

Relación entre *Porphyromonas gingivalis* y diabetes mellitus tipo 2: revisión sistemática exploratoria

María José Trocha–Mendoza 1
Catalina María Arévalo–Caro 2

*Relationship between
Porphyromonas gingivalis and Type
2 Diabetes Mellitus: Scoping review*

RESUMEN

Objetivo: analizar la relación entre *Porphyromonas gingivalis* y diabetes mellitus tipo 2, mediante una revisión sistemática exploratoria de la literatura científica publicada entre los años 2000 y 2019. **Métodos:** se utilizaron los siguientes términos MeSH: *Porphyromonas gingivalis*, diabetes mellitus type 2, periodontal disease, non insulin dependent diabetes. Se obtuvieron 346 resultados, de los cuales se seleccionaron 41 por título, se excluyeron 11 posterior a la lectura del abstract e introducción y 19 después de la lectura del texto completo. Finalmente, se incluyeron 11 artículos. **Resultados:** el lipopolisacárido de *Porphyromonas gingivalis* y su fimbria tipo II se relacionan con una mayor producción de citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α , las cuales afectan las vías de señalización de la glucosa y se relacionan con insulinoresistencia. La dipeptidil peptidasa 4 de *Porphyromonas gingivalis* puede participar en la degradación de incretinas, lo cual afecta la producción de insulina en el huésped y promueve estados de hiperglicemia. El interactoma de *Porphyromonas gingivalis* puede superponerse con genes involucrados en resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. **Conclusión:** según la evidencia científica publicada existen factores de virulencia y mecanismos por los cuales la *Porphyromonas gingivalis* influye en el desarrollo de insulinoresistencia y diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: diabetes mellitus; *Porphyromonas gingivalis*; resistencia a la insulina; enfermedad periodontal; hiperglicemia.

ABSTRACT

Objective: To analyze the relationship between *Porphyromonas gingivalis* and Diabetes Mellitus Type 2 by reviewing the scientific literature published between 2000 and 2019. **Methods:** The following MeSH terms were used: *Porphyromonas gingivalis*, Diabetes Mellitus type 2, periodontal disease, non-insulin dependent diabetes. We obtained 346 results, of which 41 were selected by title, 11 were excluded after reading the abstract and introduction and 19 after reading the full text. Finally, 11 articles were included. **Results:** *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide and its type II fimbria are associated with increased production of proinflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- α , which affect glucose signaling pathways and are related to insulin resistance. *Porphyromonas gingivalis* dipeptidyl peptidase 4 (PgDPP4) may participate in incretin degradation which affects host insulin production and promotes hyperglycemic states. The *Porphyromonas gingivalis* interactome may overlap with genes involved in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. **Conclusion:** According to published scientific evidence, there are virulence factors and mechanisms by which *Porphyromonas gingivalis* influences the development of insulin resistance and type 2 Diabetes Mellitus.

Key words: Diabetes Mellitus; *Porphyromonas gingivalis*; Insulin Resistance; Periodontal Disease; Hyperglycemia.

1. Estudiante de Odontología, décimo semestre. Semillerista, Grupo de Investigación en Periodoncia y Medicina Periodontal. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Contacto: mjtrocham@unal.edu.co
<https://orcid.org/0000-0001-9854-7271>

2. Odontóloga. Especialista en Periodoncia. Magíster en Genética Humana. Miembro, Grupo de Investigación en Periodoncia y Medicina Periodontal, Directora, Centro de Investigación y Extensión, Profesora Asociada, Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Contacto: cmarevaloc@unal.edu.co
<https://orcid.org/0000-0002-7418-133X>

CITACIÓN SUGERIDA:

Trocha–Mendoza MJ, Arévalo–Caro CM. Relación entre *Porphyromonas gingivalis* y Diabetes Mellitus tipo 2: revisión sistemática exploratoria. *Acta Odontol. Col.* 2021; 11(2): 10-24. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/actaodontocol/article/view/95219>

<https://doi.org/10.15446/aoc.v11n2.95219>

Recibido	Aprobado
23/04/2021	28/05/2021
Publicado	
01/07/2021	

Introducción

La enfermedad periodontal (EP) es el resultado de una inflamación crónica en los tejidos de soporte del diente que afecta a una gran proporción de la población adulta. Este estado de inflamación conlleva a pérdidas óseas y a pérdidas en el nivel de inserción clínico (NIC). Incluso, en el peor de los casos puede generar la pérdida del diente, debido a la deficiencia de soporte que se provoca. Esto convierte a la EP en una de las mayores causas de pérdidas dentales (1).

En cuanto a la *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), esta es una bacteria gram negativa anaerobia que presenta fimbrias y algunas de sus cepas son encapsuladas, asimismo, es un periodontopatógeno con una alta prevalencia en el desarrollo de EP. Las proteasas producidas por este microorganismo toman un papel importante en su patogenicidad, así como, también, lo tiene el polisacárido capsular que media la adhesión interespecie, el cual participa en la evasión al sistema inmune y en la disminución de la respuesta proinflamatoria (2, 3).

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa, aproximadamente, el 90% de los casos de DM alrededor del mundo (4). Se caracteriza por un estado de resistencia a la insulina (IR) y, generalmente, su diagnóstico es tardío, debido a que puede pasar desapercibida muchos años y solo es diagnosticada cuando ocurre una complicación. Es una de las enfermedades de mayor impacto en salud pública en razón a su elevada prevalencia, morbilidad y la manera en que afecta la calidad de vida de las personas que la padecen (5).

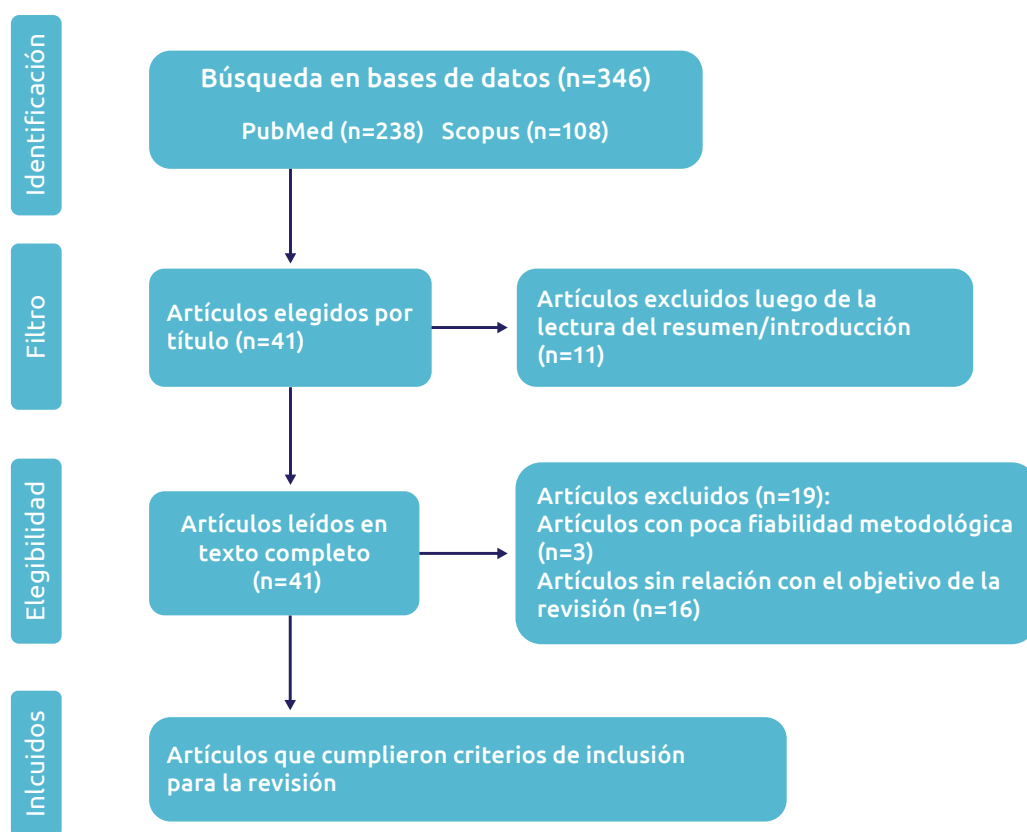
Respecto a la correspondencia de estas patologías, varios estudios argumentan una relación bidireccional entre periodontitis y diabetes. La DM2 se relaciona como un factor de riesgo para desarrollar periodontitis, en donde los pacientes con DM2, no controlados, presentan un mayor índice de sangrado, inflamación y pérdida ósea que los pacientes sin diabetes. Por su parte, la EP se ha relacionado con DM2; complicaciones de tipo cardiovascular o cerebrovasculares están presentes en el 82% de pacientes con periodontitis y DM2, en comparación con pacientes que solo presentan DM2 (6). La *P. gingivalis* se ha reportado con frecuencia en el tejido cardiovascular, hepático, en el líquido cefalorraquídeo, entre otros. También, su capacidad de invadir intracelularmente sin signos de apoptosis o necrosis ha sido reportada (2). A pesar de que la *P. gingivalis* es el periodontopatógeno más prevalente en la EP y su capacidad de afectar al huésped a nivel sistémico se ha reportado, no existe un estudio que muestre la evidencia completa disponible acerca de la acción que esta bacteria tiene en individuos con DM2. Así, el objetivo de este estudio fue analizar la relación entre *P. gingivalis* y DM2, mediante una revisión exploratoria.

Métodos

Se realizó una revisión exploratoria de la literatura publicada entre los años 2000 y 2019. La estrategia de búsqueda comprendió artículos completos en español e inglés, que explicaran la relación entre la *P. gingivalis* y DM2. Las bases de datos usadas para esta exploración fueron Pubmed y Scopus.

La búsqueda de artículos se realizó en 2019, en esta participaron las dos investigadoras. Las palabras claves fueron: *Porphyromonas gingivalis*, diabetes mellitus type 2, periodontal disease, non insulin dependent diabetes. Las ecuaciones de búsqueda se configuraron con base en los siguientes términos MeSH y combinaciones: “*Porphyromonas gingivalis* AND diabetes mellitus type 2”, “Periodontal diseases” AND “diabetes mellitus type 2”. Los criterios de inclusión de los artículos fueron, fecha de publicación entre 2000 y 2019 e idioma, español e inglés. Se excluyeron aquellos artículos que no presentaban relación alguna con los objetivos de investigación y que presentaban poca confiabilidad metodológica. La búsqueda de los artículos arrojó 346 resultados, de los cuales se seleccionaron 41 por título, se excluyeron 11 posterior a la lectura del resumen e introducción y 19 después de la lectura del texto completo. Finalmente, se incluyeron 11 estudios (ver Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda y selección de artículos.



Fuente: elaboración propia.

Resultados

En total, 11 artículos fueron seleccionados de acuerdo con los criterios de inclusión (ver Tabla 1), en los cuales se relacionó DM2 con los factores de virulencia de *P. gingivalis* y los mecanismos inducidos por este periodontopatógeno, asociados con el desarrollo de esta patología. Dentro de los factores de virulencia se destacan el lipopolisacárido de *P. gingivalis* (*Pg-LPS*), la fimbria tipo II y la dipeptidil peptidasa 4 (*DPP4*). Con respecto a los mecanismos que pueden relacionar a este periodontopatógeno con el desarrollo de DM2, se hallaron resultados asociados a su participación en vías de señalización de la insulina y la superposición genética de su interactoma con genes relacionados con IR.

Factores de virulencia de *Porphyromonas gingivalis* asociados a diabetes mellitus tipo 2

Lipopolisacárido de P. gingivalis (Pg-LPS)

El LPS presente a nivel de la membrana externa de *P. gingivalis* ha sido descrito como uno de sus principales factores de virulencia. Le Sage et al. (17) describen la capacidad del *Pg-LPS* de interferir en el perfil secretorio de las adipocinas, al disminuir la secreción de adiponectina, la cual participa en las vías de señalización de la insulina y aumenta la sensibilidad a esta (17). La resistina es una adipocina estudiada por su aparente inducción de IR, se expresa mayormente en adipocitos y en monocitos de sangre periférica como los neutrófilos (18). Al-Rawi y Al-Marzooq (16) condujeron un estudio en 78 pacientes adultos para determinar la relación entre los niveles de resistina y bacterias periodontopatógenas presentes en pacientes obesos con y sin diagnóstico de DM2 y en un grupo control sin obesidad ni DM2. Su estudio estableció que la resistina está relacionada con obesidad, factor que es predisponente para el desarrollo de DM2 (16). Ambos estudios enfatizan el rol del LPS como un mediador importante en la producción de esta adipocina por parte de los neutrófilos y su relación con obesidad e IR.

Bhat et al. (11) llevaron a cabo un estudio in vitro con células MIN6, las cuales tienen características parecidas a las células beta pancreáticas. Al añadir *Pg-LPS* al medio, se aumentó la producción de insulina, asimismo, se registró una sobreexpresión dos veces mayor de genes mediadores de la inflamación como Cd14, en comparación con el grupo al que no se le administró *Pg-LPS*. Ahora bien, Cd14 es una proteína de membrana que actúa como receptor del LPS bacteriano y que participa en la unión de este LPS para los receptores tipo Toll 2 (TLR2) y Toll 4 (TLR4). Este proceso arroja como resultado la producción de citoquinas proinflamatorias, de las cuales, algunas de ellas pueden afectar la vía de señalización de la insulina, promoviendo IR (11, 19).

Por su parte, Sawa et al. (12) postularon, en un modelo murino, que *Pg-LPS* interfiere en el desarrollo de nefropatía diabética. En este estudio se encontró una mayor mortalidad en ratones diabéticos tipo 1 y 2, luego de inoculaciones repetidas de *Pg-LPS*. Estas complicaciones de DM se asociaron al aumento de la activación de TLR2 y TLR4 por parte del *Pg-LPS* en condiciones de hiperglicemia (12).

Dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) producida por P. gingivalis

Se ha reportado que la DPP4 expresada por *P. gingivalis* (PgDPP4) coincide en el 30% de su secuencia de aminoácidos con la DPP4 humana, la cual está involucrada en la degradación de incretinas como el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido insulino-trópico, dependiente de la glucosa (GIP). En su forma activa, estos elementos se encargan de inducir la producción de insulina en los islotes pancreáticos (20). En un modelo in vitro Ohara et al. (14) demostraron que PgDPP4 inactiva a GLP-1, lo cual conlleva a una disminución de su forma activa y de los niveles de insulina en el plasma. Esto, acompañado de un aumento en el estado de hiperglicemia en el modelo murino presentado en el mismo estudio, sugiere que, de ingresar al torrente sanguíneo, PgDPP4 disminuye la concentración de las incretinas en el hospedero. Ello deriva en una interferencia en la producción de insulina (14).

Fimbrias tipo II

Las fimbrias de *P. gingivalis* se han descrito como uno de sus principales factores de virulencia, permiten la adhesión e invasión a las células del hospedero y, también, tienen la capacidad de inducir la producción de citoquinas. Makiura et al. (7) implementaron un estudio con 30 adultos con DM2 para analizar la relación entre *P. gingivalis* y los niveles de glicemia en estos pacientes. Se observó la presencia de *P. gingivalis* en los individuos con mayores niveles de HbA1c. Además, mediante el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se detectó la prevalencia de fimbrias tipo II en pacientes con niveles de glicemia inestables, posterior al tratamiento periodontal, con lo que se evidenció que este clon tipo II interfiere en el control de la HbA1c en individuos con DM2 (7).

Porphyromonas gingivalis asociada a procesos metabólicos de diabetes mellitus tipo 2

Participación en la gluconeogénesis mediante la regulación de la proteína FOXO1

Takamura et al. (13) propusieron en un modelo in vitro realizado en células de carcinoma de hígado humano (HepG2) que *P. gingivalis* es capaz de ingresar a los hepatocitos, y puede regular la actividad de la proteína FOXO1. Esta última, en condiciones fisiológicas, se transloca del citoplasma al núcleo de las células hepáticas una vez es fosforilada por la proteína quinasa beta (Akt), dando como resultado la disminución en la transcripción de genes relacionados con la gluconeogénesis (13, 21). En este estudio in vitro, *P. gingivalis* marcada con SNAP26 inhibió la fosforilación y traslocación inducida por insulina de FOXO1 al núcleo de las células hepáticas, debido a la disminución en la fosforilación de Akt. A pesar de que Takamura et al. (13) no establecen el mecanismo por el cual *P. gingivalis*-SNAP26 disminuye la fosforilación de Akt, sus resultados sugieren que *P. gingivalis* incrementa la gluconeogénesis al disminuir el efecto de la insulina en FOXO1.

Tabla 1. Descripción de estudios incluidos.

Autor/año	País	Diseño del estudio	Conclusión
Makiura et al. 2008 (7)	Japón	Estudio descriptivo de corte transversal.	Los niveles glicémicos en DM son afectados por la persistencia de <i>P. gingivalis</i> , especialmente por clones con fimbria tipo II en bolsas periodontales.
Nishihara et al. 2009 (8)	Japón	Experimental en modelo animal.	El TNF- α , la IL-6 y la adiponectina son una parte integral del vínculo <i>P. gingivalis</i> -DM2.
Takano et al. 2010 (9)	Japón	Experimental en modelo animal.	El TNF- α juega un papel en la relación bidireccional entre la infección por <i>P. gingivalis</i> y DM. El tratamiento con anticuerpos anti-TNF- α puede mejorar la respuesta del huésped a la infección por <i>P. gingivalis</i> y el control glucémico en la DM.
Ishikawa et al. 2013 (10)	Japón	Experimental en modelo animal.	La translocación de <i>P. gingivalis</i> , desde la cavidad oral al hígado, puede contribuir al progreso de la DM al influir en la glucogénesis hepática.
Bhat et al. 2014 (11)	Estados Unidos	Experimental <i>in vitro</i> .	El <i>Pg</i> -LPS estimula la secreción de insulina por parte de las células MIN de la línea celular β pancreática. El <i>Pg</i> -LPS puede tener implicaciones significativas en el desarrollo de la compensación de las células β y de IR en prediabetes en individuos con EP.
Sawa et al. 2014 (12)	Japón	Experimental en modelo animal.	Los ligandos TLR procedentes de la EP, como el <i>Pg</i> -LPS, pueden promover la nefropatía diabética.
Takamura 2016 (13)	Japón	Experimental <i>in vitro</i> .	<i>P. gingivalis</i> se internaliza en los hepatocitos humanos, en células HepG2, y atenúa la activación de la vía Akt/FoxO1 inducida por insulina.
Ohara et al. 2017 (14)	Japón	Experimental en modelo animal.	La DPP4 bacteriana es capaz de modular los niveles de glucosa en sangre igual que la DPP4 de los mamíferos; por tanto, estados de bacteremias por periodontopatógenos pueden exacerbar la DM a través de eventos moleculares por la actividad de la DPP4 bacteriana.
Carter et al. 2017 (15)	Reino Unido	Estudio de asociación de genoma completo (GWAS).	Se sugieren importantes interacciones gen/ambiente entre <i>P. gingivalis</i> y los genes de susceptibilidad o cambios en la expresión génica en condiciones en las que la enfermedad periodontal es un factor contribuyente (Alzheimer, Aterosclerosis y DM2).

Al-Rawi N, Al-Marzooq F. 2017 (16)	Emiratos Árabes Unidos	Estudio analítico de corte transversal.	Niveles elevados de resistina en saliva se asocian con obesidad, factor de riesgo importante para DM2.
Le Sage et al. 2017 (17)	Francia	Experimental <i>in vitro</i> .	El <i>Pg</i> -LPS promueve la secreción de adipoquinas proinflamatorias y estrés oxidativo en los adipocitos, lo que puede incidir en la IR relacionada con obesidad.
<i>Porphyromonas gingivalis</i> (<i>P. gingivalis</i>), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina 6 (IL-6), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), lipopolisacárido de <i>P. gingivalis</i> (<i>Pg</i> -LPS), resistencia a la insulina (IR), Toll-like receptor (TLR), enfermedad periodontal (EP), dipeptidil peptidasa 4 (DPP4).			

Fuente: elaboración propia.

Regulación de la síntesis de glucógeno, a través de la vía Akt/GSK-3 β

La glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK-3 β) es una enzima que regula la señalización de la glucosa, mediante la inhibición de la glicógeno sintasa (GS), con lo que disminuye la síntesis de glucógeno en el hígado (22). Ishikawa et al. (10) demostraron en un modelo murino que *P. gingivalis* es capaz de translocarse desde la cavidad oral al hígado, y que esta capacidad aumenta en condiciones de hiperglicemia. Posteriormente, en un modelo *in vitro* de un linaje celular de hepatocitos, los investigadores observaron la capacidad de *P. gingivalis* de ingresar a estas células y afectar la vía de señalización Akt/GSK-3 β . Esta disposición produjo una disminución de la síntesis de glucógeno, y el aumento de la forma inactiva de la GS y de la expresión de la glicógeno fosforilasa, enzimas clave en la glicogenólisis. Estas evidencias permiten proponer que por vía sanguínea *P. gingivalis* puede llegar al hígado e inducir el inicio y progresión de DM2 por un aumento en las concentraciones de glucosa, dados los mecanismos antes mencionados (10).

Aumento en la producción de TNF- α e IL-6

P. gingivalis se ha asociado a una mayor producción de IL-6 y TNF- α , principales citoquinas producidas en la respuesta inmune innata. Nishihara et al. (8) llevaron a cabo un estudio en ratones KKAY y C57BL/6; los primeros fueron utilizados como modelos de DM2 por su intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia y obesidad mórbida espontáneas, mientras que los C57BL/6 fueron utilizados como modelo de DM tipo 1 (23, 24). Luego de la inoculación con *P. gingivalis*, se encontraron niveles elevados de glucosa en ayunas en los ratones KKAY, en comparación con los C57BL/6 y con los grupos control en los cuales no se realizó la inoculación con *P. gingivalis* (8). Además, se encontró un aumento en los niveles de IL-6 y TNF- α séricos y de la transcripción de estas citoquinas en el tejido adiposo de los KKAY identificados mediante PCR. Este hallazgo sugiere que el tejido adiposo podría ser la fuente de los niveles elevados de estas citoquinas que se han relacionado con DM2 (8). Por su parte, los niveles de adiponectina disminuyeron en los ratones infectados con *P. gingivalis*; la disminución de sus niveles plasmáticos se relaciona con IR, DM2 y aterosclerosis.

Takano et al. (9) evaluaron el efecto del anticuerpo monoclonal anti TNF- α en ratones diabéticos tipo 2 KKAY y en C57BL/6 no diabéticos; en comparación con grupos control sin DM y sin inoculación con *P. gingivalis*. Los animales diabéticos inoculados mostraron mayores niveles de glucosa en ayunas en comparación a los grupos controles no diabéti-

cos y no tratados con *P. gingivalis*, mientras el tratamiento con anti TNF- α disminuyó los niveles de glucosa y los niveles séricos de IL-6 y TNF- α (9). Estos resultados proponen la participación de *P. gingivalis* en el aumento de la producción de IL-6 y TNF- α , lo cual tiene consecuencias en la actividad de la insulina. En primer lugar, porque niveles elevados de IL-6 se han relacionado con IR y por ende con DM2 (25), y en segundo lugar, porque el TNF- α puede alterar la vía de señalización de insulina y, también, interferir en la secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas (9).

Genes del interactoma de *P. gingivalis* relacionados con diabetes mellitus tipo 2

Carter et al. (15) analizaron la superposición de genes del interactoma de *P. gingivalis* con genes relacionados a enfermedades sistémicas como Alzheimer, enfermedades cardiovasculares y DM2, haciendo uso del catálogo para el estudio de asociación del genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés). Se encontró una superposición de 817 genes para *P. gingivalis* y DM2 en GWAS. Además, se tomó en cuenta la base Enciclopedia de Genes y Genomas de Kioto (KEGG), con el fin de evaluar los genes comunes involucrados en la IR y en el interactoma de *P. gingivalis*, cuyos resultados arrojaron la identificación de 6 genes en común que codifican la subunidad reguladora de la proteína fosfatasa 1 3B (PPP1R3B), la proteína quinasa C épsilon (PRKCE), la RAC serina/treonina quinasa 3 (AKT3), la proteína quinasa 10 activada por mitógeno (MAPK10), la proteína-tirosina fosfatasa 1B (PTPN1) y la proteína de unión al elemento sensible CAMP 3 like 1 (CREB3L1) (15). El gen PPP1R3B interactúa con el glicógeno y la actividad de la proteína fosfatasa 1 (PP1), la cual se relaciona con el metabolismo del glicógeno al limitar su degradación (26). Por su parte, el gen PRKCE está presente en diferentes vías de señalización celular, como, también, en la activación y fosforilación inducidas por insulina de la serina/treonina quinasa 1 (AKT1), y en la respuesta de los macrófagos inducida por LPS (27).

Por otro lado, la AKT3 se ha relacionado con procesos metabólicos, angiogénesis y de crecimiento y división celular; la serina treonina quinasa es la menos estudiada de todas las 3 isoformas (28). La MAPK10 funciona como punto de integración en variadas señales bioquímicas y, por ende, en procesos de diferenciación, señalización y proliferación celular (29). El PTPN1 se ha postulado como un gen relacionado con la IR en DM2 al defosforilar el receptor de la insulina in vitro en condiciones de hiperglicemia, por lo que se piensa que atenúa la sensibilidad a la insulina y está involucrado en desórdenes metabólicos (30).

Finalmente, CREB3L1 se encuentra, principalmente, en el retículo endoplásmico en situaciones de estrés; se cree que actúa como mediador en las infecciones virales inhibiendo la proliferación de células infectadas, y sus mutaciones se han asociado con el desarrollo de osteogénesis imperfecta (31, 32). La superposición de estos genes, en especial de PPP1R3B, PRKCE y PTPN1, podría indicar que *P. gingivalis* está en capacidad de participar en el desarrollo de IR en pacientes con DM2.

Discusión

La DM2 es una enfermedad crónica caracterizada por IR y un estado de hiperglicemia en los individuos que la padecen (4). Se han establecido algunas relaciones entre EP y DM2, como la presencia de EP con niveles elevados de HbA1c y, adicionalmente se ha

reportado asociación entre DM2, TNF- α elevado y acumulación de productos finales de la glicosilación avanzada (AGEs); estos últimos conllevan a una mayor destrucción del periodonto debido a la alteración del metabolismo del colágeno en comparación con individuos sanos (6). En un modelo animal, Ishikawa et al. (10) detectaron *P. gingivalis* en tejido hepático mediante PCR, luego de la infección por vía oral con SNAP-*P. gingivalis*, por lo cual se cree que es capaz de translocarse desde la cavidad oral hasta el hígado, además, de inducir la disminución en los niveles de síntesis de glicógeno en ratones hiperglicémicos. Sin embargo, la detección de secuencias de ADN en tejido hepático no confirmaría una acción in vivo en el hígado por parte de la bacteria, debido a que estas pruebas con PCR se realizaron una vez los ratones fueron sacrificados (10, 33).

Le Sage et al. (17) y Al Rawi-Al Marzooq (16) destacan la participación de *P. gingivalis* en el perfil secretorio de las adipoquinas al aumentar la secreción de resistina, la cual aparentemente induce IR y en niveles elevados se asocia con obesidad, factor de riesgo para desarrollar DM2 (18). Hiroshima et al. (18) reportaron un aumento en la producción de resistina 3 veces mayor en neutrófilos humanos tratados con *Pg*-LPS, a través de una dosis-dependiente. Le Sage et al. (7) encontraron que la presencia de *Pg*-LPS, en un cultivo de adipocitos, disminuyó los niveles secretorios de adiponectina, una adipoquina que disminuye sus niveles plasmáticos en sujetos obesos e induce un estado inflamatorio que disminuye la actividad del PPAR- γ , receptor que aumenta la sensibilidad a la insulina y potencia su actividad (34). Del mismo modo, Nishihara et al. (8) relacionaron la infección con *P. gingivalis* en ratones KKAy y C57BL/6 con niveles reducidos de adiponectina, dicha disminución en los niveles de adiponectina se relacionan con el desarrollo de DM2 e IR. Por lo anterior, se puede decir que *P. gingivalis* altera la secreción de estas adipoquinas y favorece el desarrollo y progresión de DM2.

Autores como Nishihara et al. (8), Makiura et al. (7) y Takano et al. (9) relacionan a *P. gingivalis* con niveles elevados de IL-6 y TNF- α . Este aumento se atribuye al *Pg*-LPS y al tipo de fimbria II presente en la superficie de *P. gingivalis*. *Pg*-LPS se ha asociado con niveles elevados de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , la cual puede alterar la vía de señalización de la glucosa al inhibir la fosforilación del receptor de insulina (9). Bhat et al. (11) encontraron que *Pg*-LPS aumenta los niveles de glucosa en células MIN6, y genera la sobreexpresión de genes que median la respuesta inmune y las vías de señalización de la insulina. En el caso de animales que han sido expuestos a TNF- α por largos períodos, estos inician mecanismos de IR, mientras que el anticuerpo anti TNF- α induce una mayor sensibilidad a la insulina y mejora las lesiones inducidas por *P. gingivalis* en un modelo murino (9).

Por su parte, el tipo de fimbria presente en la superficie de *P. gingivalis* se ha asociado con diferentes comportamientos de esta bacteria, donde la fimbria tipo I participa en actividades de invasión y colonización; mientras el tipo II tiene una mayor actividad proinflamatoria (35). Makiura et al. (7) encontraron que individuos con DM2 y sin *P. gingivalis* con fimbria tipo II presentaron mejoras en sus niveles de HbA1c, posterior al tratamiento periodontal. La inducción en la expresión de citoquinas por parte de esta fimbria, mencionada previamente, puede deteriorar el estado glicémico de pacientes con DM2 y, a su vez, inducir mayor destrucción en tejidos periodontales, por lo tanto, la fimbria tipo II de *P. gingivalis* puede participar bidireccionalmente en el desarrollo de DM2 y EP. Empero, se requieren mayores estudios para evaluar la relación exacta entre este factor de virulencia de *P. gingivalis* y DM2 (7, 36).

Al respecto de la IL-6, esta ha mostrado la capacidad de aumentar al doble los estados de IR (25). Senn et al. (24) reportaron la inhibición de la fosforilación de Akt inducida por insulina en un linaje celular de hepatocitos tratados con IL-6, acompañada de una disminución en la síntesis de glicógeno y en la fosforilación de IRS-1. Esto sugiere que los hepatocitos pueden ser blanco de IL-6 y que pueden inducir IR al actuar en el receptor de insulina. Así mismo, Stgakis et al. (37) indicaron una relación entre TNF- α e IL-6 y mecanismos de IR al inhibir la fosforilación de IRS-1, y por su efecto estimulante de lipólisis que al liberar ácidos grasos al torrente sanguíneo disminuye la sensibilidad a la insulina (9, 25, 37). Estos resultados indican que un aumento en la producción de IL-6 y TNF- α , inducidos por *P. gingivalis*, puede afectar la vía de señalización de la insulina, específicamente al inhibir la fosforilación de IRS-1 y al conllevar a mayores niveles de glucosa en plasma y a IR en pacientes con DM2.

En cambio, Ohara et al. (14) asociaron la expresión *PgDPP4* con el comportamiento de los niveles de glucosa en sangre, mediante estudios in vivo en ratones C57BL/6, los cuales son modelos de estudio para DM2. La *PgDPP4* ha mostrado un efecto de degradación de incretinas como el GLP-1 in vitro, que estimula la producción de insulina y aumenta su sensibilidad. *PgDPP4*, además, promueve estados de hiperglicemia y un aumento en la hidrólisis de GLP-1 in vivo en ratones C57BL/6 (14). Yap-Campos et al. (38) encontraron que los inhibidores de la DPP4 prolongan el estado activo de GLP-1, ya que DPP4 inactiva estas incretinas. Curiosamente, Ohara et al. (14) observaron que este efecto degradativo de *PgDPP4* in vivo fue inhibido por completo al agregar inhibidores de la DPP4 humana como P32/98, sitagliptina y vildagliptina al medio, lo cual indicaría que hay pocas diferencias entre el sitio activo de la DPP4 bacteriana y la humana. Estas afirmaciones señalan que por vía sanguínea, en estados de bacteremias transitorias el DPP4 bacteriano, puede haber un efecto de reducción en la actividad de las incretinas, característica de los pacientes con DM2 (14). Rea et al. (20) demostraron que a pesar de que la *PgDPP4* solo coincide con la DPP4 humana en un 30% de su secuencia genética, su actividad catalítica es similar. De acuerdo a lo anterior, existe plausibilidad biológica acerca de la participación de *PgDPP4* en mecanismos de IR e hiperglicemia en individuos con EP.

Takamura et al. (13) demostraron en un modelo in vitro que *P. gingivalis* puede afectar la translocación inducida por insulina de la proteína FOXO1 al núcleo de los hepatocitos, donde regula genes clave para la gluconeogénesis, esto a través de una disminución en la fosforilación de la proteína Akt observada en las células tratadas con *P. gingivalis*. De igual manera, esta relación entre *P. gingivalis* y la disminución en la fosforilación de Akt, inducida por insulina, fue evidenciada previamente en un modelo in vitro con el mismo linaje celular por Ishikawa et al. (10), donde además se encontró una atenuación en la fosforilación del sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1) y de la GSK3 β . Akt fosforila a FOXO1 y a GSK3 β puede dar paso a la síntesis de glicógeno por parte de la GS; (21) sin embargo, en las células hepáticas tratadas con SNAP-*Pg* hubo una reducción en la síntesis de glicógeno, posiblemente, debido a la disminución de la fosforilación de la vía Akt/FOXO1 (13). Al respecto, Smith y Turner (21) afirmaron que la forma constitutiva activa de FOXO1 se ha relacionado con mecanismos de IR en tejidos periféricos (17). En relación a la evidencia reportada existe consenso sobre la disminución de la fosforilación de Akt inducida por *P. gingivalis*, lo cual promueve la disponibilidad de gran cantidad de FOXO1 en su forma activa. Igualmente, esta acción deriva en una mayor producción de glucosa, en un incremento de los niveles de glicemia e induce IR en pacientes con DM2; empero, los mecanismos por los cuales *P. gingivalis* afecta la vía AKT/FOXO1 requieren un mayor estudio.

Carter et al. (15) indicaron que el interactoma de *P. gingivalis* puede superponerse con genes relacionados con DM2. Estas superposiciones genéticas podrían suponer una influencia en las interacciones patógeno-huésped y aumentar la susceptibilidad a enfermedades como aterosclerosis y DM2. *P. gingivalis* podría utilizar los genes del huésped para sus ciclos celulares, contribuyendo así al desarrollo de estas enfermedades sistémicas mediante diferentes vías (15). Estos resultados proponen que los genes superpuestos pueden ser utilizados por *P. gingivalis* para inducir IR y DM2 al compartir genes como PPP1R3B y afectar la degradación del glicógeno; el gen PRKCE que participa en la fosforilación de Akt y el gen PTPN1 que se ha visto involucrado en mecanismos de IR al defosforilar in vitro al receptor de insulina en condiciones de hiperglicemia (15, 26, 27, 30).

Según esta revisión exploratoria, se concluye que *P. gingivalis* afecta las vías de señalización de la insulina y promueve mecanismos de resistencia a dicha hormona, mediante la alteración en la secreción de adipoquinas, el aumento en la producción de citoquinas como TNF- α e IL-6 y la disminución en las concentraciones de incretinas como el GLP-1. Adicionalmente, *P. gingivalis* interfiere en la vía Akt/GSK-3 β y fomenta estados de hiperglicemia. Los hallazgos anteriores, unidos a los resultados reportados con respecto a la superposición genética del interactoma de este microorganismo con genes relacionados con IR, sugieren que la *P. gingivalis* se relaciona con el desarrollo de DM2.

Contribuciones de las autoras

María José Trocha Mendoza concibió la idea del trabajo de investigación, realizó la búsqueda de artículos, su revisión crítica y la redacción del borrador del manuscrito y el documento final, así como la aprobación de este para su publicación. Catalina María Arévalo Caro realizó el diseño del estudio, contribuyó a la revisión e interpretación de la información incluida en el manuscrito, la revisión y redacción del borrador y la aprobación del documento final para su publicación.

Conflictos de interés

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. 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. <https://doi.org/10.4321/S1699-65852008000100003>
2. Orrego-Cardozo M, Parra-Gil MA, Salgado-Morales YP, Muñoz-Guarín E, Fandiño-Henao V. Porphyromonas gingivalis y enfermedades sistémicas. *CES Odontol.* 2015; 28(1): 57–73. Disponible en: <https://revistas.ces.edu.co:443/index.php/odontologia/article/view/3492>

3. Liébana-Urueña DJ, Castillo AM, Álvarez M. Enfermedades periodontales: consideraciones microbiológicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004; 9(Suppl): 75–91. Disponible en: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v9Suppli/medoralv-9supplip82.pdf>
4. International Diabetes Federation. Type 2 diabetes. [Fecha de consulta: 13 de Febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html>
5. Mediavilla-Bravo JJ. La diabetes mellitus tipo 2. *Med Integral*. 2002; 39(1): 25–35. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-pdf-13025480>
6. Stanko P, Izakovicova-Holla L. Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech R*. 2014; 158(1): 35–38. <https://doi.org/10.5507/bp.2014.005>
7. Makiura N, Ojima M, Kou Y, Furuta N, Okahashi N, Shizukuishi S, et al. Relationship of Porphyromonas gingivalis with glycemic level in patients with type 2 diabetes following periodontal treatment. *Oral Microbiol Immunol*. 2008; 23(4): 348–351. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2007.00426.x>
8. Nishihara R, Sugano N, Takano M, Shimada T, Tanaka H, Oka S, et al. The effect of Porphyromonas gingivalis infection on cytokine levels in type 2 diabetic mice. *J Periodontal Res*. 2009; 44(3): 305–310. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2008.01130.x>
9. Takano M, Nishihara R, Sugano N, Matsumoto K, Yamada Y, Takane M, et al. The effect of systemic anti-tumor necrosis factor-alpha treatment on Porphyromonas gingivalis infection in type 2 diabetic mice. *Arch Oral Biol*. 2010; 55(5): 379–384. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.03.004>
10. Ishikawa M, Yoshida K, Okamura H, Ochiai K, Takamura H, Fujiwara N, et al. Oral Porphyromonas gingivalis translocates to the liver and regulates hepatic glycogen synthesis through the Akt/GSK-3 β signaling pathway. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1832(12): 2035–2043. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.07.012>
11. Bhat UG, Ilievski V, Unterman TG, Watanabe K. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide upregulates insulin secretion from pancreatic β cell line MIN6. *J Periodontol*. 2014; 85(11): 1629–1636. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140070>
12. Sawa Y, Takata S, Hatakeyama Y, Ishikawa H, Tsuruga E. Expression of toll-like receptor 2 in glomerular endothelial cells and promotion of diabetic nephropathy by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide. *PLoS One*. 2014; 9(5): e97165. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097165>

13. Takamura H, Yoshida K, Okamura H, Fujiwara N, Ozaki K. Porphyromonas gingivalis attenuates the insulin-induced phosphorylation and translocation of forkhead box protein O1 in human hepatocytes. *Arch Oral Biol.* 2016; 69: 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.05.010>
14. Ohara–Nemoto Y, Nakasato M, Shimoyama Y, Baba TT, Kobayakawa T, Ono T, et al. Degradation of Incretins and Modulation of Blood Glucose Levels by Periodontopathic Bacterial Dipeptidyl Peptidase 4. *Infect Immun.* 2017; 85(9): e00277-17. <https://doi.org/10.1128/IAI.00277-17>
15. Carter CJ, France J, Crean S, Singhrao SK. The Porphyromonas gingivalis/Host Interactome Shows Enrichment in GWASdb Genes Related to Alzheimer’s Disease, Diabetes and Cardiovascular Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2017; 9: 408. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00408>
16. Al–Rawi N, Al–Marzooq F. The Relation between Periodontopathogenic Bacterial Levels and Resistin in the Saliva of Obese Type 2 Diabetic Patients. *J Diabetes Res.* 2017; 2017: 2643079. <https://doi.org/10.1155/2017/2643079>
17. Le Sage F, Meilhac O, Gonthier MP. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide induces pro-inflammatory adipokine secretion and oxidative stress by regulating Toll-like receptor-mediated signaling pathways and redox enzymes in adipocytes. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 446: 102–110. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.02.022>
18. Hiroshima Y, Bando M, Inagaki Y, Mihara C, Kataoka M, Murata H, et al. Resistin in gingival crevicular fluid and induction of resistin release by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide in human neutrophils. *J Periodontal Res.* 2012; 47(5): 554–562. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01466.x>
19. Cutler AJ, Davies KA. Antigen Clearance. In: Delves PJ, editor. *Encyclopedia of Immunology*. Second Edition. Oxford: Elsevier; 1998: 182–188. <https://doi.org/10.1006/rwei.1999.0050>
20. Rea D, Van–Elzen R, De Winter H, Van–Goethem S, Landuyt B, Luyten W, et al. Crystal structure of Porphyromonas gingivalis dipeptidyl peptidase 4 and structure-activity relationships based on inhibitor profiling. *Eur J Med Chem.* 2017; 139: 482–491. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.08.024>
21. Smith GC, Turner N. FOXO1 Is the Headline Akt Regulating Hepatic Glucose Metabolism. *Endocrinology.* 2017; 158(8): 2436–2438. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00525>
22. UniProt. GSK3B - Glycogen synthase kinase-3 beta - Homo sapiens (Human) - GSK3B gene & protein. [Fecha de consulta: 13 de Febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprot/p49841>

23. Takahashi Y, Fukusato T. Chapter 13 - Animal Models of Liver Diseases. In: Conn PM, editor. *Animal Models for the Study of Human Disease*. Second Edition. Academic Press; 2017. 313–339. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809468-6.00013-9>
24. Maze Engineers. C57BL/6J Mouse Strain - Maze Engineers. [Fecha de consulta: 13 de Febrero de 2021]. Disponible en: <https://conductscience.com/maze/c57bl-6j-mouse-strain/>
25. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes*. 2002; 51(12): 3391–3399. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.12.3391>
26. UniProt. PPP1R3B - Protein phosphatase 1 regulatory subunit 3B - Homo sapiens (Human) - PPP1R3B gene & protein. [Fecha de consulta: 13 de Febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprot/Q86X16>
27. National Center for Biotechnology Information Search database. PRKCE protein kinase C epsilon [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. [Fecha de consulta: 13 de Febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5581>
28. UniProt. AKT3 - RAC-gamma serine/threonine-protein kinase - Homo sapiens (Human) - AKT3 gene & protein. [Fecha de consulta: 13 de Febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprot/Q9Y243>
29. National Center for Biotechnology Information Search database. MAPK10 mitogen-activated protein kinase 10 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. [Fecha de consulta: 13 de Febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5602>
30. Meshkani R, Taghikhani M, Mosapour A, Larijani B, Khatami S, Khoshbin E, *et al*. 1484insG Polymorphism of the PTPN1 Gene Is Associated with Insulin Resistance in an Iranian Population. *Arch Med Res*. 2007; 38(5): 556–562. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2007.01.010>
31. Lindahl K, Åström E, Dragomir A, Symoens S, Coucke P, Larsson S, *et al*. Homozygosity for CREB3L1 premature stop codon in first case of recessive osteogenesis imperfecta associated with OASIS-deficiency to survive infancy. *Bone*. 2018; 114: 268–277. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.06.019>
32. UniProt. CREB3L1 - Cyclic AMP-responsive element-binding protein 3-like protein 1 - Homo sapiens (Human) - CREB3L1 gene & protein. [Fecha de consulta: 13 de Febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprot/Q96BA8>
33. Maeda H, Fujimoto C, Haruki Y, Maeda T, Kokeyuchi S, Petelin M, *et al*. Quantitative real-time PCR using TaqMan and SYBR Green for *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, tetQ gene and total bacteria. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003; 39(1): 81–86. [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(03\)00224-4](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00224-4)

34. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124(10): 388–395. <https://doi.org/10.1157/13072576>
35. Bostanci N, Belibasakis GN. Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol Lett*. 2012; 333(1): 1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2012.02579.x>
36. Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. *Br Dent J*. 2014; 217(8): 433–437. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.907>
37. Stagakis I, Bertias G, Karvounaris S, Kavousanaki M, Virla D, Raptopoulou A, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(3): R141. <https://doi.org/10.1186/ar3874>
38. Yap-Campos K, Sánchez-Gálvez X, Rivero-López CA. El papel de los inhibidores de la DDP4: un enfoque actual en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. *Atención Familiar*. 2017; 24(3): 136–139. <https://doi.org/10.1016/j.af.2017.07.008>