Retinopatía diabética proliferativa: en esta etapa avanzada, las señales enviadas por la retina para alimentarse causan el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. Esto se llama la retinopatía proliferativa. Estos nuevos vasos sanguíneos son anormales y frágiles. Crecen a lo largo de la retina y de la superficie del vítreo, figura 3.^(25,26)

Fig. 3. Se muestra el daño macular causado por RD, a este grado de daño se le conoce como maculopatía diabética, estadio final de la enfermedad.



Fuente: Imagen propia.

Tabla 1. Clasificación de la retinopatía por escalas de gravedad.

En la tabla se muestra la clasificación de la RD con la escala Internacional de Severidad de la retinopatía.^(25–27)

Nivel de severidad	Hallazgos en la oftalmoscopia
Sin retinopatía aparente	Sin anomalías
Retinopatía no proliferante leve	Microaneurismas
Retinopatía no proliferante moderada	Más microaneurismas que en la leve pero menos que en la severa.
Retinopatía no proliferante severa	Más de 20 hemorragias en cada cuadrante, irregularidades venosas en dos cuadrantes o anomalías vasculares en un cuadrante. No se evidencian signos de retinopatía proliferativa.
Retinopatía proliferativa	Uno o más de los siguientes: Formación evidente de neovasos. Hemorragia vítrea o prerretiniana

Fuente: Yang Z, Tan T-E, Shao Y, Wong TY, Li X. Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future. *Front Endocrinol.* 2022;13:1079217.

2.1.6 Tratamiento

Al ser una enfermedad crónica e irreversible el tratamiento se dirige hacia el mantenimiento del estado óptimo de las áreas afectadas de la retina. La fotocoagulación con láser sigue siendo la terapia estándar de oro para el tratamiento efectivo y definitivo de la RDP, y también es altamente efectiva en el manejo del edema macular diabético. Sin embargo, numerosos estudios recientes han demostrado la eficacia clínica y mejores resultados funcionales y anatómicos de la terapia cuando se combina con tratamiento farmacológico. El mecanismo exacto por el cual la terapia con láser retiniano da como resultado un tratamiento efectivo y una mejoría de la enfermedad vascular retiniana no se ha comprendido completamente.⁽²⁸⁾

2.1.7 Progresión natural de la RD

Los procesos patológicos que se asocian con la progresión de la RD incluyen la aparición de microaneurismas de los capilares en la retina, el aumento de la permeabilidad vascular, el cierre capilar y la neovascularización. Los microaneurismas son generalmente el primer signo visible de RD; se ven a la oftalmoscopia como pequeños puntos rojos en la retina y se ubican más frecuentemente en el polo posterior. El mecanismo de formación de microaneurismas es también desconocido. Dentro de los posibles mecanismos se incluyen la liberación de un factor de crecimiento vascular en el endotelio, la debilidad de la pared capilar debido a la pérdida de los pericitos, anomalías de la retina adyacente y un incremento de la presión intraluminal capilar. Con la creciente formación de microaneurismas se puede producir un exceso de permeabilidad vascular, llevando al desarrollo de edema retinal, generalmente en el área macular, que se acompaña de exudados duros retinales. Estos exudados son depósitos de lípidos que presumiblemente se acumulan debido a la filtración de lipoproteínas. Clínicamente, los exudados duros son depósitos intraretinales bien definidos de color amarillo-blanquecino, generalmente vistos en el polo posterior en el borde entre la retina edematosa y no edematosa. El líquido del edema puede ir y venir en la retina sin ocasionar secuelas visuales, pero los depósitos de lípidos, especialmente cuando se ubican al centro de la mácula, se asocian con un daño retinal, pérdida visual permanente, cierre capilar y neovascularización. Por otro lado una de las consecuencias más serias de la RD es la obliteración de los capilares retinales. En la medida que este cierre capilar se hace más extenso, es común ver muchas hemorragias intraretinales, venas retinales con segmentos

dilatados (rosarios venosos) e IRMAs (anomalías microvasculares intraretinianas). La severidad de los IRMA, hemorragias retinales y rosarios venosos se relaciona directamente con la magnitud del déficit de perfusión y la isquemia resultante.⁽²⁹⁾

2.2 Enfermedad periodontal.

La EP es una patología inflamatoria, crónica de origen multifactorial, que tiene como factor etiológico primario una biopelícula de origen bacteriano altamente organizada en un nicho ecológico favorable para su crecimiento y desarrollo; la cual con la intervención de factores adicionales de origen local y sistémico, ocasionan daño y destrucción de los tejidos de soporte del diente, encía y tejido conectivo, ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento radicular, para fines de identificación del tipo de afección, se ha realizado una clasificación, tabla 3.⁽³⁰⁾

2.2.1 Características clínicas

Sus principales manifestaciones clínicas incluyen sangrado, movilidad dental, recesión gingival, formación de bolsa periodontal, disfunción masticatoria y pérdida de órganos dentales. Existe también evidencia científica que vincula la EP con otras enfermedades crónicas como DII, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular y cáncer, entre otras. Esta patología es considerada por la OMS como uno de los dos principales problemas de salud bucal a nivel mundial. Adicionalmente la distribución de estas enfermedades crónicas muestra una fuerte asociación con cierto nivel de vulnerabilidad debido a que estas enfermedades afectan en mayor proporción a los grupos con desventajas de tipo social y económico. Aunado a lo anterior, varios estudios relacionan a la periodontitis con un impacto negativo sobre la calidad de vida de las personas; que incluyen: deterioro, malestar e incomodidad, limitación en la función masticatoria, además de afectar la apariencia, el autoestima y el bienestar psicosocial.⁽³⁰⁾

Tabla 2. Clasificación de periodontitis por estadios de gravedad.

Según la gravedad del diagnóstico inicial y la complejidad, sobre la base de factores locales.

Adaptado de Tonetti y cols.⁽³¹⁾

		Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Gravedad	CAL interdentar en zona con la mayor pérdida	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Pérdida ósea radiográfica	Tercio coronal (< 15 %)	Tercio coronal (15-33 %)	Extensión a tercio medio o apical de la raíz ≤ 4 pérdidas	Extensión a tercio medio o apical de la raíz
	Pérdida dentaria	Sin pérdida dentaria por razones periodontales		dentarias por razones periodontales	≥ 5 pérdidas dentarias por razones periodontales
Complejidad	Local	Profundidad de sondaje máxima ≤ 4 mm	Profundidad de sondaje máxima ≤ 5 mm	Profundidad de sondaje ≥ 6 mm	Profundidad de sondeo ≥ 6mm. Más complejidad Estadio III con necesidad de rehabilitación compleja, por: disfunción masticatoria, trauma oclusal secundario (movilidad dental ≥ 2), defecto alveolar avanzado, colapso de mordida, mal posición dental, migraciones dentarias con menos de 20 dientes residuales (10 parejas con contacto oclusal)
		Pérdida ósea principalmente horizontal	Pérdida ósea principalmente horizontal	Pérdida ósea vertical ≥ 3 mm Afectación de furca grado II o III. Defecto de cresta moderado	
Extensión y distribución	Añadir estadio como descriptor	En cada estadio, describir extensión como localizada (< 30 % de dientes implicados), generalizada, o patrón molar/incisivo			

2.2.2 Diagnóstico

Dado el "espectro" de presentación de la inflamación gingival en términos de gravedad y extensión de la afectación de la encía, es importante definir las características de un caso de gingivitis universalmente aceptado.

2.2.2.1 Signos y síntomas clínicos, radiológicos y biológicos.

1. La gingivitis es un diagnóstico clínico. Las tecnologías emergentes están comenzando a arrojar luz sobre las características microbiológicas, moleculares y fisiopatológicas de la gingivitis.
2. Los signos clínicos de inflamación son eritema, edema, dolor, calor y pérdida de función.
3. Estos pueden manifestarse clínicamente en la gingivitis como:
 - a. Inflamación, que se manifiesta como pérdida del margen gingival en forma de cuchillo y abombamiento de las papilas.
 - b. Sangrado al sondaje leve
 - c. Enrojecimiento
 - d. Malestar al sondear suavemente
4. Los síntomas que puede informar un paciente incluyen:
 - a. Encías sangrantes (sabor metálico / alterado)
 - b. Dolor
 - c. Halitosis
 - d. Dificultad para comer
 - e. Apariencia (encías rojas hinchadas)
 - f. Reducción de la calidad de vida relacionada con la salud bucal

2.2.3 Epidemiología de la enfermedad periodontal

De acuerdo al Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucles (SIVEPAB)⁽³²⁾ del año 2019 en México, la información sobre índice periodontal comunitario disponible para 131,903 pacientes incidentes de los servicios de salud de primer nivel de 20 a 99 años de edad fue la siguiente: aproximadamente 59.2% tenían algún signo de EP, un 22% tenían gingivitis, 3.3% signos de EP leve y 0.6% signos de EP avanzada. El porcentaje de pacientes con un periodonto sano disminuye con la edad, de 20 a 34 años de edad fue de 47.2% y de 50 a 64 años fue de 33%. En todos los grupos de edad la condición que más se presentó fue

el cálculo dental y a partir de los 35 años la tercera parte de la población (>30.0%) presentaba cálculo dental. Con el avance de la edad, el porcentaje de pacientes con bolsas superficiales y profundas aumenta, representando casi 8.4% en pacientes mayores de 80 años.

Los datos epidemiológicos actuales sobre la prevalencia de la gingivitis adolecen de la falta de una definición de caso adoptada universalmente y varían tan ampliamente como del 6% al 94%, debido al uso de índices que miden la inflamación gingival en sitios individuales en lugar de considerar a toda la boca del paciente. Derivado de lo anterior, se informa que la inflamación clínica localizada leve afecta a casi el 95% de la población, una cifra que sugeriría incorrectamente que la gingivitis es una variación de la "normalidad" y, por lo tanto, es consistente con el espectro de la "salud clínica" en lugar de ser una enfermedad. Por el contrario, cuanto más extensa sea la manifestación de la enfermedad empleada en una definición de caso, menor será la prevalencia informada.⁽³²⁾ En el contexto regional, algunos estudios de la epidemiología de la EP en Latinoamérica resaltan los siguientes aspectos: la escasez de abordajes poblacionales realizados con metodología adecuada que evalúen la distribución y factores de riesgo de la EP; la presencia de correcciones estadísticas que han ocasionado subestimar factores como el nivel socioeconómico; y que la información actual disponible está presentada de forma limitada y fragmentada, entre otros. Además, Latinoamérica es considerada una región muy heterogénea; donde se evidencian inequidades de todo tipo, entre y dentro de los países, y en la que más de la mitad de población se encuentra aún en altos niveles de pobreza; en esta región la EP muestra una distribución no homogénea concentrándose el problema en ciertos grupos considerados más vulnerables de acuerdo a características socio demográficas como: sexo / genero, raza / etnia, nivel educativo / escolaridad, clasificación socioeconómica / posición social / nivel de ingreso, etc.⁽³⁰⁾

2.2.4 Tratamiento

El tratamiento periodontal no quirúrgico y quirúrgico son procedimientos predecibles en términos de control de infecciones, reducción de la profundidad de la bolsa al sondeo y obtención del nivel de inserción clínica. Un buen control de la placa es crucial para mantener la salud periodontal. El raspado y alisado radicular se considera el tratamiento no quirúrgico estándar de oro contra la periodontitis. Incluso los dientes con destrucción periodontal extensa pueden conservarse y tratarse. La eliminación de la placa y el raspado y alisado radicular pueden reducir el sangrado gingival al sondaje en aproximadamente el 45% de los

sitios. Después del tratamiento periodontal no quirúrgico, la reducción de la profundidad de bolsa al sondeo fue de 1-1.3 mm para las bolsas con una profundidad inicial de 5-6 mm y de 2-2.2 mm para una profundidad >7 mm; el nivel de inserción clínica podría mejorar entre 0.5 y 2mm. El tratamiento periodontal no quirúrgico puede administrarse mediante abordajes convencionales por etapas o de boca completa. Se tiende a considerar el tipo de diente, el grado de destrucción periodontal, los factores locales, los antecedentes médicos y la edad de los pacientes; pueden interferir con la eficacia del raspado y alisado radicular. Entre otras terapias farmacológicas complementarias al raspado y alisado radicular, están la amoxicilina y el metronidazol; que han demostrado una fuerte evidencia científica para su uso en la práctica clínica diaria. Los defectos intraóseos y de furca pueden tratarse mediante cirugías conservadoras y/o regenerativa.⁽³¹⁾

2.3 Antecedentes del problema

En un estudio realizado por Noma et al., en 2004 investigó si la EP se correlaciona con la RD. El estudio se basó en una revisión prospectiva de 73 ojos en 73 pacientes con DII. La gravedad de la RD se cuantificó de acuerdo con la escala de gravedad de la retinopatía diabética modificada del Estudio de RD de Tratamiento Temprano (ETDRS) y la gravedad de la EP se cuantificó de acuerdo con la pérdida ósea, luego se clasificó y evaluó. Los pacientes con EP se clasificaron como positivos o negativos en función de los valores medios. Los pacientes con DII se clasificaron como con RD no proliferativa o proliferativa. La gravedad de la EP se correlacionó significativamente con la gravedad de la RD ($p=0.0012$), y el riesgo de RD proliferativa fue significativamente mayor en presencia de EP ($OR=2.80$, $p=0.036$). Hubo una relación significativa entre la gravedad de la RD y la duración de la DII ($p=0.002$). La relación significativa entre la EP y la gravedad de la RD se evidenció, pero no quedó claro si la EP afecta directamente la progresión de la RD.⁽³³⁾ En el estudio de Amiri et al., reportaron una duración media de la DII de 10.5 años, la gravedad de la EP se correlacionó significativamente con la gravedad de la RD ($p < 0.011$), y el riesgo de RD proliferativa fue significativamente mayor en presencia de EP ($OR = 2.80$, $P < 0.029$).⁽³⁴⁾ Otro estudio realizado por Song et al., en 2017, se encontró en una muestra de 2078 pacientes coreanos con DII, 358 (17.2%) tenían RD. Se observó una diferencia significativa en la prevalencia de RD, según el número de dientes restantes. En comparación; los pacientes diabéticos con igual o mayor a 25 dientes y los pacientes con dientes menor o igual a 4

dientes; tenían más del doble de probabilidades de tener RD (12.3% vs 28.6%). Además, cuando consideraron el nivel promedio de glucosa en sangre (HbA1c) relacionado al número de dientes, hubo diferencia estadísticamente significativa entre la prevalencia de RD. Incluso entre los pacientes con un control glucémico adecuado (HbA1c $\leq 6.5\%$), los pacientes con dientes < 20 tenía más del doble de prevalencia de RD en comparación con los pacientes con dientes ≥ 20 (5.2% vs 13.0%, $p = 0.02$). Además, entre los pacientes con un control inadecuado de glucosa en sangre (HbA1c $> 6.5\%$), los pacientes con dientes < 20 tenían casi el doble de prevalencia de RD en comparación con los pacientes con dientes ≥ 20 (17.0% vs 30.0%, $P < 0.001$). El análisis de subgrupos basado en la gravedad de la RD mostró que el número de dientes y la gravedad de la RD se correlacionaron bien, incluso después de ajustar los posibles factores de confusión. Los resultados obtenidos en este estudio están en concordancia con estudios previos que muestran que existe una asociación entre la EP y la RD, apoyando la hipótesis de que la DII no solo actúa como un factor de riesgo para la EP, sino también que el estado de salud periodontal constituye a la inversa, un factor de riesgo para las complicaciones relacionadas con la DII. En consecuencia, tanto la periodontitis como la RD se asocian con mayores niveles de marcadores inflamatorios y la inflamación crónica asociada con la periodontitis puede conducir a una disfunción endotelial sistémica, que puede comprometer el endotelio de los vasos de la retina y posteriormente, dar lugar al desarrollo de RD.⁽³⁵⁾ Un estudio más realizado por Veena en 2018, involucró a 200 pacientes diabéticos adultos (144 hombres y 56 mujeres), de los cuales 151 presentaron RD de gravedad variable. En este estudio la duración media de la DII se correlacionó directamente con la gravedad de la RD. Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la gravedad de la RD y la gravedad de la EP ($p < 0.001$).⁽³⁶⁾

En otro estudio más, realizado por Horikawa *et al.* en 2020, en una población japonesa, se evidenció que la prevalencia de RD se presenta con mayor frecuencia en sujetos diabéticos con EP que en los que no la padecían (15.1% frente a 7.8%, $p < 0.001$). Particularmente, la diferencia de prevalencia de RD entre sujetos con y sin EP fue estadísticamente significativa incluso en HbA1c 6.0-6.9% (15.2% vs 7.3%, $p < 0.01$).⁽¹⁶⁾ Lindner *et al.*, en 2021 realizaron un estudio sobre la asociación de la periodontitis y el edema macular diabético en diversos estadios de RD, concluyeron que los pacientes con RD leve o moderada tenían mayor probabilidad de tener afecciones periodontales graves que los pacientes con RD grave o

proliferativa; 14 pacientes con RD leve (82.4%), 7 pacientes con RD moderada (87.5%), 4 pacientes con RD grave (100%) y 15 pacientes con RD proliferativa (93.8%) tenían algún grado de EP. La inflamación periodontal y el porcentaje de sangrado al sondeo fueron significativamente mayores en pacientes con etapas tempranas de RD que en aquellos con etapas tardías ($p < 0.05$), por lo que pacientes con EP generalizada, requirieron significativamente más inyecciones intravítreas en el último año que aquellos con estadios más leves de periodontitis ($n = 6.9 \pm 3.1$ vs $n = 5.0 \pm 3.5$, $p = 0.03$).⁽³⁷⁾

En otro estudio realizado por Yamamoto et. al. en 2020, los pacientes que se reclutaron fueron 45 hombres y 59 mujeres que padecían DII, entre octubre de 2016 y agosto de 2018. Se recopilaron de registros médicos datos relacionados con la edad, la altura, el peso, la duración de la DII, la presencia de RD y la presencia de nefropatía diabética de los sujetos. Para cada sujeto, el diagnóstico de RD fue realizado por un oftalmólogo basado en la clasificación de Davis. La prueba del estado de la EP se realizó por tres periodoncistas capacitados y luego calibradas por un periodoncista con la mayor experiencia clínica. La movilidad dental se midió para cada diente, utilizando la escala de movilidad dental de Miller. También se tomó en cuenta el número de veces que los pacientes se cepillaron los dientes al día y si se sometieron a revisiones dentales periódicas se confirmó mediante un cuestionario que completaron los sujetos. Los resultados de este estudio se expresan como la media y el error estándar de la media, las comparaciones entre los dos grupos se analizaron utilizando la prueba “t” de Welch. Se empleó la correlación de rangos de Spearman para analizar la significancia estadística de la correlación entre dos variables. Los efectos causales entre las variables se calcularon mediante el análisis de redes bayesianas. Valores de p inferiores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos. En este estudio, mediante el análisis de la red bayesiana, se demostró que la presencia de RD se vio directamente afectada por el sangrado al sondeo; que indica las condiciones inflamatorias gingivales causadas por la EP. En consecuencia, estos resultados muestran que la inflamación gingival en pacientes diabéticos podría haber afectado el desarrollo de la RD. Con base en este estudio, podemos concluir que el sangrado al sondeo de los sujetos con RD fue mayor que el de los sujetos sin RD. Además, la inflamación gingival exhibida por el sangrado al sondeo influyó en la presencia de RD en pacientes con DII, por lo que el control de la inflamación gingival mediante el tratamiento de la EP podría reducir el desarrollo de la RD.⁽³⁸⁾

En una revisión sistemática realizada por Alvarenga et. al. en 2021, se evaluaron cinco estudios observacionales, que cumplieron con los criterios de elegibilidad y reportaron una relación significativa entre la prevalencia de la RD y la EP en sus análisis estadísticos. Todos los estudios incluidos compararon la presencia de RD en pacientes diabéticos con y sin periodontitis utilizando técnicas similares para evaluar el estado periodontal y de la retina. Para medir el estado del periodonto, los estudios utilizaron parámetros clínicos validados. En cuanto al diagnóstico de RD, de los cinco estudios, dos no especificaron el tipo de examen ocular utilizado y los cuatro restantes realizaron fotografía de fondo de ojo. Además, dos estudios incluidos en esta revisión evaluaron la RD proliferante y la periodontitis severa y encontraron una correlación significativa entre ellos. En este sentido, varios estudios respaldan una relación entre cierta inflamación sistémica persistente y la angiogénesis, esta interacción también podría ser fundamental para el inicio y la progresión de la RD. Toda la evidencia recopilada en esta revisión sugiere una asociación entre la gravedad de la RD y la gravedad de la periodontitis, aunque por la calidad de la evidencia, se consideró que esta relación no se puede establecer de manera confiable.

A pesar de que solo dos estudios se consideraron de mala calidad según la escala de Newcastle-Ottawa, todos ellos no controlaron todos los factores de confusión para la periodontitis y la RD, y los tamaños de muestra no fueron lo suficientemente grandes como para proporcionar una asociación sólida. Se deben realizar más estudios con tamaños de muestra más grandes, el ajuste apropiado de los factores de confusión medidos, así como un análisis prospectivo de ambas condiciones para aclarar si la periodontitis es un factor de riesgo en la progresión de la RD o un hallazgo coincidente. Sin embargo, considerando la recurrencia de esta asociación, los dentistas deben considerar el riesgo de RD al tratar a los pacientes diabéticos, especialmente con periodontitis.⁽³⁹⁾

II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según datos epidemiológicos emitidos por la Federación Internacional de Diabetes en 2021, la cantidad mundial de pacientes con DII ascendía a 536.6 millones comparado con 151 millones de personas en el año 2000, que se estima aumentará a 700.2 millones en 2045. Retomando lo mencionado anteriormente se menciona que en México en 2021 existen aproximadamente 14.1 millones de pacientes con DII. Cabe mencionar que el 2.6% de la

ceguera mundial se puede atribuir a la DII. Dentro de las complicaciones asociadas a la DII se encuentra la pérdida de la visión por RD ya que es una de las muchas patologías relacionadas con la DII de etapa tardía (>5años), que interfiere con el control metabólico y dificulta el autocuidado. Las enfermedades oculares en pacientes con DII se consideran complicaciones de alto riesgo y pueden afectar su calidad de vida. La pérdida visual por RD no debería existir si los pacientes contaran con un diagnóstico oportuno y acceso a exámenes de detección temprana, sin embargo, todavía ocurre a tasas elevadas y en contextos variados. La propensión a desarrollar RD es directamente proporcional a la edad del paciente y la duración de la DII, así como con el control deficiente de la glucemia. La RD es una de las principales complicaciones neuro-vasculares de la DII y es una de las principales causas de ceguera en adultos en edad laboral. Es importante recalcar que los pacientes con DII deben someterse a una evaluación del fondo de ojo al ser diagnosticados con DII y anualmente.

Estudios previos muestran evidencia de complicaciones orales crónicas en los pacientes con DII, como la periodontitis; la prevalencia de periodontitis severa es mayor en los pacientes con DII, que en los pacientes no diabéticos. El Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales (SIVEPAB) informó en 2019 sobre el índice periodontal comunitario de 131,903 pacientes reportando que un 59.2% tienen algún signo de EP, 3.3% signos de EP leve y 0.6% signos de EP avanzada, también se reportó que el porcentaje de pacientes con periodonto sano va disminuyendo con el paso del tiempo.

Por otro lado, en 2020 SIVEPAB informó sobre el índice periodontal comunitario de 46,231 pacientes, reportando que aproximadamente el 59% tenían signos de EP, 22% aproximadamente tenían signos de gingivitis detectada mediante sangrado al sondeo, 3.9% tenían signos de EP leve con bolsas periodontales superficiales y el 0.8% signos de EP avanzada con bolsas periodontales profundas.

La EP es una de las principales patologías que, en consecuencia, causa pérdida dental. La inflamación en los tejidos periodontales que caracteriza a la periodontitis se inicia por la acumulación de la biopelícula subgingival; sin embargo, la susceptibilidad a la enfermedad está determinada por una serie de factores independientes de los niveles absolutos de placa, destacando la DII.

De igual manera se han reportado varios factores de riesgo que hacen que los pacientes con DII sean más susceptibles al desarrollo de EP, incluida la higiene bucal deficiente, el control

metabólico deficiente, la DII de mayor duración y el tabaquismo. Estudios previos sugieren que los pacientes con DII muestran una mayor susceptibilidad al progreso de la periodontitis. La EP en estos pacientes tiene efectos negativos sobre el control de la glucosa en sangre, por lo que la prevención y el manejo de las complicaciones orales son importantes. En diversos estudios se evidenció una diferencia significativa en la prevalencia de RD en pacientes con DII y periodontitis en comparación con aquellos sin periodontitis. Se encontró una relación entre la gravedad de la RD y la gravedad de la periodontitis.

Por lo anteriormente expuesto, en el presente trabajo se pretende evidenciar la relación que existe entre la severidad de la EP y la RD en población perteneciente al estado de Hidalgo, Aunque esta asociación ha sido sugerida por estudios de Irán, Corea, India y Japón, hay pocos estudios realizados en una población mexicana y no podríamos generalizar esa asociación a nivel mundial, debido a las características propias de cada población. Por lo mencionado con anterioridad podemos plantear la pregunta de investigación de la siguiente manera:

¿Cuál es la evidencia clínica de la severidad del estado periodontal en pacientes con retinopatía diabética y diabetes tipo II de 35 a 79 años de edad?

III JUSTIFICACIÓN

La RD es una de las principales causas de ceguera prevenible en el mundo, si se detecta en etapas tempranas, por ello es significativo enfatizar la importancia que tiene el detectar oportunamente esta patología, estudios evidencian que la DII mal controlada es considerada como factor determinante para la aparición de la RD. La escasez de síntomas visuales en las primeras etapas de la RD conduce a una detección tardía y, por lo tanto, a resultados deficientes a pesar del tratamiento adecuado. Con un número cada vez mayor de personas diagnosticadas con DII en México, se espera un aumento proporcional de pacientes con retinopatía.

Aunque la RD es una de las principales causas de ceguera en la población activa, solo entre el 35% y el 55 % de los pacientes con DII se someten a evaluaciones oftalmológicas periódicas. Esto se debe a que la enfermedad progresa gradualmente y el paciente apenas nota la progresión de la retinopatía diabética. Es importante identificar la presencia de la EP

en el paciente con DII, ya que esta enfermedad trae como consecuencia un desequilibrio en la salud bucal (caries dental, pérdida de órganos dentarios) y salud en general (dieta, control metabólico); es preciso conocer también la distribución y características de la RD en estos pacientes con periodontitis, para enfocar de manera adecuada los esfuerzos de su manejo, prevención y tratamiento.

Este estudio va a favorecer las decisiones de tratamiento odontológico, evitar complicaciones infecciosas, permitir un mejor pronóstico de la cicatrización de tejidos bucales y especialmente periodontales. Adicionalmente, es necesario establecer un criterio clínico que le brinde al odontólogo una herramienta de apoyo para el diagnóstico temprano de RD.

Este estudio va a contribuir evidenciando manifestaciones clínicas sobre la asociación de la EP y la RD ya que, en los estudios existentes, no consideran factores específicos como raza, etnia, tampoco contemplan la necesidad de establecer un criterio clínico que le brinde al odontólogo una herramienta de apoyo para el diagnóstico temprano de RD. También va a permitir reconocer los factores asociados, factores biológicos, situaciones de riesgo y de estilo de vida que influyen en la prevalencia de la EP y la RD identificando a los pacientes de mayor riesgo. Establecer políticas públicas para prevenir, diagnosticar y tratar la periodontitis y los estadios iniciales de RD permitirá obtener resultados favorables para la salud del paciente, brindando un mejor pronóstico y reduciendo los costos estimados para el paciente y el sector salud. Los resultados de los diversos estudios que relacionan a la RD con la EP sirven como apoyo para el odontólogo ya que el número de pacientes con DII que existen en nuestro país es significativo. Ambas enfermedades son crónicas e irreversibles. Además, este estudio va a favorecer las decisiones de tratamiento odontológico, evita complicaciones infecciosas, permite un mejor pronóstico de la cicatrización de tejidos bucales y especialmente periodontales. Diversos estudios en poblaciones extranjeras mencionan que los pacientes con DII con retinopatía tienen cinco veces más probabilidades de desarrollar EP que los que no tienen retinopatía, también mencionan que la DII se asocia con la EP y el resultado de la destrucción periodontal es significativamente más grave en sujetos con RD.

IV HIPÓTESIS

Se formula la siguiente hipótesis para fines operacionales. En la población de estudio no existe una relación estrecha entre la severidad de la enfermedad periodontal en relación con la retinopatía diabética que padece la población en estudio.

V OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Analizar y evidenciar clínicamente la severidad de la enfermedad periodontal en pacientes con retinopatía diabética en una muestra de pacientes con DII que asisten al Centro de Salud, Dr. Jesús del Rosal, de la Secretaría de Salud, Pachuca de Soto, Hidalgo.

5.2 Objetivos específicos

1. Identificar la distribución de enfermedad periodontal y retinopatía diabética por sexo y edad en pacientes con diabetes tipo II.
2. Analizar la presencia de enfermedad periodontal en pacientes con diabetes tipo II.
3. Analizar la presencia de la retinopatía en pacientes con diabetes tipo II.
4. Evidenciar clínicamente la severidad de la enfermedad periodontal en pacientes con retinopatía diabética y diabetes tipo II.
5. Distinguir los factores bucales asociados a la prevalencia de la retinopatía diabética en pacientes con periodontitis.

VI MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Contexto de la investigación

La investigación se llevó a cabo en el estado de Hidalgo como un proyecto de investigación desarrollado en la Maestría en Ciencias Biomédicas y de la Salud que pertenece al Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. El proceso para la recolección de datos se realizó en el Centro de Salud, Dr. Jesús del Rosal, de la Secretaría de Salud, Pachuca de Soto, Hidalgo.

6.1.1 Tipo y Diseño de estudio

El diseño del estudio va a ser transversal, observacional y descriptivo.

6.2 Población, criterios de inclusión y exclusión

La población observada en este estudio fue aquella que cumpla los criterios de inclusión de trabajo con pacientes que asisten al Centro de Salud, Dr. Jesús del Rosal.

6.2.1 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión	Exclusión
<p>Pacientes con DII:</p> <ul style="list-style-type: none">• Diagnosticada, con ≥ 5 años de evolución o identificada durante el estudio.• Que ya fueron diagnosticados con DII; con RD y sin RD identificados.• Con EP localizada o generalizada o identificados durante el examen bucal.• Con o sin pérdida dental por EP.	<p>Pacientes con DII:</p> <ul style="list-style-type: none">• Con RD tratados o en tratamiento.• Con EP tratada o en tratamiento.• Pacientes con DI, diabetes juvenil y gestacional.• Pacientes con DII que presenten sintomatología de COVID-19• Pacientes fumadores.• Pacientes con DII y edentulismo.
Criterios de eliminación	
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes que hayan presentado un sangrado intraocular días antes del estudio de fondo de ojo, que afecte la visibilidad de la retina.• Pacientes con hipertensión mal controlados• Pacientes que se nieguen al examen bucal y/o examen fondo de ojo.	

6.3 Tamaño de la muestra y muestreo

Se realizó el cálculo de la muestra con la fórmula para Tamaño de muestra para la diferencia entre proporciones poblacionales.

$$n = \frac{Z^2[p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2)]}{e^2}$$

Donde:

n= cantidad de sujetos necesarios para el estudio

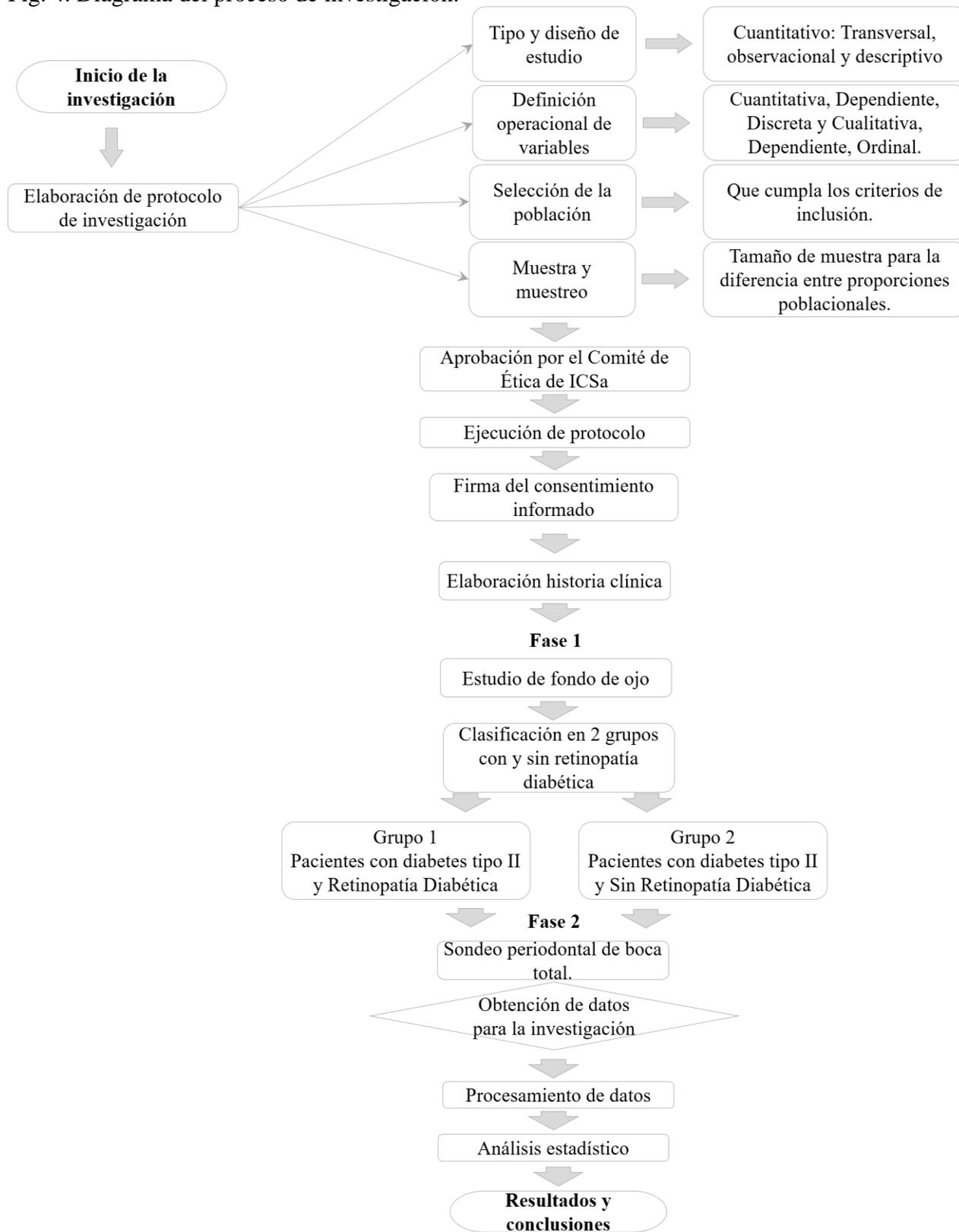
Z= parámetro estadístico dependiente del nivel de confianza (NC)

p= probabilidad de que ocurra el evento

e= error estándar

El número necesario de pacientes en esta investigación fue de 28 por cada grupo, con un nivel de Confianza= 95% (1.96) y Margen de error (e)= 0.3

Fig. 4. Diagrama del proceso de investigación.



6.5 Definición operacional de variables

Variable	Tipo de variable	Definición de variable	Medición
Enfermedad periodontal	Cualitativa Dependiente Categorica	Enfermedad bucal, crónica e irreversible caracterizada por la destrucción de los tejidos de soporte dental.	Categorización en leve, moderado y severo.
Nivel de inserción clínica	Cuantitativa Dependiente Discreta	El nivel de inserción clínica (CAL) se definió como la distancia desde la unión amelocementaria (CEJ) hasta la ubicación final de la punta de la sonda.	En milímetros (mm).
Profundidad de bolsa periodontal	Cuantitativa Dependiente Discreta	Se define como la distancia en milímetros desde el margen gingival hasta la parte inferior de la bolsa.	En milímetros (mm).
Retinopatía diabética	Cualitativa Dependiente Ordinal	Enfermedad ocular caracterizada como resultado de un trastorno vascular que afecta la microvasculatura de la retina después de una exposición prolongada a niveles altos de glucosa en sangre.	Con retinopatía diabética Sin retinopatía diabética
Diabetes	Cuantitativa Independiente Discreta	Enfermedad caracterizada por trastornos metabólicos heterogéneos cuyo principal hallazgo es una hiperglucemia crónica	Se realizó una revisión de los expedientes clínicos de los pacientes que confirmaban su diagnóstico de DII. Pacientes del Centro de Salud Jesús del Rosal, perteneciente a la Secretaría de Salud. Pachuca de Soto Hidalgo.

Evolución de DM II	Cuantitativa	Periodo de evolución de la enfermedad que tiene el paciente.	Tiempo desde cuando se diagnosticó la DII
	Dependiente		
	Discreta		

6.5.1 Consideraciones previas a la recolección de datos.

1. Estandarización y unificación de criterios de los procedimientos de sondeo periodontal y estudio de fondo de ojo.
2. Informar detalladamente al paciente sobre el estudio en el que va a participar.
3. Firma del consentimiento informado por el paciente.
4. Elaboración de historia clínica.

6.5.2 Prueba de diagnóstico de DII

Para realizar el diagnóstico de los pacientes con DII, se realizó una revisión de los expedientes clínicos de cada paciente para conocer los niveles de hemoglobina glicosilada y glucosa.

6.5.3 Prueba de Retinopatía Diabética Fase I

Aunque el diagnóstico inicial de RD puede basarse en cambios funcionales en la electroretinografía (ERG), el flujo sanguíneo retiniano y el calibre de los vasos sanguíneos retinianos, en la práctica clínica el diagnóstico precoz se basa en el examen del fondo de ojo. La fotografía de fondo de ojo es una técnica de imagen rápida, no invasiva, bien tolerada y ampliamente disponible que constituye uno de los métodos más utilizados para evaluar la extensión de la RD. Utilizando imágenes de fondo de ojo, se observan las lesiones de la retina en alta resolución para diagnosticar la retinopatía diabética y evaluar su gravedad. Sin embargo, el diagnóstico manual de RD a partir de imágenes de fondo de ojo exige un alto nivel de experiencia y esfuerzo por parte de un oftalmólogo profesional.

Procedimiento de la valoración de fondo de ojo:

1. Los participantes deben estar sentados en un sitio en condiciones de luz baja o nula, para permitir que las pupilas se dilaten naturalmente.

2. Se va a utilizar un sistema de imagen digital: Cámara de fondo de ojo, portátil VISUSCOUT 100 de ZEISS para tomar 2 imágenes digitales por ojo (un total de 4 imágenes por paciente). Una imagen se centra en la mácula y la segunda en el nervio óptico.
3. La valoración de la presencia de RD, se llevó a cabo mediante la interpretación de 4 imágenes (2 fotografías por ojo). Las imágenes digitales fueron evaluadas en 2 momentos distintos, primero fueron revisadas por el médico encargado del área de atención al paciente con DII y posteriormente por un oftalmólogo para confirmar el diagnóstico de RD.

6.5.4 Examen bucal (Sondeo periodontal, registro de datos) Fase 2

El sondaje periodontal proporciona la base para el examen clínico del periodonto, lo que ayuda a determinar el diagnóstico periodontal y evaluar los resultados terapéuticos en los pacientes. El nivel clínico de inserción periodontal proporciona una aproximación clínica. El diagnóstico de la periodontitis depende de un sondaje periodontal confiable. El nivel clínico de inserción periodontal proporciona una aproximación clínica de la inserción del tejido conectivo a las superficies de la raíz del diente. El sondaje manual puede identificar la extensión coronal de nivel clínico de inserción dentro de $\leq 0,55$ mm de los hallazgos histológicos, pero subestima el área total de la superficie radicular afectada por la pérdida de nivel clínico de inserción.

Se realizaron tres medidas para evaluar el grado de inflamación en pacientes con periodontitis: profundidad de la bolsa, nivel de inserción clínica (CAL), sangrado en el sondeo. Se determina el índice de placa para evaluar la higiene bucal de los pacientes. Se cuantifican dientes perdidos por EP.

La profundidad de bolsa y el nivel de inserción clínica se miden con una sonda estandarizada. También se registra el sangrado en el sondeo (BOP) y el índice de placa de O'Leary (PI). Todos los exámenes se realizan por el mismo examinador. Para evaluar la gravedad de la EP se toma en consideración la nueva clasificación de los estadios de la EP.

Procedimiento para la valoración de la EP:

1. El examen periodontal se lleva a cabo con el auxilio de una sonda periodontal Carolina del Norte es una sonda ligera calibrada cada milímetro con bandas marcadas un poco más gruesas a nivel de los 3mm y a los 5mm.

2. El objetivo de usar la sonda es determinar la profundidad de la bolsa periodontal y si hay presencia de sangrado y de cálculo dental.
3. Al introducir la sonda, la punta debe seguir la configuración anatómica de la superficie de la raíz dental, colocando la punta de la sonda suavemente en el surco o la bolsa periodontal y explorando la totalidad del surco o bolsa, si el paciente siente dolor al efectuar la exploración, significa que el sondeo se está realizando con demasiada presión.
4. El paciente se recuesta en la unidad dental, con boca abierta se realiza el sondeo de boca total realizando 6 medidas por diente (mesial, medio y distal de la cara vestibular) y (mesial, medio y distal de la cara lingual y/o palatino, respectivamente) de manera ordenada y por cuadrante.
5. Se registran los datos en el formato de recolección de información.

6.6 Análisis Estadístico

Para el análisis de datos, se considera que las características de la población de estudio se describan utilizando medias para variables continuas y porcentajes para variables categóricas. Para las variables continuas se utilizarán pruebas t de student y para las variables categóricas la U de Mann-Whitney. Estimando la prevalencia bruta de retinopatía diabética y la enfermedad periodontal por edad y sexo en pacientes con DII. Se utiliza la regresión logística para evaluar la asociación entre la retinopatía diabética y la enfermedad periodontal, frente a los factores de riesgo potenciales clínicos para la retinopatía diabética y la enfermedad periodontal. Las asociaciones se considerarán significativas si el valor de p es inferior a 0.05 ($p < 0.05$) Además, se pretende comparar la prevalencia de retinopatía diabética y la enfermedad periodontal.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio fue ejecutado contando con la revisión, evaluación y aprobación del Comité de Ética del Instituto de Ciencias de la Salud, perteneciente a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, bajo la normatividad vigente, con folio de aprobación: Oficio número 048/2022/2022. Los pacientes que participan en el estudio firmarán previo al estudio, el consentimiento informado, respetando las decisiones futuras del paciente. Manteniendo en perfecta confidencialidad sus datos personales y manejo de la información, todos los procedimientos de estudio se ajustan a la Declaración de Helsinki. Los procedimientos necesarios para la obtención de los datos para este estudio son mínimamente invasivos.

VII RESULTADOS

La población en estudio se integra por 105 pacientes con DII diagnosticados en el Centro de Salud Dr. Jesús del Rosal de dichos pacientes, el 26.7% (28 pacientes) padecían RD. El 36.2% eran hombres y el 63.8% eran mujeres. La edad media de los participantes fue de 62 ± 9.8 años. Entre los pacientes, el 18% no padecían EP, el 46% presentaba EP de estadio I, 23% EP de estadio II y 13% EP de estadio III. Con una media de 15.4 ± 6.4 años de evolución de la DII, una media de 148 ± 41.1 mg/dl de glucosa y una hemoglobina glicosilada de $7.97 \pm 1.6\%$. Ver Tabla 6.

Tabla 3. Variables de importancia que se tomaron en cuenta para el estudio.

n=105	Media
Edad	62.37 ± 9.832
Años de evolución DTII	15.45 ± 6.417
Glucosa LAB	148.07 ± 41.161
Glucosa casual	175.23 ± 65.849
HbA1c	7.97 ± 1.585
Sangrado gingival	16.99 ± 10.227
Biopelícula	39.65 ± 16.833
Dientes perdidos	6.36 ± 5.439

Tabla 4. Distribución de la enfermedad periodontal y la retinopatía diabética por sexo.

	Con EP	Sin EP	Con RD	Sin RD
Hombres	30 (28.6%)	8 (7.6%)	15 (14.3%)	23 (21.9%)
Mujeres	56 (53.3%)	11 (10.5%)	13 (12.4%)	54 (51.4%)
Total	105			

Tabla 5. Distribución de la enfermedad periodontal y la retinopatía diabética por edad.

Edad	RD	EP
35 – 45	3	3
46 – 55	7	26
56 – 65	9	26
65 >	9	31
TOTAL	28 (26.7%)	86 (81.9%)

Tabla 6. Severidad de la enfermedad periodontal en pacientes con retinopatía diabética.

RDP= Retinopatía diabética proliferativa, L=Leve, M=Moderada.

	Sin EP	EP Estadio - I	EP Estadio - II	EP Estadio- III
Sin RD	19 (18%)	33 (31.4%)	19 (18%)	6 (5.7%)
RDP – L	0	5 (4.8%)	5 (4.8%)	3 (2.9%)
RDP – M	0	10 (9.5%)	0	5 (4.8%)
TOTAL	19	48	24	14

Fig. 5. Asociación de retinopatía diabética y enfermedad periodontal.

Se encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de RD y EP, mediante la prueba de Chi-cuadrado ($p= 0.009$)

Presencia de RD en pacientes con EP

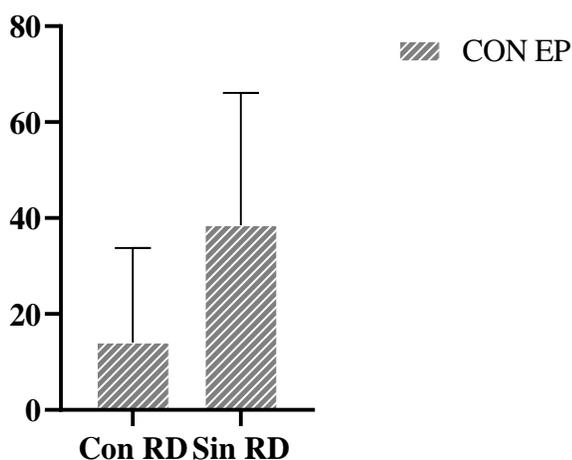


Tabla 7. Tiempo de evolución de la RD.

Se encontró relación estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución y la presencia de RD, mediante la prueba U Mann-Whitney ($p= 0.014$).

RD	Tiempo de evolución	
Si	17.00	(12 - 23)
No	13.67	(10 - 19)
$p = 0.014$		

Tabla 8. Relación del porcentaje de sangrado gingival en pacientes con EP relacionado con la RD.

Se encontró relación estadísticamente significativa entre el porcentaje de sangrado gingival y la presencia de RD, mediante la prueba U Mann-Whitney ($p= 0.001$).

RD	Sangrado gingival	
Si	21.58	(17.78-26.91)
No	16.67	(2.78-23.19)
$p = 0.001$		

Tabla 9. Relación del porcentaje de biopelícula en pacientes con EP relacionado con la RD. Se encontró relación estadísticamente significativa entre el porcentaje de biopelícula y la presencia de RD, mediante la prueba t-Student ($p= 0.026$).

RD	%Biopelícula	
Si	45.68	14.55
No	37.46	17.15
$p = 0.026$		

Tabla 10. Relación de pérdida dental con la RD.

Se encontró relación estadísticamente significativa entre la pérdida dental y la presencia de RD, mediante la prueba U Mann-Whitney ($p= 0.004$).

RD	Número de dientes perdidos	
Si	7.00	(6-9)
No	4.00	(1-8)
$p = 0.004$		

VIII DISCUSIÓN

8.1 Relación de la DTII, la RD y la EP

Según datos de la FDI al año 2021 en México, existen alrededor de 14.1 millones de pacientes con DII, cuyas principales complicaciones son la RD y la EP, las cuales fueron investigadas en este estudio. La RD es una enfermedad crónico-degenerativa relacionada directamente con la DII, siendo una enfermedad que causa ceguera unilateral o bilateral representando el 2.6% de la ceguera mundial, con una prevalencia de 3.5% en México. ⁽²⁾

La EP es una enfermedad multifactorial que causa la destrucción progresiva de los tejidos de soporte dental. Según la OMS se considera como la sexta complicación de los pacientes con DII, siendo la causa de pérdida prematura los dientes, aunque se sabe que la EP es una de las

enfermedades inflamatorias crónicas más comunes, existe evidencia que los pacientes que padecen DII son más susceptibles a padecer también EP lo que concuerda con los datos obtenidos en esta investigación.

Los resultados obtenidos muestran evidencia de la relación que existe entre la DII, la RD y la EP, de la población total (105 pacientes) el 26.7% padecían RD combinada con EP también se encontró que el 18% de los pacientes no padecían EP, y el 82% la padecían. Esto indica que la mayoría de pacientes que padecen DII, tienden a padecer EP, por otro lado, la presencia de RD fue mayor en hombres (14.3%), aunque la cantidad de estos pacientes no difiere mucho con el número de pacientes mujeres (12.4%); en cuanto a la edad a partir de los 46 años aumenta la presencia de RD, el mismo comportamiento muestra la EP en estos pacientes.

La edad de los pacientes fue un factor importante relacionado con la presencia de EP ($p=0.013$), en los pacientes con RD la edad no se relacionó estadísticamente ($p=0.226$), con la aparición de RD. En este trabajo también se estableció una relación del tiempo de evolución de la DII con la aparición de ambas enfermedades ($p= 0.014$) con una media de 15.4 ± 6.4 años de evolución, se puede inferir que existe una relación del tiempo con las complicaciones de la DII, aunque también intervienen factores como la alimentación, la actividad física, el control metabólico, otras comorbilidades y factores genéticos del paciente; si todos esos factores se encuentran alterados, las complicaciones se manifiestan mucho antes.

Es evidente que el estilo de vida y salud del paciente mejorará si tiene el cuidado adecuado de su enfermedad, con respecto al tiempo de aparición de la RD, se observó que se prolonga cuando el paciente tiene hábitos saludables, aunque al ser la DII una enfermedad crónico-degenerativa, eventualmente el paciente va a presentar complicaciones, en concordancia con estudios previos se encontró que la duración media de la DII (10.5 años) se correlaciona directamente con la gravedad de la RD.⁽³⁴⁾ Esto mismo se ha evidenciado en otro estudio en donde la duración media de la DII se correlacionó directamente con la gravedad de la RD.⁽³⁶⁾

8.2 RELACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA EP EN PACIENTES CON RD

Al analizar los resultados en la presente investigación, se encontraron diversos factores asociados a la severidad de la EP, aunque algunas variables se relacionaron con signos clínicos de RD y EP. Cabe mencionar que la severidad de la enfermedad periodontal está relacionada con factores que se describen en la clasificación por estadios e incluye diversos signos clínicos descritos anteriormente. En la muestra recolectada, se encontró que el 47% representan el Estadio I, el 23% el Estadio II y el 12% el Estadio III. Al realizar el análisis estadístico sobre la severidad de la enfermedad periodontal, encontramos que la severidad de la EP se correlaciona con el tiempo de evolución ($p=0.017$), es decir a mayor tiempo de evolución mayor severidad de la EP, también dicha severidad se correlaciona estadísticamente con la presencia de RD ($p=0.003$), lo que indica que al aumentar la severidad de la EP aumenta la severidad de la RD; se clasificó también a la RD como RDP-Leve y RDP-Moderada, dichos estadios de la RD se correlacionaron con la presencia de EP ($p=0.006$), de igual modo los diferentes estadios de la RD se correlacionaron significativamente con los estadios de EP ($p=0.01$), sugiriendo que a mayor severidad de EP mayor severidad de la RD.

Otros factores relacionados con la severidad de la EP fueron la glucosa y la HbA1c, es importante mencionar que la EP y la RD, comparten mecanismos de apoptosis que ocasionan la disfunción de los vasos sanguíneos; denominado disfunción endotelial, el daño vascular presente en la RD y la EP está relacionada a la apoptosis de las células de las paredes de los vasos, que revisten la superficie interior de todo el sistema cardiovascular, desde las arterias y venas más grandes hasta los capilares más pequeños. El exceso de glucosa, desencadena el daño vascular al crear un desequilibrio entre la biodisponibilidad del óxido nítrico y la acumulación de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno. El aumento de estas especies reactivas de oxígeno afecta el metabolismo de la glucosa por glucólisis, aumentando su flujo a través de vías alternativas de poliol y hexosamina. Además, el estrés oxidativo mediado por la hiperglucemia induce el daño del ADN y la producción de polímero de ADP-ribosa mediante la activación de la poli (ADP-ribosa) polimerasa nuclear (PARP) y la reducción de la actividad de la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa. Esto eventualmente aumenta los

niveles de todos los intermedios glucolíticos que desencadenan varios mecanismos dañinos.⁽⁴⁰⁾

En base a lo anterior, al analizar los resultados en los pacientes de este estudio, se encontró que la media de glucosa fue de 148 ± 41.1 mg/dl y de HbA1c fue de $7.97 \pm 1.6\%$; por lo que demuestra que la severidad se correlaciona directamente con la variable glucosa capilar ($p=0.047$), lo que indica que los pacientes con glucosa capilar alta que padecen RD tuvieron mayor severidad contra los pacientes que no la padecen ($p=0.328$), también la HbA1c se correlacionó significativamente con el aumento de la severidad de la EP ($p=0.003$), en pacientes con RD frente a los que no la padecían ($p=0.408$). Al realizar el análisis multivariado nos percatamos de que las variables estudiadas no se relacionaban, a excepción de la glucosa cuya relación fue estadísticamente significativa ($p=0.034$). Respecto a la pérdida dental se encontró diferencia estadísticamente significativa en presencia de RD ($p=0.004$). Los pacientes sin RD y con EP presentaban una menor pérdida dental con un promedio de 6 dientes perdidos, por otro lado, los pacientes con EP y RD presentaban un promedio de 8 dientes perdidos. En el análisis multivariado, los niveles de glucosa capilar en sangre y los niveles de HbA1c se correlacionaron con el número de dientes perdidos ($p=0.026$). Al respecto, se ha considerado que el nivel de HbA1c y el número de dientes perdidos se relacionan significativamente con la prevalencia de RD.⁽³⁵⁾

Con respecto a la inflamación periodontal y el porcentaje de sangrado se observó que el sangrado al sondeo de los pacientes con RD fue mayor que el de los pacientes sin RD ($p=0.001$). Además, el porcentaje de sangrado al sondeo influyó en la presencia de RD ($p=0.005$) en pacientes con DII. Por otro lado, la placa dentobacteriana representó significancia estadística en los pacientes con RD ($p=0.026$). En este sentido, tanto la inflamación periodontal como el porcentaje de sangrado al sondeo son mayores en pacientes con etapas tempranas de RD que en aquellos con etapas tardías⁽³⁷⁾ y existe una correlación estadísticamente significativa entre la gravedad de la RD y la gravedad de la EP.⁽³⁶⁾ Asimismo, los pacientes con RD leve o moderada tienen mayor probabilidad de tener afecciones periodontales graves que los pacientes con RD grave o proliferativa con algún grado de EP.⁽³⁷⁾

El porcentaje de sangrado gingival tuvo una influencia estadísticamente significativa en pacientes con EP y RD ($p=0.001$), al mismo tiempo el porcentaje de placa dentobacteriana resultó significativa en estos pacientes ($p=0.026$). Se ha mostrado que la presencia de RD está directamente afectada por el sangrado al sondeo; sugiriendo que las condiciones inflamatorias gingivales causadas por la EP afectan a la presencia de RD.⁽³⁸⁾

Thazhe Poyil et al, publicaron un artículo titulado “Correlation of periodontal inflamed surface area with glycated hemoglobin, interleukin-6 and lipoprotein(a) in type 2 diabetes with retinopathy”. En este estudio transversal se analizó la correlación entre la EP y la RD en pacientes con DII, en el estudio se incluyeron ochenta pacientes con DII (40 pacientes con RD y 40 sin retinopatía). Los parámetros periodontales evaluados fueron el índice de placa (PI), el porcentaje de sitios con sangrado al sondaje (BOP), la profundidad de la bolsa al sondaje, la recesión gingival, la pérdida de inserción clínica (CAL), el área de superficie inflamada periodontal (PISA) y los parámetros sistémicos como la HbA1c glicosilada, IL-6 y lipoproteína (a) [Lp (a)]. Los resultados mostraron que la proporción de periodontitis fue mayor en la DII con RD (47,5%) que en la DII sin RD (27,5%), con una diferencia significativa en la severidad de la EP entre ambos grupos ($p = 0.05$). La severidad de la periodontitis, CAL, PISA, IL-6 y Lp (a) fueron mayores en el grupo de DII con RD. Se observó una diferencia significativa en el porcentaje medio de sitios con BOP entre la DII con RD (69%) y la DII sin RD (41%).^(41,42) Además, la HbA1c se correlacionó positivamente con CAL ($p = 0.001$) y PISA ($p = 0.001$). $\leq 0,001$) en los sujetos estudiados. Además, hubo correlaciones positivas entre PISA e IL-6 ($p < 0.0001$); PISA y Lp (a) ($p < 0.001$); CAL e IL-6 ($p < 0.0001$), y CAL y Lp (a) ($p < 0.001$). Los autores propusieron que, en vista del vínculo bidireccional entre periodontitis y DII, lo más probable es que la presencia de DR haya contribuido a la gravedad de la destrucción periodontal y que la periodontitis podría haber influido en la progresión de la RD, esto sugiere que la RD contribuye a una mayor destrucción periodontal, y viceversa. Estos hallazgos son dignos de mención ya que subrayan la inflamación como un componente común en la patogénesis de la periodontitis y la RD. Además, los hallazgos enfatizan la importancia del cuidado dental en el manejo de pacientes con diabetes de tipo 2, especialmente aquellos que tienen complicaciones con la RD.

Por lo que la proporción de periodontitis en DII con RD y en DII sin RD fue de 47,5% y 27,5% respectivamente. Se observó una diferencia significativa en la gravedad de la EP entre

los grupos ($p = 0.05$). La proporción de periodontitis leve fue mayor en DII sin RD (75%) en comparación con DII con RD (52,5%), mientras que la periodontitis moderada fue significativamente mayor entre el grupo con RD (40%) que entre DII sin RD (25%). Ningún sujeto presentó periodontitis grave en DII sin retinopatía.⁽⁴³⁾

IX CONCLUSIONES

Se rechaza la hipótesis nula ya que los resultados de este estudio permitieron analizar clínicamente la severidad de la EP en pacientes con RD y DII encontrando que, los pacientes que padecen EP, son más susceptibles a padecer RD, con una prevalencia similar entre hombres y mujeres. Así mismo el factor bucal más asociado a la presencia de RD es el sangrado gingival ($p= 0.001$). La relación del tiempo de evolución con la presencia de RD indica que, a mayor tiempo de evolución de la DII , hay mayor presencia de lesiones vasculares en la retina ($p=0.014$), Existe una correlación entre: a) el tiempo de evolución y el estadio de la EP; b) la presencia de RD con la severidad de la EP; c) la RD proliferativa con la presencia de la EP; d) la gravedad de la RD con la gravedad de EP. El incremento en el porcentaje de placa dentobacteriana y el número de dientes perdidos mostraron resultados estadísticamente significativos en los pacientes con RD y EP.

X RECOMENDACIONES

Para poder complementar el presente estudio con respecto a la presencia de la retinopatía diabética, identificar mediante estudios de fluorangiografía retiniana, evaluando la magnitud del daño ocular del paciente. También en el aspecto bucal hablando específicamente de la presencia de placa dentobacteriana, analizar dicha variable evidenciando la causa precisa que afecta directamente dicha variable, también analizar la pérdida dental encontrando la causa si es por motivos periodontales o no. Es necesario realizar estudios longitudinales ya que nos pueden dar mucha información acerca de los factores bucales que van afectando la presencia o complicaciones de la retinopatía diabética, de este modo es más probable que se encuentre el efecto causal de ambas patologías.

XI REFERENCIAS

1. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(7):377-90.
2. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 10 ed. Reports.* Bruselas, Bélgica; 2022.
3. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl.* 2014;383(9911):69-82.
4. Bello-Chavolla OY, Rojas-Martinez R, Aguilar-Salinas CA, Hernández-Avila M. Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico. *Nutr Rev.* 2017;75(suppl 1):4-12.
5. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* *Diabetes Care.* 2011;35(Supplement_1):S64-71.
6. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J.* 2013;34(31):2436-43.
7. Bunce C, Wormald R. Leading causes of certification for blindness and partial sight in England & Wales. *BMC Public Health.* 2006;6:58.
8. Nagib AM, Elsayed Matter Y, Gheith OA, Refaie AF, Othman NF, Al-Otaibi T. Diabetic Nephropathy Following Posttransplant Diabetes Mellitus. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* 2019;17(2):138-46.
9. Pitocco D, Spanu T, Di Leo M, Vitiello R, Rizzi A, Tartaglione L, et al. Diabetic foot infections: a comprehensive overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(2 Suppl):26-37.
10. Verhulst MJL, Loos BG, Gerdes VEA, Teeuw WJ. Evaluating All Potential Oral Complications of Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol.* 2019;10:56.
11. Strain WD, Paldánus PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):57.
12. von Scholten BJ, Rosendahl A, Hasbak P, Bergholdt R, Kjaer A, Rossing P, et al. Impaired coronary microcirculation in type 2 diabetic patients is associated with elevated circulating regulatory T cells and reduced number of IL-21R⁺ T cells. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:67.
13. Kang H, Ma X, Liu J, Fan Y, Deng X. High glucose-induced endothelial progenitor cell dysfunction. *Diab Vasc Dis Res.* 2017;14(5):381-94.
14. Friedlander M. Fibrosis and diseases of the eye. *J Clin Invest.* 2007;117(3):576-86.

15. Behar-Cohen F, Gelizé E, Jonet L, Lassiaz P. Anatomy of the retina. *Med Sci MS*. 2020;36(6-7):594-9.
16. Horikawa Y, Suzuki A, Enya M, Hashimoto K-I, Nishida S, Kobayashi R, et al. Periodontal Disease May be Associated With the Occurrence of Diabetic Retinopathy: A Subgroup Analysis of The Survey of the Diabetes Coordination Notebook in Gifu. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. 2020;128(4):231-8.
17. Zhang X, Saaddine JB, Chou C-F, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA*. 2010;304(6):649-56.
18. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2156273.
19. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1221-34.
20. Pidro A, Ahmedbegovic-Pjano M, Grisevic S, Sofic-Drino V, Gabric K, Bisevic A. Epidemiology of Diabetic Retinopathy at Eye Clinic Svjetlost Sarajevo: Two Years Retrospective Single Center Study. *Mater Socio-Medica*. 2019;31(4):290-3.
21. La Agencia Internacional para la Prevención de la Ceguera. Vision Atlas - Agencia Internacional para la Prevención de la Ceguera. [Internet]. [Consultado 01 de diciembre 2022]. Disponible en: <https://www.iapb.org/es/learn/vision-atlas/>
22. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1816.
23. Whitehead M, Wickremasinghe S, Osborne A, Van Wijngaarden P, Martin KR. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(12):1257-70.
24. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PHB, Jeong W, Demirkaya N, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(19):E2655-2664.
25. Yang Z, Tan T-E, Shao Y, Wong TY, Li X. Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future. *Front Endocrinol*. 2022;13:1079217.
26. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677-82.

27. López Gálvez MI. Escala internacional de severidad de la retinopatía y del edema macular diabético. *Arch Soc Esp Oftalmol. Sociedad Española de Oftalmología*; 2004;79(4):149-50.
28. Everett LA, Paulus YM. Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep.* 2021;21(9):35.
29. Gupta M, Singh A, Duggal M, Singh R, Bhadada S, Khanna P. Natural History of Diabetic Retinopathy Through Retrospective Analysis in Type 2 Diabetic Patients-An Exploratory Study. *Front Public Health.* 2021;9:791378.
30. Pardo Romero FF, Hernández LJ. [Periodontal disease: epidemiological approaches for its analysis as a public health concern]. *Rev Salud Publica Bogota Colomb.* 2018;20(2):258-64.
31. Vargas Casillas AP, Yáñez Ocampo BR. Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias 2018. Primera parte. *Rev Odontológica Mex.* 2022;25(1).
32. SIVEPAB Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales. [Internet]. [Consultado 01 de diciembre 2022]. Disponible en: <http://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/sivepab-sistema-de-vigilancia-epidemiologica-de-patologias-bucales>
33. Noma H, Sakamoto I, Mochizuki H, Tsukamoto H, Minamoto A, Funatsu H, et al. Relationship between periodontal disease and diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2004;27(2):615.
34. Amiri AA, Maboudi A, Bahar A, Farokhfar A, Daneshvar F, Khoshgoeian HR, et al. Relationship between Type 2 Diabetic Retinopathy and Periodontal Disease in Iranian Adults. *North Am J Med Sci.* 2014;6(3):139-44.
35. Song SJ, Han K, Lee S-S, Park J-B. Association between the number of natural teeth and diabetic retinopathy among type 2 diabetes mellitus: The Korea national health and nutrition examination survey. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(47):e8694.
36. H. R. V, Natesh S, Patil SR. Association between Diabetic Retinopathy and Chronic Periodontitis-A Cross-Sectional Study. *Med Sci Basel Switz.* 2018;6(4):104.
37. Lindner M, Arefnia B, Ivastinovic D, Sourij H, Lindner E, Wimmer G. Association of periodontitis and diabetic macular edema in various stages of diabetic retinopathy. *Clin Oral Investig.* 2022;26(1):505-12.
38. Yamamoto Y, Morozumi T, Hirata T, Takahashi T, Fuchida S, Toyoda M, et al. Effect of Periodontal Disease on Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients: A Cross-sectional Pilot Study. *J Clin Med.* 2020;9(10):3234.

39. Alvarenga MOP, Miranda GHN, Ferreira RO, Saito MT, Fagundes NCF, Maia LC, et al. Association Between Diabetic Retinopathy and Periodontitis-A Systematic Review. *Front Public Health*. 2020;8:550614.
40. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):121.
41. Lomelí Martínez SM, Cortés Trujillo I, Martínez Nieto M, Mercado González AE. Periodontal disease: A silent factor in the development and progression of diabetic retinopathy. *World J Diabetes*. 2024 Aug 15;15(8):1672-1676.
42. Nishant P, Sinha S, Sinha RK, Morya AK. Bidirectional link between periodontitis and systemic inflammation in diabetic retinopathy. *World J Diabetes*. 2024. 15;15(7):1651-1653.
43. Thazhe Poyil NJ, Vadakkekuttical RJ, Radhakrishnan C. Correlation of periodontal inflamed surface area with glycated hemoglobin, interleukin-6 and lipoprotein(a) in type 2 diabetes with retinopathy. *World J Diabetes*. 2024 Apr 15;15(4):686-696.

XII ANEXOS

12.1 Aprobación del protocolo por el Comité de Ética e Investigación.

12.2 Instrumentos que se utilizaron durante el proceso de recolección de datos.

12.2.1 Formato de registro del sondeo periodontal.

12.2.2 Formatos de recolección de datos.

12.3 Estancia realizada.

12.4 Publicaciones.



San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo a 18 de marzo de 2022
Oficio Comiteei.icsa 048/2022 /2022
Asunto: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN.

GARCIA LEONEL

Investigador Principal

Correo electrónico ga238901@uaeh.edu.mx

josedejesus_navarrete@uaeh.edu.mx

PRESENTE

Título del Proyecto: SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL EN PACIENTES CON RETINOPATÍA DIABÉTICA.

Le informamos que su proyecto de referencia ha sido evaluado por el Comité de Ética e Investigación del Instituto de Ciencias de la Salud y las opiniones acerca de los documentos presentados se encuentran a continuación:

Decisión
APROBADO

Este protocolo tiene vigencia del 18 de marzo del 2022 al 17 de marzo del 2023.

En caso de requerir una ampliación, le rogamos tenga en cuenta que deberá enviar al Comité un reporte de progreso de avance de su proyecto al menos 60 días antes de la fecha de término de su vigencia.

Le rogamos atender las indicaciones realizadas por el revisor, y enviar nuevamente una versión corregida de su protocolo para una nueva evaluación.

Atentamente

Dra. María del Refugio Acuña Gurrola

Presidenta del Comité

Para la validación de este documento, informe el siguiente código en la sección Validador de documentos del sitio web del Comité de Ética e Investigación del Instituto de Ciencias de la Salud: CRT.fVRZf

<https://sites.google.com/view/comiteei-icsa/validador-de-documentos>

Intituto de ciencias de la Salud. UAEH
Maestría en Ciencias Biomédicas y de la Salud
Severidad de la enfermedad periodontal en pacientes con retinopatía diabética

FICHA PERIODONTAL



		Unidad:		Práctica:		Ronda:	
	Clave	Fecha (dd-mmm-aaaa)					
Clínico:	Nombre(s)	Primer apellido	Segundo apellido	No. de registro			
Paciente:	Nombre(s)	Primer apellido	Segundo apellido	Clave			

Cuadrante	4 (Derecho)	3 (Izquierdo)	Cuadrante
-----------	-------------	---------------	-----------

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DEL PROYECTO “SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL EN PACIENTES CON RETINOPATÍA DIABÉTICA” EN PACIENTES QUE ACUDAN A LAS CLINICAS DE ODONTOLOGÍA DE LA UAEH/ICSA.

CUESTIONARIO SOBRE DIABETES.

INFORMACIÓN GENERAL.

Nombre: _____

Edad: _____ **Sexo:** _____

¿Realiza actividad física por los menos 30 minutos al día?

- Sí
- No

De vez en cuando ¿Consume alimentos vegetales o frutas?

- Todos los días
- De 4 a 6 días a la semana
- De 1 a 3 días a la semana
- No consume

¿Tiene antecedentes de familiares con diabetes? Puede escoger varias opciones

- Padre o Madre
- Hermanos/as
- Abuelos/as
- Tíos/as
- Hijos/as
- Ninguno
- No sabe

¿Hace cuánto tiempo que tiene diabetes?

- Más de 10 años
- Más de 5 años
- De 3 a 5 años
- De 1 a 2 años
- Menos de 1 año

¿Cuál es su último dato de HbA1c (Hemoglobina Glicosilada)?

¿Revisa el fondo de ojo anualmente?

- Sí
- No

¿En las visitas médicas le revisan sus pies una vez al año como mínimo?

- Sí
- No

¿Ha recibido en alguna ocasión información especializada sobre la diabetes?

- Sí
- No

¿Qué tipo de tratamiento está utilizando para reducir sus niveles de glucosa en sangre?

Puede escoger varias opciones

- Dieta y/o ejercicio
- Fármacos orales
- Insulina
- Otra medicina inyectable
- Medicina alternativa (hierbas, acupuntura, homeopatía)
- Ninguno

¿Quién le ha prescrito el tratamiento indicado?

- Endocrino
- Médico de familia
- Personal de enfermería

¿Cuántos tipos y marcas de píldoras, toma para reducir la glucosa en sangre?

- Un tipo/marca
- Dos tipos/marcas
- Tres o más tipos/marcas
- Ninguna
- Insulina**

**¿Qué profesional médico fue el que le prescribió la insulina por primera vez?

- Endocrino
- Médico de familia

¿En qué momentos del día mide usted su glucosa? Marcar todas las que correspondan

- En ayunas
- Antes de las comidas
- Después de las comidas
- Al acostarse
- A mitad de noche

¿Qué obstáculos encuentra a la hora de cumplir con las pautas de monitorización marcadas por su profesional sanitario? Puede escoger varias opciones

- Escasez de tiras
- Olvido
- Incomodidad de los pinchazos
- Falta de motivación

¿Cómo se siente usted de motivado respecto al manejo de su diabetes?

- Muy motivado
- Bastante motivado
- Algo motivado
- Poco motivado
- Nada motivado

¿Cómo registra usted sus resultados de glucemia?

Puede escoger varias opciones

- En el cuaderno de registro
- En el medidor
- Con aplicación móvil
- No lo registro

¿Analiza usted de forma independiente (sin la ayuda de un profesional) sus resultados de glucemia?

- Siempre
- Habitualmente
- A veces
- No, nunca

¿Modifica usted sus hábitos de vida en función de sus resultados de glucemia?

- Siempre
- Habitualmente
- A veces
- No, nunca

Pachuca de Soto, Hidalgo a, ____ de, ____ del 20____

Título de la Investigación

Severidad de la enfermedad periodontal en pacientes con retinopatía diabética.

Nombre del Investigador Principal

C.D. Erik Leonel García Hernández

Nombre de la persona que participará en la Investigación:

A través de este documento que forma parte del proceso para la obtención del consentimiento informado, para participar en la investigación titulada: **Severidad de la enfermedad periodontal en pacientes con retinopatía diabética.**

Antes de decidir, necesita entender por qué se está realizando esta investigación y en qué consistirá su participación. Por favor tómese el tiempo que usted necesite, para leer la siguiente información cuidadosamente y pregunte cualquier cosa que no comprenda. Si usted lo desea puede consultar con personas de su confianza (Familiar y/o Médico tratante) sobre la presente investigación.

La investigación se desarrolla en el estado de Hidalgo como proyecto de investigación de la Maestría en Ciencias Biomédicas y de la Salud que pertenece al Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Objetivo general

Analizar y evidenciar clínicamente la asociación de la enfermedad periodontal y retinopatía diabética en una muestra de pacientes con diabetes tipo II de 35 a 79 años de edad pertenecientes al Estado de Hidalgo.

¿Estoy obligado a participar?

Su participación es **voluntaria, anónima y confidencial**; no tiene que participar forzosamente. No habrá impacto negativo alguno si decide no participar en la investigación, y **no demeritará de ninguna manera la calidad de la atención** que reciba, en término de sus derechos como paciente.

Una vez que acepte participar ¿Es posible retirarme de la Investigación?

Se le informa que usted tiene el derecho, en cualquier momento y sin necesidad de dar explicación de dejar de participar en la presente investigación, sin que esto disminuya la atención y calidad o se creen prejuicios para continuar con sus tratamientos y la atención que como paciente. Únicamente avisando al investigador su decisión.

¿Qué sucede cuando la Investigación termina?

Los resultados, de manera anónima, podrán ser publicados en revistas de investigación científica o podrán ser presentados en congresos. Es posible que sus muestras, datos personales, información médica o genética, pueden ser usadas para otros proyectos de investigación relacionados, previa revisión y aprobación por los Comités de Investigación y de Ética.

Aclaraciones:

- a) Esta investigación ha sido revisada y aprobada por el Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación del Instituto de Ciencias de la Salud, que son independientes al grupo de investigadores, para proteger sus intereses.
- b) En el transcurso de la Investigación, usted podrá solicitar información actualizada sobre la misma, al investigador responsable.
- c) La información obtenida en esta investigación, utilizada para la identificación de cada participante será mantenida con estricta confidencialidad, conforme la normatividad vigente.
- d) Se le garantiza que usted recibirá respuesta a cualquier pregunta, duda o aclaración acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios u otros asuntos relacionados con la presente investigación.
- e) Se le comunica que esta Carta de Consentimiento Informado se elabora y firma en dos ejemplares originales, se le entregará un original y el otro lo conservará el investigador principal.

Yo, _____, manifiesto que fui informado (a) del propósito, procedimientos y tiempo de participación. En pleno uso de mis facultades, es mi voluntad participar en esta investigación titulada: Severidad de la enfermedad periodontal en pacientes con retinopatía diabética.

No omito manifestar que he sido informado(a) de manera clara, precisa y amplia, respecto de los procedimientos que implica esta investigación, así como de los riesgos a los que estaré expuesto ya que dicho procedimiento es considerado de mínimo riesgo.

He leído y comprendido la información anterior, y todas mis preguntas han sido respondidas de manera clara y a mi entera satisfacción, por parte del C.D. Erik Leonel García Hernández.

Certifico haber leído y entendido completamente lo establecido en el presente consentimiento informado y acepto las conductas dadas y las cláusulas en ella insertadas las cuales fueron escritas antes de que yo firmara al pie.

Nombre y firma del paciente

Nombre y Firma Testigo 1

Nombre y Firma Testigo 2

Nota: Los datos personales contenidos en la presente Carta de Consentimiento Informado, serán protegidos conforme a lo dispuesto en las Leyes Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, General de Transparencia y Acceso a la Información Pública y General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y demás normatividad aplicable en la materia.

HISTORIA CLÍNICA

Fecha: _____ Tel: _____ Folio: _____

1. Datos sociodemográficos

Nombre: _____

Edad: _____

Sexo: Femenino Masculino

Lugar de nacimiento Estado Municipio Localidad

Especifique: _____

¿Cuál fue el último año que aprobó en la escuela? []

1. No fue a la escuela.
2. Sabe leer y escribir, pero no fue a la escuela.
3. Primaria incompleta. ¿Cuántos años? _____
4. Primaria completa.
5. Secundaria incompleta. ¿Cuántos años? _____
6. Secundaria completa.
7. Preparatoria.
8. Carrera técnica.
9. Licenciatura.
10. Posgrado.

¿Cuál es su ocupación? []

1. Estudiante
2. Obrero
3. Empleado
4. Profesionista
5. Hogar
6. Otro

Estado civil: Soltero(a) Casado(a) Divorciado(a) Viudo(a)

2. Antecedentes heredofamiliares

Patologías	Madre	Abuela	Abuelo	Otros		Padre	Abuela	Abuelo	Otros		Hermano		
Diabetes													
Hipertensión arterial													
Cardiopatías													
Neoplasias													
Epilepsia													
Malformaciones													
SIDA													
Enfermedades renales													
Hepatitis													
Artritis													
Otra													
Aparentemente sano													

Observaciones

	NO	SI	Fecha
Varicela			
Rubéola			
Sarampión			
Parotiditis			
Tos ferina			
Parasitosis			
Hepatitis			
SIDA			
Asma			
Disfunciones endocrinas			
Hipertensión			
Cáncer			
Enfermedades de transmisión sexual			

	NO	SI	Fecha
Epilepsia			
Amigdalitis de repetición			
Tuberculosis			
Fiebre reumática			
Diabetes			
Enfermedades Cardiovasculares			
Artritis			
Traumatismo con secuelas			
Intervenciones quirúrgicas			
Transfusiones sanguíneas			
Alergias a:			
OTROS:			

Fecha de la última revisión médica: _____

¿En algún momento de su vida ha sido diagnosticado(a) con obesidad?

Sí No Desconoce

Si la respuesta fue sí, ¿a qué edad fue diagnosticada? _____

3. Higiene oral

¿Cepilla usted sus dientes? Sí No

¿Cuántas veces al día cepilla sus dientes? []

¿Ha recibido orientación respecto a cómo cepillarse los dientes?

Sí No No recuerda

¿Cada cuando cambia su cepillo dental? (Meses)

¿Además del cepillo dental utiliza algún otro auxiliar de higiene dental?

Sí No

Si su respuesta fue positiva, mencione ¿Cuáles?

¿Cuántas veces visito al dentista el año pasado?

Especifique el motivo: _____



Disfunción endotelial: Daño vascular a causa de la diabetes

**Erik García-Hernández,¹ José Navarrete-Hernández,² Horacio Islas-Granillo,² Carlo
Medina-Solís.²**

- 1. Programa de Maestría en Ciencias Biomédicas y de la Salud del Área Académica de Medicina del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México.**
- 2. Área Académica de Odontología del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México.**

EMAIL: josedejesus_navarrete@uaeh.edu.mx y cemedinas@yahoo.com

CORRESPONDENCIA : Área Académica de Odontología del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México.



RESUMEN

La diabetes se ha convertido en un problema de salud pública ya que es una enfermedad que provoca alteración en la función del endotelio vascular, que causa diversas complicaciones en los vasos sanguíneos y daño en los órganos. La función del endotelio vascular es importante ya que tiene un papel en la homeostasis, especialmente, mediante el óxido nítrico (NO) producido en las células del endotelio vascular que regula el tono de los vasos sanguíneos y tiene un efecto anti-aterosclerótico. El daño micro y macrovascular, asociado a la diabetes es una enfermedad inflamatoria crónica que comienza con una disfunción endotelial (DE) que es importante como cambio inicial en las lesiones arterioscleróticas. El endotelio es una monocapa que recubre la superficie interna de los vasos sanguíneos, la producción enzimática de óxido nítrico (NO) por la NO-sintasa endotelial (eNOS) es fundamental para mediar en la función endotelial. El estrés oxidativo puede provocar una desregulación de la eNOS y disfunción endotelial. La insulina es un estimulante para el aumento del flujo sanguíneo y la vasodilatación dependiente del endotelio, por otro lado, la disfunción endotelial inducida por hiperglucemia varía entre los diferentes tipos de vasos y en diferentes lechos vasculares, el metabolismo de la glucosa endotelial es fundamental para el fenotipo y la función celular, ya que el transporte de glucosa endotelial es un proceso regulado. Este artículo fue elaborado como actualización para los profesionales de la salud y también para analizar los mecanismos como el estrés oxidativo y la glicación avanzada, que se ven afectados por la diabetes y que desencadenan una respuesta negativa por parte de las



células del endotelio vascular causando daños irreversibles como la enfermedad cardiovascular, la retinopatía diabética, la neuropatía, la nefropatía y pie diabético.

PALABRAS CLAVE: Disfunción endotelial, estrés oxidativo, glicación avanzada, diabetes, endotelio vascular.

Endothelial dysfunction: vascular damage due to diabetes

ABSTRACT

Diabetes has become a public health problem since it is a disease that causes alterations in the function of the vascular endothelium, which causes various complications in the blood vessels and damage to the organs. The function of the vascular endothelium is important as it has a role in homeostasis, especially through nitric oxide (NO) produced in vascular endothelial cells that regulates the tone of blood vessels and has an anti-atherosclerotic effect. Micro and macrovascular damage associated with diabetes is a chronic inflammatory disease that begins with endothelial dysfunction (ED) that is important as an initial change in atherosclerotic lesions. The endothelium is a monolayer that lines the inner surface of blood vessels, the enzymatic production of nitric oxide (NO) by endothelial NO-synthase (eNOS) is essential to mediate endothelial function. Oxidative stress can cause eNOS dysregulation



and endothelial dysfunction. Insulin is a stimulant for increased blood flow and endothelium-dependent vasodilation, on the other hand, hyperglycemia-induced endothelial dysfunction varies between different vessel types and in different vascular beds, endothelial glucose metabolism is critical for phenotype and cell function, since endothelial glucose transport is a regulated process. This article was prepared as an update for health professionals and also to analyze the mechanisms such as oxidative stress and advanced glycation, which are affected by diabetes and trigger a negative response by vascular endothelial cells causing damage. irreversible diseases such as cardiovascular disease, diabetic retinopathy, neuropathy, nephropathy and diabetic foot.

KEYWORDS: Endothelial dysfunction, oxidative stress, advanced glycation, diabetes, vascular endothelium.



INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica que se produce cuando existen niveles elevados de glucosa en sangre debido a un déficit de insulina, ya que el páncreas no puede producir suficiente de esta hormona o esta no puede ser utilizada eficazmente por las células (1, 2). La insulina es una hormona esencial que permite a la glucosa del torrente sanguíneo, ingresar a las células del cuerpo, si este déficit insulínico no se controla a largo plazo, puede causar daño a muchos órganos del cuerpo, lo que lleva a complicaciones de salud incapacitantes y potencialmente mortales, como daño macrovascular y microvascular; enfermedad cardiovascular (ECV), daño nervioso (neuropatía), daño renal (nefropatía), amputación de miembros inferiores (pie

diabético) y enfermedades oculares (retinopatía diabética) que provocan pérdida de visión e incluso ceguera (1, 3)

La diabetes se ha convertido en un grave problema de salud pública con un impacto considerable en la calidad de vida humana y los gastos de salud que su cuidado representa. Según datos de la Federación Internacional de Diabetes, en 2021, aproximadamente 536.6 millones de personas padecían diabetes con una prevalencia ajustada de 9.8% con un rango de edad de 20 a 79 años.¹ La prevalencia de diabetes tipo II continúa en aumento a nivel mundial a medida que se van adoptando estilos de vida asociados a un bajo gasto de energía y una alta ingesta calórica, particularmente en países de bajos ingresos y en desarrollo. Se prevé que la prevalencia mundial de la diabetes



tipo II crezca a 783,700 personas para 2045, lo que refleja un aumento continuo en toda región del mundo (4, 5). Se prevé que el aumento continuo en la prevalencia de la diabetes en la población general resultará en una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares (6).

La diabetes tipo II es conocida por sus diversas complicaciones, pero entre las más importantes destacan las cardiovasculares, el mecanismo primario que desencadena estas complicaciones es la disfunción endotelial.⁷ Anatómicamente el endotelio es una sola capa de células en la superficie interna de los vasos sanguíneos, las células endoteliales vasculares recubren todo el sistema circulatorio, desde el corazón hasta los capilares más pequeños. Estas células tienen funciones muy distintas y únicas

que son primordiales para la biología vascular, ya que regulan la adhesión celular, el metabolismo tisular, la inflamación, la hemostasia y la coagulación de la sangre (7, 8)

El principal mecanismo propuesto es que la hiperglucemia:

- Lesiona los vasos sanguíneos mediante la reducción de la disponibilidad de óxido nítrico y la acumulación de estrés oxidativo.
- Promueve la producción de productos finales de glicación avanzada (AGE) intracelulares, que aumentan la inflamación y reducen la fagocitosis y la producción de óxido nítrico.
- Activación de la proteína C quinasa, que promueve reacciones intracelulares como la producción



de matriz extracelular y citoquinas, mejora la contractilidad, la permeabilidad y la proliferación de células vasculares.

- Activación de la inflamación nuclear mediante la producción de moléculas de adhesión vascular y citocinas.
- La investigación avanzada en el campo de la genética ha demostrado que algunos microARN están sub-expresados en pacientes con diabetes y esto daña la vasodilatación (7, 9)

ENDOTELIO VASCULAR

El endotelio vascular es una capa delgada de células escamosas simples que revisten la superficie interior de todo el sistema cardiovascular, desde las arterias y venas

más grandes hasta los capilares más pequeños. Forma un límite crítico entre la sangre circulante y los tejidos subyacentes, formado por células endoteliales,(10) dichas células son polarizadas: su membrana luminal está directamente expuesta al contenido sanguíneo y a las células circulantes, mientras que la superficie basolateral está separada de los tejidos circundantes por una membrana basal de glicoproteína que las propias células secretan y anclan a su membrana celular (7,11) El endotelio vascular actúa como una barrera selectivamente permeable entre los compartimentos extravascular e intravascular y proporciona un revestimiento no trombogénico para la circulación sanguínea. Está situado en un sitio que anatómicamente permite la interacción no



solo con las células y los componentes sanguíneos circulantes, sino también con las células de la pared del vaso. Las células endoteliales son células largas y planas orientadas en el eje longitudinal del vaso. Una célula endotelial promedio tiene 20 a 40 μM de largo, 10 a 15 μM de ancho y solo 0.1 a 0.5 μM de espesor (12). Una función clave del endotelio vascular es servir como barrera entre la sangre y el tejido circundante del cuerpo. Al mismo tiempo, algunos componentes sanguíneos y algunas las células tienen que atravesar el endotelio para salir o entrar en el torrente sanguíneo,(13) también las células endoteliales juegan un papel crucial en el mantenimiento de la permeabilidad vascular, la homeostasis, el flujo sanguíneo y la secreción de muchas moléculas involucradas en funciones

metabólicas e inmunológicas. Estas células mantienen el tono vascular mediante la liberación de moléculas vasodilatadoras y vasoconstrictoras como el óxido nítrico y la endotelina (14)

El endotelio contribuye a la mitogénesis, la angiogénesis, la permeabilidad vascular y el equilibrio de líquidos. también detecta estímulos mecánicos, como presión y esfuerzo cortante, y estímulos hormonales, como sustancias vasoactivas. En respuesta, libera agentes que regulan la función vasomotora desencadenan procesos inflamatorios y afectan la hemostasia (15)

DISFUNCIÓN endotelial

La disfunción endotelial se identificó inicialmente como alteración de la vasodilatación a estímulos específicos



como la acetilcolina o la bradicinina. Una comprensión más amplia del término incluiría no solo vasodilatación reducida sino también un estado proinflamatorio y protrombótico asociado con disfunción del endotelio (15) Algunos estudios han demostrado que la función endotelial se ve afectada debido a la hiperglucemia aguda, transitoria y prolongada en modelos animales, así como en participantes humanos que padecen diabetes (16) La disfunción endotelial inducida por glucosa varía entre diferentes tipos de vasos y en diferentes lechos vasculares, el metabolismo de la glucosa endotelial es fundamental para el fenotipo y la función celular, ya que el transporte de glucosa endotelial es un proceso regulado. Las células endoteliales están expuestas a concentraciones variables de glucosa en

sangre durante los ciclos preprandiales y postprandiales. Las células endoteliales toman la glucosa de la sangre, que luego metabolizan o transportan a las células de la pared vascular y del tejido parenquimatoso (17)

En teoría una hiperglucemia desencadena el daño vascular al crear un desequilibrio entre la biodisponibilidad del Óxido Nítrico (NO) y la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS), así como especies reactivas de nitrógeno (RNS), lo que resulta en una disfunción endotelial, la principal vía subyacente es el estrés oxidativo (18) El aumento de estas especies reactivas de oxígeno (ROS) afecta el metabolismo de la glucosa por glucólisis, aumentando su flujo a través de vías alternativas de poliol y hexosamina. Además, el estrés oxidativo mediado por la



hiperglucemia induce el daño del ADN y la producción de polímero de ADP-ribosa mediante la activación de la poli (ADP-ribosa) polimerasa nuclear (PARP) y la reducción de la actividad de la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa. Esto eventualmente aumenta los niveles de todos los intermedios glucolíticos que desencadenan varios mecanismos dañinos mencionados anteriormente. Las consecuencias generales de estos mecanismos son el aumento de la permeabilidad vascular, el estrés oxidativo y la apoptosis (18-22)

ESTRÉS OXIDATIVO

En condiciones fisiológicas existe un equilibrio, resultado de la interacción funcional entre los agentes oxidantes derivados de la reducción incompleta del

oxígeno, llamadas especies reactivas del oxígeno (ROS), tales como anión superóxido, radical hidroxilo, peróxido de hidrógeno y de agentes antioxidantes enzimáticos como superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, y no enzimáticos como el glutatión reducido y la vitamina C.(23, 24)

El Estrés Oxidativo crónico es dañino para la célula, ya que provoca oxidación de macromoléculas, generando cambios en la señalización celular por modificaciones en el balance, alterando la función celular, además de poder inducir una muerte celular. En los pacientes con diabetes, se ha observado que la hiperglucemia promueve el estrés oxidativo a través de la generación de radicales libres y la supresión de los sistemas de defensa antioxidantes, que en última instancia



causan disfunción vascular. Por el contrario, el aumento del estrés oxidativo y la inflamación pueden conducir a la resistencia a la insulina y al deterioro de la secreción de insulina (25, 26) Por otro lado, en las enzimas prooxidantes, se ha observado un aumento en la actividad de la enzima NADPH oxidasa 2 (NOX2) en el músculo esquelético, y con ello, un aumento en la producción de (ROS) basal. En condiciones hiperglucémicas hay una producción excesiva de radical anión superóxido, que suprime los sistemas antioxidantes del cuerpo para inducir el estrés oxidativo e inflige daño al ADN nuclear, así como a otras biomoléculas (26) Ambos procesos contribuyen a la generación de resistencia a la insulina debido a una alteración en la función de sustratos del receptor de insulina. De este

modo, existe una translocación de los transportadores de glucosa GLUT4 desde el citoplasma hacia la membrana celular. Posteriormente se genera disfunción de las células β pancreáticas por una mayor secreción de insulina, con el fin de compensar la resistencia a la insulina de los diferentes órganos afectados (24)

Varios estudios han demostrado que el estrés oxidativo es un elemento clave en el desarrollo y progresión de la diabetes, así como en el desarrollo de complicaciones asociadas a la enfermedad (26,27)

Las vías moleculares que se ha observado que contribuyen al estrés oxidativo en la diabetes están involucradas en el metabolismo de la glucosa o en el metabolismo de los lípidos (26)

En los últimos años y debido a la prevalencia de diabetes, se ha encontrado



una relación entre los biomarcadores de estrés oxidativo y la diabetes tipo II. Teniendo en cuenta el papel que desempeña el estrés oxidativo en la patogénesis de la diabetes tipo II y el desarrollo de complicaciones asociadas, la evidencia actual sugiere que la disminución de factores pro oxidantes o el aumento de factores antioxidantes debe ser considerado en el tratamiento de esta patología (24)

GLICACIÓN AVANZADA

La glicación es un proceso no enzimático que implica la reacción de azúcares reductores u oxo-aldehído reactivo, con proteínas, lípidos o ácidos nucleicos, lo que da como resultado la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE), la formación de productos finales

de glicación avanzada pertenece al grupo de proteínas y/o lípidos modificados con potencial dañino (28,29)

Se ha informado que los AGE aumentan la formación de especies reactivas de oxígeno y deterioran los sistemas antioxidantes, por otro lado, se induce la formación de algunos en condiciones oxidativas. Por otro lado, contribuyen al menos en parte, a las condiciones de estrés crónico en la diabetes. Como los AGE no solo se forman de forma endógena, sino que también se derivan de fuentes exógenas, es decir, los alimentos. Algunos AGE son fluorescentes; unos pocos inducen el entrecruzamiento de proteínas. Hay compuestos que muestran ambas propiedades, otros AGE son fluorescentes o reticuladores. La formación de AGE



ocurre intra y extracelularmente como parte del metabolismo fisiológico (29,30)

En las personas con diabetes, la formación de AGE se acelera debido al aumento de la concentración de glucosa circulante, los precursores de AGE y el estrés oxidativo, se ha demostrado que una dieta rica en AGE provoca una disminución de la secreción de insulina y un aumento de la muerte de las células β en ratas (31)

Cada vez hay más evidencia de que los AGE son otro factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina. Los mecanismos moleculares subyacentes que conducen a la resistencia a la insulina inducida por AGE todavía no se conocen bien, pero se realizaron algunos estudios in vitro e in vivo para adquirir conocimientos en esta área de investigación y se ha evidenciado que cada vez hay más pruebas

de que los AGE no solo contribuyen a la resistencia a la insulina, sino que también dañan las células β directamente, lo que conduce a funciones deterioradas o incluso a la muerte celular. La formación y acumulación de AGE se produce cada vez más en condiciones de los pacientes con diabetes, e incluso si se restablece el control glucémico, los AGE pueden permanecer en los tejidos de dichos pacientes durante mucho tiempo (28, 30)

CONCLUSIONES

Con base en la bibliografía podemos concluir que los mecanismos principales que se ven afectados por la hiperglucemia causada por la diabetes son el estrés oxidativo y la glicación avanzada, la formación de los productos finales de la glicación avanzada se acelera debido al



aumento de la concentración de glucosa circulante, lo que representa un riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina, por otro lado, el estrés oxidativo es dañino para la célula, ya que provoca oxidación de macromoléculas, generando cambios en la señalización celular por modificaciones en el balance, alterando la función celular, además de poder inducir apoptosis celular.

DECLARACIÓN DE INTERESES

Los autores declaran que el manuscrito fue redactado en ausencia de relaciones comerciales o financieras que se pudieran interpretar como un conflicto de interés.

AGRADECIMIENTOS

El manuscrito fue desarrollado mientras el primer autor disfrutaba de una beca otorgada por el Consejo Nacional de

Humanidades, Ciencias y Tecnologías (Conahcyt) para realizar sus estudios de Maestría.

REFERENCIAS

- [1] International Diabetes federation. Atlas de diabetes de la FID, 10^a ed. Bruselas, Bélgica: Federación Internacional de Diabetes, 2021.
- [2] World Health Organization IDF. Diabetes. Geneva: World Health Organization; 2022. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- [3] Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. Int. J. Med. Sci. 2014;11(11):1185-200.



- [4] Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(1):107-111.
- [5] Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and cardiovascular disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can. J. Cardiol*. 2018;34(5):575-584.
- [6] Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, Virmani R. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(2):191-204.
- [7] Merdler I, Arbel Y. Type II Diabetes Mellitus and Endothelial Dysfunction: What Can We Do? *Isr. Med. Assoc. J*. 2021;23(2):121-122.
- [8] Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013;9(10):1057-69.
- [9] Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J*. 2013;34(31):2436-43.
- [10] Pi X, Xie L, Patterson C. Emerging Roles of Vascular Endothelium in Metabolic Homeostasis. *Circ Res*. 2018;123(4):477-494.
- [11] Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4411.



- [12] Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis*. 2016;248: 97-109. [10] Laakso M. Biomarkers for type 2 diabetes. *Mol Metab*. 2019;27S(Suppl):S139-S146.
- [13] Wettschureck N, Strilic B, Offermanns S. Passing the Vascular Barrier: Endothelial Signaling Processes Controlling Extravasation. *Physiol Rev*. 2019;99(3):1467-1525. [11] Taylor R. Type 2 diabetes: etiology and reversibility. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1047-55.
- [14] Ali H. SCUBE2, vascular endothelium, and vascular complications: A systematic review. *Biomed Pharmacother*. 2020;127: 110129.
- [15] Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983-92.
- [16] Poredos P, Spirkoska A, Lezaic L, Mijovski MB, Jezovnik MK. Patients with an Inflamed Atherosclerotic Plaque have Increased Levels of Circulating Inflammatory Markers. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(1):39-46.
- [17] Clyne AM. Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport. *Biochem Soc Trans*. 2021;49(1):313-325.
- [18] Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):121.
- [19] Odegaard AO, Jacobs DR Jr, Sanchez OA, Goff DC Jr, Reiner AP, Gross MD. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of



type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15: 51.

[20] Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res.* 1999;84(5):489-97.

[21] Jia G, Aroor AR, Jia C, Sowers JR. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(7):1802-1809.

[22] Goligorsky MS. Vascular endothelium in diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;312(2): F266-F275.

[23] Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus

and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bull Exp Biol Med.* 2021;171(2):179-189.

[24] Poblete-Aro C, Russell-Guzmán J, Parra P, Soto-Muñoz M, Villegas-González B, Cofré-Bolados C, Herrera-Valenzuela T. Efecto del ejercicio físico sobre marcadores de estrés oxidativo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [Exercise and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus]. *Rev Med Chil.* 2018;146(3):362-372.

[25] Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol.* 2019;70(6).

[26] Ighodaro OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother.* 2018;108: 656-62.



[27] Dos Santos JM, Tewari S, Mendes RH. The Role of Oxidative Stress in the Development of Diabetes Mellitus and Its Complications. *J Diabetes Res.* 2019;4189813.

[28] Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules.* 2015;5(1):194-222.

[29] Yamamoto M, Sugimoto T. Advanced Glycation End Products, Diabetes, and Bone Strength. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(6):320-326.

[30] Yang P, Feng J, Peng Q, Liu X, Fan Z. Advanced Glycation End Products: Potential Mechanism and Therapeutic Target in Cardiovascular Complications under Diabetes. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;9570616.

[31] Indyk D, Bronowicka-Szydełko A, Gamian A, Kuzan A. Advanced glycation end products and their receptors in serum of patients with type 2 diabetes. *Sci Rep.* 2021;11(1):13264.

Association of periodontal disease and diabetic retinopathy Asociación de la enfermedad periodontal y la Retinopatía Diabética

Erik L. García-Hernández^a

Abstract:

The main problem of type II diabetes is that excessive levels of glucose in the blood damage the vascular endothelium causing complications, such as periodontal disease (PD) that, in people with diabetes, can compromise the patient's ability to maintain a normal metabolic control. Therefore, it is important to analyse the effect of PD status on complications in patients with type II diabetes; Previous studies have reported that there is a bidirectional relationship between PD and diabetic complications, but it has not been clarified whether PD affects the presence of complications such as diabetic retinopathy (DR). DR is a microvascular complication and is considered the main cause of visual loss worldwide, similarly, periodontitis is a microvascular chronic inflammatory condition that compromises the dental support tissues. This article was prepared as an update for health professionals and also to analyse PE and how it is related to the presence of DR. Based on the literature, it can be concluded that the number of teeth is an independent risk factor for DR, greater bleeding on probing could affect the presence of DR, and that patients with DR seem to show greater susceptibility to PD. The bibliography also mentions that more studies should be carried out with large samples, adequate models that adjust confounding variables such as obesity, hypertension, other chronic-degenerative diseases, use of substances such as alcohol or cigarettes, also carrying out prospective analyses of the conditions of periodontitis and DR.

Keywords:

Periodontal disease, diabetes, diabetic retinopathy, periodontitis

Resumen:

El principal problema de la diabetes tipo II, se debe a que los niveles excesivos de glucosa en sangre dañan al endotelio vascular causando complicaciones, como la enfermedad periodontal (EP) que, en personas con diabetes, puede comprometer la capacidad del paciente para mantener un control metabólico adecuado. Por ello es importante analizar el efecto del estado de la EP sobre las complicaciones en pacientes con diabetes tipo II; estudios previos han informado que existe una relación bidireccional entre la EP y las complicaciones diabéticas, pero no se ha aclarado si la EP afecta la presencia de complicaciones como la retinopatía diabética (RD). La RD es una complicación microvascular y es considerada la principal causa de pérdida visual a nivel mundial, de igual modo, la periodontitis es una condición inflamatoria crónica microvascular que compromete los tejidos de soporte dental. Este artículo fue elaborado como actualización para los profesionales de la salud y también para analizar la EP y como ésta se relaciona con la presencia de RD. Con base en la bibliografía podemos concluir que el número de dientes es un factor de riesgo independiente para padecer RD, un mayor sangrado al sondeo podría afectar la presencia de RD y que los pacientes con RD parecen mostrar una mayor susceptibilidad a la EP. También la bibliografía menciona que se deben realizar más estudios con muestra grandes, modelos adecuados que ajusten variables confusoras como la obesidad, la hipertensión, otras enfermedades crónico-degenerativas, uso de sustancias como el alcohol o el cigarro, realizando también análisis prospectivos de las condiciones de periodontitis y RD.

Palabras Clave:

Enfermedad periodontal, diabetes, retinopatía diabética, periodontitis

INTRODUCTION

Type II diabetes is a chronic metabolic disorder caused by a deficiency in the production and action of insulin affecting blood glucose homeostasis, those unregulated blood glucose levels damage the vascular endothelium causing complications in the body, these complications include cardiovascular diseases, diabetic nephropathy, neuropathy, diabetic foot, and DR.¹ In its

initial stage, diabetes does not manifest itself with serious symptoms, in the last decade diabetes affected more than 217 million people, it is estimated that for in 2030 its prevalence is 4.4% for all age groups worldwide. According to the World Health Organization (WHO), millions of people around the world have diabetes. Vascular complications of diabetes are recognized as the most serious manifestations of diabetes, of which diabetic retinopathy and nephropathy are two of the main

^a Corresponding author, Consultorio particular, <https://orcid.org/0000-0001-5074-6634>, Email: leong@outlook.es

contributors to end-stage blindness and kidney disease, respectively.²

DR is one of the most common complications in patients with diabetes, as it progresses, it can cause blindness affecting quality of life, because this disease progresses gradually and the patient barely notices its progression, in most patients it passes completely unnoticed until an intraocular effusion occurs due to the rupture of a blood vessel, in these circumstances the patient presents a sudden loss of vision. DR is a disorder that affects the retinal microvasculature, estimating that DR is the most frequent cause of new cases of blindness among adults aged 20 to 74 years. It is estimated that around 2% of the world population with diabetes has some degree of DR at some point in life, although DR is one of the main causes of blindness in the active population, only between 35 and 55%. of patients with diabetes undergo regular ophthalmologic evaluations.^{1,3}

PD is defined as an inflammatory condition with potential destruction of the supporting tissues and structures of the dental organ; including the periodontal ligament, bone, cementum, and soft tissues. There is increasing evidence indicating that periodontitis is a risk factor for various systemic diseases, PD is one of the most commonly known chronic disorders in humans, with a prevalence that varies between 10 and 60% in adults.³

Periodontitis manifests with high prevalence in patients with diabetes. According to the US National Health and Nutrition Examination Survey, patients with glycated hemoglobin (HbA1c) levels >9% have a higher prevalence of severe periodontitis compared to non-diabetic patients. The bacterial level resulting from periodontitis is a persistent source of inflammatory mediators that can promote negative effects in diabetes such as insulin resistance, which can increase the appearance of complications.⁴ It has recently been shown that there is a correlation between the severity of PD and DR and that many patients with DR suffer from PD. However, when considering the studies on the relationship between DR and PD, the information remains limited. Most studies include a small number of subjects and do not consider possible confounding factors such as obesity, hypertension, other chronic-degenerative diseases, use of substances such as alcohol or smoking.^{1, 5} Therefore, this article aims at gathering studies that evaluate the presence of DR in patients with diabetes with and without periodontitis, analyzing the evidence to find out if there is a significant association between both diseases.

DIABETES

The American Diabetes Association and the International Diabetes Federation define diabetes as a set of heterogeneous metabolic disorders whose main finding is chronic hyperglycemia; the cause of this hyperglycemia is impaired insulin secretion or impaired insulin effect, or usually both.^{6,7}

The American Diabetes Association made a classification based on the etiology of diabetes (Table 1) in order to understand the various causes of diabetes.

Table 1. Classification by etiology established by the American Diabetes Association.⁶

Etiological of diabetes.	
•	Type 1 diabetes (β -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)
○	Autoimmune
○	Idiopathic
•	Type 2 diabetes (can range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)
•	Other specific types
○	Genetic defects of β -cell function
○	Genetic defects in insulin action
○	Diseases of the exocrine pancreas
○	Endocrinopathies
○	Drug or chemical induced
○	Infections
○	Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes
○	Gestational diabetes

In patients suffering from diabetes, various complications can manifest and among the most feared complications is DR, in addition to diabetic macular edema and the consequences that damage the organ of vision. It is currently known that DR and glaucoma are the main causes of blindness in the working-age population, with a devastating impact at an economic and social level and on the quality of life of the individual who suffers from it.⁷ In the beginning of type II diabetes, hyperglycemia is the result of the inability of the body's cells to fully respond to insulin, which is known as "insulin resistance", during this stage, the hormone is not effective, which leads to an increase in insulin production. After some time, inadequate insulin production can occur as the pancreatic beta cells do not keep up with the demand. This type of diabetes is seen most often in older adults, but is increasingly being seen in children and young adults due to rising levels of obesity, physical inactivity, and poor diet.⁷

DIABETIC RETINOPATHY

The human retina consists of three layers of nerve cells interspersed by two plexiform layers that have exceptionally high metabolic demands, and neural function depends on the constant availability of oxygen and nutrients. Due to this demand, two vascular beds nourish the retina, each with different anatomy and function. Lying beneath Bruch's membrane is a dense network of highly fenestrated capillaries derived from the posterior ciliary artery that oxygenates the outer retina. The intraretinal vasculature is a terminal artery multilayer capillary network that perfuses the inner retina.⁸ One of the most striking complications of diabetes, together with diabetic maculopathy, and which are the main cause of blindness in patients with diabetes, is DR, which is the result of a disorder affecting the retinal microvasculature after prolonged

exposure to high blood glucose levels due to poor long-term control of diabetes.⁹⁻¹¹

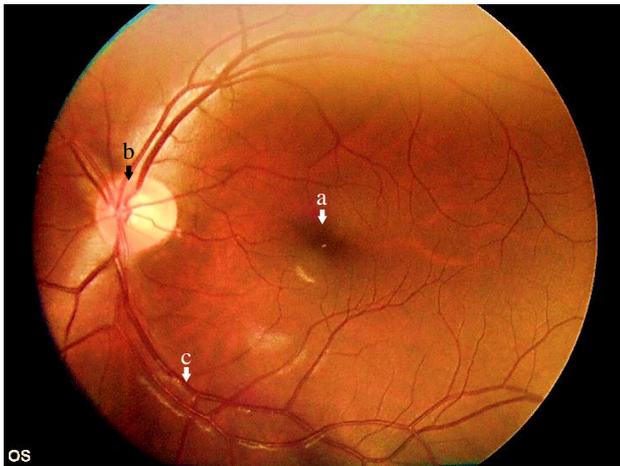


Figure 1. The fundus study shows the anatomy of the retina, a) macula, b) optic nerve, c) blood vessels.⁸

DR is defined as the presence of one or more retinal microaneurysms or hemorrhages with or without serious lesions such as hard or soft exudates, microvascular abnormalities in the retina, venous occlusions, neovessels, preretinal and/or vitreous hemorrhage, using the standards of Early Treatment DR Study classification.¹²⁻¹⁴

DR is clinically classified into two stages:

- **Non-proliferative Diabetic Retinopathy:** represents the initial stage, mainly observing an increase in vascular permeability (exudates) and capillary-vascular occlusion of the retina. Various retinal conditions such as microaneurysms, hemorrhages, and hard exudates are seen at this stage and can be detected by fundus examination, although patients may be asymptomatic.
- **Proliferative Diabetic Retinopathy:** it is the most advanced stage and is characterized by neovascularization. At this stage, patients may experience severe vision impairment when abnormal new vessels burst causing vitreous hemorrhage or when traction causes retinal detachment.¹¹⁻¹³

As the severity of DR progresses, the lack of capillary perfusion leads to retinal ischemia which, in turn, causes an upregulation of proangiogenic cytokines causing pathological intraretinal and intravitreal neovascularization. Neovascularization occurs at the interface between the perfused and nonperfused retina and is associated with a poor prognosis for visual outcome. These new vessels often grow on the surface of the retina and penetrate the internal limiting membrane into the vitreous humor. These vessels are often fenestrated, brittle, and leaky, which can lead to vitreous hemorrhage. Repeated vitreous hemorrhage is associated with gliosis and fibrovascular scarring.⁸

The most common pathology of vision loss in patients with DR is diabetic macular edema and is characterized by macular thickening, due to the amount of fluid infiltrated and

accumulated in the subretinal and intraretinal areas of the macula, caused by the rupture of the blood-retinal barrier.^{13, 15}

On the other hand, DR is a major cause of blindness and occurs as a result of long-term cumulative damage to the small blood vessels of the retina. 2.6% of global blindness can be attributed to diabetes.¹⁶ Some authors identified 288 studies of 3,983,541 participants contributing data from 98 countries; mentioning that the number of people affected by blindness due to DR increased between 1990 and 2015 from 0.2 million to 0.4 million and by visual impairment due to DR increased from 1.4 million to 2.6 million. Blindness and vision impairment at all ages in 2015 was due to DR more common in women than in men.^{17, 18} Information obtained from the International Agency for the Prevention of Blindness (IAPB) mentions that DR contributes minimally to vision loss in 2020. However, it is the only cause of blindness that showed a global increase in age-standardized prevalence among 1990 and 2020. DR has long been recognized as a microvascular disease. Hyperglycemia is considered to play an important role in the pathogenesis of retinal microvascular damage. Multiple metabolic pathways have been implicated in hyperglycemia-induced vascular damage, including the polyol pathway, accumulation of advanced glycation end products, the protein kinase C pathway, and the hexosamine pathway.^{19, 20} The early responses of retinal blood vessels to hyperglycemia are dilation and changes in blood flow, changes that are considered metabolic autoregulation to increase retinal metabolism in subjects with diabetes. Loss of cells from blood vessels is another hallmark of early DR events. Evidence of apoptosis of the cells that form the walls of blood vessels triggered by high glucose levels has been shown in in vitro and in vivo studies. Since blood vessel cells are responsible for providing structural support to capillaries, their loss leads to the formation of localized pockets of capillary walls. This process is associated with the formation of microaneurysms, which is the first clinical sign of DR. In addition to loss of pericytes, endothelial cell apoptosis and basement membrane thickening are also detected during the pathogenesis of DR, which collectively contribute to the impairment of the blood-retinal barrier.^{21, 22} The role of inflammation and leukocytosis in DR is well documented and is a key driver of capillary occlusion and hypoxia that ultimately drives vascular endothelial growth factor expression and the attendant distinctive vascular abnormalities that characterize DR. In patients with DR, a significant increase in the expression of systemic proinflammatory cytokines (TNF- α and IL-6) is observed and elevation of retinal chymosin synthesis is also present. Several studies have also reported that the relative expression of these factors correlates with the rate of DR progression, and recent evidence has also implicated the activation of various immune cells with disease onset. The central role of inflammation is the driving of vascular endothelial growth factor secretion.¹⁰ There is growing evidence that retinal neurodegeneration may be an independent pathophysiology of DR. In diabetic patients, thinning of the

inner retina with no or minimal DR (microaneurysms) was detected.²³ The presence of DR means that the microcirculation has already been damaged by diabetes and can therefore be considered a reliable biomarker of the fatal effects of diabetes in a given individual.²⁴ The diagnosis of DR is made by clinical manifestations of vascular abnormalities in the retina, clinically it is divided into two stages: non-proliferative DR and proliferative DR. Non-proliferative DR represents the early stage of DR, in which increased vascular permeability and capillary occlusion are two main observations in the retinal vasculature. During this stage, retinal pathologies, including microaneurysms, hemorrhages, and hard exudates, can be detected by fundus photography, although patients may be asymptomatic.²⁵ In addition, there is new evidence suggesting that retinal imaging could be useful in identifying people at risk of cardiovascular disease or cognitive decline, potentially expanding the role of screening for DR beyond prevention of diseases that threaten sight.²⁶ As health professionals it is our duty to prevent the natural progression and identify retinopathy from early stages, it must be the main objective to fight against this pathology in patients suffering from diabetes. Modern therapies target the later stages of retinopathy and can slow vision loss by temporarily preventing the formation of abnormal retinal vessels. However, they cannot restore damaged neural tissue or restore 100% visual acuity. Retinal damage and the neovascularization process in retinopathy are closely related to the oxidative environment induced by hyperglycemia.²⁷

PERIODONTAL DISEASE

PD is a chronic inflammatory pathology of multifactorial origin, whose primary etiological factor is a highly organized bacterial biofilm in an ecological niche favorable for its growth and development; which, with the intervention of additional factors of local and systemic origin, can lead to irreversible damage to the supporting tissues (periodontal ligament, cement and alveolar bone) surrounding the teeth with consequent tooth loss; One of the main determinants of the development and progression of PD is represented by a higher concentration of pathogenic bacteria.²⁸⁻³⁰ Its main clinical manifestations include bleeding, dental mobility, gingival recession, periodontal pocket formation, masticatory dysfunction, and loss of dental organs. There is also scientific evidence that links PD with other chronic diseases such as diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular disease, cancer, among others. This pathology is considered by the World Health Organization as one of the two main oral health problems worldwide. In addition, the distribution of these chronic diseases shows a strong association with a certain level of vulnerability, since these diseases affect groups with social and economic disadvantages in greater proportion. In addition, several studies relate periodontitis to a negative impact on people's quality of life. This pathology produces different effects on patients including: deterioration, discomfort and inconvenience, limitation in the masticatory function; it also

affects appearance, self-esteem and psychosocial well-being.^{28, 31} Importantly, recent studies have clearly shown that the harmful effects of PD are not only limited to the oral cavity, but can affect the overall health of an individual.²⁹ Periodontitis has been associated with several systemic conditions, including adverse pregnancy outcomes, cardiovascular diseases, type II diabetes mellitus, respiratory diseases, mortality from pneumonia in hemodialysis patients, chronic kidney disease, and metabolic syndrome.³² Non-surgical and surgical periodontal treatment are predictable procedures in terms of infection control, reduction of pocket depth on probing, and achievement of clinical attachment level. Good conventional periodontal treatment consisting of mechanical removal of subgingival biofilm by scaling and root scaling is considered the gold standard non-surgical treatment for periodontitis. Even teeth with extensive periodontal destruction can be preserved and treated.³³ Therefore, conventional periodontal treatment can reduce gingival bleeding on probing in approximately 45% of sites. After non-surgical periodontal treatment, pocket depth reduction on probing was 1-1.3 mm for pockets with an initial depth of 5-6 mm and 2-2.2 mm for pocket depth >7 mm; the clinical attachment level could improve between 0.5 and 2 mm. The type of tooth, the degree of periodontal destruction, local factors, medical history, and the age of the patients tend to be considered; can interfere with the effectiveness of scaling and root scaling. Other pharmacological therapies complementary to scaling and root scaling include amoxicillin and metronidazole that have demonstrated strong scientific evidence for their use in daily clinical practice. Intraosseous and furcation defects can be treated by conservative, resective, or regenerative surgery.^{32, 33} Periodontitis is a widespread disease, with the most severe form affecting an estimated 743 million people worldwide in 2010.³⁴ According to the Epidemiological Surveillance System for Oral Pathologies (SIVEPAB) 2019 in Mexico, the information on the community periodontal index available for 131,903 incident patients of the first level health services from 20 to 99 years of age. It was reported that approximately 59.2% had some sign of PD, 22% had gingivitis, 3.3% had signs of mild PD, and 0.6% had signs of advanced PD.

PERIODONTAL DISEASE AND DIABETIC RETINOPATHY

Experts in the field have identified a relationship between PD and DR. They mention that patients suffering from various stages of PD suffer or are more likely to suffer from DR. Another important aspect is to consider DR as a marker of the patient's general condition, since the presence of proliferative DR indicates that the patient has a higher cardiovascular risk, with an increased rate of acute myocardial infarction, myocardium, amputation and death.^{2, 6, 7, 14} In a study by Noma et al. (2004) investigated whether PD correlates with DR. The study was based on a prospective review of 73 eyes in 73 patients with diabetes. Where the severity of PD was significantly correlated with the severity of DR ($P=0.0012$), and the risk of proliferative DR was significantly higher in the

presence of PD (odds ratio=2.80, P=0.036). There was a significant relationship between the severity of DR and the duration of diabetes (P=0.002). The significant relationship between PD and DR severity was evidenced, but it was not clear if PD directly affects DR progression.³⁵ The mean duration of type II diabetes was directly correlated with the severity of DR in the study by Amiri et al., who reported a mean duration of diabetes of 10.5 years, the severity of PD was significantly correlated with the severity of DR (P < 0.011), and the risk of proliferative DR was significantly higher in the presence of PD (OR = 2.80, P < 0.029).⁴ Another study by Song et al. (2017) in which a sample of 2078 Korean patients with type 2 diabetes was investigated, of whom 358 (17.2%) had DR. A significant difference was observed in the prevalence of DR, according to the number of remaining teeth. In comparison, diabetic patients with teeth ≥ 25 and patients with teeth ≤ 4 was more than twice as likely to have DR (12.3% vs 28.6%). In this study he also mentions that his results are in agreement with previous studies that show that there is an association between PD and DR, supporting the hypothesis that diabetes not only acts as a risk factor for PD, but also that conversely, periodontal health status is a risk factor for diabetes-related complications. Consequently, both periodontitis and DR are associated with increased levels of inflammatory markers, and the chronic inflammation associated with periodontitis can lead to systemic endothelial dysfunction, which can compromise the endothelium of the retinal vessels and subsequently lead to the development of DR.¹¹ A further study conducted by Veena in 2018, involved 200 adult diabetic patients (144 men and 56 women), of whom 151 had DR of varying severity. In the study, the mean duration of type II diabetes was directly correlated with the severity of DR. A statistically significant correlation was found between the severity of DR and the severity of PD (p < 0.001).¹² In another study, carried out by Horikawa et al (2020) in a Japanese population, it was shown that the prevalence of DR occurs more frequently in diabetic subjects with PD than in those without (15.1% vs. 7.8%, P < 0.001). In particular, the difference in DR prevalence between subjects with and without PD was statistically significant even at HbA1c 6.0-6.9% (15.2% vs 7.3%, P < 0.01).³¹

Lindner et al. (2021) conducted a study on the association of periodontitis and diabetic macular edema in various stages of DR, concluding that patients with mild or moderate DR were more likely to have severe periodontal conditions than patients with severe or proliferative DR; 14 patients with mild DR (82.4%), 7 patients with moderate DR (87.5%), 4 patients with severe DR (100.0%) and 15 patients with proliferative DR (93.8%) had some degree of PD. Periodontal inflammation and the percentage of bleeding on probing were significantly higher in patients with early stages of DR than in those with late stages (p < 0.05). Therefore, patients with generalized PD required significantly more intravitreal injections in the last year than those with milder stages of periodontitis (n = 6.9 \pm 3.1 versus n = 5.0 \pm 3.5, p = 0, 03).¹³ In another study by Yamamoto et al. (2020), the patients who were recruited were 45 men and 59 women who suffered from diabetes, between October 2016 and August 2018. In this study, through Bayesian network analysis, it was shown that the presence of DR was directly affected by bleeding on probing; indicating the gingival inflammatory conditions caused by PD. Consequently,

these results indicate that gingival inflammation in diabetic patients could have affected the development of DR. Based on this study, it can be concluded that the bleeding on probing of subjects with DR was greater than that of subjects without DR. In addition, the gingival inflammation exhibited by bleeding on probing influenced the presence of DR in type 2 diabetes. Therefore, the control of gingival inflammation by treating PD could reduce the development of DR.¹

CONCLUSION

Based on the bibliography, it can be concluded that DR is a preventable disease if it is detected in early stages, for this reason it is significant to show the importance of detecting this pathology in a timely manner, a poorly controlled diabetes is considered a determining factor for the appearance of the disease. DR, on the other hand, some authors mention that there is a relationship between patients with diabetes who have PD and suffer from retinopathy, knowing risk situations, promoting a culture of prevention and achieving control of PD should be considered an integral part of the strategies of diabetes control, avoiding future complications. The main strategy that the dentist must apply to all patients suffering from periodontal disease and who could potentially suffer from retinopathy is timely referral to health services (ophthalmology and/or endocrinology).

DECLARATION OF INTERESTS

The author declares that the manuscript was written in the absence of commercial or financial relationships that could be interpreted as a potential conflict of interest.

REFERENCES

- [1] Yamamoto Y, Morozumi T, Hirata T, Takahashi T, Fuchida S, Toyoda M, et al. Effect of Periodontal Disease on Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients: A Cross-sectional Pilot Study. *J. Clin. Med.* 2020;9(10):3234.
- [2] Bello-Chavolla OY, Rojas-Martinez R, Aguilar-Salinas CA, Hernández-Avila M. Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico. *Nutr. Rev.* 2017; 75(suppl. 1):4-12.
- [3] Wu HQ, Wei X, Yao JY, Qi JY, Xie HM, Sang AM, et al. Association between retinopathy, nephropathy, and periodontitis in type 2 diabetic patients: a Meta-analysis. *Int. J. Ophthalmol.* 2021;14(1):141-7.
- [4] Amiri AA, Maboudi A, Bahar A, Farokhfard A, Daneshvar F, Khoshgoeian HR, et al. Relationship between type 2 diabetic retinopathy and periodontal disease in Iranian adults. *N. Am. J. Med. Sci.* 2014;6(4):190.
- [5] Alvarenga MOP, Miranda GHN, Ferreira RO, Saito MT, Fagundes NCF, Maia LC, et al. Association Between Diabetic Retinopathy and Periodontitis-A Systematic Review. *Front. Public Health.* 2021;8:550-614.
- [6] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2012;35.
- [7] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium. Atlas de la Diabetes de la FID. 2019;9:1-169.

- [8] Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res.* 2017;139:7-14.
- [9] Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol.* 2020;37:101799.
- [10] Whitehead M, Wickremasinghe S, Osborne A, Van Wijngaarden P, Martin KR. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2018;18(12):1257-1270.
- [11] Song SJ, Han K, Lee SS, Park JB. Association between the number of natural teeth and diabetic retinopathy among type 2 diabetes mellitus: The Korea national health and nutrition examination survey. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(47):e8694.
- [12] HR V, Natesh S, Patil SR. Association between Diabetic Retinopathy and Chronic Periodontitis-A Cross-Sectional Study. *Med. Sci. (Basel).* 2018;6(4):104.
- [13] Lindner M, Arefnia B, Ivastinovic D, Sourij H, Lindner E, Wimmer G. Association of periodontitis and diabetic macular edema in various stages of diabetic retinopathy. *Clin. Oral Investig.* 2022;26(1):505-512.
- [14] Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA.* 2010;304(6):649-56.
- [15] Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J. Diabetes Res.* 2016;2016:2156273.
- [16] Bunce C, Wormald R. Leading causes of certification for blindness and partial sight in England & Wales. *BMC. Public Health.* 2006;6:58.
- [17] Pidro A, Ahmedbegovic-Pjano M, Grisevic S, Sofic-Drino V, Gabric K, Biscevic A. Epidemiology of Diabetic Retinopathy at Eye Clinic Svjetlost Sarajevo: Two Years Retrospective Single Center Study. *Mater. Sociomed.* 2019;31(4):290-293.
- [18] Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health.* 2017;5(12):e1221-e1234.
- [19] Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(6):1816.
- [20] Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur. Heart J.* 2013;34(31):2436-43.
- [21] Pitocco D, Spanu T, Di Leo M, Vitiello R, Rizzi U, Tartaglione L, et al. Diabetic foot infections: a comprehensive overview. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019;23(suppl. 2):26-37.
- [22] Verhulst MJL, Loos BG, Gerdes VEA, Teeuw WJ. Evaluating All Potential Oral Complications of Diabetes Mellitus. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019;10:56.
- [23] Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PH, Jeong W, Demirkaya N, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2016;113(19):e2655-64.
- [24] Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes. *Ophthalmic Res.* 2019;62(4):211-217.
- [25] Yin L, Zhang D, Ren Q, Su X, Sun Z. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: A community based cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(9):e19236.
- [26] Vujosevic S, Aldington SJ, Silva P, Hernández C, Scanlon P, Peto T, et al. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(4):337-347.
- [27] Rodríguez ML, Pérez S, Mena-Mollá S, Desco MC, Ortega ÁL. Oxidative Stress and Microvascular Alterations in Diabetic Retinopathy: Future Therapies. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019;2019:4940825.
- [28] Pardo-Romero FF, Hernández LJ. EP: enfoques epidemiológicos para su análisis como problema de salud pública. *Rev. Salud Publica (Bogota).* 2018;20(2):258-264.
- [29] Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, Rengo C, et al. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(6):1414.
- [30] Tandon A, Kamath YS, Gopalkrishna P, Saokar A, Prakash S, Sarpangala SB, et al. The association between diabetic retinopathy and periodontal disease. *Saudi J. Ophthalmol.* 2021;34(3):167-170.
- [31] Horikawa Y, Suzuki A, Enya M, Hashimoto KI, Nishida S, Kobayashi R, et al. Periodontal Disease May be Associated with the Occurrence of Diabetic Retinopathy: A Subgroup Analysis of The Survey of the Diabetes Coordination Notebook in Gifu. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2020;128(4):231-238.
- [32] Fischer RG, Lira Junior R, Retamal-Valdes B, De-Figuereido LC, Malheiros Z, Stewart B, et al. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section V: Treatment of periodontitis. *Braz. Oral Res.* 2020;34(suppl. 1):e026.
- [33] Baeza M, Morales A, Cisterna C, Cavalla F, Jara G, Isamitt Y, et al. Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: systematic review and meta-analysis. *J. Appl. Oral Sci.* 2020;28:e20190248.
- [34] Stöhr J, Barbaresco J, Neuenschwander M, Schlesinger S. Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci. Rep.* 2021;11(1):13686.
- [35] Noma H, Sakamoto I, Mochizuki H, Tsukamoto H, Minamoto A, Funatsu H, et al. Relationship between periodontal disease and diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2004;27(2):615.