



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

DEPARTAMENT D'ESTOMATOLOGIA

**ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y
LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO PERIODONTAL NO-QUIRÚRGICO
EN PACIENTES OBESOS NO-DIABÉTICOS: INFLUENCIA DEL PERFIL
METABÓLICO Y DE LA PÉRDIDA DE PESO**

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Odontología

Presentada por:

María Teresa Martínez Herrera

Dirigida por:

Prof. Dr. Francisco Javier Silvestre Donat

Prof. Dr. Antonio Hernández Mijares

Dra. Milagros Rocha Barajas

Valencia, Marzo 2018



VNIVERSITAT
D VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

DEPARTAMENT D'ESTOMATOLOGIA

**ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LA RESPUESTA
AL TRATAMIENTO PERIODONTAL NO-QUIRÚRGICO EN
PACIENTES OBESOS NO-DIABÉTICOS: INFLUENCIA DEL PERFIL
METABÓLICO Y DE LA PÉRDIDA DE PESO**

TESIS DOCTORAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN ODONTOLOGÍA

Código 3143, RD 99/2011

Doctoranda: María Teresa Martínez Herrera

Directores: Prof. Dr. Francisco Javier Silvestre Donat

Prof. Dr. Antonio Hernández Mijares

Dra. Milagros Rocha Barajas

Valencia, Marzo 2018

Programa de Doctorado 3143. Doctorado en Odontología (RD 99/2011).

Facultat de Medicina i Odontologia. Departament d'Estomatologia.

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA.

Doctoranda

María Teresa Martínez Herrera

Graduada en Odontología

Universitat de València

Directores

Prof. Dr. Francisco Javier Silvestre Donat

Catedrático del Departamento de Estomatología

Universitat de València

Prof. Dr. Antonio Hernández Mijares

Catedrático del Departamento de Medicina

Universitat de València

Dra. Milagros Rocha Barajas

Investigadora Miguel Servet de FISABIO

Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia

Con la colaboración de:

Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia.

Conselleria d'Educació, Investigació, Cultura i Esport. Generalitat Valenciana. (Vali+d Pre).

Publicado en **Valencia 2018**.



VNIVERSITAT
D VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA
DEPARTAMENT D'ESTOMATOLOGIA

Francisco Javier Silvestre Donat, Catedrático del Departamento de Estomatología de la Universidad de Valencia,

Antonio Hernández Mijares, Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia,

Milagros Rocha Barajas, Investigadora Miguel Servet de FISABIO- Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia

CERTIFICAN

Que Doña María Teresa Martínez Herrera, Graduada en Odontología, ha efectuado bajo su dirección la presente Tesis Doctoral titulada **“ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO PERIODONTAL NO-QUIRÚRGICO EN PACIENTES OBESOS NO-DIABÉTICOS: INFLUENCIA DEL PERFIL METABÓLICO Y DE LA PÉRDIDA DE PESO”** y, a su juicio, reúne los requisitos para su lectura y obtención del grado de Doctor en Odontología.

Para que así conste a los efectos oportunos, firman el presente certificado en Valencia, a 30 de Enero de 2018.

Prof. Dr. Francisco Javier Silvestre Donat

Prof. Dr. Antonio Hernández Mijares

Dra. Milagros Rocha Barajas

Agradecimientos

La presente tesis es el resultado del esfuerzo y constancia de mucho trabajo personal y de muchas personas sin las cuales, no hubiera sido posible.

En primer lugar, quiero dar las gracias al profesor Francisco Javier Silvestre Donat, por su confianza en mí y apoyo incondicional desde que me conoce. Gracias por adentrarme en el mundo de la investigación y dirigir este trabajo, por sus consejos, implicación y optimismo en todo momento. Sin él, esta tesis no hubiera tenido comienzo.

Al profesor Antonio Hernández Mijares, por facilitarme la obtención de la muestra de pacientes obesos y por brindarme todos los medios del Servicio de Endocrinología y del Laboratorio de Investigación, sin los cuales este trabajo no hubiera tenido lugar. Gracias por todas sus directrices a lo largo del desarrollo de este trabajo, por su implicación y apoyo constante y su confianza depositada en mí en todo momento.

A la Dra. Milagros Rocha Barajas, brillante investigadora e increíble persona, cuya dirección en esta tesis ha sido fundamental. Todos mis conocimientos metodológicos y de manejo de datos se los debo a ella. Gracias por enseñarme a pensar, a manejar estadísticamente los datos y a “estrujarlos” hasta que hablen. Gracias por transmitirme tu pasión por la investigación, por enseñarme a publicar, por tu implicación constante, tu colaboración y apoyo día a día. Sin ella, esta tesis no hubiera alcanzado el nivel de calidad que presenta.

A todos los miembros del Servicio de Endocrinología, especialmente al Dr. Carlos Morillas, por ayudarme en la obtención de los pacientes obesos, a la enfermera Trini Mejias por llevar a cabo la recogida de muestras sanguíneas y a la administrativa Rosa por facilitarme la citación de los pacientes. A todos los miembros del Laboratorio de Endocrinología de la Fundación de Investigación del Hospital Dr. Peset de Valencia, por haberme brindado su apoyo y sus conocimientos en todo momento. Gracias a la Dra. Celia Bañuls por ayudarme con los análisis de citoquinas proinflamatorias mediante el método Luminex y a Sandra López por su colaboración en la recogida de datos de los pacientes obesos.

En especial dar las gracias a todos mis compañeros del Servicio de Estomatología, a todos los doctores y estudiantes por haber colaborado en este estudio, y especialmente a Teresa y Bea por haber sido dos pilares fundamentales en este Servicio para el desarrollo de mi tesis y mi crecimiento profesional.

Gracias a todos y cada uno de los participantes de este estudio, sin los cuales no hubiera sido posible la ejecución de este trabajo.

Al estadístico Juan Luis Gómez por ayudarme en aquellos aspectos estadísticos en los que no me sentía lo suficientemente preparada.

También agradecer al Programa VALI+d para personal investigador en formación de carácter predoctoral de la Conselleria d'Educació, Investigació, Cultura i Esport, de la Comunitat Valenciana, por brindarme la oportunidad de conocer el mundo de la investigación y la docencia dentro del marco de la Universidad de Valencia.

También quisiera dar las gracias a mis compañeros de trabajo por todo su apoyo durante estos años, en especial a Vicente y Ricardo por su comprensión, su generosidad y confianza depositada en mí en todo momento.

Y, por último, agradecer a los dos pilares fundamentales en mi vida, mi familia y amigos. Gracias a mis padres y mi hermana por creer en mí y ayudarme siempre a alcanzar mis metas. En especial, gracias a mi madre por facilitarme tanto las cosas, a mi sobrino Pablo por hacer que los momentos de estrés acaben siendo divertidos y a mi abuelo Ezequiel por su admiración en cada una de mis decisiones y pasos alcanzados en mi carrera profesional. Y a mis amigas, Pilar, Marta, Paula y Noelia, por estar ahí.

A todos, muchas gracias.

*“Todo parece imposible
hasta que se hace”*

Nelson Mandela

0. ÍNDICE

Índice general

0. ÍNDICE.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. REVISIÓN DE LA LITERATURA	5
2.1 OBESIDAD.....	7
2.1.1 <i>Concepto y métodos de evaluación de la obesidad</i>	7
2.1.2 <i>Epidemiología de la obesidad</i>	8
2.1.3 <i>Fisiopatología de la obesidad</i>	9
2.1.4 <i>Comorbilidades asociadas a la obesidad. Consecuencias en la salud</i>	10
2.1.5 <i>Tratamiento de la obesidad</i>	13
2.2 ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	17
2.2.1 <i>Definición y clasificación de la Enfermedad Periodontal</i>	17
2.2.2 <i>Epidemiología de la Enfermedad Periodontal</i>	19
2.2.3 <i>Etiopatogenia de la periodontitis</i>	20
2.2.3.1 <i>Etiología infecciosa. Bacterias periodontopatógenas</i>	20
2.2.3.2 <i>Respuesta inmune del hospedador</i>	22
2.2.3.3 <i>Factores de riesgo de la periodontitis</i>	25
2.2.4 <i>Asociación de Enfermedad Periodontal con Enfermedades Sistémicas</i>	29
2.2.5 <i>Tratamiento de la Enfermedad Periodontal</i>	30
2.3 ASOCIACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y OBESIDAD	33
2.3.1 <i>Evidencias de asociación entre periodontitis y obesidad</i>	33
2.3.2 <i>Mecanismos de asociación entre periodontitis y obesidad</i>	36
2.3.3 <i>Evidencias de asociación entre periodontitis y Síndrome Metabólico</i>	46
2.3.4 <i>Respuesta al tratamiento periodontal en obesos y efectos del tratamiento de obesidad en la periodontitis</i>	48
3. JUSTIFICACIÓN	53
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	57
4.1 HIPÓTESIS.....	59

4.2 OBJETIVOS.....	59
4.2.1 <i>Objetivos generales</i>	59
4.2.2 <i>Objetivos específicos</i>	60
5. MATERIAL Y MÉTODO.....	61
5.1 DISEÑO Y COMPROMISO ÉTICO DEL ESTUDIO	63
5.2 SELECCIÓN Y MUESTRA DE PACIENTES	63
5.2.1 <i>Tamaño muestral</i>	63
5.2.2 <i>Criterios de selección</i>	63
5.2.3 <i>Población de estudio</i>	64
5.3 MATERIAL Y RECOGIDA DE DATOS.....	65
5.3.1 <i>Protocolo del estudio</i>	65
5.3.2 <i>Recogida de datos. Variables del estudio.</i>	66
5.3.3 <i>Procesado y análisis de citoquinas proinflamatorias (TNFα e IL-6)</i>	71
5.3.4 <i>Diagnóstico de periodontitis y de comorbilidades asociadas a la obesidad</i>	73
5.3.5 <i>Intervenciones</i>	75
5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	77
5.4.1 <i>Análisis bivariante</i>	77
5.4.2 <i>Análisis multivariante</i>	78
6. RESULTADOS.....	81
1ª Parte Resultados: Estudio observacional.....	83
6.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO E INFERENCIAL DE LA POBLACIÓN TOTAL	85
6.1.1 <i>Homogeneidad de los grupos</i>	85
6.1.2 <i>Comparación obesos vs no-obesos</i>	87
6.1.3 <i>Estudio de la prevalencia de periodontitis</i>	91
6.1.4 <i>Población obesa y no-obesa dividida por diagnóstico de periodontitis</i>	92
6.1.5 <i>Estudio de probabilidad de periodontitis. Regresión logística binaria.</i>	94
6.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO E INFERENCIAL DE LA POBLACIÓN CON PERIODONTITIS	98

6.2.1 Homogeneidad de los grupos con periodontitis	98
6.2.2 Comparación obesos vs no-obesos con periodontitis	100
6.2.3 Correlaciones bivariadas en población con periodontitis.....	104
6.2.4 Regresión lineal multivariante	105
6.3 POBLACIÓN CON PERIODONTITIS DIVIDIDA POR GRADOS DE OBESIDAD Y POR COMORBILIDADES METABÓLICAS ASOCIADAS A LA OBESIDAD	108
6.3.1 Población con periodontitis dividida por grados de obesidad	108
6.3.2 Población con periodontitis dividida por síndrome metabólico	109
6.3.2.1 Comparación de la población obesa y no-obesa por SMet (Sí/No).....	109
6.3.2.2 Comparación de la población obesa y no-obesa por componentes del SMet..	110
6.3.3 Población con periodontitis dividida por resistencia a la insulina	113
2ª Parte Resultados: Estudio intervencionista	117
6.4 RESPUESTA AL TRATAMIENTO PERIODONTAL NO-QUIRÚRGICO	119
6.4.1 Respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico en obesos vs no-obesos	120
6.4.2 Respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico en obesos con dieta vs obesos sin dieta	126
6.4.3 Respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico en obesos con RI vs obesos sin RI	133
6.4.4 Correlaciones bivariadas y regresión lineal multivariante después del tratamiento periodontal no-quirúrgico.	138
7. DISCUSIÓN	143
7.1 ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD Y PERIODONTITIS	146
7.2 PERIODONTITIS EN LA POBLACIÓN OBESA.....	149
7.3 MECANISMOS DE ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD Y PERIODONTITIS	153
7.4 RESPUESTA AL TRATAMIENTO PERIODONTAL NO-QUIRÚRGICO EN LA POBLACIÓN OBESA.....	159
7.5 LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO	172
8. CONCLUSIONES	175
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	179

10. ANEXOS.....	215
10.1 Certificado del CEIC.....	217
10.2 Hoja de información al paciente.....	221
10.3 Consentimiento informado	225
10.4 Ficha del paciente.....	229
10.5 Parámetros bioquímicos	235
10.6 Dieta hipocalórica	239
10.7 Artículos JCR.....	243

Índice de figuras

Figura 1. Modelo etiopatogénico de la enfermedad periodontal	23
Figura 2. Diagrama de flujo de la muestra de pacientes a lo largo del estudio	66
Figura 3. Sonda periodontal <i>North Carolina</i> milimetrada PCP UNC-15	70
Figura 4. Centrífuga Jouan Br4i	71
Figura 5. Sistema Luminex 200	71
Figura 6. Protocolo del inmunoensayo MILLIPLEX [®] MAP mediante Luminex.....	72
Figura 7. Material utilizado en el tratamiento periodontal no-quirúrgico.....	76
Figura 8. Prevalencia de periodontitis.....	91
Figura 9. Grado de severidad de periodontitis	91
Figura 10. Parámetros periodontales de la población obesa y no-obesa con periodontitis.....	103
Figura 11. Parámetros periodontales de la población con periodontitis dividida por RI.	115
Figura 12. Porcentaje de cambio de los parámetros periodontales a los 3 meses del tratamiento periodontal no-quirúrgico en pacientes obesos y no-obesos.....	124
Figura 13. Porcentaje de cambio de los parámetros periodontales a los 3 meses del tratamiento periodontal no-quirúrgico en pacientes obesos con y sin tratamiento dietético	130
Figura 14. Modelo propuesto que relaciona la inflamación y la resistencia a la insulina con la obesidad y la periodontitis	158

Índice de tablas

Tabla 1. Grados de severidad de periodontitis propuesta por CDC/AAP.....	73
Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico (AHA/NHLBI).....	74
Tabla 3. Variables de perfil de la población total de obesos y no-obesos.	86
Tabla 4. Parámetros antropométricos de la población total de obesos y no-obesos	88
Tabla 5. Parámetros del metabolismo hidrocarbonado y lipídico de la población total de obesos y no-obesos	88
Tabla 6. Parámetros inflamatorios de la población total de obesos y no-obesos.....	89
Tabla 7. Parámetros periodontales de la población total de obesos y no-obesos.....	90
Tabla 8. Parámetros antropométricos y bioquímicos de la población total de obesos y no-obesos dividida por diagnóstico de periodontitis.	93
Tabla 9. Probabilidad de periodontitis según grupo (obeso/no-obeso).	94
Tabla 10. Probabilidad de periodontitis según grupo (obeso/no-obeso) ajustado por factores de confusión.....	95
Tabla 11. Probabilidad de periodontitis según edad, variables antropométricas y bioquímicas.....	96
Tabla 12. Variables de perfil de la población de obesos y no-obesos con periodontitis.	99
Tabla 13. Parámetros antropométricos de los pacientes obesos y no-obesos con periodontitis.....	100
Tabla 14. Parámetros metabólicos de los pacientes obesos y no-obesos con periodontitis.....	101
Tabla 15. Parámetros inflamatorios de los pacientes obesos y no-obesos con periodontitis.....	101
Tabla 16. Parámetros periodontales de los pacientes obesos y no-obesos con periodontitis.....	102
Tabla 17. Coeficientes de correlación significativos de las variables número de dientes con PS \geq 4 mm y porcentaje de sitios con PS 4-5 mm con las variables antropométricas y bioquímicas.....	104
Tabla 18. Modelo de regresión multivariante del número de dientes con PS \geq 4 mm.	105

Tabla 19. Modelo de regresión multivariante del porcentaje de sitios con PS 4-5 mm.	106
Tabla 20. Parámetros periodontales de la población con periodontitis dividida por grupos de IMC.....	108
Tabla 21. Parámetros periodontales de la población con periodontitis dividida por SMet.	110
Tabla 22. Parámetros periodontales de la población no-obesa y obesa con periodontitis según presencia de cada uno de los componentes del SMet.	112
Tabla 23. Parámetros periodontales de la población con periodontitis dividida por RI.	113
Tabla 24. Parámetros antropométricos de los pacientes obesos y no-obesos a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.....	120
Tabla 25. Parámetros del metabolismo hidrocarbonado y lipídico de los pacientes obesos y no-obesos a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.	121
Tabla 26. Parámetros inflamatorios de los pacientes obesos y no-obesos a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.	122
Tabla 27. Parámetros periodontales de los pacientes obesos y no-obesos a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.	123
Tabla 28. Parámetros antropométricos de los pacientes obesos con y sin tratamiento dietético a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.	126
Tabla 29. Parámetros del metabolismo hidrocarbonado y lipídico de los pacientes obesos con y sin tratamiento dietético a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.....	127
Tabla 30. Parámetros inflamatorios de los pacientes obesos con y sin tratamiento dietético a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.	128
Tabla 31. Parámetros periodontales de los pacientes obesos con y sin tratamiento dietético a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.	129
Tabla 32. Parámetros antropométricos de los pacientes obesos con y sin RI a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.	133
Tabla 33. Parámetros del metabolismo hidrocarbonado y lipídico de los pacientes obesos con y sin RI a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.....	134

Tabla 34. Parámetros inflamatorios de los pacientes obesos con y sin RI a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.	135
Tabla 35. Parámetros periodontales de los pacientes obesos con y sin RI a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.	136
Tabla 36. Coeficientes de correlación significativos de variables periodontales con variables antropométricas y bioquímicas después del tratamiento periodontal.	138
Tabla 37. Modelo de regresión multivariante de la PS después del tratamiento periodontal no-quirúrgico como variable dependiente.	139
Tabla 38. Modelo de regresión multivariante de PIC después del tratamiento periodontal no-quirúrgico como variable dependiente.	140
Tabla 39. Modelo de regresión multivariante del número de dientes con PS ≥ 4 mm después del tratamiento periodontal no-quirúrgico como variable dependiente.	140
Tabla 40. Modelo de regresión multivariante del porcentaje de sitios con PS 4-5 mm después del tratamiento periodontal no-quirúrgico como variable dependiente.	141

Abreviaturas y siglas

A1c: hemoglobina glicosilada
AAP: Asociación Americana de Periodontología
ADA: Asociación Americana de Diabetes
AGEs: productos finales de glicación avanzada
C3: fracción C3 del sistema del complemento
CC: circunferencia de cintura
CDC: *Centres for Disease Control and prevention*- centros de control y prevención de enfermedades
CEIC: comité ético de investigación clínica
c-HDL: colesterol HDL
c-LDL: colesterol LDL
CT: colesterol total
Fc- γ RIIA: receptor Fc gamma IIA
FTC- β 1: factor β 1 transformador de crecimiento
GLUT-4: proteínas transportadoras de glucosa
ICC: índice cintura-cadera
ICT: índice cintura-talla
IHO: instrucciones de higiene oral
IL-1 β : interleuquina-1 beta
IL-6: interleuquina-6
IMC: índice de masa corporal
LPS: lipopolisacáridos
MPMs: metaloproteinasas de la matriz
OMS: Organización Mundial de la Salud
PAI-1: inhibidor del activador tisular del plasminógeno
PCR: proteína C-reactiva
PCRus: proteína C-reactiva ultrasensible
PGE2: prostaglandina E2
PIC: pérdida de inserción clínica
PMN: leucocitos polimorfonucleares
PS: profundidad de sondaje
RANKL: receptor activador del factor N κ - β ligando
RAR: raspado y alisado radicular
RBP4: proteína fijadora de retinol-4
RI: resistencia a la insulina
RM: resonancia magnética
ROS: especies reactivas de oxígeno
SMet: síndrome metabólico
TA: tensión arterial

TAD: tensión arterial diastólica

TAS: tensión arterial sistólica

TC: tomografía computarizada

TG: triglicéridos

TLRs: receptores "toll-like"

TNF α : factor de necrosis tumoral-alfa

VLCD: *very low calorie diet* – Dietas de muy bajo contenido calórico

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica que supone un problema de salud pública de la sociedad actual y se considera como una auténtica pandemia del siglo XXI (1). La obesidad cursa con un estado inflamatorio subclínico que predispone al desarrollo de enfermedades crónicas como la enfermedad cardiovascular y la diabetes, a través de su efecto sobre las respuestas metabólica, inflamatoria e inmunológica (2,3), aumentando también la susceptibilidad a ciertas enfermedades orales como la enfermedad periodontal (4).

La enfermedad periodontal es una enfermedad inflamatoria y destructiva de los tejidos de soporte de los dientes resultante de la interacción entre un biofilm microbiano y la respuesta inmune-inflamatoria desmesurada del hospedador (5). La enfermedad periodontal, por su naturaleza de inflamación crónica, ha sido relacionada con múltiples enfermedades sistémicas (6).

La asociación entre obesidad y periodontitis es una de las cuestiones más recientes de investigación en medicina periodontal y ha sido establecida por varias revisiones sistemáticas (1,4,7,8) de múltiples estudios epidemiológicos por todo el mundo. Esta asociación ha sido principalmente determinada debido al efecto de las citoquinas y hormonas derivadas del tejido adiposo que pueden inducir una mayor respuesta inflamatoria en la periodontitis (9). Asimismo, se ha sugerido que ciertas condiciones sistémicas asociadas a la obesidad, como el síndrome metabólico (SMet), la dislipidemia aterogénica y la resistencia a la insulina (RI), podrían influir en la relación entre obesidad y enfermedad periodontal (10). Sin embargo, el mecanismo biológico exacto de cómo la obesidad afecta al periodonto, todavía no se ha establecido.

La respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico en la población obesa ha sido escasamente estudiada y los resultados son contradictorios. Algunos estudios (11–16) han observado que los pacientes obesos responden de igual modo que el resto de la población al tratamiento periodontal; mientras que, otros estudios (17–19) han observado una peor respuesta al tratamiento periodontal en individuos obesos en comparación con individuos no-obesos, llegando a la conclusión de que la obesidad tiene un efecto negativo en la respuesta al tratamiento no-quirúrgico de la periodontitis.

Por lo tanto, nos hemos propuesto comprobar si efectivamente existe una asociación entre obesidad y enfermedad periodontal, así como, estudiar la manifestación clínica de la periodontitis en el colectivo de individuos obesos y determinar qué proceso biológico puede influir como mecanismo de asociación entre ambas enfermedades.

Asimismo, nos planteamos evaluar la respuesta de los pacientes obesos al tratamiento periodontal no-quirúrgico y el posible efecto beneficioso de una pérdida de peso en la respuesta al tratamiento periodontal.

2. REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1 OBESIDAD

2.1.1 *Concepto y métodos de evaluación de la obesidad*

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica de origen multifactorial caracterizada por un excesivo depósito de grasa en el tejido adiposo (20) que se desarrolla debido a un desequilibrio crónico entre la ingesta y el gasto energético, modificado por circunstancias genéticas y ambientales (21).

La definición clásica de obesidad se basa en el índice de masa corporal (IMC), el cual se obtiene dividiendo el peso corporal en kilogramos entre la altura en metros al cuadrado (kg/m^2). El rango normal de IMC en adultos (18-60 años) es de 19,0-24,9 kg/m^2 , el sobrepeso se define con un IMC entre 25,0-29,9 kg/m^2 y la obesidad es definida con un $\text{IMC} \geq 30,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ (22); excepto en zonas asiáticas, en donde se han determinado nuevos criterios estableciéndose sobrepeso a partir de un $\text{IMC} \geq 23 \text{ kg}/\text{m}^2$, debido a que se han visto complicaciones relacionadas con la obesidad a IMC más bajos (23). Según el IMC, se distinguen distintos grados de obesidad: grado I (IMC 30,0-34,9 kg/m^2), grado II (IMC 35,0-39,9 kg/m^2), grado III o mórbida (IMC 40,0-49,9 kg/m^2) y grado IV o extrema ($\text{IMC} \geq 50 \text{ kg}/\text{m}^2$) (24).

El IMC es un importante indicador de riesgo de enfermedades relacionadas con la obesidad en un amplio rango de la población. Sin embargo, las personas más mayores, para el mismo IMC, tienden a tener una mayor composición grasa, y por lo tanto la evaluación del riesgo mediante el IMC es menos exacta a ciertas edades (sobre los 65 años) (25). Además, el IMC es un indicador de la adiposidad total, pero no evalúa la distribución de la masa corporal, por lo que habitualmente se recurre a otros parámetros de medición de la obesidad como la circunferencia de cintura (CC) y el índice cintura/cadera (ICC) (26). Valores de $\text{CC} \geq 102 \text{ cm}$ en hombres y $\geq 88 \text{ cm}$ en mujeres (27), y valores de $\text{ICC} > 0,9$ en mujeres y $> 1,0$ en hombres (28) indican obesidad abdominal asociada a un incremento de riesgo de morbilidad. Estas mediciones antropométricas muestran una estrecha relación con la cantidad de tejido adiposo visceral, el cual se ha demostrado que es metabólicamente más activo y secreta mayores cantidades de citoquinas y hormonas que el tejido adiposo subcutáneo (25,29). La obesidad abdominal o visceral se considera como la más potente fuerza motriz de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 y del SMet (30). Sin embargo, la

medición de CC, siendo la herramienta más utilizada para evaluar la obesidad abdominal, pierde su poder predictivo de riesgo de morbilidad asociado a la obesidad a partir de $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$, siendo su aplicación únicamente útil en aquellos pacientes con IMC entre 25,0-34,9 kg/m^2 (22).

También se ha empleado el índice cintura/talla (ICT) que representa el cociente entre la CC y la talla del sujeto, ambas medidas en centímetros. El ICT ha mostrado en distintos estudios un mejor poder predictivo de riesgo cardiovascular y de mortalidad asociado a la adiposidad abdominal en comparación con el IMC y el ICC, concluyendo que puede mejorar la capacidad predictiva de la CC (31).

Existen otras herramientas diagnósticas para evaluar la adiposidad corporal, como la medición de la grasa subcutánea mediante pliegues de la piel por medio de una pinza o ultrasonidos, análisis de impedancia bioeléctrica, densitometría o procedimientos de formación de imágenes (TC, RM). Sin embargo, la mayoría de estos procedimientos no están disponibles en la práctica clínica, y no añaden información sustancial para la evaluación del riesgo de morbilidad en un individuo más allá del IMC y la CC (25).

2.1.2 *Epidemiología de la obesidad*

La obesidad se considera como una auténtica pandemia del siglo XXI y es una fuente considerable de preocupación dado su potencial sobre la morbilidad, la mortalidad y el gasto sanitario (1). Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre 1980 y 2014, la prevalencia mundial de obesidad se ha duplicado. La obesidad y el sobrepeso, antes considerados característicos de las sociedades opulentas, están aumentando ahora en los países de ingresos bajos y medianos, sobre todo en las zonas urbanas. En 2014, la OMS determinó que alrededor del 39% de adultos a partir de los 18 años tenían sobrepeso y alrededor del 13% eran obesos (32). El sobrepeso y la obesidad se asocian con más muertes que el bajo peso (33). En Estados Unidos el 69,6% tiene sobrepeso y cerca del 35% de la población adulta es obesa. En Europa el sobrepeso es más frecuente en varones y la obesidad en mujeres. La prevalencia de sobrepeso es del 61,6% (58,5% en mujeres y el 65% en varones) y la prevalencia de obesidad es del 24,7% (26,6% en mujeres y el 22,7% en varones) (34).

En España, según datos del Estudio Nutricional de la Población Española adulta (25-64 años) de 2014-2015, la prevalencia de sobrepeso es del 39,3%, de obesidad general del 21,6% y de obesidad abdominal determinada mediante CC \geq 102 cm en hombres y CC \geq 88 cm en mujeres del 33,4%, siendo mayor entre las mujeres y aumentando con la edad al igual que la obesidad general (33). En la Comunidad Valenciana, se recoge una tasa de sobrepeso del 38,14%, obesidad del 25,98%, y obesidad abdominal del 36,8% (35).

En cuanto al coste económico de la obesidad, algunos autores han estimado que su coste directo en los países desarrollados puede representar alrededor del 5% del gasto sanitario (25), a lo que habría que añadir los costes derivados del consumo de productos de adelgazamiento, consultas médicas y enfermedades concomitantes.

La comparación con datos precedentes plantea un aumento importante de la sobrecarga ponderal, esperándose un mayor incremento en el futuro debido al consumo aumentado de dietas altas en calorías y a un estilo de vida sedentario. Este aumento del sobrepeso y la obesidad permite proyectar un potencial incremento continuo de la morbilidad en las próximas décadas (33).

2.1.3 Fisiopatología de la obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial, resultante de la interacción de causas ambientales con el genotipo individual. Aunque existe un componente genético de predisposición, los tres factores que contribuyen principalmente a la etiología de la obesidad son los factores metabólicos, la dieta y la inactividad física (23).

Entre los diferentes mecanismos que causan la obesidad, la epigenética, en especial los cambios en la metilación del ADN y en la acetilación de histonas, ha surgido recientemente como un factor determinante e importante en la obesidad. Además, distintas situaciones fisiopatológicas que acompañan normalmente a la obesidad son capaces de alterar los patrones de metilación del ADN. Este es el caso del aumento de la inflamación, el estrés oxidativo y la hipoxia que se produce en el tejido adiposo del individuo obeso (36).

El aumento de grasa en el tejido adiposo genera obesidad y diferentes cambios metabólicos y hormonales. El tejido adiposo blanco se “expande” para acomodar el almacenaje del exceso de grasa a acumular y en el momento que llega al límite de su expansibilidad, los ácidos grasos libres a almacenar acaban depositándose en otros órganos específicos (por ejemplo, músculo estriado, hígado) causando *lipotoxicidad* (37). Los ácidos grasos libres se depositan como almacén de energía en forma de triglicéridos o se oxidan en el interior de las mitocondrias para liberar esa energía calórica. Los ácidos grasos libres dificultan el metabolismo intrahepático de la insulina, disminuyendo su aclaramiento hepático y causando hiperinsulinemia sistémica y RI. La RI es la principal consecuencia fisiopatológica y mediadora de las características del estado lipotóxico (30). Por otro lado, la generación excesiva de radicales libres de oxígeno reactivo (ROS) y por tanto la oxidación de las proteínas clave, provocan la disfunción mitocondrial (30). El estrés oxidativo desencadenado por ROS e intermediarios del nitrógeno que se generan durante el proceso inflamatorio, así como en la respuesta inmune frente a agentes externos como bacterias, también juega un papel importante en la fisiopatología de la obesidad (30).

La expansión del tejido adiposo blanco estimula el desarrollo de inflamación con liberación excesiva al torrente sanguíneo de citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral- α (TNF α), interleuquina-6 (IL-6)) y adipoquinas (leptina, adiponectina y resistina) estableciéndose un estado de inflamación crónico y subclínico en la patogénesis de la obesidad (30).

Los cambios en la producción de adipoquinas por parte del tejido adiposo son un factor clave en el desarrollo de alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad, sobre todo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (38).

2.1.4 Comorbilidades asociadas a la obesidad. Consecuencias en la salud.

La obesidad es una enfermedad crónica que predispone a una variedad de comorbilidades y complicaciones que afectan a la salud general, siendo en sí misma un factor de riesgo implicado en el desarrollo y progresión de diversas enfermedades (25).

El creciente conocimiento sobre el papel activo de las células grasas en la inflamación y el sistema inmune ha etiquetado a la obesidad como una enfermedad

crónica caracterizada por un estado de inflamación de bajo grado con efectos adversos directos en la salud (7).

Además de las enfermedades endocrinometabólicas (hipertensión arterial, dislipidemia, RI, diabetes mellitus tipo 2, SMet y enfermedades cardiovasculares), favorece o agrava la presencia de asma, Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño (SAOS), patología osteoarticular, enfermedad de la vesícula biliar, hígado graso no-alcohólico e incluso algunos cánceres (colon, mama, útero y próstata, entre otros) (7). Del mismo modo, en base a la hipótesis de que la inflamación sistémica crónica asociada a la obesidad puede afectar a la susceptibilidad de enfermedades infecciosas crónicas, se ha asociado con periodontitis, (7) siendo capaz de influir en el inicio y progresión de la enfermedad periodontal (1).

Algunas condiciones sistémicas asociadas a la obesidad, como el SMet, la RI y la dislipidemia aterogénica, son capaces de influir en la relación entre obesidad y periodontitis (10).

Síndrome metabólico

El SMet fue descrito por primera vez por Reaven en 1988 quien hipotetizó que la RI y la hiperinsulinemia compensatoria pueden condicionar diversos trastornos metabólicos y potenciar el desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular (39). En las últimas décadas, el SMet ha sido definido por diversas sociedades médicas: la OMS, el *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI)*, el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)*, la *International Diabetes Federation (IDF)* y el Grupo Europeo de Estudio de Resistencia a la Insulina (GEIR) (40). Existen pequeñas diferencias entre las definiciones, pero todas ellas abarcan los componentes esenciales que caracterizan dicho síndrome como son obesidad, hipertensión, hiperglucemia y dislipidemia (elevados triglicéridos y reducidos niveles de colesterol-HDL). Han existido siempre dos protagonistas destacados en el SMet: la obesidad y la RI. Se ha establecido que la RI desempeña un papel clave en la fisiopatología del SMet y se ha considerado que podría actuar como enlace común entre los componentes del síndrome (41). La definición más utilizada ha sido la establecida por NCEP-ATPIII (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) (42), la cual ha sido modificada y actualizada por el

AHA/NHLBI (*American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute*) (27,43). El diagnóstico de dicho síndrome se establece cuando se determinan al menos tres de las cinco características que lo definen: obesidad abdominal (CC \geq 102 cm en hombres, \geq 88 cm en mujeres); triglicéridos \geq 150 mg/dl o en tratamiento para reducir los niveles de triglicéridos; colesterol-HDL $<$ 40 mg/dl en hombres, $<$ 50 mg/dl en mujeres o en tratamiento para aumentar los niveles de colesterol-HDL; presión arterial sistólica \geq 130 mmHg, presión arterial diastólica \geq 85 mmHg o en tratamiento con antihipertensivos; glucosa en ayunas \geq 100 mg/dl o en tratamiento para reducir niveles de glucosa (27,43). A pesar de que la RI se considera uno de los protagonistas del SMet no se incluye su presencia en la definición de diagnóstico de dicho síndrome. Con frecuencia la obesidad se asocia a un perfil lipídico aterogénico el cual es criterio de SMet y suele estar estrechamente asociado con la presencia de RI (44), caracterizado por niveles bajos de colesterol-HDL y la elevación de los niveles de triglicéridos. Junto a estas dos alteraciones lipídicas que definen la dislipidemia aterogénica, se produce un aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y portadoras de apolipoproteína B y habitualmente un aumento moderado de las concentraciones de colesterol-LDL, con predominio de partículas LDL pequeñas y densas (45).

Resistencia a la insulina

La RI es una alteración metabólica en la que la insulina no es capaz de provocar una respuesta normal en las células grasas, musculares y hepáticas dando lugar a una inadecuada captación tisular de la glucosa (46).

Una cuestión que permanece sin resolver es cuál es el origen de la RI. Se ha establecido que el estado inflamatorio de la obesidad induce RI debido a la elevación de citoquinas proinflamatorias (TNF α e IL-6). Se ha determinado que ambas citoquinas perjudican la señalización intracelular de la insulina desencadenando RI (47). Del mismo modo, el estrés oxidativo también puede desencadenar RI por alteración de las señales intracelulares. Una reducción de las defensas antioxidantes intracelulares (tales como α - y β -caroteno) pueden desencadenar RI, incluso antes de que se produzca una elevación de citoquinas proinflamatorias (41). Y algunos investigadores, sugieren que el factor clave es el exceso de lipólisis del tejido visceral adiposo que acompaña a la obesidad abdominal, con la consiguiente liberación de una mayor cantidad de ácidos

grasos libres a la circulación sistémica llegando hasta el músculo esquelético y el hígado donde ejercerán acciones que promueven la RI (48).

La RI se considera como un proceso inflamatorio, crónico y lento, de carácter subclínico. Los mecanismos inflamatorios y de estrés oxidativo están activados en cada órgano dependiente de insulina, causando una resistencia local. La inflamación aumenta inicialmente en el tejido adiposo, y como resultado, se produce una secreción de ácidos grasos libres y citoquinas, las cuales tienen efecto endocrino, disminuyendo la sensibilidad a la insulina a nivel hepático y muscular (49).

La RI en el músculo esquelético y en el hígado inhibe la actividad del transporte de glucosa estimulado por la insulina, disminuyendo la contribución de la glucosa al metabolismo y a la producción de energía, y llevando a un aumento en la secreción pancreática de insulina y por consiguiente a la hiperinsulinemia (48). Como consecuencia, incrementan los niveles de insulina en sangre, disminuyendo sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes intracelulares (41).

Además, el estado hiperglucémico severo y crónico consecuente de la RI produce la glicación de las proteínas tisulares, lípidos o ácidos nucleicos, dando lugar a la generación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) (50), los cuales ejercen efectos sistémicos perjudiciales, promoviendo un estado hiperinflamatorio crónico y estrés oxidativo (51).

La RI y la consecuente hiperinsulinemia han sido consideradas cuestiones clave en el desarrollo del SMet debido a las conexiones entre la RI y algunos de los componentes de este síndrome. La RI provoca alteraciones en la tolerancia a la glucosa, creando una predisposición hacia la diabetes mellitus y la dislipidemia (48). La RI se asocia estrechamente con las alteraciones del perfil lipídico, del metabolismo de la glucosa y con el estado proinflamatorio (49).

2.1.5 *Tratamiento de la obesidad*

El tratamiento de la obesidad incluye desde cambios en conductas de hábitos, como dejar de fumar y practicar ejercicio físico, hasta terapias dietéticas, tratamientos farmacológicos y operaciones quirúrgicas.

Las terapias para la reducción de peso se recomiendan a pacientes con sobrepeso y obesidad. Existen diferentes tipos de dietas en el tratamiento de la obesidad, sin embargo, el manejo tradicional y el habitualmente recomendado en la mayoría de las guías clínicas ha sido el de una dieta hipocalórica equilibrada. Las dietas hipocalóricas equilibradas de 1000-1200 kcal/día en mujeres y de 1200-1600 kcal/día en hombres, son efectivas y suponen un déficit diario de 500-1.000 kcal/día respecto al gasto energético total del individuo. Las dietas hipocalóricas se basan en una disminución del aporte de grasa y calorías y en un aumento de la cantidad de proteínas (52). Con las dietas hipocalóricas se consigue una pérdida del 8% del peso inicial al cabo de 3-12 meses, con disminución demostrada de la grasa abdominal (53). Una pérdida de peso del 10% alcanzada en un periodo de 6 meses se considera óptima y la tasa de pérdida de peso no debería de ser mayor a 0,5-1 Kg a la semana (53).

Recientemente, se está tratando la obesidad con una mayor restricción energética con las llamadas dietas de ayuno modificado o dietas de muy bajo contenido calórico (VLCD, very low calorie diet). Las VLCD aportan menos de 800-1.200 kcal/día mediante preparados comerciales, bien en forma de polvo que se reconstituye con agua hasta adquirir textura de batido o bien en forma de barritas. Las fórmulas comerciales cubren las necesidades diarias de micronutrientes con alto contenido en proteína, bajo contenido en grasa y relativamente bajo en carbohidratos, con el fin de prevenir la pérdida de masa magra, y cierta cantidad de fibra para inducir saciedad y evitar el estreñimiento (54). Las VLCD son dietas que reemplazan la dieta total y tienen entre 400-800 kcal/día y debe ir acompañada de una ingesta de agua de al menos 2 litros al día. Están indicadas en pacientes con un IMC superior a 30 kg/m², que hayan fracasado en intentos previos de pérdida de peso con dietas hipocalóricas, en casos en que se precise una pérdida de peso rápida previa a una cirugía o en pacientes con IMC > 27 kg/m² que presenten comorbilidades asociadas. Se recomienda utilizarlas como dieta única durante un periodo de tiempo entre 8-16 semanas, en función del grado de obesidad del paciente, seguida después de este tiempo con una dieta mixta hipocalórica (alimentos tradicionales y preparado comercial en una de las comidas) durante 12 semanas de transición a la alimentación normal. El 90% de los pacientes tratados con VLCD pierden el 10% del peso inicial y el ritmo de pérdida suele estar entre

1,5-2 kg/semana en mujeres y 2-2,5 kg/semana en varones. El ritmo de adelgazamiento es mayor en las primeras 4-6 semanas, ralentizándose en las semanas siguientes (54). Las VLCD son un método eficaz para perder peso en un corto periodo de tiempo, sin complicaciones relevantes en pacientes bien seleccionados y con una supervisión médica adecuada.

Una vez alcanzado el objetivo de pérdida de peso, los pacientes deben mantener ese peso alcanzado mediante cambios dietéticos y ejercicio físico. Se recomienda un ejercicio frecuente, continuado, de duración media (superior a 30 minutos diarios) de actividad física moderada (caminar rápidamente, nadar, bicicleta estática) para evitar la recuperación del peso perdido (55).

Si con cambios en el estilo de vida y terapias dietéticas no se consigue perder peso en 6 meses, se debe considerar el tratamiento farmacológico. Los fármacos actualmente empleados para el tratamiento de la obesidad en los últimos años (Orlistat y Rimonabant) o más recientemente (Lorcaserina, Fentermina/Topiramato, Naltrexona/Bupropion y Liraglutida) han demostrado su eficacia en la reducción de peso (52). La Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) y la *Endocrine Society* establecen que el tratamiento farmacológico de la obesidad no debe utilizarse como terapia aislada, sino de forma complementaria a las terapias básicas de plan de alimentación, actividad física y cambios en el estilo de vida; y su indicación está limitada a pacientes con IMC > 30 kg/m², o > 27 kg/m² asociado a otras comorbilidades (56).

En España actualmente disponemos de dos fármacos con indicación en ficha técnica para el tratamiento de la obesidad, el orlistat (Xenical®), el cual actúa a nivel periférico disminuyendo la absorción de las grasas mediante la inhibición de lipasas en el tracto gastrointestinal (56) y la liraglutida (Saxenda®), que estimula la liberación de insulina por el páncreas y disminuye los niveles de glucosa en sangre, favoreciendo de este modo la pérdida de peso.

En pacientes con obesidad mórbida o severa (IMC \geq 40 kg/m²) o con IMC \geq 35 kg/m² con comorbilidades asociadas, está indicada la cirugía bariátrica como una de las principales opciones terapéuticas, ya que es improbable que logren disminuir su peso significativamente y a largo plazo con medidas higiénico-dietéticas y fármacos exclusivamente. El tratamiento quirúrgico proporciona una pérdida de peso que se

sostiene significativamente durante más de 5 años en la mayoría de los pacientes. Las dos intervenciones que se realizan rutinariamente son: las que restringen el volumen gástrico (gastroplastia con bandas, banda gástrica ajustable laparoscópica, gastrectomía tubular) y las que, además de limitar la ingesta de alimentos, también alteran la digestión y la absorción (by-pass gástrico de Roux-en-Y). La cirugía más realizada es el by-pass gástrico (46,6%), seguida de la gastrectomía vertical (27,8%), banda ajustable (17,8%) y derivación biliopancreática con cruce duodenal (2,2%) (57). El by-pass gástrico asocia un mecanismo restrictivo a un cierto grado de malabsorción. En la mayoría de los casos se consigue una reducción del 60-70% del exceso de peso. La mayor parte de las patologías asociadas a la obesidad mejoran o incluso desaparecen tras la cirugía bariátrica. Después de la cirugía bariátrica, el paciente debe modificar sus hábitos de alimentación, permitiendo una adecuada pérdida de peso y un mantenimiento del peso perdido minimizando el riesgo de deficiencias nutricionales. Las deficiencias de vitaminas son relativamente comunes, especialmente para la vitamina B12 y el hierro, y requieren una estrecha vigilancia. En la actualidad esta técnica se suele realizar mediante abordaje laparoscópico y las complicaciones son escasas (58).

2.2 ENFERMEDAD PERIODONTAL

2.2.1 *Definición y clasificación de la Enfermedad Periodontal*

El término de Enfermedad Periodontal abarca distintos cuadros clínicos y de manera genérica se trata de enfermedades infecciosas inflamatorias que afectan a los tejidos de revestimiento y de soporte de los dientes, – el periodonto –, compuesto por la encía, ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar (6). La destrucción crónica de estos tejidos de soporte lleva a la pérdida de los dientes (29).

Las dos formas más comunes de enfermedad periodontal según el grado de evolución son la gingivitis y la periodontitis. La gingivitis es una reacción inflamatoria reversible inducida por las bacterias patógenas residentes en la placa dental que se forma en las superficies de los dientes. La inflamación se circunscribe solamente a la encía dando lugar a un agrandamiento y enrojecimiento de la misma con sangrado espontáneo o al cepillado. La periodontitis resulta en una pérdida apical de la inserción epitelial junto con los tejidos duros y blandos periodontales (6). A diferencia de la gingivitis, la cual se resuelve eliminando los factores etiológicos locales, la periodontitis es irreversible. Se caracteriza por una pérdida estructural del aparato de inserción, producida por bacterias periodontopatógenas necesarias pero no suficientes para que se produzca la enfermedad, siendo necesaria la presencia de un hospedador susceptible (59). Además del enrojecimiento y sangrado, podemos encontrar supuración, retracción de la encía y movilidad de los dientes en estadios más avanzados. Desde el punto de vista histológico, se localiza el epitelio de unión en una posición apical a la línea amelocementaria, una pérdida de fibras colágenas y un infiltrado celular inflamatorio en tejido conectivo, que lleva clínicamente a la formación de bolsas periodontales (59). La evolución natural de la periodontitis lleva a la pérdida del diente por la destrucción de su tejido de soporte. Desde un punto de vista pronóstico, en ausencia de tratamiento, la gingivitis podría progresar a periodontitis, no obstante, en algunas zonas o individuos, puede que la gingivitis nunca progrese a periodontitis. La periodontitis depende de la respuesta inmunológica del hospedador a los patógenos periodontales (50).

El diagnóstico de la enfermedad periodontal se basa en la inspección clínica, el sondaje y la radiología. La gingivitis quedará determinada por la inspección clínica, mediante la cual se confirma el enrojecimiento y sangrado de la encía. En el caso de la

periodontitis, es necesario realizar un sondaje que determina la cantidad de pérdida de inserción alrededor del diente y la obtención de radiografías que confirman la cantidad y patrón de pérdida de hueso alveolar.

La clasificación de las enfermedades periodontales ha ido evolucionando a lo largo del tiempo. A través del *World Workshop* de 1989 organizado por la Academia Americana de Periodoncia (AAP), se denominó “Periodontitis del adulto” a aquella enfermedad periodontal que se presentaba a partir de los 35 años, con una tasa de progresión lenta y una reabsorción ósea predominantemente horizontal, y no es hasta el *World Workshop* de 1999 (AAP) que se sustituye por el nombre de “Periodontitis crónica” (59). Actualmente se utiliza esta clasificación de la AAP de 1999 (60). Esta clasificación añadió una sección de enfermedades gingivales, eliminó cualquier dato referido a la edad y a la progresión de la enfermedad e incluyó características referentes a la extensión y la severidad de la enfermedad. Es una clasificación bastante extensa, pero únicamente destacaremos los dos cuadros clínicos de periodontitis más frecuentes. “Periodontitis crónica” (previamente llamada “periodontitis del adulto”) que hace referencia a los casos en los que existe una destrucción lenta y progresiva de los tejidos periodontales; y la “Periodontitis agresiva” (previamente llamada “periodontitis de inicio precoz”), que se desarrolla normalmente en adultos jóvenes y se caracteriza por una destrucción rápida con signos mínimos de inflamación gingival (60). La periodontitis crónica se asocia con un elevado número de *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tanarella forsythia*, detectadas en la microbiota subgingival; mientras que el patógeno clave de la periodontitis agresiva es *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (29). Estas dos entidades clínicas complementan el nombre con “leve”, “moderada” o “severa” dependiendo de los milímetros de pérdida de inserción clínica y “localizada” o “generalizada” en función de la extensión de la afectación. Se tratará de periodontitis leve cuando la pérdida de inserción sea de 1-2 mm, moderada de 3-4 mm y avanzada cuando sea ≥ 5 mm. Se hablará de periodontitis localizada cuando las zonas afectadas sean $\leq 30\%$ de las localizaciones, y de generalizada cuando sea $> 30\%$ (60). La periodontitis crónica es la forma más frecuente de periodontitis y es la que nosotros diagnosticamos y tratamos en la población de este estudio.

2.2.2 *Epidemiología de la Enfermedad Periodontal*

La periodontitis está entre las diez enfermedades crónicas más prevalentes que afectan a la población mundial y es considerada como problema de salud pública (61), siendo la sexta enfermedad más común a nivel mundial (62). La prevalencia mundial de periodontitis oscila entre el 20% y el 50% en la población general (7), afectando entre el 45% y el 50% de los adultos en su forma leve y solo el 9-11% de la población adulta mundial presenta formas severas (63). Se ha observado en múltiples estudios que las formas severas de periodontitis afectan a una minoría de la población en los países industrializados y que aumenta con el envejecimiento, alcanzando su pico a los 50-60 años de edad (64).

En Europa, la prevalencia de bolsas periodontales moderadas de 3,5-5,5 mm es del 13% y del 54% respectivamente en el rango de 35-44 años de edad, con ligeras diferencias entre el este (45%) y el oeste de Europa (36%) (65).

De acuerdo con la última Encuesta de Salud Oral en España (año 2015) (66), el porcentaje de sujetos sin ningún signo de enfermedad periodontal es únicamente del 19% en los adultos jóvenes (35-44 años) y del 11% en los adultos mayores (65-74 años). El porcentaje de individuos con calculo (sin bolsas periodontales) es del 41% en la cohorte de 35-44 años de edad y del 36% en los adultos de 65-74 años. Y la prevalencia de bolsas periodontales de 4-5 mm es de 19% y 27%, y de bolsas profundas (≥ 6 mm) de 6% y de 10%, en las cohortes de 35-44 y 65-74 años de edad, respectivamente (66).

La prevalencia de bolsas periodontales (ya sean moderadas o severas), ha empeorado ligeramente respecto a los datos de la Encuesta de Salud Oral en España del año 2010 (67). En el grupo de 35-44 años de 16% en 2010 a 24% en 2015 y en el grupo de 65-74 años de 29% en 2010 a 37% en 2015 (66). Por lo que, los esfuerzos en higiene oral, diagnóstico, prevención y tratamiento precoz de las enfermedades periodontales, deben reforzarse por parte del odontólogo general y prestar especial atención a la población con patologías sistémicas ya que éstas pueden agravar los problemas periodontales ya existentes.

2.2.3 Etiopatogenia de la periodontitis

La periodontitis es una enfermedad infecciosa inflamatoria crónica multifactorial desencadenada por el biofilm de la placa dental y perpetuada por una desmesurada respuesta inmune-inflamatoria del hospedador (41). La presencia subgingival de biofilms desencadena la activación del sistema inmune del hospedador, primariamente con objetivos protectores, pero que a la larga lleva a la destrucción de los tejidos periodontales, inducida mediante la síntesis y liberación de citoquinas, mediadores proinflamatorios y metaloproteinasas de la matriz (MPMs). La progresión y severidad de la destrucción periodontal depende del desequilibrio entre la carga microbiana de la bolsa periodontal y los mecanismos locales y sistémicos de la respuesta inmune del hospedador (68).

En salud periodontal existe una simbiosis entre un biofilm asociado a la salud y una respuesta inmune-inflamatoria proporcionada por el hospedador. La periodontitis se desarrolla tras la aparición de una disbiosis en individuos susceptibles, que se asocia con la desregulación de la respuesta inmune-inflamatoria y que conduce a daño del tejido conectivo y pérdida de hueso alveolar mediado por el hospedador (69,70).

En la etiopatogenia de la periodontitis juegan un papel importante los microorganismos, los factores ambientales y el sistema inmunitario susceptible del hospedador (65). La periodontitis se desarrolla debido a un incremento cuantitativo específico microbiológico o al sobrecrecimiento de especies patógenas por encima del umbral específico, y/o por la reducción de la respuesta inmune del hospedador, a través de causas genéticas o ambientales (59).

2.2.3.1 Etiología infecciosa. Bacterias periodontopatógenas

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria de naturaleza infecciosa cuyo factor etiológico es un grupo de bacterias, predominantemente Gram negativas, anaerobias o microaerófilas que colonizan el área subgingival (68). En la cavidad oral existen multitud de especies bacterianas y sólo algunas de ellas o más bien combinaciones de determinadas especies ("clusters"), son las que ejercen su poder patógeno. Estos complejos bacterianos o "clusters" fueron estudiados por Socransky en 1998 identificando varios grupos, de los cuales el grupo rojo (*Tannerella forshytia*, *Porphyromonas gingivalis* y *Treponema denticola*) se asociaba a condiciones clínicas con

mayor sangrado y profundidad de bolsa (71). En el *World Workshop* de 1996 (AAP), se concluyó que la mayoría de las periodontitis estaban asociadas a tres bacterias: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Bacteroides forsythus*, recientemente llamada *Tannerella forsythia* (68,72).

Las comunidades bacterianas se adhieren a superficies orgánicas e inorgánicas en un medio ambiente acuático, embebidas en una matriz o glicocálix constituyendo lo que se conoce como “biofilm bacteriano”. Los microorganismos en el biofilm dental se comunican entre sí permitiendo el intercambio de metabolitos, señales y una serie de interacciones, que pueden ser sinérgicas o antagónicas (70). Esta estructura confiere resistencia frente a antibióticos, antisépticos y los mecanismos de defensa del hospedador (73).

En el microbioma oral existe coasociación de diferentes microorganismos generándose, de esta manera, consorcios de especies bacterianas en los que actúan de manera mutuamente beneficiosa (69). Cambios en las condiciones locales pueden afectar las interacciones microbianas dentro de estas comunidades orales y determinar, en parte, si la relación entre el microbioma oral y el hospedador es beneficiosa (simbiótica) o potencialmente perjudicial (disbiótica), aumentando así el riesgo de enfermedades orales como la enfermedad periodontal (74).

No obstante, aunque dichas bacterias son esenciales para el inicio y perpetuación de la infección, no son suficientes para que se pueda desencadenar la periodontitis, siendo necesaria la presencia de un hospedador susceptible (68). Cuando se desarrolla la periodontitis debido a un desequilibrio entre la carga bacteriana y los mecanismos de defensa del hospedador, las bacterias participan en la formación de la bolsa periodontal, destrucción del tejido conectivo y reabsorción del hueso alveolar a través de un mecanismo inmunopatogénico. Las bacterias causan un daño directo en los tejidos periodontales mediante producción de productos tóxicos, como endotoxinas, amoníaco, leucotoxinas y una serie de enzimas destructoras (59), pero principalmente la destrucción tisular observada es causada a través de un daño indirecto mediante la activación de una respuesta inflamatoria en el sistema inmune del hospedador (68).

2.2.3.2 Respuesta inmune del hospedador

La acumulación de placa bacteriana alrededor del margen gingival induce una respuesta inflamatoria. Esto da como resultado un mayor flujo de fluido crevicular gingival, que suministra no sólo componentes de las defensas del hospedador (por ejemplo, inmunoglobulinas, complemento, neutrófilos, citoquinas), sino que, inadvertidamente, se liberan moléculas que pueden actuar como sustratos para las bacterias proteolíticas (por ejemplo, haptoglobina, hemoglobina), produciéndose cambios en la composición microbiana del biofilm (74).

La primera reacción frente a la agresión bacteriana es una respuesta inmune inespecífica. La flora microbiana adquiere propiedades etiopatogénicas y permite al hospedador ser capaz de frenar el proceso a través de las primeras líneas de defensa, con los leucocitos polimorfonucleares (PMN), confinando de ese modo la lesión a una gingivitis (75). Las bacterias en el surco gingival liberan una serie de productos de desecho: lipopolisacáridos (LPS), lipoproteínas, peptidoglicanos, que son reconocidos como “extraños al organismo” por los receptores “*Toll-like*” (TLRs) y promueven la activación de la transcripción de citoquinas proinflamatorias en PMN, monocitos/macrófagos y células dendríticas, desencadenando el proceso inflamatorio e inmune innato (76). Dichas células de la primera línea de defensa desempeñan una acción directa sobre los patógenos bacterianos mediante la fagocitosis de los mismos. Si ésta fracasa, la penetración bacteriana da lugar a la activación de la segunda línea de defensa del hospedador mediante el eje linfocito-monocito y la liberación de diversos tipos de citoquinas y mediadores proinflamatorios, los cuales desarrollan la inflamación y destrucción tisular, pérdida ósea y formación de bolsas periodontales, convirtiéndose en un proceso irreversible, periodontitis, que se detendrá cuando la flora patógena se modifique en flora normal y la relación de desequilibrio se establezca de nuevo (Figura 1) (75).

El papel antimicrobiano de los PMN en la gingivitis tiende a ser reemplazado en la periodontitis por las células dendríticas de Langerhans y las células T (70). Las células dendríticas de Langerhans y los macrófagos que se encuentran en el epitelio gingival se encargan de presentar antígenos determinados a los linfocitos T, desencadenando la respuesta inmune adaptativa.

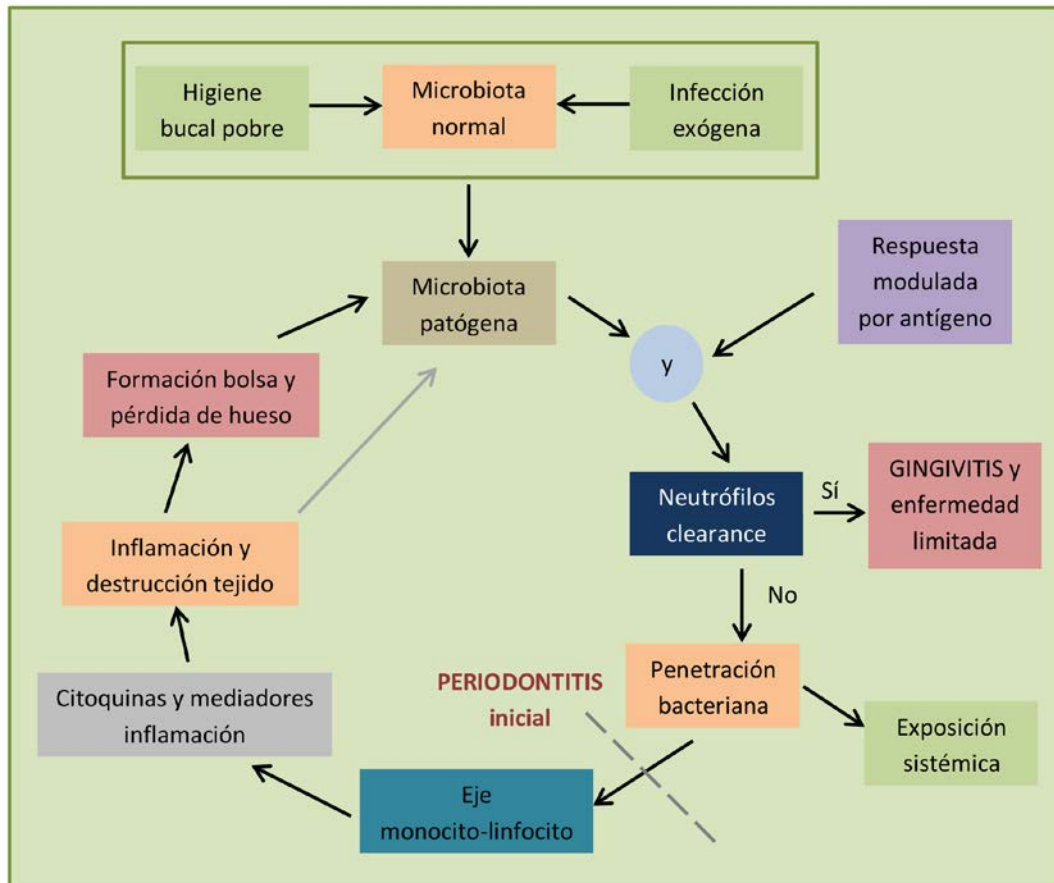


Figura 1. Modelo etiopatogénico de la enfermedad periodontal.

Tomado de Offenbacher S. (1996) (75)

Los linfocitos T liberan citoquinas proinflamatorias – $\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-6, IL-8, IL-17 e IL-23 – y a su vez activan otros linfocitos T (citotóxicos) y linfocitos B-células plasmáticas que se encargan de destruir las células del hospedador invadidas por bacterias.

Los linfocitos T y B, macrófagos y neutrófilos colonizan el tejido conectivo e interactúan con osteoblastos y fibroblastos del tejido conectivo gingival y del ligamento periodontal. Macrófagos y linfocitos T producen mediadores inflamatorios tales como IL-1, IL-6, $\text{TNF}\alpha$, receptor activador del factor $\text{N}\kappa\text{-}\beta$ ligando (RANKL) y prostaglandina E_2 (PGE_2) que pueden inducir indirectamente la resorción ósea mediante la estimulación de la producción de osteoclastos y la inhibición de la diferenciación de preosteoblastos a osteoblastos maduros. Los fibroblastos gingivales juegan un importante papel en la destrucción tisular mediante la producción de MPMs por inducción de citoquinas. La IL-17, IL- 1β y el $\text{TNF}\alpha$ inducen la producción de MPM-1 y especialmente MPM-3 en fibroblastos gingivales, y de MPM-8 y MPM-9 en PMN. La IL-17 es menos potente que la

IL-1 β y el TNF α como inductor directo de MPMs, pero esta interleuquina induce la producción de IL-1 β y de TNF α desde los macrófagos y de IL-6 e IL-8 desde los fibroblastos gingivales (76). Cuando la respuesta inflamatoria aguda es insuficiente, estas citoquinas estimulan en los hepatocitos la secreción de proteínas reactantes de fase aguda como la proteína C-reactiva (PCR) durante el proceso de respuesta inflamatoria crónica sistémica no específica (77).

Recientemente, se ha determinado que la periodontitis no es causada por un grupo específico de bacterias periodontopatógenas y se ha propuesto que la patogénesis de la enfermedad periodontal implica una sinergia polimicrobiana y una disbiosis (modelo PSD). De acuerdo al modelo PSD, las comunidades microbianas asociadas con la periodontitis exhiben interacciones sinérgicas para mejorar la protección contra las defensas del hospedador, la adquisición de nutrientes y la persistencia en un ambiente inflamatorio. Se ha definido que las comunidades bacterianas asociadas con la periodontitis son "inflamofílicas", es decir, son capaces de persistir en un ambiente inflamatorio e incluso aprovecharlo en su beneficio. La inflamación puede enriquecer estas comunidades patógenas proporcionándoles una fuente de nutrientes en forma de productos de descomposición de tejidos (por ejemplo, péptidos de colágeno degradados) y se ha observado que la carga bacteriana del biofilm asociado a la periodontitis aumenta con el aumento de la inflamación periodontal. Además, la disbiosis en las enfermedades periodontales se asocia con un aumento de la diversidad microbiana, probablemente debido a la alteración de la función inmune local y al aumento de la disponibilidad de nutrientes (70). Esta proliferación de bacterias inflamofílicas puede perpetuar la destrucción inflamatoria de los tejidos desencadenando un "círculo vicioso" para la progresión de la enfermedad, en el que la disbiosis bacteriana y la inflamación se refuerzan mutuamente. Por lo tanto, el control de la inflamación parece ser el objetivo central del tratamiento de la periodontitis, ya que así se controlarían ambos, la disbiosis bacteriana y la progresión de la enfermedad (78).

2.2.3.3 Factores de riesgo de la periodontitis

En el desarrollo y la progresión de la periodontitis influyen una serie de factores inherentes al sujeto, factores genéticos, factores locales y sistémicos y factores de tipo psicosocial.

- ♦ Características del sujeto. Incluyen la edad, el sexo y la raza. Se ha observado que la prevalencia y severidad de la periodontitis incrementa con la edad, así como una mayor prevalencia de periodontitis en hombres (62,63,79). No obstante, la relación observada entre el sexo y la enfermedad no son concluyentes y otros factores como la higiene oral, el estilo de vida y los cambios hormonales van a influir en esta incidencia (62). Con respecto a la raza, Albandar y cols. en 1999 (64) mostraron que las bolsas más profundas y la pérdida de inserción avanzada era más pronunciada en hispanos y negros que en los blancos no hispanicos. No obstante, la raza, al igual que el sexo va muy ligada a otros factores de confusión y no se puede llegar a una conclusión sólida (72).

- ♦ Factores de riesgo genéticos. Condicionan la respuesta del hospedador frente a las agresiones bacterianas, explicando la susceptibilidad del mismo a desarrollar periodontitis. Michalowicz y cols. se centraron en el estudio de gemelos mono y bicigóticos, demostrando que la herencia genética puede suponer un 50% de riesgo para el desarrollo de periodontitis (80). Se ha observado que ciertos polimorfismos genéticos pueden influir en la susceptibilidad para desarrollar periodontitis y parece haber diferencias en el impacto de estos polimorfismos en los distintos tipos de periodontitis. Entre ellos se ha investigado sobre el polimorfismo de la IL-1, IL-6, IL-10, IL-4, IL-2, del TNF α , del factor- β 1 transformador de crecimiento (FTC- β 1), del receptor Fc de inmunoglobulina G (IgG), del receptor de vitamina D y de las MPM 1 y 3 (72). Babel y cols. confirmaron que los polimorfismos causantes de la variabilidad en la secreción de FTC- β 1 e IL-6 podrían desempeñar un papel en la susceptibilidad de la periodontitis crónica (81). Los polimorfismos genéticos asociados con periodontitis crónica con mayor nivel de evidencia son los polimorfismos en el receptor de vitamina D, el receptor Fc gamma IIA (*Fc- γ RIIA*) y la IL-10 (82). Sin embargo, a pesar de las investigaciones que se remontan a casi dos décadas, no hay ninguna variante genética que aparezca claramente como predisponente a la periodontitis (82). La prevalencia de los polimorfismos es alrededor del 1% y la evidencia es insuficiente para establecer

cualquiera de los polimorfismos anteriores como verdaderos factores de riesgo de periodontitis (72). Se debe considerar y tener en mente que la predisposición genética heredada, que se determina por los casos de periodontitis observados en una misma familia, puede estar también influenciada por exposición a factores medioambientales comunes dentro de la misma familia, entre ellos la educación, el nivel socioeconómico, hábitos de higiene oral, tabaco, posible transmisión de bacterias y enfermedades crónicas como diabetes (79).

- ♦ Factores de riesgo local. Como factores de riesgo local asociados cuantitativa y cualitativamente con la expresión de la enfermedad periodontal se incluyen características anatómicas y tratamientos odontológicos incorrectos que favorecen la retención de placa bacteriana y cálculo, como las proyecciones y perlas del esmalte, malposición dentaria, proximidad radicular, discrepancias oclusales, forma y localización de la furca, obturaciones desbordantes y coronas sobrecontorneadas (29).

- ♦ Factores de riesgo sistémico. Se consideran las enfermedades sistémicas que afectan a la salud periodontal y aquellas enfermedades cuyo tratamiento farmacológico va a tener una repercusión en el periodonto. Entre las condiciones y enfermedades sistémicas consideradas como factor de riesgo de enfermedad periodontal se encuentran principalmente la diabetes y la obesidad. Se ha establecido la existencia de una asociación bidireccional entre diabetes y periodontitis (83,84). En pacientes diabéticos, se ha visto que en ausencia de un adecuado control glucémico, cambia la respuesta del hospedador frente a las bacterias periodontopatógenas, llevando a una mayor prevalencia y severidad de periodontitis (85) y que los pacientes diabéticos bien controlados pueden mantener una salud periodontal estable y responder favorablemente al tratamiento periodontal (79). Por otro lado, aquellos pacientes con periodontitis tienen mayor dificultad para conseguir un buen control glucémico de la diabetes (72). La obesidad ha sido más recientemente considerada como un importante factor de riesgo de enfermedad periodontal (1,7). El tejido adiposo libera citoquinas proinflamatorias y ciertas hormonas conocidas en conjunto con el término “adipocitoquinas”, que inducen procesos inflamatorios y trastornos de estrés oxidativo, determinando una fisiopatología similar entre ambas enfermedades (25). La obesidad altera la respuesta inmune del hospedador induciendo un estado hiperinflamatorio, con

cambios en linfocitos T y monocitos-macrófagos que puede afectar la respuesta frente a la agresión microbiana (85). El SMet también ha sido asociado con un mayor riesgo de periodontitis (10,86). Otras de las enfermedades sistémicas que se ha considerado factor de riesgo de periodontitis ha sido el síndrome de la inmunodeficiencia humana (infección por VIH), observándose una mayor prevalencia y severidad de periodontitis en sujetos VIH-positivos debido a la supresión inmunitaria que padecen (72). Estudios epidemiológicos y microbiológicos han dado credibilidad al concepto inverso de que la enfermedad periodontal también puede ser factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, artritis reumatoide, osteoporosis, de partos prematuros y de niños con bajo peso al nacer, estableciéndose asociaciones entre la enfermedad periodontal y dichas enfermedades o condiciones sistémicas.

El uso de algunos fármacos utilizados como tratamiento de algunas enfermedades también puede contribuir al riesgo de periodontitis, como aquellos que producen un sobrecrecimiento gingival favoreciendo la retención de placa bacteriana, entre ellos la ciclosporina, los bloqueadores de los canales del calcio y los anticonvulsivos. Así como, aquellos fármacos que reducen el flujo salival como los antihipertensivos, los analgésicos narcóticos, ansiolíticos y antidepresivos (5,79).

♦ Factores de riesgo psicosocial. Se incluyen aquellos factores de riesgo relacionados con el estilo de vida. Entre ellos, el tabaco ha sido uno de los factores de riesgo de la periodontitis más estudiado y existe bastante evidencia de que el tabaco aumenta el riesgo de enfermedad periodontal (87). El tabaco ejerce un efecto destructivo en los tejidos periodontales e incrementa la progresión de la periodontitis (79). Se ha observado un mayor número de bolsas periodontales profundas en las localizaciones linguales de los pacientes fumadores (88). En pacientes fumadores se produce una supresión de la respuesta inmune frente a la placa dental microbiana con una respuesta inflamatoria gingival reducida, revelando menores localizaciones con sangrado al sondaje (76). Esto podría ser explicado por el hecho de que la nicotina ejerce una vasoconstricción local, reduciendo el flujo sanguíneo, el edema y los signos clínicos de inflamación (79). Además, se ha demostrado que la respuesta al tratamiento periodontal puede ser modificada por el consumo de tabaco, exhibiendo los pacientes fumadores peores respuestas al tratamiento que los no-fumadores (72).

Se ha propuesto una asociación entre el estrés emocional, la depresión y la periodontitis, observándose una mayor pérdida de inserción conectiva y ósea en individuos que sufren estrés crónico (59). Los mecanismos mediante los cuales el estrés psicosocial puede afectar a la salud periodontal son complejos. Se ha sugerido que una posible vía de afectación podría ser el desarrollo de ciertas conductas de comportamiento desencadenadas debido al estrés, como el aumento en el consumo del tabaco y el descuido de la higiene oral (89). Además, el estrés se asocia a un incremento de secreción de glucocorticoides que pueden deprimir la función inmune, incrementando la RI, y potencialmente, incrementando el riesgo de periodontitis (90).

También se ha observado una asociación recíproca de la periodontitis con el nivel socioeconómico y el educativo, estableciéndose que un bajo nivel socioeconómico y un bajo grado de formación educativa, se asocian a una mayor prevalencia de periodontitis (63). El papel de dichos indicadores psicosociales en la enfermedad periodontal puede atribuirse a las diferencias que pueden existir en el acceso a los recursos implicados en conductas preventivas.

En cuanto a la dieta, se han relacionado anomalías en el contenido de macronutrientes (exceso de carbohidratos y grasas poliinsaturadas, consumo deficiente de proteínas) y la ingesta deficiente de micronutrientes (calcio, vitamina D, C y B12) con un mayor riesgo de sangrado gingival y periodontitis (91). En un estudio se observó que la deficiencia de vitamina B12 se asociaba con la progresión y destrucción de la enfermedad periodontal (92). Los carbohidratos fermentables (azúcares y almidones) han sido considerados como el factor de riesgo dietético más relevante para la periodontitis debido a la glucemia, la cual impulsa el estrés oxidativo y la generación de cuerpos AGE, desencadenando un estado hiperinflamatorio (5). También se ha demostrado que niveles bajos de magnesio y calcio en suero, niveles bajos de micronutrientes antioxidantes, se correlacionan significativamente con niveles más altos de enfermedad periodontal (5).

Por lo tanto, la periodontitis es una enfermedad multifactorial donde existe un factor etiológico primario necesario, pero no suficiente (agente bacteriano), un hospedador más o menos susceptible y unos factores de riesgo que van a influir sobre ambos. Esos factores de riesgo genéticos, medioambientales y adquiridos van a

condicionar tanto la respuesta inflamatoria e inmune del hospedador, como la destrucción de los tejidos de soporte (68).

2.2.4 Asociación de Enfermedad Periodontal con Enfermedades Sistémicas

La medicina periodontal es una rama emergente que aborda los diversos eslabones de las enfermedades periodontales con enfermedades sistémicas (93). Existe creciente evidencia de que la enfermedad periodontal se relaciona con múltiples condiciones y enfermedades sistémicas, tales como diabetes tipo 2, partos pretérmino y niños de bajo peso al nacer, artritis reumatoide, obesidad, SMet, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, enfermedades renales e incluso algunos tipos de cáncer (25,94).

Desde la bolsa periodontal, hay al menos dos vías mediante las cuales la infección y la inflamación aparentemente localizadas pueden tener un efecto en la salud sistémica. Una es mediante el paso de patógenos periodontales, y sus productos, a través del epitelio ulcerado de la bolsa periodontal a la circulación, dando lugar a bacteriemia y/o la inducción de respuestas inmunitarias e inflamatorias sistémicas. El segundo, es el paso de mediadores inflamatorios producidos localmente desde la bolsa periodontal hacia la circulación sistémica, los cuales inducen la generación de más inflamación (94).

Se ha establecido la existencia de una asociación bidireccional entre diabetes y periodontitis (72). La presencia de periodontitis ha sido considerada factor de riesgo de partos prematuros y de nacimiento de niños con bajo peso al nacer (95) y también de artritis reumatoide (96). Revisiones sistemáticas sostienen la existencia de una asociación de periodontitis con obesidad (1,4,7,8), con SMet (10,86) y con enfermedad cardiovascular (97–99). Se ha establecido existencia de asociación entre enfermedades periodontales y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pero tales asociaciones han sido poco investigadas y se requieren más estudios (97). Igualmente, se ha sugerido una asociación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad renal crónica mediada por la duración de la diabetes (100). También se ha llegado a asociar la periodontitis con un incremento en el riesgo de diversos tipos de cáncer como cáncer de pulmón, riñón, pancreático y hematológico (101). Así como, con otros desórdenes sistémicos, tales como con el síndrome de Sjögren, enfermedad autoinmune que altera el sistema

inmune y la respuesta del hospedador frente a las bacterias periodontopatógenas pudiendo condicionar un mayor riesgo de periodontitis (94), y la enfermedad de Alzheimer, observándose un incremento de niveles de anticuerpos frente a *T. denticola* y *P. gingivalis* en pacientes con Alzheimer (102).

2.2.5 Tratamiento de la Enfermedad Periodontal

Los avances en el tratamiento de la periodontitis han ido encaminados al control de la infección, la modulación de la respuesta del hospedador y el manejo de los factores de riesgo. La gingivitis es una enfermedad reversible y la terapia se dirige principalmente a eliminar o reducir los factores causales, resolviéndose la inflamación y recuperando unos tejidos gingivales sanos (103). El tratamiento de la periodontitis generalmente se divide en dos categorías: 1) procedimientos diseñados para detener la progresión de la enfermedad y 2) procedimientos diseñados para regenerar estructuras destruidas por la enfermedad. Dicho tratamiento activo debe ir acompañado de una terapia de mantenimiento periodontal en el tiempo para lograr un resultado exitoso (104).

Según Ramfjord (104), el tratamiento de la periodontitis consta de cuatro fases que enumeradas por orden cronológico, son:

1. Fase sistémica o preliminar: en esta fase se incluye la consideración y el control de las enfermedades sistémicas, medicación y hábitos como el tabaco, con repercusión en la etiología y en el tratamiento de la enfermedad. Es esencial una estrecha colaboración entre el odontólogo y el médico, y es aconsejable proponer al médico la posibilidad de utilizar medicamentos alternativos a aquellos que tienen efectos secundarios a nivel gingival. Así como, se debe alentar a los fumadores a dejar de fumar, dándoles la oportunidad de participar en un programa para el abandono del hábito tabáquico (103).

2. Fase higiénica o básica: el propósito de esta fase de tratamiento es eliminar tantas causas locales de la enfermedad periodontal como sea posible, incluyendo la placa bacteriana y el cálculo, las restauraciones dentales desbordantes y cualquier otro factor que parezca estar asociado con la inflamación periodontal. Esta fase incluye la educación del paciente e instrucciones en higiene oral (IHO), el control mecánico de la

placa microbiana mediante detartraje supragingival y raspado y alisado radicular (RAR), la extracción de dientes con mal pronóstico y el uso de agentes antimicrobianos locales y sistémicos. Así como, se llevarán a cabo los tratamientos conservadores y la colocación de prótesis si son necesarios. Los resultados de dicha fase higiénica se reevalúan aproximadamente 4-6 semanas después de su finalización y en ese momento se toman decisiones de si es necesaria una terapia adicional. Si los pacientes requieren un tratamiento adicional como la cirugía periodontal, se realiza la fase correctiva (103).

En el presente estudio se sometió a aquellos participantes con periodontitis crónica a tratamiento periodontal no-quirúrgico consistente en esta fase básica (motivación e IHO, detartraje y RAR) que se llevó a cabo a boca completa en una única sesión con terapia antiséptica coadyuvante. Este régimen de tratamiento se ha demostrado en un metaanálisis reciente que parece tener modestos beneficios clínicos adicionales sobre la terapia periodontal por cuadrantes en varias sesiones (105). Los pacientes fueron revisados a los tres meses después del tratamiento periodontal como en la mayoría de estudios previamente publicados (13,15,18,19,106) y por el hecho de que las pruebas analíticas no se repiten antes de los 90 días. Además, se ha determinado al periodo de tres meses como el ideal para valorar la curación periodontal después de un tratamiento periodontal no-quirúrgico (107). Aquellos pacientes en los que se observó a los tres meses que era necesario un tratamiento periodontal quirúrgico fueron remitidos a un periodoncista.

3. Fase correctiva o quirúrgica: esta fase del tratamiento periodontal incluye procedimientos que están diseñados para corregir las consecuencias de la enfermedad periodontal sobre los tejidos periodontales, los dientes y el sistema masticatorio. Ésta abarca terapias de ajuste oclusal, la fabricación de protectores oclusales, el tratamiento ortodóncico, la colocación de implantes y la cirugía periodontal para desbridamiento, resección o regeneración tisular y ósea (103).

4. Fase de mantenimiento periodontal o Terapia Periodontal de Soporte (TSP): La terapia periodontal de soporte es una parte esencial de cualquier plan de tratamiento periodontal. Se realiza una vez detenida la causa de la enfermedad. Una vez conseguida la salud periodontal, ésta se debe mantener a lo largo de la vida del paciente y para ello

éste se debe comprometer a asistir a visitas periódicas de control de placa para evitar la recidiva. La terapia periodontal falla o es mucho menos eficaz si se acompaña de un pobre control de la placa o de una terapia de mantenimiento poco frecuente (103,104), la cual parece ser eficaz cada 3-4 meses (104). En estas visitas de mantenimiento se evalúa el estado periodontal, el control de placa y la motivación del paciente, así como, se refuerzan las técnicas de higiene oral y se lleva a cabo el desbridamiento de placa y cálculo.

Tanto el tratamiento periodontal no-quirúrgico como el quirúrgico pueden mejorar los resultados clínicos periodontales, no obstante, a corto plazo se evidencian mejores resultados con la terapia no-quirúrgica (108). Existe bastante evidencia de que la eliminación profesional mecánica de la placa junto con IHO reduce significativamente la placa y el sangrado gingival (109).

2.3 ASOCIACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y OBESIDAD

La periodontitis, por su naturaleza de inflamación crónica ha sido relacionada con múltiples enfermedades sistémicas (6), y la asociación entre obesidad y periodontitis es uno de los aspectos más recientes de investigación en medicina periodontal (93).

La obesidad ha sido considerada como factor de riesgo importante en la inflamación destructiva del tejido periodontal (9,25) principalmente debido al efecto proinflamatorio de las citoquinas liberadas por el tejido adiposo que pueden inducir una mayor respuesta inflamatoria en la periodontitis (9).

Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis (1,4,7,8) han establecido que existe una asociación entre obesidad y periodontitis. Sin embargo, la magnitud de dicha asociación, los mecanismos fisiopatológicos y la direccionalidad de la relación todavía permanecen inciertos. Chaffee y Weston (1) concluyeron que existe una asociación consistente y coherente entre obesidad y periodontitis, y determinaron que la asociación establecida entre ambas enfermedades era mayor en mujeres obesas jóvenes y no-fumadoras. Suvan y cols. (7) determinaron la existencia de una asociación entre IMC, sobrepeso, obesidad y periodontitis, estimando que la probabilidad de tener periodontitis si el individuo tiene sobrepeso u obesidad es 2,13 veces mayor (95% IC 1,40-3,26) que si el individuo tiene un IMC normal, siendo esta probabilidad mayor si el individuo es obeso que si tiene sobrepeso. Moura-Grec y cols. (8) también proporcionaron la evidencia de que existe una asociación entre sobrepeso/obesidad y periodontitis, y Keller y cols. (4) llevaron a cabo una revisión sistemática de estudios prospectivos determinando que el sobrepeso, la obesidad, la ganancia de peso y el incremento en el perímetro abdominal pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de periodontitis o empeoramiento de la enfermedad periodontal si ésta ya está establecida.

2.3.1 Evidencias de asociación entre periodontitis y obesidad

La primera publicación sobre la relación entre obesidad y enfermedad periodontal apareció en 1977, cuando Perlstein y Bissada observaron cambios en el periodonto de ratas con obesidad hereditaria. Provocaron el desarrollo de periodontitis y observaron una mayor reabsorción del hueso alveolar en ratas obesas comparado con las ratas no-

obesas. Igualmente, vieron que, bajo condiciones de salud oral, la obesidad *per se* no promovía alteraciones periodontales patológicas; sin embargo, en respuesta a la acumulación de placa bacteriana, la inflamación y la destrucción periodontal fue más severa en animales obesos (110). Esta asociación entre obesidad y periodontitis fue demostrada por primera vez en humanos en 1998, por Saito y cols. (111) y desde entonces, la hipótesis de que obesidad es un factor de riesgo de periodontitis ha sido probada por diversos estudios epidemiológicos (26,51,112–145). La mayoría de estudios refieren la existencia de una asociación positiva entre obesidad y periodontitis y algunos demuestran dicha asociación ser estadísticamente significativa (26,112,114,117,122–124,139–141). Sin embargo, algunos estudios no han observado existencia de asociación entre obesidad y periodontitis (118,126,128,136,142,143,145). La mayoría de estudios epidemiológicos se centran en descripciones de prevalencia, aunque algunos estudios también hacen referencia sobre la extensión y la gravedad de la enfermedad periodontal (113,121,129,140). Además, algunos estudios refieren la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre sobrepeso y periodontitis (111,112,130,132,133,139), mientras que otros (115,134) no encuentran dicha asociación, estableciéndose ésta únicamente en sujetos obesos con IMC ≥ 30 kg/m².

Saito y cols. (112) tras determinar la asociación entre obesidad y periodontitis por primera vez en humanos, en 2001 de nuevo observaron que una mayor obesidad abdominal determinada por el ICC y un mayor IMC se correlacionaba con un mayor riesgo de enfermedad periodontal. En este contexto, varios estudios han indicado que el patrón de distribución de la grasa en los pacientes obesos desempeña un papel crucial en la asociación con la periodontitis (112–114,131), observándose una mayor asociación de periodontitis con parámetros antropométricos de acumulación de grasa visceral que con el IMC. De hecho, en uno de los estudios se estableció relación significativa de la patología periodontal con la circunferencia de cintura, no observándose asociación con el IMC (131). Se ha determinado que una mayor cantidad de grasa en la parte superior del cuerpo (grasa abdominal) se correlaciona con un mayor riesgo de enfermedad periodontal debido a que el tejido adiposo visceral es metabólicamente más activo y secreta mayores cantidades de citoquinas

proinflamatorias que el tejido adiposo subcutáneo (29,112). Wood y cols. (113) utilizaron datos de la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Examen Nutricional (NHANES III) de EEUU y demostraron que el ICC y el IMC se correlacionaban significativamente con la enfermedad periodontal. También, Al-Zahrani y cols. (114) utilizaron datos de la NHANES III y observaron que una elevada circunferencia de cintura fue especialmente asociada con enfermedad periodontal en individuos de 18 a 34 años de edad, pero no en adultos más mayores, determinando una estrecha correlación entre el perímetro de cintura elevado y la periodontitis en adultos jóvenes. Del mismo modo, Reeves y cols. (119) establecieron una asociación entre IMC y cintura con periodontitis en un grupo de jóvenes entre 17 y 21 años de edad.

En otro estudio más reciente de Saito y cols. (116) se concluyó que la obesidad se asociaba con bolsas periodontales profundas, independientemente del estado de tolerancia a la glucosa, y por otro lado, Genco y cols. (51) tras analizar datos de la NHANES III demostraron que el IMC estaba positivamente correlacionado con la severidad de pérdida de inserción periodontal, y vieron que esta relación estaba modulada por la RI.

Dalla-Vechhia y cols. (115) observaron que la obesidad estaba significativamente asociada con la periodontitis en mujeres obesas no-fumadoras, no estableciéndose dicha asociación en hombres. Igualmente, Morita y cols. (130) únicamente establecieron una asociación entre obesidad y periodontitis en mujeres. Por el contrario, otros estudios (51,127,134,135) observaron un mayor riesgo de periodontitis en hombres, y Saxlin y cols. (128,129) sugieren que el sexo no parece influir en la asociación entre obesidad y periodontitis.

Sarlati y cols. (140) estudiaron la relación entre obesidad y periodontitis y determinaron que la obesidad se asociaba con la extensión de la enfermedad periodontal. Un estudio en una población de adultos jóvenes concluyó que el IMC podría ser un factor de riesgo potencial de periodontitis en individuos jóvenes sanos, y que un aumento de peso incrementaría el riesgo de padecer periodontitis (123). Igualmente, Khader y cols. (124) observaron que el IMC, una elevada circunferencia de cintura y un alto porcentaje de grasa corporal estaban significativamente correlacionados con una incrementada probabilidad de padecer periodontitis. Por otro

lado, Kongstad y cols. (126) observaron una relación inversa entre obesidad y pérdida de inserción clínica periodontal, estableciendo una única asociación leve entre IMC y sangrado al sondaje. Saxlin y cols. (128) tampoco observaron que el sobrepeso y la obesidad pudieran ser considerados factores de riesgo en la patogénesis de la periodontitis, y De Castilhos y cols. (136) hallaron únicamente la existencia de asociación entre obesidad y gingivitis, pero no con bolsas periodontales patológicas.

La mayoría de los estudios epidemiológicos son de diseño transversal (26,51,112–119,121–127,129,131,132,137,139–145), existiendo muy pocos estudios prospectivos sobre la asociación entre obesidad y enfermedad periodontal (120,128,130,133–136,138), entre los cuales algunos establecen una asociación directa entre la obesidad y el subsecuente desarrollo de periodontitis (130,133,134), algunos de ellos también establecen dicha asociación directa entre sobrepeso y periodontitis (130,133) y algunos estudios (134,135,138) han determinado que el aumento de peso se asociaba directamente con el desarrollo de la periodontitis. Por el contrario, en el estudio de Linden y cols. (120) no se estableció una asociación entre el aumento de peso desde los 21 a los 60-70 años y la severidad de periodontitis, determinando que un elevado IMC en edad temprana no predice periodontitis en edad avanzada.

Estudios más recientes, han demostrado la asociación entre obesidad y periodontitis mediante el abordaje de cada una de ellas de forma individual. Se ha observado que tras la pérdida de peso, se reducen los niveles en plasma de moléculas proinflamatorias y se produce un incremento de la sensibilidad a la insulina, lo que podría afectar beneficiosamente a la salud periodontal (25,146,147). Igualmente, se ha observado que tras el tratamiento periodontal no-quirúrgico disminuyen los niveles séricos de algunas citoquinas proinflamatorias y con ello la RI, mejorando el estado general de los individuos obesos (13).

2.3.2 *Mecanismos de asociación entre periodontitis y obesidad*

Los mecanismos biológicos subyacentes que determinan la asociación entre obesidad y periodontitis todavía no son bien conocidos, pero lo que se sabe es que la obesidad tiene varios efectos biológicos nocivos que podrían estar relacionados con la patogénesis de la periodontitis. El tejido adiposo secreta una variedad de citoquinas y hormonas que están implicadas en procesos inflamatorios, en el estrés oxidativo y en el

desarrollo de RI, mecanismos que podrían interferir en la defensa inmunitaria y desempeñar un papel clave en el desarrollo y progresión de la enfermedad periodontal en obesos (25).

Se ha establecido que la obesidad afecta a la respuesta inmune celular del hospedador alterando la función de macrófagos, linfocitos T y B y células *Natural Killer* e incrementando de este modo la susceptibilidad a un mayor riesgo de periodontitis (148,149).

Respuesta inflamatoria

La inflamación ha sido el mecanismo biológico subyacente más documentado sobre la asociación entre obesidad y periodontitis, debido a que constituye uno de los factores comunes en la patogénesis de ambas enfermedades (6).

La respuesta inflamatoria en la obesidad difiere de la clásica inflamación. Se produce una respuesta inflamatoria subclínica o inflamación crónica de bajo grado, caracterizada por elevados niveles de citoquinas proinflamatorias, proteínas de fase aguda y leucocitosis debido a la actividad endocrina del exceso de tejido adiposo (9). El tejido adiposo no es simplemente un reservorio pasivo de triglicéridos, sino que también actúa como un órgano endocrino metabólicamente activo en el que los adipocitos y macrófagos secretan citoquinas proinflamatorias tales como TNF α , IL-6, IL-1 β y hormonas (leptina, adiponectina y resistina) llamadas en conjunto "adipocitoquinas" (25). Dichas citoquinas proinflamatorias pueden causar alteraciones en la respuesta inmune del hospedador haciéndolo más susceptible a la infección bacteriana (61) y pueden promover la respuesta inflamatoria en la periodontitis, a través de mecanismos fisiopatológicos similares (9).

Igualmente, en la periodontitis, como enfermedad de naturaleza inflamatoria y como consecuencia de la alta vascularidad debido a la inflamación, se produce la liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-6 e IL-1 β) al torrente sanguíneo y se induce, a su vez, la producción de más citoquinas en el tejido adiposo a partir de los LPS de las bacterias periodontales, promoviendo dislipidemia hepática y disminución en la sensibilidad a la insulina pudiendo desencadenar o agravar la obesidad (25,29,112,150).

Las citoquinas proinflamatorias, como el TNF α y la IL-6, pueden formar un enlace multidireccional entre la periodontitis, la obesidad y otras enfermedades crónicas (25).

El TNF α podría ser el mejor enlace de conexión entre periodontitis y obesidad (6); así como, el mediador más importante relacionado con el desarrollo de RI (50). El TNF α inhibe la autofosforilación de tirosina que produce la insulina en condiciones normales al producir la fosforilación de un residuo de serina del sustrato-1 del receptor de la insulina, alterando de este modo la acción intracelular de la insulina (51) y bloqueando la translocación de las proteínas transportadoras de glucosa (GLUT-4). El TNF α es principalmente secretado por los macrófagos que se acumulan en el tejido adiposo y junto con la IL-6 estimula la producción hepática de proteínas de fase aguda como la PCR y el fibrinógeno (47). Además, se ha establecido que el TNF α es un potente inhibidor de adiponectina, una importante adipoquina antiinflamatoria (23); así como, se ha sugerido que el TNF α es el principal mediador del incremento de la producción de óxido nítrico durante la respuesta inflamatoria en la obesidad (9).

Del mismo modo, el TNF α es una de las primeras citoquinas proinflamatorias inducida por los patógenos de la periodontitis. Se conoce que elevados niveles de TNF α contribuyen al inicio de la periodontitis mediante estimulación de la formación de osteoclastos y mediante regulación de las MPMs, las cuales son capaces de degradar el tejido conectivo (6). De modo que, incluso se piensa que el TNF α contribuye principalmente al estadio inicial de desarrollo de la periodontitis en individuos obesos, y no al deterioro y/o progresión de una periodontitis preestablecida, ya que no se ha observado correlación de los niveles de TNF α en suero con la severidad de periodontitis en pacientes con IMC $>30 \text{ kg/m}^2$ (51).

La IL-6 es otra citoquina proinflamatoria importante implicada en la regulación de la respuesta inmune del hospedador frente al daño tisular y la infección (50). Esta citoquina es producida por una variedad de células tales como macrófagos, fibroblastos, osteoblastos, neutrófilos y células endoteliales, en respuesta a procesos inflamatorios y es el principal mediador que estimula la expresión del gen que codifica la PCR (9). Es una citoquina procoagulante e incrementa las concentraciones en plasma de PCR, fibrinógeno y de inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) (23). En la obesidad se detectan elevados niveles de IL-6, los cuales han sido asociados con un

aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares, lipólisis y ganancia de peso (23), así como un aumento de riesgo de periodontitis (6). No obstante, su asociación con la periodontitis permanece incierta debido a su efecto dual pro- y antiinflamatorio, que crea una complejidad a la hora de investigar su papel (6).

La IL-1 β induce a los fibroblastos a aumentar la producción de colagenasas causando la destrucción del tejido conectivo periodontal, así como, induce a los osteoblastos a generar señales químicas hacia los osteoclastos para reabsorber estructuras óseas (23).

La PCR es una proteína de fase aguda producida por los hepatocitos en presencia de inflamación, habitualmente considerada como un biomarcador clave de inflamación sistémica y juega un papel importante en la defensa del hospedador contra la infección (151). La PCR convencional sirve para valorar situaciones de inflamación aguda asociadas a procesos infecciosos, como reactante de fase aguda. Sin embargo, la PCR ultrasensible (PCRus), con unos márgenes de valor muy inferiores sirve para valorar estados de inflamación crónica. La liberación hepática de PCR es regulada por citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 β , TNF α) y sus niveles en suero se han observado elevados en presencia de obesidad, diabetes y periodontitis (152). Elevados niveles en suero de PCR en pacientes obesos predicen el riesgo de enfermedad cardiovascular y de diabetes mellitus tipo 2 (23). Existe evidencia de que los niveles séricos de PCR se encuentran elevados en pacientes con periodontitis y que dichos niveles podrían disminuir después del tratamiento periodontal (153). Sin embargo, los niveles de PCR fluctúan con diversos factores de confusión como el envejecimiento, la presión arterial alta, el consumo de alcohol, el tabaquismo, los bajos niveles de actividad física, elevados triglicéridos, diabetes, RI, tomar estrógenos, dietas ricas en proteínas, sufrir trastornos del sueño y depresión (154), y todavía no se ha demostrado con gran certeza que la periodontitis sea la causa de los niveles séricos de PCR observados.

La PCR se une a sus ligandos expuestos en la membrana celular bacteriana y en el tejido enfermo y de esta manera activa la cascada del sistema del complemento, exacerbando la destrucción bacteriana y estimulando la reparación de tejidos (151). El sistema del complemento es una red compleja de proteínas inicialmente identificado como parte del sistema inmune innato y actualmente se reconoce como un regulador

esencial de la homeostasis celular y tisular. La fracción C3 del complemento (C3) es el componente central del sistema del complemento, ya que participa en las tres vías principales de activación del mismo. La activación del C3 inicia la vía final del complemento, formando complejos moleculares y dando lugar a una respuesta proinflamatoria, inmunomoduladora y metabólica (155). El C3 es una proteína de fase aguda sintetizada en el hígado por la estimulación de citoquinas proinflamatorias como IL-1 y TNF α (156) y también es sintetizada y secretada por el tejido adiposo, y es capaz de estimular la secreción de insulina en los islotes pancreáticos (157). Recientemente, el C3 se ha considerado como un marcador inflamatorio y se ha relacionado fuertemente con los estados de RI (158,159). El papel que puede jugar el C3 en el proceso de periodontitis se evidencia de la fuerte asociación existente entre el C3 y determinados marcadores inflamatorios (158). En periodontitis se han dado algunas pinceladas sobre la implicación del C3 en los procesos inflamatorios que conducen a la osteoclastogénesis y la pérdida ósea en modelos animales (160).

El fibrinógeno es otra proteína reactante de fase aguda que funciona como factor de coagulación y un aumento de sus niveles en plasma es indicador de riesgo de enfermedad cardiovascular (161). Los niveles de fibrinógeno aumentan durante las infecciones y los estados inflamatorios, incluida la enfermedad periodontal (25).

Igualmente, los adipocitos secretan una variedad de hormonas que influyen en las funciones inmunes y metabólicas del organismo. Leptina y adiponectina son las más estudiadas. Otra molécula débilmente relacionada con los adipocitos humanos, pero muy importante en la respuesta inflamatoria y la RI, es la resistina (41).

La leptina incrementa la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo, y reduce la producción de glucosa hepática (23), por lo que actúa como un lipostato desempeñando un importante papel en la regulación de la ingesta y el gasto energético (29). No obstante, a pesar de su papel protector contra la obesidad, la mayoría de personas obesas presentan resistencia a la leptina y por lo tanto tienen elevados niveles de leptina en sangre que no desempeñan su función (25). Dicha resistencia a la leptina puede desencadenarse porque la PCR inhiba la unión de leptina a sus receptores (162). En pacientes obesos con resistencia a la leptina, ésta podría elevar la presión sanguínea y contribuir al desarrollo de RI, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular (23). Así

mismo, se han observado elevados niveles séricos de leptina en estados infecciosos e inflamatorios, como en la periodontitis (25), de modo que se ha considerado que la leptina tiene una función dual, como hormona y como citoquina (163). La leptina está presente en fluido crevicular gingival de encía marginal sana sin pérdida de inserción, desempeñando un papel protector para el periodonto. No obstante, conforme incrementan la profundidad de sondaje, la inflamación gingival y con esta última la vasodilatación, disminuye su concentración en fluido crevicular y aumenta su concentración en suero por su liberación al torrente sanguíneo, la cual activaría los mecanismos inflamatorios de defensa contra la infección periodontal (29,41,164).

La adiponectina mejora la sensibilidad a la insulina y podría tener propiedades antiaterogénicas y antiinflamatorias (25), debido a que inhibe la actividad fagocítica de macrófagos y la producción de TNF α (122). Igualmente, la adiponectina podría ejercer un efecto antiinflamatorio en zonas con periodontitis, y quizás tener una influencia para evitar el inicio y progresión de la enfermedad periodontal (165). No obstante, sus niveles en plasma se encuentran reducidos en pacientes obesos y con RI (25), e igualmente, Saito y cols. (122) también observaron que los niveles en suero de adiponectina tendían a disminuir en individuos con periodontitis a medida que incrementaba la pérdida de inserción clínica.

La resistina en humanos está estrechamente más relacionada con el proceso inflamatorio que con la RI como se ha visto en modelos animales (29). En un estudio se observó que los niveles de resistina en suero eran más elevados en pacientes con periodontitis que en los individuos sin periodontitis, y que existía una correlación positiva con el sangrado al sondaje (122). No obstante, todavía está por definir si la resistina desempeña o no un papel en la periodontitis (25).

Además de las citoquinas proinflamatorias y de las hormonas descritas, existen otras adipoquinas secretadas por el tejido adiposo que desempeñan funciones diversas, tales como las proteínas involucradas en la hemostasia vascular (PAI-1), reguladoras de la presión sanguínea (angiotensinógeno), y promotoras de la angiogénesis (factor de crecimiento endotelial vascular) (23).

El PAI-1 es otra proteína de fase aguda reguladora de la cascada de coagulación, producida por los adipocitos, de manera que sus niveles se encuentran elevados en

individuos obesos (23). Inhibe la fibrinólisis por lo que podría disminuir el flujo sanguíneo en el periodonto de pacientes obesos y promover el desarrollo de periodontitis (112,116). Recientemente, se está estudiando el papel de nuevas adipocinas como la chemerin, visfatin y proteína fijadora de retinol 4 (Retinol-binding protein 4, RBP4) (25,50). La chemerin se expresa principalmente en hígado y tejido adiposo, y está asociada con obesidad, RI, factores de riesgo del SMet e hígado graso no-alcohólico. Principalmente, se ha considerado que la chemerin regula la adipogénesis y la homeostasis metabólica en adipocitos humanos y de rata. La chemerin ha sido recientemente asociada a la obesidad y la periodontitis y se ha observado que sus niveles en suero disminuyen después del tratamiento periodontal (14). La visfatin provoca efectos similares a la insulina, y la RBP4 induce RI por interferencia con el sustrato-1 del receptor de insulina (50,166).

La RBP4 es una proteína de transporte de retinol (vitamina A) que se sintetiza principalmente por el hígado y el tejido adiposo (167). Se ha demostrado que la RBP4 provoca RI asociada a la obesidad (168) y se ha considerado como un posible predictor de la enfermedad cardiovascular (169). Se la ha implicado en el desarrollo de la aterosclerosis, promoviendo dislipidemia aterogénica (170) y participando en la regulación de la hipertensión (171). Se ha documentado que la RBP4 parece estar relacionada con algunos marcadores de inflamación de bajo grado, observándose una correlación positiva de los niveles séricos de RBP4 con factores inflamatorios circulantes, como la IL-6 y la PCR (172). De modo que la RBP4 se ha correlacionado con la presencia de inflamación y RI (168,173,174), aunque algunos estudios no han encontrado asociación con esta última (175–178). La RBP4 está estrechamente asociada con obesidad y recientemente ha sido considerada como marcador de la actividad inflamatoria en la periodontitis crónica, pudiendo estar implicada en la asociación entre obesidad y periodontitis (164).

La homocisteína plasmática ha sido otra molécula estudiada en procesos inflamatorios y se considera marcador de riesgo cardiovascular (179). Se trata de un aminoácido producido en el hígado que promueve la aterotrombosis a través de varios mecanismos: incrementa la oxidación del colesterol-LDL y la producción de radicales libres, afecta al metabolismo del óxido nítrico y provoca daño y disfunción endotelial

(180). Se ha descrito que la homocisteína desempeña un papel en el sistema inflamatorio y ha sido investigada como marcador inflamatorio principalmente en estudios de individuos con artritis reumatoide (181,182), observándose una asociación entre homocisteína y PCR (182). La diabetes mellitus (183) y la obesidad (184,185) también son factores de confusión potenciales para los niveles plasmáticos de homocisteína. Sin embargo, la asociación entre homocisteína y obesidad es débil, existiendo resultados contradictorios en la literatura (186). Estudios recientes han referido un aumento en los niveles plasmáticos de homocisteína en pacientes con periodontitis crónica (187,188) e incluso se ha observado que los niveles de homocisteína disminuían significativamente después del tratamiento periodontal (188). Se ha establecido que citoquinas proinflamatorias y reactantes de fase aguda provenientes de la bolsa periodontal inflamada podrían mediar la elevación de los niveles plasmáticos de homocisteína, al observar en un estudio que la IL-6 podía interactuar con el metabolismo de la vitamina B6 y comprometer la actividad de la cistationina β -sintasa, elevando las concentraciones de homocisteína en plasma (189). Sin embargo, otros estudios no han demostrado que exista dicha asociación entre periodontitis y niveles plasmáticos de homocisteína (190,191). La asociación entre homocisteína y periodontitis es muy reciente y está poco documentada.

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo se desencadena debido a un desequilibrio persistente entre la producción de especies moleculares altamente reactivas y las defensas antioxidantes (41). Cuando la ingesta calórica excede al gasto de energía, el sustrato resultante de la incrementada actividad del ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krébs), genera un exceso de ROS. Existe un equilibrio fisiológico entre la actividad oxidante y la defensa antioxidante, pero cuando este equilibrio se altera se desencadena el estrés oxidativo. En esta condición, las ROS producen daño en ciertas moléculas y células, alterando su estructura y función, a través de la oxidación de ADN, lípidos y proteínas (50).

El estrés oxidativo puede disminuir la capacidad antioxidante de los tejidos periodontales y alterar su respuesta frente al cambio bacteriano, además de incrementar la liberación de citoquinas proinflamatorias (9,41). Un exceso de ROS y una disminución de sustancias antioxidantes, son responsables de una activación crónica de

la inflamación periodontal y destrucción tisular (192). Por lo que, la obesidad también parece participar en el fenómeno multifactorial de causalidad de periodontitis a través de la incrementada producción de ROS (9), las cuales pueden provocar daño oxidativo gingival y progresión de periodontitis (193). Ambas condiciones, muestran incrementados niveles en suero de productos derivados del daño oxidativo, con un estado proinflamatorio que probablemente estén influenciándose uno al otro bidireccionalmente. Adipoquinas, como la leptina y la adiponectina, podrían modular el equilibrio entre las actividades oxidante/antioxidante en individuos obesos con riesgo de periodontitis (41,50). En obesos se produce un incremento de leptina en suero, la cual tiene un efecto predominantemente pro-oxidativo induciendo, de este modo, el estrés oxidativo y una consecuente disminución relativa de adiponectina, la cual tiene un efecto protector contra el estrés oxidativo (41).

El desequilibrio entre la actividad oxidante/antioxidante podría ser un factor clave para el ataque oxidativo del tejido periodontal (194). La peroxidación de lípidos parece ser uno de los principales eventos asociados con la inflamación en el tejido periodontal (9). Uno de los marcadores más comúnmente empleados en la determinación del daño oxidativo en procesos inflamatorios crónicos, como la periodontitis, es la 8-hidroxi-dioxiguanosina. Se ha observado que este marcador, producto de la peroxidación del ADN, se encuentra elevado en presencia de periodontitis y que sus niveles se normalizan tras tratamiento periodontal (16,195).

Por otro lado, la periodontitis, como enfermedad destructiva e inflamatoria se asocia con la activación de PMN, los cuales pueden generar la producción de ROS durante la respuesta inflamatoria (9). La asociación entre periodontitis y estrés oxidativo ha sido documentada por varios estudios (194–196) y se ha demostrado que en individuos con periodontitis se produce un incremento de productos de daño oxidativo en la circulación periférica y una disminución de la capacidad antioxidante, sugiriéndose una relación bidireccional entre obesidad y periodontitis siendo el estrés oxidativo un enlace común (41).

Resistencia a la insulina

La RI es una alteración metabólica que provoca una hiperglucemia eventual acompañada de hiperinsulinemia por la sobreproducción pancreática de insulina, provocando efectos sistémicos dañinos, así como una disminución de defensas antioxidantes intracelulares (50). La periodontitis ha sido relacionada con la hiperglucemia y ha llegado a considerarse la sexta complicación de la diabetes mellitus (197).

Se ha establecido que la RI en el paciente obeso puede ser desencadenada por el aumento de ácidos grasos libres en la circulación sistémica (48), por el incremento de citoquinas proinflamatorias (TNF α e IL-6), las cuales perjudican la señalización intracelular de la insulina (47) y por el estrés oxidativo debido a una reducción de las defensas antioxidantes intracelulares (41).

Como consecuencia, incrementan los niveles de insulina en sangre, disminuyendo sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes intracelulares (41). La insulina tiene propiedades antiinflamatorias disminuyendo la transcripción de TNF α e IL-6 y haciendo que finalice normalmente la reacción de fase aguda. Por lo tanto, la RI conlleva a una disminución de su papel antiinflamatorio intracelular estableciéndose un círculo vicioso y un empeoramiento de la inflamación (198).

Además, la RI desencadena un estado hiperglucémico severo y crónico que produce la glicación de las proteínas tisulares, lípidos o ácidos nucleicos, dando lugar a la generación de AGEs (50). Los AGEs ejercen efectos sistémicos perjudiciales, promoviendo un estado hiperinflamatorio crónico, así como un estrés oxidativo, predisponiendo al desarrollo de enfermedades inflamatorias tales como la periodontitis (51). Los AGEs se unen a neutrófilos y alteran sus funciones (150). Existe evidencia del efecto dañino de los AGEs en la patogénesis y progresión de la periodontitis, y este efecto podría ser mediado a través de una elevada expresión de receptores AGE (RAGE) en los tejidos periodontales (199). Los AGEs pueden estar implicados en la degeneración y daño del tejido periodontal (50), promoviendo la apoptosis de osteoblastos y fibroblastos, alterando de este modo la homeostasis del hueso alveolar y conduciendo al desarrollo y progresión de la periodontitis (41).

Genco y cols. (51), determinaron que la obesidad podría ser un predictor de periodontitis y sugirieron que la RI podría mediar esta relación. En recientes estudios, la RI ha sido asociada con diferentes parámetros de infección periodontal, tales como pérdida de inserción clínica (PIC), profundidad de sondaje (PS) (200), sangrado al sondaje (201) y número de dientes con bolsas periodontales profundas (200,202), así como con la prevalencia (203,204) y la extensión de periodontitis (200,202,205).

Es generalmente aceptado que el origen del estrés oxidativo y la RI, es un estado proinflamatorio que está presente tanto en la obesidad como en la periodontitis. Este estado inflamatorio induce RI y un aumento en el estrés oxidativo promoviendo ambos, a su vez, una mayor inflamación (41).

En definitiva, hasta el momento el mecanismo mediante el cual la obesidad afecta al periodonto todavía es poco comprendido y su asociación podría ser bidireccional (6,25,206).

2.3.3 Evidencias de asociación entre periodontitis y Síndrome Metabólico

El SMet como describió originalmente Reaven (39) es un conjunto de alteraciones metabólicas tales como obesidad, hipertensión, alteración de tolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia y dislipidemia (elevados triglicéridos y bajos niveles de colesterol-HDL). El denominador común de las patologías que conforman el SMet es el estrés oxidativo y la consiguiente hiperinflamación que conduce a graves complicaciones sistémicas, como la enfermedad cardiovascular y la diabetes tipo 2, o complicaciones locales, como la periodontitis. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de este síndrome son la obesidad y la RI (50).

La definición de SMet más frecuentemente utilizada por los estudios es la proporcionada por la NCEP-ATPIII (42), la cual ha sido constantemente actualizada por el AHA/NHLBI (*American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute*) (27,43). El diagnóstico de dicho síndrome se establece cuando se determinan al menos tres de las cinco características que lo definen: obesidad abdominal (CC \geq 102 cm en hombres, \geq 88 cm en mujeres); triglicéridos \geq 150 mg/dl o en tratamiento para reducir los niveles de triglicéridos; colesterol-HDL $<$ 40 mg/dl en hombres, $<$ 50 mg/dl en mujeres o en tratamiento para aumentar los niveles de colesterol-HDL; presión arterial

sistólica \geq 130 mmHg, presión arterial diastólica \geq 85 mmHg o en tratamiento con antihipertensivos; y glucosa en ayunas \geq 100 mg/dl o en tratamiento para reducir niveles de glucosa (43).

Varias revisiones sistemáticas (10,86) han establecido que existe una asociación entre SMet y periodontitis. La revisión sistemática de Nibali y cols. (86) determinó que los individuos con SMet tienen dos veces más probabilidad de desarrollar periodontitis que el resto de la población. En cambio, la revisión de Watanabe y Cho (10) estableció una asociación entre SMet y periodontitis, pero no fue capaz de determinar si el SMet condiciona un mayor riesgo para desarrollar periodontitis, o si la periodontitis actúa como factor de riesgo implicado en el desarrollo de SMet.

Del mismo modo, diversos estudios transversales y longitudinales (40,191,205–222) han establecido una asociación positiva entre SMet y periodontitis, mientras que otros estudios no han observado dicha asociación (200,223,224). Asimismo, algunos estudios (40,205–215,222) han observado mayor prevalencia de periodontitis a medida que aumenta el número de componentes del SMet. Sin embargo, en un estudio se observó que la obesidad abdominal y los niveles alterados de glucosa mostraban por separado una mayor asociación con periodontitis que el SMet en su conjunto (205).

Entre los componentes del SMet, se ha determinado que la obesidad abdominal (207,210,213,224), los niveles alterados de glucosa en ayunas (RI e hiperglucemia) (200,207,215,224), la hipertensión (209,215) y los niveles bajos de colesterol-HDL (207,213) parecen influenciar en la probabilidad de periodontitis, siendo la alteración en los niveles de glucosa o la RI el único componente que ha sido más frecuentemente asociado con la periodontitis (200,215,224–226). La RI se considera la principal característica intrínseca del SMet (227) y puede llevar a desregular la presión sanguínea, a desarrollar dislipidemia, así como condicionar el desarrollo de periodontitis (10). Además de los componentes del SMet, otros factores como el tabaco, la edad y el sexo femenino parecen influir en la asociación entre SMet y periodontitis (10).

Hasta el momento, en la literatura se ha establecido que individuos con SMet tienen más riesgo de desarrollar periodontitis, así como individuos con periodontitis podrían tener más riesgo de desarrollar SMet (206,209,217), proponiéndose una relación bidireccional entre SMet y periodontitis mediada por citoquinas

proinflamatorias y estrés oxidativo (41). El estudio longitudinal de Morita y cols. (206) mostró que la presencia de bolsas periodontales se asociaban con la conversión de uno o más componentes metabólicos, sugiriendo que la prevención y el tratamiento de la periodontitis podría reducir el riesgo de desarrollar SMet. Por lo que, se requieren más estudios para determinar si el SMet implica una mayor susceptibilidad para desarrollar periodontitis, o si por el contrario la periodontitis influye como factor de riesgo en el desarrollo de SMet, en una población de riesgo como podría ser la población obesa.

2.3.4 Respuesta al tratamiento periodontal en obesos y efectos del tratamiento de obesidad en la periodontitis

El tratamiento periodontal tiene como objetivo reducir el número de microorganismos y alterar la ecología del biofilm microbiano, de modo que el sistema inmune del hospedador pueda responder mejor frente a los microorganismos restantes, disminuyendo la carga inflamatoria (228). La respuesta al tratamiento periodontal en individuos obesos ha sido escasamente estudiada y se ha establecido que el éxito del tratamiento periodontal puede presentar algunas especificaciones debido al efecto modificador causado por la obesidad en los tejidos periodontales (229).

En varias revisiones sistemáticas (149,229–231) se ha demostrado que el tratamiento periodontal no-quirúrgico en individuos obesos parece ser efectivo mejorando los parámetros clínicos periodontales y, en algunos casos, reduciendo los niveles de marcadores inflamatorios sistémicos. Sin embargo, todavía existe controversia acerca del efecto de la obesidad sobre el resultado del tratamiento periodontal. Algunos estudios (11–16,232) han observado que tras el tratamiento de la periodontitis, mejora el estado periodontal de los pacientes obesos y que la respuesta de este colectivo de pacientes al tratamiento periodontal no difiere de la respuesta observada en el resto de la población, estableciendo que la obesidad no actúa como un factor modificante negativo de la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico. Sin embargo, otros estudios (17–19,233) han observado una peor respuesta al tratamiento periodontal en individuos obesos en comparación con individuos de peso normal, llegando a la conclusión de que la obesidad tiene un efecto negativo en la respuesta al tratamiento periodontal. En un estudio (17) se observó una menor mejoría en los parámetros clínicos periodontales después del tratamiento periodontal no-

quirúrgico en pacientes obesos, los cuales mostraron una media de porcentaje de sitios con PS \geq 4 mm de 2,3% más que los individuos de peso normal después del tratamiento, incrementándose dicho porcentaje de sitios un 2,5% por cada incremento de 10 kg/m² en el IMC. En los estudios de Gonçalves y cols. (19,233) se evaluó a los individuos durante 6 y 12 meses tras el tratamiento periodontal y se observó que los individuos obesos mostraban una menor mejoría en los parámetros clínicos periodontales, sugiriendo que la obesidad podría modificar la curación periodontal a largo plazo; así como, en otro estudio (18) también se observó que la obesidad influía negativamente en la reducción de bolsas periodontales moderadas con PS \geq 5 mm.

El tratamiento de la enfermedad periodontal además de mejorar el estado de los tejidos de soporte de los dientes, puede aportar efectos beneficiosos a nivel sistémico, reduciendo los niveles de parámetros inflamatorios (11–13). Se ha observado que el tratamiento periodontal puede disminuir los niveles séricos de TNF α (11,13,15,232), IL-6 (11,13,14), PCR (12,234), IL-1 β (11), así como disminuir la RI (13) en individuos obesos. También se han estudiado adipoquinas como la leptina (13,19), la adiponectina (233) y la chemerin (14), observándose una disminución en los niveles séricos de esta última tras el tratamiento periodontal. Se han observado cambios en otras moléculas como la 8-hidroxidioxiguanosina, marcador de estrés oxidativo producto de la peroxidación del ADN (16) y la homocisteína (188), cuyos niveles en suero se han hallado elevados en la periodontitis y se ha observado que disminuyen tras el tratamiento periodontal en la población general. También se ha observado en algún estudio que tras el tratamiento periodontal pueden mejorar el perfil lipídico e hidrocarbonado de los individuos obesos (13).

Del mismo modo, se han llevado a cabo estudios en los que se ha sometido a tratamiento dietético o quirúrgico de obesidad a individuos con periodontitis (162,235–237). Se ha comprobado tras un tratamiento dietético durante ocho semanas con una dieta baja en grasas y alta en fibras una mejoría en los parámetros clínicos de enfermedad periodontal (237). Existe suficiente evidencia de que la pérdida de peso se asocia a una disminución de parámetros inflamatorios (TNF α e IL-6) y a una mejora del perfil lipídico e hidrocarbonado (13), por lo que se puede intuir que la pérdida de peso obtenida tras un tratamiento de obesidad puede tener efectos beneficiosos a nivel

periodontal mediante la reducción de la respuesta inflamatoria y la mejora del perfil metabólico. De este modo, si el tratamiento de la enfermedad periodontal en pacientes obesos va asociado a una pérdida de peso significativa, se podría observar una mayor respuesta tanto periodontal como sistémica. En este contexto, en un estudio se observó que los pacientes obesos, que además de recibir un tratamiento periodontal redujeron su peso corporal tras ser sometidos a cirugía bariátrica, refirieron una mayor respuesta al tratamiento periodontal, asociada a la pérdida de peso y a una reducción en los niveles de marcadores inflamatorios y de RI, que los pacientes obesos que no fueron sometidos a la cirugía bariátrica (162). No obstante, todavía no se ha establecido si los cambios que se observan a nivel periodontal en tales pacientes que son intervenidos mediante un by-pass gástrico, son debidos a la pérdida de peso que se consigue a *posteriori* o a los cambios hormonales consecuentes que se producen debido a la intervención (238). Por el contrario, en otro estudio (236) en el cual se sometió a pacientes obesos con periodontitis a cirugía bariátrica se observó una reducción significativa en los niveles de PCR y de glucosa en suero, y un paradójico aumento en la severidad de periodontitis y en la cantidad de *P. gingivalis* tras la intervención, llegando a la conclusión de que una disminución en la inflamación sistémica debido a la cirugía bariátrica en individuos obesos podría no afectar al curso de la periodontitis siendo necesaria la aplicación de una terapia periodontal.

Hay escasos datos publicados sobre las influencias de los procedimientos quirúrgicos bariátricos en la salud bucal, pero además se ha reportado un aumento de la incidencia de caries dental y de desgastes dentales en pacientes sometidos a cirugía bariátrica probablemente debido al reflujo gastroesofágico y los vómitos (239). Además, tras la cirugía se verá comprometido el aporte de calcio, hierro, vitaminas (vitamina C, beta-caroteno, vitamina B12, ácido fólico) y proteínas, los cuales son nutrientes indispensables para mantener la salud periodontal (9). En un estudio de 2 años de seguimiento tras la cirugía de by-pass gástrico, observaron que los déficits en vitamina C se asociaban a un mayor riesgo de enfermedad periodontal (240) y en un estudio reciente se ha observado que aquellos pacientes con una ingesta inadecuada de vitamina C en la dieta tienen 1,16 veces más probabilidades de tener periodontitis (241).

Por otro lado, algunos estudios han indicado que mantener un peso normal mediante actividad física regular se asocia a una menor prevalencia de enfermedad periodontal (146,147,242), al observar que los individuos que llevaban a cabo ejercicio físico regular tenían niveles más bajos en plasma de marcadores inflamatorios, tales como IL-6 y PCR, y una sensibilidad incrementada a la insulina, pudiendo afectar ambos factores beneficiosamente a la salud periodontal (146,147,242).

En base a la evidencia existente hasta el momento, el tratamiento periodontal no-quirúrgico resulta ser efectivo mejorando los parámetros clínicos e inflamatorios periodontales en adultos; sin embargo, todavía no se ha establecido una diferencia clara en la respuesta al tratamiento periodontal entre pacientes obesos y no-obesos (149). Así como, tampoco existe evidencia sobre el posible efecto beneficioso de la pérdida de peso en la respuesta al tratamiento periodontal.

3. JUSTIFICACIÓN

La obesidad y la periodontitis son dos enfermedades crónicas muy prevalentes a nivel mundial y la asociación entre ambas puede tener relevantes implicaciones en el marco de salud pública, debido a que ambas enfermedades son consideradas factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (8).

La obesidad es uno de los mayores contribuyentes de morbilidad a nivel mundial. Se acompaña de un estado inflamatorio crónico de bajo grado que predispone al desarrollo de enfermedades crónicas como hipertensión, dislipidemia y diabetes, y potencialmente también puede incrementar el riesgo de periodontitis (4). El estado inflamatorio crónico sistémico y el subsecuente desarrollo de RI asociados a la obesidad podrían interferir en la defensa inmunitaria del hospedador y desempeñar un papel clave en el desarrollo y progresión de la enfermedad periodontal en los pacientes obesos (25). A su vez, la presencia de inflamación periodontal en pacientes obesos podría exacerbar el estado inflamatorio sistémico y contribuir en el desarrollo de alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad (1).

Existe evidencia de una asociación entre obesidad y periodontitis (1,4,7,8) y se han sugerido numerosas vías biológicas subyacentes implicadas en la asociación entre ambas enfermedades. Sin embargo, la magnitud de dicha asociación, el mecanismo causal exacto implicado en la asociación y la direccionalidad de la relación todavía permanecen inciertos.

Del mismo modo, se ha descrito la existencia de asociación entre SMet y enfermedad periodontal (10,86); sin embargo, no se ha determinado si la presencia de SMet en un individuo obeso condiciona un mayor riesgo y/o severidad de periodontitis. Asimismo, se ha observado que de las alteraciones metabólicas que componen dicho síndrome, la obesidad abdominal y la alteración en los niveles de glucosa muestran por separado una mayor asociación con periodontitis que el SMet en su conjunto (205), dirigiéndose recientemente la atención a la RI sobre su implicación en la periodontitis (200).

Mediante el abordaje terapéutico de la enfermedad periodontal y de la obesidad se han observado beneficios en la salud de estos pacientes, recalando en este sentido la importancia que tiene el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad periodontal en

la población obesa. Se ha observado que tras el tratamiento periodontal no-quirúrgico pueden disminuir los niveles séricos de ciertas citoquinas inflamatorias, mejorando con ello el estado general de los individuos obesos y pudiendo evitar el desarrollo de complicaciones asociadas a la obesidad como la diabetes y enfermedades cardiovasculares (13). Igualmente, se ha establecido que tras la pérdida de peso, se reducen los niveles en plasma de moléculas inflamatorias, lo que podría afectar beneficiosamente a la salud periodontal (25,146,147), reduciendo la inflamación gingival y evitando la pérdida precoz de los dientes.

Sin embargo, aunque existe evidencia de que el tratamiento periodontal no-quirúrgico en individuos obesos parece ser efectivo mejorando las características clínicas periodontales y, en algunos casos, reduciendo los niveles de marcadores inflamatorios (149,229–231), todavía existe controversia acerca del efecto de la obesidad sobre el resultado del tratamiento periodontal. Así como, el efecto adicional que pueda tener la pérdida de peso en la respuesta de los pacientes obesos al tratamiento periodontal todavía no ha sido claramente definido.

Por lo tanto, en este estudio se pretende comprobar la existencia de asociación entre obesidad y enfermedad periodontal, observando si existe mayor prevalencia de periodontitis en un grupo de pacientes obesos frente a un grupo de individuos no-obesos. Así como, evaluar si la población obesa tiene mayor afectación periodontal que la población no-obesa con periodontitis, y determinar que característica o proceso inherente a la obesidad puede condicionar dicha mayor afectación periodontal e influir como mecanismo de asociación entre ambas enfermedades.

En segundo lugar, se comparará la respuesta de los pacientes obesos a un tratamiento periodontal no-quirúrgico frente a los individuos no-obesos y se estudiarán los efectos de la pérdida de peso tras un tratamiento dietético en la respuesta al tratamiento periodontal.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1 HIPÓTESIS

La obesidad como enfermedad inflamatoria crónica podría condicionar un mayor riesgo de periodontitis, así como los pacientes obesos podrían presentar una mayor afectación periodontal que la población no-obesa con periodontitis. La mayor afectación periodontal que se esperaría observar en los pacientes obesos podría deberse a la obesidad en sí o a alguna de las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad (SMet, dislipidemia, RI), las cuales se correlacionan con una activación de la respuesta inflamatoria, que podría estar involucrada en la asociación entre ambas enfermedades.

Asimismo, los pacientes obesos podrían responder peor al tratamiento periodontal no-quirúrgico que los individuos no-obesos, y la pérdida de peso lograda tras el tratamiento dietético podría condicionar una reducción de la inflamación sistémica, y con ello, una mejoría adicional sobre la respuesta al tratamiento periodontal.

4.2 OBJETIVOS

4.2.1 *Objetivos generales*

1. Comprobar la existencia de asociación entre obesidad y enfermedad periodontal y determinar la magnitud de dicha asociación. Así como, evaluar si la población obesa tiene mayor afectación periodontal que la población no-obesa con periodontitis e identificar posibles factores patogénicos que pudieran estar implicados en la asociación entre ambas enfermedades.
2. Evaluar la influencia de la obesidad y de la pérdida de peso en la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico.

4.2.2 *Objetivos específicos*

1. Observar si los pacientes obesos tienen una mayor prevalencia de periodontitis que los individuos no-obesos.
2. Determinar qué características clínicas y bioquímicas condicionan una mayor probabilidad de periodontitis.
3. Observar si a mayor obesidad (IMC), se determina mayor prevalencia de periodontitis y peores parámetros clínicos periodontales.
4. Determinar si en la población con periodontitis los pacientes obesos presentan peores parámetros clínicos periodontales que los individuos no-obesos.
5. Esclarecer qué posibles factores patogénicos podrían estar implicados en la asociación entre obesidad y periodontitis.
6. Observar si los pacientes obesos responden peor al tratamiento periodontal no-quirúrgico que los individuos no-obesos.
7. Determinar si los pacientes obesos que además del tratamiento periodontal no-quirúrgico pierden peso tras el tratamiento dietético, responden mejor al tratamiento periodontal no-quirúrgico que los pacientes obesos que no son sometidos a dieta.
8. Evaluar si los pacientes obesos con RI responden peor al tratamiento periodontal no-quirúrgico que los pacientes obesos sin RI.

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1 DISEÑO Y COMPROMISO ÉTICO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional e intervencionista de casos y controles con seguimiento prospectivo, para estudiar la enfermedad periodontal y la respuesta a un tratamiento periodontal no-quirúrgico en un colectivo de pacientes obesos, con y sin tratamiento dietético, frente a un grupo de individuos no-obesos.

Este estudio fue diseñado de acuerdo con los principios de ética de la Declaración de Helsinki (Finlandia, 1964) y fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, en Mayo de 2014, protocolo: 36/14 (Anexo 10.1).

5.2 SELECCIÓN Y MUESTRA DE PACIENTES

5.2.1 *Tamaño muestral*

El tamaño de la muestra fue calculado mediante comparación de dos proporciones. Según datos previos, se conoce que la prevalencia mundial de enfermedad periodontal en la población general adulta es aproximadamente del 45% (63) y considerando un nivel de sensibilidad del 20%, se estima que en la población obesa sería aproximadamente del 65%. Asumiendo un riesgo α de 0,05 y un riesgo β de 0,20 con una potencia de estudio del 80%, se estimó un tamaño muestral mínimo de 192 individuos (96 obesos y 96 no-obesos). Finalmente, considerando las posibles pérdidas de participantes en un 20% durante el transcurso del estudio, se reclutaron 233 individuos, 119 obesos y 114 no-obesos.

5.2.2 *Criterios de selección*

Criterios de inclusión

Los participantes del estudio debían tener edades comprendidas entre los 18 y los 65 años de edad y debían aceptar voluntariamente su colaboración en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

Los pacientes del grupo obeso debían tener un IMC ≥ 30 kg/m² y el grupo control debía estar compuesto por individuos con IMC < 30 kg/m², sin antecedentes patológicos de interés, pareados por edad y sexo con el grupo de obesos.

Criterios de exclusión

- Individuos menores de 18 años y mayores de 65 años, ya que existe evidencia de que la edad es un indicador de riesgo de ganancia de peso y de empeoramiento del estado periodontal (79).
- Pacientes edéntulos totales o parciales con menos de 14 dientes naturales para el estudio periodontal.
- Individuos con periodontitis agresiva.
- Individuos que hubiesen recibido tratamiento periodontal en los últimos 6 meses o antibiótico en los últimos 3 meses.
- Otras enfermedades inflamatorias o infecciosas.
- Tratamiento crónico con antiinflamatorios sistémicos.
- Pacientes con obesidad secundaria (hipotiroidismo, síndrome de Cushing).
- Individuos con diagnóstico clínico de diabetes mellitus. Diagnosticados previamente según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA 2017): (glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl en al menos dos ocasiones, o glucemia 2 horas después de sobrecarga oral con 75 g. de glucosa ≥ 200 mg/dl, o hemoglobina glicosilada (A1c) $\geq 6,5\%$) (243).
- Cualquier condición que requiriese cobertura antibiótica profiláctica antes de los procedimientos dentales invasivos.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Individuos que pudieran ver su salud comprometida con la realización del estudio.
- Sujetos que no firmasen el consentimiento informado, no viniesen en ayunas o se hubiesen cepillado los dientes la mañana del estudio.

5.2.3 Población de estudio

Los participantes del estudio fueron obtenidos de forma aleatoria y consecutiva del Servicio de Endocrinología y Nutrición y del Servicio de Estomatología del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia durante un periodo de tiempo comprendido entre Septiembre de 2014 y Enero de 2017. Todos ellos fueron de raza caucásica y pertenecían a una misma área geográfica.

5.3 MATERIAL Y RECOGIDA DE DATOS

5.3.1 *Protocolo del estudio*

En primer lugar se informaba al paciente en qué consistía dicho estudio tanto verbalmente como por escrito en la *Hoja de información al paciente* (Anexo 10.2). Se le entregaba una copia de dicho documento donde se informaba de los objetivos del estudio, de las pruebas a realizar y los plazos de ejecución, así como la forma de contactar con el investigador responsable (MM-H) para aclarar las dudas que les pudieran surgir acerca del estudio.

Una vez obtenida su aceptación voluntaria como participante del estudio mediante la firma del consentimiento informado (Anexo 10.3), se llevaba a cabo la recopilación de datos generales y antecedentes médicos mediante la realización de la anamnesis para conocer si presentaba los criterios de elegibilidad. Posteriormente, si el paciente cumplía los criterios de selección, se le citaba para la realización de las exploraciones, todas ellas en una misma mañana.

Se citaba al paciente en el Servicio de Endocrinología y Nutrición a primera hora entre las 8:00 y las 10:00 h. de la mañana en ayunas de al menos 10 horas de duración, donde se llevaba a cabo la recogida de datos antropométricos y la realización de los análisis de sangre por la enfermera del Servicio. Posteriormente, el paciente acudía al Servicio de Estomatología donde se le realizaba el estudio periodontal y la planificación del tratamiento periodontal en el caso que fuera necesario.

Aquellos pacientes que fueron diagnosticados con periodontitis fueron sometidos a un tratamiento periodontal no-quirúrgico y posteriormente reevaluados a los 3 meses. Asimismo, los pacientes obesos reclutados del Servicio de Endocrinología y Nutrición con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ recibieron tratamiento dietético por estar inmersos en un protocolo de cirugía de by-pass gástrico. El estudio periodontal de estos pacientes obesos se llevaba a cabo en el momento de su inicio, antes de comenzar con el tratamiento dietético. Dicho tratamiento dietético durante los 3 meses del estudio consistió en una dieta de muy bajo contenido calórico (VLCD) de 624 kcal/día durante 6 semanas y una dieta hipocalórica (1223,3 kcal/día; 20,4% proteínas, 29,6 % lípidos, 50% hidratos de carbono) durante las 6 semanas siguientes.

Los pacientes obesos que fueron reclutados en el Servicio de Estomatología (sin tratamiento dietético) no fueron remitidos al Servicio de Endocrinología y Nutrición para recibir tratamiento de obesidad hasta la finalización de este estudio, recibiendo estos obesos únicamente tratamiento periodontal no-quirúrgico si tenían periodontitis.

En la figura 2 se muestra el diagrama de flujo de los pacientes a lo largo del estudio.

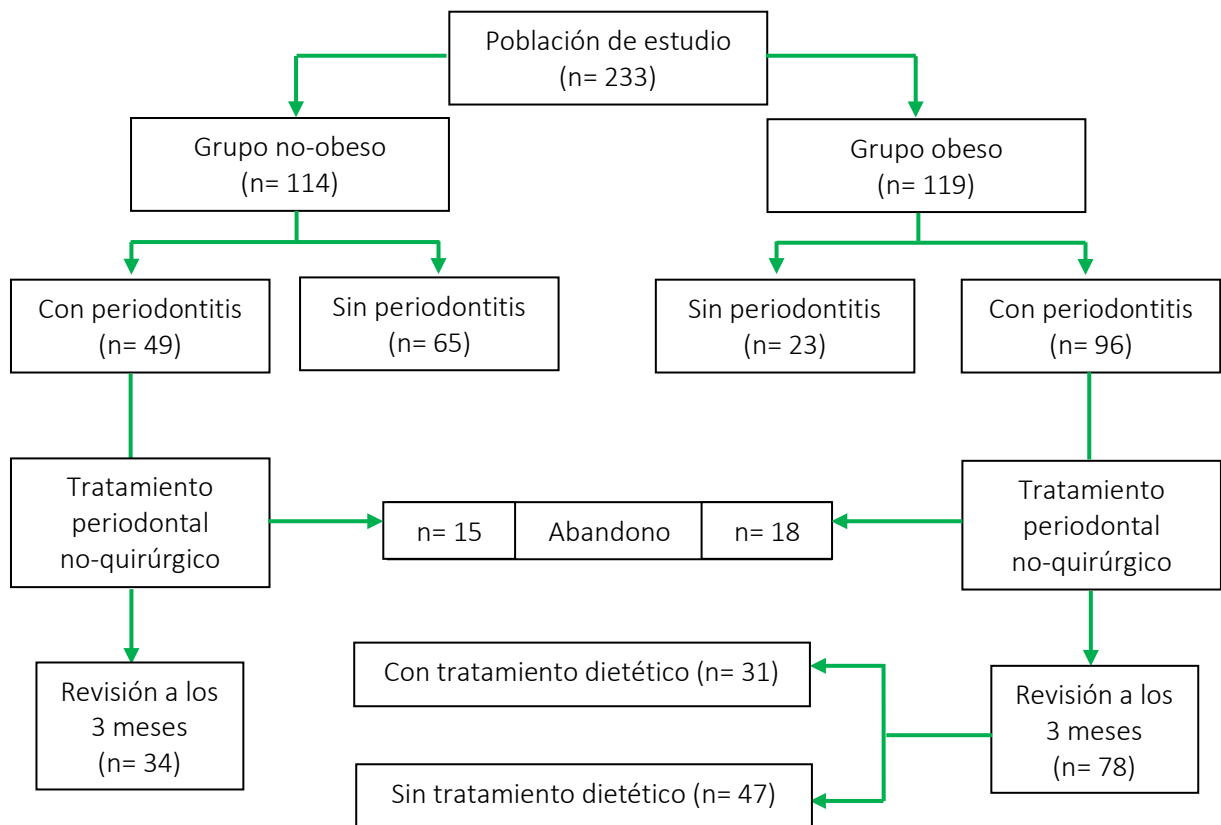


Figura 2. Diagrama de flujo de la muestra de pacientes a lo largo del estudio.

5.3.2 Recogida de datos. Variables del estudio.

Los datos de cada participante fueron recogidos en su *Ficha del paciente* correspondiente (Anexo 10.4).

♦ Anamnesis

A cada participante se le realizó una historia clínica completa recogiendo datos generales demográficos, nivel de formación académica y ocupación. Una anamnesis que

incluía las enfermedades sistémicas, intervenciones quirúrgicas, alergias y la medicación actual. Una historia dental especificando la última visita al dentista, si había recibido tratamiento periodontal anterior y la causa de pérdida de los dientes que estaban ausentes. Así como, se les realizó una serie de cuestiones acerca de hábitos de salud e higiénico-dietéticos, recopilando información sobre hábito tabáquico, frecuencia de cepillado diario y utilización de complementos de higiene bucal como colutorios o seda dental, sobre el número de comidas realizadas al día y la práctica de actividad física.

♦ Parámetros antropométricos

Se realizó la medición y cálculo de los siguientes parámetros antropométricos:

- *Peso* (Kg): se determinó el peso del paciente mediante una báscula electrónica (con estimación de 0,1 kg) con ropa ligera y sin zapatos.

- *Talla* (cm): se midió la altura del paciente con un estadiómetro (con estimación de 0,5 cm) con el paciente colocado de espaldas a la pared sin zapatos, con los pies juntos y la cabeza erguida y alineada siguiendo la línea trago-comisural.

- *Índice de masa corporal* (IMC) (kg/m^2): fue calculado dividiendo el peso en kilogramos por la altura en metros cuadrados. Se determinó obesidad a partir de $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ (22).

- *Circunferencia de cintura* (CC) (cm): el perímetro de cintura fue medido en el punto medio entre la espina ilíaca anterosuperior y el reborde costal inferior con el sujeto en bipedestación y tras realizar una espiración normal, mediante una cinta métrica (con estimación de 0,5 cm). La CC determina obesidad abdominal a partir de $\text{CC} \geq 102 \text{ cm}$ en hombres y $\geq 88 \text{ cm}$ en mujeres (27).

- *Circunferencia de cadera* (cm): se determinó mediante una cinta métrica (con estimación de 0,5 cm) en el mayor contorno a nivel de los trocánteres mayores.

- *Índice cintura/talla* (ICT): se calculó dividiendo la CC por la altura del paciente en centímetros. El ICT determina obesidad a partir de 0,5 (244,245).

- *Índice cintura/cadera* (ICC): se determinó dividiendo la CC por el perímetro de la cadera en centímetros. El ICC determina obesidad a partir de valores $> 0,9$ en mujeres y $> 1,0$ en hombres (28).

- *Tensión arterial* (TA) (mmHg): Se calculó la TA sistólica (TAS) y la TA diastólica (TAD) realizando la media de dos mediciones tomadas mediante un esfigmomanómetro

automático (Omron M3, Kyoto, Japon), con el paciente sentado y tras un reposo de 5 minutos.

Para evaluar la pérdida de peso después del tratamiento dietético en los pacientes obesos sometidos al mismo, se empleó el porcentaje de peso perdido, que se calcula mediante la siguiente fórmula (246):

$$\% \text{ Peso perdido} = [(\text{peso inicial} - \text{peso final}) / \text{peso inicial}] \times 100.$$

♦ Parámetros bioquímicos

Los parámetros bioquímicos (anexo 10.5) fueron determinados a partir de las muestras sanguíneas que fueron recogidas por la enfermera del Servicio de Endocrinología y Nutrición y, posteriormente, procesadas en el Servicio de Análisis Clínicos del hospital.

Se determinaron niveles de glucosa, colesterol total (CT) y triglicéridos (TG) mediante métodos enzimáticos. La concentración de colesterol-HDL (c-HDL) fue obtenida por precipitación directa mediante un autoanalizador Beckman LX-20 (Beckman Coulter, La Brea, CA, EEUU) y la concentración de colesterol-LDL (c-LDL) se calculó mediante la fórmula de Friedewald, siempre que los niveles de TG fueran inferiores a 300 mg/dl. La insulina se determinó por el método de inmunoquimioluminiscencia utilizando el analizador Immulite (DPC, Los Angeles, CA, EEUU) y el porcentaje de hemoglobina glicosilada (A1c) fue medido con un analizador automático de glicohemoglobina (Arkray Inc., Kyoto, Japan). Niveles de proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) y factor 3 del sistema del complemento (C3) fueron cuantificados mediante un ensayo inmunonefelométrico (Dade Behring BNII, Marburg, Alemania). Para excluir la confusión de un estado inflamatorio agudo, en el análisis de la PCRus se excluyeron los valores superiores a 10 mg/l (247). El fibrinógeno se determinó mediante un autoanalizador ACL-TOP (Instrumentation Laboratory, Milán, Italia) y los niveles de homocisteína plasmática se midieron mediante Inmunoensayo quimioluminiscente con micropartículas (Architect i4000-Abbott IMX, IL, EEUU). Las concentraciones de proteína fijadora de retinol-4 (RBP4) se midieron por nefelometría (Dade Behring, Marburg, Alemania) y la determinación de citoquinas proinflamatorias

(TNF α e IL-6) se llevó a cabo mediante el sistema de análisis Luminex 200 (Austin, TX, USA).

Se calculó la resistencia a la insulina (RI) mediante el índice HOMA-IR “*homeostasis model assessment-insulin resistance*” descrito por Matthews y cols. (248).

$$\text{HOMA-IR} = (\text{insulina en ayunas } (\mu\text{UI/ml}) \times \text{glucosa en ayunas (mg/dl)}) / 405.$$

◆ Parámetros clínicos periodontales

El estudio periodontal se llevó a cabo mediante la recogida de parámetros periodontales en un periodontograma con la sonda periodontal *North Carolina* milimetrada PCP UNC-15 (Hu-Friedy, Chicago, IL, EEUU) (Figura 3). Esta sonda presenta 15 líneas negras que hacen referencia a cada milímetro.

Se evaluó el estado periodontal de todos los dientes presentes excepto de terceros molares, dientes parcialmente erupcionados y restos radiculares.

Se determinaron los siguientes parámetros:

- *Profundidad de sondaje (PS)*: Se introdujo la sonda periodontal en cada diente en 6 puntos, 3 por vestibular y 3 por palatino/lingual (mesial, medio y distal) para medir la distancia del margen gingival al fondo de la bolsa periodontal detectable clínicamente en mm. Posteriormente se calculó la media aritmética de PS para cada paciente sumando todos los valores obtenidos y dividiendo por el número total de superficies dentales exploradas, expresando el resultado en mm.

- *Recesión gingival*: se registró la distancia entre la línea amelocementaria y el margen gingival en mm. En el caso que el diente tuviese una restauración y la línea amelocementaria no pudiera ser percibida, la medida se obtuvo desde el margen de la restauración (249).

- *Pérdida de inserción clínica (PIC)*: se determinó midiendo la distancia entre la línea amelocementaria y el fondo de la bolsa periodontal detectable clínicamente en 6 puntos por diente. Se calculó sumando la PS a la recesión gingival. En el caso que no existiera recesión, la PIC era igual a la PS, siempre y cuando se descartase la presencia de agrandamiento gingival, en cuya situación se sitúa el margen gingival superior a la línea amelocementaria. Del mismo modo a la PS, también se calculó la media aritmética

de PIC para cada paciente sumando todos los valores obtenidos y dividiendo por el número total de superficies dentales exploradas, expresando el resultado en mm.



Figura 3. Sonda periodontal *North Carolina* milimetrada PCP UNC-15.

- *Índice de sangrado:* Para determinar si existía inflamación gingival se utilizó el índice gingival de hemorragia al sondaje simplificado descrito por Ainamo y Bay en 1975 (250), que consiste en una exploración en 4 puntos (mesial, distal, vestibular y palatino/lingual) de cada uno de los dientes presentes en boca mediante la inserción de la sonda periodontal para determinar la presencia o ausencia de hemorragia pasados entre 15-30 segundos tras el sondaje. El resultado se expresó como porcentaje, obtenido tras dividir el número de sitios con hemorragia entre el número total de sitios explorados y multiplicado por 100.

- *Índice de placa:* se empleó el índice de placa de Silness y Løe simplificado (1964) (251) para cuantificar visualmente la placa dental de las superficies vestibulares de los dientes índice de Ramfjord (primer molar superior derecho, incisivo central superior izquierdo, primer premolar superior izquierdo, primer molar inferior izquierdo, incisivo central inferior derecho y primer premolar inferior derecho). A cada diente se le otorgó un valor de 0 a 3; 0 si había ausencia total de placa, 1 si la placa sólo era reconocible al pasar la sonda, 2 si había moderada cantidad de placa a lo largo del margen gingival reconocible a simple vista y 3 si había placa abundante ocupando incluso los espacios interdentes. Se calculó el índice de placa del paciente sumando las puntuaciones asignadas y dividiendo por el número de dientes evaluados, determinando un número arbitrario de 0 a 3.

- *Índice de cálculo:* se empleó el índice de Greene y Vermillion simplificado (1964) (252), para cuantificar la cantidad de cálculo en 6 dientes índice: superficie vestibular del primer molar superior derecho, incisivo central superior izquierdo, primer molar superior izquierdo, incisivo central inferior izquierdo y superficie lingual de los primeros

molares inferiores derecho e izquierdo. El índice de cálculo fue codificado con valor 0 si no existía presencia de cálculo, valor 1 si había cálculo supragingival que cubriera menos de 1/3 de la superficie del diente, 2 si había cálculo supragingival que cubriera más de 1/3 y menos de 2/3 de la superficie del diente y/o se observasen depósitos aislados de cálculo subgingival y 3 si el cálculo supragingival cubría más de 2/3 de la superficie del diente y/o había una banda continua de cálculo subgingival. Se calculó el índice de cálculo en cada individuo sumando los valores asignados y dividiendo por el número de dientes evaluados, determinando un número arbitrario de 0 a 3.

Además de estos parámetros periodontales, se registró el número de dientes totales, el número de dientes con $PS \geq 4$ mm y $PS \geq 6$ mm, y el porcentaje de sitios con $PS \geq 4$ mm, con PS de 1-3 mm, con PS de 4-5 mm y $PS \geq 6$ mm de cada individuo.

5.3.3 Procesado y análisis de citoquinas proinflamatorias (TNF α e IL-6)

Una muestra sanguínea de 5 ml recogida en tubos de gelosa de cada paciente fue remitida al laboratorio de Endocrinología y Nutrición–FISABIO para su posterior procesamiento. Las muestras se centrifugaron a 1.500 g. durante 10 min a 4°C en una centrífuga (Jouan Br4i, Saint-Herblain, Loire-Atlantique, Francia) (Figura 4) y el suero obtenido se almacenó a -80°C para la posterior determinación de parámetros inflamatorios (TNF α e IL-6).

La determinación de citoquinas proinflamatorias (TNF α e IL-6) se llevó a cabo en una muestra representativa de 70 pacientes con periodontitis (40 obesos y 30 no-obesos) y se evaluó a nivel basal y a los 3 meses después del tratamiento periodontal no-quirúrgico mediante el sistema de análisis Luminex 200 (Austin, TX, USA) (Figura 5).



Figura 4. Centrífuga Jouan Br4i.



Figura 5. Sistema Luminex 200.

Procedimiento del inmunoensayo (MILLIPLEX®_{MAP})

El sistema MILLIPLEX®_{MAP} se basa en la tecnología Luminex xMAP® y nos permite la detección de una amplia variedad de proteínas en un medio líquido donde los anticuerpos están unidos a unas microesferas. Se basa en el principio de ELISA *sandwich* detectando fluorescencia mediante citometría de flujo. Principalmente se fundamenta en tres puntos:

- Utiliza microesferas que tienen un color específico interno, que va desde el verde al rojo. Se han definido 100 colores para permitir la detección de diferentes analitos presentes en la muestra.

- Después de que el analito es capturado por la microesfera específica, se introduce un anticuerpo marcado con biotina. La reacción se incuba con estreptavidina-ficoeritrina (L-SAPE) para completar la reacción en la superficie de cada microesfera.

- Por último, las microesferas pasan rápidamente a través de un láser, el cuál excita el color interno, identificando así la microesfera. Un segundo láser excita la ficoeritrina, obteniendo así la fluorescencia media, la cual es convertida en concentración utilizando los resultados de la curva estándar de cada analito.

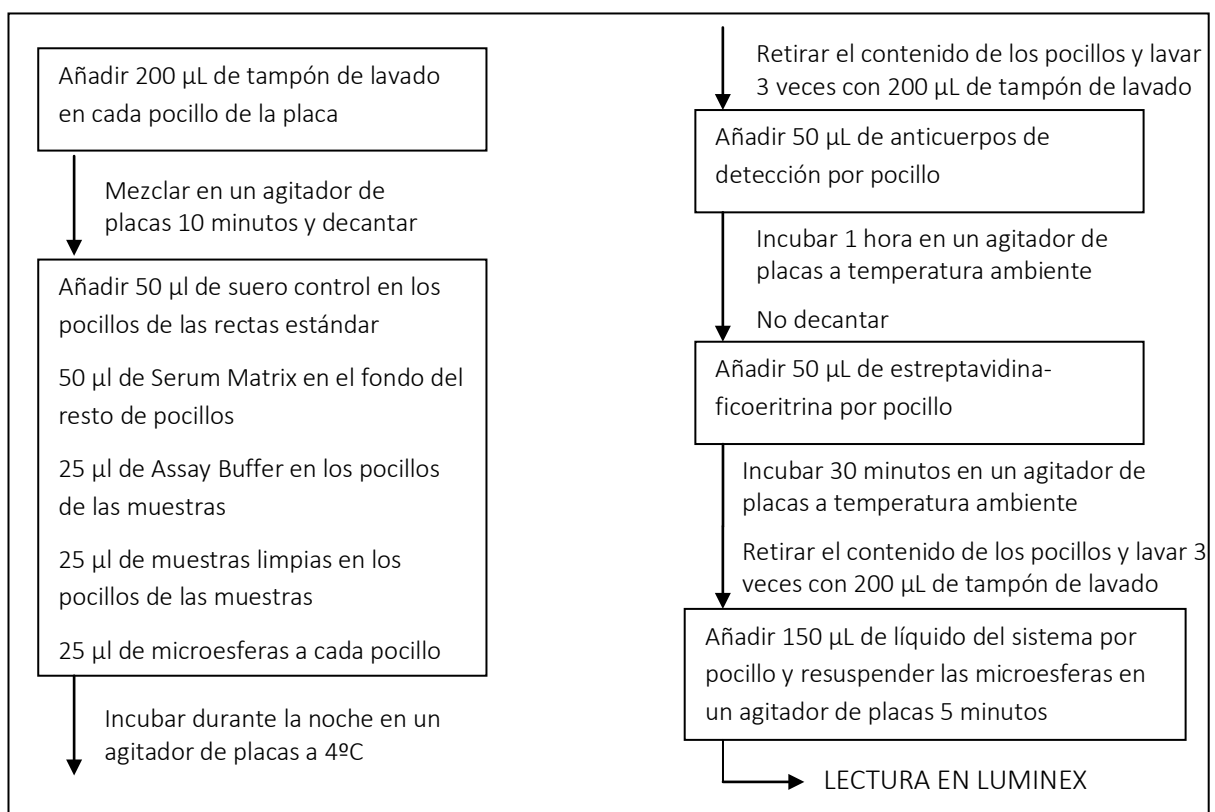


Figura 6. Protocolo del inmunoensayo MILLIPLEX®_{MAP} mediante Luminex.

5.3.4 Diagnóstico de periodontitis y de comorbilidades asociadas a la obesidad

A continuación se describe cómo fue establecido el diagnóstico de periodontitis para la posterior inclusión del paciente a un tratamiento periodontal no-quirúrgico y cómo se definieron ciertas alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad.

♦ Caso de periodontitis crónica

Todos los pacientes del estudio con enfermedad periodontal presentaron un cuadro de periodontitis crónica, no existiendo ningún caso de periodontitis agresiva, el cual fue un criterio de exclusión.

Se consideró como caso de periodontitis crónica a la presencia de cuatro o más dientes con uno o más sitios con PS \geq 4 mm y PIC \geq 3 mm (124). Es decir, cuando existía formación de bolsa periodontal verdadera caracterizada por una PS \geq 4 mm y una PIC \geq 3 mm sin que existiera sobrecrecimiento gingival (pseudobolsa) (253).

La extensión de la periodontitis se determinó por el número de dientes y el porcentaje de sitios con bolsas periodontales patológicas (\geq 4 mm) (254).

La severidad de periodontitis fue determinada como leve, moderada o severa atendiendo a la definición establecida por los Centros de Control y Prevención de enfermedad (*Centres for Disease Control and Prevention*) y la Academia Americana de Periodoncia (CDC/AAP) (255) (Tabla 1).

Tabla 1. Grados de severidad de periodontitis propuesta por CDC/AAP.

Gravedad	PIC		PS
Leve	Ni "moderada" ni "severa"		
Moderada	\geq 2 sitios interprox. PIC \geq 4 mm*	O	\geq 2 sitios interprox. PS \geq 5 mm*
Severa	\geq 2 sitios interprox. PIC \geq 6 mm*	Y	\geq 1 sitios interprox. PS \geq 5 mm

*No en el mismo diente.

Periodontitis *leve* se determinó cuando no cumplía los criterios de periodontitis *moderada* ni *severa*, y sí que cumplía la definición de caso de periodontitis.

♦ Síndrome metabólico (SMet)

Para diferenciar a la población de estudio por grupos según presencia o ausencia de SMet se utilizaron los criterios diagnósticos de SMet de la NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) establecidos en 2001 y

modificados en 2005 por el AHA/NHLBI (*American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute*) (27) (Tabla 2).

La presencia del SMet se establece cuando el paciente presenta tres de las cinco características que lo definen, por lo que éste puede ser muy heterogéneo entre los individuos con SMet. En una población obesa las características de dicho síndrome que más frecuentemente se asocian son una circunferencia de cintura aumentada y niveles de c-HDL bajos.

Pese a que la RI ha sido considerada como principal factor de riesgo subyacente del SMet y es el enlace común entre los componentes (256), no se incluye como criterio diagnóstico de dicho síndrome. Por lo que también, nos planteamos diferenciar a la población de estudio por presencia o ausencia de RI.

Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico (AHA/NHLBI) (27).

Elevada circunferencia de cintura		
Hombres	≥ 102 cm	
Mujeres	≥ 88 cm	
Elevados triglicéridos	≥ 150 mg/dl	o en tratamiento para reducir los niveles de TG
Reducido colesterol HDL		
Hombres	< 40 mg/dl	o en tratamiento para aumentar niveles de c-HDL
Mujeres	< 50 mg/dl	
Elevada tensión arterial	TAS ≥ 130 mmHg TAD ≥ 85 mmHg	o en tratamiento con antihipertensivos
Elevada glucosa en ayunas	≥ 100 mg/dl	o en tratamiento con hipoglucemiantes*

* Los pacientes incluidos en el estudio no estaban en tratamiento con hipoglucemiantes, ya que aquellos con diagnóstico o tratamiento de diabetes mellitus fueron excluidos.

♦ Resistencia a la insulina (RI)

La RI fue establecida a partir de un punto de corte del índice HOMA-IR. De acuerdo a un estudio previo (257) y considerando normales una glucemia de 100 mg/dl y una insulinemia de 12 μ UI/ml, se estableció un HOMA-IR normal si este era igual o menor a 3 y se consideró RI si HOMA-IR era mayor a 3.

♦ Dislipidemia aterogénica

La dislipidemia aterogénica se considera como el perfil lipídico característico de la obesidad y se caracteriza por un incremento de los niveles plasmáticos de triglicéridos totales y descenso del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) (45). Se estableció presencia de dislipidemia aterogénica cuando los niveles de triglicéridos eran ≥ 150 mg/dl y los niveles de c-HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres.

5.3.5 Intervenciones

Los pacientes con diagnóstico de periodontitis fueron sometidos a un tratamiento periodontal no-quirúrgico y los pacientes obesos reclutados del Servicio de Endocrinología y Nutrición con IMC ≥ 40 kg/m² fueron incluidos en un protocolo de tratamiento dietético.

Tratamiento periodontal no-quirúrgico

El tratamiento periodontal que se llevó a cabo consistía en un tratamiento básico de fase higiénica. Este tratamiento básico incluía:

- *Educación del paciente e instrucciones en higiene oral (IHO)*: se informaba al paciente sobre su enfermedad y se le motivaba para que realizase un control óptimo de la placa dental. Se dieron IHO explicando la técnica de cepillado de Bass modificada, verbalmente y por escrito. Así como, también se explicaron diferentes técnicas de higiene interproximal mediante la utilización de seda dental o cepillos interproximales según las características individuales.

- *Detartraje, raspado y alisado radicular (RAR) y pulido*: se llevó a cabo la eliminación del cálculo supragingival con un aparato de ultrasonidos (Suprasson Newtron P5, Satelec, Acteon, Merignac, Francia) y de cálculo subgingival con curetas Gracey (Hu-Friedy, Chicago, IL, EEUU) en una única sesión. Se realizó el desbridamiento mecánico de placa y cálculo a *full-mouth* en una misma mañana. El RAR en dientes con bolsas periodontales moderadas-profundas (≥ 5 mm) se realizó bajo anestesia local infiltrativa con articaina y epinefrina (40/0,005 mg/ml) (Ultracain, NORMON, S.A, España). Finalizado el RAR, se pulieron los dientes con cepillo de profilaxis y pasta abrasiva.

- *Terapia antimicrobiana local*: se prescribió como terapia coadyuvante antimicrobiana local colutorio de digluconato de clorhexidina al 0,12% (Bexident Encías®, ISDIN S.A, Barcelona, España) para que realizasen enjuagues de 15-20 ml durante 60 segundos, 2 veces al día durante 14 días.

El tratamiento periodontal que se realizó en el estudio fue un tratamiento inicial, planificado en función de datos clínicos, ya que en el hospital no se dispone de los medios necesarios para realizar una serie periapical radiográfica completa. Por lo que, aquellos pacientes con periodontitis, una vez finalizado el estudio, fueron remitidos a su odontólogo para la realización de un tratamiento periodontal completo y adecuado con sus correspondientes mantenimientos.



Figura 7. Material utilizado en el tratamiento periodontal no-quirúrgico.

Tratamiento dietético

Los pacientes obesos que fueron remitidos del Servicio de Endocrinología y Nutrición fueron pacientes que iban a ser incluidos en el protocolo de cirugía de by-pass gástrico. Para ello, en primer lugar los pacientes se derivaban a un tratamiento dietético que consistía en una dieta de muy bajo contenido calórico (VLCD) de 624 kcal/día aplicada en ciclos de 6 semanas y continuada posteriormente con una dieta de bajo contenido calórico (1223,3 kcal/día; 20,4% proteínas, 29,6 % lípidos, 50% hidratos de carbono) (Anexo 10.6). Por lo que, después del tratamiento periodontal, durante los 3 meses hasta la reevaluación, estos pacientes recibieron un tratamiento dietético con

una dieta VLCD durante 6 semanas y una dieta hipocalórica durante las 6 semanas siguientes.

La dieta VLCD (Optisource®) suponía la ingesta de tres preparados diarios durante 42 días (6 semanas), los cuales aportan unos 52,5 g. de proteínas, 67,5 g. de hidratos de carbono, 13,5 g. de grasas y 10,8 g. de fibra, además de electrolitos, vitaminas y oligoelementos, de acuerdo con las raciones dietéticas recomendadas. Este tipo de dieta debía ser acompañada de una ingesta diaria de líquidos acalóricos, superior a los 2 litros.

5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos fueron sometidos a un análisis estadístico mediante el programa SPSS-18 (Statistical Package for the Social Sciences) con licencia de la Universitat de València. Se realizó el análisis descriptivo en todos los participantes del estudio (n=233), obteniéndose los parámetros estadísticos más relevantes para todas las variables de análisis:

- Para las variables continuas, en primer lugar, se determinó si seguían una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y en función de esto, se describieron como media \pm desviación estándar (DE) o mediana y percentiles 25 y 75 para las paramétricas y no paramétricas, respectivamente.

- Para las variables categóricas, se obtuvieron las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

También se realizó el análisis inferencial de la muestra total para englobar todos los contrastes estadísticos necesarios para contrastar nuestras hipótesis.

5.4.1 *Análisis bivariante*

Para los análisis de homogeneidad de los grupos (obeso vs no-obeso) respecto a las variables de perfil (variables demográficas, de estilo de vida y hábitos higiénico-dietéticos) y el estudio inferencial entre dos grupos respecto a las variables continuas estudiadas: parámetros antropométricos, bioquímicos y periodontales, se aplicaron las siguientes pruebas estadísticas:

- Test Chi cuadrado: para evaluar el grado de asociación entre dos variables de tipo categórico, como podían ser las variables de perfil y el grupo (obeso/no-obeso). En tablas de contingencia 2x2 se compararon las variables categóricas de perfil entre los grupos y también se determinó la prevalencia de periodontitis, los grados de severidad de la enfermedad periodontal y la prevalencia de otras comorbilidades metabólicas asociadas a la obesidad, en ambas poblaciones de estudio, utilizando como prueba estadística el Chi cuadrado de Pearson.

- Test t-Student de muestras independientes o U de Mann-Whitney: para la comparación de medias de las variables continuas entre dos grupos definidos por un diagnóstico (Obesidad si/no; Periodontitis si/no). Estas pruebas estadísticas se emplearon para comparar las variables antropométricas, metabólicas, inflamatorias y periodontales entre dos grupos. La t-Student de muestras independientes cuando las variables continuas seguían una distribución normal y la U de Mann-Whitney en el caso de variables continuas no-paramétricas o en los casos en los que el tamaño de la muestra ($n < 30$) en algún grupo no permitía una aproximación paramétrica.

- Test t-Student de muestras relacionadas o la prueba de Wilcoxon: para comparar las medias de dos variables (pre- y post-tratamiento) en un solo grupo. Se emplearon para la comparación de medias de las variables continuas en un mismo grupo antes y después del tratamiento periodontal y dietético. La t-Student de muestras relacionadas para las variables paramétricas y la prueba de Wilcoxon para las variables no-paramétricas.

5.4.2 *Análisis multivariante*

- Modelo de regresión logística binaria: se estimaron modelos de regresión logística binaria para estudiar la influencia de ciertas variables sobre la probabilidad de presentar periodontitis, con o sin ajuste por variables de confusión (hábitos higiénico-dietéticos). El modelo estimaba los coeficientes de cada término y el odds ratio (OR), junto al intervalo de confianza al 95%.

- Correlaciones bivariadas: se estimaron correlaciones lineales en población con periodontitis a nivel basal y después del tratamiento periodontal, entre variables periodontales, antropométricas, metabólicas e inflamatorias y entre porcentajes de

cambio de dichas variables mediante estimación del coeficiente lineal de correlación de Pearson (paramétrica) y la Rho de Spearman (no paramétrica).

- Modelo de regresión lineal multivariante: Este modelo proporciona un análisis de regresión y un análisis de varianza para variables dependientes múltiples por una o más covariables. Se utilizó para evaluar la relación entre dos o más variables explicativas – independientes – (todas aquellas que fueron correlacionadas con las variables periodontales que resultaron ser significativamente diferentes entre obesos y no-obesos antes y después del tratamiento) y una variable de respuesta – dependiente – (dichas variables periodontales). Las variables explicativas fueron introducidas como predictores potencialmente independientes utilizando el método por pasos (*stepwise method*).

- ANOVA de una vía: esta prueba estadística es una extensión de la prueba t-Student para muestras independientes cuando se comparan más de dos grupos. Se analizaron mediante análisis de varianza (ANOVA) unifactorial las variables dependientes (variables periodontales) y factor entre-sujetos el grupo (grupos por grado de IMC, grupos por SMet, grupo por RI). Para las comparaciones múltiples *post hoc* se emplearon la prueba de Bonferroni y de Student-Newman-Keuls (S-N-K).

- Modelo lineal general: se empleó el modelo lineal general univariante para ajustar el análisis de ANOVA de la división por grupo de RI, por IMC y CC, así como también se empleó para ajustar los análisis comparativos de porcentaje de cambio de variables periodontales entre obesos con y sin tratamiento dietético por el porcentaje de cambio de TNF α , C3 y de peso.

El nivel de significación empleado en los análisis fue el 5% ($\alpha=0,05$), de modo que cualquier p-valor menor a 0,05 indicaba una relación estadísticamente significativa.

6. RESULTADOS

1ª Parte Resultados

Estudio observacional

6.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO E INFERENCIAL DE LA POBLACIÓN TOTAL

6.1.1 Homogeneidad de los grupos

Se realizó el análisis de homogeneidad de los grupos (obeso vs no-obeso) respecto a las variables de perfil, para decidir si éstas deben incluirse en los modelos posteriores o descartarlas. Todas ellas se muestran en la tabla 3.

Se constató la homogeneidad alcanzándose distribuciones semejantes en aspectos como la edad y el sexo.

Respecto al nivel de formación académica, en el grupo control de individuos no-obesos se observó un mayor nivel de estudios, teniendo el 58,4% de estos participantes estudios universitarios, frente a sólo el 18,5% de los obesos.

En cuanto a la actividad laboral también se observaron diferencias, estableciéndose que sólo un 58,8% del grupo obeso trabajaba actualmente frente a un 77,9% de los individuos no-obesos.

Las variables de nivel de estudios y ocupación laboral, podrían tener alguna relación con la salud periodontal en el sentido de que una mayor formación académica podría implicar un mayor conocimiento y concienciación sobre la salud periodontal y, por tanto, una mayor higiene. Así como, una actividad laboral activa podría implicar la disposición de mayores recursos para acudir a los controles de salud.

De este modo, en cuanto a la última visita al dentista se observaron diferencias entre obesos y no-obesos, refiriendo la mayoría de los individuos no-obesos (53,5%) una última visita al dentista hacía menos de un año y la mayoría de los obesos refirieron haber realizado la última visita al dentista entre uno y cinco años (54,6%). Sin embargo, respecto al tratamiento periodontal anterior recibido, no se observaron diferencias entre los grupos, refiriendo la mayoría de sujetos tanto obesos como no-obesos haber recibido alguna vez una limpieza bucal básica mediante detartraje.

Respecto al hábito tabáquico se recogió información acerca de si el paciente era o no fumador en el momento del estudio y no existieron diferencias entre ambos grupos de individuos obesos y no-obesos, siendo la mayoría de los participantes, entre el 70-80% en ambos grupos, no-fumadores.

Tabla 3. Variables de perfil de la población total de obesos y no-obesos.

	No-obesos	Obesos	p-valor
n (% mujeres)	114 (69,3%)	119 (73,9%)	0,431
Edad	41,3 ± 12,7	42,6 ± 10,4	0,413
Nivel de estudios			
Graduado escolar	14 (12,4%)	31 (26,1%)	<0,001
FP1	11 (9,7%)	42 (35,3%)	
FP2/Bachiller	22 (19,5%)	24 (20,2%)	
Universidad	66 (58,4%)	22 (18,5%)	
Ocupación laboral			
Desempleo	13 (11,5%)	43 (36,1%)	<0,001
Trabajador activo	88 (77,9%)	70 (58,8%)	
Estudiante	7 (6,2%)	2 (1,7%)	
Pensionista	5 (4,4%)	4 (3,4%)	
Última visita al dentista			
Menos de 1 año	61 (53,5%)	36 (30,3%)	<0,001
De 1 a 5 años	48 (42,1%)	65 (54,6%)	
Más de 5 años	5 (4,4%)	18 (15,1%)	
Tratamiento periodontal anterior			
Nunca	8 (7%)	19 (16%)	0,103
Detartraje	86 (75,4%)	81 (68,1%)	
RAR	20 (17,5%)	19 (16%)	
Hábito tabáquico	23 (20,2%)	31 (26,1%)	0,288
Frecuencia de cepillado diario			
Menos de 1 vez/día	2 (1,8%)	20 (16,8%)	<0,001
1 vez/día	19 (16,7%)	46 (38,7%)	
2 veces/día	49 (43%)	39 (32,8%)	
3 o más veces/día	44 (38,6%)	14 (11,8%)	
Uso de seda dental	49 (43%)	20 (16,8%)	<0,001
Uso de colutorios	41 (36%)	45 (37,8%)	0,770
Número de comidas al día			
Menos de cinco	58 (50,9%)	60 (50,4%)	0,380
Cinco	54 (47,4%)	53 (44,5%)	
Más de cinco	2 (1,8%)	6 (5%)	
Actividad física	64 (56,1%)	25 (21,2%)	<0,001

Los datos se expresan como n (% de casos) o como media ± desviación estándar y se analizaron mediante una Chi cuadrado o una t-Student de muestras independientes, respectivamente.

En cuanto a ciertos hábitos respecto a la higiene oral se han detectado diferencias importantes entre ambos grupos. Los individuos no-obesos refirieron una frecuencia de cepillado diaria significativamente mayor, describiéndose que el 81,6% de los individuos no-obesos se cepillaba 2 o 3 veces al día, muy por encima del 44,6% de los obesos. Del mismo modo, la utilización de complementos de higiene oral como la seda dental se presentó claramente más extendida entre los individuos no-obesos (43%) que en los obesos (16,8%), no observándose diferencias entre los grupos en cuanto a la utilización de colutorios.

Por último, en cuanto a hábitos dietético-saludables, se observaron diferencias en relación a la práctica de actividad física entre obesos y no-obesos, siendo este hábito menos común entre los obesos, pero no en cuanto al número de comidas realizadas al día.

De este análisis de homogeneidad de los grupos obeso y no-obeso respecto a ciertas variables de perfil se concluyó que ambos grupos de estudio eran heterogéneos en cuanto al nivel de formación académica, situación ocupacional, tiempo desde la última visita al dentista, frecuencia de cepillado diaria, utilización de seda dental y práctica de actividad física, por lo que dichas variables serán tenidas en cuenta en modelos que evalúen la asociación entre periodontitis y obesidad como posibles factores de confusión.

6.1.2 Comparación obesos vs no-obesos

Se realizó un análisis descriptivo e inferencial comparando ambos grupos de estudio respecto a las variables estudiadas, describiendo en el siguiente orden los parámetros antropométricos, parámetros bioquímicos y parámetros periodontales.

Parámetros antropométricos

Los parámetros antropométricos de la población total estudiada se muestran en la tabla 4.

Como era lógico de esperar, el grupo obeso tenía mayor IMC, CC, cadera, ICT, ICC, TAS y TAD que el grupo de individuos no-obesos.

Tabla 4. Parámetros antropométricos de la población total de obesos y no-obesos.

Parámetros antropométricos	Población total		p-valor
	No-obesos	Obesos	
IMC (kg/m ²)	23,2 ± 2,8	41,9 ± 6,6	<0,001
CC (cm)	77,7 ± 11,6	120 ± 15	<0,001
Cadera (cm)	98,1 ± 7,4	133 ± 15	<0,001
ICT (cm/cm)	0,463 ± 0,059	0,721 ± 0,083	<0,001
ICC (cm/cm)	0,789 ± 0,095	0,896 ± 0,095	<0,001
TAS (mmHg)	120 ± 16	132 ± 17	<0,001
TAD (mmHg)	74,3 ± 10,3	83,1 ± 11,3	<0,001

Los datos se muestran como media ± desviación estándar y se analizaron mediante una t-Student de muestras independientes.

Parámetros bioquímicos

Los parámetros bioquímicos se muestran divididos en parámetros metabólicos (Tabla 5) y en parámetros inflamatorios (Tabla 6).

Tabla 5. Parámetros del metabolismo hidrocarbonado y lipídico de la población total de obesos y no-obesos.

Parámetros metabólicos	Población total		p-valor
	No-obesos	Obesos	
Glucosa (mg/dl)	89,1 ± 10,5	94,6 ± 12,1	<0,001
Insulina (μU/ml)	7,10 ± 3,39	19,2 ± 13,7	<0,001
HOMA-IR	1,59 ± 0,88	4,57 ± 3,58	<0,001
A1c (%)	5,25 ± 0,29	5,46 ± 0,41	<0,001
CT (mg/dl)	186 ± 35	185 ± 33	0,858
c-HDL (mg/dl)	58,0 ± 13,6	42,5 ± 10,3	<0,001
c-LDL (mg/dl)	112 ± 27	117 ± 28	0,158
TG (mg/dl)	65 (55, 92)	119 (86, 166)	<0,001
SMet (%)	6 (5,3%)	72 (60,5%)	<0,001
Dislipidemia aterogénica (%)	3 (2,6%)	29 (24,4%)	<0,001
RI (%)	9 (8,2%)	67 (56,3%)	<0,001

(Leyenda Tabla 5): Los datos se muestran como media \pm desviación estándar o como la mediana y rango de QI cuando presentaban una distribución paramétrica o no paramétrica, respectivamente. Se analizaron mediante una t-Student de muestras independientes o una U de Mann-Whitney. Las proporciones se expresan como n (% de casos) y se analizaron mediante una Chi cuadrado.

El grupo total de obesos mostró mayores niveles de glucosa, insulina, índice HOMA-IR, A1c y TG, y menores niveles de c-HDL que el grupo no-obeso. Sin embargo, no existían diferencias en cuanto a los niveles de CT y c-LDL.

Dichas características metabólicas en las que se observaron diferencias forman parte del cuadro clínico de SMet, el cual fue diagnosticado en 72 pacientes obesos (60,5%) y únicamente en 6 individuos no-obesos (5,3%). Del mismo modo, 67 pacientes obesos (56,3%) y tan solo 9 individuos no-obesos (8,2%) tenían RI. El cuadro de dislipidemia aterogénica fue menos prevalente en la población de estudio, detectándose tan solo en 29 pacientes obesos y en 3 no-obesos.

Tabla 6. Parámetros inflamatorios de la población total de obesos y no-obesos.

Parámetros inflamatorios	Población total		
	No-obesos	Obesos	p-valor
TNF α (pg/ml)	9,49 \pm 4,27	17,2 \pm 9,86	<0,001
IL-6 (pg/ml)	4,21 \pm 4,13	3,79 \pm 2,04	0,569
PCRus (mg/l)	0,67 (0,35-1,84)	4,89 (2,42-7,0)	<0,001
Fibrinógeno (mg/dl)	378 \pm 70,4	474 \pm 97,5	<0,001
C3 (mg/dl)	95,7 \pm 22,6	130 \pm 22,1	<0,001
Homocisteína (μ mol/l)	9,74 \pm 3,13	11,9 \pm 6,36	0,002
RBP4 (mg/dl)	3,17 \pm 0,68	3,63 \pm 1,07	<0,001

Los datos se muestran como media \pm desviación estándar o como la mediana y rango de QI, y se analizaron mediante una t-Student de muestras independientes o una U de Mann-Whitney cuando presentaban una distribución paramétrica o no paramétrica, respectivamente.

En el total de la población se observaron mayores niveles plasmáticos de TNF α , PCRus, fibrinógeno, C3, homocisteína y RBP4 en los pacientes obesos que en los individuos no-obesos, mientras que no se observaron diferencias entre ambos grupos en IL-6.

Parámetros periodontales

Los parámetros periodontales recogidos y calculados para estudiar la enfermedad periodontal en la población obesa y no-obesa se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Parámetros periodontales de la población total de obesos y no-obesos.

Parámetros periodontales	Población total		p-valor
	No-obesos	Obesos	
PS (mm)	2,65 ± 0,48	2,93 ± 0,45	<0,001
PIC (mm)	2,68 ± 0,53	2,96 ± 0,49	<0,001
Dientes total (n)	26,6 ± 2,3	25,3 ± 3,1	<0,001
Dientes PS ≥ 4 mm (n)	8,11 ± 8,05	15,2 ± 8,5	<0,001
Sitios PS ≥ 4 mm (%)	11,3 ± 15,9	23,8 ± 18,8	<0,001
Dientes PS ≥ 6mm (n)	0,68 ± 2,02	1,64 ± 3,66	0,015
Sitios PS 1-3 mm (%)	88,7 ± 15,6	76,2 ± 18,8	<0,001
Sitios PS 4-5 mm (%)	10,5 ± 14,0	22,1 ± 16,1	<0,001
Sitios PS ≥ 6 mm (%)	0,89 ± 3,56	1,72 ± 4,44	0,119
I. Sangrado (%)	15,0 ± 13,4	25,1 ± 13,9	<0,001
I. Placa (U.A)	0,596 ± 0,489	1,03 ± 0,64	<0,001
I. Cálculo (U.A)	0,676 ± 0,472	1,02 ± 0,57	<0,001
Periodontitis (%)	49 (43,0%)	96 (80,7%)	<0,001

Los datos se muestran como media ± desviación estándar y se analizaron mediante una t-Student de muestras independientes. Las proporciones se expresan como n (% de casos) y se analizaron mediante una Chi cuadrado.

Al comparar a la población total de obesos y no-obesos se observaron diferencias significativas en todos los parámetros periodontales, excepto en el porcentaje de sitios con PS ≥ 6 mm. Estas diferencias se aprecian debido a las diferencias en cuanto a la prevalencia de la enfermedad periodontal, siendo en el grupo obeso del 80,7%, frente al 43,0% en el grupo de individuos no-obesos. Más adelante, se compararan los parámetros periodontales entre obesos y no-obesos con periodontitis, para evaluar las diferencias en cuanto al grado de afectación periodontal.

Una vez realizado el análisis descriptivo de la población total de individuos obesos y no-obesos, nos propusimos comprobar si existía asociación entre obesidad y enfermedad

periodontal, así como la magnitud de dicha asociación mediante el estudio de la prevalencia de periodontitis en ambos grupos y el análisis de la influencia de la obesidad sobre la probabilidad de presentar enfermedad periodontal.

6.1.3 Estudio de la prevalencia de periodontitis

Descriptivamente, la prevalencia de periodontitis fue del 43,0% (n=49) en individuos no-obesos y se elevó hasta el 80,7% (n=96) en los obesos.

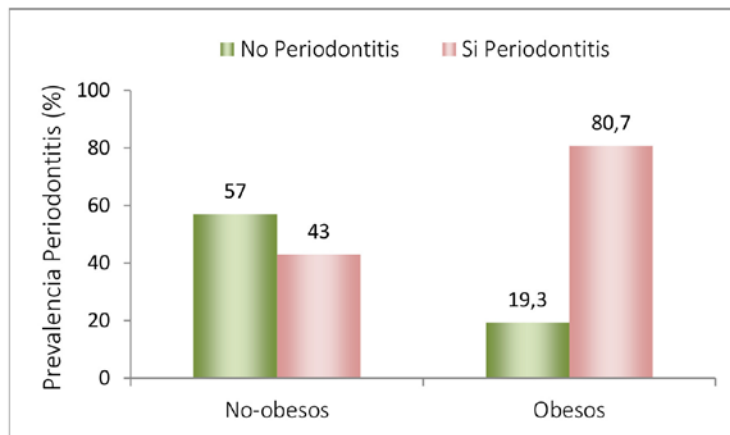


Figura 8. Prevalencia de periodontitis.

Los resultados se expresan como % y se compararon mediante una Chi cuadrado ($p < 0,001$)

Si se atiende al grado de severidad de la enfermedad, de los 145 pacientes con periodontitis mostraron periodontitis leve el 36,5% (n=35) de obesos y el 49,0% (n=24) de no-obesos, moderada el 37,5% (n=36) de obesos y el 30,6% (n=15) de no-obesos y severa el 26% (n=25) de obesos y el 20,4% (n=10) de no-obesos (Figura 9).

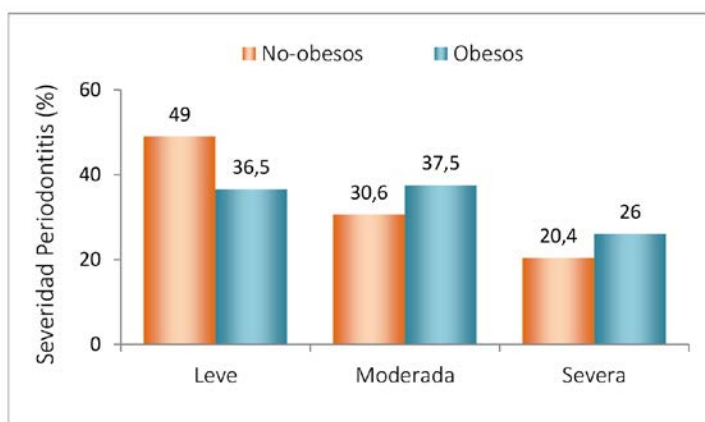


Figura 9. Grado de severidad de periodontitis.

Los resultados se expresan como % y se compararon mediante una Chi cuadrado ($p = 0,347$)

A partir de este punto, una vez descrita la prevalencia de periodontitis, tenemos una población de no-obesos con y sin periodontitis y una población de obesos con y sin periodontitis, las cuales se analizan a continuación.

6.1.4 Población obesa y no-obesa dividida por diagnóstico de periodontitis

Se comparó individuos no-obesos y pacientes obesos con y sin periodontitis a nivel de parámetros antropométricos y bioquímicos, como se describe en la tabla 8.

Al comparar por un lado a la población no-obesa con y sin periodontitis, se observó que los individuos con periodontitis tenían más edad, IMC, CC, ICT, ICC, TAS, A1c, c-LDL, TG, TNF α , fibrinógeno, C3 y RBP4, y menores niveles de c-HDL que los individuos no-obesos sin periodontitis. Es decir, dentro de la población no-obesa, aquellos pacientes con enfermedad periodontal eran más mayores y tenían mayor grado de sobrepeso, más alteraciones metabólicas y más inflamación que los individuos sin periodontitis.

Por otro lado, al comparar a la población obesa con y sin periodontitis se observó que éstos únicamente se diferenciaban en los niveles de TNF α y RBP4.

Lo sorprendente de este análisis fue la asociación de los niveles de RBP4 con la periodontitis tanto en obesos como en no-obesos. La RBP4 junto con el TNF α puede ser considerada marcador inflamatorio y, por ello, encontrarse elevada en los pacientes con periodontitis.

A continuación, se realizaron análisis de regresión logística binaria para estudiar la influencia de la obesidad y de aquellas variables que resultaron ser diferentes entre la población con y sin enfermedad periodontal, sobre la probabilidad de presentar periodontitis.

Tabla 8. Parámetros antropométricos y bioquímicos de la población total de obesos y no-obesos dividida por diagnóstico de periodontitis.

	No-obesos		Obesos	
	Sin EP	Con EP	Sin EP	Con EP
n (% mujeres)	65 (65,8%)	49 (34,2%)	23 (22,7%)	96 (77,3%)
Edad (años)	36,7 ± 11,7	47,5 ± 11,1***	42,2 ± 11,1	42,7 ± 10,2
IMC (kg/m ²)	22,5 ± 2,7	24,1 ± 2,7**	39,6 ± 7,0	42,5 ± 6,4
CC (cm)	73,5 ± 9,5	83,7 ± 11,6***	117 ± 13	120 ± 16
ICT (cm/cm)	0,439 ± 0,050	0,495 ± 0,056***	0,708 ± 0,079	0,724 ± 0,084
ICC (cm/cm)	0,755 ± 0,067	0,833 ± 0,109***	0,911 ± 0,085	0,892 ± 0,098
TAS (mmHg)	117 ± 15	124 ± 17*	127 ± 15	134 ± 17
TAD (mmHg)	73,2 ± 9,6	75,9 ± 11,1	79,4 ± 10,2	83,9 ± 11,4
Glucosa (mg/dl)	87,6 ± 9,2	91,1 ± 11,8	92 ± 13,3	95,2 ± 11,8
Insulina (μU/ml)	6,75 ± 3,39	7,57 ± 3,37	15,9 ± 11,0	19,9 ± 14,2
HOMA-IR	1,47 ± 0,80	1,76 ± 0,95	3,78 ± 2,99	4,76 ± 3,69
A1c (%)	5,18 ± 0,26	5,34 ± 0,31**	5,48 ± 0,41	5,45 ± 0,42
CT (mg/dl)	181 ± 37	193 ± 31	193 ± 33	183 ± 32
c-HDL (mg/dl)	60,4 ± 14,5	54,8 ± 11,6*	44,0 ± 8,8	42,1 ± 10,6
c-LDL (mg/dl)	107 ± 27	119 ± 26*	126 ± 29	115 ± 28
TG (mg/dl)	61 (51, 73)	70 (58, 121)**	104 (73, 143)	123 (87, 168)
TNFα (pg/ml)	6,93 ± 2,20	9,71 ± 4,36*	11,9 ± 5,6	17,6 ± 10,0**
IL-6 (pg/ml)	3,34 ± 2,78	4,06 ± 3,90	4,44 ± 2,71	3,73 ± 2,08
PCRus (mg/l)	0,54 (0,31-1,47)	0,96 (0,43-2,29)	4,38 (2,27-7,42)	4,93 (2,43-6,79)
Fibrinógeno (mg/dl)	360 ± 57	402 ± 80**	479 ± 80	479 ± 101
C3 (mg/dl)	91,4 ± 19,5	102 ± 25,4*	128 ± 17,8	130 ± 23,1
Homocisteína (μmol/l)	9,76 ± 3,44	9,70 ± 2,65	13,5 ± 10,6	11,5 ± 4,8
RBP4 (mg/dl)	3,06 ± 0,65	3,38 ± 0,66*	3,21 ± 0,75	3,74 ± 1,12*

Los datos se muestran como media ± desviación estándar o como la mediana y rango de QI cuando presentaban una distribución paramétrica o no paramétrica, respectivamente. Se analizaron mediante una t-Student de muestras independientes o una U de Mann-Whitney. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

6.1.5 Estudio de probabilidad de periodontitis. Regresión logística binaria.

En primer lugar, se estimó un modelo de regresión logística binaria para estudiar la influencia de la obesidad sobre la probabilidad de presentar periodontitis, siendo la variable respuesta presencia de periodontitis y utilizando como independiente la variable de grupo obesidad (Si: $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ / No: $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$) (Tabla 9).

Tabla 9. Probabilidad de periodontitis según grupo (obeso/no-obeso).

	B	E.T	Wald	gl	Sig.	OR	I.C. 95,0%	
Obesidad	1,711	0,299	32,657	1	<0,001	5,537	3,079	9,958
Constante	0,573	0,150	14,651	1	<0,001	1,774		

Resultados del modelo de regresión logística binaria.

Esta primera estimación cruda determinó que la condición de ser obeso incrementa 5 veces la probabilidad de presentar periodontitis (OR= 5,54; $p < 0,001$; I.C 95% 3,08-9,96).

Se replicó el análisis ajustando por aquellas variables de perfil que resultaron ser heterogéneas entre los grupos obeso y no-obeso: nivel de formación académica, situación ocupacional, tiempo desde la última visita al dentista, frecuencia de cepillado diario, utilización de seda dental y práctica de actividad física, para determinar aquellas variables de perfil que podrían estar influyendo en la probabilidad de presentar periodontitis (Tabla 10).

En este análisis de regresión logística binaria múltiple se observó que únicamente tenían un papel influyente en la probabilidad de periodontitis, el nivel de formación académica y la frecuencia de cepillado diario junto con la presencia de obesidad, determinándose que el resto de las variables de perfil que fueron heterogéneas entre los grupos no influían sobre la existencia de periodontitis. De modo que el hecho de estar activo, el tiempo transcurrido desde la última visita al dentista, la utilización de seda dental y la práctica de actividad física no influye sobre la probabilidad de desarrollar enfermedad periodontal en nuestra población de estudio. Además, en este análisis se recalca la importancia de la obesidad en el riesgo de periodontitis, debido a que no se alteró el efecto de la obesidad sobre la probabilidad de la enfermedad periodontal al ajustar por posibles factores de confusión.

Tabla 10. Probabilidad de periodontitis según grupo (obeso/no-obeso) ajustado por factores de confusión.

	B	E.T	Wald	gl	Sig.	OR	I.C. 95,0%	
Obesidad	1,105	0,381	8,428	1	0,004	3,019	1,432	6,366
Nivel de estudios			9,677	3	0,022			
FP1	0,376	0,517	0,530	1	0,467	1,457	0,529	4,015
FP2/Bachiller	0,651	0,531	1,503	1	0,220	1,917	0,677	5,426
Universitarios	-0,584	0,467	1,564	1	0,211	0,558	0,223	1,393
Ocupación laboral	0,109	0,357	0,093	1	0,761	1,115	0,554	2,246
Última visita dentista			0,551	2	0,759			
De 1 a 5 años	-0,241	0,340	0,503	1	0,478	0,786	0,403	1,530
Más de 5 años	-0,272	0,593	0,210	1	0,647	0,762	0,239	2,436
Frecuencia cepillado			4,468	3	0,215			
1 vez/día	-1,330	0,830	2,570	1	0,109	0,264	0,052	1,345
2 veces/día	-1,277	0,834	2,348	1	0,125	0,279	0,054	1,428
3 o más veces/día	-1,730	0,855	4,092	1	0,043	0,177	0,033	0,948
Uso de seda dental	-0,333	0,356	0,872	1	0,350	0,717	0,357	1,441
Actividad física	-0,374	0,340	1,208	1	0,272	0,688	0,353	1,340
Constante	0,778	0,276	7,932	1	0,005	2,178		

Resultados del modelo de regresión logística binaria.

La conclusión fundamental de este análisis sería que la prevalencia de periodontitis depende significativamente de la condición de obeso del paciente, una vez ajustado por los factores de confusión y que las variables de perfil que realmente podrían estar influyendo en la probabilidad de la enfermedad serían el nivel de formación académica y la frecuencia de cepillado diaria.

Así pues, en las estimaciones del modelo se lee que la condición de ser obeso incrementaría 3 veces la probabilidad de presentar periodontitis (OR= 3,02; p=0,004; I.C 95% 1,43-6,37) y que un mayor número de cepillados al día tendería a reducir la probabilidad de periodontitis. Concretamente, una frecuencia de cepillado de 3 o más veces al día reduciría un 82% (OR=0,18; p=0,043) la probabilidad de periodontitis respecto a no cepillarse diariamente.

Por último, se llevó a cabo un análisis de regresión logística binaria para estudiar qué variables de las que resultaron ser diferentes entre los pacientes con y sin periodontitis, como se ha observado en la tabla 8, podrían estar influyendo en la probabilidad de presentar enfermedad periodontal.

En este análisis se introdujo como variable dependiente la presencia de periodontitis y como variables independientes la edad, IMC, CC, ICT, ICC, TAS, A1c, c-HDL, c-LDL, TG, TNF α , fibrinógeno, C3 y RBP4, y se aplicó el método de eliminación por pasos hacia atrás condicional (Tabla 11).

Tabla 11. Probabilidad de periodontitis según edad, variables antropométricas y bioquímicas.

	B	E.T	Wald	gl	Sig.	OR	I.C. 95,0%	
Edad	0,049	0,014	11,889	1	0,001	1,050	1,021	1,080
IMC	0,078	0,018	18,347	1	<0,001	1,081	1,043	1,121
RBP4	0,438	0,217	4,069	1	0,044	1,550	1,013	2,373
TG	0,008	0,004	3,828	1	0,050	1,008	1,000	1,015
Constante	-6,229	1,089	32,744	1	<0,001	0,002		

Resultados del modelo de regresión logística binaria.

Dicho modelo, determinó como predictores significativos de un aumento de la probabilidad de periodontitis a la edad, IMC y RBP4. En las estimaciones del modelo se lee que por cada año de edad, la probabilidad de periodontitis se multiplica por 1,05 (aumenta un 5%) y que por cada kg/m² adicional de IMC, la probabilidad de presentar periodontitis se multiplica por 1,08 (aumenta un 8%).

En el caso de la RBP4, anteriormente se observó que dicha proteína se encuentra elevada en los pacientes con periodontitis y en este análisis se estima que por cada mg/dl de aumento de RBP4, la probabilidad de periodontitis se multiplica por 1,55 (aumenta un 55%). Como los aumentos de esta proteína en suero son muy sutiles, se podría decir que por cada 0,1 mg/dl de aumento de RBP4, la probabilidad de periodontitis aumenta un 4% ($1,55^{0,1} = 1,044$).

En resumen, en este primer análisis de la población total, se observó que la población obesa tenía una mayor prevalencia de periodontitis que la población no-obesa, presentando la mayoría de los pacientes de ambos grupos periodontitis leve-moderada hallándose pocos casos de pacientes con periodontitis severa.

La condición de obesidad incrementa 3 veces la probabilidad de presentar periodontitis, y dicha probabilidad de enfermedad periodontal se encuentra influenciada por el nivel de formación académica, la frecuencia de cepillado, la edad, el IMC y los niveles de RBP4 en suero.

A continuación, para estudiar cómo se manifiesta la periodontitis en la población obesa y ver si es diferente a la periodontitis de la población general no-obesa, se llevó a cabo el análisis descriptivo e inferencial de la población con periodontitis.

6.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO E INFERENCIAL DE LA POBLACIÓN CON PERIODONTITIS

Se seleccionó a toda la población con diagnóstico de periodontitis para estudiar las diferencias en la enfermedad periodontal de los pacientes obesos frente a los individuos no-obesos.

Un total de 145 participantes fueron diagnosticados con periodontitis, 49 pacientes no-obesos y 96 pacientes obesos.

6.2.1 *Homogeneidad de los grupos con periodontitis*

En primer lugar, se realizó el análisis de homogeneidad de los grupos con periodontitis respecto a las variables de perfil (Tabla 12).

Se constató homogeneidad respecto al sexo, existiendo diferencias significativas entre los grupos en relación a la edad, encontrándose participantes de mayor edad en el grupo de individuos no-obesos con periodontitis.

En la población con periodontitis existía heterogeneidad entre obesos y no-obesos en las mismas variables de perfil que en el análisis de la población total. Ambos grupos de pacientes con periodontitis fueron heterogéneos en cuanto al nivel de formación académica, situación ocupacional, tiempo desde la última visita al dentista, frecuencia de cepillado diaria, utilización de seda dental y práctica de actividad física. Además, también respecto al tratamiento periodontal anteriormente recibido, habiendo recibido el 30,6% de los pacientes no-obesos alguna vez tratamiento periodontal no-quirúrgico mediante RAR frente al 18,8% de los pacientes obesos.

Tabla 12. Variables de perfil de la población de obesos y no-obesos con periodontitis.

	No-obesos	Obesos	p-valor
n (% mujeres)	49 (55,1%)	96 (70,8%)	0,059
Edad	47,5 ± 11,1	42,7 ± 10,2	0,009
Nivel de estudios			
Graduado escolar	7 (14,6%)	25 (26%)	0,001
FP1	7 (14,6%)	35 (36,5%)	
FP2/Bachiller	13 (27,1%)	21 (21,9%)	
Universidad	21 (43,8%)	15 (15,6%)	
Ocupación laboral			
Desempleo	5 (10,4%)	34 (35,4%)	0,015
Trabajador activo	38 (79,2%)	56 (58,3%)	
Estudiante	1 (2,1%)	2 (2,1%)	
Pensionista	4 (8,3%)	4 (4,2%)	
Última visita al dentista			
Menos de 1 año	27 (55,1%)	29 (30,2%)	0,003
De 1 a 5 años	21 (42,9%)	65 (54,6%)	
Más de 5 años	1 (2%)	16 (16,7%)	
Tratamiento periodontal anterior			
Nunca	2 (4,1%)	16 (16,7%)	0,046
Detartraje	32 (65,3%)	62 (64,6%)	
RAR	15 (30,6%)	18 (18,8%)	
Hábito tabáquico	13 (26,5%)	24 (25%)	0,842
Frecuencia de cepillado diario			
< 1 vez/día	1 (2%)	19 (19,8%)	<0,001
1 vez/día	9 (18,4%)	36 (37,5%)	
2 veces/día	25 (51%)	31 (32,3%)	
3 o más veces/día	14 (28,6%)	10 (10,4%)	
Uso de seda dental	20 (40,8%)	14 (14,6%)	<0,001
Uso de colutorios	20 (40,8%)	34 (35,4%)	0,525
Número de comidas al día			
Menos de cinco	30 (61,2%)	48 (50%)	0,311
Cinco	18 (36,7%)	42 (43,8%)	
Más de cinco	1 (2%)	6 (6,3%)	
Actividad física	22 (44,9%)	21 (22,1%)	0,005

Los datos se expresan como n (% de casos) o como media ± desviación estándar y se analizaron mediante una Chi cuadrado o una test t-Student de muestras independientes, respectivamente.

6.2.2 Comparación obesos vs no-obesos con periodontitis

Se realizó de nuevo el análisis descriptivo e inferencial de todas las variables estudiadas comparando obesos y no-obesos con periodontitis.

Parámetros antropométricos

Tabla 13. Parámetros antropométricos de los pacientes obesos y no-obesos con periodontitis.

Parámetros antropométricos	Población con periodontitis		
	No-obesos	Obesos	p-valor
IMC (kg/m ²)	24,1 ± 2,7	42,5 ± 6,4	<0,001
CC (cm)	83,7 ± 11,6	120 ± 16	<0,001
Cadera (cm)	99,4 ± 7,7	134 ± 15	<0,001
ICT (cm/cm)	0,495 ± 0,056	0,724 ± 0,084	<0,001
ICC (cm/cm)	0,833 ± 0,109	0,892 ± 0,098	0,001
TAS (mmHg)	124 ± 17	134 ± 17	0,002
TAD (mmHg)	75,9 ± 11,1	83,9 ± 11,4	<0,001

Los datos se muestran como media ± desviación estándar y se analizaron mediante una t-Student de muestras independientes.

Del mismo modo que en la población total, en la subpoblación con periodontitis también se observaron diferencias en todos los parámetros antropométricos entre obesos y no-obesos.

Parámetros bioquímicos

Se compararon los parámetros metabólicos (Tabla 14) e inflamatorios (Tabla 15) de los pacientes obesos y no-obesos con periodontitis.

Al comparar obesos y no-obesos con periodontitis respecto a los parámetros metabólicos se observó que éstos se diferenciaban en todas las características del metabolismo hidrocarbonado y lipídico inherentes al SMet (insulina, HOMA-IR, c-HDL y TG), excepto en glucosa que mostró la significación en el límite ($p=0,050$). La población de pacientes obesos estaba compuesta por sujetos normoglucémicos sin diabetes mellitus, no observándose tampoco diferencias en cuanto a A1c. Del mismo modo, se mantuvo la homogeneidad en CT y c-LDL entre obesos y no-obesos.

Tabla 14. Parámetros metabólicos de los pacientes obesos y no-obesos con periodontitis.

Parámetros metabólicos	Población con periodontitis		p-valor
	No-obesos	Obesos	
Glucosa (mg/dl)	91,1 ± 11,8	95,2 ± 11,8	0,050
Insulina (μU/ml)	7,57 ± 3,37	19,9 ± 14,2	<0,001
HOMA-IR	1,76 ± 0,95	4,76 ± 3,69	<0,001
A1c (%)	5,34 ± 0,31	5,45 ± 0,42	0,110
CT (mg/dl)	193 ± 31	183 ± 32	0,108
c-HDL (mg/dl)	54,8 ± 11,6	42,1 ± 10,6	<0,001
c-LDL (mg/dl)	119 ± 26	115 ± 28	0,461
TG (mg/dl)	70 (58, 121)	123 (87, 168)	<0,001
SMet (%)	5 (10,2%)	61 (63,5%)	<0,001
Dislipidemia aterogénica (%)	3 (6,1%)	24 (25%)	0,006
RI (%)	5 (10,6%)	57 (59,4%)	<0,001

Los datos se muestran como media ± desviación estándar o como la mediana y rango de QI cuando presentaban una distribución paramétrica o no paramétrica, respectivamente. Se analizaron mediante una t-Student de muestras independientes o una U de Mann-Whitney. Las proporciones se expresan como n (% de casos) y se analizó mediante una Chi cuadrado.

Tabla 15. Parámetros inflamatorios de los pacientes obesos y no-obesos con periodontitis.

Parámetros inflamatorios	Población con periodontitis		p-valor
	No-obesos	Obesos	
TNFα (pg/ml)	9,71 ± 4,36	17,6 ± 10,0	0,001
IL-6 (pg/ml)	4,06 ± 3,90	3,73 ± 2,08	0,654
PCRus (mg/l)	0,96 (0,43-2,29)	4,93 (2,43-6,79)	<0,001
Fibrinógeno (mg/dl)	402 ± 80	473 ± 101	<0,001
C3 (mg/dl)	102 ± 25	130 ± 23	<0,001
Homocisteína (μmol/l)	9,70 ± 2,65	11,5 ± 4,8	0,024
RBP4 (mg/dl)	3,31 ± 0,70	3,74 ± 1,12	0,017

Los datos se muestran como media ± desviación estándar o como la mediana y rango de QI y se analizaron mediante una t-Student de muestras independientes o una U de Mann-Whitney cuando presentaban una distribución paramétrica o no paramétrica, respectivamente.

Del mismo modo que en la población total, en la subpoblación con periodontitis se observaron diferencias significativas entre obesos y no-obesos en todos los parámetros inflamatorios estudiados, excepto en IL-6.

Parámetros periodontales

Mediante la comparación de las variables periodontales entre pacientes obesos y no-obesos con periodontitis se estudió como se manifestaba la enfermedad periodontal en los pacientes obesos, y si ésta acontecía de forma diferente que en la población no-obesa (Tabla 16).

Tabla 16. Parámetros periodontales de los pacientes obesos y no-obesos con periodontitis.

Parámetros periodontales	Población con periodontitis		
	No-obesos	Obesos	p-valor
PS (mm)	3,01 ± 0,48	3,03 ± 0,45	0,876
PIC (mm)	3,06 ± 0,56	3,06 ± 0,49	0,997
Dientes total (n)	25,7 ± 2,8	25,3 ± 3,2	0,515
Dientes PS ≥ 4 mm (n)	16,0 ± 6,2	18,4 ± 6,2	0,030
Sitios PS ≥ 4 mm (%)	23,9 ± 17,6	29,1 ± 17,2	0,087
Dientes PS ≥ 6mm (n)	1,59 ± 2,85	2,02 ± 3,98	0,503
Sitios PS 1-3 mm (%)	76,3 ± 17,2	70,9 ± 17,2	0,076
Sitios PS 4-5 mm (%)	21,8 ± 15,1	27 ± 14,1	0,043
Sitios PS ≥ 6 mm (%)	2,08 ± 5,23	2,13 ± 4,86	0,956
I. Sangrado (%)	24,7 ± 15,2	28,1 ± 13,4	0,166
I. Placa (U.A)	0,909 ± 0,532	1,12 ± 0,65	0,056
I. Cálculo (U.A)	0,988 ± 0,472	1,10 ± 0,58	0,234

Los datos se muestran como media ± desviación estándar y se analizaron mediante una t-Student de muestras independientes.

Al comparar obesos y no-obesos con periodontitis únicamente se observaron diferencias en el número de dientes con PS ≥ 4 mm (p=0,030) y en el porcentaje de sitios con PS 4-5 mm (p=0,043), no existiendo diferencias significativas en las otras variables periodontales analizadas (Figura 10); aunque sí una fuerte tendencia (p=0,056) en el índice de placa, siendo este mayor en obesos que en los individuos no-obesos.

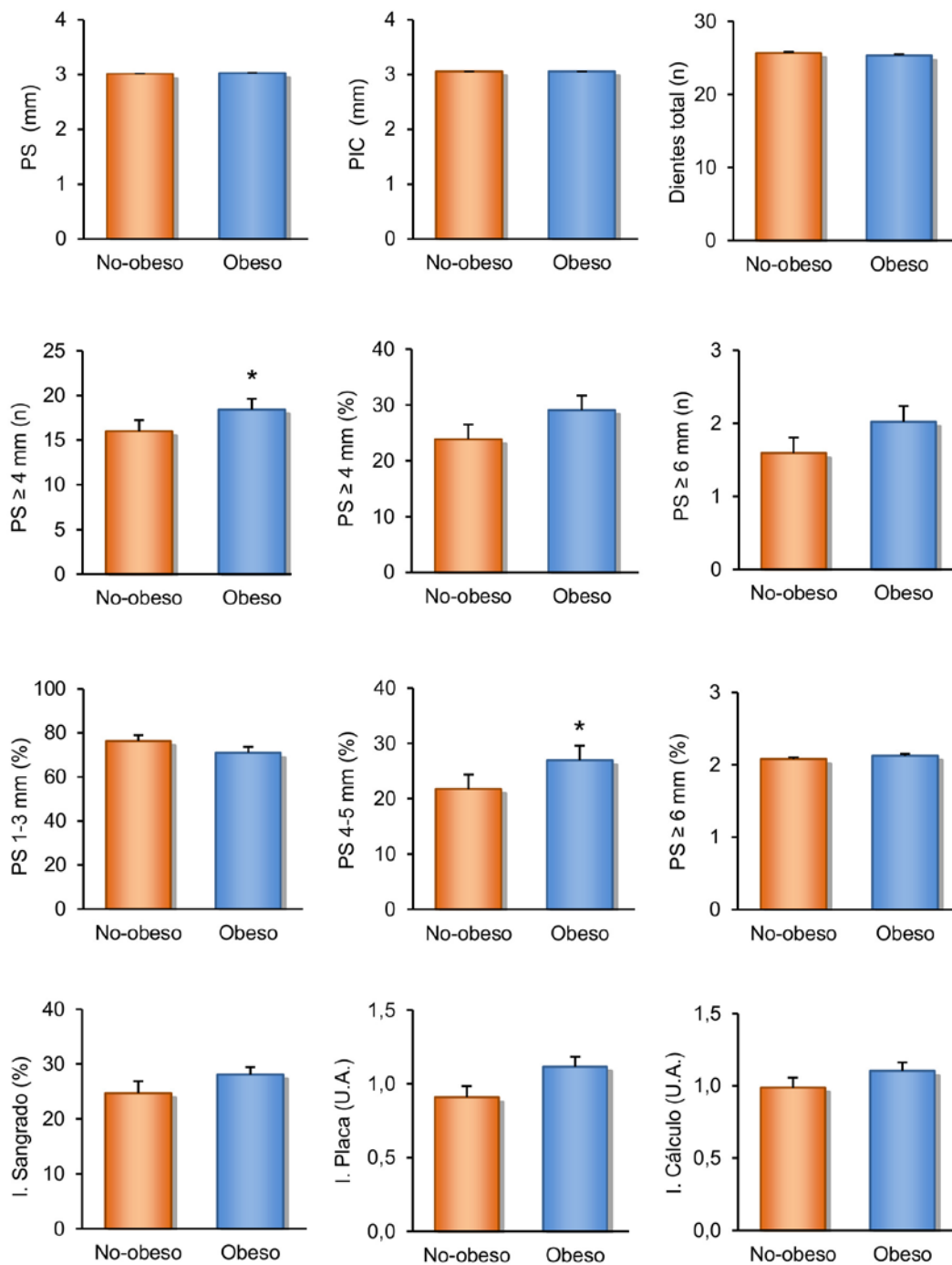


Figura 10. Parámetros periodontales de la población obesa y no-obesa con periodontitis.

Los resultados se expresan como media + error estándar. * $p < 0,05$ cuando obesos y no-obesos fueron comparados mediante una t-Student de muestras independientes.

En esta población de pacientes obesos con periodontitis no se observó una mayor PS ni una mayor PIC que en los pacientes no-obesos, pero sí se observaron diferencias en el número de dientes y el porcentaje de sitios con bolsas periodontales patológicas, por

lo que se puede llegar a la conclusión de que la periodontitis no es más severa en la población obesa, pero sí resulta ser más extensa.

Como únicamente se observaron diferencias en dos de las variables periodontales analizadas, posteriormente nos planteamos estudiar las correlaciones de dichas variables con el resto de variables estudiadas.

6.2.3 Correlaciones bivariadas en población con periodontitis

El análisis de correlación fue restringido a la población con periodontitis. En esta subpoblación de pacientes obesos y no-obesos se estudiaron las correlaciones de las variables periodontales que resultaron ser significativamente diferentes entre los grupos obeso y no-obeso (número de dientes con PS ≥ 4 mm y porcentaje de sitios con PS 4-5 mm) con el resto de variables antropométricas, bioquímicas y periodontales estudiadas, con el fin de determinar que condición o característica inherente a la obesidad podría estar implicada en que los pacientes obesos mostrasen una mayor extensión de periodontitis (Tabla 17).

Tabla 17. Coeficientes de correlación significativos de las variables número de dientes con PS ≥ 4 mm y porcentaje de sitios con PS 4-5 mm con las variables antropométricas y bioquímicas.

	Número de dientes con PS ≥ 4 mm		Porcentaje de sitios con PS 4-5 mm	
	r	P	r	p
IMC	0,186	0,025	0,189	0,023
CC	0,256	0,002	0,288	0,001
ICT	0,220	0,009	0,252	0,003
ICC	0,180	0,032	0,243	0,004
Insulina	0,173	0,039	0,246	0,003
HOMA-IR	0,226	0,007	0,256	0,002
CT	-0,225	0,006		
c-HDL	-0,276	0,001	-0,251	0,002
c-LDL	-0,165	0,048		
Homocisteína			0,226	0,008

Se muestra el coeficiente de correlación de Pearson cuando las variables presentaban una distribución paramétrica y el coeficiente de Spearman en las no paramétricas.

El número de dientes con $PS \geq 4$ mm y el porcentaje de sitios con PS 4-5 mm se correlacionaron con IMC, CC, ICT, ICC, insulina, índice HOMA-IR, c-HDL y con el resto de las variables periodontales estudiadas. Además, el número de dientes con $PS \geq 4$ mm se correlacionó con el CT y el c-LDL, y el porcentaje de sitios con PS 4-5 mm con la homocisteína.

El hecho de que ninguno de los parámetros inflamatorios se correlacionase con ninguna de estas dos variables periodontales, excepto la homocisteína con el porcentaje de sitios con PS 4-5 mm, sugiere que el estado inflamatorio del paciente podría no estar principalmente involucrado en la extensión de la periodontitis, sino más bien en la patogénesis de la misma.

Seguidamente, para identificar cuáles de estas variables explicaban cada una de estas dos variables periodontales se llevaron a cabo análisis de regresión lineal multivariante.

6.2.4 Regresión lineal multivariante

Se realizaron análisis de regresión lineal multivariante con ambas variables periodontales que resultaron ser significativamente diferentes entre obesos y no-obesos como variables dependientes y como variables independientes todas aquellas variables del estudio con las que se correlacionaron utilizando el método por pasos (*stepwise method*).

Tabla 18. Modelo de regresión multivariante del número de dientes con $PS \geq 4$ mm.

Variable dependiente	Variables independientes	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	p-valor
		B	ET	β	
Número de dientes con $PS \geq 4$ mm	PS	6,357	1,001	0,501	<0,001
	I. Sangrado	0,103	0,034	0,238	0,003
	HOMA-IR	0,269	0,115	0,159	0,021
	R cuadrado corregida		0,447		
		R	0,679		
		p	<0,001		

En este modelo de regresión multivariante se observó que la PS ($\beta= 0,501$), el índice de sangrado ($\beta= 0,238$) y HOMA-IR ($\beta= 0,159$) se asociaban independientemente con el número de dientes con PS ≥ 4 mm, explicando así el 45% de la variable dependiente.

Tabla 19. Modelo de regresión multivariante del porcentaje de sitios con PS 4-5 mm.

Variable dependiente	Variables independientes	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	p-valor
		B	ET	β	
Sitios PS 4-5 mm	PS	21,143	1,726	0,664	<0,001
	I. Sangrado	0,204	0,063	0,196	0,002
	I. Placa	2,848	1,291	0,122	0,029
	HOMA-IR	0,413	0,199	0,096	0,040
	R cuadrado corregida		0,720		
	R		0,853		
	p		<0,001		

En este modelo de regresión multivariante los resultados mostraron que la PS ($\beta= 0,664$), el índice de sangrado ($\beta= 0,196$), el índice de placa ($\beta= 0,122$) y HOMA-IR ($\beta= 0,096$) se asociaban independientemente con el porcentaje de sitios con PS 4-5 mm explicando así el 72% de la variable dependiente.

En definitiva, lo que es realmente sorprendente de los análisis de regresión lineal multivariante es la aparición del índice HOMA-IR como predictor significativo de ambos parámetros periodontales que resultaron ser significativamente diferentes entre obesos y no-obesos con periodontitis.

HOMA-IR determina RI, la cual es una condición metabólica frecuentemente asociada a la obesidad y podría estar implicada en que los pacientes obesos mostrasen un mayor número de dientes y un mayor porcentaje de sitios con bolsas periodontales.

Puesto que la RI es considerada como la expresión intrínseca del cuadro clínico del SMet, posteriormente nos planteamos analizar a la población con periodontitis dividiéndola por SMet. Debido a que el diagnóstico de dicho síndrome se establece cuando están presentes 3 componentes de los 5 que lo componen, este puede ser muy

heterogéneo; por lo que, también nos planteamos analizar a la población con periodontitis dividiéndola por RI (sí/no), con el fin de corroborar si la RI (HOMA-IR) condiciona la mayor extensión de periodontitis observada en la población obesa.

Igualmente, como se determinó que a mayor IMC mayor prevalencia de periodontitis (por cada kg/m^2 adicional, la probabilidad de presentar periodontitis aumenta un 8%), también se estudió si a mayor IMC se observaba una mayor afectación periodontal, una mayor extensión de la periodontitis, dividiendo a la población con periodontitis por grados de IMC, ya que además se observó que el IMC también se correlacionaba con el número de dientes con PS ≥ 4 mm y el porcentaje de sitios con PS 4-5 mm.

En un principio, también nos planteamos analizar a la población con periodontitis dividiéndola por diagnóstico de dislipidemia aterogénica, pero dado el reducido tamaño muestral (sólo 3 individuos no-obesos y 24 pacientes obesos con dislipidemia aterogénica) no se pudo llevar a cabo el análisis estadístico pertinente.

Así pues, a continuación se muestra el análisis de las variables periodontales de la población con periodontitis dividiéndola por grados de obesidad (IMC), por SMet y por RI.

6.3 POBLACIÓN CON PERIODONTITIS DIVIDIDA POR GRADOS DE OBESIDAD Y POR COMORBILIDADES METABÓLICAS ASOCIADAS A LA OBESIDAD

6.3.1 Población con periodontitis dividida por **grados de obesidad**

Se comparan los parámetros periodontales de la población con periodontitis dividida en tres grupos según IMC: IMC < 30; IMC 30-39,9; IMC ≥ 40 (Tabla 20).

Tabla 20. Parámetros periodontales de la población con periodontitis dividida por grupos de IMC.

Parámetros periodontales	IMC < 30 (n=49)	IMC 30-39,9 (n=31)	IMC ≥ 40 (n=65)	p-valor
PS (mm)	3,01 ± 0,48	3,04 ± 0,32	3,02 ± 0,50	0,962
PIC (mm)	3,06 ± 0,56	3,08 ± 0,34	3,05 ± 0,55	0,968
Dientes total (n)	25,7 ± 2,8	25,0 ± 4,0	25,5 ± 2,7	0,573
Dientes PS ≥ 4 mm (n)	16,0 ± 6,2	18,2 ± 6,1	18,5 ± 6,3	0,096
Sitios PS ≥ 4 mm (%)	23,9 ± 17,6	28,3 ± 14,1	29,5 ± 18,6	0,223
Dientes PS ≥ 6mm (n)	1,59 ± 2,85	1,35 ± 2,24	2,34 ± 4,56	0,372
Sitios PS 1-3 mm (%)	76,3 ± 17,2	71,7 ± 14,1	70,5 ± 18,6	0,665
Sitios PS 4-5 mm (%)	21,8 ± 15,1	26,9 ± 12,0	27 ± 15,1	0,199
Sitios PS ≥ 6 mm (%)	2,08 ± 5,23	1,46 ± 3,31	2,44 ± 5,44	0,129
I. Sangrado (%)	24,7 ± 15,2	26,3 ± 10,8	29,0 ± 14,5	0,260
I. Placa (U.A)	0,909 ± 0,532	0,968 ± 0,608	1,19 ± 0,668	0,050
I. Cálculo (U.A)	0,988 ± 0,472	1,07 ± 0,556	1,12 ± 0,601	0,447

Los datos se muestran como media ± desviación estándar y se analizaron mediante una ANOVA de una vía.

Al dividir a la población con periodontitis por grupos de IMC no se observaron diferencias en ninguna variable periodontal, aunque sí una tendencia ($p < 0,100$) en el número de dientes con PS ≥ 4 mm y en índice de placa. Esto último es consistente con el hecho de que la población obesa presentaba una menor frecuencia de cepillado diaria y, por ello, puede observarse una mayor cantidad de placa dental.

De los resultados de este análisis se puede concluir que la obesidad, aunque se ha comprobado que condiciona un mayor riesgo de desarrollar periodontitis (una mayor

prevalencia), una vez se desarrolla la enfermedad periodontal ésta no tiende a ser más severa ni extensa conforme aumenta el IMC.

Anteriormente se ha visto que en los pacientes obesos ($IMC \geq 30$) la periodontitis es más extensa, afectando a un mayor número de dientes y de sitios por diente, pero en este análisis desglosando por grados de obesidad no se aprecia un aumento de la extensión de la periodontitis conforme aumenta el IMC. Por lo que dicha mayor extensión de la enfermedad periodontal observada en los pacientes obesos no parece que se deba directamente al IMC, sino que se deberá a otra característica asociada a la obesidad, como podría ser la RI, ya que como se ha observado, las variables periodontales número de dientes con $PS \geq 4$ mm y porcentaje de sitios con PS 4-5 mm se asocian al índice HOMA-IR.

6.3.2 Población con periodontitis dividida por **síndrome metabólico**

Se comparan las variables periodontales de la población con periodontitis dividida por SMet desde dos aproximaciones diferentes:

6.3.2.1 Comparación de la población obesa y no-obesa por SMet (si/no)

6.3.2.2 Comparación de la población obesa y no-obesa por cada uno de los componentes del SMet (Glucosa, CC, TA, c-HDL, TG).

6.3.2.1 Comparación de la población obesa y no-obesa por SMet (Sí/No)

Se divide a la población por presencia (> 3 componentes) o ausencia (< 3 componentes) de SMet.

Como se ha descrito anteriormente, únicamente 6 pacientes del grupo no-obeso tenían SMet (5 con periodontitis), por lo que se excluyeron del análisis debido al reducido tamaño muestral, dividiendo a la población en tres grupos: no-obesos sin SMet, obesos sin SMet y obesos con SMet (Tabla 21).

Al dividir a la población con periodontitis por SMet (si/no) no se observaron diferencias en ninguna variable periodontal estudiada, aunque sí una tendencia ($p < 0,100$) a la significación estadística en el número de dientes con $PS \geq 4$ mm, el porcentaje de sitios con PS 4-5 mm y el índice de placa. Por lo que se podría concluir, en base a estos

resultados, que la presencia de SMet en un paciente obeso no es la causante de la mayor extensión de periodontitis observada en la población obesa.

Tabla 21. Parámetros periodontales de la población con periodontitis dividida por SMet.

Parámetros periodontales	No-obesos sin SMet (n=44)	Obesos sin SMet (n=35)	Obesos con SMet (n=61)	p-valor
PS (mm)	3,01 ± 0,50	2,96 ± 0,46	3,06 ± 0,44	0,602
PIC (mm)	3,06 ± 0,59	2,98 ± 0,47	3,10 ± 0,50	0,544
Dientes total (n)	25,7 ± 2,9	25,8 ± 3,2	25,1 ± 3,2	0,507
Dientes PS ≥ 4 mm (n)	15,8 ± 6,4	17,6 ± 7	18,8 ± 5,7	0,059
Sitios PS ≥ 4 mm (%)	23,5 ± 18,2	27,1 ± 16,8	30,2 ± 17,4	0,153
Dientes PS ≥ 6mm (n)	1,59 ± 2,94	1,83 ± 3,99	2,13 ± 4,00	0,758
Sitios PS 1-3 mm (%)	76,7 ± 17,8	72,8 ± 16,8	69,8 ± 17,4	0,137
Sitios PS 4-5 mm (%)	21,3 ± 15,5	25,3 ± 14,1	27,9 ± 14,2	0,075
Sitios PS ≥ 6 mm (%)	2,18 ± 5,50	1,79 ± 4,10	2,32 ± 5,27	0,884
I. Sangrado (%)	24,2 ± 15,6	29,2 ± 14,9	27,5 ± 12,6	0,271
I. Placa (U.A)	0,864 ± 0,525	1,14 ± 0,627	1,10 ± 0,674	0,080
I. Cálculo (U.A)	0,976 ± 0,489	1,12 ± 0,555	1,10 ± 0,605	0,447

Los datos se muestran como media ± desviación estándar y se analizaron mediante una ANOVA de una vía.

No obstante, como las variables que quedaron próximas a la significación estadística fueron aquellas que resultaron ser significativamente diferentes entre obesos y no-obesos, esto es, número de dientes con PS ≥ 4 mm y porcentaje de sitios con PS 4-5 mm, posteriormente se profundizó más sobre la condición del SMet y se estudió si existían diferencias a nivel periodontal entre la población no-obesa y obesa con periodontitis por presentar cada uno de los componentes que caracterizan dicho síndrome.

6.3.2.2 Comparación de la población obesa y no-obesa por componentes del SMet

Se comparó a nivel periodontal a la población con periodontitis no-obesa y obesa con presencia de cada uno de los componentes que definen el SMet (Tabla 22), para determinar si alguna de las características de dicho síndrome condiciona la mayor extensión de la periodontitis observada en obesos.

Se comparó obesos y no-obesos con presencia de:

- Glucosa \geq 100 mg/dl
- TA \geq 130/85 mmHg o en tratamiento con antihipertensivos.
- c-HDL $<$ 40 mg/dl en hombres y $<$ 50 mg/dl en mujeres o en tratamiento para aumentar niveles de c-HDL.
- Triglicéridos \geq 150 mg/dl o en tratamiento para reducir los niveles de TG.

Excepto por CC \geq 102 cm en hombres y \geq 88 cm en mujeres, debido a que este componente lo cumplían todos los pacientes obesos y tan solo 5 individuos no-obesos, y además por el hecho de que es una variable antropométrica de obesidad y ésta ya ha sido anteriormente evaluada por grados de IMC.

Únicamente se observaron diferencias en parámetros periodontales en los pacientes con niveles de glucosa alterados. Se observaron diferencias entre obesos y no-obesos con niveles alterados de glucosa en el número de dientes con PS \geq 4 mm, tal y como se había observado en la población total con periodontitis, así como, en el número de dientes con PS \geq 6 mm y en el índice de cálculo. No obstante, estas diferencias recientemente halladas no parecen tener demasiada importancia, ya que el número de dientes con PS \geq 6 mm deriva de la variable número de dientes con PS \geq 4 mm, y el índice de cálculo está más directamente relacionada con las medidas higiénicas del paciente. Es coherente que la diferencia en el número de dientes con PS \geq 4 mm entre obesos y no-obesos se halle en los pacientes con niveles de glucosa alterados, debido a que se ha observado que esta variable periodontal se correlaciona con el índice HOMA-IR, el cual se calcula a partir de los niveles de glucosa e insulina. Así, los niveles de glucosa aumentados podrían ser el resultado de la presencia de un estado de insulinoresistencia.

A pesar de que la RI se considera como la característica clave que conduce al SMet, la determinación del diagnóstico de dicho síndrome no tiene en cuenta la presencia o no de RI. Por lo que, en última instancia se dividió a la población con periodontitis por presencia/ausencia de RI para corroborar los resultados obtenidos hasta el momento y ver si realmente la causa de una mayor extensión de la enfermedad periodontal observada en los pacientes obesos es la presencia de RI.

Tabla 22. Parámetros periodontales de la población no-obesa y obesa con periodontitis según presencia de cada uno de los componentes del SMet.

Parámetros periodontales		Glucosa \geq 100 mg/dl	TA \geq 130/85 mmHg	c-HDL $<$ 40/50 mg/dl	TG \geq 150 mg/dl
n	No-obeso	11	21	7	9
	Obeso	30	58	70	28
PS (mm)	No-obeso	2,93 \pm 0,31	3,06 \pm 0,39	2,95 \pm 0,16	3,32 \pm 0,74
	Obeso	3,11 \pm 0,47	3,02 \pm 0,44	3,04 \pm 0,43	3,14 \pm 0,55
PIC (mm)	No-obeso	2,98 \pm 0,39	3,09 \pm 0,43	2,96 \pm 0,16	3,44 \pm 0,96
	Obeso	3,20 \pm 0,58	3,06 \pm 0,51	3,07 \pm 0,47	3,21 \pm 0,64
Dientes total (n)	No-obeso	23,9 \pm 3,7	25,2 \pm 2,6	25,3 \pm 3,0	24,8 \pm 3,0
	Obeso	24,2 \pm 3,9	25,2 \pm 3,3	25,3 \pm 3,2	24,9 \pm 3,6
Dientes PS \geq 4 mm (n)	No-obeso	13,8 \pm 6,3	17,5 \pm 6,4	16,6 \pm 5,2	18,8 \pm 4,3
	Obeso	18,4 \pm 5,7*	18,1 \pm 5,9	18,5 \pm 5,9	18,4 \pm 6,3
Sitios PS \geq 4 mm (%)	No-obeso	21,4 \pm 14,4	26,1 \pm 15,4	21,4 \pm 8,2	32,9 \pm 22,0
	Obeso	31,3 \pm 18,3	28,6 \pm 16,6	29,3 \pm 17,1	32,8 \pm 20,3
Dientes PS \geq 6 mm (n)	No-obeso	0,64 \pm 1,57	1,90 \pm 3,02	1,29 \pm 1,38	3,56 \pm 4,19
	Obeso	2,57 \pm 3,82*	2,03 \pm 4,0	2,01 \pm 4,18	3,07 \pm 5,18
Sitios PS 1-3 mm (%)	No-obeso	78,6 \pm 14,4	74,0 \pm 15,5	78,6 \pm 8,2	67,9 \pm 20,5
	Obeso	68,7 \pm 18,3	71,4 \pm 16,5	70,8 \pm 17,1	67,3 \pm 20,3
Sitios PS 4-5 mm (%)	No-obeso	20,7 \pm 13,3	23,7 \pm 12,8	20,2 \pm 8,7	27,7 \pm 17,4
	Obeso	28,3 \pm 14,1	26,4 \pm 13,6	27,1 \pm 13,9	29,3 \pm 15,3
Sitios PS \geq 6 mm (%)	No-obeso	0,65 \pm 1,64	2,34 \pm 4,59	1,18 \pm 1,51	5,19 \pm 9,65
	Obeso	3,01 \pm 5,53	2,17 \pm 5,15	2,12 \pm 5,17	3,45 \pm 7,01
I. Sangrado (%)	No-obeso	23,6 \pm 14,7	25,6 \pm 11,7	23,9 \pm 9,6	31,1 \pm 13,7
	Obeso	27,6 \pm 11,8	27,0 \pm 13,8	28,4 \pm 13,1	27,4 \pm 12,9
I. Placa (U.A)	No-obeso	0,835 \pm 0,394	1,00 \pm 0,45	1,18 \pm 0,65	1,25 \pm 0,56
	Obeso	1,16 \pm 0,64	1,11 \pm 0,67	1,14 \pm 0,68	1,11 \pm 0,75
I. Cálculo (U.A)	No-obeso	0,774 \pm 0,296	0,999 \pm 0,413	1,12 \pm 0,43	1,46 \pm 0,50
	Obeso	1,09 \pm 0,53*	1,13 \pm 0,59	1,08 \pm 0,57	1,10 \pm 0,67

Los datos se muestran como media \pm desviación estándar y se analizaron mediante una t-Student de muestras independientes.

6.3.3 Población con periodontitis dividida por **resistencia a la insulina**

Al igual que como ocurría con el diagnóstico de SMet, en la población no-obesa únicamente había 5 pacientes con RI que se excluyeron del análisis. Tal y como se ha indicado en material y métodos, la RI se estableció a partir de un índice HOMA-IR > 3, dividiendo a la población con periodontitis en 3 grupos: no-obesos sin RI (HOMA-IR ≤ 3), obesos sin RI y obesos con RI (HOMA-IR > 3).

Tabla 23. Parámetros periodontales de la población con periodontitis dividida por RI.

Parámetros periodontales	No-obesos sin RI (n=44)	Obesos sin RI (n=39)	Obesos con RI (n=57)	p-valor
PS (mm)	3,01 ± 0,49	2,96 ± 0,46	3,07 ± 0,43	0,486
PIC (mm)	3,06 ± 0,58	2,97 ± 0,48	3,12 ± 0,50	0,412
Dientes total (n)	26,0 ± 2,5	25,5 ± 3,2	25,3 ± 3,2	0,474
Dientes PS ≥ 4 mm (n)	16,1 ± 6,1 ^a	16,5 ± 6,4 ^a	19,6 ± 5,8 ^b	0,007
Sitios PS ≥ 4 mm (%)	23,7 ± 17,7	25,1 ± 16,7	31,8 ± 17,1	0,064
Dientes PS ≥ 6mm (n)	1,66 ± 2,93	1,85 ± 3,82	2,14 ± 4,12	0,804
Sitios PS 1-3 mm (%)	76,5 ± 17,2	74,8 ± 16,7	68,2 ± 17,1	0,056
Sitios PS 4-5 mm (%)	21,4 ± 15,0 ^a	23,2 ± 13,3 ^a	29,6 ± 14,2 ^b	0,012
Sitios PS ≥ 6 mm (%)	2,19 ± 5,47	1,95 ± 4,33	2,25 ± 5,22	0,957
I. Sangrado (%)	24,9 ± 15,6	25,6 ± 12,1	29,8 ± 14,1	0,166
I. Placa (U.A)	0,928 ± 0,539	1,03 ± 0,653	1,18 ± 0,654	0,136
I. Cálculo (U.A)	1,02 ± 0,471	1,07 ± 0,554	1,13 ± 0,608	0,651

Los datos se muestran como media ± desviación estándar y se analizaron mediante una ANOVA de una vía seguido por un post-hoc Student-Newman-Kleus. Los diferentes superíndices (^a ^b) indicaron diferencias significativas entre los grupos.

Al dividir a la población con periodontitis por RI se observaron diferencias significativas en el número de dientes con PS ≥ 4 mm (p= 0,007) y en el porcentaje de sitios con PS 4-5 mm (p=0,012) entre los tres grupos, tal y como se había observado anteriormente entre obesos y no-obesos.

El análisis *post hoc* mostró que las diferencias en esos parámetros periodontales se establecían entre los pacientes obesos con RI y el resto de pacientes, obesos y no-obesos sin RI, siendo los valores de estos dos últimos grupos similares (Figura 11). Por lo que,

estos resultados indican que el principal responsable de la mayor extensión de periodontitis observada en pacientes obesos es la presencia de RI.

Además, mediante un modelo lineal general se ajustó por IMC y CC y las diferencias se mantuvieron ($p < 0,05$), corroborando que la mayor extensión de periodontitis observada en los pacientes obesos se debe a la RI, la cual se encuentra frecuentemente asociada a la obesidad.

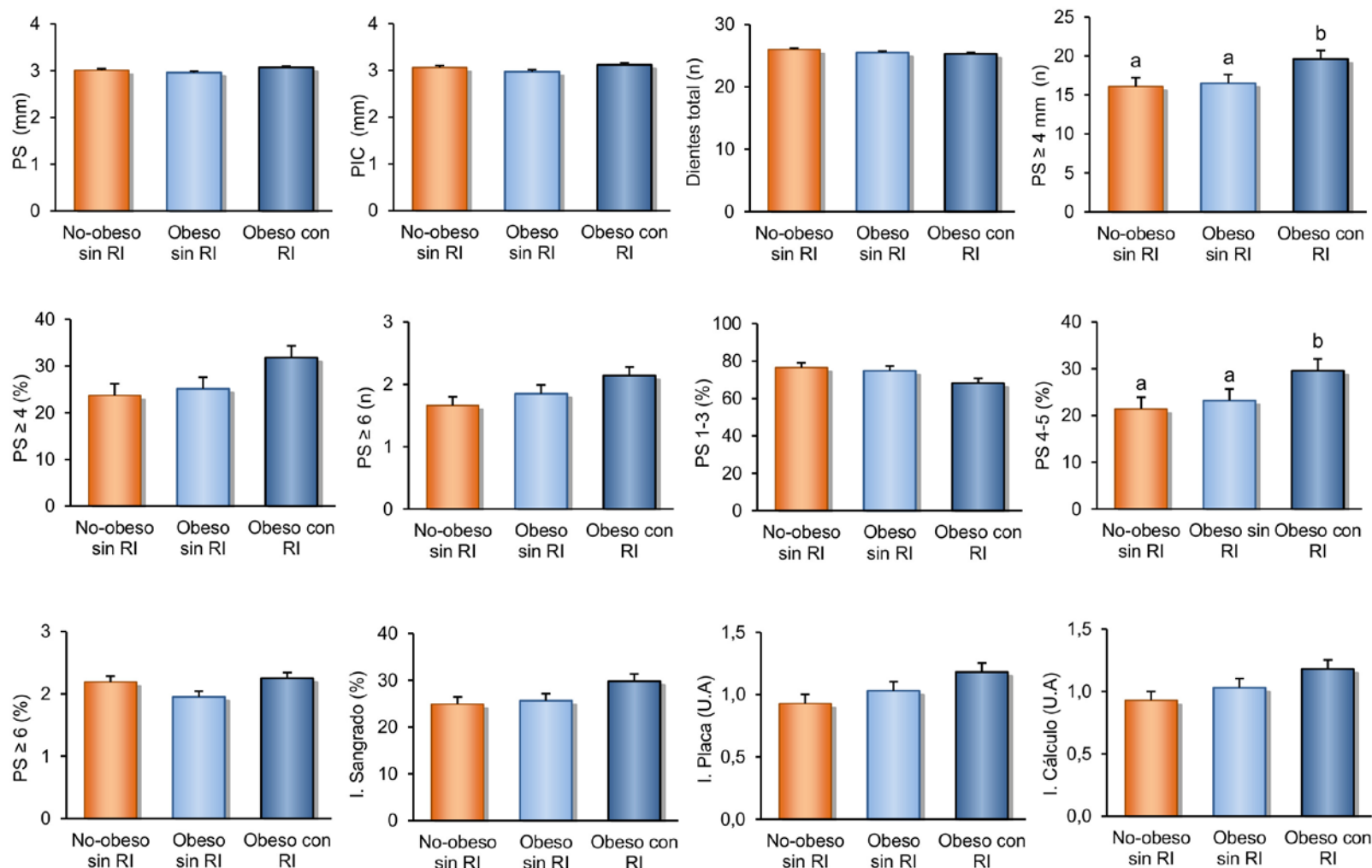


Figura 11. Parámetros periodontales de la población con periodontitis dividida por RI.

Los resultados se expresan como media + error estándar y se analizaron mediante una ANOVA de una vía seguido por un *post-hoc* Student-Newman-Kleus. Los diferentes superíndices (^{a, b}) indicaron diferencias significativas entre los grupos.

RESUMEN Y CONCLUSIONES 1ª Parte Resultados:

- Se ha comprobado que existe asociación entre obesidad y periodontitis en cuanto a riesgo de desarrollo de la enfermedad, observándose una mayor prevalencia de periodontitis en el grupo obeso (80,7%) que en el grupo no-obeso (43%).
- La magnitud de dicha asociación entre obesidad y prevalencia de periodontitis se establece de manera que la obesidad incrementa 3 veces la probabilidad de la enfermedad (OR=3,019; p=0,004; I.C 95% 1,43-6,37) y que por cada kg/m² de aumento de IMC, el riesgo de presentar periodontitis aumenta un 8%.
- Se ha observado una asociación entre RBP4 y periodontitis, hallándose mayores niveles de dicha adipoquina inflamatoria en los pacientes con periodontitis y estableciéndose como predictor significativo de un aumento de la probabilidad de enfermedad periodontal (OR=1,550; p=0,044; I.C 95% 1,01-2,37).
- La periodontitis no es más severa en la población obesa que en la población no-obesa, pero sí que resulta ser más extensa, afectando a un mayor número de dientes y de sitios por diente, si el paciente obeso tiene RI.
- Se ha demostrado que dicha mayor extensión de la enfermedad periodontal observada en obesos, no se debe a la obesidad en sí, sino a la presencia de RI, que frecuentemente se encuentra asociada a la obesidad.

Por lo que, en base a estos resultados llegamos a la conclusión de que la obesidad condiciona un mayor riesgo de periodontitis y la presencia de RI implica que dicha enfermedad se extienda a un mayor número de dientes y de sitios por diente. De modo que los pacientes obesos tienen mayor riesgo de desarrollar periodontitis por el hecho de ser obesos, y la periodontitis será más extensa, afectando a un mayor número de dientes y de sitios por diente si el paciente obeso tiene RI.

Una vez concluidos los análisis de esta primera parte observacional del estudio, a continuación se estudiaron los cambios producidos tras el tratamiento periodontal no-quirúrgico y el tratamiento dietético, en su caso.

2ª Parte Resultados

Estudio intervencionista

6.4 RESPUESTA AL TRATAMIENTO PERIODONTAL NO-QUIRÚRGICO

De los 145 pacientes con periodontitis que recibieron tratamiento periodontal no-quirúrgico, a los 3 meses se reevaluaron 112 pacientes (34 no-obesos y 78 obesos); 33 individuos abandonaron el estudio y no volvieron a la visita de reevaluación a los 3 meses del tratamiento periodontal.

De los 78 pacientes obesos, 31 también recibieron tratamiento dietético por estar inmersos en el protocolo de cirugía de by-pass gástrico, diferenciándose de este modo obesos sin tratamiento dietético (n=47) y obesos con tratamiento dietético (n=31).

Por lo que, en esta segunda parte de resultados se estudió la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico entre:

- No-obesos vs obesos: se comparó al grupo de individuos no-obesos frente al grupo de pacientes obesos (sin tratamiento dietético), evaluando de este modo el efecto único del tratamiento periodontal no-quirúrgico.

- Obesos sin dieta vs obesos con dieta: para evaluar si aquellos pacientes obesos que perdieron peso tras el tratamiento dietético mostraban una mayor mejoría que aquellos que únicamente recibieron tratamiento periodontal, y así, determinar el posible efecto beneficioso adicional que pueda tener la pérdida de peso a nivel periodontal.

- Obesos sin RI vs obesos con RI: se comparó obesos sin RI (n=32) y obesos con RI (n=46) para evaluar si los pacientes obesos con RI respondían peor al tratamiento periodontal no-quirúrgico que los obesos sin RI.

Se analizaron los cambios en las variables antropométricas, bioquímicas y periodontales a los 3 meses del tratamiento periodontal no-quirúrgico.

6.4.1 Respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico en **obesos vs no-obesos**

En un primer lugar, se estudió la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico de los pacientes obesos frente a los individuos no-obesos y para ello se seleccionó al grupo de pacientes obesos sin tratamiento dietético (n=47), evitando de este modo la influencia de una pérdida de peso en los resultados.

Parámetros antropométricos

En la siguiente tabla, se muestran los cambios en los parámetros antropométricos de los pacientes obesos y no-obesos tras el tratamiento periodontal no-quirúrgico.

Tabla 24. Parámetros antropométricos de los pacientes obesos y no-obesos a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.

Parámetros antropométricos	No-obesos (n=34)		Obesos (sin Dieta) (n=47)	
	Basal	3 meses	Basal	3 meses
IMC (kg/m ²)	24,0 ± 2,71	24,2 ± 2,96	41,5 ± 6,8 [#]	41,7 ± 6,9 [#]
CC (cm)	83,9 ± 11,7	84,8 ± 11,7	120 ± 16,6 [#]	118 ± 15 [#]
ICT (cm/cm)	0,499 ± 0,057	0,504 ± 0,059	0,716 ± 0,089 [#]	0,712 ± 0,093 [#]
ICC (cm/cm)	0,840 ± 0,120	0,848 ± 0,076	0,907 ± 0,104 [#]	0,912 ± 0,096 [#]
TAS (mmHg)	123 ± 17,7	119 ± 24	135 ± 16,5 [#]	134 ± 17,3 [#]
TAD (mmHg)	74,7 ± 11,2	74,5 ± 9,8	84,9 ± 11,5 [#]	83,8 ± 10,1 [#]

Los datos se expresan como media ± desviación estándar y se analizaron mediante una t-Student de muestras relacionadas cuando se comparan basal vs 3 meses. [#]p<0,05 cuando se comparan no-obesos vs obesos a nivel basal y a los 3 meses mediante una t-Student de muestras independientes.

Tras el tratamiento periodontal, no se observaron cambios significativos en ninguno de los parámetros antropométricos ni en el grupo no-obeso ni en el obeso.

Como era de esperar, del mismo modo que a nivel basal, a los 3 meses del tratamiento periodontal también se diferenciaban obesos y no-obesos en todos los parámetros antropométricos.

Parámetros bioquímicos**Tabla 25.** Parámetros del metabolismo hidrocarbonado y lipídico de los pacientes obesos y no-obesos a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.

Parámetros metabólicos	No-obesos (n=34)		Obesos (sin Dieta) (n=47)	
	Basal	3 meses	Basal	3 meses
Glucosa (mg/dl)	92,2 ± 12,2	92,4 ± 10,6	95,2 ± 11,2	95,7 ± 11,4
Insulina (μU/ml)	8,46 ± 3,63	7,43 ± 4,04*	19,5 ± 10,9 [#]	20,9 ± 11,9 [#]
HOMA-IR	1,99 ± 1,05	1,75 ± 1,15*	4,58 ± 2,86 [#]	5,04 ± 3,39 [#]
A1c (%)	5,35 ± 0,34	5,44 ± 0,50	5,41 ± 0,41	5,46 ± 0,37
CT (mg/dl)	196 ± 29,8	193 ± 28,3	184 ± 32,8	188 ± 37,2
c-HDL (mg/dl)	54,8 ± 12,3	53,3 ± 11,6	43,1 ± 11,4 [#]	43,8 ± 12,4 [#]
c-LDL (mg/dl)	121 ± 23	119 ± 23,8	116 ± 27	118 ± 29
TG (mg/dl)	68 (57, 123)	84 (63, 113)	132 (86, 165) [#]	123 (106, 160) [#]

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o como la mediana y rango de QI cuando presentaban una distribución paramétrica o no paramétrica, respectivamente. *p<0,05 cuando se comparan basal vs 3 meses mediante una t-Student de muestras relacionadas. [#]p<0,05 cuando se comparan no-obesos vs obesos a nivel basal y a los 3 meses mediante una t-Student de muestras independientes o una U de Mann-Whitney.

No se observó ningún cambio a nivel metabólico en los pacientes obesos 3 meses después del tratamiento periodontal. Sin embargo, se observó una reducción en los niveles de insulinemia y HOMA-IR en los individuos no-obesos. No obstante, seguían existiendo diferencias entre obesos y no-obesos en insulina y HOMA-IR, así como en c-HDL y TG, del mismo modo que a nivel basal.

Respecto a los parámetros inflamatorios se observó una reducción significativa en los niveles de RBP4 en ambos grupos, y también de TNFα en los individuos no-obesos después del tratamiento periodontal no-quirúrgico (Tabla 26).

Tabla 26. Parámetros inflamatorios de los pacientes obesos y no-obesos a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.

Parámetros inflamatorios	No-obesos (n=34)		Obesos (sin Dieta) (n=47)	
	Basal	3 meses	Basal	3 meses
TNF α (pg/ml)	10,8 \pm 3,9	9,7 \pm 4,9*	18,7 \pm 10,7 [#]	16,1 \pm 5,6 [#]
IL-6 (pg/ml)	4,55 \pm 4,15	4,59 \pm 4,82	2,93 \pm 1,31	2,52 \pm 1,44
PCRus (mg/l)	1,17 (0,44-2,30)	1,11 (0,48-2,50)	4,33 (1,85-6,29) [#]	3,64 (1,62-6,32) [#]
Fibrinógeno (mg/dl)	416 \pm 87	396 \pm 73	467 \pm 112 [#]	469 \pm 95 [#]
C3 (mg/dl)	107 \pm 20	103 \pm 20	128 \pm 17,9 [#]	129 \pm 27,5 [#]
Homocisteína (μ mol/l)	9,8 \pm 2,8	10,2 \pm 3,1	12,1 \pm 6,3	11,3 \pm 4,8
RBP4 (mg/dl)	3,27 \pm 0,55	3,02 \pm 0,68*	3,78 \pm 1,11 [#]	3,44 \pm 1,05* [#]

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar o como la mediana y rango de QI cuando presentaban una distribución paramétrica o no paramétrica, respectivamente. *p<0,05 cuando se comparan basal vs 3 meses mediante una t-Student de muestras relacionadas. [#]p<0,05 cuando se comparan no-obesos vs obesos a nivel basal y a los 3 meses mediante una t-Student de muestras independientes o una U de Mann-Whitney.

A los 3 meses los pacientes obesos presentaban mayores niveles de marcadores inflamatorios que los individuos no-obesos, del mismo modo que a nivel basal.

La reducción en los niveles de RBP4 tras el tratamiento periodontal fue ligeramente mayor en los individuos no-obesos (7,44%) que en los pacientes obesos (sin dieta) (5,20%); sin embargo, dicha diferencia entre ambos grupos no resultó ser significativa (p=0,704).

En los individuos no-obesos se observó una reducción en los niveles de TNF α del 11,2%, y dicho descenso logrado tras el tratamiento periodontal podría ser el responsable de la mejoría del perfil hidrocarbonado que hemos observado en este grupo de pacientes.

Parámetros periodontales

Como se muestra en la tabla 27, tras el tratamiento periodontal no-quirúrgico se observó una mejoría en todos los parámetros clínicos periodontales en ambos grupos, excepto en el número de dientes y el porcentaje de sitios con PS \geq 6 mm en el grupo no-

obeso, probablemente debido a que había muy pocos individuos con dichas profundidades de sondaje a nivel basal.

Tabla 27. Parámetros periodontales de los pacientes obesos y no-obesos a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.

Parámetros periodontales	No-obesos (n=34)		Obesos (sin Dieta) (n=47)	
	Basal	3 meses	Basal	3 meses
PS (mm)	3,08 ± 0,50	2,83 ± 0,38**	3,04 ± 0,49	2,92 ± 0,42**
PIC (mm)	3,14 ± 0,61	2,90 ± 0,46**	3,09 ± 0,58	2,99 ± 0,50**
Dientes PS ≥ 4 mm (n)	16,6 ± 6,10	11,7 ± 6,76***	17,4 ± 5,89	14,2 ± 5,66***#
Sitios PS ≥ 4 mm (%)	24,9 ± 17,5	16,4 ± 15,4***	28,9 ± 18,5	21,6 ± 17,7***
Dientes PS ≥ 6mm (n)	1,71 ± 3,23	1,18 ± 2,26	2,34 ± 3,93	1,62 ± 2,77**
Sitios PS 1-3 mm (%)	75,2 ± 16,9	83,6 ± 15,4***	71,1 ± 18,5	78,5 ± 17,6***
Sitios PS 4-5 mm (%)	22,4 ± 14,1	15,0 ± 13,4***	26,2 ± 14,7	20,3 ± 14,9***#
Sitios PS ≥ 6 mm (%)	2,55 ± 6,20	1,37 ± 3,06	2,69 ± 5,19	1,65 ± 3,54**
I. Sangrado (%)	24,7 ± 13,1	14,8 ± 10,6***	26,4 ± 13,0	16,5 ± 9,61***
I. Placa (U.A)	0,947 ± 0,521	0,729 ± 0,476**	1,07 ± 0,63	0,777 ± 0,465**
I. Cálculo (U.A)	0,983 ± 0,474	0,364 ± 0,306***	1,21 ± 0,57	0,369 ± 0,238***

Los datos se expresan como media ± desviación estándar. **p<0,01; ***p<0,001 cuando se comparan basal vs 3 meses mediante una t-Student de muestras relacionadas. #p<0,05 cuando se comparan no-obesos vs obesos a nivel basal y a los 3 meses mediante una t-Student de muestras independientes.

A los 3 meses del tratamiento periodontal se observó que los pacientes obesos mostraban un mayor número de dientes con PS ≥ 4 mm y de porcentaje de sitios con PS 4-5 mm que los individuos no-obesos.

A continuación, para comparar la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico entre obesos y no-obesos se analizaron las diferencias en el cambio obtenido en cada uno de los parámetros periodontales entre ambos grupos (Figura 12).

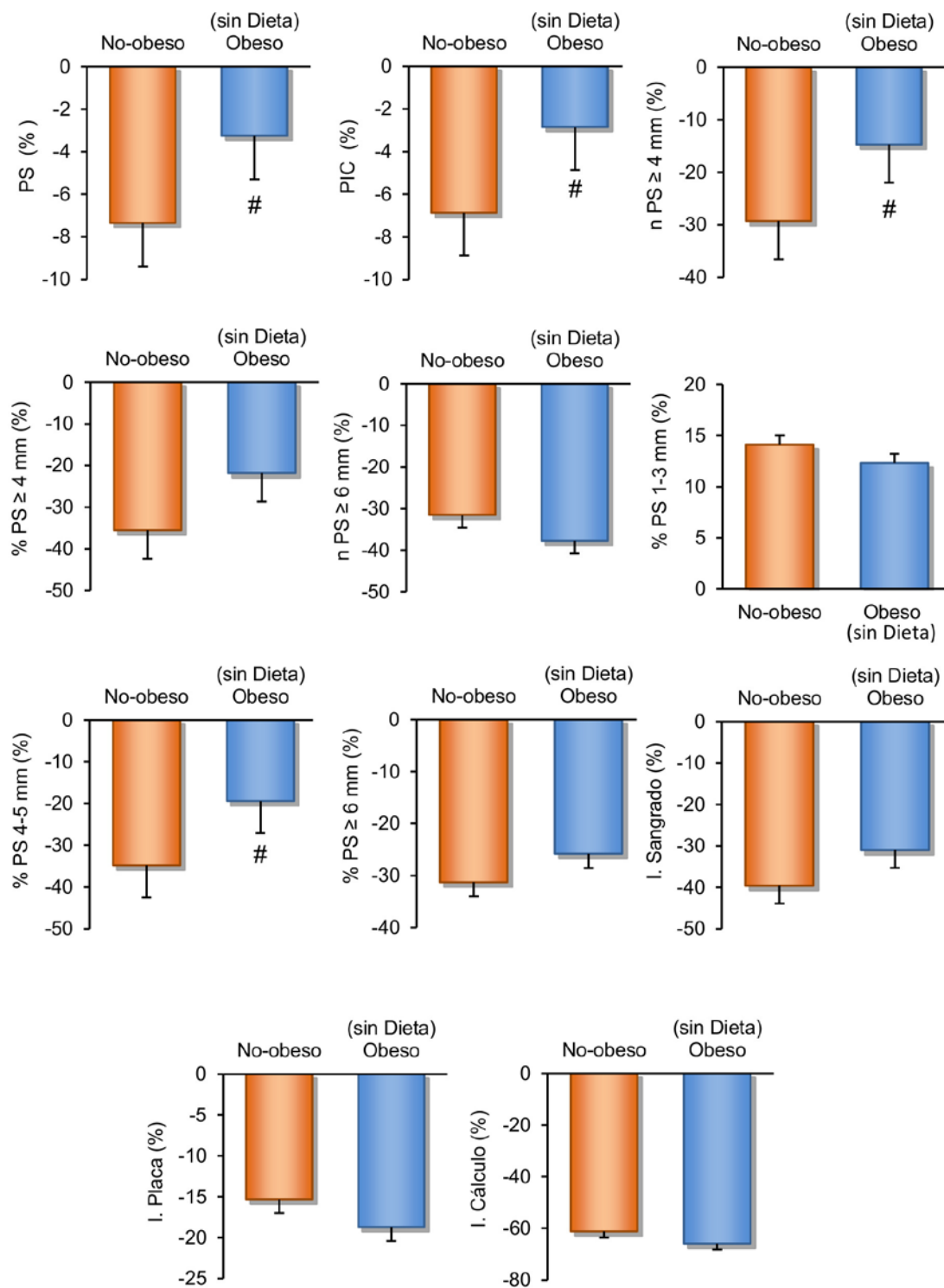


Figura 12. Porcentaje de cambio de los parámetros periodontales a los 3 meses del tratamiento periodontal no-quirúrgico en pacientes obesos y no-obesos.

Los resultados se expresan como media + error estándar del % de cambio. # $p < 0,05$ cuando las medias de obesos y no-obesos fueron comparadas mediante una t-Student de muestras independientes.

Al comparar la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico entre no-obesos y obesos se observó una mayor reducción en la PS (7,35% *versus* 3,24%; $p=0,037$) y PIC (6,87% *versus* 2,84%; $p=0,034$), en el número de dientes con PS ≥ 4 mm (29,3% *versus* 14,7%; $p=0,012$) y en el porcentaje de sitios con PS 4-5 mm (34,8% *versus* 19,4%; $p=0,040$) en los individuos no-obesos que en los pacientes obesos, respectivamente.

Por lo que, en base a estos resultados se puede concluir que los pacientes obesos responden eficazmente al desbridamiento mecánico periodontal, observándose una mejoría en todos los parámetros clínicos periodontales a los 3 meses del tratamiento. Sin embargo, mostraron una peor respuesta en comparación a los individuos no-obesos, sugiriéndose que la obesidad podría tener un efecto negativo en la respuesta al tratamiento periodontal.

A continuación, se compara la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico entre pacientes obesos con y sin tratamiento dietético, para comprobar si la pérdida de peso tiene algún efecto beneficioso adicional sobre el tratamiento periodontal en los pacientes obesos.

6.4.2 Respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico en **obesos con dieta vs obesos sin dieta**

Se analizaron los cambios en las variables antropométricas, bioquímicas y periodontales tras el tratamiento periodontal no-quirúrgico entre los obesos con y sin tratamiento dietético.

Parámetros antropométricos

Tabla 28. Parámetros antropométricos de los pacientes obesos con y sin tratamiento dietético a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.

Parámetros antropométricos	Obesos sin Dieta (n=47)		Obesos con Dieta (n=31)	
	Basal	3 meses	Basal	3 meses
IMC (kg/m ²)	41,5 ± 6,8	41,7 ± 6,9	44,7 ± 4,6 [#]	41,0 ± 4,3 ^{***}
CC (cm)	120 ± 16,6	118 ± 15	124 ± 14	116 ± 14 ^{***}
ICT (cm/cm)	0,716 ± 0,089	0,712 ± 0,093	0,743 ± 0,070	0,697 ± 0,071 ^{***}
ICC (cm/cm)	0,907 ± 0,104	0,912 ± 0,096	0,883 ± 0,099	0,886 ± 0,094
TAS (mmHg)	135 ± 16,5	134 ± 17,3	133 ± 18	133 ± 15
TAD (mmHg)	84,9 ± 11,5	83,8 ± 10,1	83,5 ± 9,3	81 ± 11,3
Peso perdido (kg)	-----	0,938 ± 1,44	-----	10,30 ± 6,93 [#]
Peso perdido (%)	-----	0,503 ± 2,67	-----	8,05 ± 4,39 [#]

Los datos se expresan como media ± desviación estándar. ^{***}p<0,001 cuando se comparan basal vs 3 meses mediante una t-Student de muestras relacionadas. [#]p<0,05 cuando se comparan obesos sin dieta vs obesos con dieta a nivel basal y a los 3 meses mediante una t-Student de muestras independientes.

A los 3 meses del tratamiento periodontal se observó una reducción en IMC, CC e ICT en los pacientes obesos que recibieron tratamiento dietético, siendo el porcentaje medio de peso perdido en este subgrupo de pacientes obesos del 8%, con una media de pérdida de peso a los 3 meses de 10,3 ± 6,9 kg.

Al dividir al grupo de pacientes obesos después del tratamiento en estos dos grupos, con y sin tratamiento dietético, se observa que existían diferencias entre ellos únicamente en cuanto a IMC a nivel basal y que a los 3 meses del tratamiento periodontal, tras la pérdida de peso en el grupo obeso con tratamiento dietético desaparecieron las diferencias en IMC entre ambos grupos.

Parámetros bioquímicos**Tabla 29.** Parámetros del metabolismo hidrocarbonado y lipídico de los pacientes obesos con y sin tratamiento dietético a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.

Parámetros metabólicos	Obesos sin Dieta (n=47)		Obesos con Dieta (n=31)	
	Basal	3 meses	Basal	3 meses
Glucosa (mg/dl)	95,2 ± 11,2	95,7 ± 11,4	95,5 ± 12,9	94,0 ± 12,5
Insulina (μU/ml)	19,5 ± 10,9	20,9 ± 11,9	17,4 ± 10,0	16,2 ± 9,2
HOMA-IR	4,58 ± 2,86	5,04 ± 3,39	4,90 ± 4,83	3,86 ± 2,51
A1c (%)	5,41 ± 0,41	5,46 ± 0,37	5,52 ± 0,43	5,47 ± 0,37
CT (mg/dl)	184 ± 32,8	188 ± 37,2	181 ± 36	183 ± 44
c-HDL (mg/dl)	43,1 ± 11,4	43,8 ± 12,4	41,8 ± 11,2	44,2 ± 11,7*
c-LDL (mg/dl)	116 ± 27	118 ± 29	113 ± 32	115 ± 38
TG (mg/dl)	132 (86, 165)	123 (106, 160)	130 (96, 152)	114 (80, 147)*

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o como la mediana y rango de QI cuando presentaban una distribución paramétrica o no paramétrica, respectivamente. *p<0,05 cuando se comparan basal vs 3 meses mediante una t-Student de muestras relacionadas o una prueba de Wilcoxon cuando la distribución era no paramétrica. Obesos sin dieta vs obesos con dieta a nivel basal y a los 3 meses se compararon mediante una t-Student de muestras independientes o una U de Mann-Whitney.

A los 3 meses del tratamiento periodontal se observó una reducción en los niveles de TG y un aumento de c-HDL en los pacientes obesos que perdieron peso tras un tratamiento dietético.

No se observaron diferencias a los 3 meses ni a nivel basal en ningún parámetro metabólico entre ambos grupos de pacientes obesos.

Tabla 30. Parámetros inflamatorios de los pacientes obesos con y sin tratamiento dietético a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.

Parámetros inflamatorios	Obesos sin Dieta (n=47)		Obesos con Dieta (n=31)	
	Basal	3 meses	Basal	3 meses
TNF α (pg/ml)	18,7 \pm 10,7	16,1 \pm 5,6	16,3 \pm 9,63	11,9 \pm 4,19* [#]
IL-6 (pg/ml)	2,93 \pm 1,31	2,52 \pm 1,44	4,57 \pm 2,43	4,24 \pm 3,19
PCRus (mg/l)	4,33 (1,85-6,29)	3,64 (1,62-6,32)	5,70 (3,28-7,0)	4,94 (3,33-6,27)
Fibrinógeno (mg/dl)	467 \pm 112	469 \pm 95	484 \pm 89,8	495 \pm 97,9
C3 (mg/dl)	128 \pm 17,9	129 \pm 27,5	136 \pm 30,5	123 \pm 32,0*
Homocisteína (μ mol/l)	12,1 \pm 6,3	11,3 \pm 4,8	11,3 \pm 3,0	11,2 \pm 3,4
RBP4 (mg/dl)	3,78 \pm 1,11	3,44 \pm 1,05*	3,79 \pm 1,11	3,36 \pm 0,97*

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar o como la mediana y rango de QI cuando presentaban una distribución paramétrica o no paramétrica, respectivamente. *p<0,05 cuando se comparan basal vs 3 meses mediante una t-Student de muestras relacionadas. [#]p<0,05 cuando se comparan obesos sin dieta vs obesos con dieta a nivel basal y a los 3 meses mediante una t-Student de muestras independientes.

Respecto a los parámetros inflamatorios, tras el tratamiento periodontal no-quirúrgico se observó una reducción en los niveles de RBP4 en ambos grupos de pacientes obesos, siendo dicha reducción ligeramente mayor en el grupo de pacientes obesos que perdieron peso tras ser sometidos a tratamiento dietético (8,13%) que en los pacientes obesos sin dieta (5,20%). Sin embargo, las diferencias en el porcentaje de cambio de RBP4 entre ambos grupos de obesos no fueron significativas (p=0,635).

Los pacientes obesos que perdieron peso tras el tratamiento dietético, además mostraron una reducción en los niveles de TNF α del 17,3% y en los niveles de C3 del 8,05%.

Parámetros periodontales

Después del tratamiento periodontal no-quirúrgico se observó una mejoría en todos los parámetros clínicos periodontales en ambos grupos de pacientes obesos.

Tabla 31. Parámetros periodontales de los pacientes obesos con y sin tratamiento dietético a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.

Parámetros periodontales	Obesos sin Dieta (n=47)		Obesos con Dieta (n=31)	
	Basal	3 meses	Basal	3 meses
PS (mm)	3,04 ± 0,49	2,92 ± 0,42**	3,04 ± 0,47	2,81 ± 0,32***
PIC (mm)	3,09 ± 0,58	2,99 ± 0,50**	3,05 ± 0,47	2,86 ± 0,34**
Dientes PS ≥ 4 mm (n)	17,4 ± 5,89	14,2 ± 5,66***	20,2 ± 5,70	15,4 ± 6,16***
Sitios PS ≥ 4 mm (%)	28,9 ± 18,5	21,6 ± 17,7***	30,0 ± 18,1	18,2 ± 12,4***
Dientes PS ≥ 6mm (n)	2,34 ± 3,93	1,62 ± 2,77**	2,40 ± 5,00	1,10 ± 2,85*
Sitios PS 1-3 mm (%)	71,1 ± 18,5	78,5 ± 17,6***	70,0 ± 18,1	81,8 ± 12,4***
Sitios PS 4-5 mm (%)	26,2 ± 14,7	20,3 ± 14,9***	27,7 ± 14,9	17,3 ± 10,6***
Sitios PS ≥ 6 mm (%)	2,69 ± 5,19	1,65 ± 3,54**	2,29 ± 5,65	0,93 ± 2,86*
I.Sangrado (%)	26,4 ± 13,0	16,5 ± 9,61***	29,8 ± 15,9	16,9 ± 9,6***
I.Placa (U.A)	1,07 ± 0,63	0,777 ± 0,465**	1,12 ± 0,70	0,700 ± 0,478***
I.Cálculo (U.A)	1,21 ± 0,57	0,369 ± 0,238***	0,994 ± 0,522	0,309 ± 0,244***

Los datos se expresan como media ± desviación estándar. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 cuando se comparan basal vs 3 meses mediante una t-Student de muestras relacionadas. Obesos sin dieta vs obesos con dieta a nivel basal y a los 3 meses se compararon mediante una t-Student de muestras independientes.

A continuación, se comparó la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico entre obesos con y sin tratamiento dietético analizando las diferencias en el cambio obtenido en cada uno de los parámetros periodontales entre ambos grupos de obesos (Figura 13).

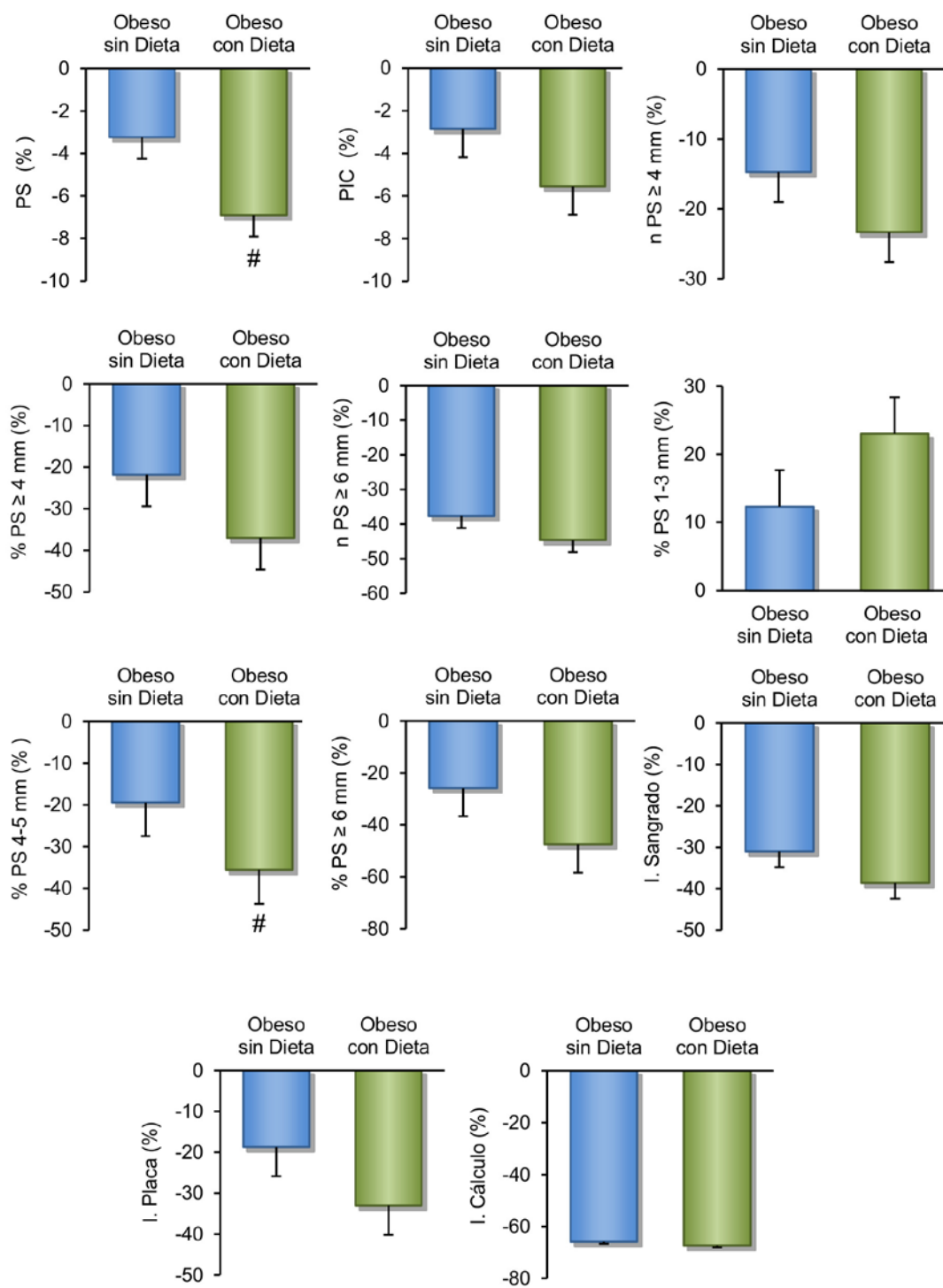


Figura 13. Porcentaje de cambio de los parámetros periodontales a los 3 meses del tratamiento periodontal no-quirúrgico en pacientes obesos con y sin tratamiento dietético.

Los resultados se expresan como media + error estándar del % de cambio. # $p < 0,05$ cuando las medias de obesos con y sin tratamiento dietético fueron comparadas mediante una t-Student de muestras independientes.

Como se muestra en la figura 13, los pacientes obesos que recibieron tratamiento dietético mostraron una mayor reducción en la PS (6,9% *versus* 3,2%; $p= 0,044$) y en el porcentaje de sitios con PS 4-5 mm (35,6% *versus* 19,4%; $p= 0,042$) que los pacientes obesos que no fueron sometidos a dieta.

A continuación, se procedió a realizar correlaciones entre los porcentajes de cambio de PS y de sitios con PS 4-5 mm con el porcentaje de cambio del resto de variables antropométricas, bioquímicas y periodontales, con el fin de determinar si fue la pérdida de peso en sí o cambios producidos en otras variables lo que condicionó que los pacientes obesos que fueron sometidos a tratamiento dietético mostrasen una mejor respuesta al tratamiento periodontal que aquellos pacientes obesos que no fueron sometidos a dieta.

En los análisis de correlaciones se observó que el porcentaje de cambio de PS se correlacionaba con el porcentaje de cambio de otras variables periodontales y con el porcentaje de cambio de C3 ($r= 0,233$; $p=0,043$). Similarmente, el porcentaje de cambio de sitios con PS 4-5 mm se correlacionó con el porcentaje de cambio de otras variables periodontales y con el porcentaje de cambio de TNF α ($r= 0,414$; $p= 0,012$). Sin embargo, ninguno de estos dos porcentajes de cambio de dichos parámetros periodontales se correlacionó con el porcentaje de cambio en el peso e IMC. Además, a los tres meses del tratamiento periodontal no-quirúrgico los niveles de C3 y TNF α disminuyeron únicamente en el grupo de pacientes obesos que fueron sometidos a tratamiento dietético, sugiriéndose una implicación de estos parámetros inflamatorios en la mejor respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico observada en los pacientes obesos que fueron sometidos a tratamiento dietético.

Por lo tanto, para corroborar esta hipótesis, mediante un modelo lineal general se ajustó el porcentaje de cambio de PS entre ambos grupos de obesos por el porcentaje de cambio de C3 como covariable y se observó que las diferencias en el porcentaje de cambio de PS desaparecían ($p= 0,078$). De la misma manera, al ajustar el porcentaje de cambio de sitios con PS 4-5 mm por el porcentaje de cambio de TNF α como covariable también se observó que las diferencias entre los grupos de pacientes obesos con y sin tratamiento dietético desaparecían ($p= 0,928$), lo que sugiere que la reducción en estos

parámetros inflamatorios obtenida tras la pérdida de peso después del tratamiento dietético fue la responsable de la respuesta periodontal diferencial entre los grupos. Finalmente, se ajustó ambos porcentajes de cambio de PS y de sitios con PS 4-5 mm por el porcentaje de cambio de pérdida de peso como covariable y se observó que las diferencias entre los grupos se mantenían ($p = 0,030$ y $p = 0,037$, respectivamente).

Por lo que, en base a estos resultados se puede concluir que la reducción de la inflamación sistémica como consecuencia de la pérdida de peso lograda tras un tratamiento dietético parece ser que tiene un efecto adicional sobre la eficacia del tratamiento periodontal.

Finalmente, se propuso comparar la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico entre obesos con y sin RI, con el fin de determinar si los pacientes obesos con RI responden peor al tratamiento periodontal que los pacientes sin RI.

6.4.3 Respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico en **obesos con RI vs obesos sin RI**

Se analizaron los cambios en las variables antropométricas, bioquímicas y periodontales tras el tratamiento periodontal no-quirúrgico dividiendo al grupo de obesos en: obesos sin RI (n=32) y obesos con RI (n=46).

Parámetros antropométricos

Tabla 32. Parámetros antropométricos de los pacientes obesos con y sin RI a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.

Parámetros antropométricos	Obesos sin RI (n=32)		Obesos con RI (n=46)	
	Basal	3 meses	Basal	3 meses
IMC (kg/m ²)	40,7 ± 6,8	39,4 ± 6,3*	44,1 ± 5,4 [#]	42,9 ± 5,3* [#]
CC (cm)	114 ± 16	109 ± 13*	126 ± 14 [#]	123 ± 13* [#]
ICT (cm/cm)	0,692 ± 0,091	0,659 ± 0,071*	0,752 ± 0,068 [#]	0,741 ± 0,079 [#]
ICC (cm/cm)	0,864 ± 0,091	0,863 ± 0,089	0,924 ± 0,104 [#]	0,932 ± 0,090 [#]
TAS (mmHg)	131 ± 19	131 ± 13	136 ± 15	136 ± 19
TAD (mmHg)	82,9 ± 11,3	81,3 ± 9,3	85,4 ± 10,2	83,7 ± 11,4
Tto. Dietético (%)	12 (37,5%)		19 (41,3%)	

Los datos se expresan como media ± desviación estándar. *p<0,01 cuando se comparan basal vs 3 meses mediante una t-Student de muestras relacionadas. [#]p<0,05 cuando se comparan obesos sin RI vs obesos con RI a nivel basal y a los 3 meses mediante una t-Student de muestras independientes. Las proporciones se expresan como n (%) y se comparan mediante una Chi cuadrado.

A los 3 meses del tratamiento periodontal se observó una reducción en IMC y CC en ambos subgrupos de pacientes obesos, y en los obesos sin RI también una reducción del ICT, debido a que 12 obesos sin RI y 19 obesos con RI recibieron tratamiento dietético.

En la reevaluación a los 3 meses del tratamiento periodontal se observaron las mismas diferencias en los parámetros antropométricos entre los obesos con y sin RI que a nivel basal, teniendo los obesos con RI mayor IMC, CC, ICT e ICC que los obesos sin RI.

Parámetros bioquímicos

Tabla 33. Parámetros del metabolismo hidrocarbonado y lipídico de los pacientes obesos con y sin RI a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.

Parámetros metabólicos	Obesos sin RI (n=32)		Obesos con RI (n=46)	
	Basal	3 meses	Basal	3 meses
Glucosa (mg/dl)	89,9 ± 9,8	91,0 ± 10,7	98,9 ± 11,7 [#]	97,6 ± 11,8 [#]
Insulina (μU/ml)	10,1 ± 2,3	12,7 ± 9,0	26,4 ± 15,2 [#]	23,3 ± 10,3 [#]
HOMA-IR	2,15 ± 0,48	2,94 ± 2,80	6,43 ± 3,94 [#]	5,67 ± 2,79 [#]
A1c (%)	5,31 ± 0,47	5,36 ± 0,39	5,55 ± 0,35	5,53 ± 0,33
CT (mg/dl)	183 ± 36	182 ± 46	182 ± 33	188 ± 35
c-HDL (mg/dl)	44,5 ± 13,0	45,2 ± 14,5	41,0 ± 9,8	43,1 ± 9,9
c-LDL (mg/dl)	116 ± 29	115 ± 36	113 ± 29	118 ± 31
TG (mg/dl)	113 (85, 137)	110 (79, 132)	139 (104, 179) [#]	136 (105, 162) [#]

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o como la mediana y rango de QI cuando presentaban una distribución paramétrica o no paramétrica, respectivamente. Basal vs 3 meses se compararon mediante una t-Student de muestras relacionadas o una prueba de Wilcoxon cuando la distribución era no paramétrica. [#]p<0,05 cuando se comparan obesos sin RI vs obesos con RI a nivel basal y a los 3 meses mediante una t-Student de muestras independientes o una U de Mann-Whitney.

No se observó ningún cambio significativo en los parámetros del metabolismo hidrocarbonado y lipídico a los 3 meses del tratamiento periodontal cuando se dividía a los pacientes obesos con y sin RI, probablemente debido a que en ambos subgrupos se hallan pacientes con y sin tratamiento dietético.

Por lo que, a los 3 meses se observaron las mismas diferencias en cuanto al perfil hidrocarbonado y lipídico entre obesos con y sin RI que a nivel basal, mostrando los obesos con RI mayores niveles de glucosa, insulina, HOMA-IR y TG.

Tabla 34. Parámetros inflamatorios de los pacientes obesos con y sin RI a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.

Parámetros inflamatorios	Obesos sin RI (n=32)		Obesos con RI (n=46)	
	Basal	3 meses	Basal	3 meses
TNF α (pg/ml)	17,6 \pm 7,6	15,4 \pm 4,5	17,5 \pm 11,7	13,1 \pm 5,7
IL-6 (pg/ml)	3,74 \pm 1,39	3,21 \pm 1,19	3,75 \pm 2,49	3,49 \pm 3,23
PCRus (mg/l)	4,41 (2,31-6,32)	4,00 (1,80-6,48)	5,60 (2,63-7,08)	4,48 (2,80-5,88)
Fibrinógeno (mg/dl)	461 \pm 102	469 \pm 92	486 \pm 105	486 \pm 99
C3 (mg/dl)	120 \pm 16,7	122 \pm 21,2	138 \pm 25,4 [#]	130 \pm 33,4 [#]
Homocisteína (μ mol/l)	11,3 \pm 3,0	10,7 \pm 2,9	12,0 \pm 6,4	11,5 \pm 5,0
RBP4 (mg/dl)	3,74 \pm 1,05	3,40 \pm 0,86*	3,78 \pm 1,14	3,41 \pm 1,10*

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar o como la mediana y rango de QI cuando presentaban una distribución paramétrica o no paramétrica, respectivamente. * $p < 0,05$ cuando se comparan basal vs 3 meses mediante una t-Student de muestras relacionadas. [#] $p < 0,05$ cuando se comparan obesos sin RI vs obesos con RI a nivel basal y a los 3 meses mediante una t-Student de muestras independientes o una U de Mann-Whitney.

Respecto a los parámetros inflamatorios, se observó del mismo modo que a lo largo de todos los análisis, una reducción en los niveles de RBP4 después del tratamiento periodontal en obesos con y sin RI, siendo dicha reducción del 7,29% en los obesos con RI y del 4,28% en obesos sin RI. Sin embargo, las diferencias en el porcentaje de cambio de RBP4 entre ambos grupos de obesos no fueron significativas ($p=0,640$).

Por otro lado, en los obesos con RI la reducción en los niveles de TNF α a los 3 meses respecto a los niveles basales quedaron al borde de la significación estadística ($p=0,059$), estableciéndose un porcentaje de cambio del 12,8% frente a un 2,43% en el grupo de obesos sin RI. No obstante, las diferencias en el porcentaje de cambio de TNF α entre ambos grupos de obesos no fueron significativas ($p=0,360$).

A los 3 meses del tratamiento periodontal se observaron las mismas diferencias entre obesos con y sin RI que a nivel basal, hallándose mayores niveles de C3 en obesos con RI que en obesos sin RI.

Parámetros periodontales**Tabla 35.** Parámetros periodontales de los pacientes obesos con y sin RI a nivel basal y a los 3 meses del tratamiento periodontal.

Parámetros periodontales	Obesos sin RI (n=32)		Obesos con RI (n=46)	
	Basal	3 meses	Basal	3 meses
PS (mm)	2,96 ± 0,49	2,82 ± 0,35**	3,09 ± 0,46	2,92 ± 0,41***
PIC (mm)	2,98 ± 0,51	2,84 ± 0,36*	3,14 ± 0,54	3,00 ± 0,49***
Dientes PS ≥ 4 mm (n)	16,7 ± 5,8	13,4 ± 4,8**	19,9 ± 5,8 [#]	15,6 ± 6,3***
Sitios PS ≥ 4 mm (%)	24,8 ± 17,2	17,6 ± 14,7**	32,5 ± 18,3	22,2 ± 16,3***
Dientes PS ≥ 6mm (n)	2,09 ± 4,13	1,13 ± 1,96	2,50 ± 4,49	1,63 ± 3,23**
Sitios PS 1-3 mm (%)	75,1 ± 17,1	82,4 ± 14,7**	67,5 ± 18,3	77,8 ± 16,2***
Sitios PS 4-5 mm (%)	22,5 ± 13,1	17,0 ± 13,2**	29,9 ± 14,9 [#]	20,7 ± 13,4***
Sitios PS ≥ 6 mm (%)	2,28 ± 4,72	1,11 ± 2,50*	2,66 ± 5,74	1,55 ± 3,73**
I.Sangrado (%)	25,2 ± 12,9	15,5 ± 9,0***	29,4 ± 14,8	17,3 ± 9,9***
I.Placa (U.A)	1,02 ± 0,66	0,751 ± 0,467*	1,11 ± 0,66	0,736 ± 0,473***
I.Cálculo (U.A)	1,08 ± 0,47	0,348 ± 0,250***	1,15 ± 0,62	0,340 ± 0,235***

Los datos se expresan como media ± desviación estándar. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 cuando se comparan basal vs 3 meses mediante una t-Student de muestras relacionadas. Obesos sin RI vs obesos con RI a nivel basal y a los 3 meses se compararon mediante una t-Student de muestras independientes.

Se observó una mejoría en todos los parámetros clínicos periodontales en ambos grupos de pacientes obesos tras el tratamiento periodontal no-quirúrgico, excepto en el número de dientes con PS ≥ 6 mm en el grupo de pacientes obesos sin RI.

Se comparó la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico entre obesos con y sin RI analizando las diferencias en el porcentaje de cambio obtenido en cada uno de los parámetros periodontales y no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (datos no mostrados). Por lo que, se llega a la conclusión de que los pacientes obesos con RI no responden peor al tratamiento periodontal no-quirúrgico que los pacientes obesos sin RI.

En resumen, después del tratamiento periodontal no-quirúrgico se observaron los siguientes cambios en parámetros clínicos periodontales e inflamatorios sistémicos:

- En el grupo de pacientes no-obesos se observó una mejoría en todos los parámetros periodontales, excepto en las variables número de dientes y porcentaje de sitios con PS \geq 6 mm, y una reducción en los niveles de TNF α y RBP4 a los 3 meses del tratamiento periodontal.

- En el grupo de pacientes obesos (con y sin dieta) se observó una mejoría en todos los parámetros clínicos periodontales y una reducción en los niveles de RBP4 a los 3 meses del tratamiento periodontal. Además, en los pacientes obesos que perdieron peso tras ser sometidos a tratamiento dietético se observó una reducción en los niveles de TNF α y C3.

Respecto a los parámetros inflamatorios, no se observaron diferencias significativas en cuanto al cambio producido tras el tratamiento periodontal entre los grupos. Sin embargo, respecto a los parámetros periodontales se observó una mayor reducción en PS, PIC, número de dientes con PS \geq 4 mm y porcentaje de sitios con PS 4-5 mm en pacientes no-obesos que en pacientes obesos, y en los obesos que recibieron tratamiento dietético se observó una mayor reducción en PS y porcentaje de sitios con PS 4-5 mm que en los obesos que no fueron sometidos a dieta.

Al dividir al grupo de pacientes obesos con y sin RI, se observó una mejoría en todos los parámetros clínicos periodontales, excepto en el número de dientes con PS \geq 6 mm en los obesos sin RI, y una reducción en los niveles de RBP4, no observándose diferencias significativas entre obesos con y sin RI.

A continuación, se procedió a realizar correlaciones de aquellas variables periodontales que cambiaron en ambos grupos, no-obeso y obeso, tras el tratamiento periodontal no-quirúrgico, y que mostraron diferencias en cuanto a porcentaje de cambio entre los grupos. Así pues, se llevaron a cabo correlaciones bivariadas de las variables PS, PIC, número de dientes con PS \geq 4 mm y porcentaje de sitios con PS 4-5 mm, con el resto de variables antropométricas, bioquímicas y periodontales reevaluadas.

6.4.4 Correlaciones bivariadas y regresión lineal multivariante después del tratamiento periodontal no-quirúrgico.

Se analizaron correlaciones de los parámetros periodontales PS, PIC, número de dientes con PS \geq 4 mm y porcentaje de sitios con PS 4-5 mm, con el resto de variables antropométricas, bioquímicas y periodontales reevaluadas después del tratamiento periodontal. En la tabla 36 se muestran las correlaciones significativas.

Tabla 36. Coeficientes de correlación significativos de variables periodontales con variables antropométricas y bioquímicas después del tratamiento periodontal.

	PS	PIC	Dientes con PS \geq 4 mm	Sitios con PS 4-5 mm
Edad	0,222 (*)	0,293 (**)		
CC	0,222 (*)	0,203 (*)	0,264 (**)	0,254 (**)
ICT	0,211 (*)	0,192 (*)	0,257 (**)	0,261 (**)
ICC	0,266 (**)	0,256 (**)	0,287 (**)	0,259 (**)
TAS		0,234 (*)	0,222 (*)	0,195 (*)
TAD			0,196 (*)	
Insulina			0,221 (*)	0,213 (*)
HOMA-IR			0,223 (*)	0,222 (*)
TNF α	0,304 (*)	0,318 (*)	0,298 (*)	0,373 (**)
RBP4	0,220 (*)	0,250 (**)	0,273 (**)	0,268 (**)

Se muestra el coeficiente de correlación de Pearson cuando las variables presentaban una distribución paramétrica y el coeficiente de Spearman en las no paramétricas. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Después del tratamiento periodontal no-quirúrgico, se observó que aquellas variables periodontales que mostraron un cambio significativamente diferente entre obesos y no-obesos, PS, PIC, número de dientes con PS \geq 4 mm y porcentaje de sitios con PS 4-5 mm, se correlacionaban con CC, ICT, ICC, TNF α , RBP4 y con el resto de variables periodontales estudiadas. Además, se correlacionaron con TAS, excepto la PS; y el número de dientes con PS \geq 4 mm también se correlacionó con TAD.

PS y PIC se correlacionaron con la edad; y el número de dientes con PS \geq 4 mm y el porcentaje de sitios con PS 4-5 también se correlacionaron con insulina y HOMA-IR, del mismo modo que se ha observado anteriormente a nivel basal.

Todas las variables periodontales evaluadas se correlacionaron con TNF α y RBP4, después del tratamiento periodontal y estos, a su vez, se correlacionaban entre ellos ($r=0,338$; $p=0,008$).

Posteriormente, se realizaron **análisis de regresión lineal multivariante** con esos parámetros periodontales que mostraron cambios significativamente diferentes entre obesos y no-obesos después del tratamiento periodontal como variables dependientes, y como predictores potencialmente independientes todas aquellas variables del estudio con las que se correlacionaron.

Tabla 37. Modelo de regresión multivariante de la PS después del tratamiento periodontal no-quirúrgico como variable dependiente.

Variable dependiente	Variables independientes	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	p-valor
		B	ET	β	
PS post-tratamiento	I. Sangrado	0,021	0,003	0,541	<0,001
	Edad	0,009	0,003	0,247	0,001
	RBP4	0,079	0,031	0,193	0,013
	R cuadrado corregida		0,376		
	R		0,627		
	p		<0,001		

En el modelo de regresión multivariante de la PS a los 3 meses del tratamiento periodontal, se observó que el índice de sangrado ($\beta=0,541$), la edad ($\beta=0,247$) y la RBP4 ($\beta=0,193$) se asociaban independientemente con la PS, explicando así el 37,6% de la variable dependiente.

En el modelo de regresión multivariante de la PIC (Tabla 38) a los 3 meses del tratamiento periodontal, al igual que en el modelo de la PS, también se observó que el índice de sangrado ($\beta=0,472$), la edad ($\beta=0,314$) y la RBP4 ($\beta=0,236$) se asociaban independientemente con la PIC, explicando así el 35,5% de la variable dependiente.

Tabla 38. Modelo de regresión multivariante de PIC después del tratamiento periodontal no-quirúrgico como variable dependiente.

Variable dependiente	Variables independientes	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	p-valor
		B	ET	β	
PIC	I. Sangrado	0,022	0,004	0,472	<0,001
post-tratamiento	Edad	0,014	0,003	0,314	<0,001
	RBP4	0,112	0,037	0,236	0,003
R cuadrado corregida		0,355			
R		0,611			
p		<0,001			

Los parámetros periodontales PS y PIC son dependientes uno de otro y es lógico que se asocien al índice de sangrado y a la edad. Se conoce que a mayor PS y mayor PIC suele existir un mayor sangrado al sondaje debido a la inflamación existente en el fondo de la bolsa periodontal, así como, existe evidencia de que a mayor edad, mayor severidad de periodontitis, la cual viene determinada por una mayor PS y PIC.

Tabla 39. Modelo de regresión multivariante del número de dientes con PS \geq 4 mm después del tratamiento periodontal no-quirúrgico como variable dependiente.

Variable dependiente	Variables independientes	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	p-valor
		B	ET	β	
PS \geq 4 mm	PS	9,864	1,252	0,592	<0,001
post-tratamiento	I. Sangrado	0,142	0,048	0,219	0,004
	RBP4	0,861	0,431	0,126	0,048
R cuadrado corregida		0,582			
R		0,770			
p		<0,001			

En el modelo de regresión multivariante del número de dientes con PS \geq 4 mm a los 3 meses del tratamiento periodontal, se observó que la PS ($\beta= 0,592$), el índice de

sangrado ($\beta= 0,219$) y la RBP4 ($\beta= 0,126$) se asociaban independientemente con el número de dientes con PS ≥ 4 mm, explicando así el 58,2% de la variable dependiente.

Tabla 40. Modelo de regresión multivariante del porcentaje de sitios con PS 4-5 mm después del tratamiento periodontal no-quirúrgico como variable dependiente.

Variable dependiente	Variables independientes	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	p-valor
		B	ET	β	
Sitios PS 4-5 mm post-tratamiento	PS	31,035	1,833	0,913	<0,001
	RBP4	1,359	0,610	0,120	0,030
	R cuadrado corregida		0,835		
	R		0,917		
		p	<0,001		

En este modelo de regresión multivariante del porcentaje de sitios con PS 4-5 mm a los 3 meses del tratamiento periodontal, los resultados mostraron que la PS ($\beta= 0,913$) y la RBP4 ($\beta= 0,120$) se asociaban independientemente con el porcentaje de sitios con PS 4-5 mm explicando así el 83,5% de la variable dependiente.

En estos modelos, se introdujeron todas aquellas variables del estudio con las que se correlacionaron dichos parámetros periodontales después del tratamiento periodontal utilizando el método por pasos (*stepwise method*), excepto el TNF α , el cual fue excluido debido al reducido tamaño muestral en el que fue medido ($n=70$), aumentando así la potencia estadística del análisis. Además, previamente se comprobó que el TNF α quedaba excluido en todos los modelos de regresión mediante el método *introducir*, excluyendo paso por paso aquellas variables menos significativas que no aportaban poder predictivo a la variable periodontal dependiente.

Lo que es realmente destacable de estos análisis de regresión lineal multivariante es la aparición de la RBP4 como predictor significativo de estos parámetros periodontales, los cuales son definatorios de la presencia de periodontitis (PS y PIC) y de la extensión de la enfermedad periodontal (número de dientes con PS ≥ 4 mm y porcentaje de sitios con PS 4-5 mm). De modo que estos resultados, corroboran los

hallazgos anteriormente observados y sugieren que la RBP4 podría considerarse como marcador inflamatorio emergente de periodontitis implicado en el desarrollo y extensión de la enfermedad periodontal.

RESUMEN Y CONCLUSIONES 2ª Parte Resultados:

- La población obesa respondió eficazmente al tratamiento periodontal no-quirúrgico, observándose una mejoría en todos los parámetros clínicos periodontales; sin embargo, respondieron peor que los individuos no-obesos, sugiriéndose que la obesidad podría tener un efecto negativo en la respuesta al tratamiento periodontal.
- Los pacientes obesos que recibieron tratamiento dietético presentaron una mayor reducción de PS media y porcentaje de sitios con PS 4-5 mm que los pacientes obesos que no fueron sometidos a dieta, debido a una mayor reducción de la inflamación sistémica lograda tras la pérdida de peso.
- Los pacientes obesos con RI no mostraron una peor respuesta al tratamiento periodontal que los pacientes obesos sin RI.
- A los tres meses del tratamiento periodontal no-quirúrgico se observó una reducción en los niveles plasmáticos de RBP4 tanto en no-obesos como en obesos (con y sin dieta, con y sin RI), y una reducción en los niveles de TNF α en los individuos no-obesos y en los pacientes obesos que recibieron tratamiento dietético. Sin embargo, no se establecieron diferencias significativas en el porcentaje de cambio de ambos parámetros inflamatorios entre los grupos de pacientes.
- Se determinó una asociación de RBP4 con PS, PIC, número de dientes con PS \geq 4 mm y porcentaje de sitios con PS 4-5 mm después del tratamiento periodontal, sugiriéndose de este modo un papel de esta adipocina inflamatoria además de en el desarrollo, en la progresión de la enfermedad periodontal.

Por lo que, en líneas generales, se concluye que el tratamiento periodontal no-quirúrgico mediante desbridamiento mecánico resulta efectivo a corto plazo en el colectivo de pacientes obesos con periodontitis crónica, mejorando los parámetros clínicos periodontales y disminuyendo los niveles en suero de RBP4.

7. DISCUSIÓN

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica de origen multifactorial que predispone a una variedad de comorbilidades que afectan a la salud general y también se ha considerado factor de riesgo de la enfermedad periodontal (4). Cursa con una inflamación crónica subclínica que puede provocar el empeoramiento de enfermedades inflamatorias crónicas como la periodontitis (9).

La asociación entre obesidad y enfermedad periodontal ha sido establecida por múltiples estudios epidemiológicos, y ha sido principalmente determinada debido al efecto de las citoquinas y hormonas derivadas del tejido adiposo, las cuales pueden inducir una mayor respuesta inflamatoria en la periodontitis (9). Recientemente, se apunta a que ciertas condiciones sistémicas asociadas a la obesidad, como el SMet, la dislipidemia y la RI, podrían influir en la relación entre obesidad y enfermedad periodontal (10). Sin embargo, el papel de la obesidad en la periodontitis todavía no ha sido del todo esclarecido, y se ha determinado que las conexiones entre ambas enfermedades son complejas y potencialmente multidireccionales (6).

Por otro lado, diversos estudios han evaluado la respuesta de los pacientes obesos al tratamiento periodontal no-quirúrgico existiendo controversia en los resultados (149) y muy pocos han estudiado el efecto adicional de la pérdida de peso sobre la respuesta al tratamiento periodontal en obesos.

En el presente estudio, se ha comprobado la existencia de asociación entre obesidad y enfermedad periodontal, observándose una mayor prevalencia de periodontitis en la población obesa; así como, se ha observado que la periodontitis resulta ser más extensa, afectando a un mayor número de dientes y de sitios por diente, en el paciente obeso en presencia de RI. Además, se ha observado que pese a que los pacientes obesos responden eficazmente al tratamiento periodontal no-quirúrgico, la obesidad influye negativamente en la respuesta al tratamiento periodontal y la pérdida de peso lograda tras un tratamiento dietético podría aportar efectos beneficiosos al tratamiento de la periodontitis.

7.1 ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD Y PERIODONTITIS

Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis (1,4,7,8) de múltiples estudios epidemiológicos por todo el mundo (26,51,112–145) publicados en los últimos 15 años, han establecido que existe una asociación entre obesidad y periodontitis. La mayoría de estudios publicados son de diseño transversal (26,51,112–119,121–127,129,131,132,137,139–145), existiendo muy pocos estudios prospectivos (120,128,130,133–136,138), entre los cuales algunos (130,133,134) determinaron una asociación directa entre la presencia de obesidad al inicio y el subsecuente desarrollo de periodontitis.

En el presente estudio, se observó una mayor prevalencia de periodontitis en los pacientes obesos, frente a los individuos no-obesos, describiéndose una prevalencia en la población obesa del 80,7%, similar al 81% descrito en la revisión sistemática de Suvan y cols. (7). Se determinó la existencia de una fuerte asociación entre obesidad y periodontitis, estimándose que la obesidad incrementaría 3 veces la probabilidad de periodontitis (OR= 3,02; I.C 95% 1,43-6,37), del mismo modo que fue descrito en los estudios de Nishida y cols. (117) (OR=3,17; I.C 95% 1,79-5,61) y de Khader y cols. (124) (OR=2,9; I.C 95% 1,3-6,1).

La mayoría de estudios epidemiológicos ajustan por variables de confusión los análisis de probabilidad de periodontitis, especialmente respecto al sexo, edad y hábito tabáquico, refiriendo muy pocos estudios la influencia de factores socioeconómicos o de hábitos higiénico-dietéticos. En el presente estudio, se ajustaron los análisis por aquellas variables de perfil que resultaron ser heterogéneas entre ambas poblaciones de estudio, observándose que la probabilidad de periodontitis parece estar influenciada por el nivel de formación académica y la frecuencia de cepillado diaria. En la literatura, se ha establecido que un bajo nivel de estudios, así como una menor frecuencia de cepillado se asocian a una mayor prevalencia de periodontitis (63).

En el metaanálisis de Chaffee y Weston (1) se concluyó que la probabilidad de periodontitis aumenta a medida que incrementa el IMC, al igual que se ha determinado en el presente estudio, estimándose que por cada kg/m^2 de aumento de IMC, el riesgo de presentar periodontitis aumenta un 8%, similar al 6% que se estableció que

incrementaba el riesgo de periodontitis en el estudio de Shimazaki y cols. (141). En este contexto, en varios estudios prospectivos (134,135,138) se ha observado que el aumento de peso se asocia directamente con el desarrollo de periodontitis. Además, varios estudios han indicado que el patrón de distribución de la grasa en los pacientes obesos desempeña un papel crucial en la asociación con la periodontitis (112–114,131), estableciéndose incluso, en uno de los estudios una relación significativa de la patología periodontal con la circunferencia de cintura y no observándose dicha asociación con el IMC (131). En cambio, en el presente estudio al introducir el IMC en el modelo de probabilidad de periodontitis, la circunferencia de cintura quedó excluida puesto que ambos parámetros antropométricos están muy asociados entre sí, y probablemente debido a que como la mayoría de pacientes obesos tenían obesidad mórbida, estableciéndose un IMC medio de $42,5 \text{ kg/m}^2$, el perímetro de cintura perdía su poder predictivo de riesgo de periodontitis asociado a la obesidad. No obstante, en múltiples estudios se ha observado que las estimaciones de riesgo de periodontitis son similares utilizando el IMC o la circunferencia de cintura como indicadores de obesidad (114,116,118,124,127), sobre todo en poblaciones menores de 65 años de edad. Se ha establecido que puede existir discrepancia al utilizar el IMC como indicador de riesgo de enfermedades asociadas a la obesidad a partir de los 65 años de edad, debido a la mayor composición grasa (25). Además, a partir de esa edad los individuos suelen tener menor número de dientes debido a la extracción de piezas por diversas patologías, de manera que la asociación que se aprecia entre obesidad y periodontitis en edades mayores puede que no sea reflejo de lo que ocurre en pacientes de menor edad. Por lo tanto, en el presente estudio se excluyeron individuos mayores de 65 años para eliminar los factores relacionados con la edad.

Del mismo modo, en el presente estudio también se ha estimado que por cada año de edad la probabilidad de periodontitis aumenta un 5%. La edad se ha considerado como factor de riesgo de enfermedad periodontal y se ha establecido que la prevalencia y la severidad de periodontitis incrementan con la misma, probablemente debido al mayor tiempo de exposición del tejido periodontal a la placa bacteriana (79), con un fuerte aumento entre la tercera y la cuarta década de la vida, alcanzando la máxima prevalencia a los 40 años y permaneciendo estable posteriormente (62). En el

presente estudio, se observó que la población con periodontitis tenía una media de edad de 47,5 años en la población no-obesa y de 42,7 años en la población obesa, existiendo diferencias significativas en cuanto a la edad entre los pacientes con y sin enfermedad periodontal únicamente en la población no-obesa. Por lo que la asociación entre obesidad y periodontitis parece ser independiente de la edad, puesto que además la inclusión de la variable edad en el modelo de regresión logística binaria no anuló la significación de la obesidad (IMC) en la probabilidad de periodontitis. En este sentido, en múltiples estudios se ha establecido dicha asociación entre obesidad y periodontitis incluso al ajustar los análisis por la edad (128,133–135,138).

Algunos estudios (79,258) indican que los hombres tienen más riesgo de desarrollar periodontitis que las mujeres, mientras que otros (115,130) sugieren que las mujeres pueden ser más vulnerables durante ciertos periodos debido a las fluctuaciones hormonales que aumentan la inflamación gingival. A partir de los resultados de este estudio, no es posible establecer una clara conclusión sobre la influencia del sexo en la asociación entre obesidad y el desarrollo de la periodontitis, debido a que como no existían diferencias significativas en cuanto al sexo entre los grupos, no se realizaron los análisis dividiendo a la población por género. No obstante, en varios estudios se ha sugerido que el sexo no parece influir en la asociación entre obesidad y periodontitis (128,129).

Otro de los principales factores de confusión que puede influir en la asociación entre obesidad y periodontitis es el tabaco, del cual existe bastante evidencia de que aumenta el riesgo de enfermedad periodontal (87), pudiendo mermar la asociación entre ambas enfermedades (259). Sin embargo, en el presente estudio no se ajustó por el factor de hábito tabáquico puesto que no existían diferencias significativas respecto a dicho factor entre ambos grupos de pacientes, y la mayoría de los participantes, aproximadamente el 75% de los pacientes obesos y no-obesos eran no-fumadores. No obstante, parece ser que la asociación entre obesidad y periodontitis es independiente del efecto del tabaco, ya que se ha observado dicha asociación en pacientes no-fumadores (115,121), determinándose que el tabaco y la obesidad podrían ser indicadores independientes de riesgo de periodontitis (117).

Aunque la mayoría de estudios han establecido existencia de asociación entre obesidad y enfermedad periodontal, también se han publicado estudios en los que la asociación no se ha determinado de forma significativa o se ha considerado incierta (118,126,128,136,142,143,145). Esta discrepancia en los resultados de diferentes estudios podría deberse a la multitud de parámetros que se utilizan para evaluar ambas enfermedades y los distintos puntos de corte para definir el diagnóstico de obesidad y periodontitis. No obstante, a pesar de la elevada heterogeneidad en la definición de ambas enfermedades sigue existiendo un patrón consistente de mayor riesgo de periodontitis en los individuos que son obesos, de modo que dicha heterogeneidad podría influir en la magnitud del riesgo, más que en el riesgo en sí.

7.2 PERIODONTITIS EN LA POBLACIÓN OBESA

Estudios previos han observado que la obesidad se relaciona con los estadios iniciales de periodontitis, pero no con estadios más avanzados y severos de periodontitis (116,126). De acuerdo con éstos, en el presente estudio se ha observado que la mayoría de los pacientes obesos presentaban periodontitis leve-moderada (74%) hallándose muy pocos casos de periodontitis severa (26%), del mismo modo que en el grupo no-obeso (79,6% y 20,4%, respectivamente), observándose similitud entre ambos grupos en todos los parámetros periodontales excepto en el número de dientes con PS ≥ 4 mm y en el porcentaje de sitios con PS entre 4-5 mm. Dicho mayor número de dientes y de sitios por diente afectados con bolsas periodontales patológicas (≥ 4 mm) observado en los pacientes obesos fue asociado a la presencia de RI, determinándose que la periodontitis en el paciente obeso no parece ser más severa, pero sí más extensa cuando éste tiene RI. En línea con nuestros resultados, estudios previos (121,129,140) observaron una mayor extensión de periodontitis en pacientes obesos al establecer una asociación entre IMC y el número de dientes con PS ≥ 4 mm; sin embargo, estos estudios no determinaron a qué se debía dicha mayor extensión de la enfermedad periodontal observada en la población obesa.

Por otro lado, algunos estudios han observado mayor severidad de periodontitis en pacientes obesos y que dicha severidad aumenta a medida que incrementa el IMC (51,132). Sin embargo, en el presente estudio no se ha observado una mayor severidad de periodontitis en la población obesa ni una mayor extensión de la enfermedad

conforme aumenta el grado de obesidad. Esto puede deberse a que nuestra población de individuos obesos tenía unos IMC muy similares, siendo la mayoría pacientes con obesidad mórbida. Asimismo, aunque el IMC y la circunferencia de cintura se correlacionaron con el número de dientes con PS \geq 4 mm y el porcentaje de sitios con PS 4-5 mm, ambos parámetros antropométricos quedaron excluidos de los modelos de regresión multivariante, no mostrándose como predictores potencialmente independientes de estas variables periodontales definitorias de la extensión de periodontitis. De manera que, los resultados del presente estudio sugieren que la obesidad *per se* es determinante de riesgo de desarrollo, es decir, de una mayor probabilidad de periodontitis, pero no de una mayor severidad o extensión de la enfermedad periodontal, siendo la responsable de la mayor extensión de periodontitis observada en los pacientes obesos la RI.

La RI es una condición metabólica frecuentemente asociada a la obesidad y se considera como la característica clave que conduce al SMet (203). En múltiples estudios se ha observado asociación del SMet y de distintos componentes de dicho síndrome con la periodontitis (40,191,205–222), así como una mayor severidad de periodontitis a medida que aumenta el número de componentes del SMet (40,205–215,222). Sin embargo, en el presente estudio al dividir a la población según presencia/ausencia de SMet, no se observaron diferencias entre ellos a nivel periodontal. Estas discrepancias probablemente se deban a que todos los pacientes con SMet en el presente estudio eran obesos, mientras que en los estudios que comparan la enfermedad periodontal entre pacientes con y sin SMet se incluyen pacientes con normopeso, sobrepeso y obesidad, siendo la característica principal la presencia o no del SMet pudiendo el paciente ser o no obeso. En el presente estudio, únicamente se observaron diferencias en el número de dientes con PS \geq 4 mm, con PS \geq 6 mm y en el índice de cálculo asociados a los niveles alterados de glucosa, al dividir a la población con periodontitis por cada uno de los componentes que caracterizan el SMet. Este componente del SMet junto con la RI ha sido el más frecuentemente asociado con la periodontitis (200,202,215,225,226,260).

La dislipidemia aterogénica – altos niveles de triglicéridos y bajos niveles de c-HDL – característica del SMet, también se ha asociado con periodontitis en varios

estudios (261–263). Se ha determinado a la dislipidemia como posible factor de riesgo de enfermedad periodontal (263), así como se han observado mayores niveles de colesterol total, c-LDL y triglicéridos en individuos con periodontitis (261,262), causalmente relacionados con episodios crónicos de bacteriemia y difusión de endotoxinas (264). Sin embargo, hasta el momento, no está claro si la enfermedad periodontal afecta al metabolismo lipídico o si alteraciones en el metabolismo lipídico causan la afectación de tejidos periodontales. En el presente estudio, se observó en la población no-obesa con periodontitis mayores niveles de c-LDL y triglicéridos, y menores niveles de c-HDL que en los individuos sin enfermedad periodontal. Se ha establecido que la producción local de citoquinas proinflamatorias en la periodontitis (TNF α , IL-1) y su efecto en otras moléculas inflamatorias sistémicas, como la IL-6, puede inducir alteraciones en el metabolismo lipídico, tales como el aumento en los niveles de c-LDL y de triglicéridos, debido al aumento de la lipogénesis hepática o a la lipólisis del tejido adiposo (265). Por otra parte, las toxinas bacterianas (LPS) también pueden inducir cambios en el metabolismo lipídico (reducción de la concentración de c-HDL y aumento de c-LDL) (266), tras el reclutamiento de macrófagos, los cuales secretan TNF α e IL-1 β , desencadenando un estado hiperlipidémico que promueve alteraciones en la fagocitosis y quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos, y perjudica la cicatrización de tejidos (265).

En estudios más recientes, se ha investigado la asociación entre RI y periodontitis (200–204,267–269) obteniéndose resultados diversos. Se ha observado la asociación entre RI y diferentes parámetros clínicos periodontales, tales como PIC y PS (200), sangrado al sondaje (201) y número de dientes con bolsas periodontales profundas (200,202), así como con la prevalencia (203,204) y la extensión de periodontitis (200,202,205). De acuerdo con estos últimos trabajos, en el presente estudio se ha observado una correlación de la RI con la extensión de la periodontitis en la población obesa, observándose un mayor número de dientes y un mayor porcentaje de sitios con bolsas periodontales patológicas en los individuos obesos con RI que en los obesos sin RI, incluso en condiciones idénticas de IMC y circunferencia de cintura. Por lo que se puede llegar a la conclusión de que una vez desarrollada la enfermedad periodontal, la presencia de RI implica una mayor extensión de la misma, independientemente del

grado de obesidad. En línea con nuestros resultados, Timonen y cols. observaron que la RI se asociaba con el número de dientes con bolsas periodontales patológicas si la RI era inherente a la obesidad, sin embargo no establecieron dicha asociación cuando se ajustaba por IMC (202). Estas discrepancias podrían deberse al hecho de que todos los pacientes de nuestro estudio con RI eran obesos, mientras que en el estudio de Timonen y cols. (202) se analizaron individuos con normopeso, sobrepeso y obesos con RI, hallándose la asociación entre RI y el número de dientes con bolsas periodontales patológicas en los individuos obesos, pero no en los sujetos con normopeso o sobrepeso. Por lo que, se requieren más estudios incluyendo individuos no-obesos con RI para confirmar la posible asociación entre RI y extensión de periodontitis también en la población no-obesa. No obstante, en un estudio más reciente Timonen y cols. (268) tras cuatro años de seguimiento observaron que elevados valores de HOMA-IR predecían, aunque débilmente, la formación de bolsas periodontales independientemente del peso corporal del individuo, pero dicha asociación se atenuaba considerablemente cuando se controlaba por el efecto del peso corporal. Asimismo, en otro estudio se estableció que la RI podría estar asociada con la periodontitis, especialmente cuando se combinaba con obesidad (203); mientras que, en un estudio reciente se ha concluido que la RI sin presencia de obesidad abdominal podría ser considerada como indicador independiente de riesgo de periodontitis (204). Otros estudios han evaluado la asociación entre RI y periodontitis en la dirección opuesta y también han encontrado resultados dispares. Mientras Demmer y cols. (267) determinaron que niveles elevados de PS se asociaban con mayor índice HOMA-IR en presencia de elevada inflamación sistémica, Islam y cols. (269) no observaron que pacientes con periodontitis tuvieran mayor índice HOMA-IR.

En este contexto, la implicación de la RI en la periodontitis ha sido también descrita en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (PCOS), desorden endocrino altamente prevalente asociado con RI. En un estudio, se compararon los parámetros periodontales entre mujeres con y sin síndrome PCOS ajustando por IMC, y se mostró que la RI se asociaba con una mayor extensión de periodontitis (270).

En definitiva, en el presente estudio se determina que la periodontitis en la población obesa no parece ser más severa, pero sí resulta ser más extensa afectando a

un mayor número de dientes y de sitios por diente, siendo la responsable de dicha mayor extensión de la enfermedad periodontal observada en el paciente obeso la presencia de RI y no el grado de obesidad del paciente. No obstante, se requieren más estudios longitudinales en población no-obesa para aclarar el papel de la RI en la periodontitis.

7.3 MECANISMOS DE ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD Y PERIODONTITIS

En la literatura se han sugerido posibles mecanismos fisiopatológicos implicados en la asociación entre obesidad y enfermedad periodontal, como el estado inflamatorio, el estrés oxidativo y el desarrollo de RI (25,41). Sin embargo, el mecanismo causal exacto implicado en el desarrollo y progresión de la periodontitis en obesos todavía no ha sido establecido.

La inflamación ha sido frecuentemente considerada como el principal mecanismo de asociación entre obesidad y periodontitis, debido a que constituye uno de los factores comunes en la patogénesis de ambas enfermedades (6). Se ha establecido que la obesidad modula la respuesta inmune del hospedador incrementando la susceptibilidad a varias infecciones, como podría ser la periodontitis, y potenciando la respuesta inmune-inflamatoria hacia la infección (2), debido a la cantidad de factores proinflamatorios liberados por el tejido adiposo (7).

Los pacientes obesos tienen elevados niveles sistémicos de citoquinas proinflamatorias y proteínas de fase aguda como resultado de la actividad endocrina del tejido adiposo (271). En el presente estudio, se han observado mayores niveles en suero de TNF α , PCRus, fibrinógeno, C3, homocisteína y RBP4 en pacientes obesos, con y sin periodontitis, que en individuos no-obesos, de acuerdo con estudios previos (152,272–276). En cambio, no se han observado diferencias entre obesos y no-obesos en los niveles de IL-6, del mismo modo que en varios estudios (15,21,233,274). En este contexto, en un estudio previo se ha establecido que los pacientes obesos, además de presentar una elevada carga inflamatoria sistémica, tienen una incrementada respuesta inflamatoria local, al observar elevados niveles de TNF α en fluido crevicular gingival en individuos obesos sin periodontitis, sugiriéndose que los niveles de TNF α en fluido crevicular provenían de la secreción del tejido adiposo (145).

La mayor carga inflamatoria sistémica, e incluso local, observada en pacientes obesos, condiciona un cuadro de inflamación crónica de bajo grado que es capaz de desencadenar un cambio en la respuesta inmune-inflamatoria del hospedador frente a la flora bacteriana periodontal, el cual podría ser el responsable de una mayor susceptibilidad y afectación periodontal observada en los pacientes obesos (9). Se ha demostrado que los receptores *toll-like* (TLR) en los tejidos periodontales de sujetos obesos son desensibilizados por citoquinas proinflamatorias, volviéndose menos eficaces para el reconocimiento periodontopatógeno, lo que promueve el desarrollo y la progresión de la enfermedad periodontal (7).

En el presente estudio, además se han observado mayores niveles en suero de TNF α en pacientes con periodontitis, tanto en obesos como en no-obesos, que en individuos sin enfermedad periodontal como en múltiples estudios (15,21,233,277). Además, hemos observado una asociación de los niveles plasmáticos de RBP4 con la enfermedad periodontal, hallándose más elevados en los pacientes con periodontitis, lo que coincide con el reciente estudio de Kanoriya y cols. (164), y observándose una disminución de RBP4 después del tratamiento periodontal no-quirúrgico, junto con una reducción en los niveles de TNF α .

La mayoría de estudios en la literatura afirman que el TNF α podría ser el mejor enlace de conexión entre periodontitis y obesidad (6); así como, el mediador más importante relacionado con el desarrollo de RI (50). El TNF α se secreta fundamentalmente por los macrófagos que se acumulan en el tejido adiposo (47) y del mismo modo, es una de las primeras citoquinas proinflamatorias inducida por los patógenos de la periodontitis. Se ha establecido que elevados niveles de TNF α contribuyen al inicio de la periodontitis (6), pero no al deterioro y/o progresión de una periodontitis preestablecida, pudiendo desempeñar un papel más importante en este aspecto la RI, debido a que se observó que los niveles de TNF α en suero no se correlacionaban con la severidad de periodontitis en pacientes obesos (51).

La RBP4 es una proteína de transporte de retinol (vitamina A) que se sintetiza principalmente por el hígado y el tejido adiposo (167). Ésta fue descrita en un estudio previo como nueva adipocitina probablemente implicada en la asociación entre

obesidad y enfermedad periodontal por interferir en la inducción de RI (50) y recientemente se ha considerado como posible marcador inflamatorio implicado en la asociación entre obesidad y periodontitis crónica (164). Los niveles plasmáticos de RBP4 han sido positivamente correlacionados con factores inflamatorios tales como TNF α , IL-6 y PCR (172). Pese a que la RBP4 se ha correlacionado con la presencia de inflamación y la RI (168,173,174), algunos estudios no han encontrado asociación con esta última (175–178). En este contexto, en nuestro estudio se ha determinado una correlación de los niveles de RBP4 con los niveles de TNF α , sin embargo no se han observado mayores niveles de RBP4 en pacientes obesos con RI.

Los niveles de RBP4 se encuentran elevados en la obesidad, la diabetes y el SMet (168,173,174), enfermedades sistémicas que se han asociado con la presencia de enfermedad periodontal. Por lo que se sugiere que la RBP4 podría estar contribuyendo en la respuesta inflamatoria que parece actuar como mecanismo de asociación entre obesidad y periodontitis. En el presente estudio los niveles plasmáticos de RBP4 resultaron ser predictores significativos de un aumento de la probabilidad de periodontitis (OR= 1,55; I.C 95% 1,01-2,37), estimándose que el riesgo de periodontitis aumentaría un 4% por cada 0,1 mg/dl de aumento de RBP4. Además, después del tratamiento periodontal se observó una asociación significativa, aunque débil, de esta adipocina con el número de dientes con PS \geq 4 mm y con el porcentaje de sitios con PS 4-5 mm, sugiriéndose un papel de la RBP4 en la extensión de la enfermedad periodontal. Por lo tanto, los resultados del presente estudio sugieren que la RBP4 podría considerarse como un marcador emergente de la actividad inflamatoria en la periodontitis crónica, pudiendo estar implicada en la asociación entre obesidad y periodontitis, así como en una mayor extensión de la enfermedad periodontal en pacientes obesos.

En el presente estudio, en la población obesa con periodontitis únicamente se observaron diferencias respecto al grupo de pacientes obesos sin enfermedad periodontal en los niveles de TNF α y RBP4, lo que podría ser indicativo de la participación de estas moléculas en la mayor carga inflamatoria causante de la asociación entre obesidad y periodontitis. Del mismo modo, en los individuos no-obesos con periodontitis se observaron mayores niveles de TNF α y RBP4, y además mayores

niveles de fibrinógeno y C3 que en los individuos no-obesos sin enfermedad periodontal. El fibrinógeno ha sido considerado reactante de fase aguda, pudiéndose encontrar elevado en la periodontitis (234,278,279); mientras que el papel que puede desempeñar el C3 en el proceso de la periodontitis se evidencia de la fuerte asociación existente entre este factor del complemento y determinados marcadores inflamatorios (158). En modelos animales se han dado algunas pinceladas sobre la implicación del C3 en los procesos inflamatorios de la periodontitis que conducen a la osteoclastogénesis y la pérdida ósea (160).

Asimismo, recientemente se ha observado un aumento en los niveles plasmáticos de homocisteína en pacientes con periodontitis crónica (187,188) e incluso una disminución significativa de esta proteína después del tratamiento periodontal (188). Sin embargo, en el presente estudio, aunque se ha determinado una asociación del porcentaje de sitios con PS 4-5 mm con los niveles de homocisteína, no se han observado mayores niveles de dicha proteína en pacientes con periodontitis, ni una disminución de éstos después del tratamiento periodontal. En línea con nuestros resultados, varios estudios previos no han observado existencia de asociación entre la periodontitis y los niveles plasmáticos de homocisteína (190,191). De modo que, la asociación de los niveles plasmáticos de homocisteína, así como los niveles de C3 con la periodontitis podría ser una nueva línea de investigación que requiere más estudios.

Por otro lado, además de los procesos inflamatorios como posible mecanismo de asociación entre obesidad y periodontitis, se ha propuesto que la RI, la cual es una condición metabólica frecuentemente presente en los individuos obesos (280), podría mediar dicha asociación (51,200). Genco y cols. (51) determinaron que la obesidad podría ser un predictor de periodontitis y sugirieron que la RI podría mediar esta relación. La RI puede llegar a desencadenar un estado hiperglucémico severo y crónico que cursa con una elevada producción y acumulación de productos finales de glicación avanzada (AGEs), los cuales a nivel gingival, promueven un estado inflamatorio y una mayor destrucción periodontal (51). Existe evidencia del efecto dañino de los AGEs en la patogénesis y progresión de la periodontitis, y este efecto podría estar mediado a través de una elevada expresión de receptores AGE (RAGE) en los tejidos periodontales (199). Los AGEs pueden promover la apoptosis de osteoblastos y fibroblastos, alterando de

este modo la homeostasis del hueso alveolar y conduciendo al desarrollo y progresión de la periodontitis (41,50).

Aunque el mecanismo fisiopatológico de asociación entre obesidad y periodontitis no es bien conocido, puede en parte explicarse considerando la periodontitis como una de las consecuencias de la inflamación sistémica crónica que acompaña a la RI y a la obesidad (93). En este contexto, en el presente estudio se propone como posibles mecanismos implicados en la asociación entre obesidad y enfermedad periodontal a la inflamación crónica y al subsecuente desarrollo de RI, los cuales están íntimamente ligados en el individuo obeso. No obstante, en el presente estudio la RI se ha asociado a una mayor extensión de periodontitis, pero no a una mayor probabilidad de desarrollo de enfermedad periodontal, no observándose un mayor índice HOMA-IR en los pacientes con periodontitis respecto a los pacientes sin periodontitis. La obesidad cursa con una inflamación crónica de bajo grado que puede ser uno de los mecanismos desencadenantes de la RI (281,282). A su vez, la RI activa una respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado que promueve la producción de citoquinas proinflamatorias, reactantes de fase aguda y otros mediadores inflamatorios, los cuales pueden aumentar el riesgo de otras enfermedades inflamatorias, como la periodontitis (203). Por lo que, la inflamación crónica de bajo grado y la RI tienen un efecto sinérgico en incrementar la probabilidad y extensión de periodontitis en pacientes obesos, pudiendo ser mecanismos responsables de dicha asociación.

Del mismo modo, el síndrome PCOS también se ha asociado con una mayor prevalencia y extensión de periodontitis (270), pudiendo ser la inflamación sistémica y la RI los posibles mecanismos de asociación entre ambas enfermedades, debido a que dicho síndrome cursa con RI y un perfil inflamatorio con elevados niveles de TNF α (283) y RBP4 (284). Sin embargo, a día de hoy el mecanismo subyacente de asociación entre PCOS y periodontitis tampoco se conoce claramente.

En definitiva, en este estudio se propone como posibles mecanismos de asociación entre obesidad y periodontitis, la inflamación crónica de bajo grado (con principal implicación de TNF α y RBP4) y el subsecuente desarrollo de RI, considerando a la inflamación como principal mecanismo implicado en el desarrollo de la periodontitis y

a la RI como principal mecanismo implicado en la extensión de la enfermedad periodontal en el paciente obeso. De este modo, se ha propuesto un modelo en el que la inflamación crónica y el subsecuente desarrollo de RI en individuos obesos apuntan ser el mecanismo subyacente implicado en la asociación con periodontitis (Figura 14).

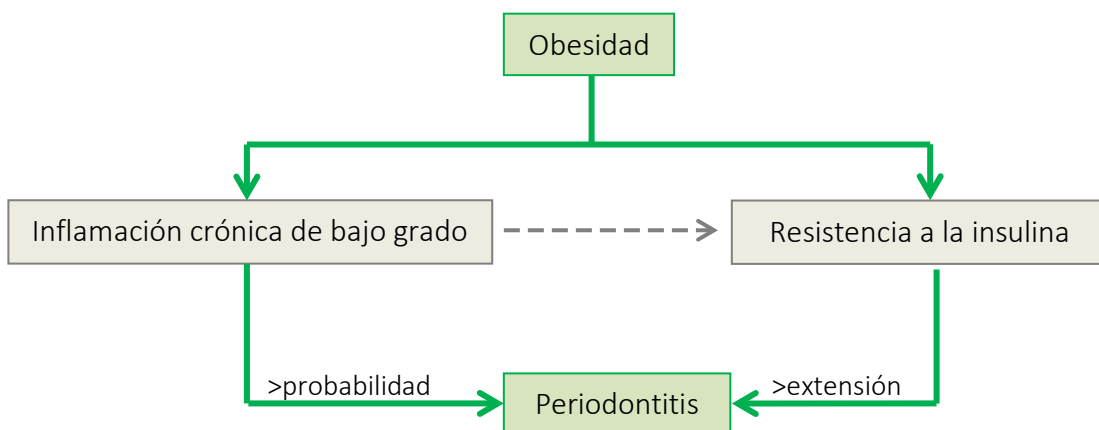


Figura 14. Modelo propuesto que relaciona la inflamación y la resistencia a la insulina con la obesidad y la periodontitis.

No obstante, esto es un simple razonamiento desencadenado a partir de los resultados obtenidos y debe ser considerado con cautela debido a que el diseño del estudio no permite establecer una relación causa-efecto ni determinar el mecanismo causal específico. Así como, tampoco se puede establecer la direccionalidad de la asociación, pudiendo existir, incluso, una asociación bidireccional (6,25,206). La inflamación inherente a la obesidad mediante la secreción de mediadores inflamatorios por el tejido adiposo puede incrementar la inflamación gingival y promover la proliferación bacteriana en los tejidos periodontales (25,41). Y en la periodontitis, como enfermedad de naturaleza inflamatoria y como consecuencia de la alta vascularidad debido a la inflamación, se produce la liberación de citoquinas proinflamatorias y de LPS de bacterias periodontales al torrente sanguíneo que inducen, a su vez, la producción de más citoquinas en el tejido adiposo, promoviendo dislipidemia hepática y disminución en la sensibilidad a la insulina, pudiendo desencadenar RI (25,29,112,150). Por lo que, se necesitan más estudios longitudinales para comprender mejor la relación bidireccional entre periodontitis y obesidad y para esclarecer los posibles mecanismos causales de esta asociación.

7.4 RESPUESTA AL TRATAMIENTO PERIODONTAL NO-QUIRÚRGICO EN LA POBLACIÓN OBESA

En varias revisiones sistemáticas y metaanálisis (149,229–231) se ha determinado que el tratamiento periodontal no-quirúrgico en individuos obesos resulta ser efectivo mejorando las características clínicas periodontales y, en algunos casos, reduciendo los niveles de marcadores inflamatorios. Sin embargo, todavía existe controversia acerca del efecto de la obesidad sobre el resultado del tratamiento periodontal, pudiendo el éxito del tratamiento presentar algunas peculiaridades debido a la modificación causada por la obesidad en los tejidos periodontales (229) y dar como resultado una respuesta menos eficaz frente al tratamiento no-quirúrgico de la periodontitis con respecto a la población no-obesa (231).

En la revisión sistemática de Suvan y cols. (7) sobre la asociación entre obesidad y enfermedad periodontal, se concluyó que no hay evidencia clínica suficiente para desarrollar protocolos clínicos apropiados para el manejo de individuos obesos con periodontitis crónica. Sin embargo, el tratamiento periodontal no-quirúrgico sigue siendo el *gold standard* en la terapia de la periodontitis crónica. Consiste en la eliminación mecánica de la placa y depósitos bacterianos mediante raspado y alisado radicular (RAR), creando un ambiente microbiano local en armonía con la salud periodontal y dando lugar a la sustitución de los tejidos periodontales inflamados por tejidos conectivos ricos en colágeno (230). Existe bastante evidencia de que la eliminación mecánica del cálculo dental reduce significativamente la placa y el sangrado gingival (109).

En el presente estudio, se llevó a cabo un tratamiento periodontal no-quirúrgico de boca completa mediante RAR e instrucciones de higiene oral como se ha descrito previamente en múltiples estudios (11,13,17,19) y fue realizado en una única sesión con terapia antiséptica coadyuvante como nuevo régimen propuesto en la literatura (285). Existen evidencias que apoyan el uso adjunto de antimicrobianos locales al desbridamiento periodontal mecánico (286) y, recientemente, en un metaanálisis se ha demostrado que el RAR en una única sesión junto con la utilización de antisépticos parece tener modestos beneficios clínicos adicionales sobre la terapia periodontal por cuadrantes en varias sesiones (105). En este sentido, además se prefirió una modalidad

de tratamiento intensivo en lugar de las tradicionales sesiones de tratamiento por cuadrantes, para prevenir el efecto acumulativo de la bacteriemia y evitar la repetición de la inflamación aguda como resultado de las múltiples sesiones durante el tratamiento (264,287). Se llevó a cabo la reevaluación a los tres meses como en la mayoría de estudios previamente publicados (13,15,18,19,106), debido a que se ha considerado como momento ideal para valorar la curación periodontal después de un tratamiento periodontal no-quirúrgico (107).

Respuesta en parámetros clínicos periodontales

En el presente estudio, la población obesa respondió eficazmente al tratamiento periodontal no-quirúrgico, observándose una mejoría en todos los parámetros clínicos periodontales, del mismo modo que se ha observado en múltiples estudios previos (11–19,232,233). Sin embargo, los pacientes obesos mostraron una menor reducción en PS, PIC, número de dientes con $PS \geq 4$ mm y porcentaje de sitios con PS 4-5 mm que los individuos no-obesos a los tres meses del tratamiento periodontal. Por lo que, parece ser que los pacientes obesos responden peor al tratamiento periodontal que los individuos no-obesos, al menos a corto plazo, como se ha observado en estudios previos (17–19,233). En el estudio de Suvan y cols. (17) se observó una menor mejoría en los parámetros clínicos periodontales en los pacientes obesos, mostrando significativamente mayor porcentaje de sitios con $PS \geq 4$ mm y mayor PS media que los individuos no-obesos a los dos meses del tratamiento periodontal. Gonçalves y cols. en dos estudios (19,233) observaron que los pacientes obesos mostraban una menor reducción de PS que los individuos no-obesos, siendo dicha diferencia significativa a los 6 y a los 12 meses, sugiriendo que la obesidad podría modificar la cicatrización periodontal también a largo plazo. Además, otro estudio mostró una peor respuesta al tratamiento periodontal en los pacientes obesos que en los individuos no-obesos, especialmente en las bolsas periodontales de profundidad moderada (≥ 5 mm), determinándose que cuanto más severa es la periodontitis, más pronunciado es el efecto negativo de la obesidad en la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico (18).

Por otra parte, algunos estudios no han determinado diferencias entre obesos y no-obesos respecto a la respuesta clínica frente al tratamiento periodontal no-quirúrgico, estableciendo que la obesidad no influye negativamente en el tratamiento de la periodontitis (11,12,14–16). Sin embargo, dado que la cicatrización periodontal puede ocurrir hasta 24 meses después de la terapia (154) y que ésta se encuentra influenciada por factores locales y sistémicos, se ha establecido que no es posible suponer que el tratamiento periodontal tendría resultados similares en obesos y en no-obesos, y menos a largo plazo (229). Además, al igual que el desarrollo de la enfermedad periodontal, la resolución de la misma está fuertemente influenciada por los hábitos higiénicos orales, y debido a que los pacientes obesos parece que son más propensos a presentar hábitos de higiene general y bucal no adecuados, no es posible concluir claramente que la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico no difiere entre pacientes obesos y no-obesos. Asimismo, en la obesidad coexiste un estado inflamatorio crónico de bajo grado (288) y una respuesta inmune alterada (2), los cuales además de aumentar la susceptibilidad a la infección, podrían perjudicar al proceso de curación, siendo responsables de la peor respuesta al tratamiento periodontal observada en obesos respecto a los individuos no-obesos.

Respuesta en parámetros bioquímicos sistémicos

Los efectos del tratamiento periodontal en la reducción de los niveles de marcadores inflamatorios sistémicos y en la mejoría de parámetros metabólicos, tanto en pacientes obesos como en la población general sana, son heterogéneos e inconsistentes entre los estudios publicados (230).

En el presente estudio, se evaluaron los niveles en suero de múltiples parámetros inflamatorios tales como TNF α , IL-6, PCRus, fibrinógeno, C3, homocisteína y RBP4. A los tres meses del tratamiento periodontal no-quirúrgico se observó como hallazgo novedoso una reducción en los niveles plasmáticos de RBP4 tanto en la población no-obesa como en la población obesa, y una reducción en los niveles de TNF α en los individuos no-obesos y en los pacientes obesos que perdieron peso tras un tratamiento dietético, no estableciéndose diferencias en la reducción obtenida de ambos parámetros inflamatorios entre los pacientes obesos y no-obesos. Varios estudios han

constatado una reducción en los niveles séricos de TNF α (11,15,232), de IL-6 (11,13,14) y de PCRus (12) después del tratamiento periodontal no-quirúrgico tanto en pacientes obesos como en no-obesos. En cambio, en un estudio únicamente se observó un descenso en la PCRus en individuos no-obesos (15) y, en otro, (13) los niveles de PCRus no se modificaron transcurridos tres meses del tratamiento periodontal, del mismo modo que ha sido observado en el presente estudio. En ensayos clínicos controlados se ha observado un descenso en los niveles de PCRus, pero a los 6 (289), 9 y 12 meses después del tratamiento periodontal (234), lo que sugiere que el descenso en los niveles de PCRus puede que se produzca en periodos más largos de tiempo.

Que en el actual estudio no se haya observado una reducción en los niveles séricos de TNF α en los pacientes obesos que no perdieron peso por no ser sometidos a tratamiento dietético, así como en el resto de parámetros inflamatorios tres meses después del tratamiento periodontal, podría explicarse, por un lado, debido a que los pacientes obesos tenían elevados IMC con una excesiva carga inflamatoria sistémica, no resultando ser el tratamiento periodontal lo suficientemente eficaz para provocar una reducción significativa en los niveles sistémicos de ciertos parámetros inflamatorios en estos obesos. En el paciente obeso existe una excesiva producción de marcadores inflamatorios procedente de los adipocitos, los cuales mantienen la carga inflamatoria local y sistémica (18). Así como, también podría explicarse por el hecho de que a los tres meses del tratamiento periodontal permanecía una inflamación local a nivel periodontal, caracterizada por la persistencia de bolsas periodontales inflamadas residuales con sangrado al sondaje, observándose una media de 21,6% y de 16,4% de porcentaje de sitios con PS \geq 4 mm y una media de 16,5% y de 14,8% de porcentaje de sitios con sangrado al sondaje, en pacientes obesos y no-obesos, respectivamente.

A los tres meses del tratamiento periodontal los niveles séricos de TNF α y RBP4 estaban significativamente más elevados en obesos que en no-obesos, del mismo modo que a nivel basal y como se ha visto en el caso del TNF α en estudios previos (11,15). Por lo que, la mayor carga inflamatoria observada en pacientes obesos a nivel basal, condiciona una mayor carga inflamatoria residual después del tratamiento periodontal. Además, el TNF α y la RBP4 fueron los únicos parámetros inflamatorios que estaban aumentados en los pacientes obesos con periodontitis en comparación a los obesos

periodontalmente sanos a nivel basal, pudiendo reflejar dicho aumento la carga inflamatoria extra causada por la periodontitis, lo que sugiere que la periodontitis contribuye a la inflamación sistémica y que el tratamiento periodontal puede reducir parte de esa carga inflamatoria sistémica, tal y como se ha publicado previamente (264,290).

La asociación de los niveles plasmáticos de RBP4 con la periodontitis crónica es muy novedosa, existiendo únicamente un estudio en el que se observó que los pacientes con periodontitis tenían mayores niveles de RBP4 (164) y siendo el presente estudio el primero y único hasta el momento que ha estudiado los niveles de RBP4 después del tratamiento periodontal. Nosotros hemos observado una reducción en los niveles de RBP4 junto con una reducción en los niveles de TNF α después del tratamiento periodontal no-quirúrgico, determinándose una correlación directa entre ambos parámetros inflamatorios ($r=0,338$; $p=0,008$). La correlación entre los niveles de RBP4 y TNF α ha sido previamente observada en otras patologías como en la psoriasis, una enfermedad inflamatoria autoinmune, en la que se observó que con un tratamiento antiTNF α se reducían los niveles de RBP4 (291). Ambos parámetros inflamatorios, después del tratamiento periodontal también fueron correlacionados positivamente con los parámetros clínicos periodontales, de modo que los cambios en los parámetros periodontales después del tratamiento se asocian a cambios en los niveles de TNF α y RBP4. Por lo que, los resultados del presente estudio, soportan la hipótesis de que con el desbridamiento periodontal mecánico se produce una mejoría de los parámetros clínicos periodontales y una reducción de la inflamación local, la cual viene reflejada por una disminución en el porcentaje de sitios con sangrado al sondaje, que puede condicionar, a su vez, una reducción de la carga inflamatoria sistémica.

Además, en el presente estudio como resultado de los análisis de regresión multivariante, se determinó que la RBP4, como marcador inflamatorio sistémico y el índice de sangrado como marcador inflamatorio local, fueron predictores independientes asociados a la PS, la PIC y el número de dientes con PS \geq 4 mm después del tratamiento periodontal; corroborando de este modo, que la reducción de tales parámetros clínicos periodontales mediante el tratamiento no-quirúrgico de la

periodontitis se relaciona con una disminución de la respuesta inflamatoria, tanto local como sistémica.

Recientemente, también se ha publicado el papel de otras adipoquinas como chemerina, vaspina y omentina-1 en la patogénesis de la periodontitis, observándose elevados niveles de chemerina y vaspina en pacientes con periodontitis y una reducción de las mismas después del tratamiento periodontal no-quirúrgico; y reducidos niveles de omentina-1 en presencia de periodontitis y su aumento después del tratamiento periodontal, estableciéndose que chemerina y vaspina desempeñarían un papel proinflamatorio y la omentina-1 un papel antiinflamatorio en la periodontitis (14,232). Sin embargo, más estudios prospectivos son necesarios para validar estos hallazgos y comprender mejor los mecanismos patológicos que unen las adipoquinas con la obesidad y la enfermedad periodontal.

Respecto a los parámetros metabólicos, en el presente estudio, se observó una reducción en los niveles plasmáticos de insulina y del índice HOMA-IR en los individuos no-obesos y dicha mejoría del perfil hidrocarbonado podría ser consecuencia del descenso producido en los niveles de TNF α tras el tratamiento periodontal en este grupo de pacientes. En la literatura se ha determinado que el tratamiento periodontal podría mejorar el perfil hidrocarbonado mejorando la sensibilidad a la insulina mediante una reducción en los niveles de TNF α , ya que esta citoquina proinflamatoria se conoce que tiene un papel fundamental en la inducción de RI (292). En el estudio de Altay y cols. se observó una reducción del índice HOMA-IR asociada a la reducción en los niveles de TNF α a los tres meses del tratamiento periodontal no-quirúrgico, pero en pacientes obesos (13). En cambio, en el presente estudio en la población obesa que no fue sometida a tratamiento dietético no se observaron cambios en el perfil metabólico después del tratamiento periodontal, así como tampoco se observaron cambios en los niveles de TNF α . Por lo que, estas discrepancias entre nuestro estudio y el estudio de Altay y cols. en cuanto a la reducción del índice HOMA-IR en pacientes obesos después del tratamiento periodontal podrían deberse a las diferencias en cuanto a la reducción en los niveles séricos de TNF α . Así como, también podría deberse a las diferencias en el IMC del grupo obeso ($32,2 \pm 5,2$ en Altay y cols. *versus* $41,5 \pm 6,8$ en nuestro estudio), pudiendo ser los pacientes obesos del estudio de Altay y cols. más vulnerables a

presentar cambios en el perfil metabólico después del tratamiento periodontal asociados a cambios en parámetros inflamatorios.

Asimismo, algunos estudios han observado cambios en el perfil lipídico después del tratamiento periodontal, como un aumento en los niveles de c-HDL en obesos y no-obesos (15), así como un descenso en colesterol total y c-LDL en individuos no-obesos (264,293) y un descenso en triglicéridos, colesterol total y c-LDL en pacientes obesos después del tratamiento periodontal (106). Sin embargo, en el presente estudio no se observaron cambios en el perfil lipídico después del tratamiento periodontal, del mismo modo que ha sido observado en múltiples estudios (13,234,294,295).

En definitiva, en el presente estudio después del tratamiento periodontal no-quirúrgico se observó una mejoría en los parámetros clínicos periodontales y una reducción en los niveles plasmáticos de TNF α y RBP4, determinándose una correlación positiva de los parámetros periodontales con ambos parámetros inflamatorios. Por lo que, se demuestra que el desbridamiento periodontal mecánico produce una mejoría de los parámetros clínicos periodontales y una reducción de la inflamación local gingival determinada a través de una disminución en el índice de sangrado, la cual puede condicionar, en parte, una reducción de la carga inflamatoria sistémica. No obstante, la condición de obesidad y la sobreexpresión de multitud de moléculas por el tejido adiposo, debe ser considerada como un factor importante supresor de la respuesta sistémica del tratamiento periodontal.

En base a nuestros resultados y de acuerdo a los estudios previos de Suvan y cols. (17) con una gran cohorte de pacientes y los estudios de Gonçalves y cols. (19,233) con un largo periodo de seguimiento post-tratamiento periodontal, se puede concluir que la obesidad ejerce un efecto negativo sobre la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico.

Efectos de la pérdida de peso en la respuesta al tratamiento periodontal

En el presente estudio, 31 pacientes obesos además del tratamiento periodontal no-quirúrgico también recibieron tratamiento dietético por estar inmersos en un protocolo de cirugía de by-pass gástrico. El tratamiento dietético consistió en una dieta

de muy bajo contenido calórico (VLCD) (624 kcal/día) durante 6 semanas y una dieta hipocalórica (1223,3 kcal/día) durante las 6 semanas siguientes. Las dietas VLCD han demostrado ser muy eficaces en el tratamiento de la obesidad, consiguiendo en las primeras 4-6 semanas una pérdida media semanal de peso de aproximadamente 2,0 kg (296). Sin embargo, en el presente estudio los pacientes obesos que recibieron tratamiento dietético a los tres meses mostraron un promedio de pérdida de peso de 10,3 kg, siendo el porcentaje medio de peso perdido del 8%.

Respecto a los parámetros clínicos periodontales, observamos una mayor reducción en la PS media y en el porcentaje de sitios con PS 4-5 mm en los pacientes obesos que perdieron peso tras el tratamiento dietético que en aquellos pacientes obesos que no fueron sometidos a dieta; sugiriendo que la pérdida de peso lograda tras el tratamiento dietético, parece ser que tiene un efecto adicional beneficioso sobre la eficacia del tratamiento periodontal.

En la literatura, los estudios que evalúan el efecto beneficioso de la pérdida de peso en la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico en pacientes obesos son escasos y muy diferentes en cuanto a metodología, evaluando el efecto de la pérdida de peso lograda tras un tratamiento de cirugía bariátrica o el efecto único de la pérdida de peso en la periodontitis sin la aplicación de una terapia periodontal. En el estudio de Lakkis y cols. (162) se sometió a tratamiento de cirugía de by-pass gástrico a la mitad de pacientes obesos y se observó que aquellos que perdían peso obtenían una mayor reducción de PS, PIC y de sitios con sangrado al sondaje, después del tratamiento periodontal que los obesos que no fueron sometidos a la cirugía. En ese estudio se sugiere que la pérdida de peso condiciona una reducción en la cantidad de adipocitos y como resultado una disminución de adipocitoquinas y mediadores proinflamatorios liberados por el tejido adiposo, dando lugar a una reducción de la inflamación sistémica la cual podría desencadenar un mejor resultado después del tratamiento periodontal. No obstante, todavía no se ha establecido si los cambios que se observan a nivel periodontal en tales pacientes que son intervenidos mediante un by-pass gástrico, son debidos a la pérdida de peso que se consigue *a posteriori* o a los cambios hormonales consecuentes que se producen debido a la intervención (238). Por el contrario, en otro estudio (236) en el cual se sometió a pacientes obesos con periodontitis a cirugía

bariátrica se observó un paradójico aumento en la severidad de la enfermedad periodontal tras la intervención, llegando a la conclusión de que una disminución en la inflamación sistémica debido al tratamiento quirúrgico de la obesidad no parece influir en el curso de la enfermedad periodontal siendo necesaria la aplicación de una terapia periodontal. De acuerdo, en parte, con este estudio, resulta lógico que para lograr una mejoría o la reparación de los tejidos periodontales sea necesaria la aplicación de un tratamiento periodontal mediante desbridamiento mecánico de la placa bacteriana. No obstante, la reducción de la inflamación sistémica lograda tras una pérdida de peso podría aportar efectos beneficiosos a nivel periodontal, mediante una reducción de la inflamación local. En este sentido, en un estudio previo se ha observado que el control de la obesidad mediante ejercicio físico y tratamiento dietético reducía los niveles de biomarcadores inflamatorios a nivel gingival sin intervención periodontal (297). Y en otro estudio (237) se observó una mejoría en PS, PIC e índice de sangrado tras un tratamiento dietético en pacientes obesos, sin la aplicación de una terapia periodontal, sugiriéndose que podría deberse a la reducción de la inflamación sistémica lograda tras la pérdida de peso.

Se ha determinado que los niveles de citoquinas en suero disminuyen con la pérdida de peso (288). En el presente estudio, después del tratamiento periodontal no quirúrgico, los pacientes obesos que perdieron peso tras el tratamiento dietético mostraron una reducción en los niveles de RBP4 del mismo modo que los pacientes obesos sin tratamiento dietético, pero además una reducción en los niveles de TNF α y C3. Por lo tanto, parte de la mejoría de los parámetros periodontales observada en los pacientes obesos que perdieron peso frente a los pacientes obesos que no fueron sometidos a dieta podría deberse a la mayor reducción de los marcadores inflamatorios. Además, se ha establecido que la pérdida de peso puede disminuir los niveles de marcadores inflamatorios en fluido crevicular gingival (298). La reducción en los niveles de TNF α después de la pérdida de peso ha sido observada en múltiples estudios (299–301), así como la reducción en los niveles séricos de C3 (301–303). El C3 es una proteína de fase aguda sintetizada a nivel hepático por la estimulación de las citoquinas proinflamatorias y se ha considerado factor de riesgo cardiovascular asociado a la obesidad, dislipidemia, hipertensión, RI y diabetes (304–306). Igualmente, se ha

observado que los niveles de RBP4 disminuyen en pacientes obesos después de la pérdida de peso lograda tras un tratamiento dietético o mediante la práctica de ejercicio físico (172,173,301,307). En concordancia con nuestros resultados, en un estudio previo se observó que dos meses de dieta indujeron una disminución en los niveles plasmáticos de RBP4, TNF α y C3, mientras que los valores de IL-6 y homocisteína se mantuvieron sin cambios (301).

En el presente estudio, los pacientes obesos que recibieron tratamiento dietético mostraron una mayor reducción de PS y de sitios con PS 4-5 mm que los pacientes obesos que no fueron sometidos a dieta, así como, una reducción en los niveles séricos de C3 y TNF α ; y se observó una asociación entre la reducción de PS y de sitios con PS 4-5 mm y la reducción en los niveles de C3 y TNF α , respectivamente. Además, después de ajustar el porcentaje de cambio de la PS por el porcentaje de cambio en C3 como covariable, las diferencias entre los grupos desaparecieron, y las diferencias significativas entre el porcentaje de cambio de sitios con PS 4-5 mm también desaparecieron después de ajustar por TNF α , mientras que se mantuvieron después de ajustar por el porcentaje de cambio de peso. Estos resultados apuntan a la reducción de la inflamación sistémica como el principal mediador de la mayor efectividad del tratamiento periodontal no-quirúrgico observado en los pacientes obesos sometidos a tratamiento dietético. En otras palabras, la mayor mejoría en los parámetros clínicos periodontales observada después del tratamiento dietético parece deberse principalmente a una mayor reducción de los parámetros inflamatorios y no al efecto de la pérdida de peso en sí misma. De acuerdo con esto, Kondo y cols. (237) mostraron que la mejoría de los parámetros periodontales lograda después de la reducción de peso persistía al final del período de seguimiento con la recuperación de peso, lo que sugiere que el peso corporal no influye directamente en los marcadores periodontales. Por lo tanto, especulamos que una reducción en los parámetros inflamatorios sistémicos es la responsable de la mayor eficacia observada del tratamiento periodontal. De acuerdo con esto, recientemente se ha informado de un efecto adicional del uso de fármacos antiinflamatorios en la periodontitis crónica. En un estudio previo, Hrishi y cols. (308) informaron que el uso de té verde, el cual se conoce que posee actividad antiinflamatoria, como componente de un dentífrico y utilizado

como terapia coadyuvante en el tratamiento de raspado y alisado radicular produjo una mayor reducción de la inflamación gingival y mejores parámetros periodontales cuando se comparó con un dentífrico control que contenía flúor y triclosan (308). Del mismo modo, otro ensayo clínico demostró que el enriquecimiento de un dentífrico con atorvastatina, el cual es un fármaco con efectos pleiotrópicos antiinflamatorios, fue más eficaz para mejorar los parámetros periodontales después del tratamiento periodontal no-quirúrgico que un placebo (309). Además, en otro estudio también se ha observado una mejoría del índice gingival con la utilización de un enjuague bucal que contenía diclofenaco, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, cuando se usaba después de la terapia periodontal (310).

Otra explicación de la mejor respuesta al tratamiento periodontal observada en los pacientes obesos que perdieron peso tras ser sometidos a tratamiento dietético, podría ser el cambio en el estilo de vida del paciente. Pacientes obesos que son sometidos a tratamiento de obesidad probablemente estén más motivados para adoptar hábitos higiénicos-saludables, como la práctica de ejercicio físico y el cuidado general y bucal. Se ha observado que el aumento en la práctica de ejercicio físico se asocia con una menor prevalencia de periodontitis y con una mejoría en la salud periodontal (146,147,242). En este contexto, en el presente estudio en los análisis de regresión logística se observó que la práctica de ejercicio físico aunque no resultó ser predictor significativo de la probabilidad de periodontitis su aportación en el modelo era de signo negativo, lo que se traduce en que a mayor práctica de ejercicio físico menor riesgo de desarrollar enfermedad periodontal. Cambios positivos en el estilo de vida, como una dieta saludable y la práctica de ejercicio físico pueden provocar una reducción del estado inflamatorio sistémico y aportar, de este modo, beneficios en la periodontitis (141).

En cuanto a los parámetros metabólicos, en el presente estudio aquellos obesos que perdieron peso tras ser sometidos a tratamiento dietético mostraron una reducción en los niveles de triglicéridos y un aumento en los niveles de c-HDL a los tres meses. La reducción en los niveles de triglicéridos después del tratamiento dietético se ha observado en múltiples estudios (237,246,302,311), en cambio existe más controversia sobre el aumento de los niveles de c-HDL. Algunos estudios han observado que los

niveles de c-HDL aumentan con la pérdida de peso (303), mientras que otros estudios han observado reducción en los niveles de c-HDL después del tratamiento dietético con dietas bajas en grasas (312,313). De modo que se ha establecido que la dirección en la respuesta del c-HDL, variará dependiendo de si el peso del individuo está estabilizado o si el paciente está perdiendo peso (302). Una posible explicación del aumento observado en los niveles de c-HDL en el presente estudio con la pérdida de peso lograda en tan solo tres meses, podría deberse a la obtención de una mayor reducción en la inflamación sistémica debido a la terapia periodontal coadyuvante. Además, en múltiples estudios se ha observado que la pérdida de peso produce una mejoría del perfil hidrocarbonado reduciendo los niveles circulantes de glucosa, insulina y del índice HOMA-IR (162,246,301). Sin embargo, en el presente estudio no se observaron cambios en el perfil del metabolismo glucémico. Estas discrepancias pueden explicarse, por la cantidad de pérdida de peso, el tipo de tratamiento aplicado (dieta hipocalórica, dieta muy baja en calorías o cirugía) y la duración del seguimiento, que tienden a diferir entre los estudios. Así como, también pueden deberse a las diferencias en las condiciones metabólicas basales de los participantes estudiados (obesos no-diabéticos vs diabéticos vs sujetos con SMet). En el presente estudio no se observaron cambios significativos en el perfil glucémico después de la pérdida de peso probablemente debido a la pequeña cantidad relativa de peso perdido (media 10,3 kg, 8%), al corto periodo de seguimiento (3 meses) y debido a que los individuos obesos eran normoglucémicos.

Estos resultados, apoyan la hipótesis de que la obesidad parece ser que influye negativamente en la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico, en el sentido de que se ha observado que una disminución del peso corporal y una consecuente reducción de la carga inflamatoria sistémica condicionan una mejor respuesta al tratamiento de la periodontitis.

Efectos del perfil metabólico (presencia de RI) en la respuesta al tratamiento periodontal

La alteración en la sensibilidad a la insulina asociada en el paciente obeso a las anomalías en la respuesta inmune, puede dar lugar a una curación comprometida tras el tratamiento periodontal (17). Sin embargo, en el presente estudio no se ha

observado que la presencia de RI en el paciente obeso condicione una peor respuesta al tratamiento periodontal. Se observó una mejoría en los parámetros clínicos periodontales y una reducción en los niveles de RBP4 a los tres meses del tratamiento periodontal, en obesos con y sin RI, no hallándose diferencias entre ambos grupos de pacientes obesos. Por lo que, estos resultados sugieren que la presencia de RI no parece tener un efecto específico en la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico en los individuos obesos, del mismo modo que en un estudio reciente se ha determinado que la presencia de diabetes en un individuo obeso no parece afectar la respuesta al tratamiento de la periodontitis (314). En ese mismo estudio se observó una reducción en el índice HOMA-IR en individuos con diabetes, mientras que no se observaron cambios en el perfil lipídico después del tratamiento periodontal (314). De acuerdo con esos resultados, en el presente estudio tampoco se observaron cambios en el perfil lipídico de los individuos obesos con y sin RI después del tratamiento periodontal. Por lo que se requieren más estudios de mayor tamaño muestral en el que se incluyan pacientes obesos y no-obesos con y sin RI, para determinar el posible efecto de la RI en la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico.

En definitiva, la población obesa tiene mayor riesgo de desarrollar periodontitis y ésta será más extensa afectando a un mayor número de dientes y de sitios por diente si el paciente obeso es insulinoresistente. De este modo, la inflamación crónica de bajo grado y la presencia de RI en el individuo obeso podrían ser los mecanismos fisiopatológicos subyacentes implicados en la mayor probabilidad y extensión de periodontitis en esta población.

Aunque parece ser que la obesidad influye negativamente sobre la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico, el desbridamiento periodontal mecánico resulta efectivo en el colectivo de pacientes obesos con periodontitis, observándose una mejoría en todos los parámetros clínicos periodontales, al menos a corto plazo. Así como, la pérdida de peso y la subsecuente reducción de la inflamación sistémica en el paciente obeso supone un beneficio adicional en la respuesta a la terapia periodontal.

7.5 LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Este estudio presenta varias limitaciones que deberían ser consideradas. La principal, es su diseño observacional e intervencionista, de manera que no es posible determinar el mecanismo causal exacto de la asociación entre obesidad y periodontitis. La dirección de la asociación podría ser opuesta a la considerada o incluso podría ser bidireccional. No se evaluaron los niveles de hueso alveolar radiográficamente ni los niveles de parámetros inflamatorios en fluido crevicular gingival, así como no se excluyeron a los individuos fumadores del estudio. No se ha comparado la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico de no-obesos frente a los individuos obesos sin RI además de sin tratamiento dietético, para evitar que la condición de RI estuviera influyendo en la menor mejoría observada de los parámetros clínicos periodontales en la población obesa. No obstante, el perfil tan específico del grupo obeso (sin tratamiento dietético y sin RI) para comparar la respuesta al tratamiento periodontal frente a la población no-obesa podría restringir la extrapolación de los resultados a la población general obesa, ya que la RI es una característica frecuentemente inherente en este colectivo de pacientes. Además, puede que la presencia de RI no influya en la respuesta a la terapia periodontal puesto que no se observaron diferencias entre obesos con y sin RI después del tratamiento. Por lo que, se requieren más estudios en los que se compare la respuesta al tratamiento periodontal diferenciándose entre obesos “metabólicamente sanos”, obesos con SMet y obesos con RI, frente a la población general no-obesa, así como más estudios que evalúen el efecto de la pérdida de peso tras un tratamiento dietético en la respuesta de los pacientes obesos al tratamiento periodontal no-quirúrgico.

Este estudio, sin embargo, tiene varios puntos fuertes. El gran tamaño muestral, siendo considerable y adecuado incluso en los análisis post-tratamiento con un número de pacientes mayor que en la mayoría de estudios de intervención publicados. La exclusión de pacientes diabéticos, enfermedad que frecuentemente coexiste con la obesidad y la periodontitis (277). Partimos de una población obesa y no-obesa con y sin diagnóstico de periodontitis, pudiendo observar las características clínicas que difieren entre ambos grupos y que podrían ser influyentes en la enfermedad periodontal. La periodontitis ha sido evaluada con multitud de parámetros periodontales desde la PS

media y la PIC media, el índice de sangrado, placa y cálculo, hasta número de dientes y porcentaje de sitios con PS ≥ 4 mm, ≥ 6 mm y con PS entre 1-3 mm y 4-5 mm, llevando a cabo las mediciones en todos los dientes y en seis sitios por diente. Por lo tanto, la sensibilidad de este estudio puede ser más alta que otros que utilizan la exploración parcial de los dientes. Dada la naturaleza de la periodontitis, que se presenta en ciclos de progresión y latencia, se recomienda una combinación de variables definitorias de enfermedad activa como los índices de sangrado, placa y cálculo con medidas más fiables de la afectación periodontal, como la PIC y la PS (315). El punto de corte de PS de 4 mm, ha sido el más empleado en la literatura y en este estudio fue el definitorio de periodontitis junto con una PIC ≥ 3 mm, de acuerdo a la definición empleada por un estudio previo (124). La utilización del número de dientes y el porcentaje de sitios con bolsas periodontales, proporciona la ventaja de poder evaluar la extensión de la periodontitis y la actividad de la enfermedad en ese momento determinado. La división de la gravedad de la periodontitis en base a la definición establecida por los Centros de Control y Prevención de enfermedad (*Centres for Disease Control and Prevention*) y la Academia Americana de Periodoncia (CDC/AAP), enfatiza la medición tanto de la PS como de la PIC para la exactitud del estado patológico anterior y actual. La utilización del porcentaje de sitios con sangrado al sondaje como parámetro de inflamación periodontal local, es un indicador temprano y más sensible de inflamación que los signos visuales de la inflamación (enrojecimiento e hinchazón gingival) (138). Se llevó a cabo un tratamiento periodontal no-quirúrgico realizado a boca completa en una única sesión con terapia antiséptica coadyuvante, régimen de tratamiento que se ha demostrado en un metaanálisis reciente que parece tener modestos beneficios clínicos adicionales sobre la terapia periodontal por cuadrantes en varias sesiones (105).

En definitiva, se necesitan nuevos estudios prospectivos longitudinales para conocer el factor de causalidad exacto implicado en la asociación entre obesidad y enfermedad periodontal, y para comprobar si la presencia de RI en un paciente no-obeso también implica una mayor afectación o extensión de la enfermedad periodontal. Así como, para corroborar nuestros hallazgos y comprender mejor el papel de la RBP4 en la probabilidad y progresión de la periodontitis, se requieren más estudios de mayor tamaño muestral, que evalúen los niveles de RBP4 en fluido crevicular gingival y en

periodos de tiempo más largos después del tratamiento periodontal no-quirúrgico. Y más estudios intervencionales (ensayos clínicos controlados aleatorizados) para comprobar el efecto beneficioso del tratamiento periodontal, así como, de un tratamiento dietético en la salud general y bucal de estos pacientes.

8. CONCLUSIONES

Después de estudiar la enfermedad periodontal y la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico en pacientes obesos, encontramos que:

1. Existe asociación entre obesidad y periodontitis, observándose una mayor prevalencia de periodontitis en la población obesa (80,7%) que en la población no-obesa (43%). Y la magnitud de la asociación se establece de manera que la obesidad incrementa 3 veces la probabilidad de enfermedad periodontal (OR= 3,02; p=0,004; I.C 95% 1,43-6,37) respecto a la población no-obesa.
2. La probabilidad de periodontitis se encuentra condicionada por el nivel de formación académica, la frecuencia de cepillado, la edad, el IMC y los niveles de proteína fijadora de retinol-4 (RBP4) en suero.
3. A mayor obesidad se determina mayor prevalencia de periodontitis, estimándose que por cada unidad de aumento de IMC, el riesgo de desarrollar periodontitis incrementa un 8%. Sin embargo, una vez la periodontitis está establecida, un mayor grado de obesidad no condiciona una mayor afectación periodontal.
4. La periodontitis no parece ser más severa en la población obesa que en la población no-obesa, pero sí que resulta ser más extensa, afectando a un mayor número de dientes y de sitios por diente, si el paciente obeso tiene resistencia a la insulina (RI).
5. Se propone como posibles mecanismos de asociación entre obesidad y periodontitis, la inflamación crónica de bajo grado y la RI, pudiendo ser la inflamación el principal mecanismo implicado en el desarrollo de la periodontitis y la RI la principal condición responsable de la mayor extensión de la enfermedad periodontal observada en la población obesa.
6. El tratamiento periodontal no-quirúrgico resultó ser efectivo en los pacientes obesos, observándose una mejoría en todos los parámetros clínicos periodontales a los tres meses. Sin embargo, los pacientes obesos respondieron peor al tratamiento periodontal no-quirúrgico que los individuos no-obesos, sugiriéndose que la obesidad podría tener un efecto negativo en la respuesta al tratamiento periodontal, al menos a corto plazo.

7. Los pacientes obesos que recibieron tratamiento dietético presentaron una mejor respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico que los pacientes obesos que no fueron sometidos a dieta, sugiriéndose que la reducción de la inflamación sistémica debido a la pérdida de peso lograda tras un tratamiento dietético, aporta un beneficio adicional en la respuesta a la terapia periodontal.
8. El paciente obeso con RI no responde peor al tratamiento periodontal no-quirúrgico que el paciente obeso sin RI.

Por lo que como conclusión general de esta tesis doctoral, se determina que la obesidad condiciona un mayor riesgo de periodontitis, la cual resulta ser más extensa afectando a un mayor número de dientes y de sitios por diente en presencia de resistencia a la insulina.

Asimismo, aunque la obesidad parece tener un efecto negativo en la respuesta al tratamiento periodontal no-quirúrgico, dicho tratamiento resulta efectivo en el colectivo de pacientes obesos con periodontitis crónica, mejorando los parámetros clínicos periodontales y disminuyendo los niveles sistémicos de RBP4, al menos a corto plazo. Así como, la pérdida de peso y la subsecuente reducción de los niveles de parámetros inflamatorios sistémicos supone un beneficio adicional en la respuesta al tratamiento periodontal.

Por último, como hallazgo innovador, se ha observado que los niveles de RBP4 se encuentran elevados en individuos con periodontitis crónica y descienden después de un tratamiento periodontal no-quirúrgico, determinándose que dicha adipocina inflamatoria podría considerarse como marcador inflamatorio emergente de la enfermedad periodontal.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chaffee BW, Weston SJ. Association Between Chronic Periodontal Disease and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol*. 2010; 81(12): 1708–24.
2. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6(7): 438–46.
3. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. 2002; 105(7): 804–9.
4. Keller A, Rohde JF, Raymond K, Heitmann BL. Association between periodontal disease and overweight and obesity: a systematic review. *J Periodontol*. 2015; 86(6): 766–76.
5. Chapple ILC, Bouchard P, Cagetti MG, Campus G, Carra MC, Cocco F, et al. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 2017; 44(18): S39–S51.
6. Khosravi R, Ka K, Huang T, Khalili S, Nguyen BH, Nicolau B, et al. Tumor necrosis factor- α and interleukin-6: Potential interorgan inflammatory mediators contributing to destructive periodontal disease in obesity or metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*. 2013: 1–6. doi: 10.1155/2013/728987.
7. Suvan J, D’Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obes Rev*. 2011; 12(501): 381–404.
8. Moura-Grec PG, Marsicano JA, Carvalho CA, Sales-Peres SH. Obesity and periodontitis: systematic review and meta-analysis. *Cien Saude Colet*. 2014; 19(6): 1763–72.
9. Boesing F, Patiño JS, da Silva VR, Moreira EA. The interface between obesity and periodontitis with emphasis on oxidative stress and inflammatory response. *Obes*

- Rev. 2009; 10(3): 290-7.
10. Watanabe K, Cho YD. Periodontal disease and metabolic syndrome: A qualitative critical review of their association. *Arch Oral Biol.* 2014; 59(8): 855-70.
 11. Zuza EP, Barroso EM, Carrareto AL, Pires JR, Carlos IZ, Theodoro LH, et al. The role of obesity as a modifying factor in patients undergoing non-surgical periodontal therapy. *J Periodontol.* 2011; 82(5): 676-82.
 12. Al-Zahrani MS, Alghamdi HS. Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein level in obese and normal-weight women affected with chronic periodontitis. *Saudi Med J.* 2012; 33(3): 309-14.
 13. Altay U, Gürgan CA, Ağbaht K. Changes in inflammatory and metabolic parameters after periodontal treatment in patients with and without obesity. *J Periodontol.* 2013; 84(1): 13-23.
 14. Balli U, Öngöz Dede F, Bozkurt Dogan S, Gulsoy Z, Sertoglu E. Chemerin and interleukin-6 levels in obese individuals following periodontal treatment. *Oral Dis.* 2016; 22(7): 673-80.
 15. Duzagac E, Cifcibasi E, Erdem MG, Karabey V, Kasali K, Badur S, et al. Is obesity associated with healing after non-surgical periodontal therapy? A local vs. systemic evaluation. *J Periodontal Res.* 2016; 51(5): 604-12.
 16. Öngöz Dede F, Bozkurt Doğan Ş, Balli U, Avcı B, Durmuşlar MC. The effect of initial periodontal treatment on plasma, gingival crevicular fluid and salivary levels of 8-hydroxy-deoxyguanosine in obesity. *Arch Oral Biol.* 2016; 62: 80–5.
 17. Suvan J, Petrie A, Moles DR, Nibali L, Patel K, Darbar U, et al. Body mass index as a predictive factor of periodontal therapy outcomes. *J Dent Res.* 2014; 93(1): 49-54.
 18. Bouaziz W, Davideau JL, Tenenbaum H, Huck O. Adiposity Measurements and Non-Surgical Periodontal Therapy Outcomes. *J Periodontol.* 2015; 86(9): 1030–7.
 19. Gonçalves TE, Feres M, Zimmermann GS, Faveri M, Figueiredo LC, Braga PG, et al. Effects of scaling and root planing on clinical response and serum levels of

- adipocytokines in patients with obesity and chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2015; 86(1): 53-61.
20. Suresh S, Mahendra J. Multifactorial relationship of obesity and periodontal disease. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(4): ZE01-ZE03.
21. Fadel HT, Pliaki A, Gronowitz E, Mårild S, Ramberg P, Dahlèn G, et al. Clinical and biological indicators of dental caries and periodontal disease in adolescents with or without obesity. *Clin Oral Investig.* 2014; 18(2): 359-68.
22. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(4): 899-917.
23. Ritchie CS. Obesity and periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2007; 44: 154-63.
24. Tejera Pérez C, Enríquez Acosta L. La obesidad. Historia, definición y clasificación. En: Bellido Guerrero D, García Almeida JM, López de la Torre M, Rubio Herrera MA, editores. *Sobrepeso y Obesidad.* Madrid: TRAMA Solutions; 2015. p. 27–43.
25. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res.* 2007; 86(5): 400-9.
26. Amin Hel-S. Relationship between overall and abdominal obesity and periodontal disease among young adults. *East Mediterr Health J.* 2010; 16(4): 429-33.
27. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005; 112(17): 2735-52.
28. Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc).* 2000; 115(15): 587-97.
29. Dahiya P, Kamal R, Gupta R. Obesity, periodontal and general health: Relationship

- and management. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 16(1): 88-93.
30. Serrano Ríos M, Cascales Angosto M, Martínez Larrad MT. La pandemia de obesidad. Los vínculos fisiopatológicos: disfunción endócrina de la célula adiposa, inflamación y resistencia a la insulina. *An Real Acad Farm.* 2016; 82: 182-94.
31. Bellido D, López de la Torre M, Carreira J, de Luis D, Bellido V, Soto A, et al. Índices antropométricos estimadores de la distribución adiposa abdominal y capacidad discriminante para el síndrome metabólico en población española. *Clin Investig Arterioscler.* 2013; 25(3): 105-9.
32. World Health Organization [sede Web]. 2016 [actualizado junio de 2016; acceso diciembre de 2016]. Centro de prensa. nota descriptiva. Obesity and overweight. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>.
33. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Sonia Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25–64 años) 2014–2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol.* 2016; 69(6): 579-87.
34. World Health Organization [sede Web]. 2017 [actualizado enero de 2017; acceso marzo de 2017]. Global Health Observatory data repository. Obesity (body mass index \geq 30), age-standardized (%). Global estimates. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.GLOBAL2480A?lang=en>.
35. Catalá Bauset M, Girbés Borrás J, Catalá Pascual MJ, Pedro Font T, Lluch Verdú I, Dolz Domingo A, Bataller Vicent A M. Epidemiología de la obesidad y sobrepeso en población adulta de la Comunitat Valenciana. En: Catalá Bauset M, Girbés Borrás J, directores. ESTUDIO VALENCIA (II): PREVALENCIA DE OBESIDAD, HIPERTENSIÓN ARTERIAL, DISLIPEMIA, TABAQUISMO Y RESISTENCIA A LA INSULINA. Plan de Diabetes de la Comunitat Valenciana 2006-2010. Valencia: Consellería de Sanitat; 2010. p. 17-60. Disponible en: <http://www.svmfyc.org/files/Grupos de Trabajo/Diabetes/Plan diabetes Conselleria 2006.pdf>.
36. Garaulet Aza M, Gómez Abellan P, López Mínguez J, Portillo Baqueadano M del P.

- Mecanismos etiopatogénicos de la obesidad. En: Bellido Guerrero D, García Almeida JM, López de la Torre M, Rubio Herrera MA, editores. Sobrepeso y Obesidad. Madrid: TRAMA Solutions; 2015. p. 83–109.
37. Gray SL, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability in the maintenance of metabolic homeostasis. *Nutr Rev.* 2007; 65(6 Pt 2): S7-S12.
38. Harwood HJ. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology.* 2012; 63(1): 57-75.
39. Reaven GR. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37(12): 1595-607.
40. Kwon YE, Ha JE, Paik DI, Jin BH, Bae KH. The relationship between periodontitis and metabolic syndrome among a Korean nationally representative sample of adults. *J Clin Periodontol.* 2011; 38(9): 781–6.
41. Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *J Dent Res.* 2009; 88(6): 503-18.
42. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285(19): 2486-97.
43. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International

- Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16): 1640-5.
44. Franssen R, Monajemi H, Stroes ES, Kastelein JJ. Obesity and Dyslipidemia. *Med Clin North Am*. 2011; 95(5): 893-902.
45. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, et al. Documento de consenso sobre el manejo de la dislipemia aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscl* 2017; 29: 86-91.
46. Di Filippo C, Verza M, Coppola L, Rossi F, D'Amico M, Marfella R. Insulin resistance and postprandial hyperglycemia the bad companions in natural history of diabetes: effects on health of vascular tree. *Curr Diabetes Rev*. 2007; 3(4): 268-73.
47. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem*. 2003; 278(46): 45777-84.
48. Lurbe Ferrer E. Síndrome metabólico en la infancia y adolescencia. En: Bellido Guerrero D, García Almeida JM, López de la Torre M, Rubio Herrera MA, editores. *Sobrepeso y Obesidad*. Madrid: TRAMA Solutions; 2015. p. 293–305.
49. Tejera Pérez C, Soto González A, García Almeida JM. Riesgo cardiometabólico del paciente obeso. Valoración y abordaje multifactorial. En: Bellido Guerrero D, García Almeida JM, López de la Torre M, Rubio Herrera MA, editores. *Sobrepeso y Obesidad*. Madrid: TRAMA Solutions; 2015. p. 203-24.
50. Marchetti E, Monaco A, Procaccini L, Mummolo S, Gatto R, Tetè S, et al. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2012; 9(1): 88.
51. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol*. 2005; 76(11 Suppl): 2075-84.
52. Gargallo Fernández MA. Diferentes tipos de dietas en el tratamiento de la obesidad. En: Bellido Guerrero D, García Almeida JM, López de la Torre M, Rubio Herrera MA, editores. *Sobrepeso y Obesidad*. Madrid: TRAMA Solutions; 2015. p. 371-88.

53. National Heart Lung and Blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998; 6(Suppl 2): 51S-209S.
54. Ballesteros Pomar MD, Vidal Casariego A. Dietas de ayuno modificado. En: Bellido Guerrero D, García Almeida JM, López de la Torre M, Rubio Herrera MA, editores. *Sobrepeso y Obesidad*. Madrid: TRAMA Solutions; 2015. p. 407–22.
55. Saris WH, Blair SN, Van Baak MA, Eaton SB, Davies PSW, Di Pietro L, et al. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st stock conference and consensus statement. *Obes Rev.* 2003; 4(2): 101–14.
56. Bellido Castañeda V, Bellido Guerrero D, Formiguera Sala X. Tratamiento farmacológico de la obesidad. En: Bellido Guerrero D, García Almeida JM, López de la Torre M, Rubio Herrera MA, editores. *Sobrepeso y Obesidad*. Madrid: TRAMA Solutions; 2015. p. 525–43.
57. Arterburn DE, Courcoulas AP. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. *BMJ.* 2014; 349: g3961.
58. Zugasti Murillo A, Bretón Lesmes I, Jiménez Millán AI. Tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida (I): tipos de técnicas, indicaciones, estudio preoperatorio. En: Bellido Guerrero D, García Almeida JM, López de la Torre M, Rubio Herrera MA, editores. *Sobrepeso y Obesidad*. Madrid: TRAMA Solutions; 2015. p. 561–80.
59. Escudero-Castaño N, Perea-García MA, Bascones-Martínez A. Revisión de la periodontitis crónica: Evolución y su aplicación clínica. *Av Periodon Implantol.* 2008; 20(1): 27-37.
60. Armitage GC. Development of a classification system for current nursing research. *Ann Periodontol* 1999; 4: 1-6.
61. Nascimento GG, Leite FR, Correa MB, Horta BL, Peres MA, Demarco FF. Relationship between periodontal disease and obesity: The role of life-course events. *Braz Dent J.* 2014; 25(2): 87–9.
62. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Lavery D, Dietrich T. Global

- epidemiology of dental caries and severe periodontitis - a comprehensive review. *J Clin Periodontol.* 2017; 44(Suppl 18): S94-S105.
63. Jepsen S, Blanco J, Buchalla W, Carvalho JC, Dietrich T, Dörfer C, et al. Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 2017; 44(Suppl 18): S85–S93.
64. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol.* 1999; 70(1): 13-29.
65. Sheiham A, Netuveli GS. Periodontal diseases in Europe. *Periodontol 2000.* 2002; 29: 104-21.
66. Bravo Pérez M, Almerich Silla JM, Ausina Márquez V, Avilés Gutiérrez P, Blanco González JM, Canorea Díaz E, et al. Encuesta de salud oral en España 2015. *RCOE* 2016; 21(Supl. 1): 8 - 48.
67. Carasol M, Llodra JC, Fernández-Meseguer A, Bravo M, García-Margallo MT, Calvo-Bonacho E, et al. Periodontal conditions among employed adults in Spain. *J Clin Periodontol.* 2016; 43(7): 548-56.
68. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000.* 1997; 14: 9-11.
69. Mira A, Simon-Soro A, Curtis MA. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. *J Clin Periodontol.* 2017; 44(Suppl 18): S23-S38.
70. Sanz M, Beighton D, Curtis MA, Cury JA, Dige I, Dommisch H, et al. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2017; 44(Suppl 18): S5-S11.
71. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in

- subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998; 25(2): 134-44.
72. Borrell LN, Papapanou PN. Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005; 32(Suppl 6): 132-58.
73. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000.* 2002; 28: 12-55.
74. Marsh PD, Zaura E. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *J Clin Periodontol.* 2017; 44(Suppl 18): S12-S22.
75. Offenbacher S. Periodontal Diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol.* 1996; 1(1): 821-78.
76. Mesa F, Liebana J, Galindo-Moreno P, O'Valle FJ. Oral pathogens, immunity, and periodontal diseases. *Curr Immunol Rev.* 2011; 7(1): 83–91.
77. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature.* 2007; 449(7164): 819-26.
78. Hajishengallis G. The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. *Mol Oral Microbiol.* 2014; 29(6): 248-57.
79. Aljehani YA. Risk factors of periodontal disease: Review of the literature. *Int J Dent.* 2014; 2014: 182513. doi: 10.1155/2014/182513.
80. Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JE, Segal NL, et al. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol.* 1991; 62(5): 293–9.
81. Babel N, Cherepnev G, Babel D, Tropmann A, Hammer M, Volk HD, et al. Analysis of tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-10, IL-6, and interferon-gamma gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2006; 77(12): 1978–83.
82. Nibali L, Di Iorio A, Tu YK, Vieira AR. Host genetics role in the pathogenesis of periodontal disease and caries. *J Clin Periodontol.* 2017; 44(Suppl 18): S52-S78.
83. Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on

- diabetes : systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol.* 2013; 84(4 Suppl): S135-52.
84. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Periodontol.* 2013; 84(4 Suppl): S113-34.
85. Oppermann RV, Weidlich P, Muszkopf ML. Periodontal disease and systemic complications. *Braz Oral Res.* 2012; 26(Suppl 1): 39-47.
86. Nibali L, Tatarakis N, Needleman I, Tu YK, D'Aiuto F, Rizzo M, et al. Association Between Metabolic Syndrome and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(3): 913-20.
87. Al-Ghamdi HS, Anil S. Serum antibody levels in smoker and non-smoker saudi subjects with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2007; 78(6): 1043-50.
88. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol.* 2001; 28(5): 377-88.
89. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol.* 1996; 67(10 Suppl): 1041-9.
90. Merchant AT, Pitiphat W, Ahmed B, Kawachi I, Joshipura K. A prospective study of social support, anger expression and risk of periodontitis in men. *J Am Dent Assoc.* 2003; 134(12): 1591-6.
91. Hujoel PP, Lingström P. Nutrition, dental caries and periodontal disease: a narrative review. *J Clin Periodontol.* 2017; 44(Suppl 18): S79-S84.
92. Zong G, Holtfreter B, Scott AE, Völzke H, Petersmann A, Dietrich T, et al. Serum vitamin B12 is inversely associated with periodontal progression and risk of tooth loss : a prospective cohort study. *J Clin Periodontol.* 2016; 43(1): 2-9.
93. Gurav AN. Periodontitis and insulin resistance: Casual or causal relationship? *Diabetes Metab J.* 2012; 36(6): 404-11.
94. Williams RC, Barnett AH, Claffey N, Davis M, Gadsby R, Kellett M, et al. The potential impact of periodontal disease on general health: a consensus view. *Curr Med Res*

- Opin. 2008; 24(6): 1635–43.
95. López NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res.* 2002; 81(1): 58-63.
96. Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol.* 2008; 79(6): 979-86.
97. Scannapieco F, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003; 8(1): 38-53.
98. Khader YS, Albashaireh ZS, Alomari MA. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. *J Periodontol.* 2004; 75(8): 1046-53.
99. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: A meta-analysis. *Am Heart J.* 2007; 154(5): 830–7.
100. Fisher MA, Taylor GW, West BT, McCarthy ET. Bidirectional relationship between chronic kidney and periodontal disease: a study using structural equation modeling. *Kidney Int.* 2011; 79(3): 347-55.
101. Michaud DS, Liu Y, Meyer M, Giovannucci E, Joshipura K. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008; 9(6): 550-8.
102. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012; 8(3): 196-203.
103. Pihlstrom BL. Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning. *Periodontol 2000.* 2001; 25: 37-58.
104. Ramfjord SP. Maintenance care and supportive periodontal therapy. Quintessence

- Int. 1993; 24(7): 465-71.
105. Fang H, Han M, Li QL, Cao CY, Xia R, Zhang ZH. Comparison of full-mouth disinfection and quadrant-wise scaling in the treatment of adult chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol Res.* 2016; 51(4): 417–30.
106. Zuza EP, Barroso EM, Fabricio M, Carrareto AL, Toledo BE, Pires JR. Lipid profile and high-sensitivity C-reactive protein levels in obese and non-obese subjects undergoing non-surgical periodontal therapy. *J Oral Sci.* 2016; 58(3): 423-30.
107. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1984; 11(1): 63-76.
108. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD. A Review of Longitudinal-Studies That Compared Periodontal Therapies. *J Periodontol.* 1993; 64(4): 243-53.
109. Figuero E, Nóbrega DF, García-Gargallo M, Tenuta LM, Herrera D, Carvalho JC. Mechanical and chemical plaque control in the simultaneous management of gingivitis and caries: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2017; 44(Suppl 18): S116-S134.
110. Perlstein MI, Bissada NF. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977; 43(5): 707–19.
111. Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M. Obesity and periodontitis. *N Engl J Med.* 1998; 339(7): 482-3.
112. Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *J Dent Res.* 2001; 80(7): 1631–6.
113. Wood N, Johnson RB, Streckfus CF. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Periodontol.* 2003; 30(4): 321-7.
114. Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawskit EA. Obesity and periodontal disease in young,

- middle-aged, and older adults. *J Periodontol.* 2003; 74(5): 610–5.
115. Dalla Vecchia CF, Susin C, Rösing CK, Oppermann RV, Albandar JM. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *J Periodontol.* 2005; 76(10): 1721-8.
116. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, et al. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: The Hisayama study. *J Periodontal Res.* 2005; 40(4): 346–53.
117. Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, Nagata H, Takeshita T, Nakayama K, et al. Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method. *J Periodontol.* 2005; 76(6): 923-8.
118. Torrungruang K, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Sutdhibhisal S, Nisapakultorn K, Vanichjakvong O, et al. Risk indicators of periodontal disease in older Thai adults. *J Periodontol.* 2005; 76(4): 558-65.
119. Reeves AF, Rees JM, Schiff M, Hujoel P. Total body weight and waist circumference associated with chronic periodontitis among adolescents in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006; 160(9): 894-9.
120. Linden G, Patterson C, Evans A, Kee F. Obesity and periodontitis in 60-70-year-old men. *J Clin Periodontol.* 2007; 34(6): 461-6.
121. Ylöstalo P, Suominen-Taipale L, Reunanen A, Knuuttila M. Association between body weight and periodontal infection. *J Clin Periodontol.* 2008; 35(4): 297–304.
122. Saito T, Yamaguchi N, Shimazaki Y, Hayashida H, Yonemoto K, Doi Y, et al. Serum levels of resistin and adiponectin in women with periodontitis: the Hisayama study. *J Dent Res.* 2008; 87(4): 319-22.
123. Ekuni D, Yamamoto T, Koyama R, Tsuneishi M, Naito K, Tobe K. Relationship between body mass index and periodontitis in young Japanese adults. *J Periodontal Res.* 2008; 43(4): 417–21.
124. Khader YS, Bawadi HA, Haroun TF, Alomari M, Tayyem RF. The association between

- periodontal disease and obesity among adults in Jordan. *J Clin Periodontol.* 2009; 36(1): 18–24.
125. Saxlin T, Suominen-Taipale L, Leiviskä J, Jula A, Knuuttila M, Ylöstalo P. Role of serum cytokines tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the association between body weight and periodontal infection. *J Clin Periodontol.* 2009; 36(2): 100-5.
126. Kongstad J, Hvidtfeldt U a, Grønbaek M, Stoltze K, Holmstrup P. The relationship between body mass index and periodontitis in the Copenhagen City Heart Study. *J Periodontol.* 2009; 80(8): 1246-53.
127. Han DH, Lim SY, Sun BC, Paek DM, Kim HD. Visceral fat area-defined obesity and periodontitis among Koreans. *J Clin Periodontol.* 2010; 37(2): 172–9.
128. Saxlin T, Ylöstalo P, Suominen-Taipale L, Aromaa A, Knuuttila M. Overweight and obesity weakly predict the development of periodontal infection. *J Clin Periodontol.* 2010; 37(12): 1059–67.
129. Saxlin T, Ylöstalo P, Suominen-Taipale L, Knuuttila M. Association between periodontal infection and obesity: Results of the Health 2000 Survey. *J Clin Periodontol.* 2011; 38(3): 236–42.
130. Morita I, Okamoto Y, Yoshii S, Nakagaki H, Mizuno K, Sheiham A, et al. Five-year incidence of periodontal disease is related to body mass index. *J Dent Res.* 2011; 90(2): 199-202.
131. Kim EJ, Jin BH, Bae KH. Periodontitis and obesity: a study of the Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol.* 2011; 82(4): 533-42.
132. Pataro AL, Costa FO, Cortelli SC, Cortelli JR, Abreu MH, Costa JE. Association between severity of body mass index and periodontal condition in women. *Clin Oral Investig.* 2012; 16(3): 727–34.
133. Jimenez M, Hu FB, Marino M, Li Y, Joshipura KJ. Prospective associations between measures of adiposity and periodontal disease. *Obesity (Silver Spring).* 2012; 20(8):

- 1718-25.
134. Gorman A, Kaye EK, Apovian C, Fung TT, Nunn M, Garcia RI. Overweight and obesity predict time to periodontal disease progression in men. *J Clin Periodontol.* 2012; 39(2): 107–14.
135. Gorman A, Kaye EK, Nunn M, Garcia RI. Changes in body weight and adiposity predict periodontitis progression in men. *J Dent Res.* 2012; 91(10): 921-6.
136. de Castilhos ED, Horta BL, Gigante DP, Demarco FF, Peres KG, Peres MA. Association between obesity and periodontal disease in young adults: A population-based birth cohort. *J Clin Periodontol.* 2012; 39(8): 717–24.
137. Buduneli N, Büyükoğlu B, İlgenli T, Buduneli E, Nalbantsoy A, Saraç F, et al. Is obesity a possible modifier of periodontal disease as a chronic inflammatory process? A case-control study. *J Periodontal Res.* 2014; 49(4): 465-71.
138. Ekuni D, Mizutani S, Kojima A, Tomofuji T, Irie K, Azuma T, et al. Relationship between increases in BMI and changes in periodontal status: A prospective cohort study. *J Clin Periodontol.* 2014; 41(8): 772–8.
139. Haffajee AD, Socransky SS. Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*. *J Clin Periodontol.* 2009; 36(2): 89-99.
140. Sarlati F, Akhondi N, Ettehad T, Neyestani T, Kamali Z. Relationship between obesity and periodontal status in a sample of young Iranian adults. *Int Dent J.* 2008; 58(1): 36-40.
141. Shimazaki Y, Egami Y, Matsubara T, Koike G, Akifusa S, Jingu S, et al. Relationship between obesity and physical fitness and periodontitis. *J Periodontol.* 2010; 81(8): 1124–31.
142. Borges-Yáñez SA, Irigoyen-Camacho ME, Maupomé G. Risk factors and prevalence of periodontitis in community-dwelling elders in Mexico. *J Clin Periodontol.* 2006; 33(3): 184-94.
143. Gursoy UK, Marakoglu I, Ersan S. Periodontal status and cytoplasmic enzyme

- activities in gingival crevicular fluid of type 2 diabetic and/or obese patients with chronic periodontitis. *J Int Acad Periodontol*. 2006; 8(1): 2–5.
144. Benguigui C, Bongard V, Ruidavets JB, Sixou M, Chamontin B, Ferrières J, et al. Evaluation of oral health related to body mass index. *Oral Dis*. 2012; 18(8): 748–55.
145. Lundin M, Yucel-Lindberg T, Dahllöf G, Marcus C, Modéer T. Correlation between TNFalpha in gingival crevicular fluid and body mass index in obese subjects. *Acta Odontol Scand*. 2004; 62(5): 273–7.
146. Merchant AT, Pitiphat W, Rimm EB, Joshipura K. Increased physical activity decreases periodontitis risk in men. *Eur J Epidemiol*. 2003; 18(9): 891–8.
147. Al-Zahrani MS, Borawski EA, Bissada NF. Periodontitis and three health-enhancing behaviors: maintaining normal weight, engaging in recommended level of exercise, and consuming a high-quality diet. *J Periodontol*. 2005; 76(8): 1362–6.
148. Saito T, Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2007; 43(1): 254–66.
149. Papageorgiou SN, Reichert C, Jäger A, Deschner J. Effect of overweight/obesity on response to periodontal treatment: Systematic review and a meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2015; 42(3): 247–61.
150. Nagpal R, Yamashiro Y, Izumi Y. The Two-Way Association of Periodontal Infection with Systemic Disorders: An Overview. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015:793898. doi: 10.1155/2015/793898.
151. Bansal T, Pandey A, D D, Asthana AK. C-Reactive Protein (CRP) and its Association with Periodontal Disease: A Brief Review. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(7): ZE21-4.
152. Gomes-Filho IS, Freitas Coelho JM, da Cruz SS, Passos JS, Teixeira de Freitas CO, Aragão Farias NS, et al. Chronic Periodontitis and C-Reactive Protein Levels. *J Periodontol*. 2011; 82(7): 969-78.
153. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2008; 35(4): 277–90.

154. Graziani F, Laurell L, Tonetti M, Gottlow J, Berglundh T. Periodontal wound healing following GTR therapy of dehiscence-type defects in the monkey: short-, medium- and long-term healing. *J Clin Periodontol*. 2005; 32(8): 905–14.
155. Hertle E, van Greevenbroek MM, Stehouwer CD. Complement C3: An emerging risk factor in cardiometabolic disease. *Diabetologia*. 2012; 55(4): 881-4.
156. Alper CA, Johnson AM, Birtch AG, Moore FD. Human C'3: evidence for the liver as the primary site of synthesis. *Science*. 1969; 163(3864): 286-8.
157. Fiorentino TV, Hribal ML, Andreozzi F, Perticone M, Sciacqua A, Perticone F, et al. Plasma complement C3 levels are associated with insulin secretion independently of adiposity measures in non-diabetic individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 25(5): 510-7.
158. Muscari A, Antonelli S, Bianchi G, Cavrini G, Dapporto S, Ligabue A, et al. Serum C3 is a stronger inflammatory marker of insulin resistance than C-reactive protein, leukocyte count, and erythrocyte sedimentation rate: comparison study in an elderly population. *Diabetes Care*. 2007; 30(9): 2362-8.
159. Wlazlo N, van Greevenbroek MM, Ferreira I, Feskens EJ, van der Kallen CJ, Schalkwijk CG, et al. Complement factor 3 is associated with insulin resistance and with incident type 2 diabetes over a 7-year follow-up period: The CODAM study. *Diabetes Care*. 2014; 37(7): 1900–9.
160. Maekawa T, Abe T, Hajishengallis E, Hosur KB, DeAngelis RA, Ricklin D, et al. Genetic and intervention studies implicating complement C3 as a major target for the treatment of periodontitis. *J Immunol*. 2014; 192(12): 6020-7.
161. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001; 285(19): 2481-5.
162. Lakkis D, Bissada NF, Saber A, Khaitan L, Palomo L, Narendran S, et al. Response to periodontal therapy in patients who had weight loss after bariatric surgery and

- obese counterparts: a pilot study. *J Periodontol.* 2012; 83(6): 684–9.
163. Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *J Periodontol.* 2010; 81(8): 1118–23.
164. Kanoriya D, Pradeep AR, Mallika A, Singhal S, Garg V. Correlation of crevicular fluid and serum levels of retinol-binding protein 4 and leptin in chronic periodontitis and obesity. *Clin Oral Investig.* 2016; [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s00784-016-2025-7.
165. Yamaguchi N, Kukita T, Li YJ, Martinez Argueta JG, Saito T, Hanazawa S, et al. Adiponectin inhibits osteoclast formation stimulated by lipopolysaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007; 49(1): 28-34.
166. Gerrits AJ, Gitz E, Koekman CA, Visseren FL, van Haeften TW, Akkerman JWN. Induction of insulin resistance by the adipokines resistin, leptin, plasminogen activator inhibitor-1 and retinol binding protein 4 in human megakaryocytes. *Haematologica.* 2012; 97(8): 1149-57.
167. Blaner WS. Retinol-binding protein: the serum transport protein for vitamin A. *Endocr Rev.* 1989; 10(3): 308–16.
168. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature.* 2005; 436(7049): 356-62.
169. Alkharfy K, Al-Daghri N, Vanhoutte P, Krishnaswamy S, Xu A. Serum retinol-binding protein 4 as a marker for cardiovascular disease in women. *PLoS One.* 2012; 7(10): e48612. doi: 10.1371/journal.pone.0048612.
170. Rocha M, Bañuls C, Bellod L, Rovira-Llopis S, Morillas C, Solá E, et al. Association of serum retinol binding protein 4 with atherogenic dyslipidemia in morbid obese patients. *PLoS One.* 2013; 8(11): e78670. doi:10.1371/journal.pone.0078670.
171. Kraus BJ, Sartoretto JL, Polak P, Hosooka T, Shiroto T, Eskurza I, et al. Novel role for

- retinol-binding protein 4 in the regulation of blood pressure. *FASEB J.* 2015; 29(8): 3133-40.
172. Balagopal P, Graham TE, Kahn BB, Altomare A, Funanage V, George D. Reduction of elevated serum retinol binding protein in obese children by lifestyle intervention: Association with subclinical inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(5): 1971-4.
173. Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med.* 2006; 354(24): 2552-63.
174. Qi Q, Yu Z, Ye X, Zhao F, Huang P, Hu FB, et al. Elevated retinol-binding protein 4 levels are associated with metabolic syndrome in Chinese people. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12): 4827-34.
175. Janke J, Engeli S, Boschmann M, Adams F, Böhnke J, Luft FC, et al. Retinol-binding protein 4 in human obesity. *Diabetes.* 2006; 55(10): 2805-10.
176. von Eynatten M, Lepper PM, Liu D, Lang K, Baumann M, Nawroth PP, et al. Retinol-binding protein 4 is associated with components of the metabolic syndrome, but not with insulin resistance, in men with type 2 diabetes or coronary artery disease. *Diabetologia.* 2007; 50(9): 1930-7.
177. Ulgen F, Herder C, Kühn MC, Willenberg HS, Schott M, Scherbaum WA, et al. Association of serum levels of retinol-binding protein 4 with male sex but not with insulin resistance in obese patients. *Arch Physiol Biochem.* 2010; 116(2): 57-62.
178. Deng W, Zhang Y, Zheng Y, Jiang Y, Wu Q, Liang Z, et al. Serum retinol-binding protein 4 levels are elevated but do not contribute to insulin resistance in newly diagnosed Chinese hypertensive patients. *Diabetol Metab Syndr.* 2014; 6(1): 72. doi: 10.1186/1758-5996-6-72. eCollection 2014.
179. Gupta S, Gudapati R, Gaurav K, Bhise M. Emerging risk factors for cardiovascular diseases: Indian context. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013; 17(5): 806-14.
180. Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc.*

2005; 80(2): 219-30.

181. Wållberg-Jonsson S, Cvetkovic JT, Sundqvist KG, Lefvert AK, Rantapää-Dahlqvist S. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002; 29(5): 875–82.
182. Lopez-Olivo MA, Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Villa-Manzano AI, Cota-Sanchez AR, Salazar-Paramo M, et al. Factors associated with hyperhomocysteinaemia in Mexican patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2006; 35(2): 112-6.
183. Bulum T, Duvnjak L. Insulin resistance in patients with type 1 diabetes: relationship with metabolic and inflammatory parameters. *Acta Clin Croat.* 2013; 52(1):43-51.
184. Vayá A, Rivera L, Hernández-Mijares A, de la Fuente M, Solá E, Romagnoli M, et al. Homocysteine levels in morbidly obese patients. Its association with waist circumference and insulin resistance. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2012; 52(1): 49–56.
185. Herman WA, Krzoska A, Łacka K, Bugaj R, Dorszewska J. [Evaluation of the relationships between plasma homocysteine level and selected low-grade inflammation indices according to the prevalence of metabolic syndrome in men]. [Article in Polish] *Pol Merkur Lekarski.* 2013; 34(204): 320-4.
186. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(3): 613–21.
187. Joseph R, Nath SG, Joseraj MG. Elevated plasma homocysteine levels in chronic periodontitis: a hospital-based case-control study. *J Periodontol.* 2011; 82(3): 439–44.
188. Bhardwaj S, Prabhuji ML, Karthikeyan BV. Effect of non-surgical periodontal therapy on plasma homocysteine levels in Indian population with chronic periodontitis: a pilot study. *J Clin Periodontol.* 2015; 42(3): 221–7.

189. McCarty MF. Increased homocyst(e)ine associated with smoking, chronic inflammation, and aging may reflect acute-phase induction of pyridoxal phosphatase activity. *Med Hypotheses*. 2000; 55(4): 289-93.
190. Chapple IL, Milward MR, Dietrich T. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *J Nutr*. 2007; 137(3): 657-64.
191. Han DH, Shin HS, Kim MS, Paek D, Kim HD. Group of serum inflammatory markers and periodontitis-metabolic syndrome coexistence in Koreans. *J Periodontol*. 2012; 83(5): 612-20.
192. D’Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res*. 2010; 89(11): 1241-6.
193. Ritchie CS, Kinane DF. Nutrition, inflammation, and periodontal disease. *Nutrition*. 2003; 19(5): 475-6.
194. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000*. 2007; 43: 160-232.
195. Tsai CC, Chen HS, Chen SL, Ho YP, Ho KY, Wu YM, et al. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *J Periodontal Res*. 2005; 40(5): 378-84.
196. Borges I, Moreira EA, Filho DW, de Oliveira TB, da Silva MB, Fröde TS. Proinflammatory and oxidative stress markers in patients with periodontal disease. *Mediators Inflamm*. 2007; 2007:45794. doi: 10.1155/2007/45794.
197. Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CM, Southerland JH, Paquette DW, Williams RC, et al. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J Periodontal Res*. 1999; 34(7): 346-52.
198. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003; 24(3): 278–301.
199. Katz J, Bhattacharyya I, Farkhondeh-Kish F, Perez FM, Caudle RM, Heft MW.

- Expression of the receptor of advanced glycation end products in gingival tissues of type 2 diabetes patients with chronic periodontal disease: a study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR. *J Clin Periodontol.* 2005; 32(1): 40–4.
200. Benguigui C, Bongard V, Ruidavets JB, Chamontin B, Sixou M, Ferrières J, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, and periodontitis: a cross-sectional study in a middle-aged French population. *J Clin Periodontol.* 2010; 37(7): 601-8.
201. Pérez CM, Muñoz F, Andriankaja OM, Ritchie CS, Martínez S, Vergara J, et al. Cross-sectional associations of impaired glucose metabolism measures with bleeding on probing and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2017; 44(2): 142-9.
202. Timonen P, Suominen-Taipale L, Jula A, Niskanen M, Knuuttila M, Ylöstalo P. Insulin sensitivity and periodontal infection in a non-diabetic, non-smoking adult population. *J Clin Periodontol.* 2011; 38(1): 17–24.
203. Lim SG, Han K, Kim HA, Pyo SW, Cho YS, Kim KS, et al. Association between insulin resistance and periodontitis in Korean adults. *J Clin Periodontol.* 2014; 41(2): 121–30.
204. Song IS, Han K, Park YM, Ji S, Jun SH, Ryu JJ, et al. Severe periodontitis is associated with insulin resistance in non-abdominal obese adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(11): 4251–9.
205. D’Aiuto F, Sabbah W, Netuveli G, Donos N, Hingorani AD, Deanfield J, et al. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(10): 3989–94.
206. Morita T, Yamazaki Y, Mita A, Takada K, Seto M, Nishinoue N, et al. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J Periodontol.* 2010; 81(4): 512–9.
207. Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. *J Dent Res.* 2007; 86(3): 271–5.
208. Kushiyaama M, Shimazaki Y, Yamashita Y. Relationship between metabolic

- syndrome and periodontal disease in Japanese adults. *J Periodontol.* 2009; 80(10): 1610–5.
209. Fukui N, Shimazaki Y, Shinagawa T, Yamashita Y. Periodontal status and metabolic syndrome in middle-aged Japanese. *J Periodontol.* 2012; 83(11): 1363–71.
210. Andriankaja OM, Sreenivasa S, Dunford R, DeNardin E. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Aust Dent J.* 2010; 55(3): 252–9.
211. Khader Y, Khassawneh B, Obeidat B, Hammad M, El-Salem K, Bawadi H, et al. Periodontal status of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome. *J Periodontol.* 2008; 79(11): 2048–53.
212. Li P, He L, Sha YQ, Luan QX. Relationship of metabolic syndrome to chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2009; 80(4): 541–9.
213. Morita T, Ogawa Y, Takada K, Nishinoue N, Sasaki Y, Motohashi M, et al. Association between periodontal disease and metabolic syndrome. *J Public Health Dent.* 2009; 69(4): 248–53.
214. Nesbitt MJ, Reynolds MA, Shiao H, Choe K, Simonsick EM, Ferrucci L. Association of periodontitis and metabolic syndrome in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Aging Clin Exp Res.* 2010; 22(3): 238-42.
215. Han DH, Lim SY, Sun BC, Paek D, Kim HD. The association of metabolic syndrome with periodontal disease is confounded by age and smoking in a Korean population: The Shiwha-Banwol environmental health study. *J Clin Periodontol.* 2010; 37(7): 609-16.
216. Furuta M, Liu A, Shinagawa T, Takeuchi K, Takeshita T, Shimazaki Y, et al. Tooth loss and metabolic syndrome in middle-aged Japanese adults. *J Clin Periodontol.* 2016; 43(6): 482–91.
217. Han DH, Lim S, Paek D, Kim HD. Periodontitis could be related factors on metabolic syndrome among Koreans: a case-control study. *J Clin Periodontol.* 2012; 39(1): 30–7.

218. Kobayashi Y, Niu K, Guan L, Momma H, Guo H, Cui Y, et al. Oral health behavior and metabolic syndrome and its components in adults. *J Dent Res*. 2012; 91(5): 479-84.
219. Li Y, Lu Z, Zhang X, Yu H, Kirkwood KL, Lopes-Virella MF, et al. Metabolic syndrome exacerbates inflammation and bone loss in periodontitis. *J Dent Res*. 2015; 94(2): 362–70.
220. Shrestha D, Choi YH, Zhang J, Hazlett LJ, Merchant AT. Relationship between serologic markers of periodontal bacteria and metabolic syndrome and its components. *J Periodontol*. 2015; 86(3): 418–30.
221. Tu YK, D’Aiuto F, Lin HJ, Chen YW, Chien KL. Relationship between metabolic syndrome and diagnoses of periodontal diseases among participants in a large Taiwanese cohort. *J Clin Periodontol*. 2013; 40(11): 994–1000.
222. Lee KS, Kim EK, Kim JW, Choi YH, Merchant AT, Song KB, et al. The relationship between metabolic conditions and prevalence of periodontal disease in rural Korean elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014; 58(1): 125-9.
223. Borges PK, Gimeno SG, Tomita NE, Ferreira SR. [Prevalence and characteristics associated with metabolic syndrome in Japanese-Brazilians with and without periodontal disease]. [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2007; 23(3): 657-68.
224. Timonen P, Niskanen M, Suominen-Taipale L, Jula A, Knuuttila M, Ylöstalo P. Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries. *J Dent Res*. 2010; 89(10): 1068-73.
225. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, et al. The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study. *J Dent Res*. 2004; 83(6): 485–90.
226. Nibali L, D’Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *J Clin Periodontol*. 2007; 34(11): 931–7.
227. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem*. 2005; 51(6):

- 931-8.
228. Adriaens PA, Adriaens LM. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontol 2000*. 2004; 36(21): 121–45.
229. Nascimento GG, Leite FR, Correa MB, Peres MA, Demarco FF. Does periodontal treatment have an effect on clinical and immunological parameters of periodontal disease in obese subjects? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2015; 20(4): 639–47.
230. Akram Z, Safii SH, Vaithilingam RD, Baharuddin NA, Javed F, Vohra F. Efficacy of non-surgical periodontal therapy in the management of chronic periodontitis among obese and non-obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2016; 20(5): 903–14.
231. Gerber FA, Sahrman P, Schmidlin OA, Heumann C, Beer JH, Schmidlin PR. Influence of obesity on the outcome of non-surgical periodontal therapy - a systematic review. *BMC Oral Health*. 2016; 16(1): 90. doi: 10.1186/s12903-016-0272-2.
232. Balli U, Dogan SB, Öngöz Dede F, Sertoglu E, Keles GC. The levels of visceral adipose tissue-derived serpin, omentin-1 and tumor necrosis factor- α in the gingival crevicular fluid of obese patients following periodontal therapy. *J Oral Sci*. 2016; 58(4): 465-73.
233. Gonçalves TE, Zimmermann GS, Figueiredo LC, Souza Mde C, da Cruz DF, Bastos MF, et al. Local and serum levels of adipokines in patients with obesity after periodontal therapy: one-year follow-up. *J Clin Periodontol*. 2015; 42(5): 431-9.
234. López NJ, Quintero A, Casanova PA, Ibieta CI, Baelum V, López R. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2012; 83(3): 267-78.
235. Pataro AL, Costa FO, Cortelli SC, Cortelli JR, Dupim Souza AC, Nogueira Guimarães Abreu MH, et al. Influence of obesity and bariatric surgery on the periodontal condition. *J Periodontol*. 2012; 83(3): 257-66.

236. Sales-Peres SH, de Moura-Grec PG, Yamashita JM, Torres EA, Dionísio TJ, Leite CV, et al. Periodontal status and pathogenic bacteria after gastric bypass: a cohort study. *J Clin Periodontol*. 2015; 42(6): 530–6.
237. Kondo K, Ishikado A, Morino K, Nishio Y, Ugi S, Kajiwara S, et al. A high-fiber, low-fat diet improves periodontal disease markers in high-risk subjects: a pilot study. *Nutr Res*. 2014; 34(6): 491-8.
238. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg*. 2004; 240(2): 236–42.
239. Cummings S, Pratt J. Metabolic and bariatric surgery: Nutrition and dental considerations. *J Am Dent Assoc*. 2015; 146(10): 767-72.
240. Netto BD, Moreira EA, Patiño JS, Benincá JP, Jordão AA, Fröde TS. Influence of Roux-en-Y gastric bypass surgery on vitamin C, myeloperoxidase, and oral clinical manifestations: a 2-year follow-up study. *Nutr Clin Pract*. 2012; 27(1): 114-21.
241. Lee JH, Shin MS, Kim EJ, Ahn YB, Kim HD. The association of dietary vitamin C intake with periodontitis among Korean adults: Results from KNHANES IV. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0177074. doi: 10.1371/journal.pone.0177074.
242. Al-Zahrani MS, Borawski EA, Bissada NF. Increased physical activity reduces prevalence of periodontitis. *J Dent*. 2005; 33(9): 703–10.
243. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40(Suppl 1): S11-S24.
244. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr*. 2005; 56(5): 303-7.
245. Schneider HJ, Glaesmer H, Klotsche J, Böhler S, Lehnert H, Zeiher AM, et al. Accuracy of anthropometric indicators of obesity to predict cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(2): 589-94.

246. Solá E, Jover A, López-Ruiz A, Jarabo M, Vayá A, Morillas C, et al. Parameters of inflammation in morbid obesity: lack of effect of moderate weight loss. *Obes Surg*. 2009; 19(5): 571-6.
247. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107(3): 499-511.
248. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28(7): 412-9.
249. Salvi GE, Lindhe J, Lang NP. Examen de los pacientes con enfermedades periodontales. En: Lindhe J, editor. *Periodontología clínica e implantología odontológica*. 5ª ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2009. p. 573-86.
250. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. 1975; 25(4): 229-35.
251. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy. II. correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*. 1964; 22: 121-35.
252. Greene JC, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc*. 1964; 68: 7-13.
253. Wolf HF, Rateitschak-Plüs EM, Rateitschak KH. *Atlas de periodoncia*. 3ª ed. Barcelona: Masson; 2005. p. 168-71.
254. Tonetti MS, Claffey N. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research: Group C Consensus report of the 5th European workshop in periodontology. *J Clin Periodontol*. 2005; 32(Suppl 6): 210-3.
255. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions

- for population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol.* 2012; 83(12): 1449-54.
256. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998; 15(7): 539-53.
257. Añez R, Morillo J, Rojas M, Torres Y, Apruzzese V, Martínez MS, et al. Punto de corte de homeostasis model assessment (HOMA-IR) para determinar insulinoresistencia en individuos adultos del municipio Maracaibo-Estado Zulia, Venezuela. *Avan Biomed.* 2015; 4(1): 9-18.
258. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2013; 62(1): 59–94.
259. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(4): 801-9.
260. Zadik Y, Bechor R, Galor S, Levin L. Periodontal disease might be associated even with impaired fasting glucose. *Br Dent J.* 2010; 208(10): E20. doi: 10.1038/sj.bdj.2010.291.
261. Losche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2000; 27(8): 537–41.
262. Katz J, Flugelman MY, Goldberg A, Heft M. Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Periodontol.* 2002; 73(5): 494–500.
263. Noack B, Jachmann I, Roscher S, Sieber L, Kopprasch S, Lück C, et al. Metabolic diseases and their possible link to risk indicators of periodontitis. *J Periodontol.* 2000; 71(6): 898–903.
264. D’Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res.*

- 2005; 84(3): 269-73.
265. Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol.* 2000; 71(8): 1375–84.
266. Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkuna-Rautiainen T, Sundvall J, Vesanen M, Mattila K, et al. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *J Lipid Res.* 2004; 45(1): 139–47.
267. Demmer RT, Squillaro A, Papapanou PN, Rosenbaum M, Friedewald WT, Jacobs DR, et al. Periodontal infection, systemic inflammation, and insulin resistance: results from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Diabetes Care.* 2012; 35(11): 2235-42.
268. Timonen P, Saxlin T, Knuutila M, Suominen AL, Jula A, Tervonen T, et al. Role of insulin sensitivity and beta cell function in the development of periodontal disease in adults without diabetes. *J Clin Periodontol.* 2013; 40(12): 1079–86.
269. Islam SK, Seo M, Lee YS, Moon SS. Association of periodontitis with insulin resistance, β -cell function, and impaired fasting glucose before onset of diabetes. *Endocr J.* 2015; 62(11): 981-9.
270. Porwal S, Tewari S, Sharma RK, Singhal SR, Narula SC. Periodontal status and high-sensitivity C-reactive protein levels in polycystic ovary syndrome with and without medical treatment. *J Periodontol.* 2014; 85(10): 1380–9.
271. Bistrian B. Systemic response to inflammation. *Nutr Rev.* 2007; 65(12 Pt 2): S170-2.
272. Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA. Inflammatory biomarkers: the link between obesity and associated pathologies. *Nutr Hosp.* 2007; 22(5): 511-27.
273. Young MC, Youn BS, Lee H, Lee N, Min SS, Soo HK, et al. Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29(11): 2457–61.

274. Zimmermann GS, Bastos MF, Gonçalves TE, Chambrone L, Duarte PM. Local and circulating levels of adipocytokines in obese and normal weight individuals with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2013; 84(5): 624-33.
275. Pradeep AR, Priyanka N, Prasad M, Kalra N, Kumari M. Association of progranulin and high sensitivity CRP concentrations in gingival crevicular fluid and serum in chronic periodontitis subjects with and without obesity. *Dis Markers.* 2012; 33(4): 207-13.
276. Pradeep AR, Kumari M, Kalra N, Priyanka N. Correlation of MCP-4 and high-sensitivity C-reactive protein as a marker of inflammation in obesity and chronic periodontitis. *Cytokine.* 2013; 61(3): 772-7.
277. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship. *J Periodontol.* 2003; 74(1): 97-102.
278. Sahingur SE, Sharma A, Genco RJ, De Nardin E. Association of increased levels of fibrinogen and the -455G/A fibrinogen gene polymorphism with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2003; 74(3): 329-37.
279. Chandy S, Joseph K, Sankaranarayanan A, Issac A, Babu G, Wilson B, et al. Evaluation of c-reactive protein and fibrinogen in patients with chronic and aggressive periodontitis: A clinico-biochemical study. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(3): ZC41-ZC45.
280. Bray GA. Obesity is a chronic, relapsing neurochemical disease. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28(1): 34-8.
281. Ross R, Aru J, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; 282(3): E657-63.
282. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(11): 2792-800.
283. Victor VM, Rocha M, Bañuls C, Alvarez A, de Pablo C, Sanchez-Serrano M, et al. Induction of oxidative stress and human leukocyte/endothelial cell interactions in

- polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(10): 3115-22.
284. Jia J, Bai J, Liu Y, Yin J, Yang P, Yu S, et al. Association between retinol-binding protein 4 and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Endocr J.* 2014; 61(10): 995-1002.
285. Eberhard J, Jervøe-Storm PM, Needleman I, Worthington H, Jepsen S. Full-mouth treatment concepts for chronic periodontitis: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2008; 35(7): 591-604.
286. Matesanz-Pérez P, García-Gargallo M, Figuero E, Bascones-Martínez A, Sanz M, Herrera D. A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2013; 40(3): 227–41.
287. Vidal F, Figueredo CM, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J Periodontol.* 2009; 80(5): 786-91.
288. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011; 11(2): 85-97.
289. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, et al. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *J Periodontol.* 2009; 80(2): 190-201.
290. D’Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res.* 2004; 83(2): 156–60.
291. Pina T, Genre F, Lopez-Mejias R, Armesto S, Ubilla B, Mijares V, et al. Anti-TNF-alpha therapy reduces retinol-binding protein 4 serum levels in non-diabetic

- patients with psoriasis: a 6-month prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30(1): 92-5.
292. Nishimura F, Murayama Y. Periodontal inflammation and insulin resistance--lessons from obesity. *J Dent Res*. 2001; 80(8): 1690-4.
293. Fentoğlu O, Sözen T, Oz SG, Kale B, Sönmez Y, Tonguç MO, et al. Short-term effects of periodontal therapy as an adjunct to anti-lipemic treatment. *Oral Dis*. 2010; 16(7): 648-54.
294. Lösche W, Marshal GJ, Krause S, Kocher T, Kinane DF. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and plasma lipids in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2005; 32(6): 640-4.
295. Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, Persson L, Pockley AG, Pussinen PJ, et al. Periodontal treatment influences risk markers for atherosclerosis in patients with severe periodontitis. *Atherosclerosis*. 2009; 206(2): 518-22.
296. Saris WH. Very-low-calorie diets and sustained weight loss. *Obes Res*. 2001; 9(Suppl 4): 295S-301S.
297. Park HS, Nam HS, Seo HS, Hwang SJ. Change of periodontal inflammatory indicators through a 4-week weight control intervention including caloric restriction and exercise training in young Koreans: a pilot study. *BMC Oral Health*. 2015; 15(1): 109. doi: 10.1186/s12903-015-0094-7.
298. González OA, Tobia C, Ebersole JL. Caloric Restriction and Chronic Inflammatory Diseases. *Oral dis*. 2012; 18(1): 16-31.
299. Hermsdorff HH, Zulet MÁ, Abete I, Martínez JA. Discriminated benefits of a Mediterranean dietary pattern within a hypocaloric diet program on plasma RBP4 concentrations and other inflammatory markers in obese subjects. *Endocrine*. 2009; 36(3): 445-51.
300. Forsythe LK, Wallace JM, Livingstone MB. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutr Res Rev*. 2008; 21(2): 117-33.

301. Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148(5): 535–42.
302. Hernández-Mijares A, Bañuls C, Bellod L, Jover A, Solá E, Morillas C, et al. Effect of weight loss on C3 and C4 components of complement in obese patients. *Eur J Clin Invest.* 2012; 42(5): 503-9.
303. Gómez-Abril SÁ, Morillas-Ariño C, Ponce-Marco JL, Torres-Sánchez T, Delgado-Gomis F, Hernández-Mijares A, et al. Short- and Long-Term Effects of Weight Loss on the Complement Component C3 After Laparoscopic Gastric Bypass in Obese Patients. *Obes Surg.* 2016; 26(11): 2756-63.
304. Engström G, Hedblad B, Eriksson KF, Janzon L, Lindgärde F. Complement C3 is a risk factor for the development of diabetes: a population-based cohort study. *Diabetes.* 2005; 54(2): 570-5.
305. Muscari A, Massarelli G, Bastagli L, Poggiopollini G, Tomassetti V, Drago G, et al. Relationship of serum C3 to fasting insulin, risk factors and previous ischaemic events in middle-aged men. *Eur Heart J.* 2000; 21(13): 1081–90.
306. Engström G, Hedblad B, Berglund G, Janzon L, Lindgärde F. Plasma levels of complement C3 is associated with development of hypertension: a longitudinal cohort study. *J Hum Hypertens.* 2007; 21(4): 276-82.
307. Haider DG, Schindler K, Prager G, Bohdjalian A, Luger A, Wolzt M, et al. Serum retinol-binding protein 4 is reduced after weight loss in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(3): 1168–71.
308. Hrishi TS, Kundapur PP, Naha A, Thomas BS, Kamath S, Bhat GS. Effect of adjunctive use of green tea dentifrice in periodontitis patients – A Randomized Controlled Pilot Study. *Int J Dent Hyg.* 2016; 14(3): 178–83.
309. Rosenberg DR, Andrade CX, Chaparro AP, Inostroza CM, Ramirez V, Violant D, et al. Short-Term effects of 2% atorvastatin dentifrice as an adjunct to periodontal

- therapy: A randomized double-masked clinical trial. *J Periodontol.* 2015; 86(5): 623–30.
310. Mishra A, Amalakara J, Avula H, Reddy K. Effect of diclofenac mouthwash on postoperative pain after periodontal surgery. *J Clin Diagnostic Res.* 2017; 11(4): ZC24-ZC26.
311. Morel O, Luca F, Grunebaum L, Jesel L, Meyer N, Desprez D, et al. Short-term very low-calorie diet in obese females improves the haemostatic balance through the reduction of leptin levels, PAI-1 concentrations and a diminished release of platelet and leukocyte-derived microparticles. *Int J Obes.* 2011; 35(12): 1479–86.
312. Shoji T, Nishizawa Y, Koyama H, Hagiwara S, Aratani H, Sasao K, et al. High-density-lipoprotein metabolism during a very-low-calorie diet. *Am J Clin Nutr.* 1992; 56(1 Suppl): 297S–298S.
313. Solá E, Vayá A, Contreras T, Falcó C, Corella D, Hernández A, et al. Effect of a hypocaloric diet on lipids and rheological profile in subjects with severe and morbid obesity. A follow-up study. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2004; 30(3-4): 419-22.
314. Taşdemir Z, Özsanı Taşdemir F, Koçyiğit İ, Yazıcı C, Gürgan CA. The clinical and systemic effects of periodontal treatment in diabetic and non-diabetic obese patients. *J Oral Sci.* 2016; 58(4): 523-31.
315. Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *J Clin Periodontol.* 2009; 36(6): 458–67.

10. ANEXOS

Anexo 10.1

Certificado del CEIC



Departament de Salut
València - Doctor Peset

A/A.: Mayte Martínez Herrera
Servicio de Odontología

D^a Pilar Codoñer Franch, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.

CERTIFICA:

Que este comité en su reunión celebrada el día 26 de marzo de 2014 ha evaluado y solicita aclaraciones del estudio titulado: Estudio periodontal en pacientes obesos con y sin alteraciones metabólicas asociadas.

Proyecto de investigación. Tesis doctoral
Código Ceic: 36/14

Se solicitan aclaraciones:

Aclarar la memoria económica

Escrito a Gerencia solicitando la autorización para la realización del estudio ya que la IP no trabaja en este Hospital.

Valencia 3 de abril de 2014



Fdo.: Pilar Codoñer Franch
Secretaria Ceic Hospital Universitario Dr. Peset

CS 5/1

Anexo 10.2

Hoja de información al paciente

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

La siguiente información describe el proyecto de investigación: **Estudio periodontal en pacientes con y sin alteraciones metabólicas**, y su papel como participante del mismo.

Por favor, lea atentamente esta hoja y no dude en preguntar al doctor cualquier duda que pueda tener acerca de la información que le presentamos a continuación.

¿Cómo surge este proyecto?

Este estudio surge con la idea de ver si existe relación entre el estado inflamatorio sistémico y la enfermedad de las encías (enfermedad periodontal) comparando entre pacientes con y sin alteraciones metabólicas, para determinar, en caso de que exista relación, estrategias saludables con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes que tienen su metabolismo alterado.

¿Cuál es su objetivo?

El objetivo del estudio es comparar el estado periodontal de pacientes con metabolismo alterado frente a pacientes sin alteraciones metabólicas, para ver si los pacientes afectados metabólicamente presentan peor estado de las encías.

Igualmente, se pretende observar si surgen cambios tanto a nivel general como a nivel bucal tras someter a los pacientes que tienen enfermedad de las encías en un tratamiento de higiene bucal.

Mediante esta actuación se pretende evitar complicaciones asociadas a la enfermedad metabólica de base, así como una pérdida precoz de los dientes.

¿En qué consiste?

El participante se someterá a una serie de exploraciones clínicas habituales:

- Se le realizarán una serie de preguntas sobre antecedentes médicos y dentales.
- Se le tomarán mediciones antropométricas (peso, altura, perímetro abdominal)
- Se le tomará la tensión arterial.
- Se le realizará un cuestionario sobre hábitos.
- Se le realizará un estudio periodontal.
- Se le realizará un análisis de sangre.

También, se le realizará un **tratamiento periodontal (higiene bucal)**.

Participación voluntaria

Su participación en este estudio es voluntaria. Usted puede rechazar participar en el mismo o retirarse de él en cualquier momento sin estar obligado a justificar ni explicar su decisión. Ni rechazar ni aceptar su participación en este estudio influirá de manera alguna en la atención médica que recibe habitualmente.

Debe conocer que su papel en el estudio es ser partícipe de una revisión de las encías, además del de hacerse una analítica para poder valorar los factores inflamatorios que nos conciernen.

Y, en el caso que presente enfermedad periodontal, será tratado para mejorar su salud bucodental.

Confidencialidad

Sus datos personales y de contacto, permanecerán anónimos y serán confidenciales, por lo que todo el material escrito, impreso y electrónico será codificado y sólo conocido por el grupo investigador, según lo previsto en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de "Protección de Datos de Carácter Personal".

¿A quién contactar en caso de necesitar más información?

El equipo investigador responsable de llevar adelante este proyecto podrá responderle todas sus preguntas sobre su papel como participante en el estudio y sobre otros aspectos relacionados con el mismo. Si surge cualquier duda o información adicional que pueda requerir puede ponerse en contacto con la Dra. Mayte Martínez Herrera al teléfono de la Unidad de Estomatología: 96- 162 23 92, en el horario de mañanas.

Muchas gracias por su tiempo y colaboración.

Anexo 10.3

Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio:

“Estudio periodontal en pacientes con y sin alteraciones metabólicas”

D./Dña,con D.N.I.:..... (nombre y apellidos del paciente), declara que:

- ✓ He recibido la hoja de información que se me ha entregado.
- ✓ He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- ✓ He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- ✓ He recibido suficiente información sobre el estudio
- ✓ Comprendo que la participación es voluntaria
- ✓ Comprendo que puedo retirarme del estudio: cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

De igual modo, declaro haber sido informado de las medidas que serán adoptadas para garantizar la confidencialidad y disociación de cuanta información sobre mi persona pudiera recogerse durante el desarrollo del estudio, así como de la posibilidad de ejercitar mis derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición a través de una petición formal realizada ante el responsable del estudio.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

(Firma del participante)

Fecha __ / __ / __

(Firma del investigador)

Fecha __ / __ / __

Anexo 10.4

Ficha del paciente

FICHA DEL PACIENTE

Fecha:

Nombre:

Grupo:

Núm. Hª:

Datos generales:

Edad:

Fecha de nacimiento:

Sexo:

Número de teléfono:

Formación académica:

Ocupación:

Antecedentes médicos:Enfermedades:

- ✘ Diabetes mellitus
- Hipertensión
- Enfermedad cardiaca
- Enfermedad hepática
- Enfermedad musculoesquelética (artritis)
- Disfunción pulmonar y Sdme. Apnea sueño
- Cáncer
- Otras.....

Intervenciones quirúrgicas _____

Alergias _____

Medicación actual:

Nombre

Dosis

Pauta

Tiempo

Historia dental

Tratamiento periodontal anterior:

Última visita al dentista:

Causa de pérdida de los dientes:

EXPLORACIONES CLÍNICAS

Parámetros antropométricos

	Peso (Kg)	Talla (m)	CC (cm)	Cadera (cm)	IMC (Kg/m ²)	ICT (cm/cm)	ICC (cm/cm)
1º							
2º							

Pérdida de peso : _____ %

[(peso inicial- peso después de dieta)/ peso inicial] X 100

Tensión arterial

	TAS (mmHg)		TAD (mmHg)	
1º				
2º				

HTA= TAS ≥ 130 mmHg
TAD ≥ 85 mmHg

Resistencia a la insulina

HOMA-IR= (insulina x glucosa/405)

1º=

2º=

HOMA > 3= Resistencia insulínica

Parámetros bioquímicos

	Basal	3 meses	Valores estándar
Glucosa (mg/dL)			70-100
Insulina (µUI/mL)			2,0-14,0
A1c (%)			4,0-6,0
CT (mg/dL)			80-200
c-HDL (mg/dL)			M > 50/ H > 40
c-LDL (mg/dL)			40-150
TG (mg/dL)			30-150
PCRus (mg/L)			0,00-1,69
Fibrinógeno (mg/dL)			200-500
C3 (mg/dL)			90-180
Homocisteína (µmol/L)			5,0-15,0
RBP4 (mg/dL)			3,0-9,0
TNFα (pg/mL)			-----
IL-6 (pg/mL)			-----

SMet

Nº comp:

(SI/NO):

Dislipidemia aterogénica

(SI/NO):

HÁBITOS

Hábito tabáquico

- ¿Fuma?:
 1. Fumador
 2. NO fumador
 3. Ex fumador(¿Cuántos años que dejo?)
- Cantidad diaria:
 1. 0 cigarrillo/día
 2. 1-10 cigarrillos/día
 3. 10-20 cigarrillos/día
 4. 20-40 cigarrillos/día
 5. + 40 cigarrillos/día
- Tipo:
 1. Cigarrillos
 2. Otros (puros, pipa)
- Duración ¿Desde cuándo?
 1. < 1 año
 2. Entre 1-5 años
 3. > 5 años.

Hábito de higiene oral

- Frecuencia de cepillado:
 1. Nunca
 2. < 1 vez/día
 3. 1 vez/día
 4. 2 veces/día
 5. 3 o más veces/día
- Utilización de complementos de higiene (colutorios, seda dental, cepillos interproximales):
 1. SI
 2. NO

Hábito dietético

- Número de comidas al día:
 1. < 5 comidas
 2. 5 comidas
 3. > 5 comidas

Actividad física

1. Sí
 2. No
- Tipo:
 - Frecuencia semanal:
 1. < 1 vez/semana
 2. 1 vez/semana
 3. > 1 vez/semana

Anexo 10.5

Parámetros bioquímicos

PARÁMETROS ANALÍTICOS RECOGIDOS		
	RANGO DE NORMALIDAD	UNIDAD
Glucosa	70-100	mg/dL
Insulina	2,0-14,0	μUI/mL
Hb. Glicosilada (A1c)	4,0-6,0	%
Colesterol total	80-200	mg/dL
c-HDL	Mujeres > 50	mg/dL
	Hombres > 40	
c-LDL	40-150	mg/dL
Triglicéridos	30-150	mg/dL
PCRus	0,00-1,69	mg/L
Fibrinógeno	200-500	mg/dL
C3	90-180	mg/dL
Homocisteína	5,0-15,0	μmol/L
Proteína fijadora de retinol-4 (RBP4)	3,0-9,0	mg/dL
TNFα	----	pg/mL
IL-6	----	pg/mL

Anexo 10.6

Dieta hipocalórica

DIETA HIPOCALÓRICA

(1223,3 Kcal. 20,4% proteínas, 29,6 % lípidos, 50% hidratos de carbono)

DESAYUNO

1. Leche descremada (200 cc) y 4 ó 5 galletas María.
2. Leche descremada (200 cc) y cereales para desayuno NO azucarados
3. Leche descremada (200 cc) y Biscottes (2 unidades)

MEDIA MAÑANA

1. Zumo de frutas (150 cc) ó Pieza de fruta (200 gr)
2. Leche descremada (150 cc)
3. Yogurt desnatado y pieza de fruta (150 gr)

COMIDAS

1. Hervido: 150 gr judías, 50 gr patata, 50 gr cebolla
Filete de ternera a la plancha (100 gr) con ensalada
2. Espárragos a la plancha (200 gr)
Salmonetes (100 gr)
3. Arroz (40 gr) con verduras variadas
4. Menestra de verduras: 100 gr alcachofa, 75 gr judías, 40 gr guisantes, 30 gr zanahoria.
Muslo de pollo a la plancha (100 gr) con ensalada
5. Berenjenas al horno (200 gr)
Lenguado (100 gr) con limón
6. Espaguetis (50 gr) con ternera magra picada (60 gr), tomate (50 gr)
7. Crema de champiñones* (100 gr)
Merluza a la plancha (100 gr) con judías verdes
8. Lentejas guisadas (40 gr) con zanahoria y cebolla
Pechuga de pavo (100 gr) con ensalada
9. Acelgas (150 gr) con patatas (50 gr)
Pescadilla (100 gr) con ensalada de tomate, lechuga y/o cebolla.
10. Espinacas con bechamel** (200 gr)
Filete de ternera (100 gr) con ensalada.

MERIENDA: Elegir una de las opciones de la Media mañana, procurando NO repetir.

CENA

1. Consomé desgrasado
Tortilla (1 huevo) de champiñones
2. Ensalada variada: lechuga, tomate, cebolla, zanahoria
Pechuga de pollo a la plancha (100 gr)
3. Crema de calabacín* (100 gr)
Sardinas a la plancha
4. Tomates al horno (200 gr)
Tortilla (1 huevo) de jamón York (20 gr)
5. Verdura a la plancha: espárragos, alcachofas, champiñones, berenjena...
Filete de pavo (100 gr)
6. Puré de patata (75 gr)
Filete de bacalao (100 gr) con ensalada de tomate
7. Hervido: 150 gr judías, 50 gr patata, 50 gr cebolla
Filete de ternera a la plancha (100 gr)
8. Ensalada variada: lechuga, tomate, cebolla, zanahoria
Tortilla (1 huevo) de espárragos.
9. Sopa de fideos (30 gr)
Muslo de pollo (100 gr) con ensalada
10. Ensalada de arroz (30 gr) con 100 gr tomate, 30 gr guisantes, 30 gr zanahoria, 4-5 aceitunas rellenas.

Tanto en la Comida como en la Cena:

Acompañar con 100-150 gr de fruta como postre.

Consumir 25 gr de pan (preferiblemente integral)

Utilizar 25 gr de aceite para preparar y aliñar los alimentos

*En las cremas se puede añadir 10 gr de nata o un queso desnatado

**Para hacer la bechamel: 50 cc de leche desnatada, 20 gr de harina, 5 gr de mantequilla.

OBSERVACIONES:

La carne y el pescado pueden ir acompañados de una guarnición vegetal: ensalada (evitar maíz, guisantes, atún en aceite), verdura plancha, verdura hervida.

Las tortillas se pueden hacer con DOS claras y UNA yema.

Anexo 10.7

Artículos JCR

Journal section: Medically compromised patients in Dentistry
 Publication Types: Review

doi:10.4317/medoral.21786
<http://dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.21786>

Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials

Mayte Martínez-Herrera ¹, Javier Silvestre-Rangil ², Francisco-Javier Silvestre ^{3,4}

¹ Dentist. Grant fellow (VALI+d) of the Regional Ministry Education of Valencian Community. Special Patients Unit, Department of Stomatology, University of Valencia, Valencia, Spain

² DDS, PhD. Associate Professor, Special Patients Unit, Department of Stomatology, University of Valencia, Valencia, Spain

³ DDS, PhD. Assistant Professor, Special Patients Unit, Department of Stomatology, University of Valencia, Valencia, Spain

⁴ MD. Service of Stomatology, University Hospital Doctor Peset, Av. Gaspar Aguilar 90, 46017 Valencia, Spain

Correspondence:

*Clínica Odontológica Universitaria
 Unidad de Odontología en Pacientes Especiales
 Gascó Oliag I, 46021 -Valencia, Spain
francisco.silvestre@uv.es*

Martinez-Herrera M, Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ. Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 Nov 1;22 (6):e708-15.
<http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v22i6/medoralv22i6p708.pdf>

Received: 15/12/2016
 Accepted: 21/06/2017

Article Number: 21786 <http://www.medicinaoral.com/>
 © Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - pISSN 1698-4447 - eISSN: 1698-6946
 eMail: medicina@medicinaoral.com
Indexed in:
 Science Citation Index Expanded
 Journal Citation Reports
 Index Medicus, MEDLINE, PubMed
 Scopus, Embase and Emcare
 Índice Médico Español

Abstract

Background: Obesity is a very prevalent chronic disease worldwide and has been suggested to increase susceptibility of periodontitis. The aim of this paper was to provide a systematic review of the association between obesity and periodontal disease, and to determine the possible mechanisms underlying in this relationship.

Material and Methods: A literature search was carried out in the databases PubMed-Medline and Embase. Controlled clinical trials and observational studies identifying periodontal and body composition parameters were selected. Each article was subjected to data extraction and quality assessment.

Results: A total of 284 articles were identified, of which 64 were preselected and 28 were finally included in the review. All the studies described an association between obesity and periodontal disease, except two articles that reported no such association. Obesity is characterized by a chronic subclinical inflammation that could exacerbate other chronic inflammatory disorders like as periodontitis.

Conclusions: The association between obesity and periodontitis was consistent with a compelling pattern of increased risk of periodontitis in overweight or obese individuals. Although the underlying pathophysiological mechanism remains unclear, it has been pointed out that the development of insulin resistance as a consequence of a chronic inflammatory state and oxidative stress could be implicated in the association between obesity and periodontitis. Further prospective longitudinal studies are needed to define the magnitude of this association and to elucidate the causal biological mechanisms.

Key words: Periodontal disease, periodontitis, periodontal infection, obesity, abdominal obesity.

Introduction

Obesity has been described as one of the most neglected public health problems, affecting both developed and developing countries (1). The prevalence of obesity has increased substantially in the last few decades (2,3). In

2014, the World Health Organization (WHO) estimated that around 600 million obese adults worldwide were obese (4), and a further increase is expected in the future due to increased consumption of high-calorie diets and a sedentary lifestyle.

Obesity is usually defined as body mass index (BMI = kg/m^2). Specifically, overweight is defined as a BMI between 25.0-29.9 kg/m^2 and obesity is defined as a BMI of $\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$ (1-3). The exception is found in Asian regions, where overweight is defined as BMI $\geq 23 \text{ kg/m}^2$, since in this setting obesity-related complications have been observed at comparatively lower BMI values (4). BMI is an indicator of total adiposity, but does not assess body mass distribution, so other parameters such as waist circumference (WC) or waist/hip ratio (WHR) are usually used (4). WC $\geq 102 \text{ cm}$ in males and $\geq 88 \text{ cm}$ in females, and WHR > 0.90 in males and > 0.85 in females indicate abdominal obesity associated to an increased risk of morbidity (1-3). These anthropometric determinations show a close correlation to the amount of visceral adipose tissue, which has been shown to be metabolically more active and secretes larger amounts of cytokines and hormones compared to subcutaneous adipose tissue (1-3).

Obesity is a chronic metabolic disease that predisposes to a variety of comorbidities including arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, atherosclerosis and cardiovascular diseases (3). Furthermore, obesity has been suggested to be a risk factor for periodontitis (1-3).

Periodontal disease is an infectious and inflammatory disorder of tooth-supporting structures resulting from the interaction between pathogenic bacteria and the host immune response (1). Activation of the host immune system, primarily for protective purposes, eventually leads to destruction of tissues through the synthesis and release of cytokines, proinflammatory mediators and metalloproteinases (5).

Periodontitis is among the 10 most prevalent chronic diseases affecting the world's population (6). In recent years, research has focused on the relationship between periodontitis and systemic disorders such as diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, cardiovascular diseases and obesity. The association between obesity and periodontitis is one of the most recent fields of research in periodontal medicine and the possible underlying biological mechanisms remain unclear. However, adipose tissue releases proinflammatory cytokines and hormones globally referred to as adipocytokines, which induce inflammatory processes and oxidative stress disorders, generating a similar pathophysiology between the both diseases (2,3).

This association was first reported in animals in 1977 by Perlstein and Bissada, and in humans in 1998 by Saito *et al.* Since then, the hypothesis that obesity is a risk factor for periodontitis has been evidenced by several epidemiological studies (7-29).

Therefore, the aim of the present study was to offer a systematic review of the evidence on the association between obesity and periodontal disease, and of the possible mechanisms involved in this relationship. The

following questions were raised in this regard: Do obese subjects have more periodontal disease? Is periodontal disease more aggressive in such population? What biological mechanisms are involved in the association between obesity and periodontal disease?

Material and Methods

In the present study the PubMed and Embase databases were used for the collection of articles. We performed a first exploratory search through PubMed in the Medline database, using the following key words in different combinations: periodontal diseases OR periodontitis OR periodontal infection AND obesity OR abdominal obesity. The filters used in this first search were publications in English and studies conducted in humans: "Periodontal diseases"[Majr] AND "Obesity"[MeSH] AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang]). Based on these keywords we obtained a total of 192 references, and the corresponding titles and abstracts were then read to compile the publications of interest.

The inclusion criteria were: controlled clinical trials, cohort and case-control studies assessing obesity and periodontal disease, studies in adults (over 18 years of age), articles published in English and after the year 2000.

Clinical cases and case series, non-human studies, studies in individuals less than 18 years of age and published in languages other than English were excluded. Furthermore, we excluded studies on metabolic syndrome and those in which the periodontal status was only assessed by tooth loss, oral hygiene, gingival appearance or use of dental prostheses. Studies that did not exclude diabetic patients or individuals with systemic inflammatory disorders, or which made no adjustment for such confounding factors, were also excluded.

A complementary search was subsequently performed in the Embase database, entering the same keywords and considering the same inclusion and exclusion criteria ('periodontal diseases' AND obesity AND [English]/lim AND [humans]/lim). From the articles obtained we discarded those that had already been identified in the first search in PubMed; and we obtained 2 articles that were exclusively found in Embase.

Results - Discussion

The flowchart corresponding to the search process is shown in Figure 1. The search identified a total of 248 articles, of which 64 were preselected on the basis of the inclusion and exclusion criteria, and 28 were finally included in the review: 19 observational studies (7-14,16-18,20-22,24,26-29) described in Table 1, and 9 clinical trials of periodontal treatment (30-38) reported in Table 2. Studies are listed chronologically from the most recent article, based on the publication date (and then in alphabetical order within that same year).

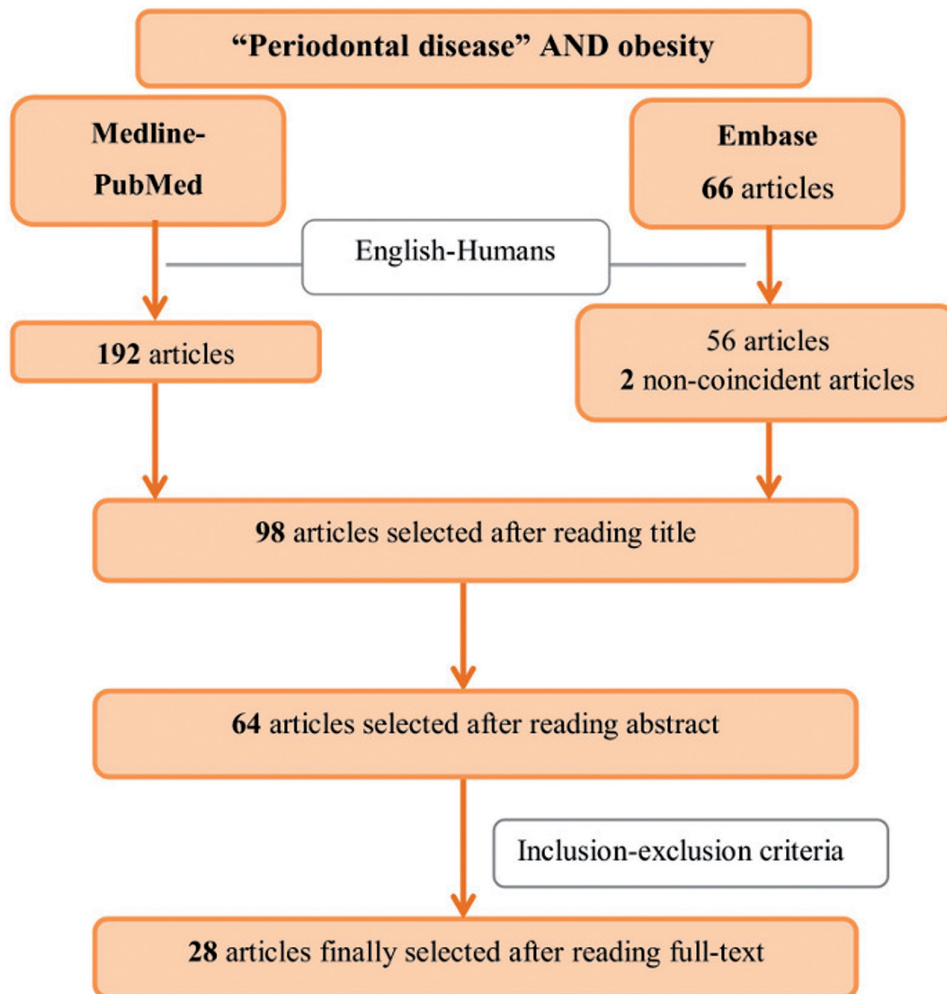


Fig. 1. Flowchart of the search process.

An association between periodontal disease and obesity has been demonstrated in the worldwide literature. Most of the 19 observational studies were of a cross-sectional nature, with very few prospective longitudinal studies (8-10,13,16,22). The results of some cross-sectional studies show that obese individuals have more periodontal disease than the normal weight population, and some publications have found this association to be stronger as the obesity level increases (11). Some of the reviewed prospective studies (8,9,13,22) suggest that overweight, obesity, weight gain and a large WC may be risk factors for the development or worsening of periodontitis. Three prospective studies (9,10,13) found a direct association between obesity and the subsequent development of periodontitis. In turn, two of these studies (10,13) also determined a direct association between overweight and the development of periodontitis. Although most studies evidence an association between

obesity and periodontal disease, of the 19 observational studies, two (16,17) described no significant association between obesity and periodontitis. Furthermore, one of them reported an inverse relationship between obesity and periodontal clinical attachment loss (17). However, these results lack a solid basis, since these studies use multiple variables using different cut-off points for evaluate obesity and periodontal disease. Most of studies that reported an association between obesity and periodontitis focused on disease prevalence, and three informed of the extent and severity of periodontal disease (14,21,28). In general, all the studies evaluated anthropometric and periodontal parameters to determine the association between the two disorders. All of them evaluated the degree of obesity by calculating BMI, and some of them also included other measures of abdominal obesity such as WC, WHR and, in some cases, even percentage body

Table 1. Epidemiological studies on the association between obesity and periodontal disease.

Article	Study design	Country	n	Sex	Control group	Exclusion DM and inflammatory diseases	Definition of obesity	Definition of Periodontitis	Significant association
Buduneli <i>et al.</i> 2014 (7)	Case-control	Turkey	91	F	Yes	Yes	BMI WHR	PD, CAL, PI, BOP	Yes (CAL, PI) No (PD, BOP)
Ekuni <i>et al.</i> 2014 (8)	Cohort	Japan	224	F/M	Yes	Yes	BMI	PCI, BOP, PD, PI, CI	Yes (BMI, PCI) No (BMI, BOP and PD)
Gorman <i>et al.</i> 2012 (9)	Cohort	United Kingdom	1038	M	Yes	No (Adjust.)	BMI, WC WHR	ABL, PD, CAL	Yes (obesity, WC) No (OW)
Jimenez <i>et al.</i> 2012 (10)	Cohort	United Kingdom	3691 0	M	Yes	No (Adjust.)	BMI, WC WHR (Self-reported)	Self-reported (Yes/No)	Yes (OW, obesity, WC)
Luiz Pataro <i>et al.</i> 2012 (11)	Case-control	Brazil	594	F	Yes	No (Adjust.)	BMI	BOP, suppuration, PD, CAL, PI, Periodontitis	Yes (obesity and OW)
Kim <i>et al.</i> 2011 (12)	Case-control	Korea	4246	F/M	Yes	No (Adjust.)	BMI WC	PCI	Yes (WC) No (BMI)
Morita <i>et al.</i> 2011 (13)	Cohort	Japan	3590	F/M	Yes	No (Adjust.)	BMI	PD, Periodontitis	Yes (OW, obesity in F) No (obesity in M)
Saxlin <i>et al.</i> 2011 (14)	Case-control	Finland	2784	F/M	Yes	Yes	BMI, WC % fat	PD PI	Yes (BMI, % fat and WC)
Saxlin <i>et al.</i> 2010 (16)	Cohort	Finland	396	F/M	Yes	Yes	BMI	Periodontitis (PD)	No (OW, obesity)
Kongstad <i>et al.</i> 2009 (17)	Case-control	Denmark	1504	F/M	Yes	No (Adjust.)	BMI	CAL, BOP, PD, PI	No
Saxlin <i>et al.</i> 2009 (18)	Cohort	Finland	425	F/M	No	Yes	BMI	PD, CAL, PI	Yes
Saxlin <i>et al.</i> 2008 (20)	Case-control	Finland	1297	F/M	Yes	Yes	BMI	PD, PI	Yes
Ylöstalo <i>et al.</i> 2008 (21)	Case-control	Finland	2841	F/M	Yes	Yes	BMI, WC % fat	PD, PI	Yes
Linden <i>et al.</i> 2007 (22)	Cohort	Ireland	1362	M	Yes	No (Adjust.)	BMI	PD, CAL, Periodontitis	Yes (obesity)
Genco <i>et al.</i> 2005 (24)	Case-control	EEUU	1236 7	F/M	Yes	Yes	BMI	PD, CAL, BOP, CI, Periodontitis	Yes
Saito <i>et al.</i> 2005 (26)	Cohort	Japan	584	F	Yes	No (Adjust.)	BMI, WC WHR, % fat	PD, CAL, PI	Yes
Al-Zahrani <i>et al.</i> 2003 (27)	Case-control	EEUU	1366 5	F/M	Yes	No (Adjust.)	BMI WC	PD, CAL, Periodontitis	Yes
Wood <i>et al.</i> 2003 (28)	Case-control	EEUU	1766 0	F/M	Yes	No (Adjust.)	BMI, WC WHR, FFM	CAL, PD, BOP, CI	Yes
Saito <i>et al.</i> 2001 (29)	Case-control	Japan	643	F/M	Yes	No (Adjust.)	BMI, WHR % fat	PD	Yes

F: females, M: males, DM: diabetes mellitus, BMI: body mass index, WHR: waist/hip ratio, WC: waist circumference, PD: probing depth, CAL: clinical attachment loss, PI: plaque index, BOP: bleeding of probing, PCI: Periodontal Community Index, OW: overweight, ABL: alveolar bone loss, FFM: free fat mass.

fat (14,21,26,28,29). A stronger correlation has been observed between periodontitis and anthropometric measures of visceral fat accumulation than between periodontitis and BMI. In fact, one of the studies reported a significant relationship between periodontal disease and WC, without correlation to BMI (12). This is consistent

with the fact that abdominal adipose tissue secretes a diversity of adipocytokines, which induce inflammatory processes and oxidative stress disorders, resulting in a chronic activation of the acute phase response and the development of insulin resistance (IR). In the same way, some studies identified a direct asso-

Table 2. Studies of periodontal treatment in subjects with obesity and normal weight.

Article	Study design	Country	n	Sex	Exclusion DM and inflammatory diseases	Follow-up	Definition of Periodontitis	Periodontal treatment	Exposure	Impact obesity on periodontal treatment response
Balli <i>et al.</i> 2016 (30)	Clinical trial	Turkey	80	M/F	Yes	6 weeks	Periodontitis (PD, CAL, GI, BOP, PI)	Non-surgical SRP	Obese-CP vs. NW-CP.	No
Duzagac <i>et al.</i> 2016 (31)	Clinical trial	Turkey	45	M/F	Yes	3 months	Periodontitis (PD, CAL, PI, GI, BOP)	Non-surgical SRP	Obese-CP vs. Non-obese-CP vs. Non-CP	No. Negative in serum CRP and adipocytokines levels
Bouaziz <i>et al.</i> 2015 (32)	Clinical trial	France	36	M/F	Yes	3 and 6 months	Periodontitis (PD, CAL, PI, BOP)	Non-surgical SRP	Obese-CP vs. NW-CP	Yes
Dias Gonçalves <i>et al.</i> 2015 (33)	Clinical trial	Brazil	48	M/F	Yes	3 and 6 months	Periodontitis (PI, BOP, suppuration, PD, CAL)	Non-surgical SRP	Obese-CP vs. Non-obese-CP	Yes
Öngöz Dede <i>et al.</i> 2015 (34)	Clinical trial	Turkey	90	M/F	Yes	1 month	Periodontitis (PD, CAL, GI, BOP, PI)	Non-surgical SRP	Obese-G and Obese-CP vs. NW-G and NW-CP	No
Suvan <i>et al.</i> 2014 (35)	Second analysis (data of 5 clinical trials)	United Kingdom Italy	260	M/F	Yes	2 months	Periodontitis (PD, %PD>4 mm, CAL, BOP)	Non-surgical SRP	OW and obese vs. NW	Yes
Altay <i>et al.</i> 2013 (36)	Clinical trial	Turkey	46	M/F	Yes	3 months	Periodontitis (CAL, PD, PI, GI, BOP)	Non-surgical SRP	Obese-CP vs. Non-obese-CP	No
Al-Zahrani & AlGhamdi 2012 (37)	Clinical trial	Saudi Arabia	40	F	Yes	2 months	Periodontitis (CAL, PD, PI, BOP)	Non-surgical SRP	Obese-CP vs. Non-obese-CP	No
Zuza <i>et al.</i> 2011 (38)	Clinical trial	Brazil	52	M/F	Yes	3 months	Periodontitis (PD, CAL, GI, PI, BOP)	Non-surgical SRP	Obese-CP vs. Non-obese-CP	No

M: males, F: females, PD: probing depth, CAL: clinical attachment level, GI: gingival index, BOP: bleeding on probing, PI: plaque index; SRP: scaling and root planning, O: obese, OW: overweight, CP: chronic periodontitis, NW: normal weight, PCR: C-reactive protein, G: gingivitis.

ciation between periodontitis and overweight (10,11,13), whereas in the study by Gorman *et al.* was established a correlation between periodontal disease and obesity but not overweight (9). Two longitudinal cohort studies (8,9) determined that weight gain was directly associated to the development of periodontitis. In contrast, the study by Linden *et al.* found no association between weight gain from 21 to 60-70 years of age and the severity of periodontitis, determining that a high BMI at an early age is not predictive of periodontitis in old age (22). The evaluation of periodontal disease was seen to vary greatly in the research setting. Some studies evaluated and compared periodontal parameters such as probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), bleeding on

probing (BOP), gingival index (GI), or plaque index (PI) and calculus index (CI). The larger studies (8,12) used the community periodontal index (CPI) and restricted measurements to representative teeth or quadrants. In turn, some studies established a diagnosis of periodontitis and classified the population according to the presence or absence of periodontitis, determining prevalence. The greatest agreement among the different studies was referred to the definition of periodontal disease as $PD \geq 4$ mm and $CAL \geq 3$ mm, although different definitions and combinations were employed. The nine interventional studies used the different periodontal parameters (PD, CAL, BOP, PI, GI) to assess periodontal disease and the changes following periodontal treatment.

Of the 28 articles reviewed, three included only males (9,10,22), four included only females (7,11,26,37), and the remainder included individuals of both sexes. Of the latter, three studies (13,14,17) analyzed males and females separately, and another 10 articles adjusted the analysis by gender (8,12,16,18,20,21,24,27-29). Some studies (15,24) indicate that males are at a greater risk of developing periodontitis than females, while other articles (13,39) suggest that females may be more vulnerable to periodontitis, due to hormonal fluctuations that increase gingival inflammation. Nevertheless, Saxlin *et al.* (14,16) suggest that gender does not appear to influence the association between obesity and periodontitis. Consequently, on the basis of the results of our review, it is not possible to draw firm conclusions regarding the influence of gender upon the association between obesity and the development of periodontitis.

Age has also been considered as a risk factor for periodontitis and has been observed that the prevalence and severity of periodontitis increase with age, probably as a consequence of the longer exposure of the periodontal tissues to bacterial plaque (39). However, since most of the included studies (8,9-14,16-18,20-22,24,26-29) adjusted the results according to age, the association between obesity and periodontitis seems to be independent of age. Regarding smoking habit, eleven studies (8,16,18,20,30-34,37,38) excluded smokers, twelve adjusted the analysis for smoking as a confounding factor (9-13,22,24,26-29,35), and three studies divided the study population into smokers and non-smokers (7,14,17). In one of the latter, non-smoking obese women had a greater clinical attachment loss and greater bleeding and plaque index than non-obese and non-smoking women (7). Likewise, another two studies reported an association between the number of teeth with pathological periodontal pocket depths greater than or equal to 4 mm and BMI in a non-smoking subpopulation (14,21). Therefore, although smoking habit predisposes to periodontitis and contributes to periodontal tissue destruction (39), it has been observed that smoking and obesity are independent risk indicators for periodontitis, and both conditions show a dose-dependent correlation to the risk of periodontitis (25).

This review has focused on studies that only examine the association between obesity and periodontitis, without considering other systemic diseases or oral disorders. As well as, we considered whether the study included a control group for comparison versus the obese individuals in order to establish a genuine association between obesity and periodontal disease. In this way, we considered whether the studies controlled for confounding factors by excluding those subjects with diabetes mellitus or other concomitant inflammatory conditions capable of influencing the results. Of the 28 articles reviewed, 17 excluded diabetic patients (7,8,14,16,18,20,21,24,30-

38) and 11 controlled for diabetes as a confounding factor (9-13,17,22,26-29). Nevertheless, it must be taken into account that despite the control of this confounding factor, those studies that did not exclude diabetic individuals were susceptible to possible bias in the interpretation of the results obtained.

Of the nine studies evaluating the effect of obesity upon the clinical and biochemical response to periodontal treatment, six (30,31,34,36-38) concluded that obesity does not exert a negative modifying effect upon the outcome of non-surgical periodontal treatment. In contrast, three articles (32,33,35) suggested that obesity exerts a negative effect upon periodontal treatment response. Therefore, to date, the effect of obesity on the response to periodontal treatment remains uncertain.

Some of the reviewed studies analyzed proinflammatory molecules in serum, in an attempt to identify a possible causal mechanism relating obesity to periodontitis. Most of the studies pointed to the inflammatory process as the possible cause. In obesity, adipocytes secrete proinflammatory cytokines such as TNF- α and IL-6, which stimulate the hepatic production of acute phase reactants such as C-reactive protein (CRP) and cause alterations in the host's immune response – increasing the susceptibility to bacterial infection (6). Likewise, TNF- α is one of the first proinflammatory cytokines induced by the pathogens of periodontitis. TNF- α contributes to the onset of periodontitis through the stimulation of osteoclast formation, inducing alveolar bone destruction and connective tissue degradation (40). It is therefore believed that TNF- α mainly contributes to the early stages in the development of periodontal disease in obese individuals, not to the worsening and/or progression of already established periodontitis. It has been reported that the serum TNF- α levels were not correlated to the severity of destructive periodontal disease in patients with BMI > 30 kg/m² (24).

Respect to IL-6, although in one study higher serum interleukin-6 (IL-6) levels were reported in obese individuals (7) and Saxlin *et al.* (18) found the serum IL-6 levels to be associated to periodontal infection, the association between IL-6 and periodontitis remains unclear, due to its dual pro- and antiinflammatory effects (40).

Similarly, the role of other molecules in the association between obesity and periodontitis, such as leptin, adiponectin and resistin, remain to be clarified. Leptin plays a protective role in immune system function, and is present in larger amounts in minimally inflamed gingival tissue, decreasing its concentration at sites presenting deeper pocket depths (3). Serum adiponectin - which exerts antiinflammatory effects - tends to decrease, and resistin - which exerts inflammatory effects - tends to increase in individuals with periodontitis (19).

Likewise, it has been reported that obesity may be associated to periodontitis through the increased produc-

tion of reactive oxygen species (ROS). Excessive ROS levels and a decrease in antioxidant substances in the periodontal tissues result in a chronic activation of inflammation and tissue destruction (40). This chronic inflammation and oxidative stress could condition the development of IR. Recently, it has been suggested that IR plays a role in the pathogenesis of periodontitis (24). It has been seen that non-surgical periodontal treatment results in lowered serum TNF- α levels and decreased IR among the obese population (31,36).

Figure 2 shows a model of association between obesity and periodontal disease through inflammation and oxidative stress. However, the pathophysiological mechanism whereby obesity affects the periodontium remains unclear, and this association may be bidirectional (3,40).

Most of the included studies involved a cross-sectional design, thereby precluding definition of the mechanisms underlying the association between both diseases. Further prospective studies are needed to confirm the causal relationship between obesity and periodontitis, as well as the pathophysiological mechanism involved in the association between both diseases.

Conclusions

The results of this study indicate the existence of an association between obesity and periodontitis and although the causal mechanisms underlying this association remain unclear, the development of insulin resistance as a consequence of a chronic inflammatory state and oxidative stress could be implicated in the association between obesity and periodontitis. This evidence

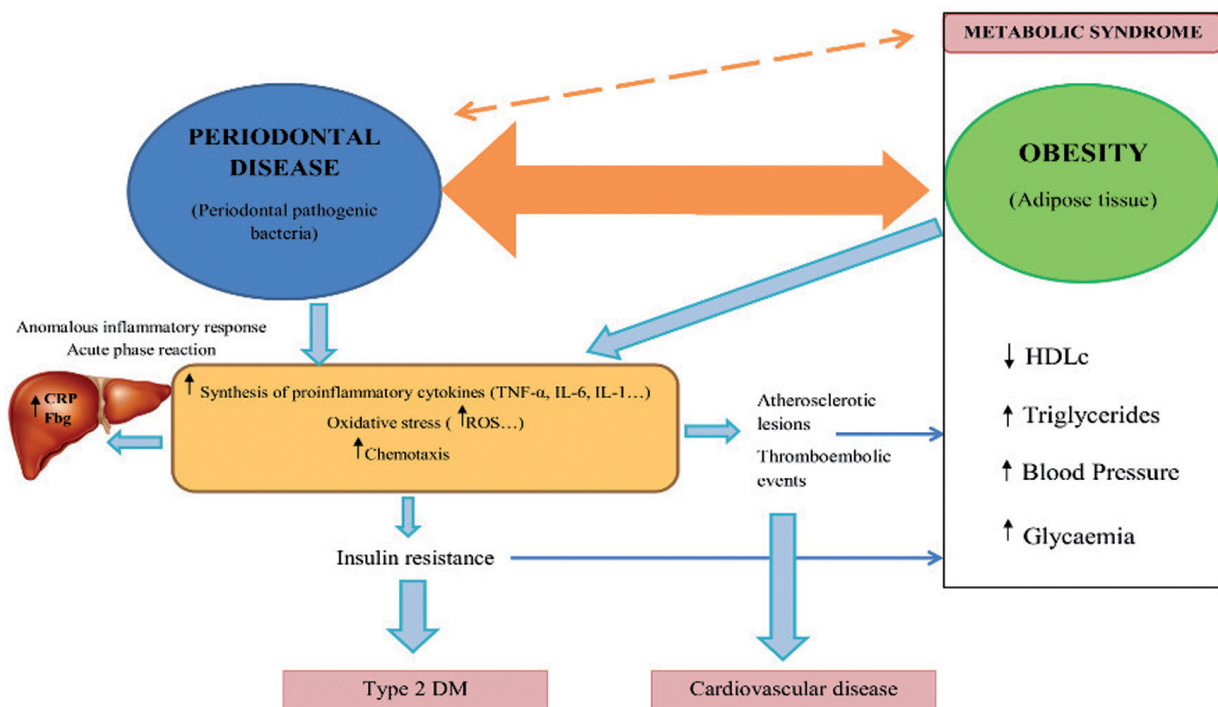


Fig. 2. Model of association between obesity and periodontal disease through inflammation, oxidative stress and insulin resistance.

Abbreviations: CRP: C-reactive protein, Fbg: fibrinogen, TNF- α : tumor necrosis factor alpha, IL-6: interleukin 6, IL-1: interleukin 1, ROS: reactive oxygen species, DM: diabetes mellitus, HDLc: HDL cholesterol.

points to the need for further prospective clinical studies, designed to define the magnitude of this association and clarify the role of IR in the pathogenesis of periodontitis.

References

1. Dahiya P, Kamal R, Gupt R. Obesity, periodontal and general health: relationship and management. *Indian J Endocr Metab.* 2012;16:89-93.

2. Jagannathachary S, Kamaraj D. Obesity and periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol.* 2010;14:96-100.
3. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res.* 2007;86:400-9.
4. World Health Organization. Obesity and overweight. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed: 15-03-2015, 2015.
5. Oppermann RV, Weidlich P, Muskopf ML. Periodontal disease and systemic complications. *Braz Oral Res.* 2012;26:39-47.

6. Nascimento GG, Leite FR, Correa MB, Horta BL, Peres MA, Demarco FF. Relationship between periodontal disease and obesity: the role of life-course events. *Braz Dent J.* 2014;25:87-9.
7. Buduneli N, Biyikoglu B, Ilgenli T, Buduneli E, Nalbantsoy A, Saraç F, et al. Is obesity a possible modifier of periodontal disease as a chronic inflammatory process? A case-control study. *J Periodontol Res.* 2014;49:465-71.
8. Ekuni D, Mizutani S, Kojima A, Tomofuji T, Irie K, Azuma T, et al. Relationship between increases in BMI and changes in periodontal status: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol.* 2014;41:772-8.
9. Gorman A, Kaye EK, Apovian C, Fung TT, Nunn M, Garcia RI. Overweight and obesity predict time to periodontal disease progression in men. *J Clin Periodontol.* 2012;39:107-14.
10. Jimenez M, Hu FB, Marino M, Li Y, Joshupura KJ. Prospective associations between measures of adiposity and periodontal disease. *Obesity.* 2012;20:1718-25.
11. Luiz-Patara A, Oliveira-Costa F, Cavalca-Cortelli S, Corterlli JR, Nogueira-Guimaraes Abreu MH, et al. Association between severity of body mass index and periodontal condition in women. *Clin Oral Invest.* 2012;16:727-34.
12. Kim EJ, Jin BH, Bae KH. Periodontitis and obesity: a study of the Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol.* 2011;82:533-42.
13. Morita I, Okamoto Y, Yoshii S, Nakagaki H, Mizuno K, Sheiham A, et al. Five-year incidence of periodontal disease is related to body mass index. *J Dent Res.* 2011;90:199-202.
14. Saxlin T, Ylöstalo P, Suominen-Taipale L, Männistö S, Knuuttila M. Association between periodontal infection and obesity: results of the Health 2000 Survey. *J Clin Periodontol.* 2011;38:236-42.
15. Han DH, Lim SY, Sun BC, Paek DM, Kim HD. Visceral fat area-defined obesity and periodontitis among Koreans. *J Clin Periodontol.* 2010;37:172-9.
16. Saxlin T, Ylöstalo P, Suominen-Taipale L, Aromaa A, Knuuttila M. Overweight and obesity weakly predict the development of periodontal infection. *J Clin Periodontol.* 2010;37:1059-67.
17. Kongstad J, Hvidtfeldt UA, Gronback M, Stoltze K, Holmstrup P. The relationship between body mass index and periodontitis in the Copenhagen city hearth study. *J Periodontol.* 2009;80:1246-53.
18. Saxlin T, Suominen-Taipale L, Leiviskä J, Jula A, Knuuttila M, Ylöstalo P. Role of serum cytokines tumour necrosis factor- α and IL-6 in the association between body weight and periodontal infection. *J Clin Periodontol.* 2009;36:100-5.
19. Saito T, Yamaguchi N, Shimazaki Y, Hayashida H, Yonemoto K, Doi Y, et al. Serum levels of resistin and adiponectin in women with periodontitis: the Hisayama study. *J Dent Res.* 2008;87:319-22.
20. Saxlin T, Suominen-Taipale L, Kattainen A, Marniemi J, Knuuttila M, Ylöstalo P. Association between serum lipid levels and periodontal infection. *J Clin Periodontol.* 2008;35:1040-7.
21. Ylöstalo P, Suominen-Taipale L, Reunanen A, Knuuttila M. Association between body weight and periodontal infection. *J Clin Periodontol.* 2008;35:297-304.
22. Linden G, Patterson C, Evans A, Kee F. Obesity and periodontitis in 60-70-year-old men. *J Clin Periodontol.* 2007;34:461-6.
23. Dalla Vecchia CF, Susin C, Kuchenbecker C, Oppermann R, Albandar J. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *J Periodontol.* 2005;76:1721-8.
24. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol.* 2005;76:2075-84.
25. Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, Nagata H, Takeshita T, Nakayama K, et al. Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method. *J Periodontol.* 2005;76:923-8.
26. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, et al. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. *J Periodontol Res.* 2005;40:346-53.
27. Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawski EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol.* 2003;74:610-5.
28. Wood N, Johnson RB, Streckfus CF. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Periodontol.* 2003;30:321-7.
29. Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *J Dent Res.* 2001;80:1631-6.
30. Balli U, Öngöz Dede F, Bozkurt Dogan S, Gulsoy Z, Sertoglu E. Chemerin and interleukin-6 levels in obese individuals following periodontal treatment. *Oral Dis.* 2016; 22:673-80.
31. Duzagac E, Cifcibasi E, Erdem MG, Karabey V, Kasali K, Badur S, et al. Is obesity associated with healing after non-surgical periodontal therapy? A local vs. systemic evaluation. *J Periodont Res.* 2016; 51:604-12.
32. Bouaziz W, Davideau JL, Tenenbaum H, Huck O. Adiposity Measurements and Non-Surgical Periodontal Therapy Outcomes. *J Periodontol.* 2015; 86:1030-1037.
33. Dias Gonçalves TE, Feres M, Santos Zimmermann G, Faveri M, Figueiredo LC, Gralha Braga P, et al. Effects of Scaling and Root Planing on Clinical Response and Serum Levels of Adipocytokines in Patients With Obesity and Chronic Periodontitis. *J Periodontol.* 2015; 86:53-61.
34. Öngöz Dede F, Bozkurt Dogan S, Balli U, Avcı B, Durmuşlar MC. The effect of initial periodontal treatment on plasma, gingival crevicular fluid and salivary levels of 8-hydroxy-deoxyguanosine in obesity. *Arch Oral Biol.* 2016; 62:80-5.
35. Suvan J, Petrie A, Moles DR, Nibali L, Patel K, Darbar U, et al. Body mass index as a predictive factor of periodontal therapy outcomes. *J Dent Res.* 2014;93:49-54.
36. Altay U, Gürkan CA, Ağbaht K. Changes in inflammatory and metabolic parameters after periodontal treatment in patients with and without obesity. *J Periodontol.* 2013;84:13-23.
37. Al-Zahrani MS, Alghamdi HS. Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein level in obese and normal-weight women affected with chronic periodontitis. *Saudi Med J.* 2012;33:309-14.
38. Zuza EP, Barroso EM, Carrareto AL, Pires JR, Carlos IZ, Theodoro LH, et al. The role of obesity as a modifying factor in patients undergoing non-surgical periodontal therapy. *J Periodontol.* 2011;82:676-82.
39. Aljehani Y. Risk factors of periodontal disease: review of the literature. *Int J Dent.* 2014;2014:182513.
40. Khosravi R, Ka K, Huang T, Khalili S, Hong B, Nicolau B, et al. Tumor necrosis factor- α and interleukin-6: potential interorgan inflammatory mediators contributing to destructive periodontal disease in obesity or metabolic syndrome. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:728987.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest in relation to this study.

M.M-H is recipient of a predoctoral fellowship from the Regional Ministry Education of Valencian Community (ACIF/2015/226).

Involvement of insulin resistance in normoglycaemic obese patients with periodontitis: A cross-sectional study

Mayte Martínez-Herrera^{1,2} | Francisco Javier Silvestre^{1,2} | Javier Silvestre-Rangil² |
Celia Bañuls^{3,4} | Milagros Rocha^{3,5}  | Antonio Hernández-Mijares^{3,4,6}

¹Service of Stomatology, University Hospital Doctor Peset-FISABIO, Valencia, Spain

²Department of Stomatology, University of Valencia, Valencia, Spain

³Service of Endocrinology and Nutrition, University Hospital Doctor Peset-FISABIO, Valencia, Spain

⁴Institute of Health Research INCLIVA, University of Valencia, Valencia, Spain

⁵CIBER CB06/04/0071 Research Group, CIBER Hepatic and Digestive Diseases, University of Valencia, Valencia, Spain

⁶Department of Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain

Correspondence

Milagros Rocha, Service of Endocrinology and Nutrition, University Hospital Doctor Peset-FISABIO, Valencia, Spain.
Email: milagros.rocha@uv.es

Funding information

This study was supported by grants PI16/00301 from Carlos III Health Institute and has been cofunded by the European Regional Development Fund ERDF "A way to build Europe" and GV/2016/169 from the Valencian Regional Ministry of Education and UGP-15-220 from FISABIO.

Abstract

Aim: We explored the association between obesity and periodontitis with the aim of determining the possible role of insulin resistance (IR) in this relationship.

Materials and Methods: A total of 212 subjects—110 obese and 102 lean individuals—were evaluated for periodontal disease and divided according to IR: a lean group without IR (LWIR), an obese group without IR (OWIR), and an obese group with IR (OIR). Anthropometric, metabolic, inflammatory and periodontal parameters were evaluated.

Results: Periodontitis was more prevalent in obese (80.9%) than in lean subjects (41.2%), with the former group showing a risk of periodontitis sixfold that of the latter. Obese subjects as a whole displayed higher diastolic blood pressure, TNF α and hsCRP and lower HDL cholesterol than lean subjects. OIR had higher systolic blood pressure, glucose, insulin, HOMA-IR, A1c, triglycerides and number of teeth with PD \geq 4 mm than OWIR, while other periodontal variables remained unaltered. The multivariable regression model showed that probing depth, bleeding on probing and HOMA-IR were independent predictors of number of teeth with PD \geq 4 mm.

Conclusion: Our data support an association between obesity and periodontitis, and point to a central role of IR. Periodontitis tends to be more extensive in obese patients with IR.

KEYWORDS

abdominal obesity, insulin resistance, obesity, periodontal diseases, periodontitis

1 | INTRODUCTION

Periodontitis is a chronic inflammatory disease resulting from the interaction between pathogenic bacteria and the host's immune response and which affects the supporting structures of the teeth (Dahiya, Kamal, & Gupt, 2012). It is characterized by an exaggerated gingival inflammatory response against pathogenic bacterial microflora, resulting in alveolar bone degeneration and, eventually, loss of the tooth (D'Aiuto et al., 2008). Periodontitis is the most common oral infection, occurring among 20% to 50% of the general population (Suvan et al., 2011) and ranking among the 10 most prevalent chronic diseases worldwide (Nascimento et al., 2014). Periodontal disease has

been associated with systemic diseases such as diabetes, rheumatoid arthritis, cardiovascular diseases and obesity (Williams et al., 2008).

Obesity is a low-grade chronic inflammatory disease related to a variety of metabolic disorders, including the development of insulin resistance (IR), dyslipidaemia, arterial hypertension, atherosclerosis and diabetes mellitus (Libby, 2002). Furthermore, obesity seems to represent a systemic condition capable of influencing the onset and progression of periodontal disease (Chaffee & Weston, 2010).

Although systematic reviews and meta-analyses have demonstrated a positive association between periodontal disease and obesity (Chaffee & Weston, 2010; Suvan et al., 2011; Keller, Rohde, Raymond, & Heitmann, 2015), the underlying biological mechanisms linking the

two conditions are poorly understood. It is known that adipose tissue is an active endocrine organ in which adipocytes secrete several proinflammatory cytokines—interleukin-6 (IL-6), IL-1 and tumour necrosis factor alpha (TNF α)—adipokines—leptin, adiponectin, resistin and plasminogen activator inhibitors 1—and other intracellular signals, such as reactive oxygen species (ROS), which may affect the periodontal tissues that directly contribute to the pathogenesis and progression of periodontitis (Ylöstalo, Suominen-Taipale, Reunanen, & Knuutila, 2008). Likewise, other metabolic complications such as dyslipidaemia (Katz, Flugelman, Goldberg, & Heft, 2002) and IR (Genco, Grossi, Ho, Nishimura, & Murayama, 2005) are thought to play a role in the pathogenesis of periodontitis. IR has been associated with different parameters of periodontal infection, such as average clinical attachment loss (CAL) (Genco et al., 2005), probing depth (PD) (Benguigui et al., 2010; Demmer et al., 2012), bleeding on probing (BOP) (Pérez et al., 2017) and number of teeth with deepened periodontal pockets (Timonen et al., 2011), and with the prevalence (Lim et al., 2014; Song et al., 2016) and extent of periodontitis (D'Aiuto et al., 2008). Indeed, an association between IR and periodontal bacterial measures has recently been established (Demmer et al., 2017). However, most of the studies in question were carried out in the general population, so how obesity modulates this response remains unclear.

Therefore, the aim of this study was to determine the association between obesity and periodontitis and to evaluate whether the latter condition manifests itself more severely in the obese population. In addition, we have explored the role of IR as a possible mechanism underlying the relationship between these two diseases.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Study population

The participants in this study were recruited at the Outpatient's Department of the Endocrinology and Stomatology Services of the University Hospital Doctor Peset (Valencia, Spain) between June 2014 and March 2015. Subjects between the ages of 20 and 65 years were eligible for inclusion in the study and were clustered in two groups depending on their body mass index (BMI): obese patients (BMI ≥ 30 kg/m²) and lean controls (BMI between 18.5 and 24.9 kg/m²), who were age- and sex-matched. Obese participants were classified as grade I obesity (BMI = 30–34.9 kg/m²), grade II obesity (BMI = 35–39.9 kg/m²), grade III or morbid obesity (BMI = 40–49.9 kg/m²) and grade IV or extreme obesity (BMI ≥ 50 kg/m²), according to the criterion of the Spanish Society for the Study of Obesity (Salas-Salvadó, Rubio, Barbany, & Moreno, 2007).

Obese patients and lean individuals were recruited consecutively with the aim of obtaining a minimum of 100 participants in each group. This, we enrolled obese patients from our hospital's Endocrinology Service simultaneously to lean individuals.

Exclusion criteria were <14 natural teeth, infectious or inflammatory diseases, periodontal treatment in the last 6 months or antibiotics in the last 3 months, treatment with systemic anti-inflammatory drugs, pregnancy or lactation, secondary obesity (hypothyroidism, Cushing's syndrome), any medical condition requiring antibiotic treatment before

Clinical Relevance

Scientific rationale for the study: To date, the role of insulin resistance in the pathogenesis of periodontitis and how obesity influences this response remains inconclusive.

Principal findings: The obese population is at a greater risk of developing periodontitis. Moreover, when insulin resistance coexists with obesity, this disease tends to be more extensive, affecting a greater number of teeth.

Practical implications: Obese subjects, especially those with insulin resistance, should be screened for periodontal disease, as they are at a greater risk and are affected more seriously once it develops.

the dental examination and diabetes mellitus. Participants were excluded if they met any of the American Diabetes Association's criteria for diabetes (ADA, 2017; fasting glycaemia ≥ 126 mg/dl on at least two occasions, or glycaemia 2 hr after 75 g glucose oral load of ≥ 200 mg/dl, or glycated haemoglobin (A1c) $\geq 6.5\%$). The patient's medical history was consulted to identify a previous diagnosis of diabetes mellitus or whether he/she was on hypoglycaemic or insulin treatment. Subjects without a previous diagnosis or suspicion of diabetes were included in the study, and glucose and A1c serum levels were assessed to exclude diabetes mellitus at the moment of inclusion.

This cross-sectional study was conducted according to the Helsinki Declaration-based Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, and all procedures were approved by the Ethics Committee of the Hospital (protocol 36/14). Written informed consent was obtained from all subjects.

2.2 | Determinations

2.2.1 | Medical history and lifestyle variables

We interviewed each participant about health-related characteristics. Data concerning pharmacological treatment and lifestyle habits, including current smoking (yes or no), toothbrushing frequency (less than once/day, 1 or 2 times/day 3 or more times/day) and use of dental floss (yes or no), were recorded.

2.2.2 | Anthropometric and biochemical determinations

Anthropometric measurements including weight (kg), height (m) and waist circumference (cm) were measured according to standardized methods. Waist circumference was measured to the nearest 0.1 cm at the narrowest mid-point between the iliac crest and the lower margin of the ribcage using a measuring tape. Abdominal obesity was defined as a waist circumference ≥ 102 cm in men and ≥ 88 cm in women (Alberti et al., 2009). BMI was calculated as the weight divided by the square of height (kg/m²). Systolic and diastolic blood pressure (SBP/

DBP mmHg) was obtained with an automatic sphygmomanometer following a 5-min rest period (Omron M3, Kyoto, Japan).

Venous blood samples were collected from subjects between 8:00 and 10:00 a.m. after 12-hr overnight fasting. Serum and plasma were obtained after centrifugation (1,500 g, 10 min) at 4°C. Fresh samples were used to measure biochemical parameters, and the remaining aliquots were stored at -80°C for subsequent measurement of inflammatory parameters. Levels of glucose, total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) in serum were determined by means of enzymatic methods. High-density lipoprotein cholesterol (HDLc) concentrations were recorded with a Beckman LX20 analyser (Beckman Corp., Brea, CA, USA) using a direct method. Low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) concentration was calculated using Friedewald's formula for values of TG below 300 mg/dl. Insulin was determined by an immunochemiluminescence assay with an Immulite analyser (DPC, Los Angeles, CA, USA), and percentage of A1c was measured with an automatic glycohaemoglobin analyser (Arkray Inc., Kyoto, Japan). High-sensitive C-reactive protein (hsCRP) and complement factor 3 (C3) levels were quantified by an immunonephelometric assay (Dade Behring BNII, Marburg, Germany). Serum levels of TNF α were determined in a representative group of participants with a Luminex 200 analyser system (Austin, TX, USA).

IR was estimated according to the homeostasis model assessment {HOMA-IR = (fasting insulin [μ U/ml] \times fasting glucose [mg/dl])/405}. Patients were classified as lean subjects without IR (LWIR), obese subjects without IR (OWIR) when the HOMA-IR index was lower than or equal to 3 and obese subjects with IR (OIR) when HOMA-IR was higher than 3, as in a previous study (Añez et al., 2015). We did not include a group of lean subjects with IR, as none of our lean subjects had a HOMA-IR index higher than 3.

2.2.3 | Clinical oral examination

Periodontal examinations were conducted by an experienced dentist. Periodontal assessments included measurements of PD, CAL, number of teeth with PD \geq 4 mm, BOP, plaque index and calculus index, which were recorded using a manual periodontal probe PCP UNC-15 (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA). PD, CAL and BOP were measured at six sites—mesio-buccal, mid-buccal, disto-buccal, mesio-lingual/palatal, mid-lingual/palatal and disto-lingual/palatal—per tooth for all teeth, excluding third molars. PD was measured from the gingival margin to the base of the clinical pocket, CAL was recorded as the distance from the cement-enamel junction to the base of the clinical pocket, and the percentage of BOP was calculated by dividing the number of sites with BOP by the number of sites explored and multiplying this value by 100. Plaque index and calculus index were assessed and scored in six representative Ramfjörd teeth: upper right first molar, upper left central incisor, upper left first premolar, lower left first molar, lower right central incisor and lower right first premolar.

We employed the Silness and Løe simplified Plaque Index (1964), which was determined by visual assessment of the presence of plaque on a periodontal probe passed over the surface of the teeth. Plaque index was coded as 0 if no plaque was present, 1 if dental plaque was

present on the periodontal probe, 2 if plaque was visible along the gingival margin and 3 if the tooth surface was covered with abundant plaque. The calculus index used was the Greene and Vermillion simplified Calculus Index (1964), which was coded as 0 if no calculus was present, 1 if the supragingival calculus covered less than one-third of the tooth, 2 if the supragingival calculus covered more than one-third and less than two-third of the tooth and there were isolated deposits of subgingival calculus and 3 if the supragingival calculus covered more than two-third of the tooth and there was a continuous band of subgingival calculus.

In this way, PD, CAL, plaque index and calculus index of all examined surfaces or sites, as well as percentages of sites with BOP, and number of teeth with PD \geq 4 mm, were calculated for each participant.

To determine the presence of periodontitis, we used the definition of four or more teeth with one or more sites with PD \geq 4 mm and CAL \geq 3 mm (Khader, Bawadi, Haroun, Alomari, & Tayem, 2009). The number of teeth with pathological periodontal pockets (PD \geq 4) determines the extent of periodontitis, while severity was assessed by comparing the average of periodontal clinical variables.

2.3 | Statistical analysis

Statistical analysis was performed with SPSS 19.0 software (SPSS Statistics Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as mean and standard deviation (SD) or as median and 25th and 75th percentiles for parametric and nonparametric data, respectively. Qualitative data were expressed as percentages, and a chi-square test was employed to compare proportions. Data were compared using a Student's *t* test for parametric samples or a Mann-Whitney *U* test for nonparametric samples. One-way ANOVA followed by a Student-Newman-Keuls post hoc test was used to compare more than two groups. Pearson's or Spearman's correlation coefficients were employed to measure the strength of the association between periodontal, anthropometric, metabolic and inflammatory parameters. Analyses of binary logistic regression were conducted to estimate the influence of obesity on the probability of periodontitis, expressed as odds ratios (OR) with a 95% confidence interval (CI). In the multivariable regression models, the relationship between two or more explanatory variables (independent variables) and a response variable (dependent variable) was evaluated by fitting a linear equation to the data obtained. A *p*-value $<$.05 was considered statistically significant.

3 | RESULTS

This study analysed a total of two hundred and twelve subjects (59 men and 153 women) divided according to BMI: 102 subjects were lean (BMI: 18.5–24.9 kg/m²) and 110 subjects were obese of which 14 were included as grade I obesity (BMI = 30–34.9 kg/m²), 25 as grade II obesity (BMI = 35–39.9 kg/m²), 58 as grade III or morbid obesity (BMI = 40–49.9 kg/m²) and 13 as grade IV or extreme obesity (BMI \geq 50 kg/m²).

Three obese participants were excluded for having fasting plasma glucose levels \geq 126 mg/dl and A1c \geq 6.5% and were referred to the

	LWIR	OWIR	OIR	Total Obese
n (females)	42 (23)	36 (28)	53 (34)	89 (62)
Age (years)	43.5 ± 9.9	42.3 ± 10.0	42.7 ± 10.4	42.5 ± 10.2
BMI (Kg/m ²)	22.8 ± 2.2 ^a	40.3 ± 6.7 ^b	44.2 ± 5.7 ^c	42.6 ± 6.4 ^{***}
Waist (cm)	82.8 ± 11.9 ^a	114.0 ± 15.3 ^b	125.9 ± 12.9 ^c	121.1 ± 15.1 ^{***}
SBP (mmHg)	123 ± 18 ^a	128.9 ± 17.9 ^a	136.9 ± 16.1 ^b	134 ± 17 ^{**}
DBP (mmHg)	75.4 ± 11.0 ^a	81.5 ± 11.3 ^b	85.9 ± 11.3 ^b	84.1 ± 11.4 ^{***}
Glucose (mg/dl)	90.5 ± 12.3 ^a	89.2 ± 9.6 ^a	99.0 ± 12.0 ^b	95.0 ± 12.0 [*]
Insulin (μU/ml)	7.4 ± 3.4 ^a	10.1 ± 2.3 ^a	23.6 ± 7.5 ^b	20.4 ± 14.6 ^{***}
HOMA-IR	1.71 ± 0.96 ^a	2.14 ± 0.51 ^a	6.69 ± 3.96 ^b	4.85 ± 3.80 ^{***}
A1c (%)	5.36 ± 0.32 ^a	5.28 ± 0.44 ^a	5.56 ± 0.38 ^b	5.44 ± 0.32
TC (mg/dl)	191 ± 30	183 ± 35	182 ± 32	182 ± 33
HDLc (mg/dl)	54 ± 12 ^a	44 ± 13 ^b	40 ± 9 ^b	42 ± 11 ^{***}
LDLc (mg/dl)	118 ± 27	117 ± 29	112 ± 27	114 ± 28
TG (mg/dl)	75 (59,128) ^a	109 (84,139) ^a	139 (109,180) ^b	130 (97,167) ^{**}
TNFα (pg/ml)	10.8 ± 3.9 ^a	17.6 ± 7.6 ^b	17.7 ± 11.5 ^b	17.6 ± 10.0 ^{**}
hsCRP (mg/L)	1.77 ± 2.03 ^a	4.49 ± 2.46 ^b	5.03 ± 2.67 ^b	4.76 ± 2.56 ^{***}
C3 (mg/dl)	101 ± 27 ^a	118 ± 16 ^b	138 ± 24 ^c	130 ± 24 ^{***}
Statin medication (%, n)	14.3 (6)	16.7 (6)	15.1 (8)	15.7 (14)
Smoking habit (%, n)	28.6 (12)	25 (9)	26.4 (14)	25.8 (23)

TABLE 1 Anthropometric and biochemical parameters of the study population with periodontal disease

LWIR, lean group without insulin resistance; OWIR, obese group without insulin resistance; OIR, obese group with insulin resistance; BMI, body mass index, SBP, systolic blood pressure, DBP, diastolic blood pressure, A1c, glycated haemoglobin, TC, total cholesterol; LDLc, LDL cholesterol, HDLc, HDL cholesterol, TG, triglycerides, TNFα, tumour necrosis factor alpha, hsCRP, high-sensitive C-reactive protein, C3, complement component C3.

Data are presented as mean ± SD or percentage (n). For TG are represented as median and IQ range. **p* < .05; ***p* < .01; ****p* < .001 when total obese and LWIR were compared with an unpaired Student's *t* test. Values with different superscript letters (a,b,c) were significantly different when the three groups were compared by one-way ANOVA followed by a Student–Newman–Keuls post hoc test. Proportions were compared by a Chi-square test.

Endocrinology and Nutrition Service to confirm the diagnosis and treat the pathology if necessary.

Periodontitis was diagnosed in 80.9% (*n* = 89) of obese subjects and 41.2% (*n* = 42) of lean individuals. Binary logistic regression revealed that obesity increased by sixfold the risk of periodontitis (OR = 6.05; *p* < .001; 95% CI: 3.3–11.2) and that variability was attributable mainly to BMI (*p* = .006). For every additional kg/m², the probability of periodontitis multiplied by 1.11 (increased 11%).

To investigate whether periodontal parameters were similar between obese and lean subjects and to evaluate the role of IR, we selected subjects with periodontitis and divided the population into three groups according to HOMA-IR: LWIR (HOMA-IR ≤ 3), OWIR (HOMA-IR ≤ 3) and OIR (HOMA-IR > 3). Anthropometric and biochemical parameters of the study population with periodontitis are outlined in Table 1. Lean subjects showed similar levels to OWIR individuals and differed significantly from OIR individuals with respect to SBP, glucose, insulin, HOMA-IR, A1c and TG. Obese subjects as a whole displayed higher DBP and lower levels of HDLc than lean subjects, with no differences observed between the two groups of obese subjects. Total cholesterol and LDLc were similar among the three populations.

Systemic inflammatory markers also revealed significant differences among the groups. TNFα and acute-phase reactants, such as hsCRP and C3, were associated with BMI; however, whereas TNFα and hsCRP were higher in the obese group as a whole, C3 increased progressively as BMI augmented. These alterations indicated an underlying chronic inflammatory state. Values of hsCRP above 10 mg/L were excluded from the analysis to avoid the influence of an acute inflammatory condition.

When six LWIR (14.3%), six OWIR (16.7%) and eight OIR (15.1%) individuals were treated with statins, no significant differences were apparent among the three groups (*p* = .957). For smoking habit, roughly 70% of subjects in the three groups were non-smokers, and there were no differences in the smoking rate among the three groups when compared by a chi-square test (*p* = .937; Table 1).

Periodontal parameters of the study population with periodontitis are shown in Table 2.

All the periodontal variables evaluated were similar among the three groups, except for number of teeth with PD ≥ 4 mm, which was significantly higher—16%—in the OIR group than in the LWIR and OWIR groups, which both showed a similar response. As OWIR and

TABLE 2 Representative parameters of periodontal disease in the study population

	LWIR	OWIR	OIR	Total Obese
PD (mm)	3.03 ± 0.51	2.96 ± 0.48	3.08 ± 0.44	3.03 ± 0.46
CAL (mm)	3.09 ± 0.60	2.98 ± 0.49	3.12 ± 0.51	3.07 ± 0.50
PD ≥ 4 mm (n)	16.14 ± 6.2 ^a	16.53 ± 6.30 ^a	19.72 ± 5.71 ^b	18.43 ± 6.13 [*]
BOP (%)	26.22 ± 15.77	26.20 ± 12.26	29.62 ± 13.41	28.24 ± 13
Plaque index (A.U)	0.92 ± 0.53	1.02 ± 0.64	1.15 ± 0.62	1.10 ± 0.63
Calculus index (A.U)	1.02 ± 0.49	1.04 ± 0.51	1.09 ± 0.59	1.07 ± 0.56

LWIR, lean group without insulin resistance; OWIR, obese group without insulin resistance; OIR, obese group with insulin resistance; PD, probing depth; CAL, clinical attachment loss; PD ≥ 4 mm, number of teeth with probing depth greater than or equal to 4; BOP, bleeding on probing.

Data are presented as mean ± SD. * $p < .05$ when total obese and LWIR were compared by an unpaired Student's *t* test. Values with different superscript letters (a,b) were significantly different when the three groups were compared by one-way ANOVA followed by a Student–Newman–Keuls post hoc test.

OIR displayed significant differences in BMI and waist, we adjusted for these variables, but the differences remained. In fact, OIR subjects had a greater number of teeth with periodontitis and did not report differences in oral hygiene habits—toothbrushing daily frequency ($p = .489$) or use of dental floss ($p = .874$)—with respect to OWIR when proportions were compared by a chi-square test.

As number of teeth with PD ≥ 4 mm was the only periodontal variable that was statistically different among the groups, we analysed its correlation with the other variables studied. Correlation analysis demonstrated that number of teeth with PD ≥ 4 mm correlated with BMI ($r = .180$; $p = .040$; $n = 131$), waist ($r = .225$; $p = .010$; $n = 129$), HOMA-IR ($r = .253$; $p = .004$; $n = 130$), C3 ($r = .186$; $p = .039$; $n = 123$) and other periodontal variables studied: PD ($r = .777$; $p < .001$; $n = 131$), BOP ($r = .511$; $p < .001$; $n = 131$), plaque ($r = .276$; $p = .001$; $n = 131$) and calculus ($r = .374$; $p < .001$; $n = 131$). In addition, we detected positive bivariate correlations between all periodontal parameters analysed (data not shown). Finally, HOMA-IR was associated with inflammatory parameters such as hsCRP ($r = .487$; $p < .001$) and C3 ($r = .575$; $p < .001$). The correlations of HOMA-IR with number of teeth with PD ≥ 4 mm, hsCRP and C3 are shown in Figure 1.

In the multivariable regression model, the association of number of teeth with PD ≥ 4 mm with the correlated variables was evaluated as a potentially independent predictor using the stepwise method. The results showed that PD ($\beta = 0.501$), BOP ($\beta = 0.238$) and HOMA-IR ($\beta = 0.159$) were independently associated with the number of teeth with PD ≥ 4 mm, thus explaining 45% of the dependent variable (Table 3).

4 | DISCUSSION

In the present study, we report a strong association between obesity and periodontitis that appears to be mediated by IR. We show that an obese population is more likely to develop periodontitis and more extensively; that is, a greater number of teeth will be affected than in the lean population, particularly when there is IR.

A number of epidemiological studies have explored the association between obesity and periodontitis (Saito, Shimazaki, Koga, Tsuzuki, & Ohshima, 2001; Al-Zahrani, Bissada, & Borawski, 2003; Dalla Vecchia, Susin, Kuchenbecker, Oppermann, & Albandar, 2005; Genco et al., 2005; Nishida et al., 2005; Linden, Patterson, Evans, & Kee, 2007; Khader et al., 2009), but the magnitude of this association has not been determined to date. We observed a high prevalence of periodontitis in our obese population (80%), which was six times more likely to develop periodontitis than our lean individuals. Similar results have been obtained in previous studies in which periodontitis was 5–6 times more prevalent in obese than in lean populations (Nishida et al., 2005; Khader et al., 2009). We have determined that, for every kg/m² in BMI, the risk of periodontitis increased by 11% in our population, which is in line with the 16% reported by Ekuni (Ekuni et al., 2008). As some previous studies have reported the existence of association between overweight and periodontitis (Haffajee & Socransky, 2009; Morita et al., 2011; Jimenez, Hu, Marino, Li, & Joshipura, 2012), in the present study we have excluded overweight individuals in order to avoid the possible influence that could have the overweight to establish a crude association between obesity and periodontitis.

Previous studies have found that obesity is related to the primary or active stages of periodontitis, but not to the subsequent stages of periodontal destruction (Saito et al., 2005; Kongstad, Hvidtfeldt, Gronback, Stoltze, & Holmstrup, 2009). In accordance with said studies, we observed a greater extent of periodontitis in our obese population with IR but not a greater severity. In fact, all the periodontal variables evaluated were found to be similar in obese and lean subjects with periodontitis, with the exception of number of teeth with PD ≥ 4 mm.

The underlying biological mechanisms of the association between obesity and periodontitis are unknown, but it presumably involves inflammatory pathways. Adipose tissue secretes several proinflammatory cytokines—IL-6, IL-1 and TNF α —that apparently play a key role in the development of periodontitis (Khader et al., 2009). These cytokines particularly TNF α induce the release of acute-phase reactants such as CRP and fibrinogen from the liver, which amplifies

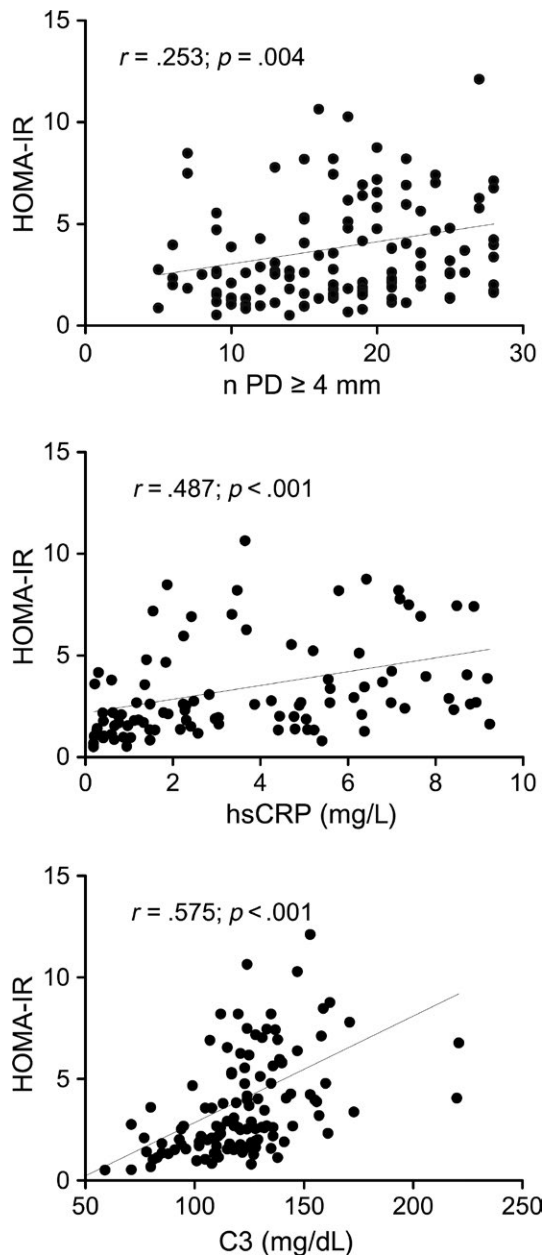


FIGURE 1 Bivariate correlation between HOMA-IR and number of teeth with PD \geq 4 mm, C-reactive protein (hsCRP) and complement component C3 (C3)

the existing inflammatory response and promotes IR (Gurav, 2012;). It has been suggested that IR plays a role in the pathogenesis of periodontitis (Genco et al., 2005). In fact, a study has shown that the relation between IR and periodontitis is mediated by systemic inflammation, such as white blood cell count and CRP (Demmer et al., 2012). Recently, said group of researchers has observed that systemic inflammation can mediate the observed associations between levels of periodontal bacteria and IR (Demmer et al., 2017). In the present study, IR was associated with number of teeth with PD \geq 4 mm. This finding is in accordance with those of previous studies reporting an association between IR and the extent of periodontitis (D'Aiuto et al., 2008; Timonen et al., 2011). In keeping with this, and although we

observed an increase in TNF α , hsCRP and C3 in the obese population and an association between HOMA-IR and hsCRP and C3, the number of teeth with pathological periodontal pockets was not associated with the inflammatory parameters evaluated, except for C3. Mounting evidence has related C3 with IR; this complement component is synthesized and secreted by adipose tissue and is able to stimulate insulin secretion from pancreatic islets independently of adiposity, subclinical inflammation and insulin sensitivity (Fiorentino et al., 2015). Consequently, our results suggest that IR plays a more important role than the inflammatory state in the association between obesity and extent of periodontitis.

As it appeared that IR was mediating the relation between obesity and periodontitis, we divided our population according to IR. Our findings showed a greater extent of periodontitis in patients with IR than in those without IR. The higher number of affected teeth observed appeared to be directly related with the presence of IR, regardless of the presence of obesity, because the differences continued to be statistically significant after adjusting for BMI and waist. This reinforces the idea of a role of IR in the extent of the disease. Although BMI and waist were correlated with the number of teeth with PD \geq 4 mm, both variables were excluded from the multivariable regression model, not showing as potentially independent predictors of this periodontal variable, which indicates the extent of periodontitis. In this sense, our data suggest that obesity per se is not directly linked to the extent of periodontitis and that IR plays a key role. In line with our results, a recent study has concluded that IR without abdominal obesity can be considered an independent risk indicator of periodontitis (Song et al., 2016). However, an earlier study showed that periodontitis was associated with IR if the latter condition was linked to obesity, finding no association between IR and periodontitis when adjusting for body weight (Timonen et al., 2011). In this line, another study reported that in an obese population with type 2 diabetes, the periodontal intervention did not modify IR parameters or A1c (Engelbreton et al., 2013). These discrepancies may be due to the fact that all our patients with IR were obese, while in the study of Timonen et al., there were non-obese, overweight and obese subjects with IR or diabetic patients in the study of Engelbreton et al. Obviously, further studies including non-obese subjects with IR are required to confirm the possible association between IR and periodontitis. In this context, the involvement of IR in periodontitis has previously been described in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS; Porwal, Tewari, Sharma, Singhal, & Narula, 2014), a highly prevalent endocrine disorder associated with IR. In this study, authors compared periodontal parameters in populations of women with and without PCOS adjusted by BMI, and they showed that IR was associated with a higher extent of periodontitis.

In short, we observed that IR was significantly associated with the extent of periodontitis, but no differences were observed among patients with respect to the other periodontal variables studied when they were classified by HOMA-IR. In this sense, a recent study found that HOMA-IR tends to increase the odds of severe periodontitis, although the association was not significant (Pérez et al., 2017). Further studies are needed to clarify the role of HOMA-IR in periodontitis among diabetes-free participants.

TABLE 3 Stepwise multivariable regression model of number of teeth with PD \geq 4 mm as dependent variable

Dependent variable	Independent variables	Unstandardized coefficients		Standardized coefficients	p-value
		B	SE	β	
n teeth PD \geq 4 mm	PD	6.357	1.001	0.501	<.001
	BOP	0.103	0.034	0.238	.003
	HOMA-IR	0.269	0.115	0.159	.021

Multiple R^2 adjusted = 0.447; $R = .679$; $p = <.001$.

Body mass index, waist, C3, plaque and calculus were excluded from the model because they were not significant predictors ($p < .05$).

PD, probing depth; BOP, bleeding on probing.

Likewise, BOP was reported as a significant predictor of number of teeth with PD \geq 4 mm, but the plaque and calculus indexes were not independently associated with the number of teeth with PD \geq 4 mm in the multivariable regression model. This finding could be explained by the fact that plaque and calculus can be considered causal risk factors that produce greater BOP (Müller, Stadermann, & Heinecke, 2002; Checchi, Montevecchi, Checchi, & Zappulla, 2009), through which they influence the extent of the periodontitis, but are not direct predictors of the number of teeth with PD \geq 4 mm.

Although the present study clearly indicates that IR mediates the association between obesity and extent of periodontitis, its cross-sectional nature limits its interpretability. In addition, it is difficult to compare the results of epidemiologic studies, as the criteria for periodontitis vary considerably; in fact, there is no validated definition of the disease.

To the best of our knowledge, this is the first study to demonstrate a significant association between IR and periodontitis, independently of BMI and waist, in normoglycaemic obese patients. We performed a full-mouth periodontal examination, measuring six sites per tooth for all teeth, thus obtaining more comprehensive data than studies using a partial mouth assessment. Undoubtedly, there is still much to learn about the causal relationship between IR and periodontitis and the underlying mechanisms. Further prospective studies should be conducted to throw further light on the role of IR in the pathogenesis of periodontitis.

5 | CONCLUSIONS

Summing up, the prevalence of periodontitis is higher in the obese population than in lean individuals, although the disease does not appear to be more severe in the former case. However, periodontitis tends to be more extensive—that is, it affects a greater number of teeth—when obesity is associated with IR. Therefore, although further prospective studies are needed to determine the causality, our findings suggest a role of IR in the pathogenesis of periodontitis.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge the editorial assistance of Brian Normanly (CIBERehd). This study was supported by grants PI16/00301 from

Carlos III Health Institute and has been cofunded by the European Regional Development Fund (ERDF “A way to build Europe”) and GV/2016/169 from the Valencian Regional Ministry of Education and UGP-15-220 from FISABIO. M.M-H is recipient of a predoctoral fellowship from Valencian Regional Ministry of Education (ACIF/2015/226). C.B. is recipient of a Sara Borrell postdoctoral contract from Carlos III Health Institute (CD14/00043). M.R. is recipient of Miguel Servet contracts from Carlos III Health Institute (CPII16/0037).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest in this study.

REFERENCES

- Alberti, K., Eckel, R., Grundy, S., Zimmet, P., Cleeman, J., Donato, K., ... Smith, S. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, *120*, 1640–1645.
- Al-Zahrani, M. S., Bissada, N. F., & Borawski, E. A. (2003). Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *Journal of Periodontology*, *74*, 610–615.
- American Diabetes Association. (2017). Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, *40*(Suppl. 1), S11–S24.
- Añez, R., Morillo, J., Rojas, M., Torres, Y., Apruzzese, V., Martínez, M. S., ... Bermúdez, V. (2015). Homeostasis model assessment (HOMA-IR) cut-off point for insulin resistance in adults from Maracaibo municipality-Zulia state, Venezuela. *Avances en Biomedicina*, *4*, 9–18.
- Benguigui, C., Bongard, V., Ruidavets, J. B., Chamontin, B., Sixou, M., Ferrières, J., & Amar, J. (2010). Metabolic syndrome, insulin resistance, and periodontitis: A cross-sectional study in a middle-aged French population. *Journal of Clinical Periodontology*, *37*, 601–608.
- Chaffee, B. W., & Weston, S. J. (2010). Association between chronic periodontal disease and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology*, *81*, 1708–1724.
- Checchi, L., Montevecchi, M., Checchi, V., & Zappulla, F. (2009). The relationship between bleeding on probing and subgingival deposits. *The Open Dentistry Journal*, *3*, 154–160.
- Dahiya, P., Kamal, R., & Gupta, R. (2012). Obesity, periodontal and general health: Relationship and management. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *16*, 89–93.
- D'Aiuto, F., Sabbah, W., Netuveli, G., Donos, N., Hingorani, A. D., Deanfield, J., & Tsakos, G. (2008). Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large US population-based survey. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *93*, 3989–3994.

- Dalla Vecchia, C. F., Susin, C., Kuchenbecker, C., Oppermann, R., & Albandar, J. (2005). Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *Journal of Periodontology*, *76*, 1721–1728.
- Demmer, R. T., Breskin, A., Rosenbaum, M., Zuk, A., LeDuc, C., Leibel, R., ... Papapanou, P. N. (2017). The subgingival microbiome, systemic inflammation and insulin resistance: The oral infections, glucose intolerance and insulin resistance study. *Journal of Clinical Periodontology*, *44*, 255–265.
- Demmer, R. T., Squillaro, A., Papapanou, P. N., Rosenbaum, M., Friedewald, W. T., Jacobs, D. R. Jr, & Desvarieux, M. (2012). Periodontal infection, systemic inflammation, and insulin resistance: Results from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Diabetes Care*, *35*, 2235–2242.
- Ekuni, D., Yamamoto, T., Koyama, R., Tsuneishi, M., Naito, K., & Tobe, K. (2008). Relationship between body mass index and periodontitis in young Japanese adults. *Journal of Periodontal Research*, *43*, 417–421.
- Engelbreton, S. P., Hyman, L. G., Michalowicz, B. S., Schoenfeld, E. R., Gelato, M. G., Hou, W., ... Tsai, M. Y. (2013). The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis. A randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*, *310*, 2523–2532.
- Fiorentino, T. V., Hribal, M. L., Andreozzi, F., Perticone, M., Sciacqua, A., Perticone, F., & Sesti, G. (2015). Plasma complement C3 levels are associated with insulin secretion independently of adiposity measures in non-diabetic individuals. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *25*, 510–517.
- Genco, R. J., Grossi, S. G., Ho, A., Nishimura, F., & Murayama, Y. (2005). A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *Journal of Periodontology*, *76*, 2075–2084.
- Gurav, A. N. (2012). Periodontitis and insulin resistance: Casual or causal relationship? *Diabetes and Metabolism Journal*, *36*, 404–411.
- Haffajee, A. D., & Socransky, S. S. (2009). Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*. *Journal of Clinical Periodontology*, *36*, 89–99.
- Jimenez, M., Hu, F. B., Marino, M., Li, Y., & Joshupura, K. J. (2012). Prospective associations between measures of adiposity and periodontal disease. *Obesity*, *20*, 1718–1725.
- Katz, J., Flugelman, M. Y., Goldberg, A., & Heft, M. (2002). Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. *Journal of Periodontology*, *73*, 494–500.
- Keller, A., Rohde, J. F., Raymond, K., & Heitmann, B. (2015). Association between periodontal disease and overweight and obesity: A systematic review. *Journal of Periodontology*, *86*, 766–776.
- Khader, Y. S., Bawadi, H. A., Haroun, T. F., Alomari, M., & Tayyem, R. F. (2009). The association between periodontal disease and obesity among adults in Jordan. *Journal of Clinical Periodontology*, *36*, 18–24.
- Kongstad, J., Hvidtfeldt, U. A., Gronback, M., Stoltze, K., & Holmstrup, P. (2009). The relationship between body mass index and periodontitis in the Copenhagen city hearth study. *Journal of Periodontology*, *80*, 1246–1253.
- Libby, P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, *420*, 868–874.
- Lim, S. G., Han, K., Kim, H.-A., Pyo, S. W., Cho, Y.-S., Kim, K.-S., ... Park, Y.-M. (2014). Association between insulin resistance and periodontitis in Korean adults. *Journal of Clinical Periodontology*, *41*, 121–130.
- Linden, G., Patterson, C., Evans, A., & Kee, F. (2007). Obesity and periodontitis in 60–70-year-old men. *Journal of Clinical Periodontology*, *34*, 461–466.
- Morita, I., Okamoto, Y., Yoshii, S., Nakagaki, H., Mizuno, K., Sheiham, A., & Sabbah, W. (2011). Five-year incidence of periodontal disease is related to body mass index. *Journal of Dental Research*, *90*, 199–202.
- Müller, H. P., Stadermann, S., & Heinecke, A. (2002). Longitudinal association between plaque and gingival bleeding in smokers and non-smokers. *Journal of Clinical Periodontology*, *29*, 287–294.
- Nascimento, G. G., Leite, F. R., Correa, M. B., Horta, B. L., Peres, M. A., & Demarco, F. F. (2014). Relationship between periodontal disease and obesity: The role of life-course events. *Brazilian Dental Journal*, *25*, 87–89.
- Nishida, N., Tanaka, M., Hayashi, N., Nagata, H., Takeshita, T., Nakayama, K., ... Shizukuishi, S. (2005). Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method. *Journal of Periodontology*, *76*, 923–928.
- Pérez, C. M., Muñoz, F., Andriankaja, O. M., Ritchie, C. S., Martínez, S., Vergara, J., ... Joshupura, K. J. (2017). Cross-sectional associations of impaired glucose metabolism measures with bleeding on probing and periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, *44*, 142–149.
- Porwal, S., Tewari, S., Sharma, R. K., Singhal, S. R., & Narula, S. C. (2014). Periodontal status and high-sensitivity C-reactive protein levels in polycystic ovary syndrome with and without medical treatment. *Journal of Periodontology*, *85*, 1380–1389.
- Saito, T., Shimazaki, Y., Kiyohara, Y., Kato, I., Kubo, M., Iida, M., & Yamashita, Y. (2005). Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: The Hisayama study. *Journal of Periodontal Research*, *40*, 346–353.
- Saito, T., Shimazaki, Y., Koga, T., Tszuzuki, M., & Ohshima, A. (2001). Relationship between upper body obesity and periodontitis. *Journal of Dental Research*, *80*, 1631–1636.
- Salas-Salvadó, J., Rubio, M. A., Barbany, M., Moreno, B., & Grupo Colaborativo de la SEEDO (2007). Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Medicina Clinica*, *128*, 184–196.
- Song, I. S., Han, K., Park, Y. M., Ji, S., Jun, S. H., Ryu, J. J., & Park, J. B. (2016). Severe periodontitis is associated with insulin resistance in non-abdominal obese adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *101*, 4251–4259. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2061>
- Suvan, J., D'Aiuto, F., Moles, D. R., Petrie, A., & Donos, N. (2011). Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obesity Reviews*, *12*, e381–e404.
- Timonen, P., Suominen-Taipale, L., Jula, A., Niskanen, M., Knuuttila, M., & Ylöstalo, P. (2011). Insulin sensitivity and periodontal infection in a non-diabetic, non-smoking adult population. *Journal of Clinical Periodontology*, *38*, 17–24.
- Williams, R. C., Barnett, A. H., Claffey, N., Davis, M., Gadsby, R., Kellett, M., ... Thackray, S. (2008). The potential impact of periodontal disease on general health: A consensus view. *Current Medical Research and Opinion*, *24*, 1635–1643.
- Ylöstalo, P., Suominen-Taipale, L., Reunanen, A., & Knuuttila, M. (2008). Association between body weight and periodontal infection. *Journal of Clinical Periodontology*, *35*, 297–304.

How to cite this article: Martínez-Herrera M, Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, Bañuls C, Rocha M, Hernández-Mijares A. Involvement of insulin resistance in normoglycaemic obese patients with periodontitis: A cross-sectional study. *J Clin Periodontol*. 2017;44:981–988. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12773>

EPIDEMIOLOGY**Cohort study or case-control study**

Levels of serum retinol-binding protein 4 before and after non-surgical periodontal treatment in lean and obese subjects: An interventional study

Mayte Martínez-Herrera^{1,2} | Francisco Javier Silvestre^{1,2} | Javier Silvestre-Rangil² |
Sandra López-Domènech³ | Celia Bañuls³ | Milagros Rocha^{3,4} 

¹Service of Stomatology, University Hospital Doctor Peset-FISABIO, Valencia, Spain

²Department of Stomatology, University of Valencia, Valencia, Spain

³Service of Endocrinology and Nutrition, University Hospital Doctor Peset-FISABIO, Valencia, Spain

⁴CIBER CB06/04/0071 Research Group, CIBER Hepatic and Digestive Diseases, University of Valencia, Valencia, Spain

Correspondence

Milagros Rocha, Service of Endocrinology and Nutrition, FISABIO-University Hospital Dr. Peset, Valencia, Spain.

Email: milagros.rocha@uv.es

Or

Francisco Javier Silvestre, Service of Stomatology, University Hospital Doctor Peset-FISABIO, Valencia, Spain.

Email: francisco.silvestre@uv.es

Funding Information

This study was supported by grants PI16/00301 from Carlos III Health Institute, GV/2016/169 from the Valencian Regional Ministry of Education and UGP-15-220 from FISABIO, and has been cofunded by the European Regional Development Fund (ERDF "A way to build Europe"). No external funding, apart from the support of the authors' institution, was available for this study.

Abstract

Aim: We aimed to evaluate serum RBP4 levels before and after periodontal therapy in lean and obese subjects with chronic periodontitis (CP) in order to determine its possible association with periodontitis.

Materials and Methods: This is an interventional study for which a total of 112 lean and 119 obese subjects were recruited. Patients with CP were evaluated before and after three months of non-surgical periodontal treatment. Periodontal, anthropometric, biochemical parameters and serum levels of TNF- α , IL-6, hs-CRP and RBP4 were assessed.

Results: Serum RBP4 levels were associated with an increased probability of periodontitis (OR = 1.60; 95% CI: 1.02-2.50), showing patients with CP to have higher RBP4 levels than those without CP in both lean and obese populations (3.35 vs 3.06 and 3.74 vs 3.21, respectively). Following periodontal treatment, RBP4 and TNF- α decreased, and all periodontal parameters improved to the same extent in both groups, except for number of teeth with probing depth (PD) \geq 4 mm, which improved to a less extent in obese than in lean subjects. In the multivariable regression model, the number of teeth with PD \geq 4 mm was independently associated with RBP4 (β = 0.192).

Conclusion: RBP4 was associated with chronic periodontitis before and after non-surgical periodontal treatment.

KEYWORDS

non-surgical periodontal treatment, obesity, periodontal diseases, periodontitis, RBP4

1 | INTRODUCTION

Obesity is a highly prevalent condition characterized by the abnormal accumulation and storage of fat in adipose tissue (Boeing, Patiño, da Silva, & Moreira, 2009) and produced by an imbalance between energy intake and energy expenditure, which can be modified by genetic and environmental circumstances (Fadel et al., 2014). Obesity is associated with chronic, low-grade inflammation, which is involved, in turn, in the development of insulin resistance (IR) (Bullon et al., 2009),

and is a major contributor to the development of hypertension, type 2 diabetes mellitus, arteriosclerosis, cardiovascular and cerebrovascular diseases (Haffajee & Socransky, 2009; Pischon et al., 2007; Saito & Shimazaki, 2007). In addition to these risk factors, obesity is also thought to increase the probability of periodontitis, a disease of the supporting structures of the teeth resulting from an interaction between pathogenic bacteria and the host immune response (Ylösto, Suominen-Taipale, Reunanen, & Knuutila, 2008). In this sense, it has been suggested that IR plays a role in the pathogenesis of periodontitis

(Genco, Grossi, Ho, Nishimura, & Murayama, 2005). In fact, we have recently shown that periodontitis tends to be more extensive in obese patients with IR than in their respective counterparts without IR (Martinez-Herrera et al., 2017).

As an endocrine organ, adipose tissue is responsible for the synthesis and secretion of several adipokines, such as leptin, adiponectin and resistin, and proinflammatory cytokines (mainly IL-6, IL-1 and TNF- α), which affect the periodontal tissues and contribute to the pathophysiology of periodontitis (Ylöstalo et al., 2008).

More recently, it has been suggested that certain adipokines which are highly expressed in liver and visceral adipose tissue, such as chemerin, visfatin and retinol-binding protein 4 (RBP4), are implicated in insulin-resistant states (Marchetti et al., 2012).

RBP4 is a member of the lipocalin family that is secreted into the circulation while being bound to vitamin A and transthyretin. It has been shown that RBP4 is upregulated in insulin-resistant conditions associated with obesity and provokes IR by interfering with insulin receptor substrate 1 (Gerrits et al., 2012; Yang et al., 2005). In addition, it seems to be a predictor of cardiovascular disease (Alkharfy, Al-Daghri, Vanhoutte, Krishnaswamy, & Xu, 2012) and development of atherosclerosis, as it promotes atherogenic dyslipidaemia (Rocha et al., 2013) and is involved in the regulation of hypertension (Kraus et al., 2015). Recently, it has been established that RBP4 levels in gingival crevicular fluid and serum are positively correlated with body mass index (BMI) and periodontal parameters (Kanoriya, Pradeep, Mallika, Singhal, & Garg, 2016). However, to date, no previous studies have evaluated RBP4 levels after non-surgical periodontal treatment.

In this context, research such as that reported here may provide valuable information about the association among RBP4 levels, obesity and periodontal disease. Therefore, the aim of this study was to determine serum RBP4 levels in obese and lean subjects with and without chronic periodontitis and to evaluate the effect of non-surgical periodontal treatment on RBP4 levels. In addition, we have explored the relationship between RBP4 levels and other clinical and periodontal parameters.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Study design

This was an interventional case-control study conducted at the University Hospital Dr. Peset (Valencia, Spain). The participants, all between the ages of 20 and 60 years, were recruited at our hospital's Outpatient Department of the Endocrinology and Nutrition and Stomatology Services.

Exclusion criteria were less than fourteen teeth, aggressive periodontitis, infectious or other inflammatory diseases, periodontal treatment in the last 6 months or antibiotics in the last 3 months, treatment with systemic anti-inflammatory drugs, pregnancy or lactation, secondary obesity (hypothyroidism, Cushing's syndrome), any medical condition requiring antibiotic treatment before the dental intervention and diabetes mellitus according to ADA criteria (American Diabetes Association 2017).

Clinical relevance

Scientific rationale for the study: Serum retinol-binding protein 4 (RBP4) levels have recently been linked to periodontitis, but the role of RBP4 in chronic periodontitis before and after non-surgical periodontal treatment is still unknown.

Principal findings: Serum RBP4 levels were associated with an increased probability and extent of periodontitis.

Practical implications: Serum RBP4 levels may represent an inflammatory marker of periodontitis detectable by a readily available analytical determination.

This study—a human observational study structured according to STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines—was conducted in accordance with the Helsinki Declaration-based Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. All procedures were approved by our hospital's Ethics Committee, and written informed consent was obtained from all subjects.

Patients were clustered into four groups based on their BMI and the diagnosis of chronic periodontitis (CP) as follows: lean without CP; lean with CP; obese without CP; and obese with CP. Obesity was diagnosed according to the criterion of the Spanish Society for the Study of Obesity when BMI ≥ 30 kg/m². Patients were defined as lean or normoweight when BMI ≤ 25 kg/m² (Salas-Salvadó, Rubio, Barbany, & Moreno, 2007). CP was diagnosed when four or more teeth had one or more sites with probing depth (PD) ≥ 4 mm and clinical attachment loss (CAL) ≥ 3 mm (Khader, Bawadi, Haroun, Alomari, & Tayyem, 2009). All the participants diagnosed with periodontitis were submitted to non-surgical periodontal treatment consisting of oral hygiene instructions and full-mouth mechanical periodontal debridement with an ultrasonic device (Suprasson Newtron, Satelec, Acteon, Merignac, France) and manual curets (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) performed within a 24-hour period. Patients were instructed to use a chlorhexidine mouthwash (0.12%) for 60 s, twice per day, for 14 days. We selected this periodontal treatment protocol based on growing evidence of its clinical efficacy (Fang et al., 2016; Matesanz-Pérez et al., 2013).

Participants were interviewed about health-related characteristics and lifestyle, including current smoking habit (yes or no). Periodontal measurements, anthropometric data and biochemical determinations of blood samples were recorded at baseline and 3 months after treatment.

2.2 | Clinical periodontal determinations

Periodontal assessments included measurements of PD, CAL, number of teeth and percentage of sites with PD ≥ 4 mm, gingival bleeding on probing (BOP), plaque index and calculus index, which were recorded used a manual periodontal probe PCP UNC-15 (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA). We performed a full-mouth periodontal examination to measure PD, CAL and BOP at six sites per tooth for all teeth, excluding third

TABLE 1 Anthropometric parameters and biochemical variables in the study population at baseline

	Lean		Obese		p-value
	Without CP	With CP	Without CP	With CP	
n (% females)	64 (81)	48 (56)	23 (87)	96 (71)	.010
Age (years)	36.8 ± 11.7	39.4 ± 8.3	42.2 ± 11.1	42.7 ± 10.2	.007
BMI (kg/m ²)	21.8 ± 2.1	22.7 ± 1.9*	39.6 ± 7.0 ^{###}	42.5 ± 6.4 ^{xy}	<.001
Waist (cm)	73.4 ± 9.6	83.4 ± 11.6 ^{***}	117.1 ± 13.0 ^{###}	120.4 ± 15.7 ^{yyy}	<.001
WHR	0.75 ± 0.07	0.84 ± 0.09 ^{***}	0.91 ± 0.09 ^{###}	0.90 ± 0.10 ^{yyy}	<.001
SBP (mm Hg)	117 ± 14.9	123 ± 17.4*	127 ± 15.03 [#]	134 ± 17.3 ^{xy}	<.001
DBP (mm Hg)	73 ± 9.7	76 ± 11.2	79 ± 10.2 [#]	84 ± 11.4 ^{yyy}	<.001
Glucose (mg/dl)	87.6 ± 9.2	91.3 ± 11.9	92.5 ± 13.3	95.2 ± 11.8	.001
Insulin (μU/ml)	6.8 ± 3.4	7.6 ± 3.4	15.9 ± 11 ^{###}	20 ± 14.2 ^{yyy}	<.001
HOMA-IR	1.48 ± 0.81	1.76 ± 0.96	3.78 ± 2.99 ^{###}	4.76 ± 3.69 ^{yyy}	<.001
TC (mg/dl)	182 ± 37	193 ± 31	193 ± 33	183 ± 32	.211
HDL-C (mg/dl)	61 ± 15	55 ± 12*	44 ± 9 ^{###}	42 ± 11 ^{yyy}	<.001
LDL-C (mg/dl)	108 ± 27	119 ± 27*	126 ± 29 [#]	119 ± 24	.009
TG (mg/dl)	61 (51, 73)	72 (60, 122) ^{***}	104 (73, 143) ^{###}	123 (87, 167) ^{yyy}	<.001
TNF-α (pg/ml)	7.72 ± 5.06	9.71 ± 4.36*	12.41 ± 6.06 [#]	17.57 ± 9.91 ^{xyyy}	<.001
IL-6 (pg/ml)	3.34 ± 2.78	4.06 ± 3.90	4.44 ± 2.71	3.72 ± 2.05	.262
hs-CRP (mg/L)	1.34 ± 2.26	2.20 ± 3.33	7.83 ± 8.27 ^{###}	8.42 ± 7.22 ^{yyy}	<.001
RBP4 (mg/dl)	3.06 ± 0.66	3.35 ± 0.70*	3.21 ± 0.75	3.74 ± 1.12 ^{xy}	<.001
Smoking (%) (n)	15.6 (10)	25.0 (12)	30.4 (7)	25.0 (24)	.390

Data are presented as mean ± SD or percentage (n), except TG, which is represented as a median (25th and 75th percentiles). Data were compared by means of one-way ANOVA, and proportions were compared by a Chi-square test. **p* < .05, ***p* < 0.01 and ****p* < .001 when compared with its respective control group without CP; #*p* < .05, ##*p* < .01 and ###*p* < .001 when comparing lean vs obese without CP; ^{xy}*p* < .01 and ^{yyy}*p* < .001 when comparing lean vs obese with CP.

BMI, body mass index; CP, chronic periodontitis; DBP, diastolic blood pressure; HDL-C, HDL cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; hs-CRP, high-sensitive C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; LDL-C, LDL cholesterol; RBP4, retinol-binding protein 4; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; TNF-α, tumour necrosis factor-alpha; WHR, waist-to-hip ratio.

TABLE 2 Clinical periodontal parameters in the study population at baseline

	Lean		Obese		p-value
	Without CP (n = 64)	With CP (n = 48)	Without CP (n = 23)	With CP (n = 96)	
PD (mm)	2.37 ± 0.22	3.01 ± 0.48 ^{***}	2.53 ± 0.18 ^{##}	3.03 ± 0.45 ^{***}	<.001
CAL (mm)	2.39 ± 0.24	3.06 ± 0.57 ^{***}	2.54 ± 0.18 ^{##}	3.06 ± 0.49 ^{***}	<.001
Teeth PD ≥4 mm (n)	2.14 ± 1.27	15.81 ± 6.14 ^{***}	2.04 ± 1.26	18.38 ± 6.18 ^{xy}	<.001
Sites PD ≥4 mm (%)	1.9 ± 1.4	23.6 ± 17.7 ^{***}	1.9 ± 1.5	29.1 ± 17.2 ^{***}	<.001
BOP (%)	7.8 ± 4.5	24.9 ± 15.3 ^{***}	12.5 ± 7.2 ^{##}	28.1 ± 13.4 ^{***}	<.001
Plaque index (A.U)	0.36 ± 0.28	0.90 ± 0.53 ^{***}	0.67 ± 0.45 ^{##}	1.12 ± 0.65 ^{xy}	<.001
Calculus index (A.U)	0.44 ± 0.31	0.99 ± 0.48 ^{***}	0.68 ± 0.37 ^{##}	1.10 ± 0.58 ^{***}	<.001

Data are presented as mean ± SD and were compared by means of one-way ANOVA ****p* < .001 compared with its respective control group without CP; ##*p* < .01 when comparing lean vs obese without CP; ^{xy}*p* < .05 when comparing lean vs obese with CP.

BOP, bleeding of probing; CAL, clinical attachment loss; CP, chronic periodontitis; PD, probing depth; sites PD ≥4 mm, percentage of sites with PD ≥4 mm; teeth PD ≥4 mm, number of teeth with probing depth ≥4 mm.

molars. PD was measured from the gingival margin to the base of the clinical pocket, CAL was recorded as the distance from the cement-enamel junction to the base of the clinical pocket, and percentage of BOP was calculated by dividing the number of sites with bleeding on probing by the number of sites explored and multiplying this value by

100. We employed the Silness and Löe simplified Plaque Index (1964) and the Greene and Vermillion simplified Calculus Index (1964) to assess and score the six representative Ramfjörd teeth.

The number of teeth and the percentage of sites with pathological periodontal pockets (PD ≥4 mm) determine the extent of periodontitis.

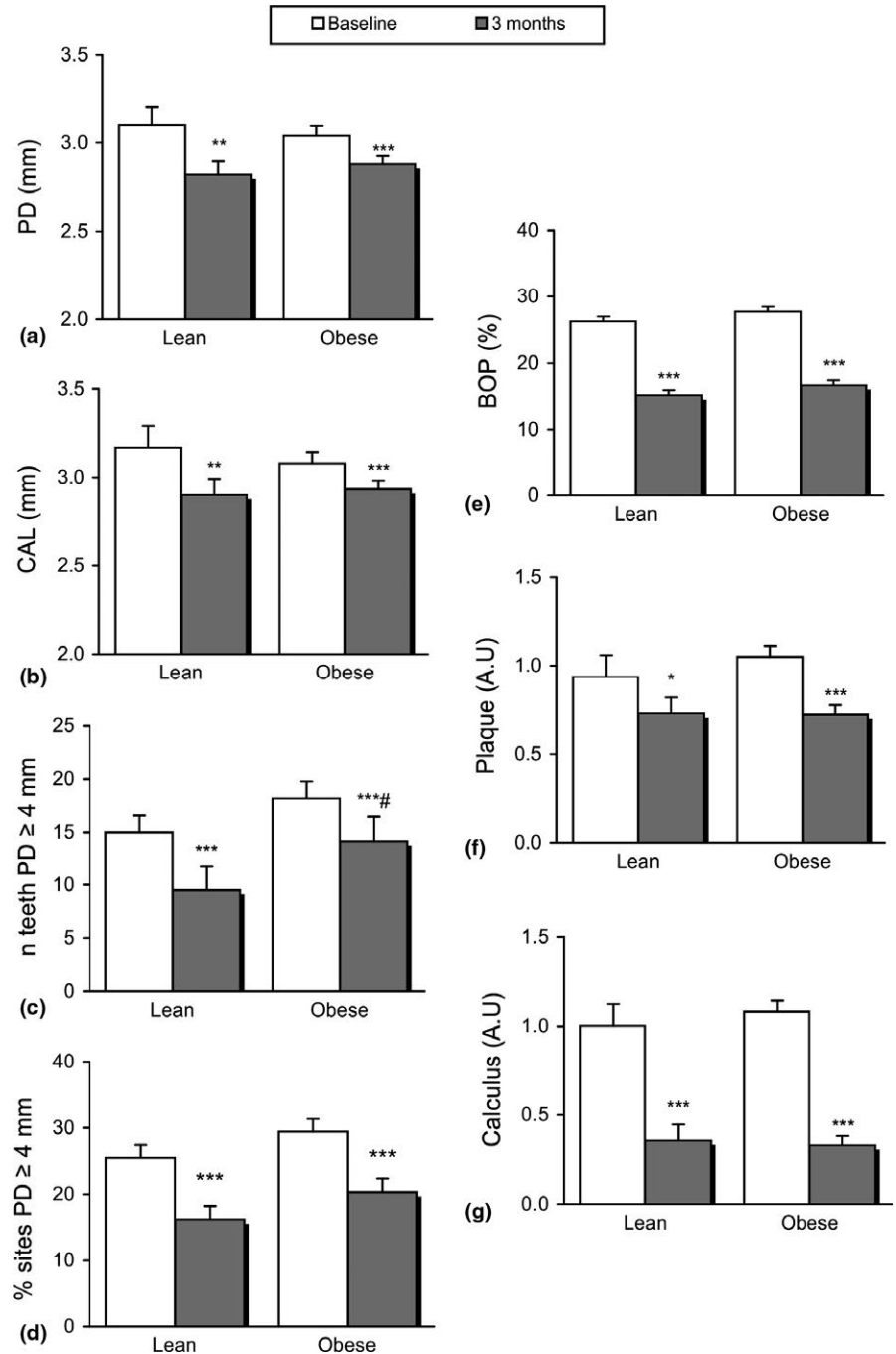


FIGURE 1 Periodontal variables in the study population with chronic periodontitis. Bar chart (as mean \pm SE) of patients at baseline (white bars) and 3 months after non-surgical periodontal treatment (grey bars). * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$ when data of lean and obese groups at baseline and 3 months were compared by a paired Student's t test. # $p < .05$ when lean and obese subjects were compared with an unpaired Student's t test. PD: probing depth, CAL: clinical attachment loss, n teeth PD ≥ 4 mm: number of teeth with probing depth ≥ 4 mm, % sites PD ≥ 4 mm: percentage of sites with PD ≥ 4 mm, BOP: bleeding of probing

2.3 | Anthropometric and biochemical determinations

Anthropometric measurements including weight (kg), height (m) and waist and hip circumferences (cm) were measured according to standardized methods. BMI was calculated as weight divided by the square of height (kg/m^2). Waist circumference was measured to the nearest 0.1 cm at the narrowest mid-point between the iliac crest and the lower margin of the ribcage using a measuring tape. Hip circumference was determined at the largest contour of the major trochanters, and waist-to-hip ratio (WHR) was calculated by dividing waist circumference by hip circumference.

Levels of glucose, total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) in serum were determined by means of enzymatic methods. HDL cholesterol was recorded with a Beckman LX20 autoanalyser (Beckman Coulter, La Brea, CA, USA) using a direct method. LDL cholesterol was calculated using Friedewald's formula. Insulin was determined by an immunochemiluminescence assay with an Immulite analyser (DPC, Los Angeles, CA, USA). IR was estimated by homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index. High-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) was quantified by an immunonephelometric assay (Dade Behring BNII, Marburg, Germany). RBP4 concentrations were measured by nephelometry (Dade Behring, Marburg, Germany), and TNF- α and IL-6 were determined with a Luminex 200 analyser system (Austin, TX, USA).

	Lean with CP (n = 33)		Obese with CP (n = 74)	
	Baseline	3 months	Baseline	3 months
BMI (kg/m ²)	22.4 ± 2.2	22.5 ± 2.3	41.6 ± 6.8	41.8 ± 6.8
Waist (cm)	83.2 ± 12.0	84.6 ± 12.5	119.2 ± 16.3	120.7 ± 15.3
WHR	0.85 ± 0.09	0.85 ± 0.08	0.90 ± 0.10	0.91 ± 0.10
SBP (mm Hg)	121 ± 18.0	119 ± 17.6	134 ± 16.8	134 ± 16.9
DBP (mm Hg)	74.0 ± 10.8	73.2 ± 10	84.2 ± 10.8	82.7 ± 10.8
Glucose(mg/dl)	91.5 ± 12.4	92.4 ± 11.4	95 ± 12	94.8 ± 12
Insulin (μU/ml)	8.4 ± 3.8	7.6 ± 4.2	20 ± 14.6	19.2 ± 11.3
HOMA-IR	1.98 ± 1.07	1.81 ± 1.20	4.73 ± 3.80	4.61 ± 3.17
TC (mg/dl)	195 ± 29	195 ± 28	182 ± 34	185 ± 40
HDL-C (mg/dl)	55 ± 12	54 ± 11	42 ± 11	44 ± 12
LDL-C (mg/dl)	121 ± 23	121 ± 24	121 ± 26	122 ± 31
TG (mg/dl)	68 (56, 128)	87 (66, 127)	128 (98, 167)	119 (98, 152)
TNF-α (pg/ml)	10.80 ± 3.85	9.65 ± 4.89*	17.23 ± 9.86	13.90 ± 5.37*
IL-6 (pg/ml)	4.55 ± 4.15	4.59 ± 4.82	3.79 ± 2.04	3.38 ± 2.48
hs-CRP (mg/L)	2.46 ± 3.80	1.68 ± 1.54	8.33 ± 7.78	8.57 ± 7.92
RBP4 (mg/dl)	3.20 ± 0.60	3.02 ± 0.67*	3.84 ± 1.06	3.46 ± 1.01***

Data are presented as mean ± SD for all parametric data, except for TG, which showed a nonparametric distribution and is represented as a median (25th and 75th percentiles). * $p < .05$; *** $p < .001$ when data of lean and obese groups at baseline and 3 months were compared by a paired Student's *t* test for parametric data, or by a Wilcoxon test for TG data.

BMI, body mass index; CP, chronic periodontitis; DBP, diastolic blood pressure; HDL-C, HDL cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; hs-CRP, high-sensitive C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; LDL-C, LDL cholesterol; RBP4, retinol-binding protein 4; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; TNF-α, tumour necrosis factor-alpha; WHR, waist-to-hip ratio.

2.4 | Statistical analysis

A sample size of thirty-three patients per group was required in order to achieve a power of 90% to detect differences between the groups in relation to the primary efficacy criterion (serum RBP4 levels variation) of ≥ 0.8 mg/dl and assuming a common standard deviation of 1.0 mg/dl.

Statistical analysis was performed with SPSS software (SPSS Statistics Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as mean and standard deviation (SD), or as median and 25th and 75th percentiles for parametric and nonparametric data, respectively. Analyses of binary logistic regression were conducted to estimate the probability of periodontitis, expressed as the odds ratio (OR). Qualitative data were expressed as percentages, and a Chi-square test was employed to compare proportions. Data were compared with an ANOVA or Kruskal–Wallis, followed in each case by a post hoc test, and were adjusted by a univariate general linear model. Changes after periodontal treatment were evaluated with a paired Student's *t* test or a Wilcoxon test, or using an unpaired Student's *t* test or a Mann–Whitney U test. Pearson's correlation coefficients were employed to measure the strength of association between variables. The multivariable regression model was used to evaluate the relationship between

TABLE 3 Anthropometric parameters and biochemical variables in the study population with chronic periodontitis at baseline and 3 months after non-surgical periodontal treatment

two or more explanatory variables and a response variable. All the tests had a confidence interval of 95%, and differences were considered significant when $p < .05$.

3 | RESULTS

This study analysed a total of 231 subjects (64 men and 167 women) recruited between September 2015 and December 2016. The participants were divided into four groups according to BMI in lean and obese patients and diagnosed with or without CP: lean subjects without CP ($n = 64$), lean patients with CP ($n = 48$), obese subjects without CP ($n = 23$) and obese patients with CP ($n = 96$), which is in accordance with the high prevalence of periodontitis we had previously reported in our obese population (Martinez-Herrera et al., 2017).

Anthropometric and biochemical parameters of our population are shown in Table 1. As expected, obese subjects without CP had higher BMI, waist, WHR, SBP, DBP, insulin, HOMA-IR, LDL-C, TG, TNF-α and hs-CRP, and lower levels of HDL-C than lean subjects without CP. These differences were also present in patients with CP, and a significant increase in RBP4 was observed in the obese population. Lean subjects with CP had higher levels of BMI, waist, WHR, SBP, LDL-C,

TG, TNF- α and RBP4, and lower levels of HDL-C than lean subjects without CP. Obese patients with and without CP differed only with respect to TNF- α and RBP4 levels. ANOVA revealed that differences in RBP4 among groups were maintained after adjustment for age and BMI ($p = .038$). Total cholesterol and IL-6 did not differ significantly among the groups. Age and glucose were statistically significant, but differences were found between lean subjects without CP and obese subjects with CP. For smoking habit, 75% of subjects in both CP groups were non-smokers, and no differences were detected in the smoking rate among the four groups when compared by a Chi-square test ($p = .390$).

When we submitted all the variables that differed significantly between individuals with and without CP to a binary logistic regression, we found BMI (OR = 1.08; $p < .001$; 95% CI: 1.04–1.13) and RBP4 (OR = 1.60; $p = .040$; 95% CI: 1.02–2.50) to be significant predictors of an increased probability of periodontitis.

Clinical periodontal parameters for all groups at baseline are shown in Table 2. As expected, patients with CP had higher PD, CAL, number of teeth and percentage of sites with PD ≥ 4 mm, BOP, plaque index and calculus index than their counterparts without CP in both lean and obese populations. Obese subjects without CP showed higher PD, CAL, BOP, plaque and calculus than lean subjects without CP, with greater periodontal damage detected in the obese population than among lean subjects. Among the groups with CP, obese subjects displayed a higher number of teeth with PD ≥ 4 mm and higher plaque index than lean subjects. Thirty-seven patients with CP dropped out of the study, leaving a remaining 107 (33 lean and 74 obese) who underwent non-surgical periodontal treatment and were reviewed after 3 months.

The periodontal treatment significantly improved all the periodontal parameters to the same extent, with no differences observed between lean and obese patients, except for the number of teeth with PD ≥ 4 mm (Figure 1C), in which case there was a 34.5% reduction in lean individuals and a 20.0% reduction in obese patients, representing statistically significant differences between the two groups ($p = .020$). In line with this, the periodontal treatment was associated with a statistically significant decrease in RBP4 and TNF- α serum levels in both populations (Table 3).

As the reduction in the number of teeth with PD ≥ 4 mm was the only that showed statistical differences between lean and obese groups, we aimed to analyse its associations with the other parameters studied. The correlation analysis demonstrated that, after periodontal treatment, the number of teeth with PD ≥ 4 mm correlated with waist, WHR, SBP, DBP, insulin, HOMA-IR, TNF- α and RBP4 and with all periodontal variables (Table 4). In the multivariable regression model, the association of number of teeth with PD ≥ 4 mm with the correlated variables was evaluated as a potentially independent predictor using the stepwise method. The results showed that PD ($\beta = 0.785$) and RBP4 ($\beta = 0.192$) were independently associated with number of teeth with PD ≥ 4 mm, thus explaining 63% of the dependent variable (Table 5). Likewise, RBP4 levels correlated with waist, WHR, SBP, DBP, insulin, HOMA-IR, TG, TNF- α , PD, CAL and percentage of sites with PD ≥ 4 mm (Table 4).

TABLE 4 Pearson's correlation coefficients between periodontal, anthropometric and biochemical parameters after non-surgical periodontal treatment

	n PD ≥ 4 mm		RBP4	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
BMI	.164	.099	.161	.106
Waist	.277	.005	.317	.001
WHR	.275	.005	.344	<.001
SBP	.217	.030	.273	.006
DBP	.211	.035	.349	<.001
Glucose	.027	.789	.077	.441
Insulin	.265	.007	.265	.007
HOMA-IR	.274	.006	.263	.008
TC	-.145	.144	.056	.572
HDL-C	-.072	.471	-.027	.787
LDL-C	-.185	.073	-.012	.904
TG	.167	.092	.219	.026
TNF- α	.303	.018	.389	.002
IL-6	.118	.366	-.093	.474
hs-CRP	.063	.545	.015	.888
RBP4	.294	.003	--	--
PD	.751	<.001	.228	.020
CAL	.663	<.001	.252	.010
n PD ≥ 4 mm	--	--	.294	.003
% PD ≥ 4 mm	.924	<.001	.272	.006
BOP	.546	<.001	.048	.631
Plaque	.363	<.001	-.055	.579
Calculus	.201	.042	-.006	.952

The values in italics represent the statistically significant correlations ($p < .05$). % PD ≥ 4 mm, percentage of sites with PD ≥ 4 mm; BMI, body mass index; BOP, bleeding of probing; CAL, clinical attachment loss; DBP, diastolic blood pressure; HDL-C, HDL cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; hs-CRP, high-sensitive C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; LDL-C, LDL cholesterol; n PD ≥ 4 mm, number of teeth with probing depth ≥ 4 mm; PD, probing depth; RBP4, retinol-binding protein 4; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; TNF- α , tumour necrosis factor-alpha; WHR, waist-to-hip ratio.

4 | DISCUSSION

The findings of the present study suggest that serum RBP4 levels are associated with chronic periodontitis, as they are elevated in CP and decreased after non-surgical periodontal treatment. This response seems to be associated with a significant decrease in TNF- α levels. In addition, a weak but significant association was observed between number of teeth with PD ≥ 4 mm and RBP4, which suggests a possible role of this adipokine in the extent of periodontal disease. In the light of these results, RBP4 could be considered an emerging inflammatory marker associated with chronic periodontitis.

Previous studies have suggested a multidirectional association between obesity and CP in which proinflammatory cytokines and

Dependent variable	Independent variables	Unstandardized coefficients		Standardized coefficients	p-value
		B	SE	β	
n teeth PD \geq 4 mm	PD	14.34	1.464	0.785	<.001
	RBP4	1.18	0.491	0.192	.020
	Multiple R-square adjusted		0.628		
	R			.801	
	p			<.001	

TABLE 5 Stepwise multivariable regression model of number of teeth with PD \geq 4 mm after non-surgical periodontal treatment as a dependent variable

Waist, WHR, SBP, DBP, HOMA-IR, TNF- α , CAL, BOP, plaque and calculus were excluded from the model as they were not significant predictors ($p > .05$).

BOP, bleeding on probing; CAL, clinical attachment loss; DBP, diastolic blood pressure; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; n PD \geq 4 mm, number of teeth with probing depth \geq 4 mm; PD, probing depth; RBP4, retinol-binding protein 4; SBP, systolic blood pressure; TNF- α , tumour necrosis factor-alpha; WHR, waist-to-hip ratio.

adipokines play a critical role, affecting periodontal tissue and directly contributing to the pathogenesis and extent of periodontitis (Genco et al., 2005; Marchetti et al., 2012). In a previous study carried out by our group (Martinez-Herrera et al., 2017), we have observed a high prevalence of periodontitis in our obese (80.9%) vs lean (41.2%) population. Moreover, we have determined that the risk of periodontitis in our population increased by 8% for every kg/m² of BMI, which is in line with previous reports (Ekuni et al., 2008). However, to date, no studies have explored the role of RBP4 in the probability of periodontitis developing. We have observed how said risk rose by 5% for every 0.1 mg/dl that RBP4 augmented. In line with this, RBP4 levels were higher in patients with periodontitis, whether lean or obese, and these differences remained after adjustment for age and BMI. Our results are in line with those of a previous study showing an association among RBP4, BMI and periodontal parameters in gingival crevicular fluid and serum levels (Kanoriya et al., 2016).

As both obesity and periodontal disease have been associated with an increase in proinflammatory cytokines (Zimmermann, Bastos, Dias-Gonçalves, Chambrone, & Duarte, 2013) and given that RBP4 levels rise in obesity, diabetes and metabolic syndrome (Graham et al., 2006; Qi et al., 2007; Yang et al., 2005), it has been hypothesized that RBP4 may mediate the inflammatory response that links obesity and periodontitis. Indeed, it has been shown that RBP4 can contribute to the development of an inflammatory state in white adipose tissue through induction of JNK and TLR-4 in infiltrated macrophages due to an increase in the release of TNF- α (Norseen et al., 2012). In the present study, we have observed elevated levels of RBP4 and TNF- α in our population with periodontitis and a decrease in said levels after periodontal treatment, with a positive correlation between the two parameters. A significant drop in TNF- α levels following periodontal treatment has been reported in previous studies (Altay, Gürgen, & Agbat, 2013; Balli, Ongoç Dede, Bozkurt Dogan, Gulsoy, & Sertoglu, 2016; Duzagac et al., 2016; Zuza et al., 2011). Indeed, levels of TNF- α and RBP4 have been interrelated in other pathologies, for example in psoriasis, an autoimmune inflammatory disease in which treatment with anti-TNF- α has been found to reduce levels of RBP4 (Pina et al.,

2016). Furthermore, previous studies have reported that interventions which ameliorate the inflammatory state, including exercise and weight loss in humans, can reduce serum RBP4 levels (Balagopal et al., 2007; Graham et al., 2006; Haider et al., 2007). In addition, a previous meta-analysis showed that RBP4 levels were higher in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) (Jia et al., 2014), a prevalent condition associated with IR and with a proinflammatory profile that leads to a rise in TNF- α levels (Victor et al., 2011), which has also been associated with an increased prevalence and extent of periodontitis (Porwal, Tewari, Sharma, Singhal, & Narula, 2014).

Large epidemiologic studies have shown that RBP4 levels also correlate closely with hypertension, dyslipidaemia and cardiovascular disease (Alkharfy et al., 2012; Lambadiari et al., 2014; Meisinger et al., 2011; Qi et al., 2007). In the present study, RBP4 was positively correlated with SBP, DBP and TG, as mentioned previously. However, we cannot attribute the alterations in RBP4 levels to a reduction in blood pressure or TG, as the latter two parameters were not modified following treatment. Overall, our results suggest a role for RBP4 in the inflammatory response associated with CP.

In the present study, all periodontal parameters improved significantly in lean and obese subjects after non-surgical periodontal treatment, with no differences detected between the two groups, with the exception of a reduction in the number of teeth with PD \geq 4 mm, which was less pronounced in obese patients than in lean ones. This periodontal parameter represents the number of affected teeth with pathological periodontal pockets and was independently associated with RBP4 in the multivariable regression model, which may constitute a role for this adipokine in the extent of periodontitis. Therefore, the reduction in the number of teeth with PD \geq 4 mm after non-surgical periodontal treatment could suggest a decrease in the systemic inflammatory response. However, the association of RBP4 and number of teeth with PD \geq 4 mm, although statistically significant, was weak, and the results should be interpreted with caution.

To the best of our knowledge, this is the first study to demonstrate a significant decrease in serum RBP4 levels in obese and lean subjects after non-surgical periodontal treatment. However, there

are several limitations that should be taken into consideration. RBP4 was evaluated only in serum and over a single, short period of time after periodontal therapy (3 months). Therefore, further longitudinal prospective studies that evaluate RBP4 levels in serum and gingival crevicular fluid over longer periods of time after non-surgical periodontal treatment are necessary to corroborate our findings. In addition, mechanistic studies involving larger patient samples and different ethnicities would help to determine the role of RBP4 in the pathogenesis and progression of periodontitis.

5 | CONCLUSION

To summarize, circulating RBP4 levels are associated with chronic periodontitis as their levels are higher in the presence of the disease and drop after non-surgical periodontal treatment.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge the editorial assistance of Brian Normanly (CIBERehd). This study was supported by grant PI16/00301 from Carlos III Health Institute, GV/2016/169 from the Valencian Regional Ministry of Education and UGP-15-220 from FISABIO, and has been cofunded by the European Regional Development Fund (ERDF "A way to build Europe"). MM-H is recipient of a predoctoral fellowship from Valencian Regional Ministry of Education (ACIF/2015/226). CB and SL-D are recipients of a Sara Borrell postdoctoral contract (CD14/00043) and a predoctoral contract (FI14/00350) respectively, both from Carlos III Health Institute. MR is recipient of Miguel Servet (CPII16/0037) contract from Carlos III Health Institute.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no potential conflict of interests with respect to the authorship and/or publication of this article.

ORCID

Milagros Rocha  <http://orcid.org/0000-0003-2923-6546>

REFERENCES

- Alkharfy, K. M., Al-Daghri, N. M., Vanhoutte, P. M., Krishnaswamy, S., & Xu, A. (2012). Serum retinol-binding protein 4 as a marker for cardiovascular disease in women. *PLoS ONE*, *7*, e48612. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048612>
- Altay, U., Gürkan, C. A., & Agbat, K. (2013). Changes in inflammatory and metabolic parameters after periodontal treatment in obese and non-obese patients. *Journal of Periodontology*, *84*, 13–23. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110646>
- American Diabetes Association (2017). Classification and diagnosis of diabetes. In *Standards of Medical Care in Diabetes*. *Diabetes Care*, *40*, 11S–24S.
- Balogopal, P., Graham, T. E., Kahn, B. B., Altomare, A., Funanage, V., & George, D. (2007). Reduction of elevated serum retinol binding protein in obese children by lifestyle intervention: Association with subclinical inflammation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *92*, 1971–1974. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2712>
- Balli, U., Ongoz Dede, F., Bozkurt Dogan, S., Gulsoy, Z., & Sertoglu, E. (2016). Chemerin and interleukin-6 levels in obese individuals following periodontal treatment. *Oral Diseases*, *22*, 673–680. <https://doi.org/10.1111/odi.12520>
- Boesing, F., Patiño, J. S. R., da Silva, V. R. G., & Moreira, E. A. M. (2009). The interface between obesity and periodontitis with emphasis on oxidative stress and inflammatory response. *Obesity Reviews*, *10*, 290–297. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2008.00555.x>
- Bullon, P., Morillo, J. M., Ramirez-Tortosa, M. C., Quiles, J. L., Newman, H. N., & Battino, M. (2009). Metabolic syndrome and periodontitis: Is oxidative stress a common link? *Journal of Dental Research*, *88*, 503–518. <https://doi.org/10.1177/0022034509337479>
- Duzagac, E., Cifcibasi, E., Erdem, M. G., Karabey, V., Kasali, K., Badur, S., & Cintan, S. (2016). Is obesity associated with healing after non-surgical periodontal therapy? A local vs. systemic evaluation. *Journal of Periodontal Research*, *51*, 604–612. <https://doi.org/10.1111/jre.12340>
- Ekuni, D., Yamamoto, T., Koyama, R., Tsuneishi, M., Naito, K., & Tobe, K. (2008). Relationship between body mass index and periodontitis in young Japanese adults. *Journal of Periodontal Research*, *43*, 417–421. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2007.01063.x>
- Fadel, H. T., Pliaki, A., Gronowitz, E., Mårild, S., Ramberg, P., Dahlén, G., ... Birkhed, D. (2014). Clinical and biological indicators of dental caries and periodontal disease in adolescents with or without obesity. *Clinical Oral Investigations*, *18*, 359–368. <https://doi.org/10.1007/s00784-013-0972-9>
- Fang, H., Han, M., Li, Q. L., Cao, C. Y., Xia, R., & Zhang, Z. H. (2016). Comparison of full-mouth disinfection and quadrant-wise scaling in the treatment of adult chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontal Research*, *51*, 417–430. <https://doi.org/10.1111/jre.12326>
- Genco, R. J., Grossi, S. G., Ho, A., Nishimura, F., & Murayama, Y. (2005). A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *Journal of Periodontology*, *76*, 2075S–2084S. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.11-S.2075>
- Gerrits, A. J., Gitz, E., Koekman, C. A., Visseren, F. L., van Haefen, T. W., & Akkerman, J. W. (2012). Induction of insulin resistance by the adipokines resistin, leptin, plasminogen activator inhibitor-1 and retinol binding protein 4 in human megakaryocytes. *Haematologica*, *97*, 1149–1157. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.054916>
- Graham, T. E., Yang, Q., Blüher, M., Hammarstedt, A., Ciaraldi, T. P., Henry, R. R., ... Kahn, B. B. (2006). Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *The New England Journal of Medicine*, *15*, 2552–2563. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054862>
- Haffajee, A. D., & Socransky, S. S. (2009). Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*. *Journal of Clinical Periodontology*, *36*, 89–99. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01356.x>
- Haider, D. G., Schindler, K., Prager, G., Bohdjalian, A., Luger, A., Wolz, M., & Ludvik, B. (2007). Serum retinol-binding protein 4 is reduced after weight loss in morbidly obese subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *92*, 1168–1171. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1839>
- Jia, J., Bai, J., Liu, Y., Yin, J., Yang, P., Yu, S., ... Yuan, G. (2014). Association between retinol-binding protein 4 and polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Endocrine Journal*, *61*, 995–1002. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0186>
- Kanoriya, D., Pradeep, A. R., Mallika, A., Singhal, S., & Garg, V. (2016). Correlation of crevicular fluid and serum levels of retinol-binding protein 4 and leptin in chronic periodontitis and obesity. *Clinical Oral Investigations*, *21*(7), 2319–2325. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-2025-7>
- Khader, Y. S., Bawadi, H. A., Haroun, T. F., Alomari, M., & Tayyem, R. F. (2009). The association between periodontal disease and obesity

- among adults in Jordan. *Journal of Clinical Periodontology*, 36, 18–24. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01345.x>
- Kraus, B. J., Sartoretto, J. L., Polak, P., Hosooka, T., Shiroto, T., Eskurza, I., ... Kahn, B. B. (2015). Novel role for retinol-binding protein 4 in the regulation of blood pressure. *FASEB Journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 29, 3133–3140. <https://doi.org/10.1096/fj.14-266064>
- Lambadiari, V., Kadoglou, N. P., Stasinou, V., Maratou, E., Antoniadis, A., Kolokathis, F., ... Dimitriadis, G. (2014). Serum levels of retinol-binding protein-4 are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Cardiovascular Diabetology*, 21, 121. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0121-z>
- Marchetti, E., Monaco, A., Procaccini, L., Mummolo, S., Gatto, R., Tetè, S., ... Marzo, G. (2012). Periodontal disease: The influence of metabolic syndrome. *Nutrition & Metabolism*, 9, 88. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-88>
- Martinez-Herrera, M., Silvestre, F. J., Silvestre-Rangil, J., Bañuls, C., Rocha, M., & Hernández-Mijares, A. (2017). Involvement of insulin resistance in normoglycemic obese patients with periodontitis. A cross-sectional study. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(10):981–988. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12773>
- Matesanz-Pérez, P., García-Gargallo, M., Figuero, E., Bascones-Martínez, A., Sanz, M., & Herrera, D. (2013). A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 40, 227–241. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12026>
- Meisinger, C., Rückert, I. M., Rathmann, W., Döring, A., Thorand, B., Huth, C., ... Koenig, W. (2011). Retinol-binding protein 4 is associated with prediabetes in adults from the general population: The cooperative health research in the Region of Augsburg (KORA) F4 study. *Diabetes Care*, 34, 1648–1650. <https://doi.org/10.2337/dc11-0118>
- Norseen, J., Hosooka, T., Hammarstedt, A., Yore, M. M., Kant, S., Aryal, P., ... Kahn, B. B. (2012). Retinol-binding protein 4 inhibits insulin signaling in adipocytes by inducing proinflammatory cytokines in macrophages through a c-Jun N-terminal kinase- and toll-like receptor 4-dependent and retinol-independent mechanism. *Molecular and Cellular Biology*, 32, 2010–2019. <https://doi.org/10.1128/MCB.06193-11>
- Pina, T., Genre, F., Lopez-Mejias, R., Armesto, S., Ubilla, B., Mijares, V., ... Gonzalez-Gay, M. A. (2016). Anti-TNF-alpha therapy reduces retinol-binding protein 4 serum levels in non-diabetic patients with psoriasis: A 6-month prospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30, 92–95. <https://doi.org/10.1111/jdv.13005>
- Pischon, N., Heng, N., Bernimoulin, J. P., Kleber, B. M., Willich, S. N., & Pischon, T. (2007). Obesity, inflammation, and periodontal disease. *Journal of Dental Research*, 86, 400–409. <https://doi.org/10.1177/154405910708600503>
- Porwal, S., Tewari, S., Sharma, R. K., Singhal, S. R., & Narula, S. C. (2014). Periodontal status and high-sensitivity C-reactive protein levels in polycystic ovary syndrome with and without medical treatment. *Journal of Periodontology*, 85, 1380–1389. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.130756>
- Qi, Q., Yu, Z., Ye, X., Zhao, F., Huang, P., Hu, F. B., ... Lin, X. (2007). Elevated retinol-binding protein 4 levels are associated with metabolic syndrome in Chinese people. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92, 4827–4834. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1219>
- Rocha, M., Bañuls, C., Bellod, L., Rovira-Llopis, S., Morillas, C., Solá, E., ... Hernández-Mijares, A. (2013). Association of serum retinol binding protein 4 with atherogenic dyslipidemia in morbid obese patients. *PLoS ONE*, 8, e78670. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078670>
- Saito, T., & Shimazaki, Y. (2007). Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontology 2000*, 43, 254–266. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00186.x>
- Salas-Salvadó, J., Rubio, M. A., Barbany, M., & Moreno, B. (Grupo Colaborativo de la SEEDO). (2007). SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Medicina Clínica*, 128, 184–196. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(07\)72531-9](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(07)72531-9)
- Victor, V. M., Rocha, M., Bañuls, C., Alvarez, A., de Pablo, C., Sanchez-Serrano, M., ... Hernandez-Mijares, A. (2011). Induction of oxidative stress and human leukocyte/endothelial cell interactions in polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96, 3115–3122. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0651>
- Yang, Q., Graham, T. E., Mody, N., Preitner, F., Peroni, O. D., Zabolotny, J. M., ... Kahn, B. B. (2005). Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, 436, 356–362. <https://doi.org/10.1038/nature03711>
- Ylöstalo, P., Suominen-Taipale, L., Reunanen, A., & Knuutila, M. (2008). Association between body weight and periodontal infection. *Journal of Clinical Periodontology*, 35, 297–304. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01203.x>
- Zimmermann, G. S., Bastos, M. F., Dias-Gonçalves, T. E., Chambrone, L., & Duarte, P. M. (2013). Local and circulating levels of adipocytokines in obese and normal weight individuals with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 84, 624–633. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120254>
- Zuza, E. P., Barroso, E. M., Carrareto, A. L., Pires, J. R., Carlos, I. Z., Theodoro, L. H., & Toledo, B. E. (2011). The role of obesity as a modifying factor in patients undergoing non-surgical periodontal therapy. *Journal of Periodontology*, 82, 676–682. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100545>

How to cite this article: Martínez-Herrera M, Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, López-Domènech S, Bañuls C, Rocha M. Levels of serum retinol-binding protein 4 before and after non-surgical periodontal treatment in lean and obese subjects: An interventional study. *J Clin Periodontol*. 2018;45:336–344. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12840>

1
2
3 Dietary therapy improves the response to non-surgical periodontal
4
5 treatment in obese patients
6
7

8 Manuscript type: Original Research Article. Clinical Periodontology.
9

10 Mayte Martinez-Herrera^{1,2#}, Sandra López-Domènech^{3#}, Francisco Javier Silvestre MD
11 PhD^{1,2*}, Javier Silvestre-Rangil PhD², Celia Bañuls PhD^{3*}, Antonio Hernández-Mijares
12 MD PhD^{3,4*}, Milagros Rocha PhD^{3,5}
13
14
15
16

17 ¹Service of Stomatology, University Hospital Doctor Peset-FISABIO, Av. Gaspar
18 Aguilar 90, 46017 Valencia, Spain.
19
20

21 ²Department of Stomatology, University of Valencia, C/ Gascó i Oliag 1, 46010
22 Valencia, Spain.
23
24

25 ³Service of Endocrinology and Nutrition, University Hospital Doctor Peset-FISABIO,
26 Av. Gaspar Aguilar 90, 46017 Valencia, Spain.
27
28

29 ⁴Department of Medicine, University of Valencia, Av. Blasco Ibáñez 13, 46010
30 Valencia, Spain.
31
32

33 ⁵CIBER CB06/04/0071 Research Group. CIBER Hepatic and Digestive Diseases,
34 University of Valencia, Av Blasco Ibáñez 13, 46010 Valencia, Spain.
35
36
37
38
39

40 **Running title:** “Diet therapy and periodontal treatment”
41

42 **Keywords:** obesity; periodontitis; non-surgical periodontal treatment; weight loss; diet
43 therapy.
44
45

46 [#]These authors contributed equally to this work.
47

48 ^{*}Correspondence should be addressed to Francisco Javier Silvestre, Service of
49 Stomatology, University Hospital Doctor Peset-FISABIO, Av. Gaspar Aguilar 90,
50 46017 Valencia, Spain. Tel: (34) 961622732. Fax: (34) 961622492. e-mail:
51
52

53 francisco.silvestre@uv.es or Antonio Hernández Mijares, Service of Endocrinology and
54
55

1
2
3 Nutrition, FISABIO-University Hospital Dr. Peset, Av. Gaspar Aguilar 90, 46017
4
5 Valencia, Spain. Tel: (34) 961622757. Fax: (34) 961622492 e-mail:
6
7 antonio.hernandez@uv.es or Celia Bañuls, Service of Endocrinology and Nutrition,
8
9 FISABIO-University Hospital Dr. Peset, Av. Gaspar Aguilar 90, 46017 Valencia,
10
11 Spain. Tel: (34) 961622757. Fax: (34) 961622492 e-mail: celia.banuls@uv.es
12
13
14
15
16

17 **Conflict of Interest and Source of Funding Statement**

18
19 The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the authorship
20
21 and/or publication of this article. This study was supported by grants PI16/00301 from
22
23 Carlos III Health Institute, GV/2016/169 from the Valencian Regional Ministry of
24
25 Education and UGP-15-220 from FISABIO and has been co-funded by the European
26
27 Regional Development Fund (ERDF “A way to build Europe”). No external funding,
28
29 apart from the support of the authors' institution, was available for this study.
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abstract

Aim: The effect of dietary intervention on periodontal therapy is unknown. Therefore, we aimed to evaluate whether weight loss improves the response to non-surgical periodontal treatment in obese subjects.

Materials and Methods: This interventional study included 78 obese subjects with chronic periodontitis, of which 31 underwent diet therapy for 12 weeks, while the other 47 did not. All participants received non-surgical periodontal treatment. Periodontal, anthropometric and biochemical parameters were assessed at baseline and 12 weeks.

Results: All periodontal parameters improved after non-surgical periodontal treatment in both groups, but the reduction in probing depth (PD) and in percentage of sites with PD 4-5 mm was higher in the dietary group (6.80% vs 3.24% and 35.4% vs 19.4%, respectively; $p < 0.05$). In addition, the dietary intervention induced a reduction in TNF α and complement factor 3 (C3). Percentage of change of PD correlated with change in C3 ($r = 0.233$, $p = 0.043$) and percentage of sites with PD 4-5 mm correlated with change in TNF α ($r = 0.414$, $p = 0.012$), and when the change in these periodontal parameters was adjusted for change in C3 and TNF α , the differences disappeared.

Conclusions: A reduction of systemic inflammation as consequence of weight loss has a beneficial effect on the effectiveness of periodontal treatment.

Clinical Relevance

Scientific rationale for the study: Little is known about the role of weight loss on the response to non-surgical periodontal treatment.

Principal findings: A reduction of systemic inflammation due to weight loss after a dietary therapy promotes a better response to periodontal treatment.

1
2
3 **Practical implications:** Any therapeutic plan that causes a reduction of systemic
4 inflammation could mediate a greater effectiveness of periodontal treatment.
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

Introduction

Periodontitis is a chronic disorder generally characterized by inflammation and breakdown of tooth-supporting tissues, resulting from an interaction between pathogenic bacteria and the host immune response (Ylöstalo et al. 2008). Many modifiable and non-modifiable risk factors, among them obesity, can modify the individual's predisposition to periodontal disease, as well as his/her response to periodontal therapy (Van Dike & Sheilesh 2005).

Systematic reviews and meta-analyses have demonstrated an association between obesity and periodontal diseases (Chaffee & Weston 2010; Suvan et al. 2011; Moura-Grec et al. 2014; Keller et al. 2015). However, the causal mechanisms behind this positive association remain unclear. Obese subjects display elevated serum levels of inflammatory biomarkers (secreted from adipocytes mainly) that modulate immunologic, metabolic and inflammatory responses. Increased levels of proinflammatory cytokine result in a chronic, low-grade inflammation, which is involved, in turn, in the development of insulin resistance, influencing the host immune response (Bullon et al. 2009), and both have been proposed as mechanisms that might explain the association between obesity and periodontitis (Genco et al. 2005).

The effectiveness in the response of obese subjects to periodontal therapy has been the subject of little study, and the results obtained are contradictory. While some studies (Zuza et al. 2011; Al-Zahrani & Alghamdi 2012; Altay et al. 2013) have not found differences in the response to periodontal treatment between obese patients and non-obese individuals, others have observed an impaired response to periodontal treatment in obese subjects (Suvan et al. 2014; Gonçalves et al. 2015a; Gonçalves et al. 2015b; Bouaziz et al. 2015). Our group has recently shown that obese patients present worse clinical outcomes than non-obese subjects three months after non-surgical periodontal

1
2
3 treatment (Martinez-Herrera et al. 2017a), suggesting that obesity has a negative effect
4
5 on the response to periodontal treatment. In this regard, weight loss could provide an
6
7 additional beneficial effect to therapy for periodontitis in obese patients, since systemic
8
9 proinflammatory cytokines tend to decrease after weight loss (Ouchi et al. 2011). Few
10
11 studies have examined the effect of weight loss on periodontal disease (Kondo et al.
12
13 2014; Park et al. 2015; Jenzsch et al. 2009) and only one study (Lakkis et al. 2012) has
14
15 evaluated the response to periodontal therapy of obese patients with chronic
16
17 periodontitis who underwent weight loss after bariatric surgery versus those that had not
18
19 undergone surgery.
20

21
22 Therefore, the aim of the present study was to evaluate whether the weight loss
23
24 achieved after dietary therapy improves the response of obese subjects to non-surgical
25
26 periodontal treatment. In addition, we have explored whether the reduction in the levels
27
28 of inflammatory parameters after weight loss is involved in the response to periodontal
29
30 treatment.
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Materials and Methods

Study design and subjects

This was an interventional study conducted at the University Hospital Dr. Peset (Valencia, Spain) from September 2015 to December 2016. The sample was recruited from obese patients with chronic periodontitis between the ages of 20 and 60 years old who attended the Outpatient's Department of the Endocrinology and Nutrition and Stomatology Services for treatment. Obesity was diagnosis according to the criterion of the Spanish Society for the Study of Obesity – BMI ≥ 30 kg/m² (Salas-Salvadó et al. 2007) – and chronic periodontitis was diagnosed when four or more teeth had one or more sites with probing depth (PD) ≥ 4 mm and clinical attachment loss (CAL) ≥ 3 mm (Khader et al. 2009). Exclusion criteria were fewer than fourteen teeth, aggressive periodontitis, infectious or other inflammatory diseases, periodontal treatment in the last six months or antibiotics in the last three months, treatment with systemic anti-inflammatory drugs, pregnancy or lactation, secondary obesity (hypothyroidism, Cushing's syndrome), any medical condition requiring antibiotic treatment before the dental intervention, and diabetes mellitus according to ADA criteria (American Diabetes Association 2017).

This study – a human observational study structured according to STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines – was conducted in accordance with the Helsinki Declaration-based Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. All procedures were approved by the hospital's Ethics Committee, and written informed consent was obtained from all subjects.

All the participants were submitted to non-surgical periodontal treatment consisting of oral hygiene instructions and full-mouth scaling and root planing with an ultrasonic

1
2
3 device (Suprasson Newtron, Satelec, Acteon, Merignac, France) and manual curets (Hu-
4 Friedy, Chicago, IL, USA) performed within a 24-hour period. Patients were instructed
5 to use a chlorhexidine mouthwash (0.12%) for 60 seconds, twice per day, for 14 days.
6
7

8
9 In addition, obese patients were divided into two groups: those with higher BMI
10 received dietary therapy, while the others did not undergo dietetic intervention in order
11 to serve as an obese control group without weight loss. Dietary therapy consisted of a 6-
12 week very low-calorie diet (VLCD) followed by a low calorie diet for a further 6 weeks.
13
14 VLCD in liquid formula contained 52.5 g protein, 67.5 g carbohydrate and 13.5 g fat.
15
16 Energy obtained with this formula was 603 kcal/day. The preparation formula contained
17 essential vitamins, minerals and trace elements according to recommended dietary
18 allowances. Daily ingestion of calorie-free liquids was over 2 litres. After six weeks on
19
20 VLCD, a low calorie diet (1200 kcal/day for women and 1500 kcal/day for men)
21 containing 55% carbohydrate, 30% fat and 15% protein was administered for the
22 following next six weeks. After the experimental period obese patients who had not
23
24 undergone dietary intervention were referred to the Endocrinology and Nutrition
25
26 Service for obesity treatment.
27
28

29
30
31
32
33
34
35
36
37 Participants were interviewed about health-related characteristics and lifestyle habits,
38 including current smoking (yes or no), tooth brushing frequency (less than once/day, 1
39 or 2 times/day, 3 or more times/day) and practice of physical activity (yes or no).
40
41

42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
Clinical and biochemical determinations were recorded at baseline and 12 weeks after
treatment.

Clinical periodontal determinations

Periodontal assessments included measurements of PD, CAL, number of teeth with PD
 ≥ 4 mm, percentage of sites with PD 1-3 mm, PD 4-5 mm and PD ≥ 6 mm, gingival
bleeding on probing (BOP), the Silness and Loe simplified Plaque Index and the Greene

1
2
3 and Vermillion simplified Calculus Index, which were recorded using a conventional
4 manual periodontal probe PCP UNC-15 (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA). A full-mouth
5 periodontal examination was performed to measure PD, CAL and BOP at six sites per
6
7 periodontal examination was performed to measure PD, CAL and BOP at six sites per
8
9 tooth for all teeth, excluding third molars, and were determined as described previously
10
11 (Martinez-Herrera et al. 2017b).

12 13 *Anthropometric and biochemical determinations*

14
15 Anthropometric measurements including weight (kg), height (m) and waist
16
17 circumference (cm) were measured according to standardized methods. BMI was
18
19 calculated as weight divided by the square of height (kg/m^2). Waist circumference was
20
21 measured to the nearest 0.1 cm at the narrowest midpoint between the iliac crest and the
22
23 lower margin of the ribcage using a measuring tape. Percentage of weight loss after diet
24
25 was also recorded.
26
27

28
29 Levels of glucose, total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) in serum were
30
31 determined by means of enzymatic methods. HDL cholesterol was recorded with a
32
33 Beckman LX20 autoanalyzer (Beckman Coulter, La Brea, CA, USA) using a direct
34
35 method. LDL cholesterol was calculated using Friedewald's formula. Insulin was
36
37 determined by an immunochemiluminescence assay with an Immulite analyser (DPC,
38
39 Los Angeles, CA, USA). Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-
40
41 IR index) was estimated by multiplying insulin ($\mu\text{IU}/\text{ml}$) by glucose (mg/dl) and
42
43 dividing by 405. High-sensitive C-reactive protein (hsCRP) and complement factor 3
44
45 (C3) levels were quantified by an immunonephelometric assay (Dade Behring BNII,
46
47 Marburg, Germany). RBP4 concentrations were measured by nephelometry (Dade
48
49 Behring, Marburg, Germany) and $\text{TNF}\alpha$ and IL-6 were determined with a Luminex 200
50
51 analyzer system (Austin, TX, USA).
52
53

54 55 *Statistical analysis*

1
2
3 Statistical analysis was performed with SPSS software (SPSS Statistics Inc., Chicago,
4 IL, USA). Continuous variables were expressed as mean and standard deviation (SD),
5 or as median and 25th and 75th percentiles for parametric and non-parametric data,
6 respectively. Qualitative data were expressed as percentages and a Chi-square test was
7 employed to compare proportions. Changes after periodontal treatment were evaluated
8 with a paired Student's t-test or a Wilcoxon test, or with an unpaired Student's t-test or
9 a Mann Whitney U-test to compare percentages of change. Spearman's correlation
10 coefficients were employed to measure the strength of association between variables. To
11 minimize the potential influence of weight loss and inflammatory parameters on
12 periodontal determinations, analysis of covariance was used. All the tests had a
13 confidence interval of 95% and differences were considered significant when $p < 0.05$.
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Results

This study analysed a total of 78 obese subjects (25 men and 53 women; mean age: 43.7 ± 10.0 years) affected with chronic periodontitis. The participants were divided into two groups according to dietary therapy: obese group without dietary intervention (n=47) and obese group submitted to a diet (n=47). Eighteen subjects dropped out from the study (they did not return for the 12-week appointment): three from the group without dietary therapy and the remaining from the dietary group. Anthropometric and biochemical parameters are shown in Table 1. No significant differences were found between the groups regarding age and sex. At baseline, we found significant difference in weight (p= 0.046) and BMI (p=0.025), both of which were higher in the group that submitted to dietary therapy. After intervention, we reported a significant reduction in BMI, waist, TG, TNF α and C3, and an increase of HDL in the dietary intervention group, while RBP4 levels were reduced in both groups.

For smoking habit, 75-80% of subjects in both groups were non-smokers, and no differences were detected in the smoking rate between the two groups of obese patients when compared by a Chi-square test (p=0.526). Moreover, they did not report differences in tooth brushing daily frequency (p=0.762) or in physical activity (p=0.832).

At baseline, clinical periodontal parameters did not differ significantly between groups and non-surgical periodontal treatment improved all periodontal parameters significantly (Table 2). When we analysed the differential response between subjects submitted or not to dietary therapy, we observed that most of the periodontal parameters were reduced to the same extent (Figure 1), though there was a trend towards a better response in subjects that lost weight. However, PD and sites with PD 4-5 mm were significantly higher in the group with dietary intervention when compared with the non-

1
2
3 dietary group. As shown in Figure 2A, a greater reduction in PD was observed in the
4
5 obese group undergoing dietary intervention, in which there was a percentage of
6
7 reduction of 6.80% versus 3.24% in the non-dietary group ($p=0.047$). In addition, the
8
9 percentage of reduction of sites with PD 4-5 mm was also significantly higher in the
10
11 group with dietary intervention when compared with the non-dietary group (35.4%
12
13 versus 19.4%; $p=0.040$) (Figure 2D).

14
15 Since the reduction in the mean PD and in the percentage of sites with PD 4-5 mm were
16
17 the only parameters showing statistical differences between groups, we aimed to
18
19 analyze their associations with other parameters. The correlation analysis demonstrated
20
21 that the percentage of change of PD correlated with periodontal variables and C3
22
23 ($r=0.233$, $p=0.043$). Similarly, the percentage of change of sites with PD 4-5 mm
24
25 correlated with periodontal variables and with TNF α ($r=0.414$, $p=0.012$) (Table 3).

26
27 However, none of these periodontal parameters correlated with weight or BMI.
28
29 Strikingly, C3 and TNF α decreased after dietary intervention, suggesting an
30
31 involvement of these inflammatory parameters in the response to non-surgical
32
33 periodontal treatment. To test this hypothesis, we adjusted the percentage of change of
34
35 PD between groups for change in C3 as a covariable, finding that differences were no
36
37 longer significant ($p=0.078$) (Figure 2B). In the same way, when we adjusted the
38
39 percentage of change of sites with PD 4-5 for change in TNF α as a covariable,
40
41 differences between the groups with and without dietary therapy disappeared ($p=0.928$)
42
43 (Figure 2E), suggesting that these inflammatory markers were responsible for the
44
45 differential response between the groups. Finally, we adjusted these periodontal
46
47 variables for percentage of weight loss and found that the differences between the
48
49 groups were maintained ($p=0.030$ and $p=0.037$, respectively) (Figure 2C and 2F).

Discussion

In the present study, we have observed a better response to non-surgical periodontal treatment in obese patients who lost weight after dietary treatment than in obese patients who did not follow a diet. In addition, our results suggest that the reduction in systemic inflammatory parameters after weight loss mediate the greater effectiveness of periodontal treatment.

Previous research has suggested that obesity plays a negative role in the response to non-surgical periodontal therapy (Suvan et al. 2014; Gonçalves et al. 2015a; Gonçalves et al. 2015b; Bouaziz et al. 2015; Martinez-Herrera et al. 2017a). However, to date, few studies have evaluated the beneficial effect of weight loss on chronic periodontitis. Only one has explored the effect of weight loss achieved after bariatric surgery on the response to non-surgical periodontal treatment (Lakkis et al. 2012), whereas several have reported the effect of weight loss on chronic periodontitis without periodontal intervention (Kondo et al. 2014; Park et al. 2015; Jenzsch et al. 2009; Sales-Peres et al. 2015). In the study by Lakkis et al., in which obese patients received non-surgical periodontal therapy, half underwent bariatric surgery and the remaining half continued their standard diet. The results showed that, after periodontal treatment, patients undergoing bariatric surgery displayed a higher reduction of PD, CAL and sites with BOP than those who did not undergo surgery (Lakkis et al. 2012). However, a different study concluded that periodontal disease increased in severity after bariatric surgery, though periodontal therapy was not applied in that case (Sales-Peres et al. 2015). In line with this, several reports have evaluated the effect of dietary treatment on periodontal disease in subjects who were not submitted to non-surgical periodontal treatment (Kondo et al. 2014; Park et al. 2015; Jenzsch et al. 2009). A high-fibre, low-fat diet was found to improve PD, CAL and BOP and to reduce hsCRP levels, suggesting that a

1
2
3 reduced inflammatory response mediates an improvement in periodontal parameters
4 (Kondo et al. 2014). In the present study, we have observed a higher reduction of PD
5 and of sites with PD 4-5 mm after non-surgical periodontal treatment in obese patients
6 who were submitted to dietary therapy, as well as a systemic reduction in TNF α and C3
7 levels. Likewise, our results showed a significant reduction in RBP4 levels after non-
8 surgical periodontal therapy in both obese groups, which is in accordance with a recent
9 study in which we highlighted RBP4 as a possible biomarker of chronic periodontitis
10 (Martinez-Herrera et al. 2017a). A reduction in TNF α levels after weight loss has been
11 observed in several studies (Hermsdorff et al. 2009; Forsythe et al. 2008; Bruun et al.
12 2003), as well as a drop in serum levels of C3 (Hermsdorff et al. 2009; Hernández-
13 Mijares et al. 2012; Gómez-Abril et al. 2016). C3 is an acute phase protein synthesized
14 at the hepatic level by stimulation of proinflammatory cytokines, and has been
15 considered a cardiovascular risk factor associated with obesity, dyslipidaemia,
16 hypertension, insulin resistance and diabetes (Engström et al. 2007).
17 Modest weight loss significantly improves cardiovascular risk factors such as
18 hypertension, diabetes and dyslipidaemia (Heffron et al. 2016). In the present study we
19 have observed a reduction in triglycerides and an increase in HDLc levels in obese
20 subjects who lost weight. These results are in accordance with previous studies
21 reporting decreases in triglyceride levels after dietary treatment (Kondo et al. 2014;
22 Hernández-Mijares et al. 2012; Morel et al. 2011), and with studies showing that HDLc
23 levels increase with weight loss after dietary therapy (Tárraga-Marcos et al. 2017) or
24 surgery (Gómez-Abril et al. 2016; Sesti et al. 2011). Furthermore, multiple studies have
25 shown that weight loss produces an improvement in the hydrocarbon profile by
26 reducing circulating levels of glucose, insulin and the HOMA-IR index (Hermsdorff et
27 al. 2009; Sesti et al. 2011), as well as blood pressure (Hermsdorff et al. 2009; Morel et
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 al. 2011; Rothberg et al. 2017). However, in the present study, no significant changes
4
5 were observed in the profile of glycemic metabolism or in blood pressure after weight
6
7 loss in the way reported by Kondo et al. (2014). These discrepancies could be explained
8
9 by the amount of weight loss, the type of treatment (hypocaloric diet, very low calorie
10
11 diet or surgery), and the duration of follow-up, or it may be due to differences in the
12
13 basal metabolic conditions of participants (non-diabetic obese vs diabetic vs subjects
14
15 with metabolic syndrome or hypertension).
16

17
18 In the current study we highlight an association between a reduction in PD and of sites
19
20 with PD 4-5 mm and a reduction in the levels of C3 and TNF α , respectively. What is
21
22 more, after adjusting percentage of change in PD for C3 as a covariable, differences
23
24 between the groups disappeared, and significant differences between percentage of
25
26 change of sites with PD 4-5 mm disappeared after adjusting for TNF α , while they were
27
28 maintained after adjusting for weight loss. These results point to a reduction of systemic
29
30 inflammation as the main mediator of the greater effectiveness of non-surgical
31
32 periodontal therapy in obese populations submitted to dietary treatment. In other words,
33
34 the greater improvement in the periodontal clinical parameters observed after dietary
35
36 treatment seems to be mainly due to a greater reduction in inflammatory parameters and
37
38 not to the effect of weight loss itself. In accordance with this, Kondo et al. (2014)
39
40 showed that the amelioration of periodontal disease markers achieved after body weight
41
42 reduction persisted at the end of the follow-up period with recovered body weight,
43
44 suggesting that body weight does not directly influence periodontal markers. Thus, we
45
46 speculate that a reduction in systemic inflammatory parameters is responsible for the
47
48 enhanced efficacy of periodontal therapy. In line with this, an additional effect of the
49
50 use of anti-inflammatory drugs on chronic periodontitis has recently been reported. In a
51
52 previous study, Hrishi et al. (2016) reported that the use of green tea – which is known
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 to possess anti-inflammatory activity – dentifrice as an adjunct to scaling and root
4
5 planning produced a greater reduction of gingival inflammation and improved
6
7 periodontal parameters when compared with a fluoride-triclosan-containing control
8
9 dentifrice (Hrishi et al. 2016). Accordingly, another clinical trial showed that
10
11 enrichment of a dentifrice with atorvastatin, a drug with anti-inflammatory pleiotropic
12
13 effects, was more effective in improving clinical periodontal parameters after non-
14
15 surgical periodontal treatment than a placebo (Rosenberg et al. 2015). In fact, an
16
17 improvement of the gingival index has been reported with mouthwash containing
18
19 diclofenac, a non-steroidal anti-inflammatory drug, when used after periodontal therapy
20
21 (Mishra et al. 2017). To date, the effect of weight loss after dietary therapy on the
22
23 response to non-surgical periodontal treatment in obese subjects has not yet been
24
25 reported in the literature, which highlights the novelty of the current data. However, our
26
27 study has some limitations that should be taken into consideration. The sample size is
28
29 not very large, as this is a pilot study, and participants were evaluated over a single,
30
31 short period of time after periodontal therapy and dietary intervention. Therefore,
32
33 further longitudinal prospective studies that evaluate larger patient samples and different
34
35 ethnicities over longer periods of time following non-surgical periodontal treatment are
36
37 necessary to confirm the relationship between systemic inflammation and periodontal
38
39 therapy outcomes.
40
41
42
43

44 **Conclusion**

45
46
47 This clinical study shows a greater effectiveness of non-surgical periodontal therapy in
48
49 obese patients who lost weight after dietary treatment compared with obese patients
50
51 who did not follow a diet. The reduction of systemic inflammation may promote a better
52
53 response to periodontal treatment.
54
55
56
57
58
59
60

References

Altay, U., Gürgan, C.A. & Ağbaht, K. (2013). Changes in inflammatory and metabolic parameters after periodontal treatment in patients with and without obesity. *Journal of Periodontology* **84**, 13-23.

Al-Zahrani, M.S. & Alghamdi, H.S. (2012). Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein level in obese and normal-weight women affected with chronic periodontitis. *Saudi Medical Journal* **33**, 309-314.

American Diabetes Association. (2017). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, **40**, S11-S24.

Bouaziz, W., Davideau, J.L., Tenenbaum, H. & Huck, O. (2015). Adiposity measurements and non-surgical periodontal therapy outcomes. *Journal of Periodontology* **86**, 1030–1037.

Bruun, J.M., Verdich, C., Toubro, S., Astrup, A. & Richelsen, B. (2003). Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. Effect of weight loss in obese men. *European Journal of Endocrinology* **148**, 535–542.

Bullon, P., Morillo, J.M., Ramirez-Tortosa, M.C., Quiles, J.L., Newman, H.N. & Battino, M. (2009). Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *Journal of Dental Research* **88**, 503-518.

Chaffee, B.W. & Weston, S.J. (2010). Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology* **81**, 1708–1724.

1
2
3 Engström, G., Hedblad, B., Berglund, G., Janzon, L. & Lindgärde, F. (2007). Plasma
4 levels of complement C3 is associated with development of hypertension: a longitudinal
5 cohort study. *Journal of Human Hypertension* **21**, 276-282.
6
7

8
9 Forsythe, L.K., Wallace, J.M. & Livingstone, M.B. (2008). Obesity and inflammation:
10 the effects of weight loss. *Nutrition Research Reviews* **21**, 117–133.
11
12

13
14 Genco, R.J., Grossi, S.G., Ho, A., Nishimura, F. & Murayama, Y. (2005). A proposed
15 model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *Journal of*
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

21 Gómez-Abril, S.Á., Morillas-Ariño, C., Ponce-Marco, J.L., Torres-Sánchez, T.,
22 Delgado-Gomis, F., Hernández-Mijares, A. & Rocha, M. (2016). Short- and long-term
23 effects of weight loss on the complement component C3 after laparoscopic gastric
24 bypass in obese patients. *Obesity Surgery* **26**, 2756-2763.
25
26
27
28
29

30 Gonçalves, T.E.D., Feres, M., Zimmermann, G.S., Faveri, M., Figueiredo, L.C., Braga,
31 P.G. & Duarte, P.M. (2015a). Effects of scaling and root planing on clinical response
32 and serum levels of adipocytokines in patients with obesity and chronic periodontitis.
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

40 Gonçalves, T.E.D., Zimmermann, G.S., Figueiredo, L.C., Souza, M.C., da Cruz, D.F.,
41 Bastos, M.F., daSilva, H.D.P. & Duarte, P.M. (2015b). Local and serum levels of
42 adipokines in patients with obesity after periodontal therapy: one-year follow-up.
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

49 Heffron, S.P., Parikh, A., Volodarskiy, A., Ren-Fielding, C., Schwartzbard, A.,
50 Nicholson, J. & Bangalore, S. (2016). Changes in lipid profile of obese patients
51 following contemporary bariatric surgery: a meta-analysis. *American Journal of*
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 Hermsdorff, H.H., Zulet, M.Á., Abete, I. & Martínez, J.A. (2009). Discriminated
4
5 benefits of a Mediterranean dietary pattern within a hypocaloric diet program on plasma
6
7 RBP4 concentrations and other inflammatory markers in obese subjects. *Endocrine* **36**,
8
9 445-451.
10
11
12 Hernández-Mijares, A., Bañuls, C., Bellod, L., Jover, A., Solá, E., Morillas, C., Víctor,
13
14 V.M. & Rocha, M. (2012). Effect of weight loss on C3 and C4 components of
15
16 complement in obese patients. *European Journal of Clinical Investigation* **42**, 503-509.
17
18
19 Hrishi, T.S., Kundapur, P.P., Naha, A., Thomas, B.S., Kamath, S. & Bhat, G.S. (2016).
20
21 Effect of adjunctive use of green tea dentifrice in periodontitis patients - A Randomized
22
23 Controlled Pilot Study. *International Journal of Dental Hygiene* **14**, 178-183.
24
25
26 Jenzsch, A., Eick, S., Rassoul, F., Purschwitz, R. & Jentsch, H. (2009). Nutritional
27
28 intervention in patients with periodontal disease: clinical, immunological and
29
30 microbiological variables during 12 months. *British Journal of Nutrition* **101**, 879-885.
31
32
33 Keller, A., Rohde, J.F., Raymond, K. & Heitmann, B.L. (2015). Association between
34
35 periodontal disease and overweight and obesity: a systematic review. *Journal of*
36
37 *Periodontology* **86**, 766-776.
38
39
40 Khader, Y.S., Bawadi, H.A., Haroun, T.F., Alomari, M. & Tayyem, R.F. (2009). The
41
42 association between periodontal disease and obesity among adults in Jordan. *Journal of*
43
44 *Clinical Periodontology* **36**, 18-24.
45
46
47 Kondo, K., Ishikado, A., Morino, K., Nishio, Y., Ugi, S., Kajiwara, S., Kurihara, M.,
48
49 Iwakawa, H., Nakao, K., Uesaki, S., Shigeta, Y., Imanaka, H., Yoshizaki, T., Sekine,
50
51 O., Makino, T., Maegawa, H., King, G.L. & Kashiwagi, A. (2014). A high-fiber, low-
52
53 fat diet improves periodontal disease markers in high-risk subjects: a pilot study.
54
55 *Nutrition Research* **34**, 491-498.
56
57
58
59
60

1
2
3 Lakkis, D., Bissada, N.F., Saber, A., Khaitan, L., Palomo, L., Narendran, S. & Al-
4 Zahrani, M.S. (2012). Response to periodontal therapy in patients who had weight loss
5 after bariatric surgery and obese counterparts: a pilot study. *Journal of Periodontology*
6
7 **83**, 684–689.

8
9
10
11
12 Martinez-Herrera, M., Silvestre, F.J., Silvestre-Rangil, J., Bañuls, C., Rocha, M. &
13
14 Hernández-Mijares, A. (2017b). Involvement of insulin resistance in normoglycaemic
15
16 obese patients with periodontitis: A cross-sectional study. *Jornal of Clinical*
17
18 *Periodontology* **44**, 981-988.

19
20
21 Martinez-Herrera, M., Silvestre, F.J., Silvestre-Rangil, J., López-Domènech, S., Bañuls,
22
23 C. & Rocha, M. (2017a). Levels of serum retinol binding protein 4 before and after non-
24
25 surgical periodontal treatment in lean and obese subjects: an interventional study.
26
27 *Journal of Clinical Periodontology* (Epub ahead of print) doi: 10.1111/jcpe.12840.

28
29
30 Mishra, A., Amalakara, J., Avula, H & Reddy, K. (2017). Effect of diclofenac
31
32 mouthwash on postoperative pain after periodontal surgery. *Journal of Clinical and*
33
34 *Diagnostic Research* **11**, ZC24-ZC26.

35
36
37 Morel, O., Luca, F., Grunebaum, L., Jesel, L., Meyer, N., Desprez, D., Robert, S.,
38
39 Dignat-George, F., Toti, F., Simon, C. & Goichot, B. (2011). Short-term very low-
40
41 calorie diet in obese females improves the haemostatic balance through the reduction of
42
43 leptin levels, PAI-1 concentrations and a diminished release of platelet and leukocyte-
44
45 derived microparticles. *International Journal of Obesity* **35**, 1479–1486.

46
47
48 Moura-Grec, P.G., Marsicano, J.A., Carvalho, C.A. & Sales-Peres, S.H (2014). Obesity
49
50 and periodontitis: systematic review and meta-analysis. *Ciencia & Saude Coletiva* **19**,
51
52 1763-1772.

- 1
2
3 Ouchi, N., Parker, J.L., Lugus, J.J. & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation
4 and metabolic disease. *Nature Reviews. Immunology* **11**, 85-97.
5
6
7 Park, H.S., Nam, H.S., Seo, H.S. & Hwang, S.J. (2015). Change of periodontal
8 inflammatory indicators through a 4-week weight control intervention including caloric
9 restriction and exercise training in young Koreans: a pilot study. *BMC Oral Health* **15**,
10 109.
11
12 Rosenberg, D.R., Andrade, C.X., Chaparro, A.P., Inostroza, C.M., Ramirez, V., Violant,
13 D. & Nart, J. (2015). Short-term effects of 2% atorvastatin dentifrice as an adjunct to
14 periodontal therapy: a randomized double-masked clinical trial. *Journal of*
15 *Periodontology* **86**, 623-630.
16
17 Rothberg, A.E., McEwen, L.N., Kraftson, A.T., Ajluni, N., Fowler, C.E., Nay, C.K.,
18 Miller, N.M., Burant, C.F. & Herman, W.H. (2017). Impact of weight loss on waist
19 circumference and the components of the metabolic syndrome. *BMJ Open Diabetes*
20 *Research Care* **5**, e000341.
21
22 Salas-Salvadó, J., Rubio, M.A., Barbany, M. & Moreno, B. (Grupo Colaborativo de la
23 SEEDO). (2007). SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity
24 and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Medicina Clinica (Barc)* **128**,
25 184–196.
26
27 Sales-Peres, S.H., Moura-Grec, P.G., Yamashita, J.M., Torres, E.A., Dionísio, T.J.,
28 Leite, C.V., Sales-Peres, A. & Ceneviva, R. (2015). Periodontal status and pathogenic
29 bacteria after gastric bypass: a cohort study. *Journal of Clinical Periodontology* **42**,
30 530–536.
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 Sesti, G., Folli, F., Perego, L., Hribal, M.L. & Pontiroli, A.E. (2011). Effects of weight
4
5 loss in metabolically healthy obese subjects after laparoscopic adjustable gastric
6
7 banding and hypocaloric diet. *PLoS One* **6**, e17737.

8
9
10 Suvan, J., D'Aiuto, F., Moles, D.R., Petrie, A. & Donos, N. (2011). Association
11
12 between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obesity*
13
14 *Reviews* **12**, 381–404.

15
16
17 Suvan, J., Petrie, A., Moles, D.R., Nibali, L., Patel, K., Darbar, U., Donos, N., Tonetti,
18
19 M. & D'Aiuto, F. (2014). Body mass index as a predictive factor of periodontal therapy
20
21 outcomes. *Journal of Dental Research* **93**, 49-54.

22
23
24 Tárrega Marcos, M.L., Panisello Royo, J.M., Carbayo Herencia, J.A., Rosich
25
26 Domenech, N., Alins Presas, J. & Tárrega López, P.J. (2017). Effect on the lipid
27
28 parameters of an intervention to reduce weight in overweight and obese patients.
29
30 *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis* **29**, 103-110.

31
32
33 Van Dyke, T.E. & Sheilesh, D. (2005). Risk factors for periodontitis. *Journal of the*
34
35 *International Academy of Periodontology* **7**, 3–7.

36
37
38 Ylöstalo, P., Suominen-Taipale, L., Reunanen, A. & Knuuttila, M. (2008). Association
39
40 between body weight and periodontal infection. *Journal of Clinical Periodontology* **35**,
41
42 297–304.

43
44
45 Zuza, E.P., Barroso, E.M., Carrareto, A.L., Pires, J.R., Carlos, I.Z., Theodoro, L.H. &
46
47 Toledo, B.E. 2011. The role of obesity as a modifying factor in patients undergoing
48
49 non-surgical periodontal therapy. *Journal of Periodontology* **82**, 676-682.

Acknowledgements

The authors acknowledge the editorial assistance of Brian Normanly (CIBERehd). This study was supported by grant PI16/00301 from Carlos III Health Institute, GV/2016/169 from the Valencian Regional Ministry of Education and UGP-15-220 from FISABIO, and has been co-funded by the European Regional Development Fund (ERDF “A way to build Europe”). MM-H is recipient of a predoctoral fellowship from Valencian Regional Ministry of Education (ACIF/2015/226). CB and SL-D are recipients of a Sara Borrell postdoctoral contract (CD14/00043) and a predoctoral contract (FI14/00350) respectively, both from Carlos III Health Institute. MR is recipient of Miguel Servet (CPII16/0037) contract from Carlos III Health Institute.

1
2
3 **Figure 1.** Percentage of change of the periodontal parameters in obese groups with and
4 without diet therapy after non-surgical periodontal treatment.
5
6
7
8
9

10 Bar charts show mean \pm standard error. Data were compared with an unpaired Student t-
11 test
12

13 Abbreviations: PD: probing depth, CAL: clinical attachment loss, teeth PD \geq 4 mm:
14 number of teeth with probing depth \geq 4 mm, sites PD 1-3 mm: percentage of sites with
15 PD 1-3 mm, sites PD \geq 6 mm: percentage of sites with PD \geq 6 mm, BOP: bleeding of
16 probing.
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 **Figure 2.** Percentage of change of PD and sites with PD 4-5 mm in obese groups with
4 and without diet therapy after non-surgical periodontal treatment. A) and D) Absolute
5 values, B) Adjusted by C3 and E) Adjusted by TNF α and C) and F) Adjusted by weight.
6
7
8
9

10
11
12 Bar charts show mean and standard error. Data were compared with an unpaired Student
13 t-test or by general linear model adjusted by change in C3, TNF α or weight as
14
15
16
17
18 covariables.

19 Abbreviations: PD: probing depth, sites PD 4-5 mm: percentage of sites with PD 4-5
20
21 mm, C3: complement component C3, TNF α : tumor necrosis factor alpha.
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 1. Anthropometric parameters and biochemical variables in the obese population with and without diet therapy at baseline and 12 weeks after non-surgical periodontal treatment.

	Obese without diet		Obese with diet	
	Baseline	12 weeks	Baseline	12 weeks
n (% females)	47 (68.1)	-----	31 (71.0)	-----
Age	44.4 ± 10.4	-----	42.7 ± 9.6	-----
Weight (kg)	115.3 ± 21.3	115.9 ± 22.0	125.4 ± 19.4 [#]	115.1 ± 17.3***
Lost weight (%)	-----	0.50 ± 2.70	-----	8.05 ± 4.39 [#]
BMI (kg/m ²)	41.5 ± 6.8	41.7 ± 6.9	44.6 ± 4.6 [#]	41.0 ± 4.3***
Waist (cm)	120 ± 17	118 ± 15	124 ± 14	116 ± 14***
SBP (mmHg)	135 ± 16	134 ± 17	133 ± 18	133 ± 15
DBP (mmHg)	84.9 ± 11.5	83.8 ± 10.1	83.5 ± 9.3	81.0 ± 11.3
Glucose(mg/dl)	95.2 ± 11.2	95.7 ± 11.4	95.3 ± 12.7	93.7 ± 12.5
Insulin (μU/ml)	19.5 ± 10.9	20.9 ± 11.9	20.3 ± 18.4	16.2 ± 9.0
HOMA-IR	4.58 ± 2.86	5.04 ± 3.39	4.89 ± 4.74	3.88 ± 2.47
TC (mg/dl)	184 ± 33	188 ± 37	180 ± 36	183 ± 44
HDLc (mg/dl)	43.1 ± 11.4	43.8 ± 12.4	41.5 ± 11.2	44.3 ± 11.5*
LDLc (mg/dl)	116 ± 27	118 ± 29	112 ± 32	116 ± 38
TG (mg/dl)	126 (86, 162)	132 (106, 157)	130 (96, 152)	114 (80, 147)*
TNFα (pg/ml)	19.0 ± 11.7	14.4 ± 4.7	16.3 ± 9.6	11.9 ± 4.2*
IL-6 (pg/ml)	2.93 ± 1.31	2.52 ± 1.44	4.57 ± 2.43	4.24 ± 3.19
hsCRP (mg/l)	4.33 (1.85, 6.29)	3.64 (1.62, 6.32)	5.70 (3.28, 7.0)	4.94 (3.33, 6.27)
C3 (mg/dl)	128 ± 18	129 ± 28	137 ± 30	124 ± 32*
RBP4 (mg/dl)	3.78 ± 1.11	3.44 ± 1.05*	3.79 ± 1.11	3.36 ± 0.97*

1
2
3 Data are presented as mean \pm standard deviation for parametric data or as median (25th
4 and 75th percentiles) for non-parametric data. * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$ when data of obese
5 patients with and without diet groups at baseline and 12 weeks were compared by a
6 paired Student's t-test for parametric data, or by a Wilcoxon test for non-parametric
7 data. # $p < 0.05$ when obese groups were compared at baseline and 12 weeks with an
8 unpaired Student's t-test for parametric data, or with a Mann Whitney U-test for non-
9 parametric data.
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

20 Abbreviations: BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic
21 blood pressure, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, TC:
22 total cholesterol, LDLc: LDL cholesterol, HDLc: HDL cholesterol, TG: triglycerides,
23 TNF α : tumor necrosis factor alpha, IL-6: interleukin-6, hsCRP: high sensitive C-
24 reactive protein, C3: complement component C3, RBP4: retinol-binding protein 4.
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 2. Clinical periodontal parameters in the obese groups with and without diet therapy at baseline and 12 weeks after non-surgical periodontal treatment.

	Obese without diet (n= 47)		Obese with diet (n= 31)	
	Baseline	12 weeks	Baseline	12 weeks
PD (mm)	3.04 ± 0.49	2.92 ± 0.42**	3.04 ± 0.46	2.81 ± 0.32***
CAL (mm)	3.09 ± 0.58	2.99 ± 0.50**	3.05 ± 0.46	2.86 ± 0.34**
Teeth PD ≥4 mm (n)	17.1 ± 6.0	13.8 ± 5.8***	19.6 ± 6.3	14.9 ± 6.5***
Sites PD 1-3 mm (%)	71.1 ± 18.5	78.5 ± 17.6***	70.0 ± 17.7	81.6 ± 12.2***
Sites PD 4-5 mm (%)	26.2 ± 14.7	20.3 ± 14.9***	27.8 ± 14.7	17.5 ± 10.5***
Sites PD ≥6 mm (%)	2.69 ± 5.19	1.65 ± 3.54**	2.22 ± 5.57	0.934 ± 2.81*
BOP (%)	26.4 ± 13.0	16.5 ± 9.6***	29.7 ± 15.6	16.6 ± 9.5***
Plaque index (A.U)	1.07 ± 0.63	0.777 ± 0.465**	1.09 ± 0.71	0.688 ± 0.475***
Calculus index (A.U)	1.21 ± 0.57	0.369 ± 0.238***	0.978 ± 0.521	0.305 ± 0.241***

Data are presented as mean ± standard deviation. *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 when data of obese with and without diet groups at baseline and 12 weeks were compared by a paired Student's t-test. Obese without diet vs obese with diet were compared at baseline and 12 weeks with an unpaired Student's t-test.

Abbreviations: PD: probing depth, CAL: clinical attachment loss, teeth PD ≥4 mm: number of teeth with probing depth ≥4 mm, sites PD 1-3 mm: percentage of sites with PD 1-3 mm, sites PD 4-5 mm: percentage of sites with PD 4-5 mm, sites PD ≥6 mm: percentage of sites with PD ≥6 mm, BOP: bleeding of probing.

Table 3. Spearman's correlation coefficients between percentage of change of periodontal, anthropometric and biochemical parameters after non-surgical periodontal treatment.

% change	% change PD		% change Sites PD 4-5 mm	
	r	p	r	p
Weight	0.083	0.471	0.075	0.516
BMI	0.085	0.463	0.074	0.520
Waist	-0.091	0.433	0.024	0.834
SBP	-0.153	0.195	-0.078	0.514
DBP	-0.061	0.610	0.010	0.931
Glucose	-0.041	0.720	-0.133	0.246
Insulin	-0.044	0.702	-0.039	0.737
HOMA-IR	-0.038	0.745	-0.057	0.624
TC	0.043	0.709	-0.017	0.880
HDLc	-0.114	0.322	-0.076	0.507
LDLc	0.014	0.906	-0.105	0.362
TG	0.127	0.267	0.135	0.240
TNF α	0.113	0.510	0.414	0.012
IL-6	-0.266	0.098	-0.042	0.797
hsCRP	0.003	0.985	-0.105	0.487
C3	0.233	0.043	0.148	0.202
RBP4	-0.198	0.087	-0.077	0.508
PD	----	----	0.574	<0.001
CAL	0.919	<0.001	0.546	<0.001
Teeth PD \geq 4 mm	0.341	0.002	0.812	<0.001
Sites PD 1-3 mm	-0.807	<0.001	-0.698	<0.001
Sites PD 4-5 mm	0.574	<0.001	----	----
Sites PD \geq 6 mm	0.292	0.094	0.312	0.072
BOP	0.315	0.005	0.415	<0.001
Plaque	0.215	0.066	0.316	0.006
Calculus	0.089	0.444	0.277	0.015

1
2
3 Abbreviations: % change: percentage of change, PD: probing depth, sites PD 4-5 mm:
4 percentage of sites with PD 4-5 mm, BMI: body mass index, SBP: systolic blood
5 pressure, DBP: diastolic blood pressure, HOMA-IR: homeostasis model assessment of
6 insulin resistance, TC: total cholesterol, LDLc: LDL cholesterol, HDLc: HDL
7 cholesterol, TG: triglycerides, TNF α : tumor necrosis factor alpha, IL-6: interleukin-6,
8 hsCRP: high sensitive C-reactive protein, C3: complement component C3, RBP4:
9 retinol-binding protein 4, CAL: clinical attachment loss, teeth PD \geq 4 mm: number of
10 teeth with PD \geq 4 mm, sites PD 1-3 mm: percentage of sites with PD 1-3 mm, sites PD
11 4-5 mm: percentage of sites with PD 4-5 mm, sites PD \geq 6 mm: percentage of sites with
12 PD \geq 6 mm, BOP: bleeding of probing.
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure 1.

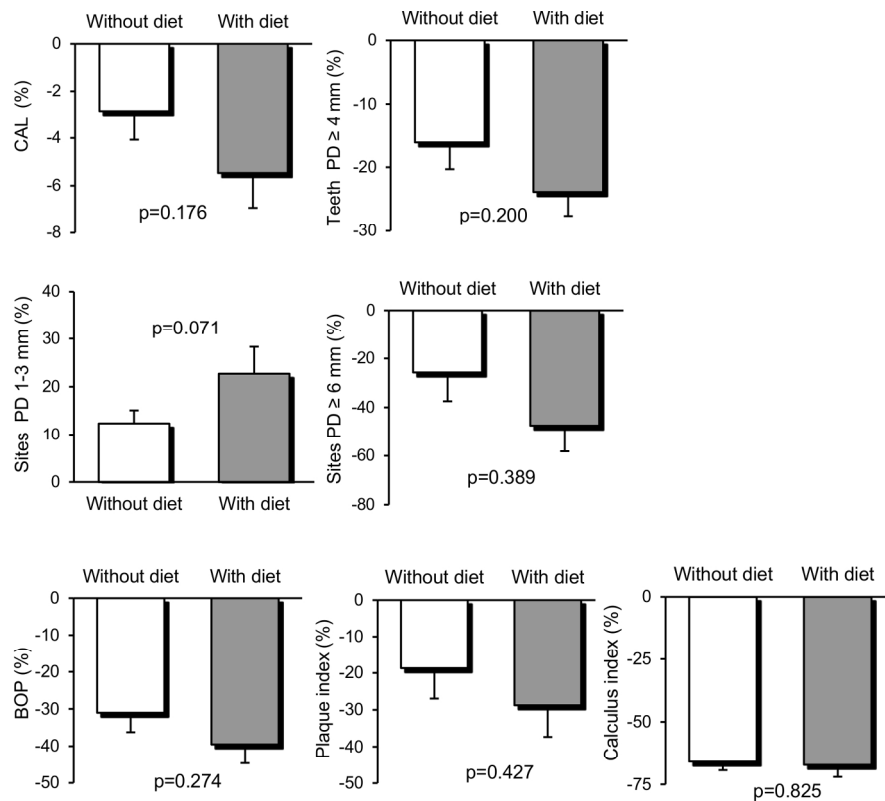


Figure 1. Percentage of change of the periodontal parameters in obese groups with and without diet therapy after non-surgical periodontal treatment.

Bar charts show mean \pm standard error. Data were compared with an unpaired Student t-test

174x166mm (300 x 300 DPI)

Figure 2.

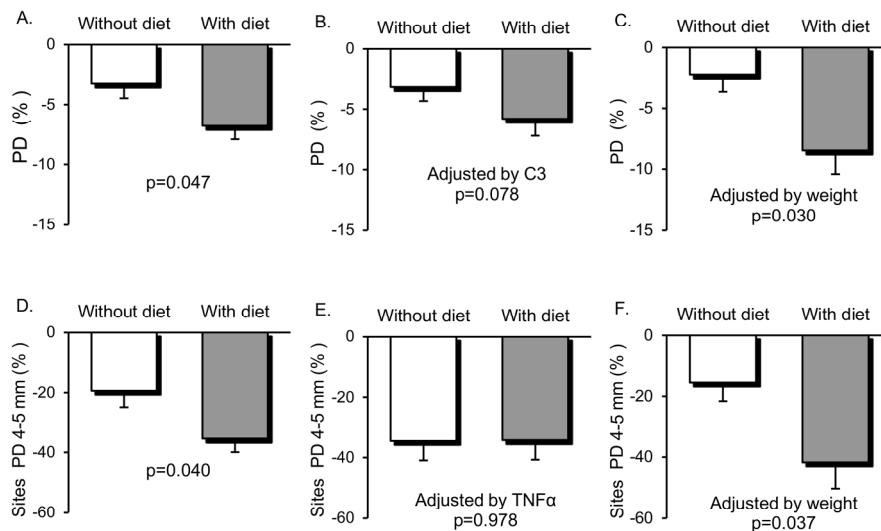


Figure 2. Percentage of change of PD and sites with PD 4-5 mm in obese groups with and without diet therapy after non-surgical periodontal treatment. A) and D) Absolute values, B) Adjusted by C3 and E) Adjusted by TNF α and C) and F) Adjusted by weight.

Bar charts show mean and standard error. Data were compared with an unpaired Student t-test or by general linear model adjusted by change in C3, TNF α or weight as covariables.

180x121mm (300 x 300 DPI)

