



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Correlación entre el tratamiento periodontal y los niveles de hemoglobina glicosilada

Elisabeth Mauri Obradors

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



**CORRELACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO PERIODONTAL
Y LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA**

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR

Elisabeth Mauri Obradors

Dirigida por

José López López y Miquel Viñas Ciordia

Barcelona, 2017

José LÓPEZ LÓPEZ, profesor Titular de Medicina Oral y Miguel VIÑAS CIORDIA,
Catedrático de Microbiología, ambos de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
de la Universitat de Barcelona,

HACEN CONSTAR,

Que la tesis doctoral presentada por la Licenciada en odontología ELISABETH MAURI
OBRADORS, ha sido realizada en esta Facultad y en el Hospital Odontológico de la
Universidad de Barcelona bajo nuestra dirección.

Que el trabajo cumple a juicio de los que suscriben las condiciones formales y
conceptuales para ser defendida ante el tribunal correspondiente.

Y es por ello que firman el presente en l'Hospitalet de Llobregat a 15 de Marzo de
2017.

Fdo. Prof. Dr. José López López

Prof. Dr. Miguel Viñas Ciordia

***“It always seems impossible
until it is done.”***

Nelson Mandela

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. José López López por haberme dado la oportunidad de trabajar a su lado y haber confiado en mi proyecto desde el principio. Por hacer fácil lo que parecía imposible y por estar siempre disponible.

Al Profesor Dr. Miquel Viñas Ciordia, por abrirnos las puertas al laboratorio de microbiología y permitirnos integrar esta ciencia dentro del trabajo realizado. También por guiarnos en la elaboración de esta tesis, aportando siempre su sabiduría y excelencia.

Quiero agradecerles a los dos la ayuda infinita prestada durante todos estos años, sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

A todos los profesores del grupo de Medicina bucal, en especial al Dr. Enric Jané, Dr. Albert Estrugo, Dra. Laia García, Dra. Eugenia Rodríguez y Dra. M^a del Mar Sabater.

A Flor de Liz Pérez y Alexandra Merlos por su incondicional ayuda tanto en la parte clínica como microbiológica.

Al equipo del Hospital Odontológico Universidad de Barcelona, por permitirnos realizar nuestro estudio en sus instalaciones.

A los miembros del departamento de Microbiología por su ayuda y por hacerme sentir un miembro más de su equipo.

A la *Cooperativa de Ensino Politecnico e Universitário* de Oporto (Portugal) por haberme avalado la cooperación que ha permitido presentar esta tesis al nivel de doctorado internacional.

Al Dr. Caballero y a su equipo del ambulatorio de Just Oliveras por habernos ayudado en el proceso de selección de pacientes para el estudio.

A la *Societat Catalana de Diabètics* por su colaboración en el proceso de selección de pacientes.

A la Sociedad Española de Periodoncia y a la Universidad de Barcelona por las becas prestadas, sin las cuales no hubiéramos podido realizar nuestro estudio.

A la Doctora Cristina Masuet, del departamento de epidemiología por su inestimable ayuda en el análisis estadístico de los resultados.

A mis amigas por motivarme a empezar éste proceso y a seguir adelante hasta el final.

A mis hermanos por creer en mí y apoyarme siempre.

A mi madre, por su comprensión y cariño infinito. Y a mi padre, que además de su apoyo y ayuda, me ha inculcado el amor por el trabajo siendo siempre un ejemplo a seguir.

A mi hija, que siempre tiene una sonrisa de ánimo.

A mi marido, por tantas horas dedicadas a este proyecto, y por hacerme creer que yo podía con todo.

Y a todas esas personas que, de un modo u otro, me han ayudado a llegar hasta aquí.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. Abstract.....	13
2. Introducción.....	21
2.1 Paciente Periodontal.....	24
2.1.2 Concepto.....	24
2.1.2 Etiología microbiana de la Enfermedad Periodontal.....	24
2.1.2.1 Clasificación de la infección periodontal.....	25
2.1.2.1.1 Infecciones exógenas (o verdaderas).....	25
2.1.2.1.2 Infecciones endógenas.....	26
2.1.2.1.3 Infecciones oportunistas.....	26
2.1.2.1.4 Sobreinfección.....	26
2.1.2.2 Pirámide Periodontal.....	26
2.1.2.3 Principales patógenos periodontales.....	28
2.1.2.3.1 <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>.....	28
2.1.2.3.2 <i>Porphyromonas gingivalis</i>	29
2.1.2.3.3 <i>Prevotella intermedia</i>	29
2.1.2.3.4 <i>Treponema denticola</i>	29
2.1.2.3.5 <i>Tannerella forsythia</i> (<i>Bacteroides</i>.....	
<i>forsythus</i>).....	29
2.1.2.4 Factores asociados a la Enfermedad	
Periodontal.....	31
2.1.2.4.1 Papel de la respuesta inmune.....	32
2.1.2.4.2 Papel de los factores genéticos.....	32
2.1.2.4.3 Papel de los factores ambientales y sistémicos.....	33

2.1.3 Epidemiología.....	35
2.1.4 Clasificación de la Enfermedad Periodontal.....	37
2.2 Paciente diabético.....	41
2.2.1 Distribución y epidemiología de la diabetes.....	41
2.2.2 Diagnóstico de la diabetes.....	42
2.2.3 Fisiopatología de la diabetes.....	43
2.2.3.1 Insulina.....	44
2.2.3.2 Síntomas y signos.....	45
2.2.4 Tratamiento de la diabetes.....	46
2.2.4.1 Dieta y ejercicio.....	46
2.2.4.2 Tratamiento farmacológico.....	47
2.2.5 Complicaciones de la diabetes.....	48
2.2.5.1 Complicaciones macrovasculares.....	49
2.2.5.2 Complicaciones microvasculares.....	49
2.2.5.2.1 Retinopatía.....	49
2.2.5.2.2 Neuropatía.....	50
2.2.5.2.3 Nefropatía.....	50
2.2.5.2.4 Pie diabético.....	51
2.3 Patología oral y Diabetes.....	51
2.3.1 Fisiopatología de las manifestaciones de la DM.....	52
2.3.2 Manifestaciones orales de la DM.....	55
2.3.2.1 Diabetes y Enfermedad Periodontal.....	56
2.3.2.2 Diabetes y Patología Periapical.....	57
2.3.2.3 Diabetes y Caries dental.....	58
2.3.2.4 Diabetes y Patología de la mucosa oral.....	59
2.3.2.5 Diabetes y Xerostomía.....	60
2.3.2.6 Diabetes y Síndrome de boca ardiente.....	61
2.3.2.7 Diabetes y Alteraciones del gusto.....	61

2.3.3	Papel del odontólogo en la DM.....	62
2.3.3.1	Conocimiento sobre la diabetes y la salud oral.....	62
2.3.3.2	Papel del odontólogo en la consulta.....	63
2.4	Relación entre diabetes y Enfermedad Periodontal.....	64
2.4.1	Papel de la DM en la Enfermedad Periodontal.....	64
2.4.2	Papel de la Enfermedad Periodontal en la DM.....	65
2.4.3	Papel de las citoquinas en Enfermedad Periodontal y DM....	66
2.4.4	Papel del tratamiento periodontal en los niveles de HbA1c...	67
3.	Hipótesis y Objetivos.....	73
3.1	Hipótesis.....	75
3.2	Objetivos.....	75
4.	Material y Métodos.....	77
4.1	Diseño/Tipo de estudio.....	79
4.2	Participantes.....	79
4.2.1	Población.....	79
4.2.2	Criterios de inclusión.....	80
4.2.3	Criterios de exclusión.....	81
4.3	Intervenciones.....	81
4.3.1	1ª visita (inicial).....	81
4.3.2	2ª visita (a los 3 meses).....	84
4.3.3	3ª visita (a los 6 meses).....	84
4.3.4	Detalles de la intervención.....	85
4.4	Variables a estudio.....	85
4.4.1	Variables a estudio primarias.....	86
4.4.2	Variables a estudio secundarias.....	86
4.4.3	Instrumentos de medida a utilizar.....	87
4.5	Valoración periodontal.....	87
4.5.1	Profundidad de Sondaje.....	87

4.5.2 Índice de placa/ Índice Silness y Løe.....	87
4.5.3 Índice gingival.....	88
4.6 Valoración microbiológica.....	88
4.6.1 Cepas y condiciones de crecimiento bacteriano.....	89
4.6.2 Recogida de muestras.....	89
4.6.3 Extracción de DNA.....	89
4.6.4 Real time Qpcr.....	90
4.6.5 Análisis de datos microbiológicos.....	91
4.7 Evaluación de resultados.....	92
4.8 Aleatorización. Generación de la secuencia.....	92
4.9 Ciego.....	92
4.10 Métodos estadísticos.....	93
4.11 Diagrama de flujo.....	93
5 Resultados.....	95
5.1 Análisis descriptivo.....	97
5.1.1 Datos generales.....	97
5.1.2 Datos periodontales.....	100
5.1.2.1 Iniciales.....	100
5.1.2.2 A los tres meses.....	101
5.1.2.3 A los seis meses.....	103
5.1.3 Datos metabólicos.....	105
5.1.3.1 Iniciales.....	105
5.1.3.2 A los tres meses.....	105
5.1.3.3 A los seis meses.....	105
5.2 Análisis bivariado.....	108
5.2.1 Variables del individuo.....	108
5.2.1.1 Sexo.....	108
5.2.1.2 Edad.....	109

5.2.1.3	Altura.....	110
5.2.1.4	Peso.....	110
5.2.1.5	Índice de masa corporal.....	110
5.2.1.6	Años de evolución de la DM.....	111
5.2.1.7	Tratamiento de la DM.....	111
5.2.1.8	Fumador.....	113
5.2.1.9	Número de cigarrillos por día.....	114
5.2.1.10	Frecuencia de cepillado dental.....	115
5.2.1.11	Frecuencia de colutorio.....	116
5.2.1.12	Uso de hilo dental.....	117
5.2.1.13	Parafunciones.....	118
5.2.1.14	Cambio del tratamiento diabético a los 3 meses.....	119
5.2.1.15	Cambio del tratamiento diabético a los 6 meses.....	120
5.2.1.16	Cambio de hábitos a los 3 meses.....	121
5.2.1.17	Cambio de hábitos a los 6 meses.....	122
5.2.1.18	Cambio de peso a los 3 meses.....	123
5.2.1.19	Cambio de peso a los 6 meses.....	124
5.2.2	Variables periodontales.....	129
5.2.2.1	Profundidad de sondaje.....	129
5.2.2.2	Índice de placa e índice gingival.....	131
5.2.3	Variables metabólicas.....	139
5.2.3.1	Hemoglobina glicosilada.....	139
5.2.3.2	Glucemia.....	141
5.3	Análisis estadístico de los determinantes de modificación de la hemoglobina glicosilada.....	142
5.3.1	T-Test.....	142
5.3.2	Coefficiente de correlación Pearson.....	142
5.3.3	Coefficiente de correlación Sperman.....	145

5.3.4 Test Anova.....	146
5.4 Análisis de sensibilidad.....	147
5.5 Análisis microbiológico.....	150
6. Discusión.....	153
6.1 Valores descriptivos: generales, periodontales y metabólicos.....	155
6.2 Valores comparativos de GC y GT: generales, periodontales y metabólicos.....	158
6.2.1 Valores Generales.....	158
6.2.2 Valores Periodontales.....	160
6.2.3 Valores Metabólicos.....	161
6.3 Efecto del tratamiento periodontal en el control metabólico.....	163
6.4 Efecto del tratamiento periodontal en los parámetros periodontales.....	167
6.5 Que variables determinan la mejora de HbA1c.....	170
6.6 Análisis de sensibilidad.....	172
6.7 Análisis microbiológico.....	172
6.8 Limitaciones.....	173
7. Conclusiones	177
8. Bibliografía.....	183
9. Anexos.....	205
9.1 Anexo 1. Aprobación del Comité de Ética.....	207
9.2 Anexo 2. Hoja de información al paciente.....	208
9.3 Anexo 3. Hoja de consentimiento informado.....	214
9.4 Anexo 4. Encuesta básica de hábitos.....	215
9.5 Anexo 5. Historia clínica detallada.....	216
9.6 Anexo 6. Listado de los resultados estadísticos.....	220
9.7 Anexo 7. Publicaciones y comunicaciones asociadas a la Tesis.....	223
9.7.1 Comunicaciones en congresos relacionadas con la Tesis.....	223

9.7.1.1 Comunicación oral. Aula de investigación SEPA. 2013..	223
9.7.1.2 Comunicación (panel) en el congreso SEM. 2013.....	223
9.7.1.3 Comunicación (panel) en la Reunión científica de diabetes y patología oral. 2015.....	223
9.7.1.4 Comunicación (panel) en Reunión científica de dolor y patología oral. 2016.....	223
9.7.1.5 Comunicación (panel) en congreso SEGER. 2017.....	223
9.7.2 Premios y becas relacionados con la Tesis.....	224
9.7.2.1 Premio Beca SEPA de investigación. 2013.....	224
9.7.2.2 Beca Ayuda a la investigación UB.....	224
9.7.3 Artículos publicados relacionados con la Tesis.....	224
9.7.3.1 Publicación de artículo en la revista <i>Odontology</i>. 2014	224
9.7.4 Artículos aceptados para publicar relacionados con la Tesis	224
9.7.4.1 Aceptación de artículo en Medicina Oral. 2017.....	224
9.7.5 Artículos enviados para publicar relacionados con la Tesis (pendiente de aceptación).....	224
9.7.5.1 Envío de artículo a la revista <i>Diabetes Care</i>.....	224

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

CRP: Proteína C-reactiva

IL-6: Interleucina 6

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa

DM: Diabetes Mellitus

DM1/2: Diabetes Mellitus Tipo 1 y Diabetes Mellitus Tipo 2

Aa: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Pg: *Porphyromonas gingivalis*

Tf: *Tannerella forsythia*

Pi: *Prevotella intermedia*

PCR: Polymerase chain reaction

SNIPS: Single Nucleotide Polimorphisms

Ig: Immunoglobulina

IL-8: Interleucina 8

IL-11: Interleucina 11

OMS: Organización Mundial de la Salud

GPA: Glucosa Plasmática en ayunas

GP: Glucosa Plasmática

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

ADA: Asociación Americana de diabetes

AGE's: Advanced Glycosylation end Products

SBA: Síndrome de boca ardiente

ACD: Asociación Catalana de Diabéticos

IMC: Índice de Masa Corporal

RAR: Raspado y Alisado Radicular

IHO: Instrucciones de Higiene Oral

RCT: Randomized Clinical Trial

ANOVA: ANalysis Of VAriance

ABSTRACT

1. ABSTRACT

Periodontitis is one of the most common oral disorder characterized by the loss of connective tissues within the periodontium and the destruction of alveolar bone (1). Severe periodontitis, which can result in tooth loss, is found in 5% -20% of most adult populations worldwide. The latest data from the National Health and Nutrition Survey 2009 and 2010 estimates that more than 47% of US adults have periodontitis (2).

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by the occurrence of chronic hyperglycemia, which is accompanied, to a greater or lesser extent, by alterations in the metabolism of carbohydrates, proteins and lipids (3). This hyperglycemia is the main cause of the incidence and progression of various microvascular complications retinopathy, nephropathy and neuropathy in diabetic patients (4). DM should be considered as pandemic, whose complications impact significantly on both quality of life and longevity, as well as having a huge impact on health costs. It is estimated that there are currently 346 million people suffering from diabetes in the world and the World Health Organization (WHO) predicts that the number will increase up to 439 million, almost 10% of adults, by 2030 (5).

Patients with DM show impaired function of polymorphonuclear leukocytes (leukocyte adhesion, chemotaxis, and phagocytosis), altered bactericidal activity, altered response to antigen, and impaired T lymphocyte function (6). As a consequence there are multiple oral manifestations associated with diabetes, including oral dryness, dental caries, periodontal disease and gingivitis, oral candidiasis, burning mouth syndrome, taste disorders, rhinocerebral zygomycosis (mucormycosis), aspergillosis, oral lichen planus, geographic tongue, delayed wound healing and increased incidence of infection, salivary dysfunction, altered taste and other neurosensory disorders, alteration in the dental eruption, and benign parotid hypertrophy (7,8).

The prevalences of periodontal disease and type 2 DM (DM2) are high; their association as

influencing risk factors has been well recognized and documented. In patients with DM, there is a dose-dependent direct relationship between the severity of periodontitis and the complications of diabetes. In addition, emerging evidence suggests that there may be an increased risk of developing diabetes in patients with severe periodontitis(9). It has been suggested that periodontal treatment may aid in the metabolic control of patients with diabetes. A systematic review was conducted to answer the question "Does root scaling and straightening lead to decreased levels of glycosylated hemoglobin (HbA1c) in patients with periodontal disease and DM1 or DM2 ? It included a total of 21 articles (1.474 patients), 13 RCTs (randomized clinical trials), and 8 non-RCTs (non-randomized clinical trials) on the effect of non-surgical periodontal treatment on HbA1c levels in patients with DM (10).

14 articles (66%) found a significant decrease in HbA1c with a p-value <0.05, that is, 69% of RCT items (11–19), and 62% non-RCT articles (20–24). In 66.7% of the studies a significant decrease in HbA1c was observed after periodontal treatment. Among them only 35.7% had a Jadad score between 4-5 (12–16). Therefore, the risk of bias was considered to be very high. On the other hand, seven studies (33.3%) found no association between periodontal treatment and HbA1c decrease. The analysis reflected doubts about the actual level of association between periodontal treatment and the decrease in HbA1c. The lack of scientific evidence on this subject made it convenient to approach a clinical study with the objective of determining the association between non-surgical periodontal treatment and the variation of glycosylated hemoglobin in patients with DM2.

Material and Methods

A randomized clinical trial of patients with DM2 and chronic generalized periodontitis has been developed. A total of 90 patients were selected from the University Hospital of Barcelona (Faculty of Dentistry-Bellvitge University Campus), Catalan Association of Diabetics, and the endocrinology clinic of the Just Oliveras outpatient clinic (L'Hospitalet de Llobregat). With the following inclusion criteria: i) Patients diagnosed with DM2 of more than one year old; ii) Generalized chronic periodontitis according to the criteria proposed in 1999 by World Workshop for Classification of Periodontal Disease and Conditions; Minimum 9 remaining teeth and more than 30% of locations

with Depth of Probing (PS), and clinical insertion level ≥ 4 mm (25); iii) That they have not received antibiotics the last 15 days, or for a period of more than 10 days in the last 3 months; iv) That they have no recent changes in their medication for diabetes, during the study; v) That they have not received periodontal treatment in the last 6 months; And vi) That they agree to participate and sign the informed consent sheets of the present study.

Patients were randomly assigned into two groups. The treatment group (TG) (intensive treatment group) received nonsurgical periodontal treatment with complete scaling and root planning (SRP) in a single session. Periodontal treatment was performed with an ultrasonic device (SATELEC P5 Newtron XS, Acteon, Merignac, France) for supragingival calculus removal, and hand instruments (Hu-Friedy, Chicago, USA) under local anesthesia (Articaine® 1: 100,000 Adrenaline, Inhibsa). The control group (CG) (minimal treatment group) received dental prophylaxis at the start of the study, by removal of supragingival calculus with the ultrasonic device. It was agreed that patients in the control groups would receive rescue therapy (SRP) and leave the study if at the control visit (at 3 months) a significant worsening of the periodontal condition (increase of pocket depth > 2 mm, or loss of insertion > 2 mm in more than 30% of the points) and / or levels Of glycosylated hemoglobin ($> 0.5\%$). Control visits at 3 and 6 months, in which the value of the glycosylated hemoglobin and glycemia were recorded, the salivary and sulcus samples were taken, the Oral Hygiene Instructions were repeated, and a review of SRP to the subjects of the intervention group considered necessary (if there were bleeding points and / or increased pocket depth).

Results

A total of 90 patients with a mean age of 61.57 years were included. Of the total of patients 48 were included in the CG (53.3%) and the other 42 (46.7%) in the TG. There were no significant differences in any of these demographic and medical variables between the intervention and the CG. Most of the patients used oral hypoglycemic drugs for their treatment of diabetes, with a similar proportion of participants in the intervention and CG using insulin. During the study, changes in treatment, habit and diet of the participants were documented, and no significant differences were observed between the two groups throughout the study.

All periodontal parameters showed a significant improvement at 3 and 6 months in TG compared to GC. At 6 months, the mean improvement in depth of catheterization was 0.95mm in the treatment group compared to 0.11mm in the control group (p-value = 0.024).

Initial metabolic values were similar in both groups (CG and TG), with no statistically significant differences between them. This indicates that the study population was homogeneous at the metabolic level. The evolution of the two groups was statistically different; The improvement of HbA1c from 0 to 6 months was statistically higher in the TG versus the CG (Mean CG: -0.004, Mean TG: -0.474), and also was the improvement of Glycemia from 0 to 6 months, in GT versus GC (Mean CG: + 16.25 mg/dl; Mean TG: -18.71mg/dl).

A statistical analysis was performed to determine how each of the variables influenced the variation of HbA1c. The analysis shows that the only variable that influences the improvement of HbA1c is the group variable, that is to say if they received periodontal treatment or not (p-value: 0.019).

Discussion

The main objective of this study was to evaluate the effect of nonsurgical periodontal treatment on glycemic control in a population with DM2 and chronic generalized periodontal disease. Treatment significantly improves HbA1c, 0.47 on average, while CG maintains largely unchanged HbA1c. These results are in agreement with similarly designed clinical trials, where changes in HbA1c ranged from 0.4 to 0.8% for subjects receiving SRP(16,26,27).

The population studied was bigger than those of most published studies on this topic (13–18,20,27,28). Up to 23.8% of reports were done including less than 40 patients whereas 47.6% comprises 40-89 patients. The rest (28.6%) included 90 or more patients(10). Teeuw et al. 2010(29) suggest that the studies made with patients under 20 per group should not be taken into account since their significance is low. On the basis that to detect a difference of 0.4%, with a power of 90% and type 1 error of 5% a minimum of 19 patients per group are needed to guarantee accuracy.

Therefore our study had a population twice the population size considered acceptable for studies of this topic. Improving in periodontal level (Δ PPD -0.99mm) was higher than those of other similar

studies where the average initial PPD was higher to ours(30) (PPD initial 5.05mm; Δ PPD: -0.46mm). Moreover we observed a significant decrease in FPG glucose in TG at 6 months respect the control group. (TG: -18.71mg/dl, SD 50.35; CG: 16.25mg/dl, SD 54.73, p-valor: 0.019). Other similar studies also showed a change in the level of FPG in intervention group (30–32).

Periodontal improvement was detected at 3 months, corroborating the theory of some authors that the effects of periodontal treatment are visible in the first 3 months after treatment. In addition, the improvement was maintained at 6 months. In contrast, periodontal level of the CG remained almost unchanged at 3 and 6 months.

The main finding of this study was the improved periodontal status of type 2 diabetic subjects accompanied by a significant improvement in their metabolic control 6 months after nonsurgical periodontal treatment. No changes in the life style or medical treatment of their DM were recorded that could have influenced these results. By contrast, the periodontal status and metabolic control of type 2 diabetic subjects without nonsurgical periodontal treatment (only dental prophylaxis) have been almost unchanged.

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad infecciosa e inmune en la que juegan un papel fundamental las bacterias anaeróbicas Gram negativas, que constituyen la placa subgingival. Las principales especies involucradas son: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (33). Los organismos gramnegativos, especialmente los *Bacteroides* pueden afectar el estado endocrino-metabólico de los pacientes diabéticos. Grossi et al., (34) sugirieron que la infección crónica por bacterias Gram negativas y la endotoxemia crónica, como la que se da en la enfermedad periodontal, podría inducir una resistencia a la insulina y empeorar el control metabólico en diabéticos. La infección crónica por patógenos periodontales puede ser una razón por la que se mantienen niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, las cuales pueden aumentar la resistencia tisular a la insulina provocando alteraciones en el control glicémico en sujetos con diabetes (35,36). Distintas investigaciones han demostrado que el raspado y alisado radicular, asociado o no a antibióticos, mejora el estado periodontal de pacientes con diabetes. Estas mejoras consisten en reducción de profundidad de sondaje, de sangrado y de supuración; e incluso en el aumento del nivel de inserción clínica. Pero sólo en algunos estudios se describe que la mejora periodontal podría afectar al control metabólico (19,20,27,35,36), mientras que otros no encontraron este efecto beneficioso (37–40).

Por otro lado, algunos estudios recientes han mostrado que niveles elevados de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (CRP), Interleucina 6 (IL-6), y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), no solo son indicadores de riesgo de enfermedad cardiovascular sino también de desarrollo y progresión de la DM 2 (41). De igual manera, muchos trabajos demuestran un aumento significativo de los niveles séricos de CRP en pacientes con periodontitis, comparado con grupos de pacientes periodontalmente sanos (42–45).

Un meta-análisis publicado en 2010, sugirió que el tratamiento periodontal ocasionaba una mejora en el control glicémico en pacientes con DM2, al menos a los 3 meses postratamiento (-0'40%, 95% IC) (29). Por otro lado, una revisión Cochrane, también de 2010 concluyó que la evidencia

científica publicada era inadecuada e inconcluyente (46). En otro meta-análisis se encontró una reducción media de la HbA1c de -0.36% (IC -0.54, -0,19) en el grupo tratado en comparación con el grupo control ($p < 0,0001$) (47). Este trabajo concluye asimismo que faltan estudios clínicos más homogéneos, de más duración y con muestras más grandes, para poder demostrar la correlación entre el tratamiento periodontal y los niveles de HbA1c en pacientes con DM2.

2.1 Paciente Periodontal

2.1.1 Concepto

Las enfermedades periodontales, incluyendo la gingivitis y la periodontitis, son las infecciones más frecuentes de la cavidad oral. El proceso empieza como una inflamación reversible de la encía, gingivitis. Si no se trata adecuadamente puede evolucionar a la pérdida irreversible de hueso y otros tejidos, periodontitis.

Esta enfermedad no depende solo de los microorganismos responsables de ella, son necesarios otros factores dependientes del huésped para que la enfermedad se desarrolle y progrese. Así sabemos que la respuesta inmunitaria, los hábitos de salud y el estrés, entre otros factores, juega un papel importante en su desarrollo (48).

2.1.2 Etiología microbiana de la enfermedad periodontal

A principios de siglo la mayor parte de la comunidad científica y médica desconocía la naturaleza infecciosa de las enfermedades periodontales (49–51). No fue hasta finales de 1960 y a lo largo de la década de 1970 que una serie de informes indicaron que las formas más comunes de enfermedad periodontal tenían una base infecciosa (52–55). De particular importancia en este cambio de paradigma fueron los estudios clásicos de la gingivitis experimental en humanos realizados en

1965-1968 (54,56–58). Todos estos trabajos demostraron que en una encía clínicamente sana, si se detenían las actividades de higiene oral, se desarrollaba gingivitis. De igual manera, una encía afectada por gingivitis puede recuperar la salud si reanudamos las prácticas de higiene oral. En 1976-1977 se hizo otro descubrimiento clave que cambió el panorama conceptual de la periodoncia, se demostró que la periodontosis (también conocida como periodontitis juvenil) era una infección, no una condición degenerativa (59–61).

En la actualidad se reconoce un papel primordial a la infección bacteriana en la enfermedad periodontal, es decir, sin las bacterias no hay periodontitis. Pero también sabemos que otros factores influyen en su aparición y su progresión. Algunos de estos factores son la respuesta individual a la infección, ya sea inflamatoria o inmune, y el componente genético de cada individuo. Ya hemos comentado que las bacterias una vez presentes, desencadenan una respuesta por parte del huésped que puede variar dependiendo de las características del huésped, y de ello depende que haya más o menos destrucción de tejidos. El componente genético se basa en la heterogeneidad de los determinantes de la respuesta inmune. Aquellos individuos que tienen una respuesta exacerbada, sufrirán un mayor deterioro tisular que aquellos en que la respuesta sea débil (62).

2.1.2.1 Clasificación de infección periodontal

Aunque se han publicado numerosas clasificaciones de la enfermedad periodontal, en nuestro trabajo hemos utilizado la de Van Winkelhoff et al., que han definido cuatro tipos de enfermedad periodontal (63).

2.1.2.1.1 Infecciones exógenas (o verdaderas)

Son provocadas por bacterias que normalmente no habitan en la cavidad oral. Estas infecciones pueden ser verdaderas cuando son provocadas por bacterias con un gran potencial destructivo, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg) y *Tannerella forsythia* (Tf).

2.1.2.1.1 Infecciones endógenas

Son provocadas por bacterias que normalmente habitan la cavidad oral, que son parte de la microbiota normal, pero debido al acúmulo o maduración de la placa dental se crea un ambiente que favorece el crecimiento de especies anaerobias; esto es lo que sucede en las gingivitis y periodontitis iniciales. Entre las especies que se han identificado en estas infecciones se pueden citar: *Prevotella intermedia*; *Fusobacterium nucleatum*; *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus*, *Micromonas micros*, *Eubacterium sp*, y diversas espiroquetas.

2.1.2.1.1 Infecciones oportunistas

Las mismas bacterias nombradas en el apartado anterior pueden causar enfermedad periodontal cuando el huésped presenta un compromiso local o sistémico de sus mecanismos de defensa. Es frecuente en situaciones de estrés, en pacientes diabéticos, fumadores, en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la toma de medicación inmunosupresora y en otros procesos debilitantes generales.

2.1.2.1.1 Sobreinfección

Se produce cuando hay una enfermedad periodontal ya iniciada por unos microorganismos periodontopatógenos endógenos o exógenos y además de la infección original existe la actuación de otros patógenos que en condiciones normales no actuarían, como *Candida sp*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.* o *Enterobacter*.

2.1.2.2 Pirámide periodontal

El estudio más importante de asociaciones de bacterias lo llevó a cabo el grupo de Socransky et al., (64) cuando analizaron 13.261 muestras de 185 pacientes, evaluando 40 especies subgingivales. Los

resultados describen 5 grupos. Éstos parecen tener diferente relación con los distintos estados del desarrollo de la placa microbiana y con la gravedad de la enfermedad periodontal. Las especies más virulentas (denominadas complejo rojo) incluyen *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* (antes *Bacteroides forsythus*) y *Treponema denticola*. Las especies detectadas al inicio de la formación de placa y que también están presentes en el surco gingival de pacientes sanos (denominadas complejos amarillo y verde), varias especies de *estreptococos* y bacilos Gram negativos anaerobios facultativos. La presencia de estas últimas especies condiciona la aparición de especies como *Prevotella intermedia* y *Campylobacter rectus* (denominadas complejo naranja), que están directamente implicadas en la formación de la periodontitis. Otras especies, como *Actinomyces odontolyticus* y *Veillonella parvula* han sido agrupadas en un quinto complejo (denominado complejo morado). Algunas especies como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotipo *b*, *Actinomyces naeslundii* y *Selenomonas noxia*, no han sido incluídas en ningún grupo al resultar atípicas y mostrar poca relación entre sí y los cinco principales complejos. En la Figura 2.1 se muestra la pirámide periodontal y en la Tabla 2.1 un resumen de las principales características de cada grupo (64).

Figura 2.1. Adaptación de Pirámide de Socransky et al (64). Secuencia de colonización del biofilm de la placa supragingival.



Tabla 2.1. Adaptación pirámide de Socransky et al (64). Secuencia de colonización del biofilm de la placa supragingival.

Rojo:	Anaerobios más fuertemente asociados con periodontitis. Este grupo se asocia claramente a condiciones clínicas con mayor grado de sangrado y profundidad de bolsa.
Naranja:	Colonizadores secundarios. Todos anaerobios y mayormente Gram-negativos (excepto <i>Streptococcus constellatus</i> , <i>Peptostreptococcus micros</i> y <i>Eubacterium nodatum</i> , que son Gram-positivos). Inicia la etapa de remodelación de la placa supragingival.
Amarillo:	Especies de <i>Streptococcus</i> orales, con capacidad para co-agregar entre especies del mismo género.
Verde:	Bacilos Gram negativos anaerobios facultativos.
Morado:	<i>Actinomyces odontolyticus</i> y <i>Veillonella parvula</i> (único Gram negativo y anaerobio entre los colonizadores primarios).
Azul:	Todas las especies de <i>Actinomyces</i> , excepto <i>A. viscosus</i> .

2.1.2.3 Principales patógenos periodontales

Las infecciones periodontales se consideran infecciones bacterianas mixtas, causadas principalmente por bacterias anaerobias Gram negativas. De todos los patógenos periodontales descritos, cinco de ellos parece que están más claramente asociados a la periodontitis: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia* (65) (Tabla 2.2)

2.1.2.3.1 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: Es un coco o bacilo corto, pequeño, Gram negativo, capnofílico, no-móvil y sacarolítico. En niños sanos puede llegar a estar presente en un 0-26% (66). Se considera el principal causante de la periodontitis precoz, y se asocia a niveles altos de destrucción tisular. En la periodontitis prepuberal, su prevalencia es del 40-100%. La periodontitis juvenil localizada es la entidad que está más asociada a esta bacteria, se encuentra en un 75-100% de las lesiones (67). En la periodontitis del adulto está presente sólo en un 30-40%, ya que con la edad disminuye su prevalencia.

2.1.2.3.2 *Porphyromonas gingivalis*: Es un bacilo Gram negativo, anaerobio, inmóvil y asacarolítico, que produce colonias con pigmentaciones marrones en medio de cultivo agar-sangre. Los niños y adolescentes sanos no suelen presentarlo en su microbiota subgingival (65). Es el patógeno principal de la periodontitis juvenil generalizada. Se ha descrito en el 37-63% de estos pacientes. Sin embargo, en la periodontitis del adulto su prevalencia es del 40-100%, siendo el patógeno más importante y se encuentra en mayor proporción en las bolsas más profundas (68–71).

2.1.2.3.3 *Prevotella intermedia*: Es un bacilo Gram negativo y anaerobio, es una de las especies más virulentas dentro del grupo de bacterias Gram negativas Pigmentadas (BGNP) y junto a *Porphyromonas gingivalis* son las más comúnmente asociadas con la periodontitis del adulto. Esas especies habitan en el surco gingival y en las bolsas periodontales de la cavidad bucal. A menudo se encuentra en la gingivitis ulcerativa necrosante aguda y es comúnmente aislado en abscesos dentoalveolares, en los que predominan los anaerobios estrictos.

2.1.2.3.4 *Treponema denticola*: Son bacterias en forma espirilada, Gram negativas, no capsuladas, anaeróbicas estrictas y de gran movilidad gracias a un filamento axial denominado endoflagelo. Pertenecen a las espiroquetas grupo que incluye importantes patógenos humanos como el agente causal de la sífilis.

2.1.2.3.5 *Tannerella forsythia*: Habitan frecuentemente en el surco gingival. Esta especie se caracterizan por ser bacilos pleomórficos, anaerobios estrictos, inmóviles, no esporulados, no fermentativos y no crecen en bilis. *Tannerella forsythia*, se ha asociado frecuentemente con periodontitis refractaria. Al parecer, su virulencia está relacionada con la producción de neuraminidasas y enzimas tríplicas con especificidad sobre proteínas con residuos de arginina (72).

Tabla 2.2. Especies bacterianas asociadas a la periodontitis (73).

Ampliamente asociadas	Moderadamente asociadas
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	<i>Prevotella nigrescens</i>
<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>
<i>Tannerella forsythia</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>
<i>Treponema denticola</i>	<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Campylobacter rectus</i>	<i>Eubacterium sp</i>
<i>Capnocytophaga sp.</i>	

Por otro lado, de acuerdo con el *World Workshop de 1996* los supuestos patógenos periodontales se dividen en grupos de mayor o menor fuerza de evidencia (74):

- **Evidencia fuerte:** *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*.
- **Evidencia moderada:** *P. intermedia/nigrescens*, *C. rectus*, *E. nodatum*, *F. nucleatum*, *P. micros*, *St. intermedius*, *T. denticola* y otras espiroquetas
- **Evidencia inicial.** *E. corrodens*, bacilos entéricos, *Pseudomonas sp.*, *Selenomonas sp.*, *Staphylococcus sp.* y hongos.

La enfermedad periodontal se asocia pues a un patrón microbiológico variable. En una revisión sistemática sobre el papel de los principales patógenos en los distintos tipos de enfermedad periodontal se determinó que no había una asociación clara (75). En esta revisión, Mombelli et al., (75) trataron de detectar la diferencia bacteriana entre periodontitis crónicas y agresivas a través del estudio de la presencia de *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia* y *C. rectus*, encontrando que la presencia o ausencia de los cinco patógenos estudiados no puede

discriminar entre periodontitis crónicas y agresivas (aunque debemos tener en cuenta la metodología tan heterogénea entre los estudios).

2.1.2.4 Factores asociados a la enfermedad periodontal

El proceso destructivo de la enfermedad periodontal puede verse acelerado o ralentizado en función de diversos factores (Tabla 2.3).

Tabla 2.3. Factores asociados a la enfermedad periodontal (76).

Factores de riesgo	Factor ambiental, de comportamiento o biológico asociado confirmado por una secuencia temporal en estudios longitudinales. Mayor exposición, mayor probabilidad de padecer la enfermedad.	EJ: tabaco y diabetes.
Indicadores de riesgo	Factores de riesgo potenciales. Factores causales, biológicamente plausibles, sólo demuestran asociación a periodontitis en estudios transversales y casos-controles	EJ: estrés, osteoporosis, obesidad e higiene oral.
Determinantes de riesgo	Factores de susceptibilidad. Factores de riesgo no modificables.	EJ: edad, sexo, etnia, genotipo y estatus.
Predictores de riesgo	Factores biológicos indicativos de enfermedad, pero no forman parte de la cadena causal de la enfermedad. Se asocian a mayor probabilidad de padecer la enfermedad.	EJ: Sangrado al sondaje

*EJ: Ejemplo

El desarrollo de la periodontitis se contempla como el incremento cuantitativo específico microbiológico o el sobrecrecimiento de especies patógenas por encima de un umbral específico, y/o provocado por la reducción de la respuesta inmune del huésped, causas genéticas o ambientales, como son el tabaco, la mala higiene, determinada medicación inmunosupresora, estrés, edad, etc. A continuación explicaremos brevemente cada una de ellas, dejando de lado el factor

microbiológico descrito anteriormente.

2.1.2.4.1 *Papel de la respuesta inmune*

Se ha demostrado a través del estudio de Ebersole y Taubman en 1994 (77) que los individuos con periodontitis tienen niveles elevados de anticuerpos séricos frente a agentes bacterianos específicos, por lo tanto el huésped desarrolla una respuesta inmunológica contra las bacterias periodontales. Demostrando una posible asociación entre esa respuesta y la naturaleza de la periodontitis. En los estudios de Trombelli et al., (78) se valora la diferencia de respuestas que pueden tener diversos individuos al “ataque” bacteriano; planteando la posibilidad de que haya individuos con alta respuesta e individuos con baja respuesta, por lo que la aparición del cuadro sería independiente de la composición cualitativa y cuantitativa de la placa.

2.1.2.4.2 *Papel de los factores genéticos*

A través de diversos estudios, podemos comprobar que existe una evidencia de susceptibilidad genética en la enfermedad periodontal (79,80). Van der Velden et al., en 1993 (81) demostraron el efecto de la “relación fraternal” sobre la placa, cálculo, pérdida de inserción, *Porphyromonas gingivalis* en la encía y saliva y *Prevotella intermedia* en saliva, sin que hubiese una correlación significativa entre ellos. En consecuencia demostraron una posible relación de trasfondo genético de la periodontitis. Michalowicz et al., en el año 2000 (82) concluyeron que la variabilidad del índice de placa, profundidad de sondaje e índice gingival se atribuye a factores genéticos; y afirman que la periodontitis crónica tiene un 50% de componente genético y que esta fracción de riesgo no puede corregirse al controlar variables medioambientales como el tabaco.

Asumiendo que el riesgo de sufrir periodontitis está influenciado por factores ambientales y genéticos Wohlfahrt et al., (83) desarrollaron un trabajo con el fin de determinar el grado de participación de cada uno de ellos. Para ello utilizaron variaciones en la secuencia de DNA sencillas (que afectan a un único nucleótido). Estas variaciones [denominadas en argot SNIPS (de Single

Nuceotide Polimosphisms)] son muy abundantes y permiten estudios genéticos en profundidad. Examinaron los SNIPS de 219 individuos blancos en Minnesota llegando a la conclusión que ninguno de los SNIPS era significativo y concluyendo que posiblemente el factor genético es poligénico, resultando incluso de la interacción entre distintos genes. Mientras que en el estudio de Wohlfahrt et al., (83) ninguno de los polimorfismos estudiados se asoció con periodontitis crónica; en un estudio de Babel et al., (84) se concluyó que los polimorfismos causantes de la variabilidad en la secreción de TGF- β 1 e IL-6 podrían tener un papel en la susceptibilidad de la periodontitis crónica.

2.1.2.4.3 Papel de los factores ambientales y sistémicos

Tabaco

El tabaquismo ha estado relacionado directamente con una gran variedad de problemas médicos, como cáncer, parto prematuro, enfermedades cardiovasculares y también enfermedad periodontal. Se han publicado revisiones sobre este tema, que concluyen que el tabaco aumenta el riesgo de sufrir enfermedad periodontal (85,86). En estudios actuales se comprueba que el paciente fumador puede tener asociada una supresión de la función de las células B y una alteración en la supresión de inmunoglobulinas; es decir, en pacientes fumadores se produce una alteración del sistema inmune (85). Se han observado alteraciones en numerosas funciones de los leucocitos polimorfonucleares y una disminución del número de linfocitos T helper, importantes para la función celular B y su producción de anticuerpos. De hecho se han demostrado niveles reducidos de IgA salivales e IgG séricas (específicamente IgG2) frente a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Existe evidencia científica que demuestra que la respuesta inflamatoria gingival es reducida en fumadores, revelando menores localizaciones con sangrado al sondaje, esto posiblemente es debido a los efectos de vasoconstricción sistémica causadas por la nicotina. El aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias en pacientes fumadores, añade evidencia sobre los efectos del tabaco en la enfermedad periodontal. Se produce una reducción de la adhesión celular dependiendo de la

cantidad de cigarrillos consumidos. Además la nicotina aumenta la producción de IL-6 e IL-8 por fibroblastos del ligamento periodontal. El tabaco es un factor determinante en la composición de la microbiota en pacientes con periodontitis, seleccionando un *cluster* específico de patógenos compuesto por *T. forsythia*, *P. Intermedia* y *C. Rectus* y *F.nucleatum* (85,86).

Diabetes no controlada

Podemos englobarla como otro de los factores de riesgo modificables de enfermedad periodontal (87). Existe evidencia epidemiológica suficiente para afirmar que los sujetos diabéticos no sólo presentan una mayor incidencia de periodontitis, sino que además, la forma de presentación de la misma es más severa que la de los no diabéticos (87,88). La relación de la DM y el estado periodontal es bidireccional. La falta de control de enfermedad aumenta el riesgo de recurrencia pero el buen control de la diabetes proporciona respuestas similares que en individuos sanos por ello es un factor de riesgo que podemos modificar.

Estrés y/o depresión

Estudios como los de Heckmann et al., (89) o Hugoson et al., (90) han sugerido una asociación entre el estrés emocional, la depresión y la periodontitis. En ellos se ha observado una mayor pérdida ósea y de inserción en individuos que sufren estrés. El papel del estrés puede actuar tanto en la respuesta del huésped como en el cambio del comportamiento del paciente: mayor consumo de tabaco, menor dedicación a la higiene y control de placa.

Otros

Se han sugerido asociaciones entre el estatus socioeconómico, la obesidad, osteoporosis, maloclusión, etnia, sexo, VIH y la enfermedad periodontal (90).

2.1.3 Epidemiología

La periodontitis es una de las enfermedades orales más extendidas y se caracteriza por la pérdida de tejidos conectivos del periodonto y la destrucción de hueso alveolar (1). La periodontitis severa, que puede resultar en la pérdida de dientes, se encuentra en un 5%-20% de la mayoría de las poblaciones de adultos en todo el mundo. Los últimos datos de la encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2009 y 2010 (2) estiman que más del 47% de adultos estadounidenses tienen periodontitis.

La periodontitis crónica tiene un considerable impacto en las personas y las comunidades. Los principales estudios transversales (62,91–93) indican que las formas leves y moderadas de periodontitis son las más prevalentes, y que las formas severas de periodontitis (con bolsas ≥ 6 mm) afectan a una minoría de sujetos en los países industrializados. Su presencia aumenta con el envejecimiento y alcanza su pico máximo entre los 50-60 años.

Lindhe et al., en 1989 (94), Papapanou en 1996 (95) y Sherman & Mc. Gurk en el 2000 (96) demuestran en sus estudios que hay muchos más sujetos con periodontitis inicial-moderada que severa. Son pocos los sujetos que sufren destrucción periodontal avanzada. Sólo en un 10% de los pacientes con enfermedad periodontal severa se presentan bolsas mayores de 5,5mm. En comparación con datos históricos se observa un notable descenso de bolsas mayores de 4mm, desde 1976 en Europa. Por otro lado Brown et al., en 1996 (97) determinaron que solo el 15% de adultos estaban periodontalmente sanos, los porcentajes de gingivitis llegaban al 50%, pero sólo el 33% presentaba pérdidas de inserción de hasta 5mm, y un 8% de casos mostraba periodontitis avanzada (con pérdidas de 6mm o más de inserción), mientras que un 4% se encontraban en fase terminal. En el año 2002 (98) un estudio, indicó que la periodontitis crónica es la forma más frecuente de periodontitis, y que la prevalencia y la severidad de esta, aumentaba con la edad. Además mostró que las formas severas afectan únicamente a un pequeño porcentaje de la población.

Por lo que refiere a España, las encuestas muestran que en la población de 35-44 años hay una prevalencia de gingivitis y de periodontitis del 59'8% y 25'4% respectivamente (99). Estos valores aumentan en pacientes mayores de 65 años, donde solo el 10'3% tendría la encía sana, el resto tendría algún tipo de enfermedad periodontal; ya sea gingivitis 51'6% y/o 38% periodontitis. Como podemos ver en la Figura 2.2, más de la mitad de población española mayor de 35 años tiene gingivitis y una de cada tres personas periodontitis (99).

Figura 2.2. Prevalencia de Enfermedad Periodontal en España. Tomada de SEPA (Sociedad Española de Periodoncia) (99).



Dicho esto, debemos asumir que el análisis de los datos disponibles basados en la población mundial están limitados por la falta de estandarización de los estudios. Falta homogeneización de detección y medición de enfermedades periodontales.

2.1.4 Clasificación de enfermedad periodontal

Los sistemas de clasificación son necesarios a fin de proporcionar un marco en el que estudiar la etiología, la patogénesis y el tratamiento de las enfermedades de una manera ordenada. Además, estos sistemas proporcionan a los profesionales sanitarios una forma de organizar las necesidades de salud de sus pacientes. Y permiten la comunicación entre profesionales.

En 1989 en el Taller Mundial de Periodoncia (100) los científicos y clínicos del campo de la periodoncia y de áreas relacionadas acordaron un sistema de clasificación de las enfermedades periodontales. Desafortunadamente, la clasificación de 1989 tenía muchas deficiencias, destacando: i) Superposición en las categorías; ii) Ausencia de un componente de enfermedad gingival; iii) El énfasis apropiado en la edad de aparición de la enfermedad y las tasas de progresión; y iv) Criterios de clasificación poco claros.

En el primer Taller Europeo de Periodontología (101) celebrado el 1993 se propuso una clasificación más sencilla, pero carecía de los detalles necesarios para la caracterización adecuada de la amplia gama de enfermedades periodontales encontradas en la práctica clínica. Así durante el taller mundial de periodoncia de 1996 (102) se puso de relieve la necesidad de un sistema de clasificación revisado para las enfermedades periodontales. Posteriormente en 1997, la academia americana de periodontología respondió a esta necesidad y se formó un comité para planificar y organizar un taller internacional para revisar el sistema de clasificación de las enfermedades periodontales.

Finalmente el 30 octubre de 1999, en el Taller Internacional de Clasificación de Enfermedades y Condiciones Periodontales (World Workshop for Classification of Periodontal Disease and Conditions) se acordó una nueva clasificación (Tabla 2.4) (25).

Tabla 2.4. Clasificación de enfermedades periodontales tomada de World Workshop for Classification of Periodontal Disease and Conditions (25).

CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDADES PERIODONTALES	
I. ENFERMEDADES GINGIVALES	
A. Enfermedad gingival inducida por placa (pueden aparecer en periodontos sin pérdida de inserción o en periodontos donde la pérdida de inserción no está progresando)	
1.	<i>Gingivitis asociada solo a la placa dental</i>
	a/ sin ningún otro factor local que contribuya
	b/ con algún otro factor local que contribuya
2.	<i>Enfermedad gingival modificada por factores sistémicos</i>
	a/ Asociada al sistema endocrino
	- gingivitis asociada a la pubertad
	- gingivitis asociada al ciclo menstrual
	- asociada al embarazo: gingivitis / granuloma piogénico
	- gingivitis asociada a la Diabetes Mellitus
	b/ Asociada a discrasias sanguíneas
	- gingivitis asociada a leucemia
3.	<i>Enfermedad gingival modificada por fármacos</i>
	a/ Enfermedad gingival influenciada por drogas
	- engrosamientos gingivales causados por drogas
	- gingivitis causadas por drogas: gingivitis asociadas a anticonceptivos orales
4.	<i>Enfermedad gingival modificado por malnutrición</i>
	a/ Gingivitis asociada a déficit de ácido ascórbico
B. Lesiones gingivales no inducida por placa	
1.	<i>Enfermedad gingival de origen bacteriano específico</i>
	a/ Lesiones asociadas a <i>Neisseria gonorrea</i>
	b/ Lesiones asociadas a <i>Treponema pallidum</i>
	c/ Lesiones asociadas a especies estreptocócicas
2.	<i>Enfermedad gingival de origen vírico</i>
	a/ Infecciones de herpes virus
	- gingivoestomatitis herpética primaria
	- herpes oral recurrente
	- infecciones por varicela-zoster
3.	<i>Enfermedad gingival de origen fúngico</i>
	a/ Infecciones por especies de <i>Candida</i>
	b/ Eritema gingival linear
	c/ Histoplasmosis
4.	<i>Lesiones gingivales de origen genético</i>
	a/ Fibromatosis gingival hereditaria
5.	<i>Manifestaciones gingivales de condiciones sistémicas</i>
	a/ Desórdenes mucocutáneos
	- liquen plano

- pénfigo
- pénfigo vulgaris
- eritema multiforme
- lupus eritematoso
- inducido por drogas
- b/ Reacciones alérgicas
 - a materiales de restauración dental: mercurio, níquel, acrílico, otros
 - reacciones atribuibles a: pastas dentífricas, colutorios, aditivos de chicles, aditivos de comida
- 6. *Lesiones traumáticas (provocada, iatrogénica, accidental)*
 - a/ Daño clínico
 - b/ Daño físico
 - c/ Daño térmico
- 7. *Reacción a cuerpo extraño*
- 8. *Otras no especificadas*

II. PERIODONTITIS CRÓNICA

- A. Localizada
- B. Generalizada

III. PERIODONTITIS AGRESIVA

- A. Localizada
- B. Generalizada

IV. PERIODONTITIS COMO MANIFESTACIÓN DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS

- A. Asociada a alteraciones hematológicas
 - 1. *Neutropenia adquirida*
 - 2. *Leucemia*
- B. Asociada a alteraciones genéticas
 - 1. *Neutropenia familiar y cíclica*
 - 2. *Síndrome de Down*
 - 3. *Síndromes de déficit de adhesión de leucocitos*
 - 4. *Síndrome Pappillon-Lefevre*
 - 5. *Síndrome Chediak-Higashi*
 - 6. *Síndromes de Histocitosis*
 - 7. *Enfermedad de von Gierke (glucogenosis)*
 - 8. *Agranulocitosis infantil genética*
 - 9. *Síndrome Cohen*
 - 10. *Síndrome Ehlers-Danlos (Tipo IV y VIII)*
 - 11. *Hipofosfatasia*
 - 12. *Otros*
- C. Otros no especificados

V. ENFERMEDAD PERIODONTAL NECROTIZANTE

- A. Gingivitis necrotizante ulcerativa (GUNA)
- B. Periodontitis necrotizante ulcerativa (PUNA)

VI. ABSCESOS DEL PERIODONTO

- A. Absceso gingival
- B. Absceso periodontal
- C. Absceso pericoronal

VII. PERIODONTITIS ASOCIADA A LESIONES ENDODONTICAS

- A. Lesiones endo-periodontales

VIII. DEFORMIDADES Y CONDICIONES DEL DESARROLLO O ADQUIRIDAS

- A. Factores de dientes localizados que predisponen o modifican enfermedades gingivales/periodontitis inducidas por placa.
(Localized tooth-related factors that modify or predispose to plaque-induced gingival diseases/periodontitis)
 - 1. *Factores dentales anatómicos*
 - 2. *Restauraciones dentales*
 - 3. *Fracturas*
 - 4. *Reabsorción cervical*
- B. Deformidades y condiciones mucogingivales alrededor de dientes
 - 1. *Recesión gingival*
 - a/ Superficies vestibulares o linguales
 - b/ Superficies interproximales
 - 2. *Falta de encía queratinizada*
 - 3. *Disminución de profundidad de vestíbulo*
 - 4. *Posición de frenillo aberrante*
 - 5. *Exceso gingival*
 - a/ Pseudobolsas
 - b/ Margen gingival inconsistente
 - c/ Exhibición gingival excesiva
 - d/ Engrosamiento gingival
 - 6. *Color anormal*
- C. Deformidades y condiciones mucogingivales de arcadas edéntulas
 - 1. *Deficiencia horizontal y/o vertical*
 - 2. *Falta de encía queratinizada*
 - 3. *Engrosamiento gingival*
 - 4. *Posición del frenillo*
 - 5. *Profundidad de vestíbulo disminuída*
 - 6. *Color anormal*
- D. Trauma oclusal
 - 1. *Trauma oclusal primario*
 - 2. *Trauma oclusal secundario*

2.2 Paciente Diabético

La diabetes mellitus es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglicemia crónica que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas y de los lípidos (3). Esta hiperglicemia actúa como causa principal de la incidencia y progresión de complicaciones microvasculares en diabéticos (retinopatía, nefropatía, neuropatía) (4).

La DM se clasifica principalmente en:

- **Tipo 1 (DM1):** resultado de la destrucción de células β pancreáticas dando lugar a la deficiencia absoluta de insulina, que predomina en niños
- **Tipo 2 (DM2):** defecto progresivo de la secreción de insulina causado por la resistencia a la insulina. Es el más prevalente, afectando entre un 90-95% de los pacientes diabéticos.
- Hay otros tipos de diabetes, entre ellos la diabetes gestacional, que es una forma de diabetes que se da en las mujeres grávidas sin antecedentes de diabetes que desarrollan hiperglucemia durante la gestación. Se caracteriza por la reducción de secreción de insulina, así como la resistencia a esta hormona, y por lo general mejora después del parto, aunque una pequeña proporción de mujeres afectadas puede desarrollar diabetes (por lo general de Tipo 2) después de la gestación (103,104).

2.2.1 Distribución y epidemiología de la diabetes

La diabetes mellitus se está convirtiendo en una epidemia mundial, cuyas complicaciones impactan significativamente en la calidad y la longevidad de vida, así como en los costes sanitarios. Se estima que actualmente hay 346 millones de personas que sufren de diabetes en el mundo y la

Organización Mundial de la Salud (OMS) prevé que esto aumentará a 439 millones, casi el 10% de los adultos, en 2030 (5).

La DM2 ha sido catalogada como la epidemia del siglo XXI tanto por su creciente magnitud como por su impacto en la enfermedad cardiovascular, primera causa de mortalidad en las sociedades desarrolladas. En España se estima que hay una prevalencia del 10-15% (105). Las personas con DM2 tienen entre 2 y 4 veces más riesgo de enfermedad cardiovascular que la población general y entre un 50 y un 80% de las personas con diabetes muere por enfermedad cardiovascular. Los resultados de muchos ensayos clínicos han mostrado que el control glicémico intensivo puede prevenir o retardar la progresión de complicaciones microvasculares asociadas a ambos tipos de DM (4,106). Por otro lado, se predice que la prevalencia de la DM1 en menores de 15 años aumentará de 94.000 el 2005, a 160.000 el 2020 (107).

2.2.2 Diagnóstico de la diabetes

El diagnóstico de DM puede establecerse ante las siguientes situaciones: A) Glucemia plasmática ocasional ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) (obtenida en cualquier momento del día independientemente del tiempo pasado desde la última ingesta) y asociada a síntomas de DM (poliuria, polidipsia y pérdida no explicada de peso). B) Glucemia plasmática en ayunas (GPA/FPG) ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), entendiéndose por ayunas un período sin ingesta de al menos 8h. C) Glucemia plasmática (GP) ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) a las 2h de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). La prueba debe realizarse según la descripción de la OMS (1985), con 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua (3).

El test de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) permite el control metabólico de los pacientes con DM. Este test mide la media de glicemia del paciente de los últimos 2-3 meses, permitiendo valorar la eficacia del tratamiento que recibe el paciente (103). En 2009, un Comité Internacional de Expertos añadió la HbA1c (umbral $\geq 6,5\%$) como otra opción para diagnosticar la diabetes (108).

En la Tabla 2.5 se presenta un resumen de los criterios actuales para el diagnóstico de diabetes según la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (109).

Tabla 2.5. Criterios para el diagnóstico de la diabetes según la ADA (109).

Criterios para el diagnóstico de la diabetes
HbA1c \geq 6,5% La prueba debe realizarse en un laboratorio.
O
GPA \geq 126 mg/dl (7.0 mmol/L). El ayuno se define como la no ingesta calórica durante al menos 8 horas.
O
GP \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/L) a las dos horas de una PTOG. La prueba debe realizarse según lo descrito por la OMS, utilizando una carga de glucosa que contiene el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.
O
GP \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/L) en una glucosa plasmática al azar, en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémico.
* En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el resultado debe ser confirmado por pruebas repetidas.

* GPA: Glucemia plasmática en ayunas.

* GP: Glucosa plasmática.

* PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

2.2.3 Fisiopatología de la diabetes

La DM1 es una enfermedad poligénica autoinmune que se caracteriza por la destrucción de las células β pancreáticas que secretan insulina. La DM1 típicamente se produce como consecuencia de un mal funcionamiento del sistema inmunitario, resultando en una expansión de las células auto-reactivas T-CD4 y T-CD8 y linfocitos B, así como la activación del sistema inmune innato, que

colabora para destruir células beta productoras de insulina (110).

La DM2 es un trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia y alteración en el metabolismo de los lípidos, que es causada por la incapacidad de las células β para secretar insulina adecuada en respuesta a diversos grados de resistencia a la insulina causados por un exceso de nutrición, inactividad u obesidad. Los defectos metabólicos que contribuyen al desarrollo de la DM2 incluyen la incapacidad de las células β para compensar los altos niveles de glucosa que están asociados con el exceso de ingesta de alimentos, el aumento de la secreción de glucagón y la disminución de la respuesta de incretinas (hormonas que se segregan en el intestino como respuesta a la ingesta de alimentos), la alteración de la expansión del tejido adiposo subcutáneo, la hipoadiponectinemia, la inflamación del tejido adiposo, el aumento de la producción endógena de glucosa y el desarrollo de la resistencia periférica a la insulina. El exceso calórico crónico es la causa principal que impulsa al desarrollo de DM2 en individuos genética y epigenéticamente susceptibles (111).

2.2.3.1 Insulina

La diabetes mellitus está causada por la falta o la disminución en la producción insulina. La insulina es una hormona endocrina de origen pancreático, secretada por las células β de los islotes de Langerhans que juega un papel fundamental ya que es la encargada de regular el aprovechamiento de los hidratos de carbono por parte de las células. Esta hormona permite el paso a las células desde el torrente sanguíneo, de la mayor parte de la glucosa que utilizan para su metabolismo energético (la cantidad de glucosa que puede pasar a las células por difusión es muy escasa). También activa las rutas anabólicas que permiten su almacenamiento.

Su secreción aumenta en los momentos postprandiales para compensar el efecto hiperglucemiante de la ingesta. La insulina circulante interacciona con receptores específicos presentes en todas las células del organismo. Esta interacción desencadena una serie de reacciones intracelulares (básicamente fosforilaciones) que activan los mecanismos que toman la glucosa de torrente

sanguíneo y la transforman en productos de reserva, glucógeno en el músculo e hígado y triglicéridos en los adipocitos. Estos mecanismos son los que permiten mantener una glucemia media entre 75-115 mg/dl (112).

En la diabetes mellitus, la falta de producción, la producción insuficiente de insulina (DM1) o la resistencia a la insulina circulante por parte de los tejidos (DM2) es la causa de que la glucosa no pase al compartimento intracelular. Con lo que al no poder ser utilizada como fuente de energía por parte de las células, éstas se ven obligadas a recurrir a los triglicéridos almacenados, rompiéndolos en ácidos grasos y elevando los cuerpos cetónicos. Pudiendo conducir a una cetoacidosis diabética como complicación aguda de la DM. Por otra parte, al no poder ser utilizada por las células, la glucosa se acumula en sangre resultando una hiperglucemia (112).

2.2.3.2 Síntomas y Signos de la DM

La Hiperglucemia es la responsable de los síntomas y signos clásicos de la Diabetes Mellitus, estos se pueden revisar en la Tabla 2.6 (112).

Tabla 2.6. Síntomas de la Diabetes Mellitus (112).

Poliuria	A causa de la diuresis osmótica, debido a los altos niveles de glucosa que provoca la excreción de esta por la orina causando poliuria.
Polidipsia	Hay un aumento en la pérdida de líquidos que conduce a una deshidratación y por tanto se acentúa la sensación de sed o polidipsia.
Polifagia y pérdida de peso	Debido a que las células son privadas de glucosa, el paciente experimenta una gran sensación de hambre o polifagia que paradójicamente cursa con una pérdida de peso, ya que las células son incapaces de aprovechar la glucosa.
Otros	Además la hiperglucemia tiene unos efectos tóxicos a largo plazo por el alto poder oxidante de la glucosa que se acumula en sangre provocando alteraciones tisulares que son responsables de las principales complicaciones de la DM y de las alteraciones inmunitarias.

2.2.4 Tratamiento de la diabetes

El cuidado del paciente diabético consta de tres puntos principales (109): a) La evaluación inicial; b) El plan de tratamiento; y c) El control glicémico.

a) Se debe realizar una evaluación médica completa para detectar si un paciente presenta DM, y el tipo que presenta, evaluar las complicaciones, los factores de riesgo, etc. Con el fin de poder establecer un buen manejo del paciente diabético.

b) Las personas con diabetes deben recibir atención médica de un equipo multidisciplinar (médicos, enfermeras, dietistas, etc.) pero es importante remarcar que en este enfoque de equipo colaborativo e integrado, las personas con diabetes también deben asumir un papel activo en su cuidado. Al realizar el plan de tratamiento se debe considerar la edad, las condiciones del paciente, la actividad física, los patrones de alimentación, la situación social y los factores culturales, la presencia de complicaciones de la diabetes, las prioridades de salud, y otras condiciones médicas.

c) El control glicémico del paciente se puede llevar a cabo mediante dos métodos: La automonitorización de la glucosa en sangre o la evaluación de la hemoglobina glicosilada.

Dentro del plan de tratamiento se incluyen por un lado la dieta y el ejercicio, y por el otro lado el tratamiento farmacológico.

2.2.4.1 Dieta y ejercicio

La dieta tiene como objetivos conseguir un peso adecuado para cada enfermo y que las cifras de glucosa se normalicen. En términos generales el paciente diabético debe poner especial atención en la ingesta de azúcares refinados (miel, por ejemplo), que no debe exceder más de 5% de las calorías totales, y la ingesta de grasas, que deben limitarse a no sobrepasar niveles de colesterol superiores a 300 mg/día (113).

Se recomienda hacer ejercicio regular a los pacientes con diabetes. Si el paciente está controlado, el ejercicio producirá un aumento de la sensibilidad a la insulina, lo que es un hecho muy relevante y de interés como medida terapéutica en los pacientes DM2. El ejercicio físico en pacientes controlados aumenta la captación capilar de la glucosa por parte del músculo, disminuyendo la glucemia. Sin embargo, si estamos en presencia de un paciente no controlado el ejercicio producirá un aumento rápido de los cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres, con un incremento de la glucogenólisis y una incapacidad del músculo para retirar la glucosa plasmática, lo que conducirá a una hiperglucemia (113).

2.2.4.2 Tratamiento farmacológico

Los pacientes con DM1 son tratados con insulina. Los pacientes con DM2, generalmente necesitarán regímenes terapéuticos cada vez más complejos para controlar la hiperglucemia a medida que progresa la enfermedad (114).

La insulina es muy eficaz en la reducción de la hiperglucemia y puede mejorar la función de las células β . Sin embargo, la terapia de insulina se asocia con el aumento de peso y el aumento del riesgo de hipoglucemia. En el caso de DM2 la adición de otros medicamentos puede mejorar el control glucémico y potencialmente reducir la dosis de insulina requerida, lo que resulta en un menor aumento de peso y menor riesgo de hipoglucemia (115).

La **insulina** puede clasificarse en tres categorías en relación con su tiempo de acción que puede ir de 6 horas (rápida), 12 horas (intermedia) y 24 horas (retardada). Existen dos estrategias de administración de insulina en la diabetes: la convencional y la intensiva. La convencional supone la administración de una o dos inyecciones de insulina diarias, mientras que la denominada intensiva consiste en la administración de insulina al menos en tres inyecciones diarias. En esta última forma de administración existe una monitorización de los pacientes en cuanto a las cifras de glucosa capilar, actividad física y dosis de ingesta. La forma convencional está más adecuada a la DM2, en

conjugación con los antidiabéticos orales, cuando estos han fracasado. Y la pauta intensiva es más adecuada para los pacientes con DM1 (114).

Los **antidiabéticos de administración oral** actúan estimulando las células β del páncreas a liberar insulina como resultado de su degranulación. Son por tanto fármacos ineficaces en DM1 ya que presentan destrucción de estas células. Estos fármacos son utilizados para conseguir un control glucémico cuando éste no se logra con el ejercicio físico y con la dieta (109,110,115).

2.2.5 Complicaciones de la diabetes

La DM1 y la DM2 tienen muchas posibles complicaciones a largo plazo. Los estudios epidemiológicos indican que la gravedad de las complicaciones diabéticas es generalmente proporcional al grado de hiperglicemia (116,117).

Por lo que se refiere a la patogénesis de las complicaciones diabéticas hay dos mecanismos implicados. El primero se denomina vía de los polioles (sinónimo de polialcoholes). Básicamente consiste en que un enzima denominado aldosa-deshidrogenasa actúa sobre los azúcares y particularmente la glucosa y los reduce utilizando nicotin-adenosin difosfato reducido (NADPH). Los productos resultantes son alcoholes (sorbitol en el caso de la glucosa, galactitol en el caso de la galactosa). Este enzima está presente en muchas estructuras como los nervios, la retina, el cristalino, las paredes vasculares y el glomérulo. La aldosa reductasa en condiciones normales se encuentra inactiva. Sin embargo, en situación de hiperglucemia, se activa la aldosa reductasa produciéndose sorbitol en cantidades crecientes de modo que se inicia una vía metabólica que directamente interfiere con la glucólisis normal, por otra parte el sorbitol difunde mal a través de la membrana de las células y se acumula provocando que las células se hinchen y por consiguiente generando daños osmóticos. El segundo mecanismo se caracteriza por la formación de productos finales de “glicosilación” avanzada (the advanced glycosylation end products -AGEs-), cuya formación se debe a la unión de la glucosa a las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos que dan lugar a la alteración

de su estructura y funciones, además de su deposición en órganos específicos que es causa diversas complicaciones (118).

Los efectos perjudiciales de la diabetes se centran en el sistema vascular y se dividen tradicionalmente en complicaciones macrovasculares y microvasculares (119). De estas complicaciones se deriva toda la clínica a medio y largo plazo del paciente diabético.

2.2.5.1 Complicaciones macrovasculares

La evidencia sugiere que los pacientes diabéticos tienen tres veces más probabilidades de sufrir problemas cardiovasculares que los no diabéticos. Como hemos comentado las enfermedades cardiovasculares son la causa más común de muerte en los pacientes diabéticos. El mecanismo patológico central de la enfermedad macrovascular es la aterosclerosis. Se cree que la aterosclerosis es el resultado de la inflamación crónica de la pared arterial en el sistema vascular periférico o coronario. El mecanismo es la estimulación de la oxidación de lípidos y de las lipoproteínas de baja densidad en la diabetes mellitus, que se acumula en la pared endotelial de las arterias (120).

2.2.5.2 Complicaciones microvasculares

Los niveles elevados de glucosa en suero afectan a las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos y hacen que la membrana basal sea más gruesa e inefectiva. Las complicaciones microvasculares son una parte significativa de la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética (121).

2.2.5.2.1 Retinopatía

La retinopatía diabética se clasifica clínicamente según el estadio de la enfermedad: en proliferativa y no proliferativa. La diferencia entre estos dos estadios es que en la retinopatía diabética no

proliferativa solo hay cambios microvasculares intrarretinianos, mientras que en la retinopatía diabética proliferativa hay formación de nuevos vasos sanguíneos en la retina o en el disco óptico (122). La retinopatía diabética se caracteriza por varias características comunes y únicas, incluyendo el engrosamiento de la membrana basal vascular, la muerte celular de pericitos (son células contráctiles que se envuelven alrededor de las células endoteliales de los capilares y vénulas en todo el cuerpo), y la muerte de células endoteliales. Además de microaneurismas, oclusión vascular y la neovascularización patológica, que evolucionan a hemorragia retiniana, desprendimiento de retina y pérdida de visión (123).

2.2.5.2.2 Neuropatía

La neuropatía diabética se caracteriza por la pérdida neuronal progresiva, la desmielinización y el deterioro de la regeneración nerviosa, acabando con la disfunción de las fibras nerviosas (122). La neuropatía diabética puede afectar fibras nerviosas sensoriales, motoras y autonómicas, en cualquier parte de la anatomía (124). Aunque la neuropatía diabética ha sido ampliamente estudiada durante más de 20 años, la patogénesis de esta enfermedad no está clara. La neuropatía diabética se cree que es el resultado de la lesión microvascular diabética de los pequeños vasos sanguíneos que nutren los nervios, así como de la lesión oxidativa, y el déficit de insulina (125).

2.2.5.2.3 Nefropatía

La hiperglucemia provoca cambios celulares en diversas células de riñón. La nefropatía es una enfermedad renal progresiva causada por la angiopatía de los capilares en los glomérulos del riñón se caracteriza por la hipertrofia glomerular, el engrosamiento de las membranas basales, tubulares y glomerulares y la acumulación de matriz extracelular en estas membranas. Estos cambios finalmente causan fibrosis túbulo-intersticial, esclerosis y fibrosis glomerular (126).

2.2.5.2.4 Pie diabético

Es una entidad bien determinada que podría definirse de cara a nuestro trabajo como la condición creada por la enfermedad de base (DM) en lo que afecta al pie. Caracterizada por ulceraciones, que frecuentemente se infectan y se ven agravadas por las angiopatías y las neuropatías características de estos enfermos.

2.3. Patología oral y Diabetes Mellitus (DM)

Como ya hemos mencionado la DM es una enfermedad metabólica en la que hay una disfunción significativa del sistema inmunitario. Los pacientes con DM presentan alteración en la función de los leucocitos polimorfonucleares (la adhesión de leucocitos, la quimiotaxis, y la fagocitosis), alteración en la actividad bactericida, alteración en la respuesta a la exposición al antígeno y alteración en la función de los linfocitos T (6). Ya hemos mencionado que muchos estudios han demostrado una clara relación entre la inflamación crónica y el desarrollo de la DM2 (41,127–129).

Se han descrito múltiples manifestaciones orales asociadas a la diabetes, entre ellos sequedad bucal, caries dental, enfermedad periodontal y gingivitis, candidiasis o muguet oral, síndrome de boca ardiente, trastornos del gusto, zigomicosis rinocerebral (mucormicosis), aspergilosis, liquen plano oral, lengua geográfica y lengua con surcos, retraso en la cicatrización de heridas y mayor incidencia de infección, disfunción salival, alteración del sabor y otros trastornos neurosensoriales, alteración en la erupción dentaria, e hipertrofia benigna parótida (7,8).

También se sabe que en las personas con diabetes, hay un flujo sanguíneo colateral limitado en la pulpa lo que da lugar a un envejecimiento pulpar más rápido que en individuos sanos. La isquemia y el daño en la circulación sanguínea en la diabetes también pueden causar necrosis pulpar. Los mediadores inflamatorios producidos en la diabetes pueden dar lugar a cambios en el tejido oral y

en la estructura pulpar (130).

En el pasado, la investigación sobre la diabetes se había centrado en el papel de la insulina, en la búsqueda de la etiología fundamental de la diabetes y en sus complicaciones. La progresión de la investigación ha hecho evidente que la iniciación y la progresión de la enfermedad probablemente implican la interacción de múltiples factores (131).

2.3.1 Fisiopatología de las manifestaciones orales de la DM

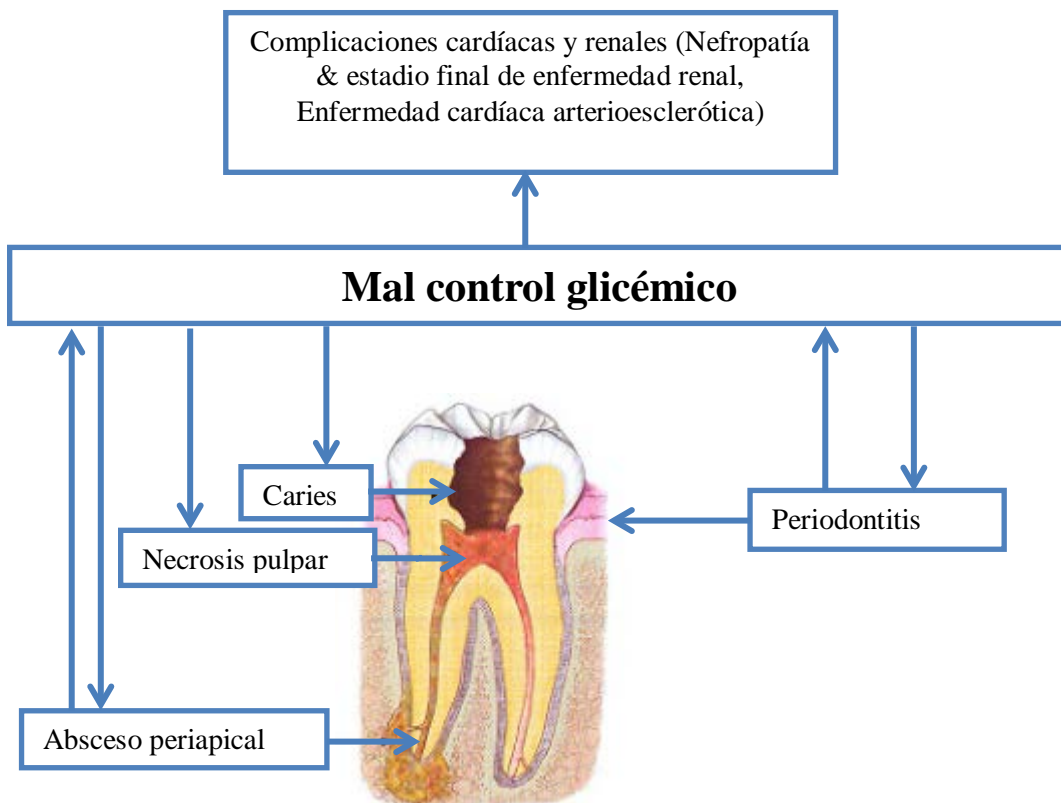
Los pacientes diabéticos son susceptibles a alteraciones del metabolismo óseo, neuropatía periférica, insuficiencia vascular y disfunción autonómica. Estas alteraciones pueden causar lesión, disfunción o fracaso renal (nefropatía), ocular (retinopatía), del sistema nervioso (neuropatía), y del sistema cardiovascular entre otros (132–134). Estos pacientes también tienen más predisposición a sufrir pielonefritis aguda, osteopenia (135), osteomielitis, úlceras del pie, enfermedad de Charcot y disfunción sexual (136–138).

Los trastornos vasculares de estos pacientes implican deshidratación celular y un suministro de sangre deficiente en las áreas dañadas (139). Además un mal control de la insulina asociada con DM puede causar cetoacidosis diabética, deficiencias de curación, como deterioro en la formación de hueso nuevo después de las extracciones dentales (140–142). A nivel vascular se forman depósitos de ateroma que se acumulan en la membrana basal y lumen causando una disminución de la capacidad de defensa celular y una respuesta deteriorada de leucocitos polimorfonucleares (139). Esto provoca que los pacientes diabéticos sean más susceptibles a procesos de infección, especialmente causados por bacterias anaeróbica, debido a la reducción de la difusión de oxígeno a través de la pared capilar (143).

A nivel oral, los pacientes diabéticos son propensos a desarrollar distintas complicaciones orales. La complicación oral principal es la enfermedad periodontal, considerada como la sexta complicación de la DM (136,144).

La mera masticación puede causar la diseminación sistémica de patógenos periodontales y sus productos metabólicos en pacientes con enfermedad periodontal causando endotoxemia o bacteriemia que se traduce en un aumento en los niveles séricos de mediadores inflamatorios tales como IL-6, fibrinógeno, y CRP. Seguidamente la inflamación sistémica puede causar el empeoramiento de la resistencia a la insulina y por lo tanto el empeoramiento del control de la diabetes. Por este motivo, el correcto tratamiento periodontal puede disminuir el nivel de mediadores proinflamatorios, contribuyendo así a un mejor control glucémico (145). En la Figura 2.2 se muestra la relación patofisiológica entre la diabetes y las enfermedades dentales.

Figura 2.3. Relación patofisiológica entre diabetes y enfermedades dentales. Adaptado de Kudiyirickal & Pappachan (145).



La comprensión de la fisiopatología, las manifestaciones y la gestión de los diferentes tipos de infecciones orofaciales relacionados con la diabetes es relevante para el endocrinólogo y también para el odontólogo, de cara a optimizar la atención de los pacientes con estas afecciones. Los aspectos fisiopatológicos, de tratamiento y prevención de la enfermedad orofacial relacionada con la diabetes se resumen en la Tabla 2.7 (145).

Tabla 2.7. Aspectos fisiopatológicos, de tratamiento y prevención de la enfermedad orofacial relacionada con la diabetes (145).

Patología oral relacionada con DM	Patogénesis	Tratamiento y prevención
Enfermedad periodontal	Acumulación de AGEs en tejidos periodontales, disminución de la renovación del periodonto y regulación inmune defectuosa	Evaluación del riesgo de progresión de la enfermedad, revisiones periódicas, asesoramiento dietético y terapia periodontal
Boca seca	Reducción del flujo salival como resultado de poliuria y deshidratación	Control de la diabetes e higiene dental apropiada
Caries de raíz	Como resultado de la reabsorción gingival y la disminución del flujo salival	Uso de pastas con fluor, tratamientos restauradores. El control glicémico óptimo previene la progresión
Candidiasis oral	Causada por la disfunción salival, la hiperglicemia y la alteración del sistema inmune	Tratamiento antimicótico (nistatina/miconazol). Buen control glicémico como prevención
Necrosis pulpar y absceso periodontal	Daño isquémico del tejido pulpar relacionado con el daño vascular propio de la diabetes	Tratamiento endodóntico y control de la diabetes
Retraso cicatrización y infección	Por la disfunción vascular y la disminución del sistema inmune relativa a la diabetes	Antibióticos y buen control glicémico

*AGEs: advanced glycosylation end products

2.3.2 Manifestaciones orales de la DM

Las enfermedades endocrinas pueden presentar manifestaciones orales que a menudo se pueden observar inicialmente por el odontólogo. La diabetes mellitus es la enfermedad endocrina más común, el riesgo de periodontitis es tres veces mayor en los pacientes diabéticos que en la población general y esta puede empeorar la evolución de la diabetes (146).

Si bien otras enfermedades endocrinas como la patología tiroidea, paratiroidea, las alteraciones en la hormona del crecimiento y ciertas situaciones hormonales femeninas presentan manifestaciones orales, la incidencia de estos problemas es menor (146).

Desde hace años las investigaciones sobre diabetes han mostrado numerosas implicaciones clínicas. Entre ellas destacan, como ya hemos mencionado, la imperiosa necesidad de control periodontal en los pacientes debido a que la destrucción del tejido puede ser acelerado, y de un control rápido de la infección oral con el fin de evitar la exacerbación del desequilibrio metabólico existente. Se ha observado que un individuo con diabetes no controlada tendrá un mayor riesgo de infección y un tiempo de curación anormal que pondrán en riesgo la salud de la cavidad oral (147).

Como hemos mencionado recientemente, los pacientes con DM pueden presentar diferentes manifestaciones orales (Tabla 2.8). A continuación hacemos un breve resumen de cada una de estas manifestaciones, y la literatura publicada.

Tabla 2.8. Manifestaciones orales más significativas relacionadas con la diabetes.

Manifestaciones orales	Estudios Transversales	Estudios Longitudinales
Enfermedad Periodontal	Arrieta-Blanco et al., 2003(II) (133) Jorda et al., 2002 (148)	
Patología Periapical	López-López et al., 2011 (149)	Wang et al., 2011 (150) Fouad & Burleason 2003

		(151)
Caries	Arrieta-Blanco et al., 2003(I) (152) Lin et al., 1999 (153) Jorda et al., 2002 (148) Bharateesh et al., 2012 (154)	Pa et al., 2001 (155)
Xerostomía, hiposalivación	Busato et al., 2012 (156) Cristina de Lima et al., 2008 (157) Sousa et al., 2011 (158) Ivanoski et al., 2012 (159) Carda et al., 2006 (160) Jorda et al., 2002 (148)	Chavez et al., 2011 (161)
Alteración del gusto y SBA	Stolbová et al., 1999 (162)	
Patología mucosa oral	Cristina de Lima et al., 2008 (157) Sousa et al., 2011 (158) Kadir et al., 2002 (163) Guggenheimer et al., 2000 (164) Petrou-Amerikanou et al., 1998 (165) Jorda et al., 2002 (148)	

2.3.2.1 Diabetes y Enfermedad Periodontal

La persistencia de un inadecuado control de la hiperglucemia se ha asociado a gingivitis, periodontitis y pérdida de hueso alveolar (166). La respuesta del huésped a la infección es un factor importante en la determinación de la extensión y la gravedad de la enfermedad periodontal. Los factores sistémicos modifican la respuesta inmune y los mecanismos inflamatorios, causando una mayor prevalencia y gravedad de la periodontitis (167). De hecho, como ya hemos comentado, se ha sugerido la periodontitis como la sexta complicación crónica de la diabetes (144).

Los procesos inflamatorios periodontales se asocian a un estado inflamatorio sistémico y a un aumento del riesgo de las principales enfermedades cardiovasculares, alteraciones en el embarazo y parto y al mal control glucémico en personas diabéticas. El aumento de los mediadores de la inflamación (citoquinas) provoca hiperlipidemia y ésta aumenta la resistencia a la insulina y la

muerte de células β -pancreáticas. Por lo tanto, tratar las periodontitis es crucial para el tratamiento de la diabetes (166). Se ha sugerido que hay un grado de sinergismo entre las dos enfermedades. Por un lado la severidad y la prevalencia de la EP se incrementan en los diabéticos y de forma más acusada en los diabéticos con un mal control glicémico. Y por otro lado la periodontitis puede exacerbar la diabetes disminuyendo el control de la glucemia (144,167). Sin embargo hay cierta controversia en esta cuestión; la diabetes aumenta claramente el riesgo de enfermedad periodontal pero no está tan claro el impacto de la enfermedad periodontal sobre el control glucémico y los mecanismos por los cuales esto ocurre (168,169).

Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar el aumento de la susceptibilidad a la enfermedad periodontal, como alteraciones inmunológicas; cambios en la microbiota subgingival; alteraciones del metabolismo del colágeno; de la vascularización; en el líquido crevicular gingival; y también se han implicado patrones hereditarios. Por otro lado se han propuesto diferentes mecanismos fisiopatológicos causantes de la mayor pérdida ósea alveolar en estos pacientes como la alteración de la función de los neutrófilos y la disminución de la leucotaxis y de la fagocitosis (166).

2.3.2.2 Diabetes y Patología Periapical

Como hemos escrito anteriormente los diabéticos son particularmente propensos a las infecciones bacterianas oportunistas debido a un trastorno circulatorio. Como la pulpa dental tiene poca o ninguna circulación colateral, es más propensa a estar en riesgo de infección (130,139).

Por un lado las reacciones inflamatorias son mayores en los pacientes con DM, y por el otro el aumento de la inflamación local provoca una intensificación de la diabetes con un aumento de la glucosa en sangre. Por lo tanto, es esencial eliminar todas las infecciones de la pulpa dental. Cuando los pacientes presentan un buen control metabólico las lesiones periapicales y otras curan tan fácilmente como en los no diabéticos (139). La pulpa de los pacientes diabéticos puede presentar circulación colateral dental limitada, alteración de la respuesta inmunitaria, mayor riesgo de contraer infección de la pulpa o necrosis. En lo que se refiere a la patología molecular, la hiperglucemia es un estímulo para la reabsorción ósea, la inhibición de la diferenciación

osteoblástica y la reducción de la recuperación del hueso (130).

Algunos estudios experimentales y clínicos demuestran una mayor prevalencia de las lesiones periapicales en los pacientes con diabetes mal controlada (139,142,143). Ya desde hace años se había observado que los pacientes con DM tenían más lesiones periapicales que los pacientes sanos (132). Un estudio clínico reciente mostró que los pacientes con DM2 presentaban una asociación significativa del aumento de prevalencia de lesión periapical y tratamiento endodóntico (149). Referente a la tasa de éxito del tratamiento endodóntico se publicó un artículo en 2011 en que los pacientes con DM presentaban una tasa de éxito menor en el tratamiento primario de conductos y la misma tasa de éxito en el tratamiento secundario de los mismos, en comparación con los pacientes no diabéticos (170). Otro estudio encontró que los pacientes con DM presentaron mayor riesgo de extracción dental después del tratamiento endodóntico. Este riesgo aumentaba en los pacientes que además de DM tenían hipertensión y/o enfermedad coronaria (150).

Las características especiales de las lesiones periapicales en pacientes con DM proporcionan evidencia de que los objetivos de éxito en estos pacientes deben ser diferenciados. Una revisión reciente sobre el tema concluyó que aún se conoce poco sobre la microbiología de las infecciones endodónticas y las reacciones inflamatorias que podrían ayudar a implementar nuevos tratamientos para estos pacientes. Y que hacen falta más investigaciones a nivel de ciencias básicas y clínicas para poder ayudar en el aumento de las tasas de éxito de endodoncia en ellos (130).

2.3.2.3 Diabetes y Caries Dental

El hecho de que los pacientes con DM sean susceptibles a otras condiciones orales, tales como trastornos periodontales y salivales (boca seca), podría aumentar el riesgo de desarrollar más caries dentales. Algunos estudios han informado de una mayor historia de la caries, pero no hay una asociación clara entre la caries dental y la DM (153,155).

Esta relación se explicaría por la disminución de la secreción salival, el aumento de hidratos de carbono en la glándula parótida, el crecimiento de las levaduras orales, y el aumento de *Streptococcus mutans* y lactobacilos (171).

Arrieta-Blanco et al., (133) en un estudio con 144 pacientes (70 diabéticos, y 74 no diabéticos) no encontraron diferencias significativas en la media de caries entre los dos grupos. La prevalencia de lesiones cariosas era de 7,39% en pacientes diabéticos y 6,91% en los no diabéticos.

Hay cierta controversia en este tema, otro estudio con una muestra de 600 pacientes (300 con DM y 300 sanos) encontró que la prevalencia de caries dental era mayor en los no diabéticos (32,3%) que en los diabéticos (13,6%). Como podemos ver en la Tabla 2,8, los pacientes con DM tenían mayor necesidad de tratamiento (englobando tratamientos periodontales) que los sanos, pero sin embargo presentaban un menor índice de caries. Bharateesh et al., sugieren que los pacientes con DM podrían presentar menos caries debido al contenido de su dieta, con más proteínas y menos carbohidratos fermentables (154).

Según una revisión de Taylor et al., la literatura no muestra una relación clara entre DM y el riesgo de caries dental (172).

Tabla 2.8. Resultados del estudio de Bharateesh et al., (154).

	Caries	Enfermedad Periodontal	Necesidad de Tratamiento
DM	13,6%	92,6%	58%
No DM	32,3%	83%	41%

2.3.2.4 Diabetes y Patología de la Mucosa Oral

Los pacientes con DM pueden tener mayor prevalencia de alteraciones de la mucosa oral asociadas

posiblemente a la inmunosupresión crónica, retraso en la cicatrización y/o hipofunción salival (163).

Estas alteraciones incluyen: infecciones fúngicas orales como candidiasis oral (164), Lengua fisurada, fibromas irritativos, úlceras traumáticas, líquen plano (165) y Estomatitis aftosa recurrente (173). No obstante, hay cierta controversia en este tema, ya que hay otros estudios que no encuentran asociación entre DM y la candidiasis, ni tampoco con las lesiones de la mucosa oral (157,158).

2.3.2.5 Diabetes y Xerostomía

La función salival es esencial para el mantenimiento de la salud oral y sistémica. Es importante para la digestión, la masticación, el gusto, el habla, la deglución y la conservación y protección de los tejidos mineralizados y mucosas. La xerostomía es una sensación subjetiva de sequedad oral, puede ser debido a la sed, que es una manifestación común de la DM; y a otras causas como disminución del flujo salival, alteración de la composición de la saliva, disfunciones sensoriales orales, o deshidratación. En un estudio realizado por Chavez et al.,(161) encontraron una tendencia a la disminución del flujo salival cuando los valores de HbA1c aumentaban.

Un estudio reciente comparó las características salivales en un grupo de 30 pacientes diabéticos insulino dependientes respecto a un grupo de 30 individuos sanos. Los resultados mostraron presencia de xerostomía en el 80% en los DM. Además de unos niveles de urea y glucosa salivales significativamente mayores estos que en sanos. Eso sugiere que la DM puede causar xerostomía y que puede haber una correlación significativa entre el grado de xerostomía y la concentración de glucosa en saliva (159). El mismo año se publicó un estudio con 102 pacientes que mostró una asociación significativa entre DM1 y xerostomía. Pero sus resultados mostraron que el estado clínico y las condiciones salivales no influían en la presencia de xerostomía (156). Por otro lado Carda et al., (160) en un estudio con 33 pacientes reportaron un porcentaje significativamente

mayor de xerostomía en los pacientes con DM que en el grupo control (76'4% y 18'7% respectivamente).

Podríamos pensar que la xerostomía se debe al tratamiento farmacológico de estos pacientes y no a la presencia de DM. Sin embargo, aunque se considera que muchos fármacos pueden causar xerostomía como un posible efecto secundario, muy pocos han demostrado cambios objetivos en el flujo salival (174).

2.3.2.6 Diabetes y Síndrome de boca ardiente

El síndrome de boca ardiente (SBA) se caracteriza por la sensación de quemazón en la mucosa oral y la ausencia de signos clínicos. Su etiología incluye factores sistémicos, locales, y psicológicos (estrés, ansiedad y depresión). Es más frecuente en mujeres, y la edad media de los pacientes típica de SBA es de 50 a 60 años de edad (175). Los pacientes con DM presentan frecuentemente síndrome de boca ardiente, pero no se ha encontrado una relación clara de la DM y el SBA en los estudios publicados (176).

2.3.2.7 Diabetes y Alteración del gusto

La capacidad para detectar el gusto se determina hereditariamente, pero puede estar influenciada por la aparición de neuropatías. Esta disfunción sensorial puede inhibir la capacidad de mantener una dieta adecuada y puede conducir a un mal control de la glucemia. La alteración del gusto también se ha asociado con la diabetes y con el desarrollo de la obesidad (168). En este aspecto, en 1.999 se realizó un estudio clínico que investigó a 73 pacientes con DM2; 11 pacientes con DM1; 12 pacientes obesos (índice de masa corporal > 30) sin DM; y 29 pacientes de control. Todos los sujetos fueron sometidos a examen electrogustométrico. Los resultados mostraron: 40% de hipogeusia en DM2; 33% en DM1 y 25% en el grupo de obesos; mientras que en el grupo control no se encontró ningún caso de hipopepsia. Se observó ageusia en el 5% de los pacientes con DM2,

en el 3% de los pacientes con DM1, y en el 14% de los pacientes obesos. Estos resultados sugieren que la disminución del sabor puede evocar la hiperfagia y la obesidad más adelante (162).

2.3.3 Papel del odontólogo en la DM

2.3.3.1 Conocimiento sobre la diabetes y la salud oral

El conocimiento sobre la diabetes y la salud periodontal en pacientes diabéticos es bajo, y la mayoría de los pacientes no son conscientes de las complicaciones de salud oral de su enfermedad y la necesidad de cuidado preventivo apropiado. Esto quedó reflejado en un estudio reciente donde se realizaron cuestionarios a una muestra aleatoria de 500 pacientes diabéticos. El 28 % de los pacientes afirmó que llevaban un seguimiento de su salud periodontal con el dentista; el 48 % eran conscientes de que los pacientes diabéticos son más propensos a enfermedades de las encías y las complicaciones de salud oral. El 38% reconoció que su salud periodontal puede afectar su nivel de glucemia (177). Otro estudio, más antiguo, con 101 pacientes DM1 y DM2, encontró que el 33% de los participantes eran conscientes de su mayor riesgo de enfermedad periodontal, el 84% de su mayor riesgo de enfermedades del corazón, el 98% de la enfermedad ocular, el 99% para los problemas circulatorios y el 94% para la enfermedad renal. La mitad de los participantes que eran conscientes de su mayor riesgo de enfermedad periodontal había recibido esta información de un dentista. Además se encontró una asociación significativa entre el control metabólico y el estado dental (178).

Conviene profundizar en el conocimiento de las posibles asociaciones entre la salud bucal y la salud general en los pacientes diabéticos. Debería practicarse revisiones periodontales en cada visita de control al paciente diabético, además de recomendar la visita al dentista con regularidad (177,178). La evidencia remarca la importancia de las medidas preventivas y terapéuticas para el control de la DM y las enfermedades periodontales. La participación de los profesionales de salud bucal en

estrategias para identificar individuos en riesgo de padecer diabetes deberían extenderse para retardar el desarrollo de estas enfermedades (168).

2.3.3.2 Papel del odontólogo en la consulta

La diabetes es una enfermedad común con manifestaciones orales concomitantes que afectan a la atención dental (179). La gestión eficaz en pacientes diabéticos requiere una cooperación que implique al paciente, al médico y al odontólogo, entre otros. Los dentistas deben estar familiarizados con las técnicas para diagnosticar, tratar y prevenir trastornos estomatológicos en pacientes con diabetes (179,180). La revisión periódica permite al profesional anticipar las necesidades del paciente e interactuar de forma competente con otros profesionales sanitarios. El odontólogo está obligado a valorar todas las lesiones de la tejidos orales con la expectativa de que estas pueden ser una señal de una condición más grave (181).

Los pacientes con DM son más propensos a enfermedades que afectan a los tejidos de soporte de los dientes, precisamente por eso debemos tener en cuenta que la preservación de la integridad dental puede conseguirse gracias a un control efectivo de los factores sistémicos y locales (180). El examen cuidadoso de la cavidad oral puede revelar hallazgos indicativos de una condición sistémica subyacente, y permitir un diagnóstico y tratamiento tempranos. El examen debe incluir una evaluación de cambios en la mucosa, inflamación y sangrado periodontal, y el estado general de los dientes. Una inflamación periodontal severa sin causa aparente, debería impulsar la investigación de enfermedades como la diabetes mellitus, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, trombocitopenia y leucemia (182).

2.4 Relación entre Diabetes y Enfermedad Periodontal

La prevalencia de la enfermedad periodontal y de la DM2 es alta, y la asociación de estas dos entidades como factores de riesgo que influyen entre sí, ha sido reconocida y documentada. En los pacientes con DM, hay una relación directa dosis-dependiente entre la severidad de la periodontitis y las complicaciones de la diabetes. Además la evidencia emergente sugiere que podría haber un mayor riesgo de aparición de diabetes en pacientes con periodontitis severa (9).

2.4.1 Papel de la DM en la Enfermedad Periodontal

La pérdida de hueso alveolar es uno de los principales resultados de la periodontitis y la diabetes se encuentra entre los principales factores de riesgo para la enfermedad periodontal (183). Además de las complicaciones explicadas anteriormente de la DM, la diabetes afecta al metabolismo óseo. Hay evidencia de que las alteraciones metabólicas y endocrinas causadas por la DM afecta la cantidad y la calidad de hueso en las últimas décadas de vida (184).

Estudios transversales y longitudinales identificaron que el riesgo de periodontitis es aproximadamente 3-4 veces mayor en las personas con diabetes que en sujetos no diabéticos (185).

Un estudio realizado en pacientes afroamericanos encontró que un 70,6% de los pacientes con DM2 tenían periodontitis moderada y un 28,5% tenían una forma grave de la enfermedad, este último valor es significativamente mayor que la prevalencia de 10,6% de formas graves entre los paciente control no diabéticos (186). Por otro lado, estudios recientes afirman que existe una relación directa entre el nivel de control glicémico y la gravedad de periodontitis (187). Finalmente un estudio epidemiológico reciente encontró que la *odds ratio* de pacientes con DM2 con destrucción periodontal en comparación con pacientes no diabéticos era de 1'97, 2'10 y 2'42 en pacientes bien controlados, moderadamente controlados y mal controlados respectivamente (188).

2.4.2 Papel de la Enfermedad Periodontal en la DM

La periodontitis es una de las enfermedades orales más prevalente y se caracteriza por la pérdida de tejidos conectivos dentro del periodonto y la destrucción de hueso alveolar (1). La periodontitis severa, que puede resultar en la pérdida de dientes, se encuentra entre un 5%-20% de la mayoría de las poblaciones de adultos en todo el mundo. Los últimos datos de la encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2009 y 2010 estima que más del 47% de adultos estadounidenses tienen periodontitis (2).

Ya hemos comentado que la periodontitis es una enfermedad infecciosa causada por bacterias anaeróbicas Gram negativas, que forman parte de la placa subgingival. Como hemos dicho anteriormente las principales bacterias involucradas son: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Aggregatibacter actinomycetacomytans*. La enfermedad periodontal incluye desde la gingivitis leve hasta la periodontitis severa, y es una infección crónica común en la población (93).

La periodontitis crónica puede ser una fuente focal de sustancias derivadas de bacterias (entre ellas los lipopolisacáridos) y mediadores inflamatorios producidos por el huésped que pasan a la circulación sistémica (34). Se ha sugerido que la infección crónica por bacterias Gram negativas y la endotoxemia crónica, como la que vemos en la EP, podrían inducir la resistencia a la insulina y empeorar el control metabólico en diabéticos (35,36,189,190).

A pesar de que la mayor parte de los resultados no son concluyentes, la literatura sugiere una asociación entre DM y periodontitis apical. Se han reportado evidencias de esta asociación (143,149). De igual manera un estudio publicado en 2015 (191) muestra que los niveles de HbA1c de los pacientes diabéticos se asocian con el estado periapical. Los datos reportados en este estudio, junto con los resultados de estudios anteriores, apoyan una relación entre el control glicémico y la inflamación periapical en pacientes con diabetes.

2.4.3 Papel de las citoquinas en la Enfermedad Periodontal y la DM

Se ha demostrado que los mediadores inflamatorios IL1 β , IL6, y TNF α influyen en el metabolismo de glucosa y lípidos y pueden aumentar la resistencia a la insulina (192,193).

Por otro lado, Correa et al., (194) en su estudio concluyeron que la terapia periodontal no quirúrgica tendía a reducir la inflamación sistémica y la concentración de algunas citoquinas circulantes. También, Passoja et al., (195) observaron que los niveles de IL-10 fueron más altos en los controles sanos en comparación con pacientes con periodontitis crónica y que existía una asociación negativa entre los niveles séricos de IL-10 y la extensión de los valores periodontales (sangrado gingival, profundidad de bolsa, y pérdida de inserción clínica). También propusieron que los niveles de IL-10 eran indicativos de una asociación negativa dependiente de la dosis con periodontitis crónica. Resultados parecidos obtienen Mattuella et al., (196) quienes reportaron un nivel inferior de IL-10 en la periodontitis agresiva.

Un estudio reciente ha evaluado el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico en pacientes con DM y EP evaluando los niveles séricos de IL-10 y el control glicémico. Seleccionaron 45 pacientes que fueron separados en 3 grupos, Grupo 1 con pacientes sanos (sin EP ni DM), Grupo 2 con EP, y Grupo 3 con EP y DM. En los grupos 2 y 3, se realizó tratamiento periodontal no quirúrgico (raspado y alisado radicular). A los 6 meses se evaluaron los niveles séricos de IL-10, obteniendo un aumento en los niveles de IL-10 en los grupos que se había realizado tratamiento. Los resultados del estudio indican que el tratamiento afecta en los niveles sistémicos de IL-10, en pacientes con EP y en los pacientes con enfermedad periodontal y DM. La variación de IL-10 estaba relacionada con el sangrado gingival, lo que sugiere que los niveles de IL-10 son indicativos del papel anti-inflamatorio del tratamiento periodontal (197). Del mismo modo, otro estudio ha observado que los niveles de IL-11 en el líquido crevicular disminuyen progresivamente de los puntos más saludables a los puntos más afectados periodontalmente. Además los niveles de IL-11 disminuyen gradualmente

de los diabéticos bien controlados a los diabéticos mal controlados, lo que sugiere que la IL-11 puede jugar un papel importante en la modulación de la respuesta inmune a través de la reducción de producción de citoquinas proinflamatorias y el daño del tejido periodontal. La IL-11 disminuye la síntesis de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-1 β in vitro (198). Así pues, tanto la IL-10 como la IL-11 pueden ser considerados biomarcadores potenciales de la inflamación en la enfermedad periodontal y la diabetes mellitus (197,198).

Como acabamos de comentar, en las localizaciones más afectadas periodontalmente observamos una disminución de IL-10 e IL-11, pero en cambio vemos un aumento de otras citoquinas. La IL-6 se ha considerado un marcador efectivo para predecir el resultado del tratamiento periodontal, ya que un estudio que tuvo como objetivo investigar la relación entre citoquinas proinflamatorias en la saliva y el estado periodontal concluyó que las citoquinas proinflamatorias (especialmente IL-6) aumentaron significativamente con la gravedad de la periodontitis (199).

Otros estudios han mostrado que elevados niveles de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva (CRP), IL-6, y TNF α) no solo son indicadores de riesgo de enfermedad cardiovascular sino también de desarrollo y progresión de DM2 (41). Por otro lado, se ha observado un aumento significativo de los niveles séricos de CRP en pacientes con periodontitis comparado con grupos periodontalmente sanos (42–45). Con todo ello parece que hay suficiente evidencia científica que soporta la DM como factor de riesgo para la enfermedad periodontal (200).

2.4.4 Papel del Tratamiento Periodontal en los niveles de HbA1c

Distintas investigaciones han mostrado que RAR puede mejorar el estado periodontal en pacientes con diabetes, pero solo algunos de estos estudios sugirieron que la mejora periodontal podría afectar al control metabólico (19,20,27,35), mientras que otros estudios no han encontrado este efecto beneficioso (37). Un meta-análisis publicado el 2010 sugirió que el tratamiento periodontal

conducía a una mejora en el control glicémico en pacientes con DM2 por lo menos a los 3 meses postratamiento (-0'40%, 95%, IC) (29). Pero, por otro lado una revisión Cochrane del 2010 determinaba que la evidencia científica publicada era inadecuada e inconcluyente (46).

Más tarde, en el 2014 (10), se publicó una revisión sistemática para responder a la pregunta “¿El raspado y alisado radicular conduce a disminuir los niveles de hemoglobina glicosilada en pacientes con enfermedad periodontal y DM1 o DM2?” que fue realizado siguiendo las guías publicadas sobre Revisiones Sistemáticas (201) y Meta-análisis (PRISMA) (202). En esta revisión se incluyeron un total de 21 artículos (1.474 pacientes), 13 RCTs (estudios clínicos randomizados) y 8 no-RCTs (estudios clínicos no randomizados) sobre el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico en los niveles de HbA1c en pacientes con DM. En el diseño se llevó a cabo un control de calidad mediante la escala Jadad (203) por dos revisores de forma independiente, la evaluación de la calidad metodológica mostró que solo siete artículos tenían una puntuación Jadad entre 4-5, tres artículos tenían puntuación de 3, mientras que otros cuatro tenían puntuación de 2, tres puntuación de 1, y cuatro de 0. Lo que significa que en más de la mitad de los trabajos incluidos en esta revisión había un riesgo de sesgo elevado. Sólo 14 artículos (66%) encontraron una disminución significativa de la HbA1c con un p-valor <0'05, es decir, el 69% de artículos RCT (11–19), y 62 % no-RCT artículos (20–24). En el 66'7% de los estudios se observó una disminución significativa de la HbA1c después del tratamiento periodontal. Entre ellos sólo el 35'7% tenían una puntuación de Jadad entre 4-5(12–16). En un 21'4% la puntuación fue de 3 (11,17,19) y en un 14'4% se obtuvo una puntuación de 2 (18,21). Finalmente los valores más bajos fueron del 28'5% restante donde se obtuvo una puntuación entre 0-1 (20,22–24). Por lo tanto, el riesgo de sesgo fue considerado como muy alto. Sólo cinco estudios entre los que mostraron mejoras significativas se consideran de alta calidad metodológica. Por otra parte, siete estudios (33'3%) no detectaron asociación entre el tratamiento periodontal y la disminución de HbA1c. De estos siete, 3 tuvieron una puntuación de Jadad entre 0-1 (37,204,205), dos tuvieron una puntuación de 2 (20,28), cero de 3, y los otros dos tenían una puntuación entre 4-5 (206,207). El análisis refleja la evidencia científica de los resultados, poniendo en duda el nivel real de asociación entre el tratamiento periodontal y la disminución de la HbA1c. En la Tabla 2.9, se muestran las principales características de los 13

RCTs. De los que 4 no encontraron una disminución significativa de HbA1c. En la Tabla 2.10 podemos ver un breve resumen de los 8 estudios no RCT, que como vemos tienen puntuaciones Jadad entre 0-2, por lo que tienen un riesgo de sesgo elevado, y una calidad metodológica baja. En 5 de los no-RCTs se encontraron disminuciones de HbA1c significativas, con un p valor <0'05 (19,21–24). Sin embargo en los otros 3 no-RCTs, no se encontraron diferencias significativas en los valores de HbA1c (37,204,205) (Tabla 2.9).

Tabla 2.9. Breve resumen de los 13 RCTs (10).

Autor y año	Diseño	Jadad	Muestra	Duración	Disminución significativa HbA1c
Katagiri et al., 2009 (28)	RCT	2	49	6m	No
Al-Zahrari et al., 2009 (12)	RCT	4	45	3m	Si
Chen et al., 2011 (26)	RCT	4	126	6m	No relación clara
Sun LW et al., 2011 (11)	RCT	3	167	3m	Si
O'Connell et al., 2008 (15)	RCT	5	30	3m	Si
Rodrigues et al., 2003 (20)	RCT	2	30	3m	No relación clara
Jones et al., 2007 (207)	RCT	4	165	4m	No
Kiran et al., 2005 (27)	RCT	3	44	3m	Si
Rocha et al., 2001 (14)	RCT	4	40	6m	Si
Al-Mubarak et al., 2002 (13)	RCT	4	52	3m	Si
Koromantzios et al., 2011 (16)	RCT	4	60	6m	Si
Lin et al., 2012 (17)	RCT	3	28	6	Si
Moeintaghavi et al., 2012 (18)	RCT	2	40	3	Si

Tabla 2.10. Breve resumen de los 8 noRCTs (10).

Autor y año	Diseño	Jadad	Muestra	Duración	Disminución significativa HbA1c
Navarro et al., 2007 (21)	No RCT	2	20	6m	Si
Santos et al., 2009 (205)	No RCT	1	36	6m	No
Kardesler et al., 2010 (24)	No RCT	0	40	3m	Si
Calabrese et al., 2011 (22)	No RCT	0	93	8m	Si
Stewart et al., 2001 (19)	No RCT	0	72	9m	Si
Promsudthi et al., 2005 (37)	No RCT	1	52	3m	No
Long & Ru-Fan 2011 (23)	No RCT	0	107	4m	Si
Auyeung et al., 2011 (204)	No RCT	1	100	12m	No

A modo de resumen de esta revisión podemos citar:

- La mayoría de estudios tenían un riesgo de sesgo elevado, son necesarios estudios con mayor calidad metodológica.
- La gran diversidad de criterios diagnósticos de EP utilizados por los diferentes autores puede influir en los resultados del estudio.
- Son necesarios estudios con muestras más grandes, con tiempos de seguimiento superiores, y con criterios diagnósticos unificados para poder obtener conclusiones válidas.
- Las principales fuentes de heterogeneidad encontrados en los estudios eran: 1) el tipo y número de factores relacionados con la DM estudiados (tipo de DM, estado glicémico inicial, número de fumadores y cantidad de cigarrillos, duración de DM, tipo de tratamiento de la DM); 2) Estado periodontal inicial, protocolo de tratamiento (con o sin antibiótico), un único profesional o varios, y métodos para valorar el estado periodontal; 3) Número de muestra y poder para detectar diferencias en los resultados metabólicos y periodontales; 4) Tiempo de seguimiento de la EP y control glicémico.

- Esta revisión sugirió que no hay evidencia clara del nivel de relación del tratamiento periodontal y mejora del control glicémico en pacientes con DM2. Por dicha razón decidimos realizar un estudio para analizar dicha relación.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

- Hay una disminución en los niveles de Hemoglobina Glicosilada en pacientes con DM2 en respuesta al tratamiento periodontal no quirúrgico

3.2 Objetivos

Principal:

- Determinar la asociación entre el tratamiento periodontal no quirúrgico y la variación de HbA1c en pacientes con DM2 que serán visitados en el Hospital Odontológico Universidad de Barcelona.

Secundario:

- Determinar asociación entre tratamiento periodontal no quirúrgico y mejora de la glucemia en pacientes con DM2
- Determinar la asociación entre tratamiento periodontal no quirúrgico y mejora de los parámetros periodontales en pacientes con DM2 (Profundidad de sondaje, Índice gingival, Índice de placa).
- Determinar la asociación entre el tratamiento periodontal no quirúrgico y el nivel de microbiota relacionada con la enfermedad periodontal. (*Aggregatibacter*

actinomycescomitans, *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*). Estudiar las posibles diferencias microbiológicas en los dos grupos de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño/ Tipo de estudio

Se presenta un trabajo de investigación desarrollado en la Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona (UB).

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Odontológico de la Universidad de Barcelona en Marzo de 2013 (Anexo 1). Todos los participantes firmaron el consentimiento informado de acuerdo con las recomendaciones generales de la Declaración de Helsinki. Se siguieron las guías CONSORT para ensayos clínicos.

Se realiza un estudio clínico controlado aleatorizado paralelo entre dos muestras de pacientes que presentan DM2 y periodontitis crónica generalizada.

El tamaño muestral es de 90¹ pacientes, y la duración del estudio de 6 meses.

4.2 Participantes

4.2.1 Población

Los pacientes fueron reclutados de tres fuentes: Hospital Odontológico Universidad de Barcelona (Facultad de Odontología, UB); Asociación Catalana de Diabéticos; y de la consulta de

¹En base en la literatura revisada esperábamos tener un 80% de probabilidad de aumentar los niveles de hemoglobina glicosilada. También se esperaba que el grupo de control tuviera alguna mejoría derivada del control de la higiene y la intervención dental, basándose en algunos papeles esto podría tener un 35% de probabilidad. Con un poder del 80% y un error alfa de 5%: aceptando un riesgo alfa 0,05 y un riesgo beta inferior a 0,2 en un contraste bilateral, se necesitaron 36 sujetos en el grupo de tratamiento y 36 en el grupo de control para detectar diferencia estadísticamente significativa entre dos proporciones. Se ha estimado una tasa de 20% de pérdida de pacientes durante el seguimiento. Aproximación aproximada de ARACSINUS.

endocrinología del ambulatorio de Just Oliveras (L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona).

En primer lugar se revisaron las bases de datos del Máster de Medicina Bucal, de Odontología en pacientes oncológicos e inmunocomprometidos y de Medicina, cirugía e implantología de la Facultad de Odontología seleccionando los pacientes con DM2 y Enfermedad periodontal crónica generalizada. Posteriormente se citó a estos pacientes informándoles del presente estudio, para invitarles a participar en el estudio.

Por otro lado, con la idea de incrementar la muestra, se publicó un informe del estudio en la revista mensual de la Asociación Catalana de Diabéticos (ACD), y se enviaron cartas informativas a los asociados. Los que estuvieron interesados en participar se pusieron en contacto con los nosotros. Paralelamente visitamos semanalmente la consulta de endocrinología del ambulatorio de Just Oliveras, con el fin de informar del presente estudio a los pacientes que acudían a control de su Diabetes.

4.2.2 Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus tipo 2 de más de un año de antigüedad.
- Pacientes con Periodontitis crónica generalizada según el criterio propuesto en 1999 por World Workshop for Classification of Periodontal Disease and Conditions. Mínimo 9 dientes remanentes (excluyendo terceros molares y dientes con pronóstico de exodoncia), y más del 30% de localizaciones con Profundidad de Sondaje y Nivel de inserción clínica ≥ 4 mm (25).
- Presencia de más de 9 dientes en boca.
- Pacientes que no hayan recibido antibióticos los últimos 15 días, o durante un período mayor a 10 días, los últimos 3 meses.
- Pacientes que no hayan recibido tratamiento periodontal en los últimos 6 meses.
- Pacientes que acepten participar y firmen las hojas de consentimiento informado del presente estudio.

4.2.4. Criterios de exclusión

- Evidencia de otra enfermedad sistémica grave (ASA III o IV) que pueda influir en la enfermedad periodontal.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes que hayan tomado antibióticos los últimos 15 días, y/o tratamiento antibiótico por alguna enfermedad que requiera uso prolongado (más de diez días) de antibióticos en los últimos 3 meses.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento periodontal en los últimos 6 meses.

4.3 Intervenciones – Cronograma

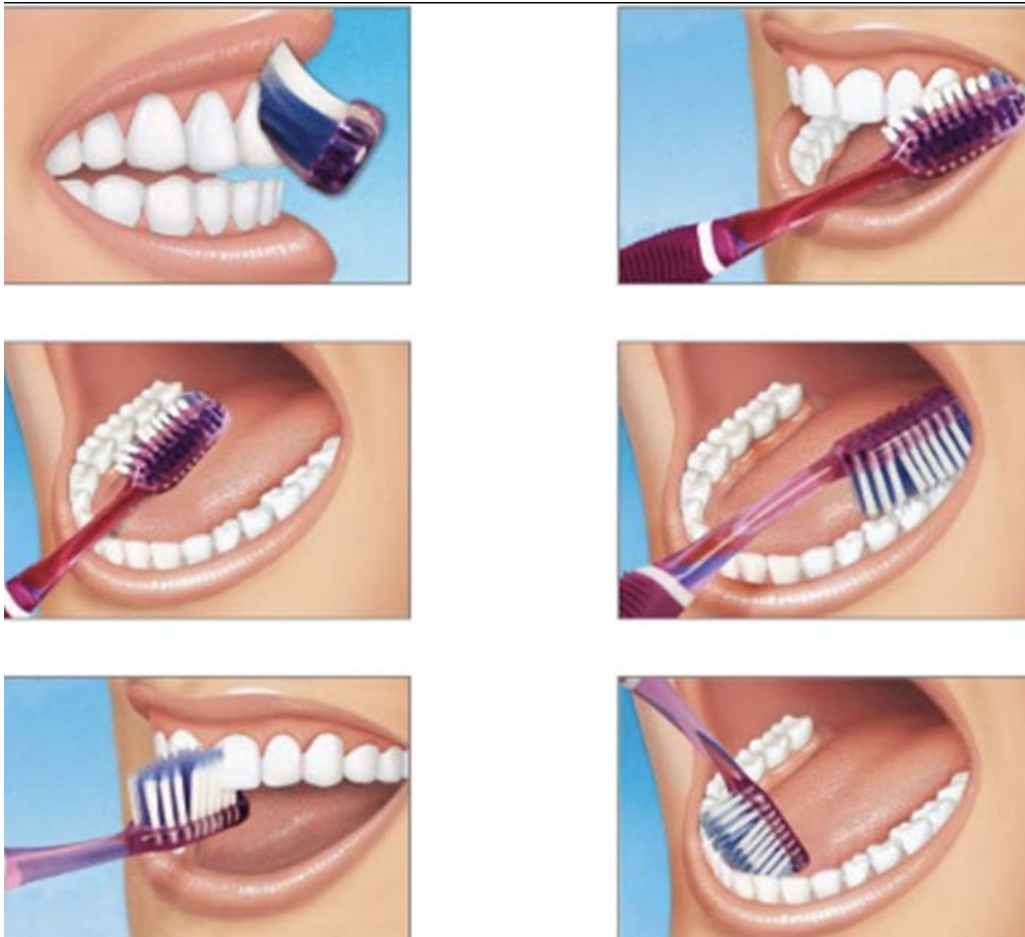
Todos los pacientes fueron visitados un mínimo de tres veces, y todas las visitas fueron supervisadas por la doctoranda (Elisabeth Mauri Obradors, EMO) en la misma clínica (Hospital Odontológico Universitat de Barcelona, Faculta de Odontología, UB).

4.3.1. 1ª visita (inicial)

- Entrega de la hoja de información al paciente (Anexo 2).
- Entrega de la hoja de consentimiento y aclaramiento de las posibles dudas (Anexo 3).
- Encuesta de hábitos y dieta (Anexo 4)
- Historia clínica detallada (Antecedentes familiares, Antecedentes personales, Hábitos tóxicos, Alergias, Medicación actual, Antecedentes de la Diabetes Mellitus, etc) (Anexo 5).
- Exploración extraoral.
- Exploración periodontal (Índice gingival, Índice de placa, Profundidad de Sondaje).
- Glucemia actual. Realizada por los investigadores el día de la visita con un instrumento para la determinación de de glucosa (Accu-Chek® Aviva). Se recogió del dedo índice de la mano

- izquierda una gota de sangre en una tira para luego llevar a cabo la determinación.
- Registro de la hemoglobina glicosilada y Glucosa en sangre de la última analítica (con menos de un mes de antigüedad). Por otro lado se revisaron las bases de datos del ambulatorio correspondiente para obtener los valores de la HbA1c de analíticas más antiguas (6 meses antes).
 - Recogida de muestras de fluido crevicular (muestras sulculares) mediante puntas de papel. Las muestras se recogieron de los puntos con bolsas periodontales más profundas de cada cuadrante, recogiendo un total de 2 puntas de papel superiores y 2 inferiores. En cada visita se repitió la recogida de muestras en los mismos puntos. El procedimiento de recogida de muestra fue el siguiente: se aislaba la zona con rollos de algodón y se introducía la punta de papel en la bolsa periodontal dejándola 30 segundos. Las puntas de papel de los tres sextantes superiores se recogían en un eppendorf numerado con el número de paciente y el término *superior*, y las puntas de papel de los sextantes inferiores en un eppendorf numerado con el número de paciente y el término *inferior*. Seguidamente se congelaban los eppendorfs a -80°C .
 - **Paciente del grupo de tratamiento** → Instrucciones de higiene oral y Raspado y alisado radicular.
 - **Paciente del grupo control** → Instrucciones de higiene oral y Profilaxis dental
 - Las Instrucciones de Higiene Oral incluían la enseñanza de la técnica de Bass* modificada, la recomendación de cepillarse 3 veces al día y usar cepillos interdetales y seda dental (Figura 4.1).

Figura 4.1. Técnica de Bass, tomada accediendo a: <http://www.dentistdentalcare.com/how-to-whiten-teeth-brushing-technique-modified-bass-brushing-technique/> (208)



*La técnica de Bass fue reportada en la literatura por C. C. Bass en 1954 como un método efectivo para el control de la placa acumulada dentro del surco gingival (placa sub-gingival) a la vez que masajeaba los tejidos gingivales. Posteriormente Kats, McDonald y GK. Stookey recomendaron modificar el sistema de Bass a través de la combinación con la técnica de cepillado de Roll (ideal para controlar la placa supra-gingival) (208). Así, surge el método modificado de Bass como una técnica altamente efectiva para controlar la placa sub y supra-gingival.

* *Técnica de Bas modificada*: Se coloca el cepillo de dientes en el borde de la encía en un ángulo de 45°. Se presiona las cerdas contra los dientes y las encías suavemente.

Se mueve el cepillo de dientes verticalmente desde el borde de la encía hasta las superficies oclusales con movimiento de barrido. En este método, las cerdas limpiarán el área interdental y el área intrasulcular. Y de nuevo el cepillo de dientes debe colocarse a 45 grados de ángulo sobre el margen de la encía. Mueva suavemente el cepillo hacia un movimiento "de ida y vuelta". Por lo tanto, los residuos de alimentos y la placa dental se eliminará a fondo. Limpie todas las superficies exteriores e interiores de la misma manera (209).

4.3.2 2ª visita (a los 3 meses)

- Encuesta de hábitos y dieta.
- Exploración periodontal (Índice gingival, Índice de placa, Profundidad de sondaje).
- Glucemia actual. El mismo procedimiento que en la visita inicial.
- Recogida de muestras sulculares con puntas de papel. Mediante el mismo procedimiento que en la visita inicial.
- **Paciente del grupo de tratamiento** → Instrucciones de higiene oral y repaso del Raspado y alisado radicular si es necesario.
- **Paciente del grupo control** → Instrucciones de higiene oral.

4.3.3 3ª visita (a los 6 meses)

- Encuesta de hábitos y dieta.
- Exploración periodontal (Índice gingival, Índice de placa, Profundidad de sondaje).
- Glucemia actual El mismo procedimiento que en la visita inicial.
- Recogida de muestras sulculares con puntas de papel. Mediante el mismo procedimiento que en la visita inicial.
- Registro de la hemoglobina glicosilada y Glucosa en sangre de la última analítica.

- **Paciente del grupo tratamiento** → Instrucciones de higiene oral.
- **Paciente del grupo control** → Instrucciones de higiene oral.

4.3.4 Detalles de la intervención

El **grupo de tratamiento** recibió tratamiento periodontal no quirúrgico mediante un raspado y alisado radicular (RAR) completo en una única sesión. El tratamiento periodontal se realizó con un aparato ultrasónico (SATELEC P5 Newtron XS, Acteon, Merignac, France), para la eliminación del cálculo supragingival, e instrumentos manuales (Hu- Friedy, Chicago, USA) bajo anestesia local (Articaína® 1: 100.000 adrenalina, Inibsa). El **grupo control** (grupo de tratamiento mínimo) recibió profilaxis dental al inicio del estudio, mediante remoción de cálculos supragingivales con aparato ultrasónico (SATELEC P5 Newtron XS, Acteon, Merignac, France). Se acordó que los pacientes del grupo control recibirían **tratamiento de rescate** (RAR) y dejarían el estudio si en la visita control (a los 3 meses) se observaba un empeoramiento significativo de su estado periodontal (aumento de profundidad de bolsa >2mm en más del 30% de los puntos) y/o de los niveles de hemoglobina glicosilada (>0'5%). Se realizaron visitas control a los 3 y a los 6 meses, en las que se anotó el valor de la hemoglobina glicosilada y la glucemia se tomaron las muestras salivales y sulculares, se repitieron las IHO, y se realizó repaso de RAR a los sujetos del grupo de intervención que se consideró necesario (si había puntos de sangrado y/o aumento de profundidad de sondaje).

4. 4 Variables a estudio

En los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y aceptaban participar en el estudio evaluamos las siguientes variables (Tabla 4.2).

Tabla 4.2. Clasificación de las variables a estudio.

Variable cualitativas	Variables cuantitativas
Sexo	Peso
Medicación para la DM	Edad
Tabaco	Altura
Alcohol	IMC
Uso de Hilo dental	Años de evolución de DM
Parafunciones (Bruxismo)	Glucemia mg/dl
Antecedentes médicos	HbA1c (porcentaje)
Variaciones en la dieta, peso, hábitos	Frecuencia de colutorio
<i>Tanerella Forsythia</i>	Índice gingival
<i>Prevotella intermedia</i>	Profundidad de sondaje
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Índice de Placa
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	Frecuencia de cepillado

4.4.1 Variables a estudio primarias

- HbA1c en porcentaje.

4.4.2 Variables a estudio secundarias

- Variables médicas: edad, peso, altura, Índice de masa Corporal (IMC), sexo, tabaco, alcohol, glucemia (mg/ml), años de evolución DM.
- Variables de higiene oral: frecuencia de cepillado, frecuencia de uso de colutorio y hilo dental y presencia parafunciones (bruxismo).
- Variables periodontales: Índice Gingival, Índice de placa, Distancia entre margen gingival y fondo de la bolsa (Profundidad de sondaje PD) en milímetros.
- Variables microbiológicas: Microbiota en saliva *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella Forsythia*.

4.4.3 Instrumentos de medida a utilizar

Sonda periodontal manual estándar de 15mm para valoración periodontal.

- Análisis de sangre, determinación de HbA1c por cromatografía líquida de alta presión, y métodos inmunológicos.
- Aparato medidor de glucosa mediante tiras, Accu-Chek® Aviva
- Potes de plástico para recogida de saliva.
- Puntas de papel , y tubos eppendorf con 1ml de solución Ringer Lactato.
- Encuestas de papel.

4.5 Valoración periodontal

A todos los sujetos reclutados se les realizó una evaluación periodontal completa al inicio del estudio, 3 y 6 meses después del tratamiento asignado. El examen clínico incluyó: Índice de Placa, Índice gingival, profundidad de sondaje.

4.5.1 Profundidad de sondaje

Se exploraron las bolsas periodontales en 6 puntos de cada diente, y se calculó la media del profundidad de sondaje observada en cada paciente. La profundidad de sondaje se midió con una sonda periodontal manual estándar de 15mm.

4.5.2 Índice de placa / índice Silness y Loe

Se exploraron todos los dientes del paciente por la superficie vestibular y lingual/palatino y se catalogaban según el índice de Silness y Loe (Tabla 4.3). El valor del índice de placa de cada paciente se calculó como la media aritmética de todos los valores obtenidos de todos los dientes

(210).

Tabla 4.3. Índice de Placa de Silness y Løe (210).

Valor	Descripción
0	Ausencia de placa
1	No se visualiza placa pero se recoge con la sonda
2	Presencia de placa hasta 1/3 de la corona
3	Presencia de placa más de 1/3 de la corona

4.5.3 Índice gingival

Se exploraron todos los dientes tanto por lingual/palatino como por vestibular y se catalogaron según el índice de Silness y Løe (Tabla 4.4). El índice de cálculo promedio de cada paciente se obtuvo con la media aritmética de los valores obtenidos en todos los dientes explorados (210).

Tabla 4.4. Índice gingival (211).

Valor	Descripción
0	Ausencia de signos visibles de inflamación
1	Cambio ligero de color y textura
2	Inflamación visible y tendencia al sangrado
3	Inflamación excesiva

4.6 Valoración microbiológica

Se recogieron muestras de la microbiota sulcular en todos los sujetos reclutados al inicio del estudio, a los 3 meses y a los 6 meses después del tratamiento asignado. Las muestras se recogieron mediante puntas de papel en las 4 localizaciones (1 de cada cuadrante) con profundidad de sondaje más alta.

4.6.1 Cepas y condiciones de crecimiento bacteriano

Las siguientes cepas de referencia se usaron como controles para todos los ensayos de PCR en tiempo real: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* DMS 11122, *Prevotella intermedia* DMS 20706, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* ATCC 43037.

Aa se cultivó en un medio TGY y se incubó a 37 ° C en un entorno de CO₂ al 5% durante 24-48 horas. Pi, Pg y Tf fueron cultivados en el medio Fastidious anaerobe broth (FAB), especialmente diseñado para el crecimiento de microorganismos de cultivo difícil, en una cámara anaeróbica con N₂ al 85%, H₂ al 5% y CO₂ al 10% (Nirco anaerobe work Station) a 37°C.

4.6.2 Recogida de muestras

Se retiró la placa supragingival antes del muestreo subgingival. Se introdujeron dos puntas de papel del número 45 en las bolsas periodontales más profundas en los dientes superior e inferior durante 30 segundos. Las puntas de papel se recogieron en tubos de microcentrifuga que contenían 1 ml de tampón de fosfato (80 g de NaCl, 2 g de KCl, 14,2 g de Na₂HPO₄, 2,7 g de KH₂PO₄, 1 l de agua destilada, pH final 7,4) y se congelaron a -80 ° C hasta su uso.

4.6.3 Extracción de DNA

El DNA bacteriano total se extrajo de cepas cultivadas y de muestras de placa clínica, así como de las muestras clínicas en punta de papel usando el kit DNeasy Blood & Tissue (Qiagen®) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los tubos que contenían las muestras de puntas de papel se descongelaron y agitaron de forma intermitente durante 90 segundos y se centrifugaron a 8.000 rpm durante 5 minutos. Los sedimentos se suspendieron en 180 µl de tampón ATL y 20 µl de proteinasa K y se incubaron a 56 ° C durante 90 minutos. Seguidamente, se añadió 200 µl de tampón AL y 200 µl de etanol 96%. Se emplazó la muestra en la columna y se centrifugó a 8000 rpm durante 1 min,

descartándose posteriormente el flow-through Se añadieron 500 µl de tampón AW1 y se centrifugó a 8000 rpm durante 1 min. A continuación, se añadieron 500 µl de tampón AW2 y se centrifugó a 14000 rpm durante 3 min. Finalmente, el DNA contenido en la columna fue diluido en 150 µl del tampón de elución AE.

El DNA genómico purificado de las cepas de control se obtuvo a partir de 1 ml de cultivo durante la noche de bacterias viables que se trataron como se describió anteriormente. La pureza del DNA y las concentraciones se controlaron por medio de un fotómetro NanoDrop®, y se prepararon diluciones 10x en agua milliQ estéril desde un punto de partida de 300.000 copias del gen diana para curvas estándar. En la Tabla 4.5 se describen los cebadores y las secuencias que se dirigen a las regiones de DNA específicas de las especies utilizadas en este estudio.

Tabla 4.5 Cebadores y secuencias que se dirigen a las regiones de DNA específicas de cada especie

Target	Oligonucleotide Sequence (5'- 3')	Target gene	Size (bp)	Tm (°C)	Reference
A.a.	F: CTTACCTACTCTTGACATCCGAA R: ATGCAGCACCTGTCTCAAAGC	16 S rDNA			Maeda et al 2003
P.i.	F: AATACCCGATGTTGTCCACA R: TTAGCCGGTCCTTATTCGAA	16 S rDNA			Suzuki et al 2015
P.g.	F: CTTGACTTCAGTGGCGGCAG R: AGGGAAGACGGTTTTACCA				Maeda 2005
T.f.	F: AGCGATGGTAGCAATACCTGTC R: TTCGCCGGTTATCCCTC				Kuboniwa

4.6.4 Real time qPCR

Preparación de curvas estándar. Se prepararon diluciones de DNA de diez veces de una suspensión inicial de 300.000 copias para Pg, Tf, Aa y Pi (amaño del genoma no mostrado). El tamaño del genoma y el número de copias de los genes se obtuvieron en <http://www.brop.org>. Las diluciones se obtuvieron basándose en la fórmula: peso del DNA (pg) = tamaño del genoma (pb) * 1,023 E-9. Los niveles de copia del genoma se consideraron numéricamente equivalentes a los niveles de células

bacterianas, suponiendo que cada célula contenía una sola copia del genoma. Las diluciones estándar se utilizaron posteriormente para la generación del perfil de amplificación.

La PCR cuantitativa en tiempo real se realizó utilizando el kit SensiFast SYBR® Hi-ROX (Bioline). La mezcla de reacción para 20 µl contenía 10 µl de 2x SensiFast SYBR® Hi-Rox Mix, 400 nM de cebadores directos e inversos y 5 µl de DNA extraído (Tabla 4.6). Las condiciones de termociclado se describen en la Tabla 4.6. Todas las amplificaciones y detecciones se llevaron a cabo en un termociclador ABI 7900 HT (Applied Biosystems) en una placa de 384 pocillos. Los productos de amplificación se detectaron en cada ciclo mediante el control de la fluorescencia generada por los complejos dsDNA-SYBR. Las curvas de disociación se construyeron dentro del intervalo de temperaturas de 60-95°C para descartar la amplificación no específica. Todos los datos se analizaron mediante el software SDS2.4.1 (Applied Biosystems). La muestra fue catalogada como negativa cuando la carga bacteriana era inferior a 200.

Tabla 4.6. Condiciones de la PCR

Activación de la polimerasa	95 °C	3 min
40 ciclos		
Desnaturalización	95 °C	5 s
Recocido	60 °C	10 s
Extensión	72 °C	20 s
Curva de disociación	95 °C	15 s
	60 °C	
	95 °C	

4.6.5 Análisis de datos microbiológicos

Los valores del ciclo de cuantificación se determinaron utilizando un paquete de software. El DNA se cuantificó sobre la base de curvas patrón precisas para cada bacteria en cada ciclo, utilizando estándares externos apropiados de concentración conocida. Las curvas estándar se construyeron trazando los valores de C_q generados a partir de la PCR cuantitativa (qPCR) y las concentraciones totales de células (log CFU / mL). La correlación entre los valores de C_q y CFU / mL se generó automáticamente.

Todos los ensayos se desarrollaron con un rango de detección cuantitativa lineal establecido por una pendiente de 3,2 a 3,7 ciclos / log de la década, $r^2 > 0,994$ y un rango de eficiencia de 1,8 a 2,0. El límite de detección se calculó utilizando el valor Cq del último punto de la curva estándar que difería en 3 unidades del valor Cq más bajo del NTC. Los valores por debajo de este rango de detección pueden ser detectables, pero no son cuantificables. Las muestras se consideraron positivas cuando los valores de Cq estaban por encima del límite de detección.

4.7 Evaluación de resultados

Se realizó una evaluación de los parámetros periodontales y sistémicos iniciales, a los 3 y a los 6 meses después del tratamiento periodontal. Había un único examinador (EMO), ciego, y calibrado para mejorar la reproductibilidad.

4.8 Aleatorización. Generación de la secuencia

Se realizó la aleatorización mediante una moneda. El procedimiento acordado consistió en tirar una moneda al aire 2 veces consecutivas antes de la primera visita: si salía cara las dos veces el paciente formaría parte del GT; si salía cruz las dos veces el paciente formaría parte del GC; y si salía cara y cruz se tiraba la moneda una tercera vez. Había un único examinador, ciego y calibrado.

4.9 Ciego

Estudio a simple ciego, el examinador desconocía a que grupo pertenecían los pacientes. EMO estaba presente en las visitas control para tomar las anotaciones correspondientes de cada paciente. Los participantes conocían la asignación del grupo

4.10 Métodos estadísticos

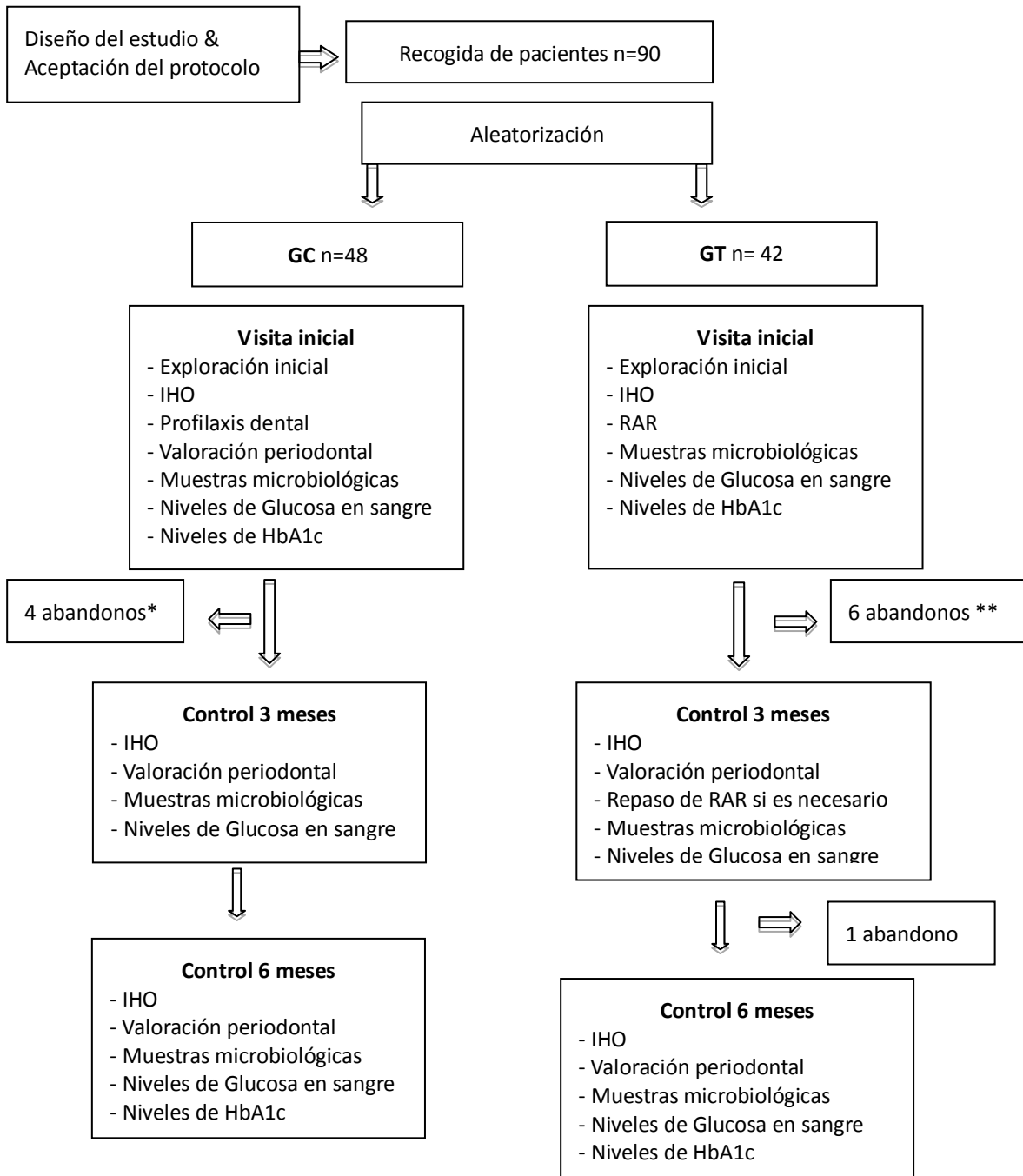
Se realiza un análisis descriptivo de medidas de tendencia central (media, Mediana) y dispersión (desviación estándar, rango intercuartílico) para variables cuantitativas según normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov, $p > 0,05$). Las variables cualitativas fueron descritas según frecuencia (n) y porcentaje. El análisis bivariado se centró en datos independientes según normalidad en t de Student, ANOVA; o U de Mann Whitney , Kruskal Wallis respectivamente para comparar variables cualitativas con 2 o más categorías y cuantitativas; mientras que se empleó el test de Chi cuadrado para comparar variables cualitativas. Para comparar variables cuantitativas se empleó el test de correlación de Pearson o Spearman según criterios de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov, $p > 0,05$). Y el análisis bivariado de datos apareados según test de t de Student para datos apareados. Aquellos datos que fueron estadísticamente significativos ($p < 0,05$), no mostraron interacción entre sí o que eran clínicamente relevantes fueron considerados en el análisis multivariante de regresión lineal. Para todo el análisis se consideró estadísticamente significativo p-valor $< 0,05$, y todos los tests fueron a 2 colas.

Se empleó el paquete estadístico SPSS 18.0 para Windows (Statistical Package for the Social Sciences, 2009) para realizar todo el análisis estadístico.

4.11 Diagrama de flujo

El siguiente diagrama (Figura 4.2) muestra el reclutamiento de sujetos y su proceso de aleatorización en los 2 grupos. Tras la intervención, se realiza un control y recogida de muestras a los 3 y 6 meses. (GC: Grupo Control, GT: Grupo de tratamiento). En el diagrama se describen los abandonos a lo largo del estudio, sin embargo se incluyeron todos los pacientes en el análisis estadístico, llevando a cabo un análisis por intención de tratar.

Figura 4.2. Diagrama de flujo del protocolo de estudio.²



² IHO: Instrucciones de Higiene Oral; GC: Grupo Control; GT: Grupo Tratamiento

*En el GC hubo 4 abandonos: 1 por cambio de domicilio, 1 por problemas personales y 2 por enfermedad (Ictus y Angina). * En el GT hubo 7 abandonos: 4 por enfermedad (Ictus, enfermedad psiquiátrica, insuficiencia renal y traumatismo) 1 por cambio de trabajo y 2 por problemas personales.

RESULTADOS

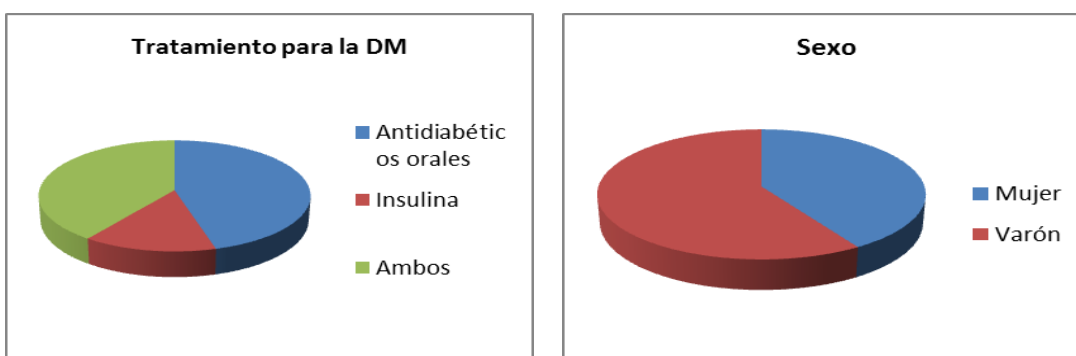
5. RESULTADOS

5. 1 Análisis descriptivo

1.1 Datos generales

Se incluyeron un total de 90 pacientes con media de edad de 61,5 años (DE $\pm 10,4$). Tenían una altura media de 1,65m (DE $\pm 0,09$; Mínimo: 1,45; Máximo: 1,85); un peso medio de 79,93kg (DE $\pm 13,70$; Mínimo: 54; Máximo: 126); y una media de IMC de 29,22 (DE $\pm 4,15$). De los 90 pacientes 48 fueron incluidos en el Grupo Control (53,3%) y los otros 42 (46,7%) en el Grupo de Tratamiento. Hubo 37 mujeres (41,1%) y 53 hombres (58,9%). Había 18 pacientes fumadores, de los cuales ocho fumaban más de 20 cigarrillos al día, tres entre 10 y 20 cigarrillos al día, y siete menos de 10 cigarrillos al día. Todos los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2, la media de años de evolución de la DM fue de 10 años (RIC 8). Del total de pacientes 41(45,6%) eran tratados con antidiabéticos orales, 13 (14,4%) con insulina, y 36 (40%) con ambos (Figura 5.1, Tabla 5.1).

Figura 5.1. Distribución de Sexo; Tratamiento de la DM; Fumador; N° de cigarrillos.



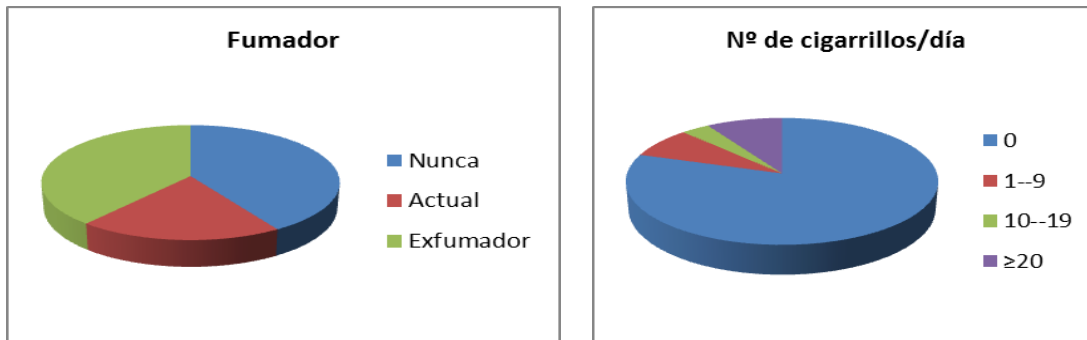


Tabla 5.1. Descripción de la población a estudio (n=90).

Datos generales		n (%)
Grupo	GC	48 (53,3)
	GT	42 (46,7)
Sexo	Mujer	37 (41,1)
	Varón	53 (58,9)
Edad; Media (DE)		61,57 (10,48)
Altura; Media (DE)		1,65 (0,09)
Peso; Media (DE)		79,93 (13,70)
IMC; Media (DE)		29,23 (4,15)
Número de cigarrillos	0	72 (80,0)
	1-9	7 (7,7)
	10-19	3 (3,3)
	≥20	8 (8,9%)
Fumador	Nunca	37 (41,1)
	Actual	18 (20)
	Exfumador	35 (38,9)
Evolución DM, Mediana (RIC)		10(8)
Tratamiento DM	Antidiabéticos orales	41(45,6)
	Insulina	13 (14.4)
	Ambos	36 (40)

* RIC: Rango intercuartílico; n (%): frecuencia (porcentaje); *DE: Desviación Estándar

Por lo que se refiere al cuidado bucodental un 10% de los pacientes refirió no cepillarse nunca los dientes, un 41'1% hacerlo una vez al día, un 33'3% dos veces al día y solo un 15'6% hacerlo tres veces o más al día. Un 63'3% refirió no usar nunca colutorio, un 26'7% una vez al día, y un 10% más de una vez al día. Un 85'6% no usaban el hilo dental y solo el 14'4% sí lo hacían (Figura 5.2, Tabla 5.2).

Figura 5.2. Distribución de Frecuencia de cepillado dental; Frecuencia de colutorio; Frecuencia de hilo y Presencia de Parafunciones (bruxismo) en la población a estudio.

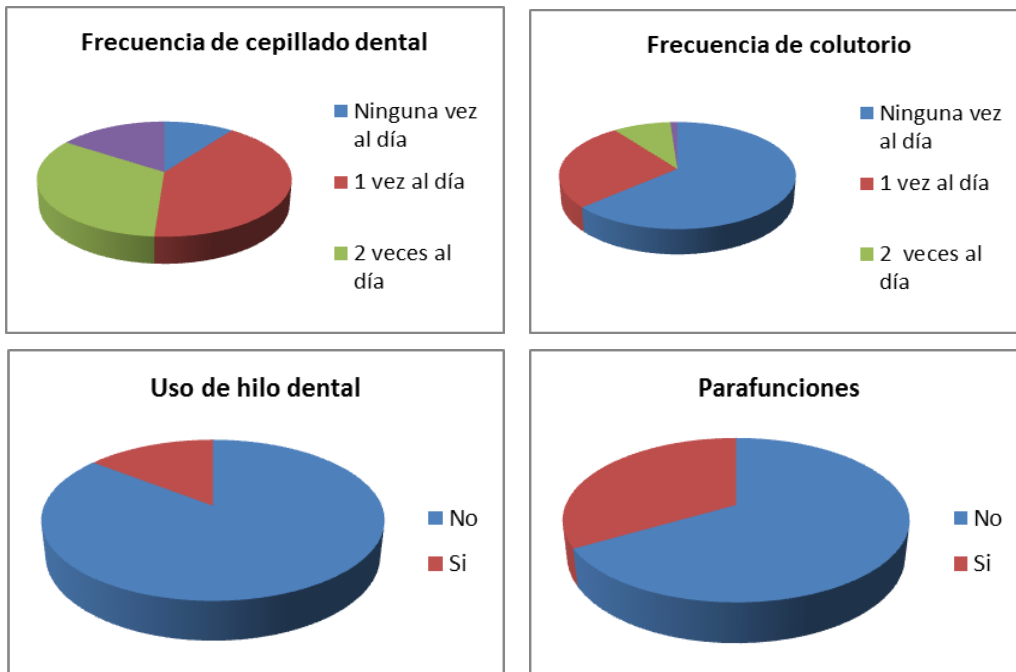


Tabla 5.2. Descripción de la población a estudio (n=90).

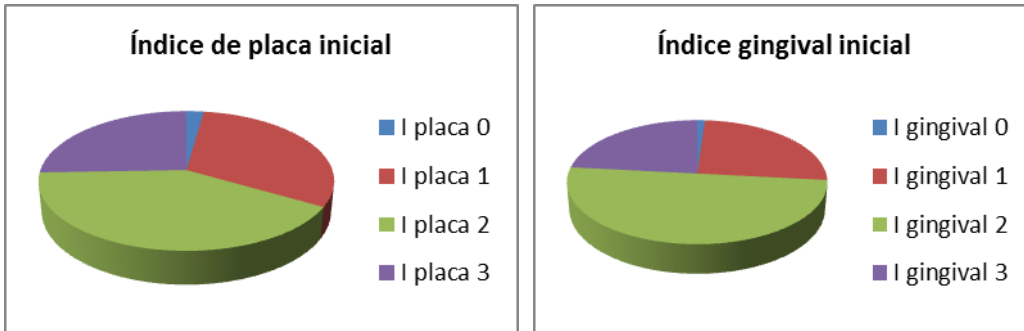
Datos odontológicos		n (%)
Frecuencia Cepillado dental	0	9 (10)
	1	37 (41,1)
	2	30 (33,3)
	3	14 (15,6)
Frecuencia Colutorio	0	57 (63,3)
	1	24 (26,7)
	2	8 (8,9)
	3	1 (1,1)
Frecuencia hilo	0	77 (85,6)
	1	13 (14,4)
Parafunciones (Bruxismo)	0	60 (66,7)
	1	30 (33,3)

* n (%): frecuencia (porcentaje)

5.1.2 Datos periodontales

5.1.2.1 Iniciales

La media de Profundidad de Sondaje fue de 3'2mm (DE \pm 0'8). Por lo que refiere a los Índices de Placa y Gingival 66'7% y 73'3% de los pacientes tenían valores mayores a 1 respectivamente. El 25,6% de los pacientes tenían un Índice de Placa de 3; el 41'1% de 2; el 31'1% de 1 y el 2'2% de 0. El 23'3% de los pacientes tenían un índice Gingival de 3; el 50% de 2; el 25'6% de 1 y solo el 1'1% de 0 (Figura 5.3, Tabla 5.3).

Figura 5.3. Distribución de índice de Placa e índice Gingival iniciales en la población a estudio.**Tabla 5.3.** Descripción inicial de valores periodontales en la población a estudio (n=90).

Valores periodontales iniciales		n (%)
I placa	0	2 (2,2)
	1	28 (31,1)
	2	37 (41,1)
	3	23 (25,6)
I gingival	0	1 (1,1)
	1	23 (25,6)
	2	45 (50)
	3	21 (23,3)
Profundidad sondaje (mm), Media (DE)		3,2 (0,8)

* DE: Desviación estándar; n (%): frecuencia (porcentaje)

5.1.2.2 A los tres meses

A los 3 meses la mediana de profundidad de sondaje pasó a ser de 2,6mm (RIC 0,85)

Los Índices de Placa y Gingival mejoraron, hubo una disminución del porcentaje de pacientes con

valores elevados (2-3) y un aumento del porcentaje de valores más bajos (0-1) (Figura 5.4, Tabla 5.4).

Figura 5.4. Distribución de índice de Placa e índice Gingival a los 3 meses en la población a estudio.

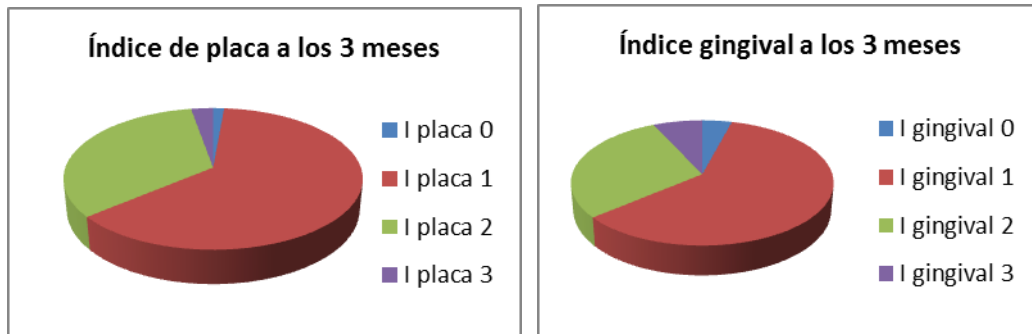


Tabla 5.4. Descripción a los 3 meses de valores periodontales en la población a estudio (n=72).

Valores periodontales a los 3 meses		n (%)
I placa	0	1 (1,1)
	1	45 (50)
	2	24 (26,7)
	3	2 (2,2)
I gingival	0	3 (3,3)
	1	43 (47,8)
	2	21 (23,3)
	3	5 (5,6)
Profundidad sondaje (mm) Mediana (DE)		2,6 (0,8)

* RIC: Rango intercuartílico; n(%): frecuencia (porcentaje)

5.1.2.3 A los seis meses

A los 6 meses la mediana de profundidad de sondaje pasó a ser de 2,7 (RIC 0,69)

Los Índices de Placa y Gingival mejoraron, hubo un aumento del porcentaje de pacientes con valores elevados (2-3) y un aumento de los valores más bajos (0-1). (Figura 5.5, Tabla 5.5, Figura 5.6).

Figura 5.5. Distribución de índice de Placa e índice Gingival a los 6 meses en la población a estudio.

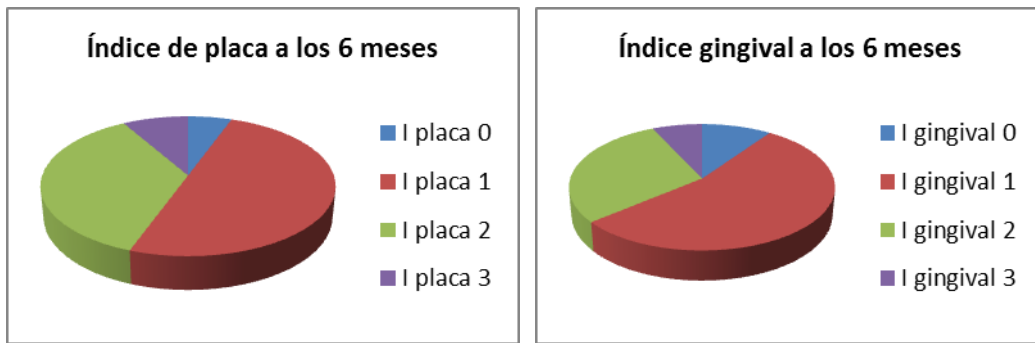


Tabla 5.5. Descripción a los 6 meses de valores periodontales en la población a estudio (n=72).

Valores periodontales a los 6 meses		n (%)
I placa	0	4 (4,4)
	1	36 (40)
	2	26 (28,9)
	3	6 (6,7)
I gingival	0	7 (7,8)
	1	39 (43,3)
	2	21 (23,3)
	3	5 (5,6)
Profundidad sondaje (mm), Media (DE)		2,7 (0,7)

* DE: Desviación estándar; n(%): frecuencia (porcentaje)

Figura 5.6. Evolución de Profundidad de Sondaje (Media, mm).

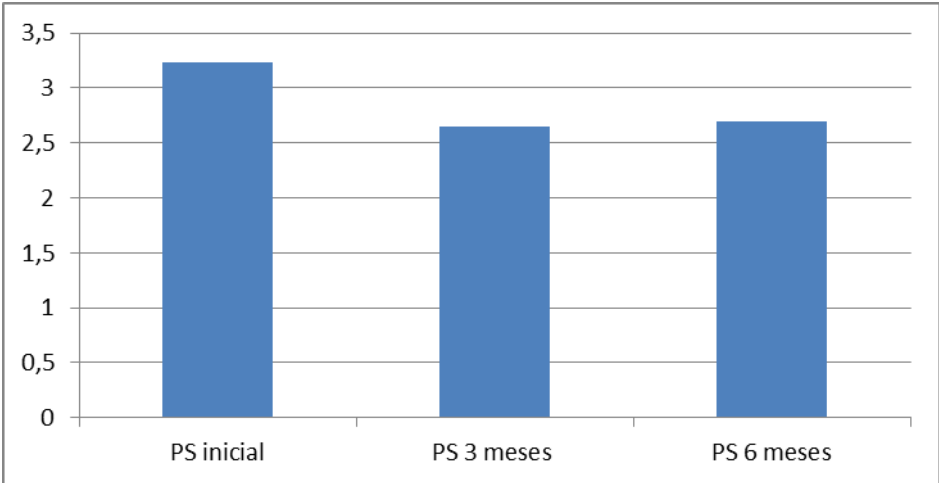
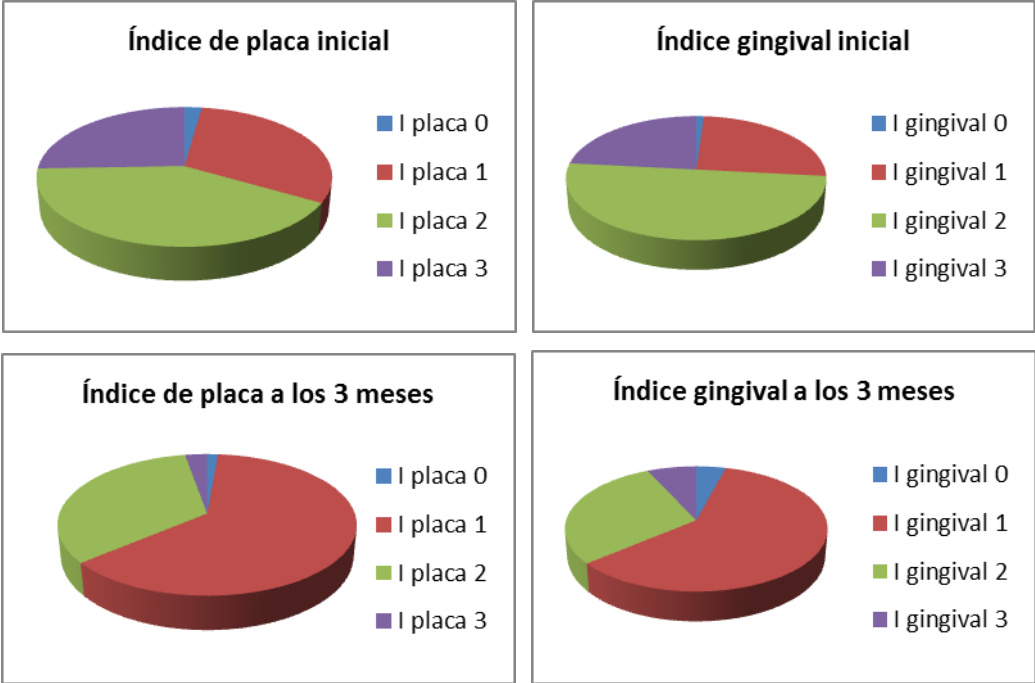
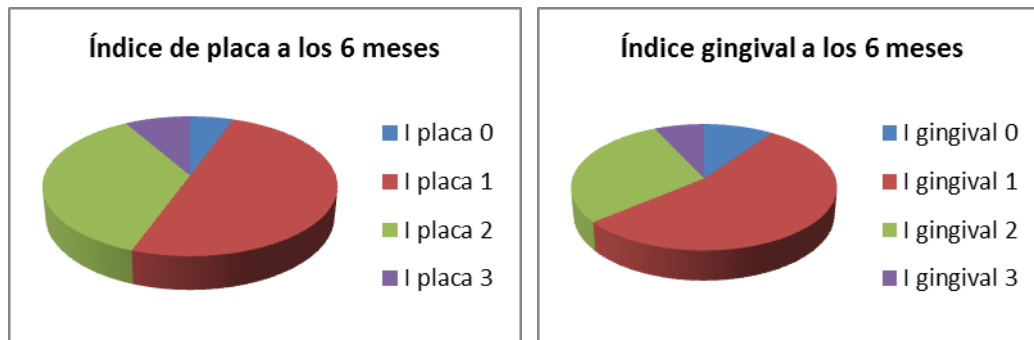


Figura 5.7. Evolución de índice de Placa e índice Gingival en la población a estudio.





5.1.3 Datos metabólicos

5.1.3.1 Iniciales

Los pacientes presentaban una media de HbA1c inicial de 7,7 (DE±1,13; Mínima: 5; Máxima:10,70), una glucemia inicial de 159,89mg/dl (DE±46,26; Mínima:50mg/dl; Máxima:309mg/dl), y una mediana de la glucemia al momento de la visita de 171,00mg/dl (RIC 77,75; Percentil 25:137mg/dl; Percentil 75: 214mg/dl). La media de HbA1c de 6 meses antes de la visita inicial fue de 7,77 (DE±1,13; Mínima:5,6; Máxima:10,10) (Tabla 5.6).

5.1.3.2 A los tres meses

La mediana de la glucemia al momento de la visita de los 3 meses fue de 164,50mg/dl (RIC 79,00; Percentil 25:140mg/dl; Percentil 75: 218mg/dl).

5.1.3.3 A los seis meses

La media de HbA1c a los 6 meses fue de 7,50 (RIC 2,13; Percentil 25:6,80; Percentil 75:8,90), la media de glucemia de 162,16 (DE±50,74; Mínima:11,6mg/dl; Máxima: 284mg/dl), y la media de la

glucemia al momento de la visita de 6 meses de 168,59 (DE±45,62; Mínima: 80mg/dl; Máxima: 279mg/dl) (Tabla 5.6, Figura 5.8 y 5.9)

Tabla 5.6. Descripción de datos metabólicos en la población a estudio.

Datos metabólicos		Media (DE)
HbA1c	-6 meses	7,77 (1,13)
	Inicial	7,77 (1,13)
	+6 meses Mediana(RIC)	7,50 (2,1)
Glucemia	Inicial	159,89 (46,26)
	+6 meses	162,16 (50,74)

* DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartílico; n(%): frecuencia (porcentaje)

Figura 5.8. Evolución de la Hemoglobina glicosilada (HbA1c) en la población a estudio. Antes de empezar el estudio (6 meses previos), al inicio del estudio (basal), y al final del estudio (6 meses post).

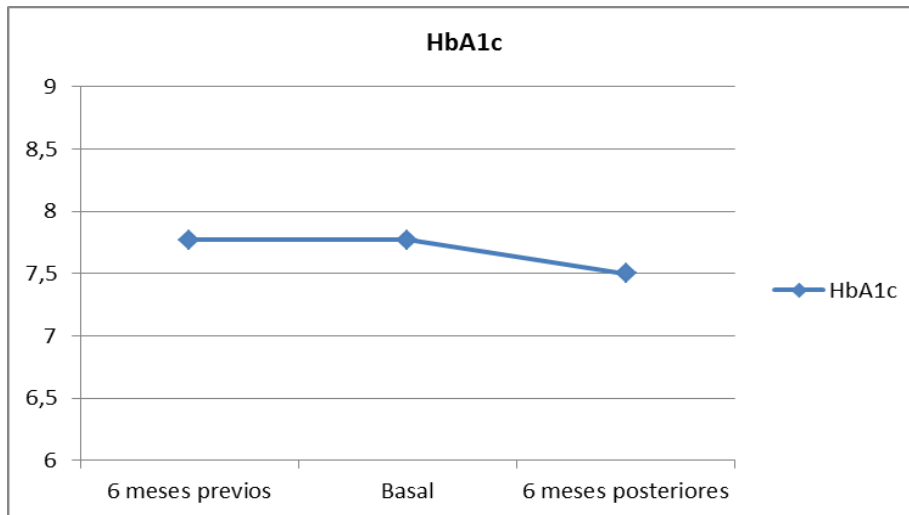
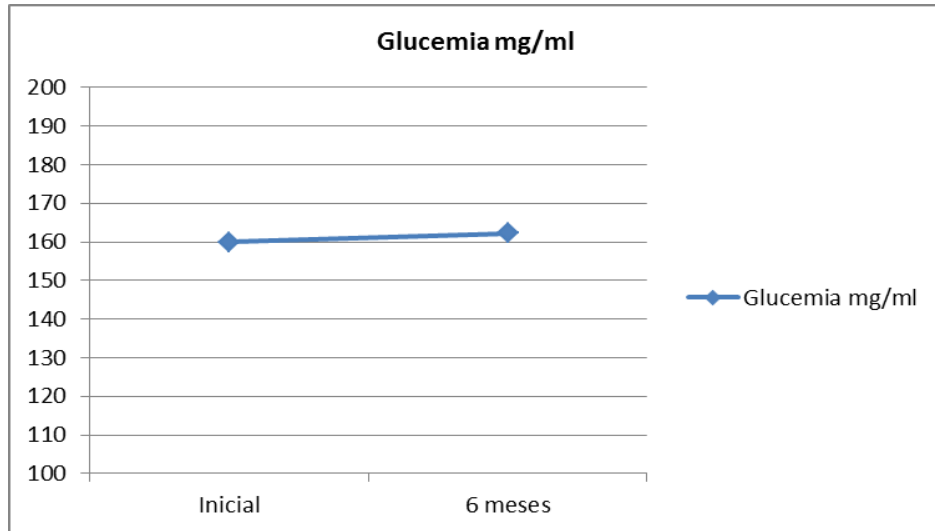


Figura 5.9. Evolución de la Glucemia en la población a estudio.



5. 2. Análisis bivariado

Se presentaran los resultados obtenidos para cada una de las variables.

5.2.1 Variables del individuo

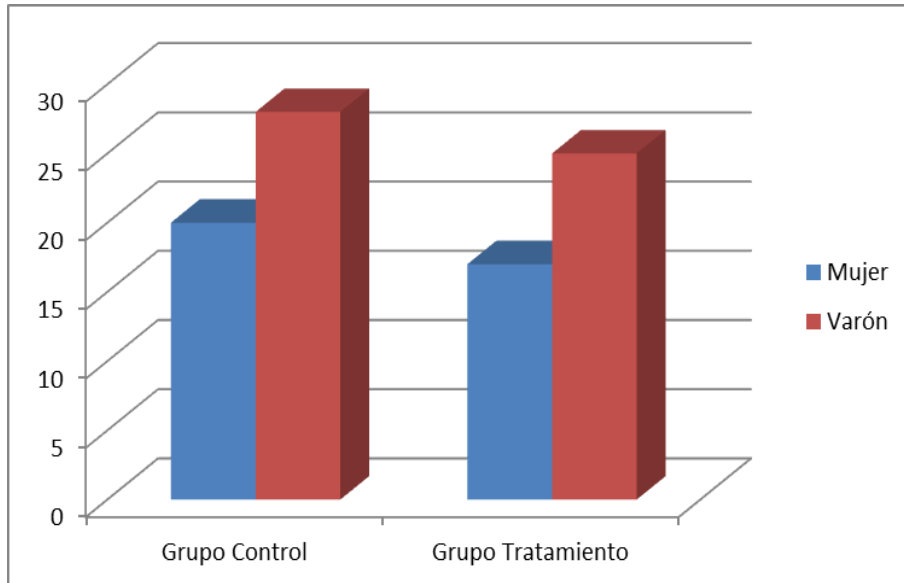
5.2.1.1 Sexo

Al comparar los pacientes del grupo control y los del grupo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable sexo (p-valor: 0,909) (Tabla 5.7 Figura 5.10).

Tabla 5.7. Distribución de Sexo por grupos.

	GC n (%)	GT n (%)
Mujeres	20 (41,7)	17 (40,5)
Varones	28 (58,3)	25 (59,5)

*n(%): frecuencia (porcentaje)

Figura 5.10. Distribución de Sexo por grupos.

5.2.1.2 Edad

Al comparar los pacientes del grupo control y los del grupo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable edad (p-valor: <0,798) (Tabla 5.8).

Tabla 5.8 Distribución de Edad por grupos.

	GC	GT
Edad; Media (DE)	62 (10)	61 (11)

*DE: Desviación Estándar

5.2.1.3 Altura

Al comparar los pacientes del grupo control y los del grupo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable altura (p-valor: 0,980) (Tabla 5.9).

Tabla 5.9. Distribución de Altura por grupos.

	GC	GT
Altura; Media (DE)	1,65 (0,08)	1,65 (0,10)

*DE: Desviación Estándar

5.2.1.4 Peso

Al comparar los pacientes del grupo control y los del grupo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable peso (p-valor: 0,700) (Tabla 5.10).

Tabla 5.10. Distribución de Peso por grupos.

	GC	GT
Peso; Media (DE)	80 (15)	79 (13)

*DE: Desviación Estándar

5.2.1.5 Índice de masa corporal

Al comparar los pacientes del grupo control y los del grupo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable IMC (p-valor: 0,691) (Tabla 5.11).

Tabla 5.11. Distribución de IMC por grupos.

	GC	GT
IMC; Media (DE)	29,39 (4,38)	29,04 (3,91)

*DE: Desviación Estándar

5. 2.1.6 Años de evolución de la DM

Al comparar los pacientes del grupo control y los del grupo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable años de evolución de DM (p-valor: 0,068) (Tabla 5.12).

Tabla 5.12. Distribución de Evolución DM por grupos.

	GC	GT
Evolución DM; Mediana (RIC)	11 (12)	10 (10)

*RIC: Rango intercuartílico

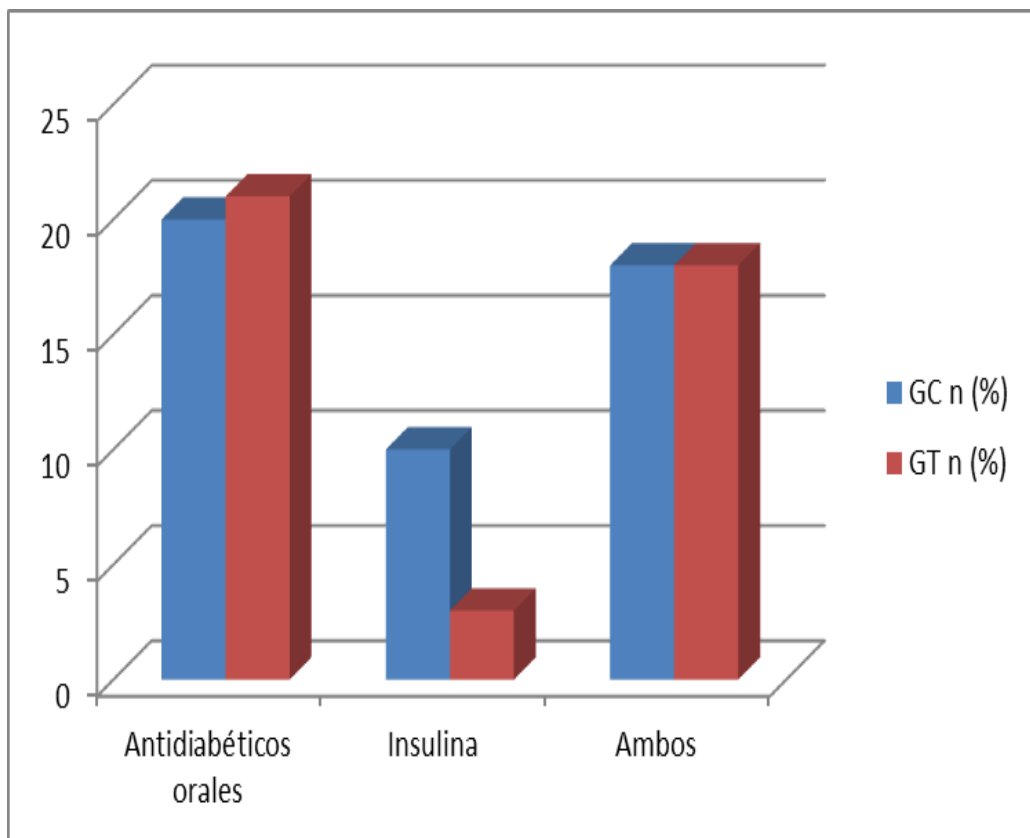
5. 2.1.7 Tratamiento de la DM

Al comparar los pacientes del grupo control y los del grupo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable Tratamiento de la DM (p-valor: 0,182) (Tabla 5.13, Figura 5.11).

Tabla 5.13. Distribución de Tratamiento de la DM por grupos.

Tratamiento	GC n (%)	GT n (%)
Antidiabéticos orales	20 (41,7)	21 (50)
Insulina	10 (20,8)	3 (7,1)
Ambos	18 (37,5)	18 (42,9)

*n(%): frecuencia (porcentaje)

Figura 5.11. Distribución de Tratamiento de la DM por grupos.

5.2.1.8 Fumador

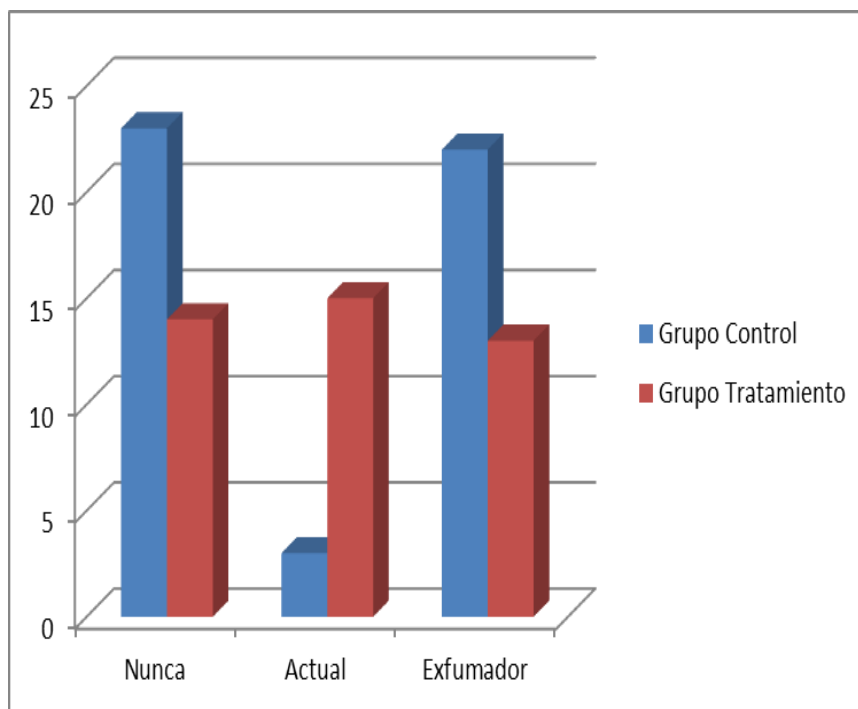
Al comparar los pacientes del grupo control y los del grupo de tratamiento, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable fumador (p -valor: 0,002)) (Tabla 5.14, Figura 5.12).

Tabla 5.14. Distribución de Fumadores por grupos.

	GC n (%)	GT n (%)
Nunca	23 (47,9)	14 (33,3)
Actual	3 (6,3)	15 (35,7)
Exfumador	22 (45,8)	13 (31%)

*n(%): frecuencia (porcentaje)

Figura 5.12. Distribución de Fumadores por grupos.



5.2.1.9 Número de cigarrillos por día

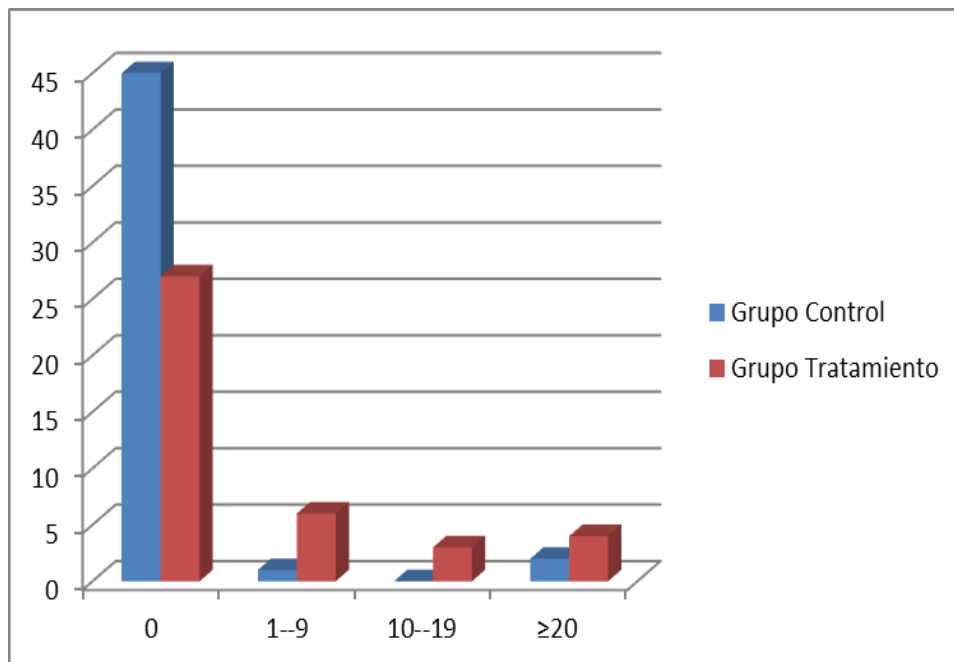
Al comparar los pacientes del grupo control y los del grupo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable Número de cigarrillos al día (p-valor: 0,02) (Tabla 5.15, Figura 5.14).

Tabla 5.15. Distribución de Nº de cigarrillos al día por grupos.

	GC n (%)	GT n (%)
0	45 (93,8)	27 (64,3)
1-9	1 (2,1)	6 (14,3)
10-19	0 (0)	3 (7,2)
≥20	2 (4,2)	4 (14,3)

*n(%): frecuencia (porcentaje)

Figura 5.13. Distribución de Nº de cigarrillos al día por grupos.



5.2.1.10 Frecuencia de cepillado dental

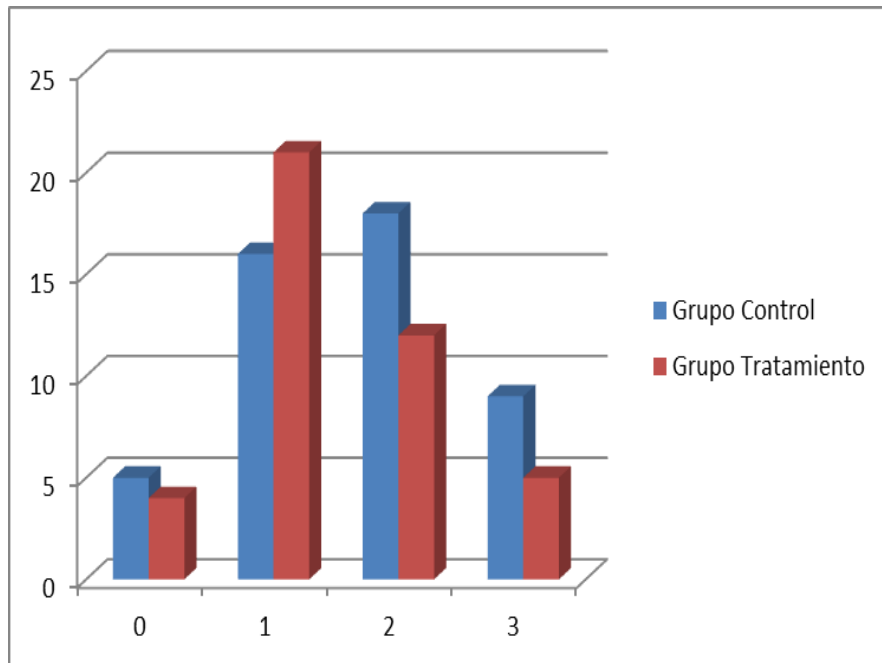
Al comparar los pacientes del grupo control y los del grupo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable Frecuencia del cepillado dental (Número de veces al día) (p-valor: 0,433) (Tabla 5.16, Figura 5.14).

Tabla 5.16. Distribución de Frecuencia de cepillado dental por grupos.

	GC n (%)	GT n (%)
0	5 (10,4)	4 (9,5)
1	16 (33,3)	21 (50)
2	18 (37,5)	12 (28,6)
3	9 (18,8)	5 (11,9)

*n(%): frecuencia (porcentaje)

Figura 5.14. Distribución de Frecuencia de cepillado por grupos.



5.2.1.11 Frecuencia de colutorio

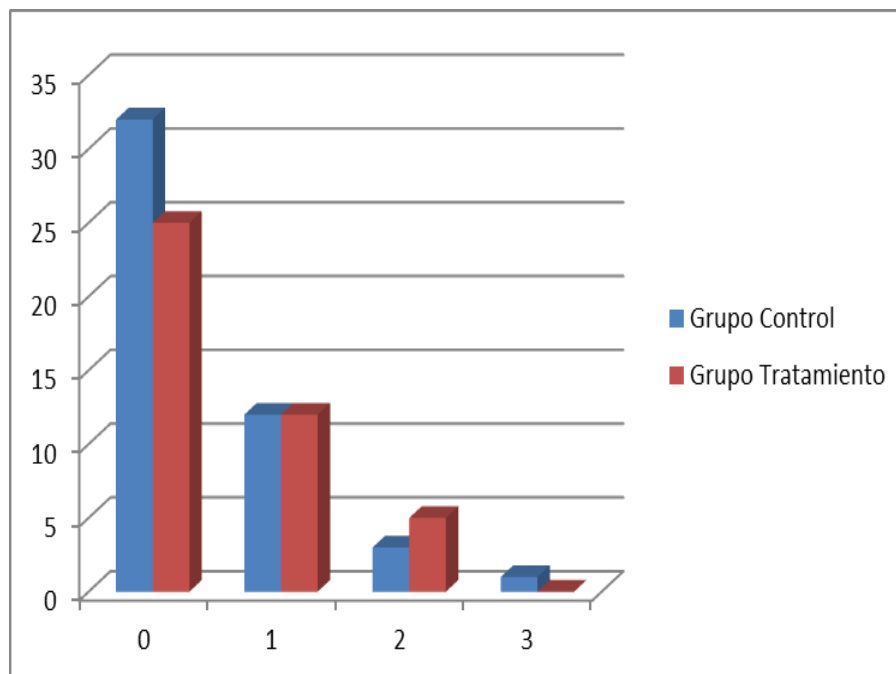
Al comparar los pacientes del grupo control y los del grupo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable Frecuencia de colutorio (Número de veces al día) (p-valor: 0,579) (Tabla 5.17, Figura 5.15).

Tabla 5.17. Distribución de Frecuencia de colutorio por grupos.

	GC n (%)	GT n (%)
0	32 (66,7)	25 (59,5)
1	12 (25)	12 (28,6)
2	3 (6,3)	5 (11,9)
3	1 (2,1)	0 (0)

*n(%): frecuencia (porcentaje)

Figura 5.15. Distribución de Frecuencia de colutorio por grupos.



5.2.1.12 Uso de hilo dental

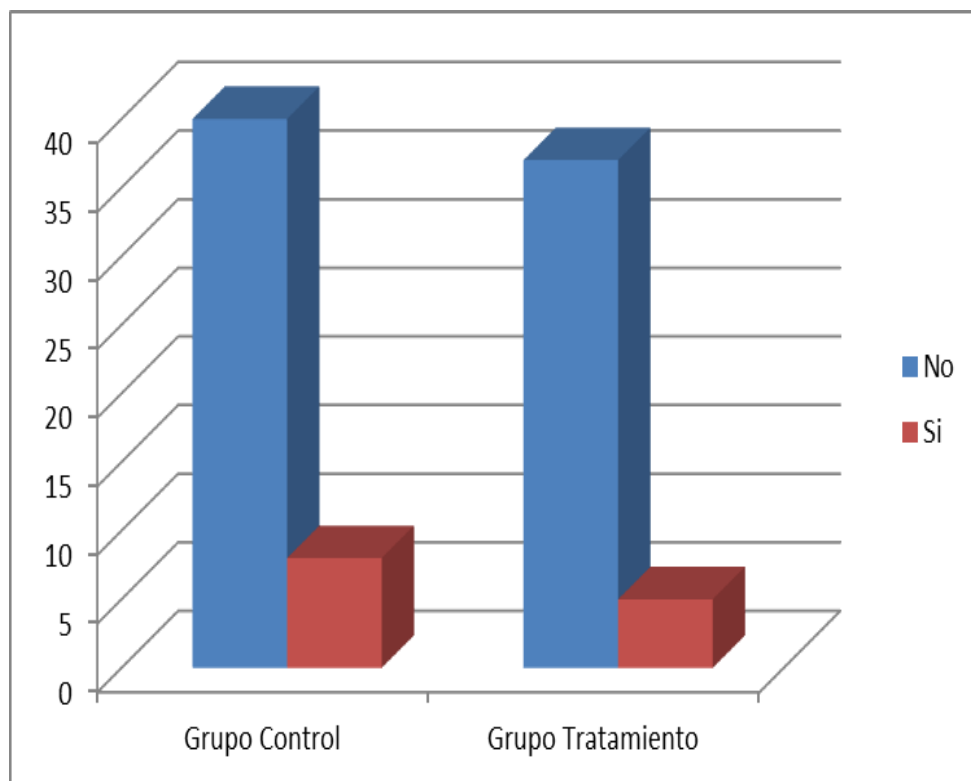
Al comparar los pacientes del grupo control y los del grupo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable Uso de hilo dental (p-valor: 0,521) (Tabla 5.18, Figura 5.16).

Tabla 5.18. Distribución de Uso de hilo por grupos.

	GC n (%)	GT n (%)
No	40 (83,3)	37 (88,1)
Si	8 (16,7)	5 (11,9)

*n(%): frecuencia (porcentaje)

Figura 5.16. Distribución de Frecuencia de colutorio por grupos.



5. 2.1.13 Parafunciones

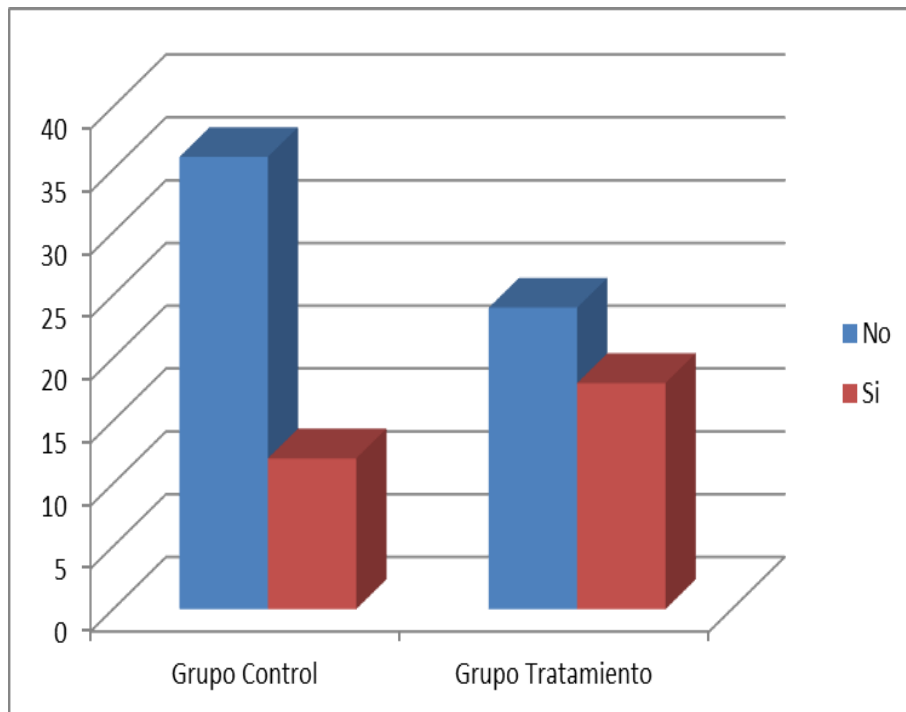
Al comparar los pacientes del grupo control y los del grupo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable Parafunciones (p-valor: 0,073) (Tabla 5.19, Figura 5.17).

Tabla 5.19. Distribución de Parafunciones por grupos.

	GC n (%)	GT n (%)
No	36 (75)	24 (57,1)
Si	12 (25)	18 (42,9)

*n(%): frecuencia (porcentaje)

Figura 5.17. Distribución de Parafunciones por grupos.



5. 2.1.14 Cambio del tratamiento diabético a los 3 meses

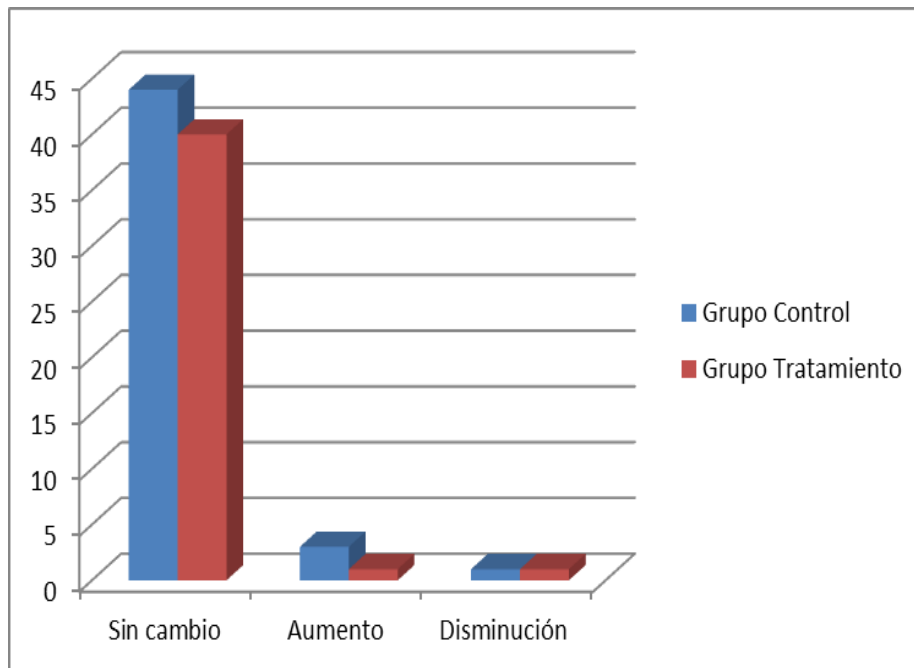
Con el fin de minimizar el riesgo de sesgo del estudio se han controlado los cambios de tratamiento diabético de los pacientes durante el estudio. Al comparar los pacientes del grupo control y los del grupo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable Cambio de Tratamiento (p-valor: 0,672) (Tabla 5.20, Figura 5.18).

Tabla 5.20. Distribución de Cambio de tratamiento a los 3 meses por grupos.

3 Meses	GC n (%)	GT n (%)
VVVSin cambio	44 (91,7)	40(95,2)
Aumento	3 (6,3)	1 (2,4)
Disminución	1 (2,1)	1 (2,4)

*n(%): frecuencia (porcentaje)

Figura 5.18. Distribución de Cambio de tratamiento a los 3 meses por grupos.



5.2.1.15 Cambio del tratamiento diabético a los 6 meses

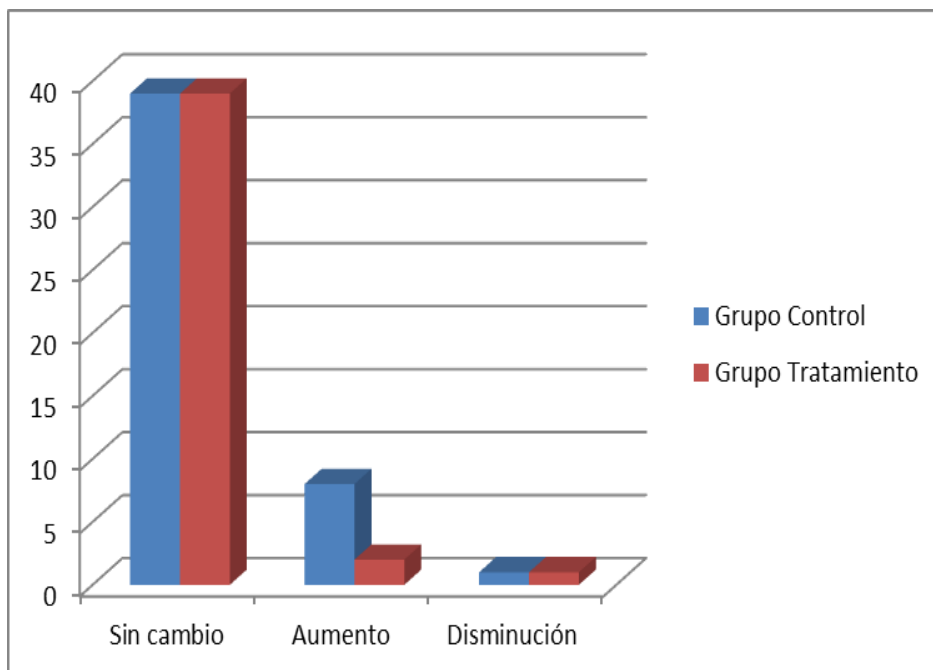
Con el fin de minimizar el riesgo de sesgo del estudio se han controlado los cambios de tratamiento diabético de los pacientes durante el estudio. Al comparar los pacientes del grupo control y los del grupo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable Cambio de Tratamiento a los 6 meses (p-valor: 0,200) (Tabla 5.21, Figura 5.19).

Tabla 5.21. Distribución de Cambio de tratamiento a los 6 meses por grupos.

6 Meses	GC n (%)	GT n (%)
Sin cambio	39 (81,3)	39 (92,9)
Aumento	8 (16,7)	2 (4,8)
Disminución	1 (2,1)	1 (2,4)

*n(%): frecuencia (porcentaje)

Figura 5.19. Distribución de Cambio de tratamiento a los 6 meses por grupos.



5. 2.1.16 Cambio de hábitos a los 3 meses

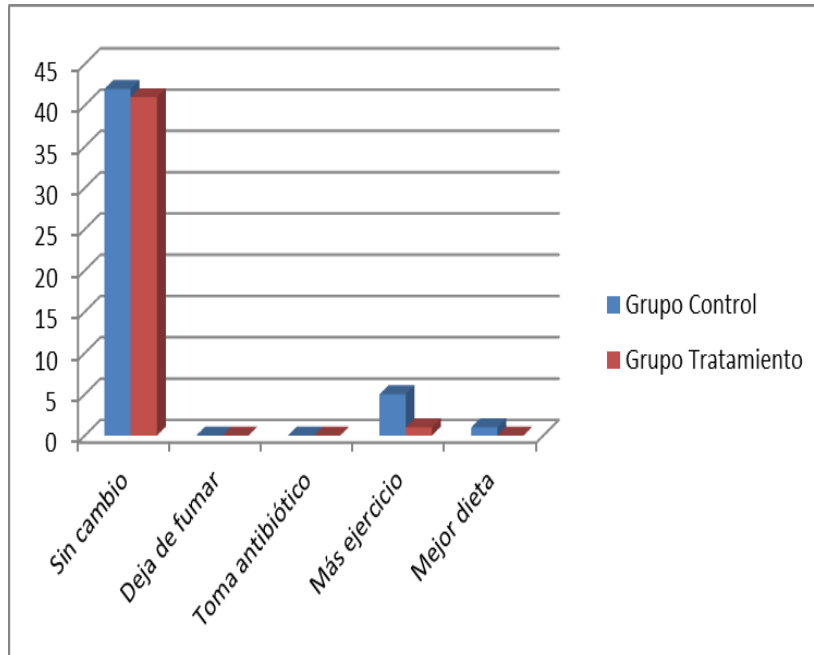
Con el fin de minimizar el riesgo de sesgo del estudio se han controlado los cambios de hábitos (dieta, ejercicio) de los pacientes durante el estudio. Al comparar los pacientes del grupo control y los del grupo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable Cambio de hábitos a los 3 meses (p-valor: 0,193) (Tabla 5.22, Figura 5.20).

Tabla 5.22. Distribución de Cambio de hábitos a los 3 meses por grupos.

3 Meses	GC n (%)	GT n (%)
Sin cambio	42 (87,5)	41 (97,6)
Deja de fumar	0 (0)	0 (0)
Toma antibiótico	0 (0)	0 (0)
Más ejercicio	5 (10,4)	1 (2,4)
Mejor dieta	1 (2,1)	0 (0)

*n(%): frecuencia (porcentaje)

Figura 5.20. Distribución de Cambio de hábitos a los 3 meses por grupos.



5. 2.1.17 Cambio de hábitos a los 6 meses

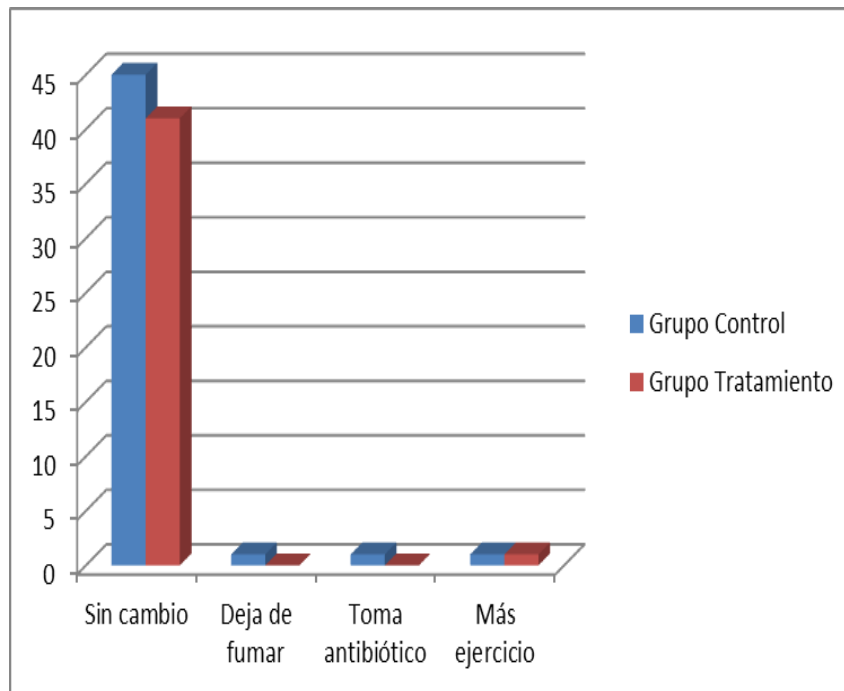
Con el fin de minimizar el riesgo de sesgo del estudio se han controlado los cambios de hábitos (dieta, ejercicio) de los pacientes durante el estudio. Al comparar los pacientes del grupo control y los del grupo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable Cambio de hábitos a los 6 meses (p-valor: 0,614) (Tabla 5.23, Figura 5.21).

Tabla 5.23. Distribución de Cambio de hábitos a los 6 meses por grupos.

6 Meses	GC n (%)	GT n (%)
Sin cambio	45 (93,8)	41 (97,6)
Deja de fumar	1 (2,1)	0 (0)
Toma antibiótico	1 (2,1)	0 (0)
Más ejercicio	1 (2,1)	1 (2,4)

*n(%): frecuencia (porcentaje)

Figura 5.21. Distribución de Cambio de hábitos a los 6 meses por grupos.



5. 2.1.18 Cambio de peso a los 3 meses

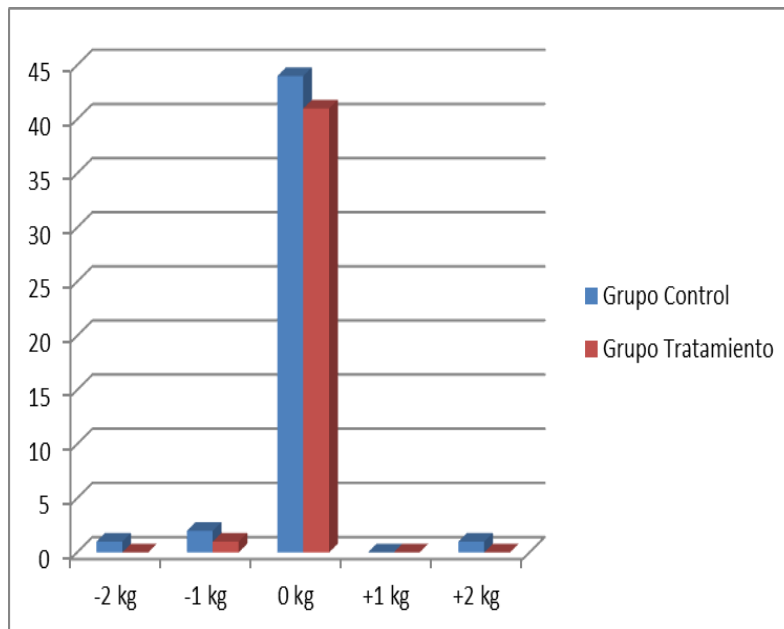
Con el fin de minimizar el riesgo de sesgo del estudio se han controlado los cambios de peso de los pacientes durante el estudio. Al comparar los pacientes del grupo control y los del grupo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable Cambio de peso a los 3 meses (p-valor: 0,562) (Tabla 5.24, Figura 5.22).

Tabla 5.24. Distribución de Cambio de peso a los 3 meses por grupos.

3 Meses	GC n (%)	GT n (%)
-2 kg	1 (2,1)	0 (0)
-1 kg	2 (4,2)	1 (2,4)
0 kg	44 (91,7)	41 (97,6)
+1 kg	0 (0)	0 (0)
+2 kg	1 (2,1)	0 (0)

*n(%): frecuencia (porcentaje)

Figura 5.22. Distribución de Cambio de peso a los 3 meses por grupos.



5. 2.1.19 Cambio de peso a los 6 meses

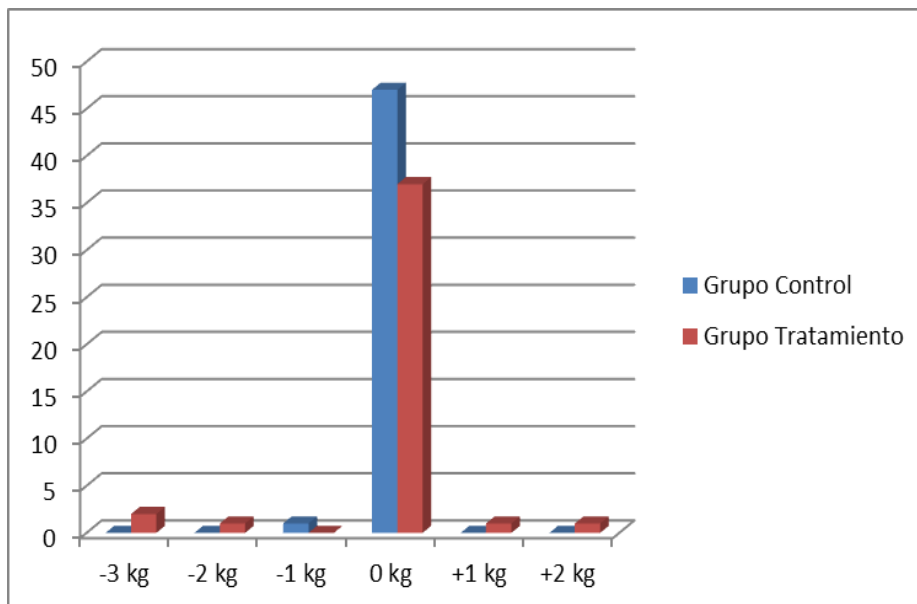
Con el fin de minimizar el riesgo de sesgo del estudio se han controlado los cambios de peso de los pacientes durante el estudio. Al comparar los pacientes del grupo control y los del grupo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable Cambio de peso a los 6 meses (p-valor: 0,438) (Tabla 5.25, Figura 5.23).

Tabla 5.25. Distribución de Cambio de peso a los 6 meses por grupos.

6 Meses	GC n (%)	GT n (%)
-3 kg	0 (0)	2 (4,8)
-2 kg	0 (0)	1 (2,4)
-1 kg	1 (2,1)	0 (0)
0 kg	47 (97,9)	37 (88,1)
+1 kg	0 (0)	1
+2 kg	0 (0)	1

*n(%): frecuencia (porcentaje)

Figura 5.23. Distribución de Cambio de peso a los 6 meses por grupos.



A continuación presentamos un resumen de lo expuesto anteriormente y seguidamente las Tablas 5.26 y 5.27 con los datos correspondientes:

La mayoría de las variables generales fueron similares entre el GC y el GT, lo que indica que la población a estudio era homogénea. La mayoría de los pacientes utiliza medicamentos hipoglucemiantes orales para su tratamiento de la diabetes, con una proporción similar de participantes en la intervención y CG que utiliza insulina. En el transcurso del estudio, se documentaron los cambios de tratamiento, de hábito y de dieta de los participantes, y no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos a lo largo del estudio. No hubo diferencias significativas (p -valor $>0,05$) entre los grupos en las siguientes *variables cualitativas*: Sexo, frecuencia de cepillado dental, frecuencia de colutorio dental, frecuencia de uso de hilo dental, parafunciones, tratamiento recibido para la DM, cambio de tratamiento de la DM a los 3 y a los 6 meses, cambio de hábitos y cambio de peso (Tabla 6). Por lo que se refiere a las *variables cuantitativas* no se encontraron diferencias significativas (p -valor $>0,05$) entre los dos grupos en: Edad, Altura, Peso, IMC, años de evolución de DM (Tabla 5. 27). Solo hubo una variable general con valores distintos entre los dos grupos; la variable Fumador, ya que en el GT había 15 pacientes fumadores (35,7%) y en el GC, solo había 3 (6,25%).

Tabla 5.26. Análisis bivariado de las variables cualitativas según grupos de tratamiento: GC vs GT.

Variables cualitativas		Grupo		
		GC	GT	p-valor
		n (%)	n (%)	
Sexo	M	20 (41,7)	17 (40,5)	0,909
	V	28 (58,3)	25 (59,5)	
Número de cigarrillos	0	45 (93,8)	27 (64,3)	0,020*
	1-9	1 (2,1)	6 (14,3)	
	10-19	0 (0)	3 (7,2)	

	≥20	2 (4,2)	4 (14,3)	
Fumador	Nunca	23 (47,9)	14 (33,3)	0,002*
	Actual	3 (6,3)	15 (35,7)	
	Exfumador	22 (45,8)	13 (31%)	
Frecuencia Cepillado dental (día)	0	5 (10,4)	4 (9,5)	0,433
	1	16 (33,3)	21 (50)	
	2	18 (37,5)	12 (28,6)	
	3	9 (18,8)	5 (11,9)	
Frecuencia Colutorio	0	32 (66,7)	25 (59,5)	0,579
	1	12 (25)	12 (28,6)	
	2	3 (6,3)	5 (11,9)	
	3	1 (2,1)	0 (0)	
Frecuencia hilo	0	40 (83,3)	37 (88,1)	0,521
	1/día	8 (16,7)	5 (11,9)	
	+1/día	0 (0)	0 (0)	
Parafunciones (bruxismo)	0	36 (75)	24 (57,1)	0,073
	1	12 (25)	18 (42,9)	
Tratamiento	Antidiabéticos orales	20 (41,7)	21 (50)	0,182
	Insulina	10 (20,8)	3 (7,1)	
	Ambos	18 (37,5)	18 (42,9)	
Cambio tratamiento +3	Sin cambio	44 (91,7)	40(95,2)	0,672
	Aumento	3 (6,3)	1 (2,4)	
	Disminución	1 (2,1)	1 (2,4)	
Cambio de hábitos +3	Sin cambio	42 (87,5)	41 (97,6)	0,193
	Deja de fumar	0 (0)	0 (0)	
	Toma antibiótico	0 (0)	0 (0)	
	Más ejercicio	5 (10,4)	1 (2,4)	

	Mejor dieta	1 (2,1)	0 (0)	
Cambio de peso +3	-2	1 (2,1)	0 (0)	0,562
	-1	2 (4,2)	1 (2,4)	
	0	44 (91,7)	41 (97,6)	
	2	1 (2,1)	0 (0)	
Cambio Tratamiento +6	Sin cambio	39 (81,3)	39 (92,9)	0,200
	Aumento	8 (16,7)	2 (4,8)	
	Disminución	1 (2,1)	1 (2,4)	
Cambio de hábitos +6	Sin cambio	45 (93,8)	41 (97,6)	0,614
	Deja de fumar	1 (2,1)	0 (0)	
	Toma antibiótico	1 (2,1)	0 (0)	
	Más ejercicio	1 (2,1)	1 (2,4)	
Cambio de peso +6 (kg)	-3	0 (0)	2 (4,8)	0,438
	-2	0 (0)	1 (2,4)	
	-1	1 (2,1)	0 (0)	
	0	47 (97,9)	37 (88,1)	
	1	0 (0)	1	
	2	0 (0)	1	

*P valor <0'05 estadísticamente significativo. Diferencia significativa entre los dos grupos: GC y GT. DE: Desviación Estándar; RIC: Rango intercuartílico; n(%): frecuencia (porcentaje)

Tabla 5.27. Análisis bivariado de las variables cuantitativas según grupos de tratamiento: GC versus GT.

Variables cuantitativas	Grupo		
	GC	GT	p-valor
	n (%)	n (%)	
Edad; Media (DE)	62 (10)	61 (11)	0,798
Altura; Media (DE)	1,65 (0,08)	1,65 (0,10)	0,980
Peso; Media (DE)	80 (15)	79 (13)	0,700
IMC; Media (DE)	29,39 (4,38)	29,04 (3,91)	0,691
Evolución DM; Mediana (RIC)	11 (12)	10 (10)	0,068
PS; Media (DE)	2,97 (73)	3,53 (0,73)	0,000*
HbA1c -6; Media (DE)	7,99 (1,17)	7,52 (1,05)	0,184
HbA1c 0; Media (DE)	7,76 (1,20)	7,68 (1,13)	0,881
Glucemia 0 mg/dl; Media (DE)	151,67 (41,90)	168,73 (49,54)	0,093
PS+3; Mediana (RIC)	2,80 (1,13)	2,58 (0,41)	0,074
PS+6; Mediana (RIC)	2,86 (0,8)	2,40 (0,5)	0,056
HbA1c+6; Media (DE)	7,76 (1,11)	7,20 (0,86)	0,018*
Glucemia +6; Media (DE)	177,95 (60,42)	146,94 (33,81)	0,022*
Diferència profunditat de sondatge 3 mesos versus basal; Media (DE)	-,01 (0,56)	-,93 (0,56)	0,000*
Diferència profunditat de sondatge 6 mesos versus basal; Media (DE)	-,11 (0,54)	-,99 (0,61)	0,024*
Diferència Hb glicosilada entre 6 mesos previo estudi versus basa; Mediana (RIC)	0,20 (0,60)	0,00 (1)	0,204
Diferencia Hb glicosilada de 6 meses versus basal; Media (DE)	-0,00 (0,83)	-0,47 (0,90)	0,019*
Diferencia glucemia de 6 meses versus basal; Media (DE)	16,25 (54,73)	-18,71 (50,35)	0,019*

*P valor <0'05 estadísticamente significativo. Diferencia significativa entre los dos grupos: GC y GT. DE: Desviación Estándar; RIC: Rango intercuartílico; n(%): frecuencia (porcentaje). PS: Profundidad sondaje en mm

5.2.2 Variables periodontales

Todos los parámetros periodontales (IP, IG, PS) mostraron una mejoría significativa a los 3 y a los 6 meses en el GT en comparación con el GC (Tablas 5.28, 5.29 y 5.30). A continuación se exponen los resultados periodontales detalladamente.

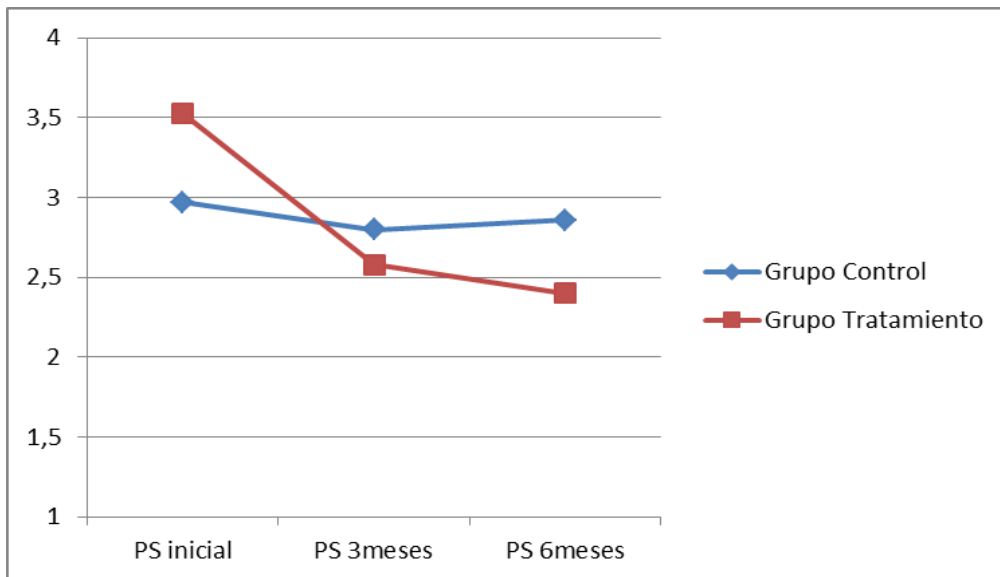
5.2.2.1 Profundidad de sondaje

- Inicialmente se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable Profundidad de sondaje inicial al comparar los pacientes del grupo control y los del grupo de tratamiento (p-valor: 0,000). La evolución de los valores periodontal fue estadísticamente diferente en los dos grupos (Tabla 5.28) .
- A los 3 meses la media de profundidad de sondaje del GT mejoró 0,93mm, fue una mejora significativa respecto el GC que se mantuvo estable, con una media de mejora de profundidad de sondaje de 0,01mm (p-valor: 0,00) (Tabla 5.28).
- A los 6 meses la mejora se mantuvo estable, la media de mejora de profundidad de sondaje fue de 0,99mm en el GT en comparación con 0,11mm en el GC (p-valor: 0,024) (Tabla 5.28, Figura 5.24).

Tabla 5.28. Evolución de Profundidad de sondaje por grupos.

Profundidad de sondaje	GC	GT	p-valor
Inicial; Media (DE)	2,97 (73)	3,53 (0,73)	0,000*
3 meses; Mediana(RIC)	2,80 (1,13)	2,58 (0,41)	0,074
6 meses; Mediana(RIC)	2,86 (0,8)	2,40 (0,5)	0,056
Δ PS 0-3; Media (DE)*	-,01 (0,56)	-,93 (0,56)	0,000* 0,000 ^T
Δ PS 0-6; Media (DE)*	-,11 (0,54)	-,99 (0,61)	0,024* 0,000 ^T

*P-valor <0'05 estadísticamente significativo. Diferencia significativa entre los dos grupos: GC y GT. ^T P-valor <0'05 estadísticamente significativo. Diferencia significativa en el mismo grupo pero en diferentes tiempos. DE: Desviación Estándar; RIC: Rango intercuartílico; n(%): frecuencia (porcentaje)

Figura 5.24. Evolución de Profundidad de sondaje a lo largo del estudio por grupos.

PS: Profundidad de sondaje

5.2.2.2 Índice de placa e Índice gingival

La variación de los Índices de placa y gingival a lo largo del estudio se ha hecho como variable dicotómica. Clasificamos los resultados según el porcentaje de pacientes que obtuvieron cada valor.

5.2.2.2.1 Valor 0

Inicialmente el GC y el GT tenían un porcentaje similar de pacientes con Índice Placa 0 (GC 4,2%, GT 0%); a los 3 meses hubo una tendencia a aumentar en el GT, y a los 6 meses hubo una diferencia significativa entre los dos grupos, siendo el GT el que tenía mayor porcentaje de pacientes con Índice 0 (9,5%) (Figura 5.25).

Inicialmente el GC y el GT tenían un porcentaje similar de pacientes con Índice Gingival 0 (GC 2,1% , GT 0%); a los 3 meses hubo una tendencia a aumentar en el GT, y a los 6 meses hubo una diferencia significativa entre los dos grupos, siendo el GT el que tenía mayor porcentaje de pacientes con Índice 0 (16,7%) (Figura 5.26).

Figura 5.25. Evolución de Índice de placa (valor 0) a lo largo del estudio por grupos.

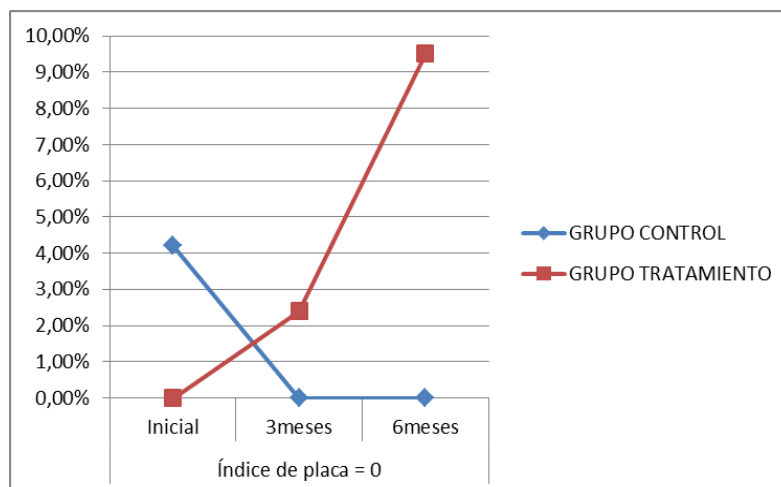
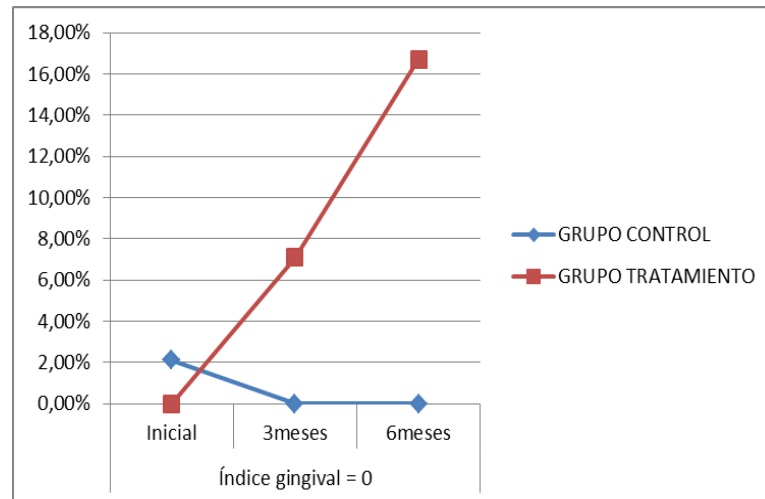


Figura 5.26. Evolución de Índice gingival (valor 0) a lo largo del estudio por grupos

5.2.2.2.2 Valor 1

Inicialmente había una diferencia en el IP valor 1 entre el GC y el GT (GC 47,9% , GT 11,9); a los 3 meses el porcentaje de valor 1 aumentó significativamente en el GT, siendo ahora similares en los dos grupos (GC 45,8% , GT 54,8%) y a los 6 meses siguió aumentando el porcentaje en el GT, siendo ahora incluso superior a los del GC. (GC 37,5% , GT 42,9%) (Figura 5.27).

Inicialmente había una diferencia en el IG valor 1 entre el GC y el GT (GC 43,8% , GT 4,8%); a los 3 meses los porcentaje de valor 1 aumentó significativamente en el GT, (GC 41,7% , GT 54,8%), y a los 6 meses no hubo una diferencia significativa entre los dos grupos. (GC 41,7% , GT 45,2%) (Figura 5.28).

Figura 5.27. Evolución de Índice de placa (valor 1) a lo largo del estudio por grupos.

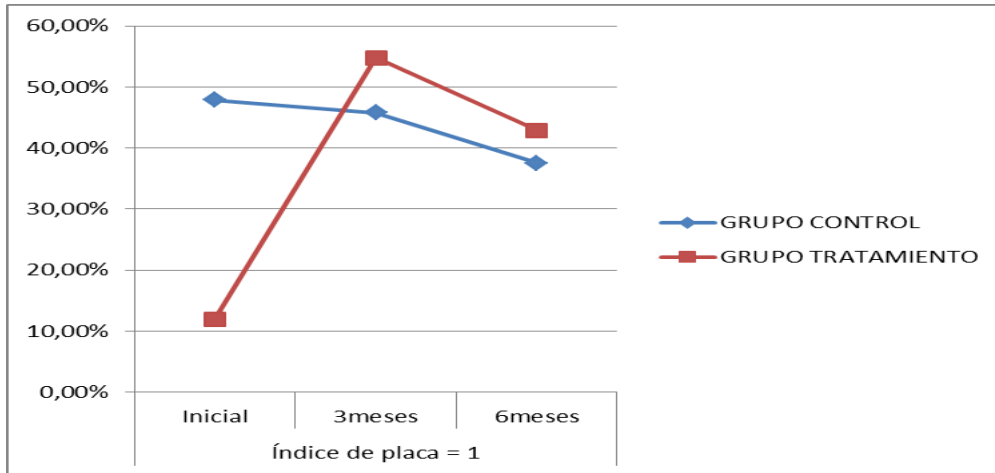
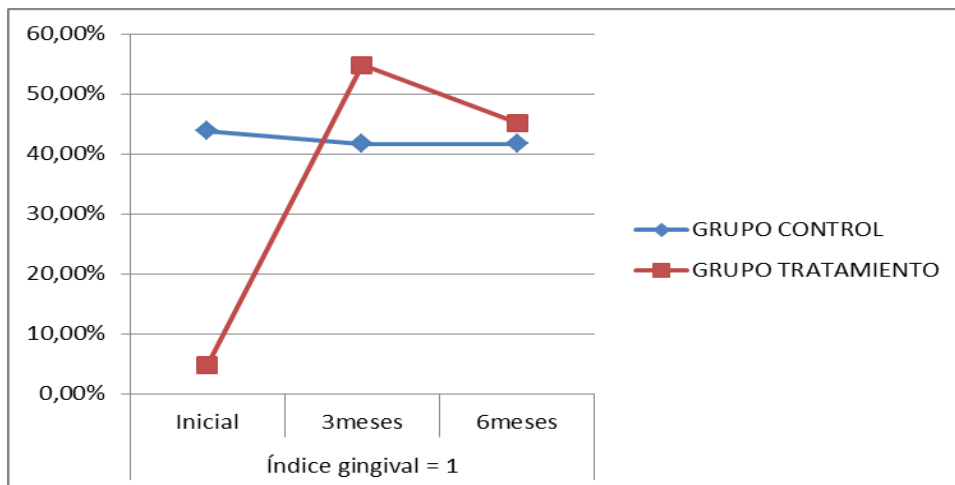


Figura 5.28. Evolución de Índice gingival (valor 1) a lo largo del estudio por grupos.



5.2.2.2.3 Valor2

Inicialmente había una diferencia en el IP valor 2 entre el GC y el GT (GC 31,3% , GT 52,4); a los

3 meses el porcentaje de valor 3 disminuyó significativamente en el GT, manteniéndose sin variación en el GC (GC 31,3% , GT 21,4%), a los 6 meses los resultados fueron similares a los 3 meses (GC 35,4% , GT 21,4%) (Figura 5.29).

Inicialmente el IG valor 2 era similar entre los dos grupos (GC 43,8% , GT 57,1%); a los 3 meses los porcentaje de valor 2 disminuyeron en los dos grupos, siendo mucho más significativo en el GT (GC 29,2% , GT 16,7%), y a los 6 meses la mejora del GT se hizo aún más clara (GC 31,3% , GT 14,3%) (Figura 5.30).

Figura 5.29. Evolución de Índice de placa (valor 2) a lo largo del estudio por grupos.

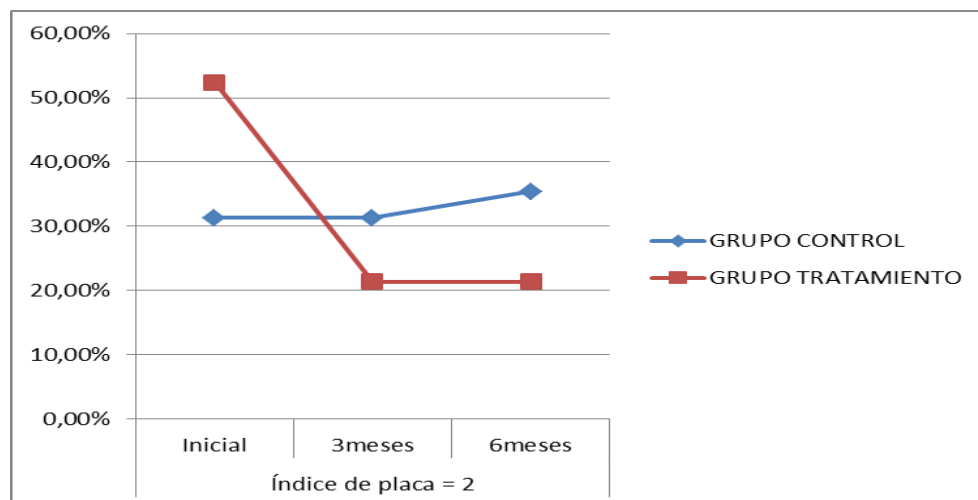
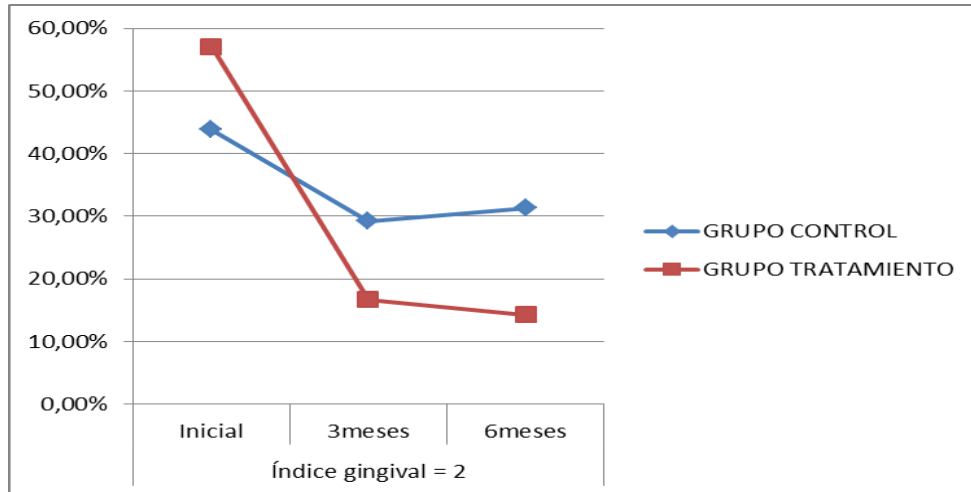


Figura 5.30. Evolución de Índice gingival (valor 2) a lo largo del estudio por grupos.

5.2.2.2.4 Valor 3

Inicialmente había una diferencia en el IP valor 3 entre el GC y el GT (GC 16,7% , GT 35,7); a los 3 meses el porcentaje de valor 3 disminuyó en los dos grupos, siendo significativo en el GT (GC 4,2% , GT 0%). A los 6 meses los resultados fueron similares que a los 3 meses (GC 8,3%, GT 4,8%) (Figura 5.31).

Inicialmente el IG presentaba variación entre los dos grupos (GC 10,4% , GT 38,1%); a los 3 meses los porcentaje de valor 3 disminuyó significativamente en el GT siendo inalterado en el GC (GC 10,4% , GT 0%), y a los 6 meses los resultados se mantuvieron similares a los 3 meses (GC 8,3% , GT 2,4%) (Figura 5.32).

Figura 5.31. Evolución de Índice de placa (valor 3) a lo largo del estudio por grupos.

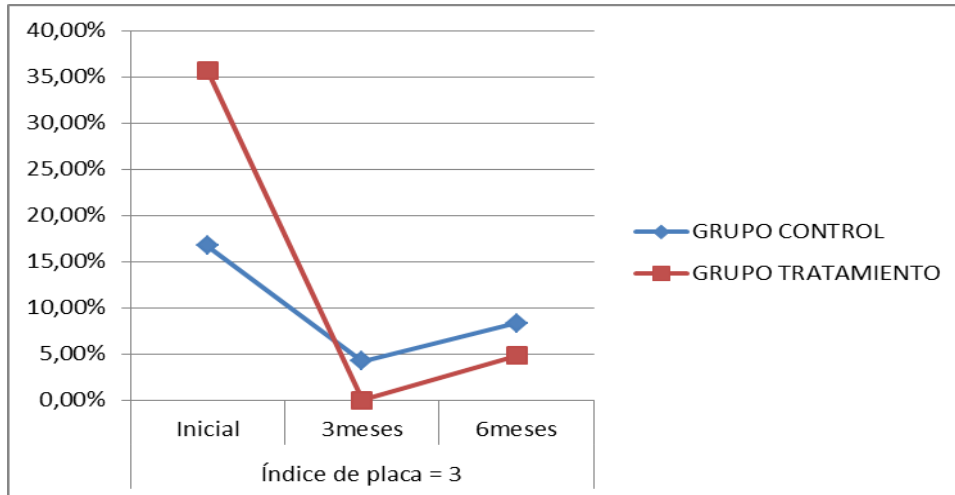


Figura 5.32. Evolución de Índice gingival (valor 3) a lo largo del estudio por grupos.

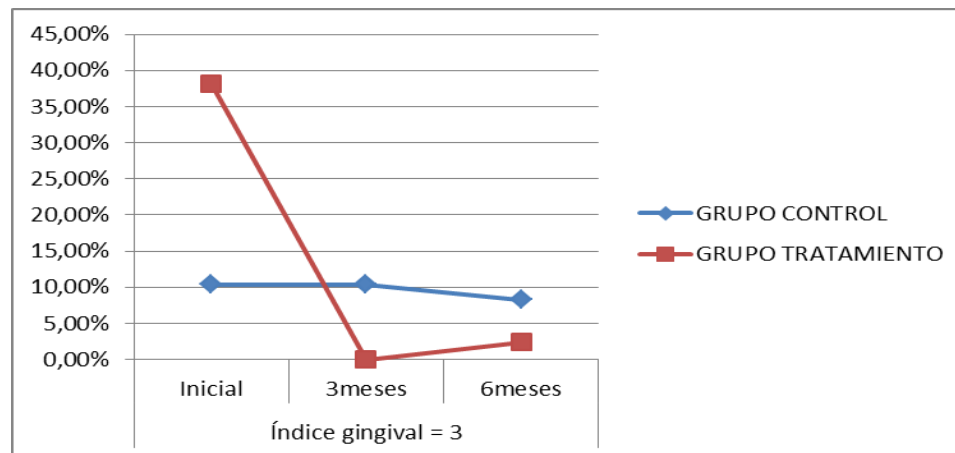


Tabla 5.29. Evolución del Índice de placa a lo largo de 6 meses según grupos de tratamiento: GC vs GT.

Índice placa		GC	GT	P valor
0	Inicial	4,2%	0%	0,181
	3meses	0%	2,4%	0,282
	6meses	0%	9,5%	0,029*
1	Inicial	47,9%	11,9%	0,000*
	3meses	45,8%	54,8%	0,398
	6meses	37,5%	42,9%	0,605
2	Inicial	31,3%	52,4%	0,042*
	3meses	31,3%	21,4%	0,293
	6meses	35,4%	21,4%	0,144
3	Inicial	16,7%	35,7%	0,039*
	3meses	4,2%	0%	0,181
	6meses	8,3%	4,8%	0,498

*P valor <0'05 estadísticamente significativo.

Tabla 5.30. Evolución del Índice gingival lo largo de 6 meses según grupos de tratamiento: GC versus GT.

Índice gingival		GC	GT	P valor
0	Inicial	2,1%	0%	0,347
	3meses	0%	7,1%	0,06
	6meses	0%	16,7%	0,003*
1	Inicial	43,8%	4,8%	0,000*
	3meses	41,7%	54,8%	0,215
	6meses	41,7%	45,2%	0,733
2	Inicial	43,8%	57,1%	0,205
	3meses	29,2%	16,7%	0,162
	6meses	31,3%	14,3%	0,058
3	Inicial	10,4%	38,1%	0,002*

	3meses	10,4%	0%	0,031*
	6meses	8,3%	2,4%	0,219

*P valor <0'05 estadísticamente significativo

Por otro lado se ha valorado la variable IP e IG como variable cuantitativa. Obteniendo una mejora estadísticamente significativa en el GT a los 3 y a los 6 meses. En cambio el GC se mantuvo con valores estables de IG e IG.

Tabla 5.31. Evolución del Índice gingival e Índice de placa a largo del estudio según grupos de tratamiento: GC versus GT.

		PI Media (DE)	GI Media (DE)
GC	Inicial	1.54 (0.76)	1.58 (0,64)
	3m	1.49 (0.70)	1.63 (0,72)
	6m	1.64 (0.67)	1.61 (0,68)
	Δ3-0	-0.06 (0.46)	0.05 (0,32)
	Δ6-0	0.10 (0.60)	0.03 (0,37)
GT	Inicial	2.21 (0.65)	2.33 (0,60)
	3m	1.24 (0.50)	1.12 (0,60)
	6m	1.27 (0.76)	1.03 (0,73)
	Δ3-0	-0.97 (0.57)* ^T	-1.21 (0,65)* ^T
	Δ6-0	-0.94 (0.55)* ^T	-1.30 (0,69)* ^T

*P-valor <0'05 estadísticamente significativo. Diferencia significativa entre los dos grupos.

^T P-valor <0'05 estadísticamente significativo. Diferencia significativa en el mismo grupo pero en diferentes tiempos. DE: Desviación Estándar.

5.2.3 Variables metabólicas

Los valores metabólicos iniciales fueron similares en los dos grupos (GC y GT), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Lo que indica que la población a estudio era homogénea a nivel metabólico. Todos los parámetros metabólicos (HbA1c, Glucemia) mostraron una mejoría significativa a los 6 meses en el GT en comparación con el GC (Tablas 5.32 y 5.33, Figura 5.33 y 5.34). A continuación se exponen los resultados metabólicos detalladamente.

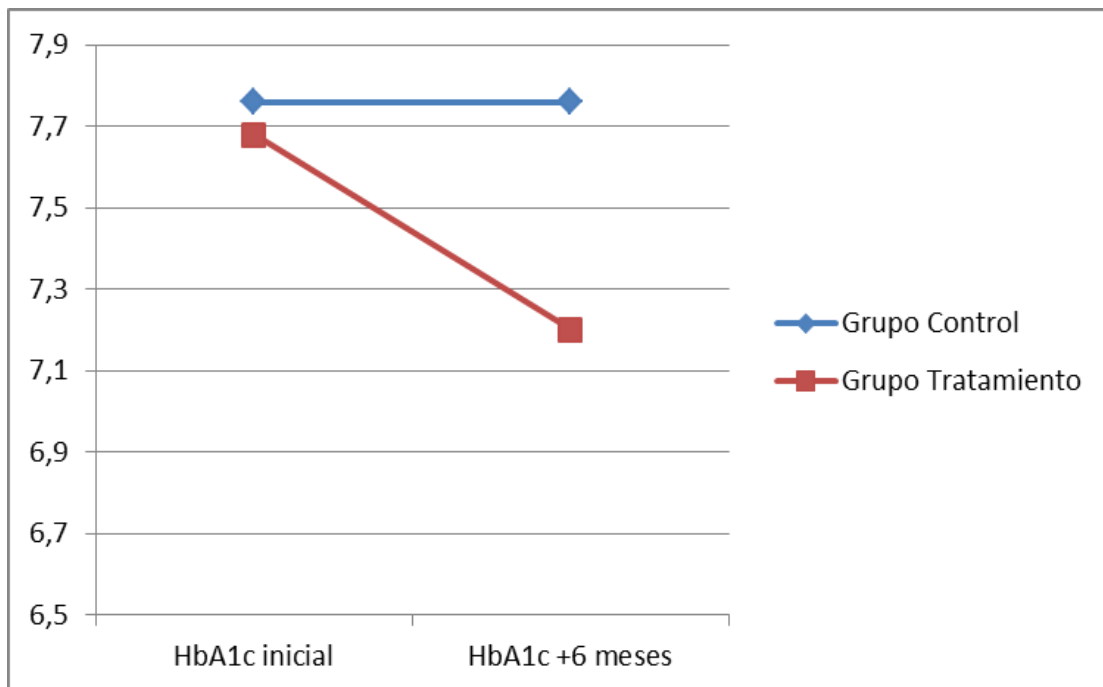
5.2.3.1 Hemoglobina glicosilada

- Se recogieron datos de la HbA1c de 6 meses previos al estudio mediante la base de datos de los ambulatorios. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos (p-valor: 0,184).
- Se calculó la variación de los niveles de HbA1c de 6 meses previos al estudio respecto los valores al inicio del estudio. Esta variación fue insignificante y sin diferencias significativas entre los dos grupos (p-valor: 0,204). Esto indica que 6 meses previos al estudio los valores de la hemoglobina glicosilada de los pacientes eran estables, lo que da más valor a la variación producida durante el estudio.
- Al inicio del estudio no se encontraron diferencias significativas en los niveles de HbA1c entre los dos grupos (p-valor: 0,881).
- La evolución de los niveles de HbA1c fue estadísticamente diferente entre los dos grupos (p-valor: 0,019).
- El GT tuvo una mejora estadísticamente significativa, de -0,474 (p-valor: 0,004), mientras que el GC se mantuvo prácticamente igual, -0,004 (p-valor: 0,971).

Tabla 5.32. Evolución de la Hemoglobina glicosilada por grupos.

Hemoglobina glicosilada	GC	GT	p-valor
HbA1c -6; Media (DE)	7,99 (1,17)	7,52 (1,05)	0,184
HbA1c 0; Media (DE)	7,76 (1,20)	7,68 (1,13)	0,881
HbA1c+6; Media (DE)*	7,76 (1,11)	7,20 (0,86)	0,018*
Δ HbA1c 6 meses antes del estudio; Mediana (RIC)*	0,20 (0,60)	0,00 (1,00)	0,204*
Δ HbA1c 0-6; Media (DE)*	-0,00 (0,83)	-0,47 (0,90) ^T	0,019* 0,004 ^T en GT 0,971 GC

*P valor <0'05 estadísticamente significativo. Diferencia significativa entre los dos grupos: GC y GT. ^T P-valor <0'05 estadísticamente significativo. Diferencia significativa en el mismo grupo pero en diferentes tiempos. DE: Desviación Estándar; RIC: Rango intercuartílico; n(%): frecuencia (porcentaje). Δ HbA1c 0-6: Variación de hemoglobina glicosilada durante el estudio.

Figura 5.33. Evolución de la Hemoglobina glicosilada por grupos.

5.2.3.2 Glucemia

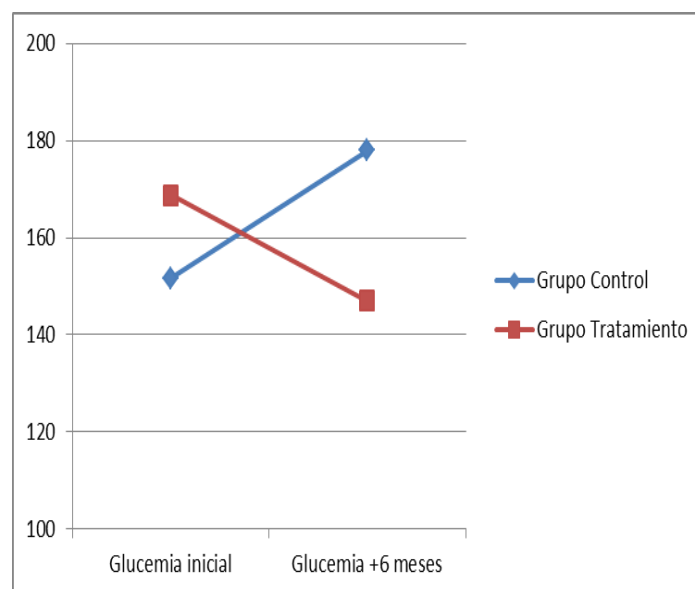
- Inicialmente no se encontraron diferencias significativas en la Glucemia (p-valor: 0,093) entre los dos grupos.
- La evolución de los niveles glucosa fue estadísticamente diferente entre los dos grupos. La disminución de glucosa en sangre de 0 a 6 meses fue estadísticamente mayor en el GT versus el GC (Media Δ Glucemia GC: +16'25mg/dl; Media Δ Glucemia GT: -18'71mg/dl) (p-valor: 0,019).

Tabla 5.33. Evolución de la Glucemia por grupos.

Glucemia (mg/dl)	GC	GT	p-valor
Glucemia inicial; Media (DE)	151,67 (41,90)	168,73 (49,54)	0,093
Glucemia +6; Media (DE)	177,95 (60,42)	146,94 (33,81)	0,022*
Δ Glucemia 0-6; Media (DE)	16,25 (54,73)	-18,71 (50,35)	0,019*

*P-valor <0'05 estadísticamente significativo. Diferencia significativa entre los dos grupos: GC y GT. DE: Desviación Estándar; RIC: Rango intercuartílico; n(%): frecuencia (porcentaje)

Figura 5.34. Evolución de la Glucemia por grupos.



5. 3. Análisis estadístico de los determinantes de modificación de la hemoglobina glicosilada

5.3.1 T-test

La asociación entre la mejora en los niveles de HbA1c y el tratamiento periodontal era estadísticamente significativo (p-valor: 0,019). Se observó relación entre la variación de HbA1c y la variable grupo (Tabla 5.34).

5.3.2 Coeficiente de correlación Pearson

El coeficiente de correlación nos permite ver el grado de correlación que hay entre dos variables. Se considera una relación positiva perfecta cuando el valor es igual a 1, y una relación negativa perfecta cuando el valor es igual a -1 ($r = 1$, $r = -1$). Lo consideraremos estadísticamente significativo cuando el p-valor sea $<0,05$. El estudio de correlaciones indica que no hay ninguna variable que influya en la variación de HbA1c. No se encontró ninguna asociación entre la disminución de la HbA1c a los 6 meses y: la Edad, la altura, el Peso, el IMC, el tiempo de evolución de DM, y la Profundidad de Sondaje inicial (Tabla 5.34 y 5.35).

Es importante destacar que la Profundidad de Sondaje no mostró ninguna correlación con la variación de la HbA1c durante el estudio. Lo que demuestra que el hecho de que la PS inicial fuera heterogénea no influye en los resultados del estudio.

Por otro lado, cuando se analizó la correlación entre las distintas variables del estudio solo se encontró relación entre la edad y la Profundidad de sondaje; entre la altura y el peso; y entre el peso y el IMC.

Tabla 5.34. Análisis de Coeficiente de correlación Pearson y t-test entre ΔHbA1c y distintas variables.

		ΔHba1c	p-valor
Grupo	GC	-0,0045	0,019*
	GT	-0,4743	
Sexo	M	0,3633	0,275
	V	0,204	
Parafunciones	No	-0,2357	0,722
	Si	-0,1565	
Edad			0,987
Altura			0,727
Peso			0,954
IMC			0,684
Profundidad de sondaje			0,966
Evolución DM			0,605

* Correlación significativa del nivel de 0,05 (p-valor).

ΔHbA1c : Diferencia hemoglobina glicosilada de los 6 meses respecto basal.

Tabla 5.35. Análisis de Correlación Pearson entre diferentes variables a estudio.

		ΔHba1c	Edad	Altura	Peso	IMC	PS	Evolución DM
ΔHbA1c	Pearson Correlation	1	0,002	0,040	-0,007	-0,047	0,005	-0,059
	P-valor		0,987	0,727	0,954	,684	0,966	0,605

	N	79	79	79	79	79	79	79
Edad	Pearson Correlation	0,002	1	-0,098	-0,149	-0,104	0,293*	0,192
	P-valor	0,987		0,360	0,160	0,329	0,005	0,072
	N	79	90	90	90	90	90	89
Altura	Pearson Correlation	0,040	-0,098	1	0,555*	-0,088	0,056	-0,064
	P-valor	0,727	0,360		0,000	0,409	0,603	0,554
	N	79	90	90	90	90	90	89
Peso	Pearson Correlation	-0,007	-0,149	0,555*	1	0,775**	-0,042	-0,092
	P-valor	0,954	0,160	0,000		0,000	0,693	0,393
	N	79	90	90	90	90	90	89
IMC	Pearson Correlation	-0,047	-0,104	-0,088	0,775*	1	-0,091	-0,068
	P-valor	0,684	0,329	0,409	0,000		0,392	0,525
	N	79	90	90	90	90	90	89
Profundidad sondaje	Pearson Correlation	0,005	0,293*	0,056	-0,042	-0,091	1	0,197
	P-valor	0,966	0,005	0,603	0,693	0,392		0,065
	N	79	90	90	90	90	90	89
Evolución DM	Pearson Correlation	-0,059	0,192	-0,064	-0,092	-0,068	0,197	1
	P-valor	0,605	0,072	0,554	0,393	0,525	0,065	
	N	79	89	89	89	89	89	89

* Correlación significativa del nivel de 0,05 (p-valor). ** Correlación significativa del nivel de 0,01 (p-valor). ΔHbA1c: Diferencia hemoglobina glicosilada de los 6 meses respecto basal. PS:Profundidad de sondaje.

5.3.3 Coeficiente de correlación Spearman

La interpretación del coeficiente de Spearman es igual que la del coeficiente de correlación de Pearson. Oscila entre $\rho = -1$ y $\rho = +1$, indicándonos asociaciones negativas o positivas respectivamente. Este test también demostró que no había ninguna variable del estudio que influyera en la disminución de la HbA1c. No se encontró relación entre la variación de HbA1c y las variables: edad, altura, peso, IMC, Profundidad de sondaje e Evolución de DM.

Al correlacionar las distintas variables entre ellas se encontró asociación entre la edad y la Profundidad de sondaje, y la edad y años de evolución de DM. También se encontró asociación entre peso, altura e IMC. Y entre Profundidad de sondaje y edad. Y edad y años de evolución de DM (Tabla 5.36).

Tabla 5.36. Análisis de Correlación Test Spearman

Spearman		Δ Hba1c	Edad	Altura	Peso	IMC	PS	Evolución DM
Diferencia entre HbA1c 6 meses y HbA1c basal	Correlation Coefficient	1,000	0,007	-0,039	-0,019	-0,019	-0,050	-0,085
	p-valor	.	0,954	0,736	0,869	0,865	0,659	0,456
	N	79	79	79	79	79	79	79
Edad	Correlation Coefficient	0,007	1,000	-0,104	-0,141	-0,123	0,292**	0,243*
	p-valor	0,954	.	0,327	0,184	0,250	0,005	0,022
	N	79	90	90	90	90	90	89
Altura	Correlation Coefficient	-0,039	-0,104	1,000	0,567**	-0,081	0,008	-0,008
	p-valor	0,736	0,327	.	0,000	0,445	0,938	0,938
	N	79	90	90	90	90	90	89
Peso	Correlation Coefficient	-0,019	-0,141	0,567**	1,000	0,738**	-0,082	-0,048

	p-valor	0,869	0,184	0,000	.	0,000	0,445	0,657
	N	79	90	90	90	90	90	89
IMC	Correlation Coefficient	-0,019	-0,123	-0,081	0,738**	1,000	-0,139	-0,081
	p-valor	0,865	0,250	0,445	0,000	.	0,190	0,451
	N	79	90	90	90	90	90	89
PS	Correlation Coefficient	-0,050	0,292*	0,008	-0,082	-0,139	1,000	0,155
	p-valor	0,659	0,005	0,938	0,445	0,190	.	0,147
	N	79	90	90	90	90	90	89
Evolución DM	Correlation Coefficient	-0,085	0,243*	-0,008	-0,048	-0,081	0,155	1,000
	p-valor	0,456	0,022	0,938	0,657	0,451	0,147	.
	N	79	89	89	89	89	89	89

* Correlación significativa del nivel de 0,05 (p-valor) ** Correlación significativa del nivel de 0,01 (p-valor). Δ HbA1c: Diferencia hemoglobina glicosilada de los 6 meses respecto basal. PS: Profundidad de sondaje

5.3.4 Test ANOVA

El test ANOVA (ANalysis Of VAriance), nos permite hacer un análisis de más de dos variables a la vez. En nuestro caso no mostró relación entre la mejora de HbA1c con ninguna de las variables: Fumador, IMC, Frecuencia de colutorio o de cepillado, IP, IG (Tabla 5.37). Lo que indica que ninguna de estas variables ha influido en la mejora de HbA1c. Es importante remarcar que ni la variable fumador, ni IP, ni IG influyen en el resultado de HbA1c. Por lo tanto el hecho de que éstas tres variables fueran ligeramente diferentes en los dos grupos no influyó en que un grupo mejorara más la hemoglobina glicosilada y en otro menos.

Tabla 5.37. Test Anova. Asociación de variación en Hb1A1c con otras variables.

ANOVA Comparaciones múltiples	P-valor
Δ HbA1c y Fumador	0,761
Δ HbA1c y IMC	0,816
Δ HbA1c y Índice de placa	0,913
Δ HbA1c y Índice gingival	0,834
Δ HbA1c y Frecuencia colutorio	0,679
Δ HbA1c y Frecuencia de cepillado	0,117

* Correlación significativa del nivel de 0,05 (p-valor)

Δ HbA1c: Diferencia hemoglobina glicosilada de los 6 meses respecto basal.

El análisis de regresión lineal encontró asociación entre la variación de PS a lo largo del estudio y el número de cigarrillos que fumaban los pacientes (p-valor = 0,029). También encontró relación entre la PS inicial y la variación de PS a lo largo del estudio /Tabla 5.38).

Tabla 5.38. Test de regresión lineal.

ANOVA Regresión	P-valor
Δ PS y N ^o cigarrillos	0,029*
Δ PS y PS inicial	0,000**

*Correlación significativa del nivel de 0,05 (P-valor).

**Correlación significativa del nivel de 0,01 (P-valor).

Δ PS: Diferencia Profundidad de sondaje de los 6 meses respecto basal.

5.4 Análisis de Sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad para determinar la robustez de nuestra valoración examinando en qué grado los resultados se influyen por cambios en la metodología o en los modelos utilizados

en el estudio. Concretamente queríamos demostrar si el hecho que los dos grupos tuvieran PS iniciales diferentes podría haber influido en los resultados del estudio. Para ello hicimos un subestudio excluyendo los pacientes con valores de PS extremos, $>3,5$ y $<2,5$. Después de aplicar este filtro nos quedamos con 47 pacientes, 27 del GC i 20 del GT sin diferencias significativas en la PS (GT: 3,09 y GC: 2,94) (p-valor: 1,29) (Tabla 5.39).

Tabla 5.39. Profundidad de sondaje Inicial de la subpoblación con $PS \geq 2,5$ i $PS \leq 2,5$ según GT o GC.

Profundidad de sondaje	Grupo	N	Media(DE)	P-valor
PS de 2,5-3,5	GC	27	2,95 (0,31)	0,591
	GT	20	3,1 (0,29)	

*P valor $<0,05$ estadísticamente significativo. DE: Desviación estándar.

PS: Profundidad de sondaje

Con esta subpoblación realizamos el estudio de correlaciones Pearson. Esté confirmó que no había relación entre la PS inicial y la variación de HbA1c a lo largo del estudio (p-valor: 0,591) (Tabla 5.40).

Tabla 5.40. Profundidad de sondaje Inicial de la subpoblación con $PS \geq 2,5$ i $PS \leq 2,5$ según GT o GC.

		PS inicial (2,5-3,5)	$\Delta HbA1c$
PS inicial (2,5-3,5)	Correlación Pearson	1	0,08
	P-valor		0,59
	N	47	47
$\Delta HbA1c$	Correlación Pearson	0,08	1
	P-valor	0,59	

		PS inicial (2,5-3,5)	Δ HbA1c
PS inicial (2,5-3,5)	Correlación Pearson	1	0,08
	P-valor		0,59
	N	47	47
Δ HbA1c	Correlación Pearson	0,08	1
	P-valor	0,59	
	N	47	47

*P valor <0'05 estadísticamente significativo. PS: Profundidad de sondaje.

Δ HbA1c: Diferencia Hb glicosilada de 6 meses versus basal.

Por otro lado el análisis bivariado determinó que había una diferencia significativa en la mejora de la HbA1c entre los dos grupos, siendo mucho mayor en el GT (Δ HbA1cGT: -0,51 i Δ HbA1cGC: -0,06) (p-valor: 0,023) (Tabla 5.41).

Tabla 5.41. Variación de HbA1c de la subpoblación con PS \geq 2,5 i \leq 2,5 según GT o GC.

	Grupo	N	Media (DE)	P-valor
Δ HbA1c	GC	26	-0,06	0,023*
	GT	17	-0,51	

*P valor <0'05 estadísticamente significativo. DE: Desviación estándar.

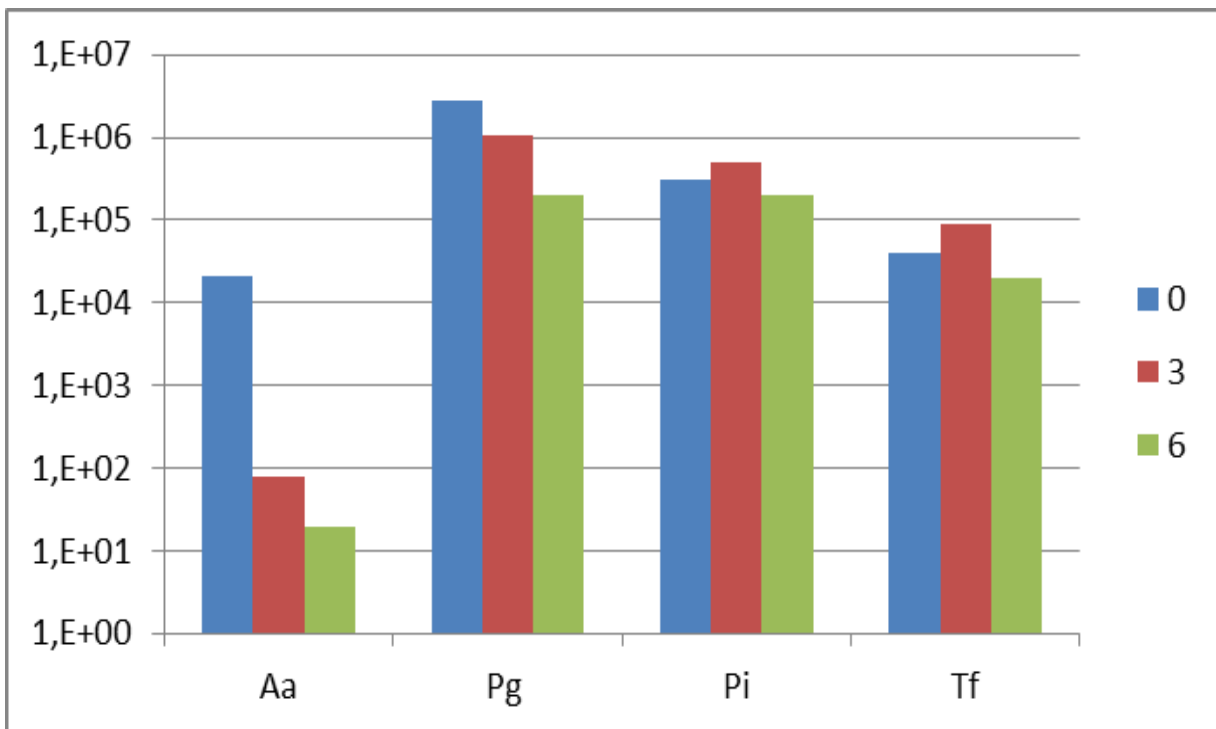
Δ HbA1c: Diferencia Hb glicosilada de 6 meses versus basal.

Los anteriores cálculos del análisis de sensibilidad nos permiten confirmar que hay una mejora significativamente mayor en los valores de HbA1c en el GT respecto el GC.

5.5 Análisis microbiológico

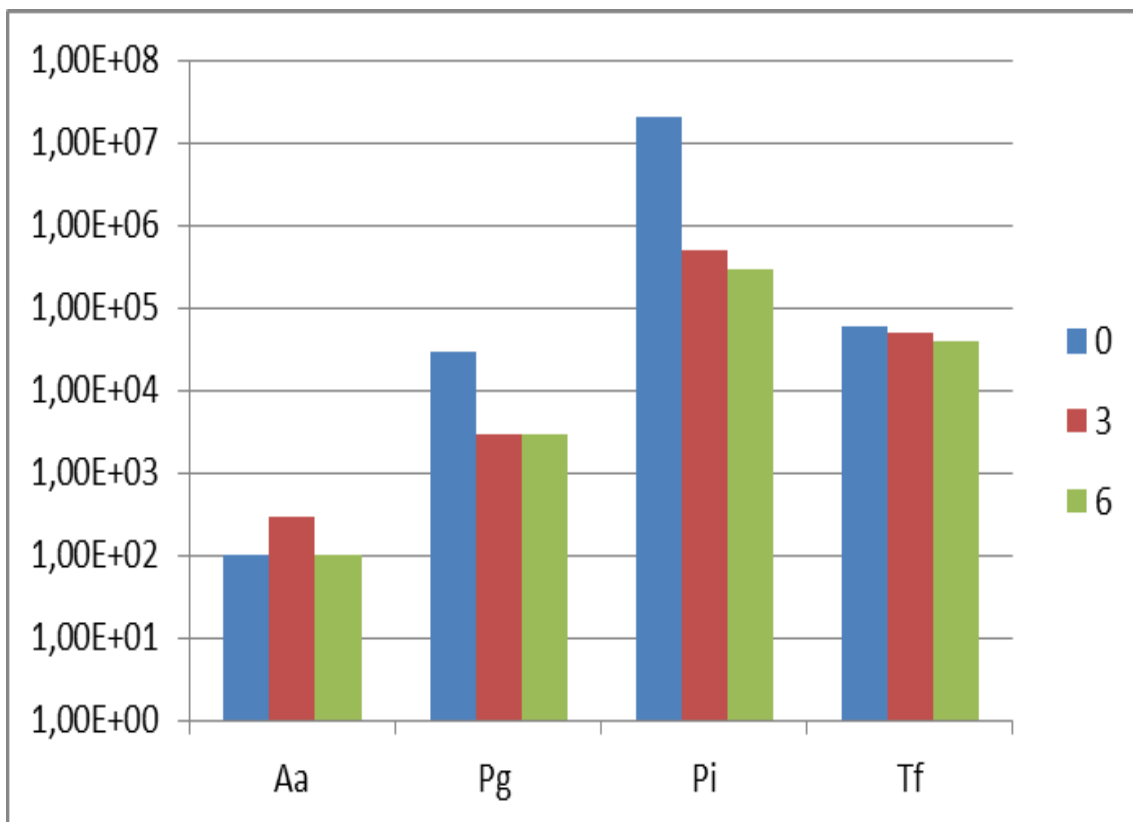
Respecto a los resultados bacteriológicos, cabe señalar que en algunos casos la mejoría del paciente se acompañó de una clara reducción en el número de bacterias. En algunos casos esta mejora fue desequilibrada afectando sólo a algunas especies bacterianas. Un buen ejemplo de esto fue el paciente número 1 que perteneció al GC. En la Figura 5.34 se muestran los recuentos bacterianos. Como puede observarse, hubo una drástica reducción en Aa mientras que el resto de microorganismos se mantuvieron en niveles elevados. Además, la evaluación clínica mostró una reducción significativa de la HbA1c (-1,20%). Llamamos a este modelo “mejora clínica bacteriana parcial”.

Figura 5.34. Análisis microbiológico del paciente número 1.



Un segundo modelo de respuesta está representado por el paciente número 20 (GT), entre otros. En este caso no se detectó ninguna modificación significativa en los recuentos bacterianos, por el contrario se observó una clara reducción de HbA1c acompañada por una disminución de la profundidad de sondaje (HbA1c -2,50%, y PS -1,5mm) (Figura 5.35).

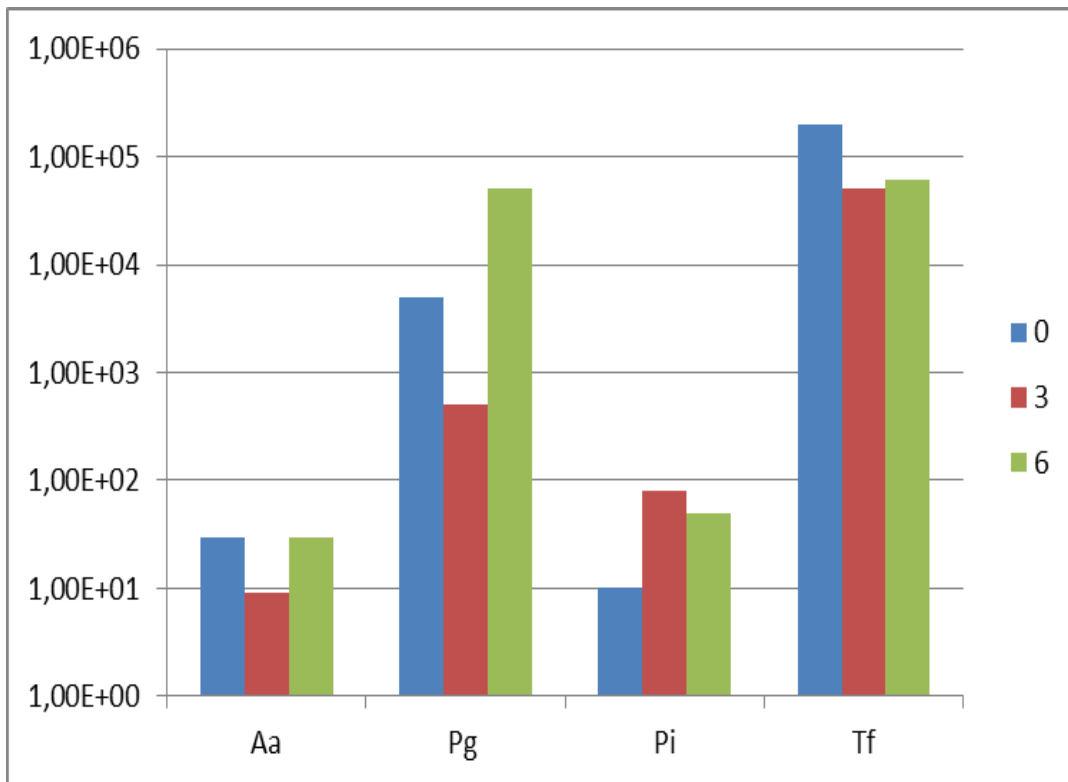
Figura 5.35. Análisis microbiológico del paciente número 20.



En ciertos casos, como en el paciente 76 se observaron cambios no significativos en los recuentos bacterianos (Figura 5.36), aunque se encontró una reducción significativa de HbA1c (-2,00%). Este paciente pertenecía al GT, por lo que en este caso debemos asumir que el tratamiento no afectó al recuento bacteriano pero si causó una mejora de la condición clínica acompañada también de una reducción de la profundidad de sondaje (-1,18 y -1,28 mm a los 3 y 6 meses respectivamente). En

este caso, ni Aa ni Pi podían ser responsables de la patología, sin embargo los niveles de Pg y Tf se mantuvieron altos durante el período de observación. Los pacientes 6 y 46 fueron casi idénticos, pero sorprendentemente, el paciente 6 fue tratado, pero el 46 no.

Figura 5.36. Paciente 76



DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1 Valores descriptivos: Generales, periodontales y metabólicos

En este trabajo se incluyeron un total de 90 pacientes. El tamaño de la muestra fue mayor a la mayoría de estudios publicados sobre este tema. Una revisión reciente mostró que entre los estudios incluidos el 23'8% se habían desarrollado sobre una población de menos de 40 pacientes, el 47'6% con una población entre 40-89 pacientes, y solo el 28'6% estudiaban una población igual o superior a 90 (10).

En relación con este dato Teeuw et al., 2010 (29) concluyeron que los estudios con menos de 20 pacientes no se deberían tener en cuenta debido a su baja significación. De hecho, determinaron que la diferencia media de reducción de la HbA1c entre el grupo de control (GC) y el grupo de tratamiento (GT) fue de aproximadamente 0,4% a favor de este último. Esta diferencia se calcula en cada grupo de 19 pacientes (38 en los total) para detectar una diferencia de 0,4% con una potencia de 90% y un error de tipo 1 de 5% (29). Por lo tanto, estudios con más de 19 pacientes en cada grupo se puede considerar que tienen un tamaño de la muestra aceptable. En base a éste cálculo estadístico nuestro estudio tenía una muestra del doble del tamaño de muestra considerado aceptable para estudios sobre este tema.

La edad media de los pacientes era de 61 años, similar a otros estudios como los de Katagiri et al., 2009 (28), Chen et al., 2012 (26), Jones et al., 2007 (207), Lin et al., 2012 (17) y Koromantzios et al., 2011 (16). Por lo que refiere a la distribución de sexo, había ligeramente más hombres que mujeres; el estudio de Koromantzios et al., 2011 (16) tenía una proporción de hombres y mujeres similar a la del nuestro.

La media de IMC fue ligeramente alto, pero sin llegar a ser de obesidad (por debajo de 30), similar

a la del estudio de Koromantzios et al., 2011 (16) y Kaur et al., 2015 (31). Es comprensible que los pacientes del estudio presenten sobrepeso moderado, teniendo en cuenta que son diabéticos tipo 2.

Jones et al., 2007 (207) realizaron un estudio aleatorizado con un tamaño muestral grande (165 pacientes) y no encontraron una mejora significativa en el GT. Esto puede explicarse porque su población era mayoritariamente de pacientes obesos (media IMC 32), y tenían un muy mal control metabólico, ya que solo incluyeron pacientes con HbA1c superior a 8,5%. Dos factores que pueden fácilmente limitar el efecto del tratamiento periodontal, e incluso otros efectos de tratamiento, a nivel de la reducción sistémica de inflamación. Impidiendo así la mejora metabólica esperada con el mismo. En dicho estudio se observó una relación directa entre la variación de la HbA1c y la HbA1c inicial, lo que corrobora que el hecho de tener unos niveles iniciales de glicosilada tan elevados (media HbA1c $10\% \pm 1,3$) puede influir en los resultados del estudio. En cambio, en nuestro estudio, la media inicial de HbA1c fue de 7,7%, significativamente más bajo que el del estudio de Jones et al., 2007 (207) y la media de IMC era <30 .

En el estudio que presentamos todos los pacientes incluidos tenían un mínimo de un año y medio de evolución de la diabetes, queríamos evitar de esta manera los desajustes del establecimiento de la enfermedad y del ajuste del tratamiento diabético. La media de años de duración fue de 10 con un máximo de 42 años. Similar a otros estudios, como el reciente ECA de Kaur et al., 2015 (31).

La mayor parte de los pacientes estaban tratados únicamente con antidiabéticos orales (45%), o con antidiabéticos orales más insulina (40%), mientras que pocos eran tratados solo con insulina (15%)(Tabla 5.1). Koromantzios et al.,2011 (16) y Engebrestson et al., 2013 (212) también encontraron una distribución parecida, en la que una minoría de los pacientes era tratado únicamente con insulina (20% y 16% respectivamente).

Como ya hemos mencionado, el control metabólico de los pacientes era moderado (HbA1c 7,7%). Equivalente a la población de Koromantzios et al., 2011 (16), Katagiri et al.,2009 (28), y Kaur et al., 2015 (31). Los resultados del estudio clínico de Kaur et al., 2015 (31) mostraron que los individuos

diabéticos con un buen control glucémico ($<7\%$) respondían bien al tratamiento periodontal no quirúrgico, de forma similar a los individuos sistémicamente sanos. Y que los pacientes con un mal control de la glucemia (que presentaban una media de HbA1c de $9,99\% \pm 2$) tenían una respuesta periodontal menos favorable (31). Esto confirmaría por qué no se encontraron mejoras metabólicas en el estudio anteriormente comentado de Jones et al., 2007 (207), en el que la población tenía una media de HbA1c de $10\% \pm 1,2$.

Otro factor que hemos tenido en cuenta debido a que también podría influir en la respuesta del tratamiento periodontal es el hábito de fumar. Un 20% del total de pacientes eran fumadores, muy cercano a los datos presentados por Al Zahrani et al., 2009 (12) que presentaba un 23% de pacientes fumadores, Chen et al., 2012 (26) un 19% y Koromantzios et al., 2011 (16) un 18% de los pacientes fumadores (Tabla 5.1).

Por lo que refiere a los hábitos de higiene oral iniciales, el 90% de los pacientes refirieron cepillarse los dientes al menos una vez al día, solo un 36% usar colutorio, y un 14% utilizar hilo interdental (Tabla 5.2).. La evaluación de los datos de higiene bucodental previos al inicio del estudio nos permitió conocer las características de los pacientes estudiados y poder evaluar mejor su evolución a lo largo del estudio. Así hemos podido ver que en nuestra población la higiene oral era ligeramente superior a la del estudio de Kiran et al., 2005 (27) en el que también valoraban los niveles de higiene antes del estudio y observaron que una tercera parte de la población declaraba no cepillarse nunca los dientes.

Todos los pacientes presentaban Periodontitis Crónica generalizada moderada diagnosticada según el criterio de Armitage 1999 (25), el mismo que siguieron en el estudio de Navarro Sánchez et al., 2008 (21), y Santos et al., 2009 (205). La media de Profundidad de sondaje inicial fue de $3,3 \pm 0,8$ mm; semejante a la población del estudio de Santos et al., 2009 (205) y a la de Engebretson et al., 2013 (212) que fue de $3,2 \pm 0,5$ mm y $3,3 \pm 0,6$ mm respectivamente.

6.2 Valores comparativos de GC y GT

6.2.1 Valores Generales

Los dos grupos eran homogéneos para la mayoría de variables (Tablas 5.26, 5.27). Existiendo una distribución similar de hombres y mujeres en el GC y GT (58,3% y 59% de hombres respectivamente). La edad media de los pacientes era alrededor de 60 años en los dos grupos, la altura media de alrededor de 1,65m en los dos grupos, el peso medio de alrededor de 80 en los dos grupos, y el IMC de alrededor de 29 en los dos grupos también.

En ambos grupos hacía una media de 10 años que se les había diagnosticado la DM. Es decir, si tenemos en cuenta que la media de edad era de 60 años les habían diagnosticado a partir de los 50 años, edad frecuente para el diagnóstico de DM2 (213).

Por lo que refiere al tratamiento recibido para la DM era similar en los dos grupos, un 42% y un 50% del GC y GT respectivamente, eran tratados únicamente con antidiabéticos orales. Había una ligera tendencia del GC a tener mayor porcentaje de pacientes tratados solo con insulina (21% respecto 7% del GT) no siendo estadísticamente significativo. Finalmente un 37% y un 43% respectivamente eran tratados con insulina y antidiabéticos orales (Tabla 5.13).

Con el fin de minimizar el riesgo de sesgo del estudio se controlaron los cambios en el tratamiento diabético de nuestros pacientes durante los 6 meses que duró el estudio. Durante los primeros tres meses un 90% de los pacientes del GC y un 90% de los pacientes del GT no tuvieron cambios en su medicación. A un 6% y a un 2% del GC y GT respectivamente se les aumentó la medicación, mientras que en un 2% del GC y un 2% del GT se les disminuyó (Tabla 5.20). A los seis meses un 81% y un 93% de los pacientes del GC y GT respectivamente seguían sin variaciones en su medicación. A un 16% de los pacientes del GC, y a un 5% de los pacientes del GT se les aumentó la medicación. Mientras que a un 2% de GC y GT se les disminuyó esta (Tabla 5.21).

Como hemos visto, las variaciones en la medicación son poco relevantes y estadísticamente no significativas. Aun así, si nos fijamos en las pequeñas variaciones que han tenido nuestros pacientes observaríamos que en general los pacientes del grupo de tratamiento han tenido menos aumento de la medicación antidiabética y a pesar de ello han presentado un mayor control metabólico al final del estudio. Esto podría sugerir que el tratamiento recibido ha sido equivalente a un aumento en la medicación diabética.

Se realizó un test de hábitos y dieta (Anexo 4) al inicio y al final del tratamiento y no se observaron cambios significativos entre los dos grupos (de tratamiento y control). Un 94% de los pacientes del GC no refirieron ningún cambio de hábitos ni dieta a los 6 meses, un 2,1% refirió tomar antibiótico menos de 10 días, un 2,1% dejar de fumar y un 10,1% hacer más ejercicio. En el GT un 97% de los pacientes no refirieron ningún cambio de hábitos ni dieta a los 6 meses mientras que solo el 2% refirió hacer más ejercicio (Tabla 5.23).

También se documentó la posible variación de peso sin encontrarse tampoco ninguna diferencia significativa entre grupos. A los tres meses, 3 pacientes del GC disminuyeron entre 1 y 2 kg su peso, y uno aumentó entre 1-2 kg. En el GT solo un paciente disminuyó 1 kg (Tabla 5.24). A los 6 meses un paciente del GC tuvo una disminución de 1kg, y 3 pacientes del GT disminuyeron de 1 a 3kg, mientras que dos aumentaron entre 1 y 2 kg su peso (Tabla 5.25). Al comparar los pacientes de los dos grupos vemos que no hay diferencias entre unos y otros y que las variaciones de peso que presentan pueden considerarse insignificantes. Estos datos nos aportan la seguridad de que no ha habido variables externas que pudieran afectar a los resultados del estudio.

El GT tenía un porcentaje superior de pacientes fumadores (36% respecto 6% del GC), lo que hubiera podido influir en el efecto del tratamiento periodontal en estos pacientes. A pesar de esto, es de destacar que el GT tuvo una mejora significativa respecto el GC (tanto a nivel periodontal como metabólico) (Tabla 5.14).

Los dos grupos presentaron una higiene oral inicial similar, refiriendo cepillarse los dientes al menos una vez al día casi un 90% en los dos grupos. El GC presentó una ligera tendencia a tener mejor higiene (con más porcentaje de pacientes que se cepillaban 2 y 3 veces al día) sin ser estadísticamente significativo (Tabla 5.16).

6.2.2 Valores Periodontales

El GT presentó unos valores periodontales ligeramente superiores a los del GC; dato que no pudo ser controlado por los examinadores al ser un estudio aleatorio. El examinador no elegía la determinación del grupo por lo tanto no pudo asegurarse que la distribución fuera equitativa. La determinación del grupo fue determinada antes de atender al paciente, sin saber las características generales y periodontales de éste. Aun así este dato ha sido útil en el análisis, ya que el hecho de que inicialmente los dos grupos no fueran homogéneos en los valores periodontales, y que al final del estudio si se comporten homogéneos, indica que un grupo (GT) ha mejorado periodontalmente mientras que el otro grupo (GC) no lo ha hecho en la misma medida.

Los pacientes del GT mejoraron mucho a nivel periodontal (Δ PS -0,99mm), más incluso que en otro estudio similar donde la media de profundidad de sondaje inicial era superior a la nuestra (Telgi et al., 2014 (30) PS inicial 5,05mm; Δ PS:-0,46mm) (Tabla 5.27). Además esta mejora periodontal fue visible a los 3 meses, lo que corrobora la teoría de algunos autores de que los efectos del tratamiento periodontal son visibles en los primeros 3 meses pos tratamiento (214). Además, la mejora se mantuvo casi igual a los 6 meses.

En cambio el GC se mantuvo prácticamente invariable a nivel periodontal a los 3 y a los 6 meses. Como hemos comentado anteriormente este grupo tenía una media de profundidad de sondaje ligeramente inferior a la del GT, sin embargo era equivalente a la media de profundidad de sondaje (2,97mm) de otros estudios con valores de profundidad de sondaje similares o incluso menores [Kiran et al., 2005 (27)], media de PS 2,29mm, en los que encuentran mejoras significativas después del tratamiento periodontal. Esto nos da la certeza de que no fue esta diferencia de profundidad de sondaje entre grupos la que determinó los efectos del tratamiento periodontal en

estos pacientes. Más adelante analizaremos estos datos más detalladamente.

En el presente estudio también se evaluaron los Índices de Placa y Gingival al inicio a los 3 y a los 6 meses para evaluar la evolución de los pacientes de los dos grupos. Hemos observado que inicialmente un 0% de los pacientes del GT tenían un IP e IG de 0 (ausencia total de placa e inflamación) y al final del estudio un 10 y 17% presentaban valor 0 del IP e IG respectivamente. A diferencia de estos, los pacientes del GC no presentaron estas mejoras (Figura 5.27 y 5.28).

Hemos observado también que inicialmente el GT solo tenía un 11% de pacientes con IP 1 (considerado un valor de periodontal prácticamente bueno) y al final del estudio casi la mitad del GT (42%) presentaba este valor. Lo que puede indicar a que después del tratamiento casi la mitad de los pacientes del GT llegaron a un estado periodontal prácticamente sano. En cambio en el GC este valor se mantuvo inalterado. La evolución fue parecida en el Índice Gingival, donde el GT mejoró significativamente y el GC se mantuvo estable.

Por lo que refiere a los valores de peor estado periodontal, IP e IG de 2 y 3, se observó lo contrario, el GT disminuyó significativamente estos valores. Pasando de tener un 52% de IP y 57% de IG con valor 2 (un mal valor periodontal) y al final del estudio 21% IP y 14% IG (Figura 5.29 y 5.30).

6.2.3 Valores Metabólicos

Evaluamos el control metabólico de nuestros pacientes en base a la hemoglobina glicosilada y la glucosa plasmática en ayuno. Los valores metabólicos iniciales fueron parecidos en los dos grupos. Con una media inicial de HbA1c de 7,76% en el GC y de 7,68% en el GT. Y una media inicial de glucemia de 151,67mg/dl en el GC y 168,73mg/dl en el GT (Tablas 5.32 y 5.33).

A diferencia de otros estudios, en éste se realizó una valoración del control metabólico 6 meses

antes de empezar el estudio (mediante las analíticas de los últimos controles endocrinológicos), donde encontramos valores similares a los del inicio del estudio. Es decir, los pacientes antes del estudio presentaban un control metabólico estable y fue después del tratamiento periodontal cuando hubo una mejora en el GT. Esto refuerza la credibilidad a la mejora metabólica que han tenido los pacientes de este grupo durante el estudio.

Los resultados muestran que el GT presentó una mejora de HbA1c significativamente mayor a la del GC (Δ HbA1c GC: $-0,00\pm 0,83$; Δ HbA1c GT: $-0,47\pm 0,90$, p-valor: 0,019) (Tabla 5.32 y Figura 5.33).

De igual manera, también hubo una mejora significativamente mayor en la Glucemia del GT versus el GC (Δ Glucemia GC: $+16,25$ mg/dl; Δ Glucemia GT: $-18,71$ mg/dl, p-valor: 0,019) (Tabla 5.33 y Figura 5.34).

En nuestro estudio solo incluimos pacientes con DM2, ya que estudios anteriores como el de Al-Mubarak et al., 2002 (13) incluyeron pacientes con DM1 y DM2 y encontraron una disminución significativa de la hemoglobina glicosilada, pero si analizamos los resultados de estos estudios observamos que dicha mejoría en HbA1c se observó principalmente en los pacientes con DM2, mientras que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo DM1. En este mismo aspecto Janket et al., en 2005 (39) en su meta-análisis concluyeron que los futuros estudios no debían incluir pacientes con DM1, ya que tiene una fisiopatología distinta y un tratamiento más complejo y dependiente de insulina desde el inicio, precisando un control exhaustivo de los niveles de glucosa y con ajustes frecuentes de la medicación para evitar crisis hipoglicémicas. Así cualquier cambio obvio en la HbA1c podría no ser evidente en estos pacientes.

6.3 Efecto del tratamiento periodontal en el control metabólico

El objetivo principal de este estudio era evaluar el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico en el control metabólico en una población con DM2 y enfermedad periodontal crónica generalizada. El tratamiento consistió en la eliminación de placa supra y subgingival y raspado y alisado radicular, similar a la mayoría de estudios realizados (16,19,20,26,27,32,206). El tratamiento redujo los niveles de HbA1c una media de 0,47% en los pacientes del GT, siendo una mejora significativa en comparación con el grupo control, en el que prácticamente no variaron los niveles de HbA1c.

Estos resultados son corroborados al compararlos con ensayos clínicos diseñados de manera similar, en los que los cambios en la HbA1c oscilaron de 0,4 a 0,8% para los sujetos tratados con RAR (16,26,27). Darré et al., (206), informaron incluso de una reducción del 0,8 % de HbA1c después del tratamiento. Otros investigadores también han informado de reducciones similares (19,27). Si nos centramos específicamente en este dato, en los últimos años numerosos estudios clínicos aleatorizados han estudiado el efecto del tratamiento periodontal sobre el control glucémico de pacientes con DM2. La mayoría de ellos muestran una reducción en HbA1c en el GT después de tres a seis meses de seguimiento (16,19,27,30–32,212,215). En la siguiente tabla comparamos nuestros resultados con los de otros estudios.

Tabla 6.1. Comparación de la mejora de HbA1c en los últimos estudios.

Autor		Δ HbA1c	
		GT	GC
	Tiempo		
Nuestro estudio	6m	-0,47*	0,00
Kaur et al., 2015(31)	3m	- 0.69*	0,09
	6m	- 0.88*	0,18

Raman et al.,2014 (216)	3m	-0,70*	-0,50*
Telgi et al.,2013 (30)	3m	-0,58*	0,00
Chen et al., 2012 (26)	3m	-0,14	0,34
	6m	-0,42*	0,13
Moeintaghavi et al., 2012 (18)	3m	-0,74*	0,25
Koromantzos et al., 2011 (16)	6m	-0,72*	-0,13
Sun et al.,2011 (11)	3m	-0,50*	0,14

*P-valor <0,005. Estadísticamente significativo. – Los datos estan tomados con otro formato, indicamos solo si es estadísticamente significativo. Δ HbA1c: Variación de hemoglobina glicosilada a los 3 y 6 meses respecto al inicio.

En algún estudio como en el de Raman et al., 2014 (216), encuentran mejoras significativas en los dos grupos (GC y GT), siendo más significativo en el GT 0,7% (p-valor <0,05), que en el GC 0,5% (p-valor > 0,05). Sin embargo, hemos de tener presente que en dicho estudio los dos grupos mejoraron significativamente a nivel periodontal, lo que explica que la mejora metabólica también esté presente en los dos grupos. Además en el estudio de Raman et al., 2014 (216) se incluyeron solo 32 pacientes, número que se considera insuficiente según los cálculos de Teews et al., 2010 (29) expuestos anteriormente.

Por lo que se refiere a la glucémia, coincidiendo con la literatura, se ha observado una disminución significativa de la glucosa plasmática en ayunas en el GT a los 6 meses. Con diferencias estadísticamente significativas respecto al GC, donde no mejoró este valor (p-valor: 0,019). Otros estudios parecidos también mostraron un cambio en el nivel de glucosa plasmática en ayunas en el grupo de intervención (30–32).

Por otro lado, tal y como hemos comentado en la introducción, hasta la fecha, se han publicado

varias revisiones sistemáticas y meta-análisis que investigaron en detalle los resultados de estos estudios, encontrando un hallazgo consistente de que el tratamiento periodontal se asocia con una reducción de la HbA1c del orden de 0,4% (29,39,47,206,217–220). Podemos observar que Liew et al., 2013 (217) en su metanálisis encontraron -0,41% de mejora en HbA1c% en el GT en comparación con el GC. Y Sgolastra et al., 2012 (218) en otro metanálisis determinaron un 0,65% de diferencia entre la mejora del GT en comparación con el GC (218). Nosotros en un trabajo de revisión observamos que un 70% de los RCT encontraban asociación entre el tratamiento periodontal y la mejora en HbA1c (10).

En la reunión científica Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases realizada en 2013 declararon la evidencia del efecto de la intervención periodontal sobre el control glucémico (9). En este evento se remarcó que los últimos ensayos clínicos aleatorizados habían demostrado consistentemente que el tratamiento periodontal mecánico estaba asociado con una reducción de aproximadamente un 0,4% de HbA1c a los 3 meses, y un impacto clínico equivalente a añadir un segundo fármaco en un régimen farmacológico de diabetes (9).

Los datos que estamos comentando creemos que se confirman aún más con los resultados de nuestro estudio, donde el grupo de tratamiento presenta una reducción de HbA1c de 0,47% (DE = 0,90), significativamente mayor a la del GC, en el que la reducción fue insignificante 0,00% (DE = 0,83; p-valor 0,019) (Tabla 5.32). Esta mejora coincide con el valor obtenido en el último metanálisis publicado (220). En el que el análisis combinado entre el GC y el GT mostró una reducción de la HbA1c de: 0,48% (IC del 95%: 0,18, 0,78, p = 0,002) a los 3 meses de seguimiento y una diferencia media de 0,53% (IC del 95%: 0,24, 0,81, p = 0,0003) con efecto global después del final del período de intervención (220). Estos resultados son más relevantes si tenemos en cuenta que nuestra población a estudio no tubo diferencias significativas en los niveles de HbA1c durante los 6 meses previos al estudio; y que estos valores fueron homogéneos en los dos grupos.

A pesar de que este porcentaje de mejora de HbA1c puede parecer modesto, tiene un impacto clínico muy significativo, debido a que cualquier reducción en la hemoglobina glicosilada se asocia a una disminución de las complicaciones a largo plazo de la diabetes (221). También hay estudios

que indican que por cada 1% de reducción de la HbA1c se asocia a una reducción del 21% de las muertes relacionadas con la diabetes, un 14 % de reducción de infarto de miocardio, y un 37% de reducción de complicaciones microvasculares de diabetes (221).

Es, por lo tanto, extremadamente importante optimizar el control glucémico de los pacientes. Esto realza la importancia del tratamiento periodontal en paciente con diabetes lo que ayudaría a este control, y por lo tanto al control de las complicaciones de esta enfermedad.

Sin embargo, no todos los ensayos clínicos que han evaluado el impacto del tratamiento periodontal sobre el control glucémico han encontrado mejoras en HbA1c. Un reciente RCT de más de 500 pacientes no demostró ningún beneficio del tratamiento periodontal sobre el control glucémico (Variación HbA1c de 0,17% en GT, respecto 0,11% en GC) (212). Este estudio fue criticado por varias razones: i/ por seleccionar los pacientes con moderado o buen control glucémico (HbA1c <9%) que, por tanto, tendrían limitada la posibilidad de mejora después del tratamiento periodontal; ii/ porque lograron una respuesta baja (aunque significativa) del tratamiento periodontal (Media de disminución de Profundidad de Sondaje 0,4mm en GT y 0,1mm en GC); iii/ por tener una población de estudio con mucho sobrepeso (IMC 35 kg / m²) en el grupo de tratamiento, que podría enmascarar cualquier disminución en la respuesta inflamatoria que resulta del tratamiento periodontal (222).

Como hemos visto, nuestro estudio, más modesto realizado en condiciones parecidas si encontró asociación entre el tratamiento periodontal no quirúrgico y la reducción de los niveles de HbA1c, y además encontró también asociación con la reducción de la glucosa plasmática en ayunas. Los pacientes de nuestro estudio tuvieron una mejora periodontal muy superior a los suyos, con una reducción en la media de profundidad de sondaje de más del doble (reducción de PS en el GT del estudio de Engebretson et al., (212): -0,4mm; reducción de PS en el GT de nuestro estudio: -0,9mm). Vale la pena destacar que la media de PS inicial en los GT era de 3,3mm en los dos estudios, por lo tanto la capacidad de mejora era la misma. La mayor mejora periodontal de nuestros pacientes podría estar claramente relacionado con la mayor reducción de HbA1c. Lo que se

explicaría por el efecto beneficioso de la disminución de inflamación periodontal a nivel sistémico.

Por otro lado nuestro estudio fue realizado por un solo profesional (EMO) que trató a todos los pacientes, y por un único examinador (EMO), con el fin de evitar sesgos en los resultados. En cambio el estudio de Engebretson et al., 2013 (212) fue un estudio multicéntrico realizado en 5 centros dentales diferentes, por múltiples profesionales distintos. Pudo haber diferencias en la habilidad del profesional que realizaba el tratamiento o en la interpretación de los examinadores que también eran distintos. En referencia a esto, los autores no reflejan el tipo de calibración de los profesionales.

Además en el estudio que estamos comparando (212) a diferencia de nosotros, no se realizó un control de las variaciones de peso, dieta o hábitos durante el tiempo que duró el estudio. Factores que pueden ser especialmente influyentes en el control metabólico de pacientes con diabetes mellitus Tipo 2.

Por otro lado, Correa et al., 2010 (194) realizaron un estudio clínico sin grupo control, donde tampoco observaron mejoras en la HbA1c pero sí en los parámetros periodontales e inflamatorios de los pacientes tratados con RAR. Sin embargo su estudio solo incluyó 23 pacientes un tamaño muestral insuficiente para encontrar diferencias significativas en los niveles de HbA1c. Además el seguimiento fue solo de 3 meses, pudiendo obviar parte de la mejora metabólica de estos pacientes. A diferencia de este, nuestro estudio incluía casi el doble de pacientes a los que se les realizó RAR, y tuvo un seguimiento de 6 meses.

6.4 Efecto del tratamiento periodontal en los parámetros periodontales

Los datos que hemos encontrado, también mostraron una mejoría clínicamente significativa en los parámetros periodontales del GT (IP, IG, PS), con diferencias estadísticamente significativas

respecto el GC [Media de variación de PS a los 6 meses GC:-0,11 (DE 0,54); -0,99 (DE 0,61) (p-valor: 0,024)] (Tabla 5.28).

Nuestros resultados coinciden con los de la mayoría de ensayos clínicos que valoran el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico en los parámetros periodontales. La evidencia muestra una mejora significativa en el IG, IP, y Profundidad de Sondaje al mes, a los 3 y a los 6 meses después del tratamiento (27,30). En el presente estudio la media de disminución de la profundidad de sondaje a los 3 meses fue 0,93mm, superior a la de otros estudios, (Kiran et al., (27) -0,49mm, Telgi et al., (30) -0,46mm, lo que confirma el efecto del tratamiento en los pacientes. En sus estudios se realizaron los controles a los 3 meses postratamiento, mientras que en el nuestro se han valorado a los 3 y a los 6 meses, con valores parecidos en los dos tiempos. En las bolsas periodontales de profundidad entre 4 y 7mm la mayoría de los cambios se producen en los primeros 4-5 meses, y en las bolsas profundas de hasta 12mm pueden tardar hasta 12 meses (214). En la Tabla 6.2 mostramos la mejora periodontal de los últimos estudios realizados en comparación con el nuestro.

Tabla 6.2. Comparación de resultados de mejora periodontal en los últimos estudios.

Autor		Δ PS	
		GT	GC
Estudio presentado	Tiempo		
	3m	-0,93*	-0,01
	6m	-0,99*	-0,03
Kaur et al., 2015(31)	3m	- 0.79*	0,03
	6m	- 0.81*	0,06
Raman et al., 2014(216)	3m	-*	-*
Telgi et al.,2013(30)	3m	-0,46*	-0,02
Chen et al., 2012(26)	3m	-0,39*	-0,09
	6m	-0,48*	0,05

Moeintaghavi et al., 2012(18)	3m	-0,1*	0,27
Sun et al., 2011(11)	3m	-1,55*	-0,21
Koromantzos et al., 2011(16)	6m	-*	-

*P-valor <0,005. Estadísticamente significativo. – Los datos estan tomados de con otro formato, indicamos solo si es estadísticamente significativo. ΔPS: Variación de la profundidad de sondaje en milímetros a los 3 y 6 meses respecto al inicio.

Algunos estudios también han encontrado mejoras significativas en los parámetros periodontales también en el GC (solo con IHO), por el mero acto de una eliminación de la placa adecuada por parte del paciente, aunque estas mejoras no fueran tan rápidas y extensas como en el GT (216,223,224). Raman et al., 2014 (216) no encontró diferencias significativas entre el GT y el GC en ningún parámetro periodontal, ni en HbA1c, ni en la proteína C-reactiva, a los 2, ni a los 3 meses de control. Solo en el Índice de Placa a los 2 meses postratamiento y lo atribuyeron a la eliminación de cálculo en el GT lo que disminuyó la retención de placa. Sus datos mostraron una mejoría clínicamente significativa en los parámetros periodontales en ambos grupos, sin diferencias significativas entre ellos. Sin embargo en el estudio de Raman et al., 2014 (216) se hacía un seguimiento de 3 meses, pudiendo ser insuficiente para encontrar una reducción significativa en la HbA1c. Del mismo modo Correa FO et al., 2010 (194) también hizo un estudio de 3 meses y solo observó mejoras en todos los parámetros periodontales pero no en los niveles de HbA1c. Otros estudios han informado de hallazgos similares con mejoras más importantes en el grupo de intervención (16). Esto sugiere que la profilaxis dental y/o las instrucciones de higiene oral pueden mejorar los parámetros periodontales, pero no llegan a influir en los niveles de HbA1c en pacientes con DM (225).

La gran mayoría de estudios muestran que el RAR con o sin antibióticos, puede mejorar el estado periodontal en pacientes con diabetes mellitus. Sin embargo, no todos los estudios sugieren que el tratamiento periodontal mejora el control metabólico (10). Tenemos que considerar que la mayoría

de estudios presentan un alto riesgo de sesgo y limitaciones en cuanto a su calidad metodológica. Y que hay una gran diversidad de criterios de diagnóstico para enfermedad periodontal utilizados por distintos autores que puede influir en los resultados de los estudios.

Como ya hemos dicho anteriormente la intervención del GT se basó en un tratamiento periodontal no quirúrgico realizado en una etapa que fue similar a los estudios realizados por Kiran et al., 2005 (27), Rodrigues et al., 2003 (20), Stewart et al., 2001 (19). Varios autores han descrito las ventajas de realizar el tratamiento en una sola etapa, lo que podría deberse a beneficios clínicos adicionales, demostrando mejoría clínica superior a la terapia periodontal convencional, principalmente mediante la prevención de la recolonización bacteriana de las zonas tratadas por microorganismos de zonas no tratadas (226,227).

6.5 Que variables determinan la mejora de hemoglobina glicosilada

Se ha realizado un análisis estadístico exhaustivo para conocer que variables analizadas determinan la mejora del control glicémico en la población a estudio. El estudio demuestra que la única variable que influye en la mejora de HbA1c es la variable grupo, es decir si recibieron tratamiento periodontal o no (p-valor: 0,019) (Tabla 5.34).

Por otro lado el estudio de correlaciones mostró que la profundidad de sondaje inicial no afectaba a la evolución de la HbA1c (p-valor: 0,966) (Tabla 5.35). Lo que significa que el hecho de que inicialmente los dos grupos tuvieran una diferencia en este valor no afectó a la mejora de control glicémico que tuvieron los pacientes del GT. Si se observó una relación positiva entre la profundidad de sondaje y la edad de los pacientes, que podemos considerar normal debido a la pérdida de tejidos de soporte con el paso de los años. De igual manera el test ANOVA mostró que las variables IP e IG iniciales no influyeron en la evolución de la HbA1c, lo que demuestra que aunque inicialmente fueran distintas en los dos grupos esto no influyó en los resultados del estudio

(Tabla 5.37). Por otro lado la variable “fumador” que era distinta en el GC y GT tampoco influyó en la variación de HbA1c a lo largo del estudio (Tabla 5.37).

Todos estos datos nos han servido para eliminar posibles sesgos del estudio, demostrando que ninguna de las variables que eran diferentes en los dos grupos influyó en la mejora del control glicémico.

En el análisis estadístico sí que encontramos que la profundidad de sondaje inicial influye en el efecto del tratamiento periodontal. Es decir que, como era de esperar, los pacientes que tenían un estado periodontal peor inicialmente presentaron una mejora mayor de los valores periodontales al final del estudio. Y esto se produjo en los dos grupos.

Por otro lado, los pacientes que fumaban más cigarrillos presentaron una mejora menor en los valores periodontales. Estudios anteriores han sugerido que el tratamiento periodontal no quirúrgico es menos efectivo en los pacientes fumadores que en los no fumadores (228,229). Si bien el hecho de que la respuesta a la terapia periodontal es inferior entre los fumadores en comparación con los no fumadores, es considerado habitualmente en las reflexiones de los trabajos. Son pocos los estudios clínicos prospectivos intervencionistas que han abordado específicamente las necesidades periodontales de los fumadores.

Algunos estudios sugieren que la ingesta a largo plazo de aspirina 325 mg ejerce un impacto positivo en la reducción de la prevalencia y severidad de la periodontitis, entre los grupos de alto riesgo como los grandes fumadores y diabéticos (229). Es razonable suponer que la administración sistémica de aspirina junto con la reducción de la carga bacteriana mediante raspado y alisado radicular puede mejorar y prolongar los beneficios de la terapia periodontal.

Conviene remarcar que en nuestro estudio había más fumadores en el GT que en el GC, lo que podría haber causado una mejora periodontal menor a la esperada en este grupo. Sin embargo el GT mejoró mucho más a nivel periodontal que el GC, demostrando la efectividad del tratamiento

periodontal no quirúrgico.

6.6 Análisis de sensibilidad

Debido a la diferencia significativa de profundidad de sondaje inicial, que podría ser una limitación en nuestro estudio, decidimos realizar un análisis de sensibilidad con el fin de saber si los resultados de nuestro estudio hubieran sido iguales si la profundidad de sondaje hubiera sido homogénea entre grupos. Para hacerlo excluimos los pacientes con medias de profundidad de sondaje extremas ($\leq 2,5\text{mm}$ y $\geq 3,5\text{mm}$), quedándonos con dos grupos con valores similares de profundidad de sondaje. Con esta nueva subpoblación realizamos el análisis estadístico.

Los resultados mostraron que, una vez homogenizada la variable profundidad de sondaje, el GT seguía teniendo una mejora estadísticamente significativa de HbA1c a los 6 meses respecto el GC ($\Delta\text{HbA1cGT}$: -0,51 y $\Delta\text{HbA1cGC}$: -0,06) (p-valor: 0,023) (Tabla 5.41).

6.7 Análisis microbiológico

Las especies bacterianas más claramente asociadas a la periodontitis son *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola* (73), si bien no puede excluirse la acción sinérgica de otras especies cuyo número está por determinar. En esta tesis doctoral se ha analizado la presencia de algunas de estas especies antes y después del tratamiento periodontal quirúrgico y no quirúrgico. También se ha intentado establecer alguna relación con la evolución clínica de los pacientes incluidos en el estudio.

Trabajos anteriores han sugerido de forma poco demostrada experimentalmente que la enfermedad periodontal se asocia a unos patrones microbiológicos relativamente diversos. En una revisión sistemática sobre el papel de los principales patógenos en los distintos tipos de enfermedad periodontal se determinó que no había una asociación clara (75) entre el patrón microbiológico y la evolución clínica. En este trabajo Monbelli et al., 2002 (75). Revisaron la bibliografía más relevante llegando a la conclusión de que la presencia o ausencia de AA, PG, PI, *Bacteroides fragilis* o *Campylobacter rectus* no permitía discriminar entre individuos con periodontitis crónica e individuos con periodontitis agresiva. Nuestros resultados van en la misma dirección. No parece existir una relación comprensible entre la evolución de la presencia de los microorganismos y la evolución clínica. De hecho nuestros resultados podrían poner de manifiesto que no hay una respuesta clara de la microbiota oral frente al el tratamiento periodontal. Se han observado distintos patrones de comportamiento bacteriano en relación, en algunos casos, con la mejora clínica de los pacientes.

En los estudios de Trombelli et al., 2004 (78) se valora la diferencia de respuestas que pueden tener diversos individuos al “ataque” bacteriano; planteando la posibilidad de que haya individuos con alta respuesta e individuos con baja respuesta, por lo que la aparición del cuadro sería independiente de la composición cualitativa y cuantitativa de la placa. En este sentido el conocimiento del estado de las poblaciones microbianas subgingivales tendría gran interés desde el punto de vista investigador, pero en su estado actual tendría muy poco significado en términos de diagnóstico y de análisis de la evolución de los pacientes.

6.8 Limitaciones

Antes de realizar nuestro estudio realizamos una revisión sistemática del tema para conocer las limitaciones y los puntos fuertes de los estudios publicados. Revisando la literatura reciente observamos que se requerían estudios con muestras más grandes, períodos de seguimiento más largos y criterios de diagnóstico unificados para sacar conclusiones válidas. La principal fuente de

heterogeneidad encontrada en los estudios era:

1) El tipo y número de factores relacionados con la DM (DM tipo, estado glucémico inicial, el número y cantidad de consumo de cigarrillos, la duración de la DM, tipo de tratamiento DM).

- En base a esto en nuestro trabajo solo incluimos pacientes con DM2 (ya que parece demostrado que los pacientes con DM1 no debían ser incluidos en este tipo de estudios (39). También excluimos los pacientes con un diagnóstico de DM de menos de un año, ya que el primer año puede haber muchas modificaciones de tratamiento hasta conseguir estabilizar la enfermedad. Y además controlamos exhaustivamente los factores que podían influir en la DM como: hábitos, dieta, peso, tabaco, número de cigarrillos y variaciones en el tratamiento diabético y/o uso de antibióticos durante más de 10 días durante el estudio.

2) El estado periodontal inicial, el protocolo de tratamiento (con o sin antibióticos), uno o más profesionales, y los métodos para evaluar el estado periodontal

- Para evitar variaciones en el protocolo de tratamiento, todos los pacientes fueron tratados en el mismo centro y por un mismo profesional (EMO) (Hospital Odontològic Universitat de Barcelona, UB). Se utilizó el criterio de definición de enfermedad periodontal propuesto en 1999 por World Workshop for Classification of Periodontal Disease and Conditions (25).

3) El número de la muestra y el poder para detectar diferencias en los resultados metabólicos y periodontales

- Según los cálculos de Teeuws et al., 2010 (29) en su metanálisis se necesita un mínimo de 38 pacientes (19 en cada grupo) para encontrar una mejora estadísticamente significativa entre el GC y el GT. (Concretamente para detectar una diferencia de 0,4 en los niveles de HbA1c con una potencia de 90% y un error de tipo 1 de 5%) En nuestro estudio incluimos 90 pacientes, más del doble de los pacientes necesarios.

4) La vigilancia de la enfermedad periodontal. El tiempo y el control glucémico (10).

- Respecto al seguimiento, hemos realizado controles a los 3 y a los 6 meses. Realizando un

examen periodontal detallado, con periodontograma, valoración de Índices de placa y gingival. Hemos querido hacer un control metabólico más prolongado que otros estudios citados anteriormente, en los que solo se hacía control a los 3 meses ya que consideramos que con un único control a los 3 meses pueden pasarnos desapercibidas parte de las mejoras metabólicas.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- 1. Los resultados muestran una asociación significativa entre el tratamiento periodontal no quirúrgico y la variación de HbA1c. Se ha observado una diferencia significativa entre el GC y el GT en la variación de HbA1c (-0,00; -0,47).
- 2. Los resultados muestran una asociación significativa entre el tratamiento periodontal no quirúrgico y la variación de glucemia. Se ha observado una diferencia significativa entre el GC y el GT en la variación de glucosa en sangre en ayunas (+16'25mg/dl; -18'71mg/dl).
- 3. Los resultados muestran que el tratamiento periodontal no quirúrgico es eficaz en la mejora de la enfermedad periodontal. Disminuyendo significativamente la media de Profundidad de sondaje (-0'11mm; -0'99mm), y los Índices de placa y gingival en el GT.
- 4. Los resultados no muestran una asociación clara entre el tratamiento periodontal no quirúrgico y el nivel de microbiota relacionado con la enfermedad periodontal. Se requiere mucha más investigación para comprender la relación existente entre la presencia de especies bacterianas periodontopatógenas y la evolución clínica de los pacientes.

7. CONCLUSIONS

- 1. The results show a significant association between non-surgical periodontal treatment and HbA1c variation. A significant difference was observed between GC and GT in the variation of HbA1c (-0,00; -0,47).
- 2. The results show a significant association between non-surgical periodontal treatment and glycemia variation. A significant difference between GC and GT has been observed in the variation of fasting blood glucose (+ 16.25mg / dl, -18.71mg / dl).
- 3. Results show that non-surgical periodontal treatment is effective in improving periodontal disease. Decreasing significantly the mean depth of probing (-0'11mm; -0'99mm), and the plaque and gingival indices in the GT.
- 4. The results not show a clear association between non-surgical periodontal treatment and the level of microbiota related to periodontal disease. Much more research is needed to understand the relationship between the presence of periodontal bacterial species and the clinical evolution of patients.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFIA

1. Graves DT, Li J, Cochran DL. Inflammation and uncoupling as mechanisms of periodontal bone loss. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2011;90:143–53.
2. Eke PI, Dye B a., Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res.* 2012;91:914–20.
3. Conget I. Diagnóstico , clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:528–35.
4. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329:977–86.
5. No Title. World Health Organization 2011. Fact Sheet No.312.Diabetes. 2011 Available at:<http://www.who.int/mediacentre/factsheet/fs312/>.
6. Berrou J, Fougeray S, Venot M, Chardiny V, Gautier JF, Dulphy N, et al. Natural Killer Cell Function, an Important Target for Infection and Tumor Protection, Is Impaired in Type 2 Diabetes. *PLoS One.* 2013;8.
7. Albert DA, Ward A, Allweiss P, Graves DT, Knowler WC, Kunzel C, et al. Diabetes and oral disease: Implications for health professionals. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1255:1–15.
8. Diabetes DOF. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2012;35(Suppl. 1).
9. Chapple ILC, Genco R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol.* 2013;40(Suppl.1):106-12.
10. Mauri-Obradors E, Jané-Salas E, Sabater-Recolons MDM, Vinas M, López-López J. Effect of nonsurgical periodontal treatment on glycosylated hemoglobin in diabetic patients: a systematic review. *Odontology.* 2014;301–13.
11. Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Wu YM, Ren YZ, Qin GM. Inflammatory Cytokines, Adiponectin, Insulin Resistance and Metabolic Control after Periodontal Intervention in

- Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Periodontitis. *Intern Med.* 2011;50:1569–74.
12. Al-Zahrani MS, Bamshmous SO, Alhassani AA, Al-Sherbini MM. Short-term effects of photodynamic therapy on periodontal status and glycemic control of patients with diabetes. *J Periodontol.* 2009;80:1568–73.
 13. Al-Mubarak S, Ciancio S, Aljada A, Mohanty P, Ross C, Dandona P. Comparative evaluation of adjunctive oral irrigation in diabetics. *J Clin Periodontol.* 2002;29:295–300.
 14. Rocha M, Nava LE, Vázquez de la Torre C, Sánchez-Márin F, Garay-Sevilla ME, Malacara JM. Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *J Periodontol.* 2001;72:204–9.
 15. O’Connell PAA, Taba M, Nomizo A, Foss Freitas MC, Suaid FA, Uyemura SA, et al. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. *J Periodontol.* 2008;79:774–83.
 16. Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. A randomized, controlled trial on the effect of non-surgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes. Part I: Effect on periodontal status and glycaemic control. *J Clin Periodontol.* 2011;38:142–7.
 17. Lin S-J, Tu Y-K, Tsai S-C, Lai S-M, Lu H-K. Non-surgical periodontal therapy with and without subgingival minocycline administration in patients with poorly controlled type II diabetes: A randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2012;16:599–609.
 18. Moeintaghavi A, Arab HR, Bozorgnia Y, Kianoush K, Alizadeh M. Non-surgical periodontal therapy affects metabolic control in diabetics: A randomized controlled clinical trial. *Aust Dent J.* 2012;57:31–7.
 19. Stewart JE, Wager K a, Friedlander a H, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2001;28:306–10.
 20. Rodrigues DC, Taba MJ, Novaes ABJ, Souza SLS, Grisi MFM. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2003;74:1361–7.

21. Navarro-Sanchez AB, Faria-Almeida R, Bascones-Martinez A. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007;34:835–43.
22. Calabrese N, D’Aiuto F, Calabrese A, Patel K, Calabrese G, Massi-Benedetti M. Effects of periodontal therapy on glucose management in people with diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2011;37:456–9.
23. Long O, Ru-Fan L. Effect of periodontal treatment on glycosylated hemoglobin levels in elderly patients with periodontal disease and type 2 diabetes. *Chin Med J.* 2011;124:3070–3.
24. Kardeşler L, Buduneli N, Cetinkalp S, Kinane DF. Adipokines and inflammatory mediators after initial periodontal treatment in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2010;81:24–33.
25. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4:1–6.
26. Chen L, Luo G, Xuan D, Wei B, Liu F, Li J, et al. Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical response, serum inflammatory parameters, and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized study. *J Periodontol.* 2012;83:435–43.
27. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdoğan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2005;32:266–72.
28. Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Uchimura I, Izumiyama H, Inagaki K, et al. Multi-center intervention study on glycohemoglobin (HbA1c) and serum, high-sensitivity CRP (hs-CRP) after local anti-infectious periodontal treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83:308–15.
29. Teeuw WJ, Gerdes VEA, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010;33:421–7.
30. Telgi RL, Tandon V, Tangade PS, Tirth A, Kumar S, Yadav V. Efficacy of nonsurgical periodontal therapy on glycaemic control in type II diabetic patients: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Implant Sci.* 2013;43:177–82.
31. Kaur PK, Narula SC, Rajput R, Sharma RK, Tewari S. Periodontal and glycemic effects of nonsurgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes stratified by baseline HbA

- 1c. 2015;57:201–11.
32. Kanduluru Ajitha NS. Effect of nonsurgical periodontal treatment on clinical response and glycemic control in type 2 diabetic patients with periodontitis: Controlled clinical trial. *J Indian Assoc Public.* 2014;12:261–7.
 33. Albandar JM, Kingman a. Gingival recession, gingival bleeding, and dental calculus in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol.* 1999;70:30–43.
 34. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. *J Periodontol.* 1996;67(10 Suppl):1094–102.
 35. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol.* 1997;68:713–9.
 36. Lalla E. Periodontal infections and diabetes mellitus: When will the puzzle be complete?: Guest Editorial. *J Clin Periodontol.* 2007;34:913–6.
 37. Promsudthi A, Pimapsri S, Deerochanawong C, Kanchanasita W. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Dis.* 2005;11:293–8.
 38. da Cruz GA, de Toledo S, Sallum EA, Sallum AW, Ambrosano GMB, de Cássia Orlandi Sardi J, et al. Clinical and laboratory evaluations of non-surgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2008;79:1150–7.
 39. Janket S, Wightman A, Baird AE, Dyke TE Van, Jones JA. Improve Glycemic Control in Diabetic Patients ? A Meta-analysis. 2005;1154–60.
 40. Gonçalves D, Correa FOB, Khalil NM, De Faria Oliveira OMM, Orrico SRP. The effect of non-surgical periodontal therapy on peroxidase activity in diabetic patients: A case-control pilot study. *J Clin Periodontol.* 2008;35:799–806.
 41. Pradhan a D, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama.* 2001;286:327–34.
 42. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high

- density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol.* 2000;151:273–82.
43. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol.* 2000;71:1528–34.
 44. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol.* 2001;72:1221–7.
 45. 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;83:156–60.
 46. Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Stevenson B, Furness S I-EZ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;5.
 47. Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2013;40(Suppl. 14).
 48. Al-Mubarak S, Ciancio S, Baskaradoss JK. Epidemiology and Diagnosis of Periodontal Diseases: Recent Advances and Emerging Trends. *Int J Dent.* 2014;2014:1–2.
 49. Harlan AW. Treatment of pyorrhea alveolaris. *Dent Cosm.* 1883;25:517–21.
 50. Miller WD. No Title. *SS White Dent.* 1890;328–34.
 51. Talbot ES. Pyorrhea alveolaris. *Dent Cosm.* 1886;28:689–92.
 52. Ellison SA. Oral bacteria and periodontal disease. *J Dent Res.* 1970;4:198–202.
 53. Haffajee AD, Socransky SS, Dzink JL, Taubman MA, Ebersole JL, Smith DJ. Clinical, microbiological and immunological features of subjects with destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1988;15:240–6.
 54. Jensen SB, Löe H, Schiött CR, Theliade E. Experimental gingivitis in man. 4. Vancomycin induced changes in bacterial plaque composition as related to development of gingival inflammation. *J Periodontal Res.* 1968;3:284–93.
 55. Listgarten MA, Levin S. Positive correlation between the proportions of subgingival spirochetes and motile bacteria and susceptibility of human subjects to periodontal

- deterioration. *J Clin Periodontol*. 1981;8:122–38.
56. Løe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol*. 1965;36:177–87.
 57. Løe H, Theilade E, Jensen SB, Schiott CR. Experimental gingivitis in man. 3. Influence of antibiotics on gingival plaque development. *J Periodontal Res*. 1967;2:282–9.
 58. Theilade E, Wright WH, Jensen SB, Løe H. Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodontal Res*. 1966;1:1–13.
 59. Newman MG, Socransky SS. Predominant cultivable microbiota in periodontosis. *J Periodontal Res*. 1977;12:120–8.
 60. Newman MG, Socransky SS, Savitt ED, Propas DA, Crawford A. Studies of the microbiology of periodontosis. *J Periodontol*. 1976;47:373–9.
 61. Slots J. The predominant cultivable organisms in juvenile periodontitis. *Scand J Dent Res*. 1976;84:1–10.
 62. Løe H, Anerud A, Boysen H, Smith M. The natural history of periodontal disease in man. Study design and baseline data. *J Periodontal Res*. 1978;13:550–62.
 63. Sebastián VB. *Patología Bucal*. 2013;167-169 .
 64. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25:134–44.
 65. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 1994;5:78–111.
 66. Slots J, Ting M. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in human periodontal disease: occurrence and treatment. *Periodontol 2000*. 1999;20:82–121.
 67. Bogert M, Berthold P, Brightman V. Longitudinal study of LJP families-two years of surveillance. *J Dent Res* 1989;68:312.
 68. Ali RW, Velcescu C, Jivanescu MC, Lofthus B, Skaug N. Prevalence of 6 putative periodontal pathogens in subgingival plaque samples from Romanian adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 1996;23:133–9.
 69. Kamma JJ, Nakou M, Manti FA. Predominant microflora of severe, moderate and minimal periodontal lesions in young adults with rapidly progressive periodontitis. *J Periodontal Res*.

- 1995;30:66–72.
70. Socransky SS, Haffajee AD, Smith C, Dibart S. Relation of counts of microbial species to clinical status at the sampled site. *J Clin Periodontol.* 1991;18:766–75.
 71. Wolff LF, Aepli DM, Pihlstrom B, Anderson L, Stoltenberg J, Osborn J, et al. Natural distribution of 5 bacteria associated with periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1993;20:699–706.
 72. Tanner, A Lisgarten , M, Ebersole, J., Strzempko M. *Bacteroides forsythus* sp., a Slow Growing, Fusiform *Bacteroides* sp. from the human oral cavity. *Int JSyst Bacteriol.* 1986;36:213–21.
 73. Slotwinska S. Clinical and Microbiological Features of Subjects with Adult Periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000. 2000;27:107.
 74. Proceedings of the 1996 World Workshop in Periodontics. Lansdowne, Virginia, July 13-17, 1996. *Ann Periodontol.* 1996;1:1–947.
 75. Mombelli A, Casagni F, Madianos PN. Can presence or absence of periodontal pathogens distinguish between subjects with chronic and aggressive periodontitis? A systematic review. *J Clin Periodontol.* 2002;29 (Suppl 3):10-21.
 76. Escudero-Castaño N, Perea-García M a., Bascones-Martínez a. Revisión de la periodontitis crónica: Evolución y su aplicación clínica. *Av en Periodoncia e Implantol Oral.* 2008;20:29–34.
 77. Ebersole JL, Taubman MA. The protective nature of host responses in periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 1994;5:112–41.
 78. Trombelli L, Farina R, Manfrini R, Tatakis DN. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis: effect of incisor crown form. *J Dent Res.* 2004;83:728–31.
 79. Kinane DF, Shiba H, Hart TC. The genetic basis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 2005;39:91–117.
 80. Hart TC, Kornman KS. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 1997;14:202–15.
 81. van der Velden U, Abbas F, Armand S, de Graaff J, Timmerman MF, van der Weijden GA, et al. The effect of sibling relationship on the periodontal condition. *J Clin Periodontol.*

- 1993;20:683–90.
82. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol.* 2000;71:1699–707.
 83. Wohlfahrt JC, Wu T, Hodges JS, Hinrichs JE, Michalowicz BS. No association between selected candidate gene polymorphisms and severe chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2006;77:426–36.
 84. Babel N, Cherepnev G, Babel D, Tropmann A, Hammer M, Volk H-D, 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;77:1978–83.
 85. Al-Ghamdi HS, Anil S. Serum antibody levels in smoker and non-smoker saudi subjects with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2007;78:1043–50.
 86. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol.* 2001;28:377–88.
 87. Genco RJ, Löe H. The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 1993;2:98–116.
 88. Oliver RC, Tervonen T. Periodontitis and tooth loss: comparing diabetics with the general population. *J Am Dent Assoc.* 1993;124:71–6.
 89. Heckmann SM, Linke JJ, Graef F, Foitzik C, Wichmann MG, Weber H-P. Stress and inflammation as a detrimental combination for peri-implant bone loss. *J Dent Res.* 2006;85:711–6.
 90. Hugoson A, Ljungquist B, Breivik T. The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in an adult Swedish population 50 to 80 years of age. *J Clin Periodontol.* 2002;29:247–53.
 91. Beck JD, Koch GG, Rozier RG, Tudor GE. Prevalence and risk indicators for periodontal attachment loss in a population of older community-dwelling blacks and whites. *J Periodontol.* 1990;61:521–8.
 92. Pajukoski H, Meurman JH, Snellman-Gröhn S, Sulkava R. Oral health in hospitalized and

- nonhospitalized community-dwelling elderly patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88:437–43.
93. Albandar JM, Brunelle J a, Kingman a. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol.* 1999;70:13–29.
 94. Lindhe J, Okamoto H, Yoneyama T, Haffajee A, Socransky SS. Periodontal loser sites in untreated adult subjects. *J Clin Periodontol.* 1989;16:671–8.
 95. Papapanou PN. Periodontal Diseases: Epidemiology. *Ann Periodontol.* 1996;1:1–36.
 96. Sherman JA, McGurk M. Lack of correlation between water hardness and salivary calculi in England. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000;38:50–3.
 97. Brown LJ, Brunelle JA, Kingman A. Periodontal status in the United States, 1988-1991: prevalence, extent, and demographic variation. *J Dent Res.* 1996;75 Spec No:672–83.
 98. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases : an overview. *Periodontol 2000.* 2002;29:7–10.
 99. SEPA. Las enfermedades periodontales en España. Accedido en Octubre 2016. <https://sepa.es/es/pacientes/enf-periodontales/en-espana.html>.
 100. The American Academy of Periodontology. Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics. *Am Acad Periodontol.* 1989;23–4.
 101. Attström R van der VU. Consensus report (epidemiology). In: Lang NP, Karring T, eds. Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontics. London: Quintessence. 1994.
 102. Armitage GC. Periodontal diseases: diagnosis. *Ann Periodontol.* 1996;1:37–215.
 103. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28 (Suppl 1):4–36.
 104. Kenny SJ., Aubert RE. GL. Prevalence and incidence of non-insulin-dependent diabetes. National Diabetes Data Group. In: Diabetes in America 2nd ed Bethesda, Md: National Institutes of Health, national Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 1995. p.47-68.
 105. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin.* 2007;129:352–5.
 106. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 2. a ed. Br. 2003.
 107. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group.

- Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373:2027–33.
108. Gillett MJ. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327-1334. *Clin Biochem Rev*. 2009;30:197–200.
 109. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37.
 110. Padgett LE, Broniowska KA, Hansen PA, Corbett JA, Tse HM. The role of reactive oxygen species and proinflammatory cytokines in type 1 diabetes pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1281:16–35.
 111. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet (London, England)*. 2011;378:169–81.
 112. Sánchez JA, Alonso MS. Diabetes y periodontitis: Patogenia de una relación bidireccional. *Periodoncia*. 2002;12:201–12.
 113. Riobó PSO. “Tratamiento de la diabetes: dieta y ejercicio.” *Tiempos Medicos*. 2001;583:46–53.
 114. Barnett AH. Complementing insulin therapy to achieve glycemic control. *Adv Ther*. 2013;30:557–76.
 115. Pombo JL. “Tratamiento de la diabetes tipo 2: Antidiabeticos orales.” *Tiempos Médicos*. 2001;583:14–26.
 116. Casaleiro RM. Cambios clínicos y microbiológicos en el tratamiento periodontal convencional de pacientes diabéticos tipo 2 con periodontitis crónica del adulto. Tesis Doctoral Universidad Complutense de Madrid. 2004. Accedido en 2016. <http://eprints.ucm.es/tesis/odo/ucm-t27435.pdf>
 117. Tandon N, Ali MK, Narayan KMV. Pharmacologic prevention of microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: implications of the results of recent clinical trials in type 2 diabetes. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12:7–22.
 118. Mealey BL. Diabetes and periodontal disease: two sides of a coin. *Compend Contin Educ Dent*. 2000;21:943–6.
 119. Mattila TK, De Boer A. Influence of intensive versus conventional glucose control on

- microvascular and macrovascular complications in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2010;70:2229–45.
120. Yudkin JS, To: Gerstein HC, Pogue J, Mann JFE, Lonn E, Dagenais GR, McQueen M, Yusuf S, for the HOPE investigators (2005) The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: A prospecti. *Diabetologia*. 2006;49:611–2.
 121. Chilelli NC, Burlina S, Lapolla A. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: a “glycooxidation-centric” point of view. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23:913–9.
 122. Davey GC, Patil SB, O’Loughlin A, O’Brien T. Mesenchymal stem cell-based treatment for microvascular and secondary complications of diabetes mellitus. *Front Endocrinol*. 2014;5:1–16.
 123. Ferris FL, Davis MD, Aiello LM. Treatment of diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 1999;341:667–78.
 124. Han JW, Sin MY, Yoon Y-S. Cell therapy for diabetic neuropathy using adult stem or progenitor cells. *Diabetes Metab J*. 2013;37:91–105.
 125. Gooch C, Podwall D. The diabetic neuropathies. *Neurologist*. 2004;10:311–22.
 126. Duran-Salgado MB, Rubio-Guerra AF. Diabetic nephropathy and inflammation. *World J Diabetes*. 2014;5:393–8.
 127. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Low-Grade Systemic Inflammation and the Development of Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes*. 2003;52:1799–805.
 128. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi a., Pratley RE, Bogardus C, et al. High Alanine Aminotransferase Is Associated With Decreased Hepatic Insulin Sensitivity and Predicts the Development of Type 2 Diabetes . *Diabetes*. 2002;51:1889–95.
 129. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Review series Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116:1793–801.
 130. Lima SMF, Grisi DC, Kogawa EM, Franco OL, Peixoto VC, Gonçalves-Júnior JF, et al. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: A review. *Int Endod J*.

2013;46:700–9.

131. Murrah VA. Diabetes mellitus and associated oral manifestations: a review. *J Oral Pathol.* 1985;14:271–81.
132. Falk H, Hugoson A, Thorstensson H. Number of teeth, prevalence of caries and periapical lesions in insulin-dependent diabetics. *Scand J Dent Res.* 1989;97:198–206.
133. Arrieta-Blanco JJ, Bartolomé-Villar B, Jiménez-Martínez E, Saavedra-Vallejo P, Arrieta-Blanco FJ. Problemas bucodentales en pacientes con diabetes mellitus (II): Índice gingival y enfermedad periodontal. *Med Oral.* 2003;8:233–47.
134. Hamada Y, Fukagawa M. A possible role of thioredoxin interacting protein in the pathogenesis of streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Kobe J Med Sci.* 2007;53:53–61.
135. Wittrant Y, Gorin Y, Woodruff K, Horn D, Abboud HE, Mohan S, et al. High d(+)glucose concentration inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis. *Bone.* 2008;42:1122–30.
136. Negrato CA, Tarzia O. Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:3.
137. Zhen D, Chen Y, Tang X. Metformin reverses the deleterious effects of high glucose on osteoblast function. *J Diabetes Complications.* 2010;24:334–44.
138. Leite MF, Ganzerla E, Marques MM, Nicolau J. Diabetes induces metabolic alterations in dental pulp. *J Endod.* 2008;34:1211–4.
139. Bender IB, Bender AB. Diabetes mellitus and the dental pulp. *J Endod.* 2003;29:383–9.
140. Graves DT, Al-Mashat H, Liu R. Evidence that diabetes mellitus aggravates periodontal diseases and modifies the response to an oral pathogen in animal models. *Compend Contin Educ Dent.* 2004;25(Suppl 1):38–45.
141. Wang JJ, Zhang SX, Mott R, Knapp RR, Cao W, Lau K, et al. Salutary effect of pigment epithelium-derived factor in diabetic nephropathy: evidence for antifibrogenic activities. *Diabetes.* 2006;55:1678–85.
142. Garber AJ. Restaging insulin therapy for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2009;(Suppl 5):1–5.
143. Segura-Egea JJ, Castellanos-Cosano L, Machuca G, López-López J, Martín-González J,

- Velasco-Ortega E, et al. Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17:356–61.
144. Mattson JS, Cerutis DR. Diabetes mellitus: a review of the literature and dental implications. *Compend Contin Educ Dent*. 2001;22:757–60, 762, 764
 145. Kudiyirickal MG, Pappachan JM. Diabetes mellitus and oral health. *Endocrine*. 2014;27–34.
 146. Ionescu O, Sonnet E, Roudaut N, Prédine-Hug F, Kerlan V. [Oral manifestations of endocrine dysfunction]. *Ann Endocrinol*. 2004;65:459–65.
 147. Stegeman CA. Oral manifestations of diabetes. *Home Healthc Nurse*. 2005;23:233-40-2.
 148. Miralles-Jorda L, Silvestre-Donat FJ, Grau Garcia-Moreno DM, Hernandez-Mijares A. Estudio clínico sobre la patología bucodentaria en el paciente diabético tipo 1. *Med Oral*. 2002;7:298–302.
 149. López-López J, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, Velasco-Ortega E, Martín-González J, Segura-Egea JJ. Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: a cross-sectional study. *J Endod*. 2011;37:598–601.
 150. Wang CH, Chueh LH, Chen SC, Feng YC, Hsiao CK, Chiang CP. Impact of diabetes mellitus, hypertension, and coronary artery disease on tooth extraction after nonsurgical endodontic treatment. *J Endod*. 2011;37:1–5.
 151. Fouad AF, Burleson J. The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome: data from an electronic patient record. *J Am Dent Assoc*. 2003;134:43-51-8.
 152. Blanco Arrieta JJ, Bartolomé Villar B, Jiménez Martínez E, Saavedra Vallejo P, Arrieta Blanco FJ. Problemas bucodentales en pacientes con diabetes mellitus (I): Índice de placa y caries dental . *Med Oral*. 2003;8:97–109.
 153. Lin BP, Taylor GW, Allen DJ, Ship JA. Dental caries in older adults with diabetes mellitus. *Spec Care Dentist*. 1999;19:8–14.
 154. Bharateesh J, Ahmed M, Kokila G. Diabetes and Oral Health: A Case-control Study. *Int J Prev Med*. 2012;3:806–9.
 155. Moore PA, Weyant RJ, Etzel KR, Guggenheimer J, Mongelluzzo MB, Myers DE, et al. Type 1 diabetes mellitus and oral health : assessment of coronal and root caries. 2001;29:183–94.
 156. Busato IMS, Ignácio SA, Brancher JA, Moysés ST, Azevedo-Alanis LR. Impact of clinical

- status and salivary conditions on xerostomia and oral health-related quality of life of adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2012;40:62–9.
157. Cristina de Lima D, Nakata GC, Balducci I, Almeida JD. Oral manifestations of diabetes mellitus in complete denture wearers. *J Prosthet Dent.* 2008;99:60–5.
158. Sousa MG de M, Costa A de LL, Roncalli AG. Clinical study of the oral manifestations and related factors in type 2 diabetics patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77:145–52.
159. Ivanovski K, Naumovski V, Kostadinova M, Pesevska S, Drijanska K, Filipce V. Xerostomia and salivary levels of glucose and urea in patients with diabetes. *Pril / Makedon Akad na Nauk i Umet Oddelenie za biološki i Med Nauk = Contrib / Maced Acad Sci Arts, Sect Biol Med Sci.* 2012;33:219–29.
160. Carda C, Mosquera-Lloreda N, Salom L, Gomez de Ferraris ME, Peydró A. Structural and functional salivary disorders in type 2 diabetic patients. *Med oral, Patol oral y cirugía bucal.* 2006;11:309-14.
161. Chávez EM, Borrell LN, Taylor GW, Ship JA. A longitudinal analysis of salivary flow in control subjects and older adults with type 2 diabetes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91:166–73.
162. Stolbová K, Hahn A, Benes B, Andel M, Treslová L. Gustometry of diabetes mellitus patients and obese patients. *Int Tinnitus J.* 1999;5:135–40.
163. Kadir T, Pisiriciler R, Akyüz S, Yarat A, Emekli N, Ipbüker A. Mycological and cytological examination of oral candidal carriage in diabetic patients and non-diabetic control subjects: Thorough analysis of local aetiologic and systemic factors. *J Oral Rehabil.* 2002;29:452–7.
164. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: II. Prevalence and characteristics of *Candida* and Candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;89:570–6.
165. Petrou-Amerikanou C1, Markopoulos AK, Belazi M, Karamitsos D PP. Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus according to the type of diabetes. *Oral Dis.* 1998;4:37–40.
166. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Compend Contin Educ Dent.* 2008;29:402–8, 410, 412–3.

167. Kinane DF, Marshall GJ. Periodontal manifestations of systemic disease. *Aust Dent J.* 2001;46:2–12.
168. Leite RS, Marlow NM, Fernandes JK. Oral health and type 2 diabetes. *Am J Med Sci.* Elsevier Masson SAS; 2013;345:271–3.
169. Perez-Losada FL, Jane-Salas E, Sabater-Recolons MM, Estrugo-Devesa A, Segura-Egea JJ, Lopez-Lopez J. Correlation between periodontal disease management and metabolic control of type 2 diabetes mellitus. A systematic literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21048:0.
170. Ng YL, Mann V, Gulabivala K. A prospective study of the factors affecting outcomes of nonsurgical root canal treatment: Part 1: Periapical health. *Int Endod J.* 2011;44:583–609.
171. Karjalainen KM, Knuuttila ML, Käär ML. Salivary factors in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Dent.* 1996;18:306–11.
172. Taylor GW, Manz MC, Borgnakke WS. Diabetes, periodontal diseases, dental caries, and tooth loss: a review of the literature. *Compend Contin Educ Dent.* 2004;25:179–84.
173. Lorini R, Scaramuzza A, Vitali L, d’Annunzio G, Avanzini MA, De Giacomo C, et al. Clinical aspects of coeliac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996;9 (Suppl 1):101–11.
174. Napeñas JJ, Brennan MT, Fox PC. Diagnosis and treatment of xerostomia (dry mouth). *Odontology.* 2009;97:76–83.
175. Spanemberg JC, Rodríguez de Rivera Campillo E, Salas EJ, López López J. Burning Mouth Syndrome: update. *Oral Health Dent Manag.* 2014;13:418–24.
176. Vesterinen M, Ruokonen H, Furuholm J, Honkanen E, Meurman JH. Clinical questionnaire study of oral health care and symptoms in diabetic vs. non-diabetic predialysis chronic kidney disease patients. *Clin Oral Investig.* 2012;16:559–63.
177. Al Habashneh R, Khader Y, Hammad MM, Almuradi M. Knowledge and awareness about diabetes and periodontal health among Jordanians. *J Diabetes Complications.* 2010;24:409–14.
178. Allen EM, Ziada HM, O’Halloran D, Clerehugh V, Allen PF. Attitudes, awareness and oral health-related quality of life in patients with diabetes. *J Oral Rehabil.* 2008;35:222.

179. Ship JA. Diabetes and oral health: an overview. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:4–10.
180. Hallmon WW, Mealey BL. Implications of diabetes mellitus and periodontal disease. *Diabetes Educ.* 1992;18:310–5.
181. Bissell TA, Doppalapudi VA. Oral medicine. *Curr Opin Periodontol.* 1994;54–63.
182. Sharma U, Bhalla S. Oral manifestations of a systemic disease. *Am Fam Physician.* 2010;82:1381–8.
183. Wu Y-Y, Xiao E, Graves DT. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *Int J Oral Sci.* 2015;7:63–72.
184. Valkusz Z. Diabetes and osteoporosis. *Orv Hetil.* 2011;152:1161–6.
185. Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis: oral complication of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42:849–67.
186. Fernandes JK, Wiegand RE, Salinas CF, Grossi SG, Sanders JJ, Lopes-Virella MF, et al. Periodontal disease status in gullah african americans with type 2 diabetes living in South Carolina. *J Periodontol.* 2009;80:1062–8.
187. Al-Khabbaz AK. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease severity. *Oral Health Prev Dent.* 2014;12:77–82.
188. Apoorva SM, Sridhar N, Suchetha A. Prevalence and severity of periodontal disease in type 2 diabetes mellitus (non-insulin-dependent diabetes mellitus) patients in Bangalore city: An epidemiological study. *J Indian Soc Periodontol.* 2013;17:25–9.
189. Sammalkorpi K. Glucose intolerance in acute infections. *J Intern Med.* 1989;225:15–9.
190. Drobny EC, Abramson EC, Baumann G. Insulin receptors in acute infection: a study of factors conferring insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;58:710–6.
191. Sánchez-Domínguez B, López-López J, Jané-Salas E, Castellanos-Cosano L, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ. Glycated hemoglobin levels and prevalence of apical periodontitis in type 2 diabetic patients. *J Endod.* 2015 May;41(5):601–6.
192. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259:87–91.
193. Feingold KR, Grunfeld C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes.* 1992;41 (Suppl 2):97–101.

194. Correa FOB, Gonçalves D, Figueredo CMS, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SRP. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol*. 2010;3:53–8.
195. Passoja A, Puijola I, Knuuttila M, Niemelä O, Karttunen R, Raunio T, et al. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor- α in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2010;37:881–7.
196. Mattuella LG, Campagnaro MB, Vargas AE, Xavier LL, Oppermann RV, Chies JAB, et al. Plasma cytokines levels in aggressive and chronic periodontitis. *Acta Odontol Scand*. 2013;71:683–8.
197. Acharya AB, Thakur S, Muddapur MV. Effect of scaling and root planing on serum interleukin-10 levels and glycemic control in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Indian Soc Periodontol*. 2015;19:188–93.
198. Prasad R, Suchetha A, Lakshmi P, Darshan MB, Apoorva SM, Ashit GB. Interleukin-11 - its role in the vicious cycle of inflammation, periodontitis and diabetes: A clinicobiochemical cross-sectional study. *J Indian Soc Periodontol*. 2015;19:159–63.
199. Shyu KG, Choy CS, Wang DCL, Huang WC, Chen SY, Chen CH, et al. Change of scaling-induced proinflammatory cytokine on the clinical efficacy of periodontitis treatment. *Sci World J*. 2015;2015.
200. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol*. 2001 Dec;6(1):99–112.
201. Higgins JPT GS. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* 2011: The Cochrane Collaboration. Publishing PhysicsWeb. Acceso 2016. <http://www.cochrane-handbook.org>.
202. Urrútia G, Bonfill X. [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Med Clin*. 2010;135:507–11.
203. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1–12.
204. Auyeung L, Wang PW, Lin RT, Hsieh CJ, Lee PY, Zhuang RY, et al. Evaluation of

- periodontal status and effectiveness of non-surgical treatment in patients with type 2 diabetes mellitus in Taiwan for a 1-year period. *J Periodontol.* 2012;83:621–8.
205. Santos VR, Lima JA, De Mendonça AC, Braz Maximo MB, Faveri M, Duarte PM. Effectiveness of Full-Mouth and Partial-Mouth Scaling and Root Planing in Treating Chronic Periodontitis in Subjects With Type 2 Diabetes. *J Periodontol.* 2009;80:1237–45.
206. Darré L, Vergnes J-N, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab.* 2008;34:497–506.
207. Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich SE, Krall-Kaye EA, McCoy LC, et al. Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol.* 2007;34:46–52.
208. Katz S, McDonald JL SG. *Odontología Preventiva en Acción.* Ed. Médica. Buenos Aires. 1989;8-92.
209. Poyato-Ferrera M, Segura-Egea JJ, Bullón-Fernández P. Comparison of modified Bass technique with normal toothbrushing practices for efficacy in supragingival plaque removal. *Int J Dent Hyg.* 2003;1:110–4.
210. Cuenca E, Manau C SL. *La identificación de problemas en odontología comunitaria. Manual de odontología preventiva y comunitaria.* Edit. Mass. Barcelona; 1991;226-42.
211. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand.* 1964;22:121–35.
212. Engebretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS, Schoenfeld ER, Gelato MC, Hou W, et al. The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *Jama.* 2013;310:2523–32.
213. Mata-Cases M, Fernández-Bertolín E, Cos-Claramunt X, García-Durán M, Mateu-Gelabert T, Pareja-Rossell C, et al. Incidencia de diabetes tipo 2 y análisis del proceso diagnóstico en un centro de atención primaria durante la década de los noventa. *Incid type 2 diabetes its diagnosis Process Decad 1991-2000 a Prim Heal care Cent.* 2006;20:124.
214. Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately

- advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1981;8:57–72.
215. Gay IC, Tran DT, Cavender AC, Weltman R, Chang J, Luckenbach E, et al. The effect of periodontal therapy on glycaemic control in a Hispanic population with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2014;41:673–80.
 216. Raman RPC, Taiyeb-Ali TB, Chan SP, Chinna K, Vaithilingam RD. Effect of nonsurgical periodontal therapy verses oral hygiene instructions on type 2 diabetes subjects with chronic periodontitis: a randomised clinical trial. *BMC Oral Health*. 2014;14:79.
 217. Liew AKC, Punnanithinont N, Lee YC, Yang J. Effect of non-surgical periodontal treatment on HbA1c: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Aust Dent J*. 2013;58:350–7.
 218. Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of Periodontal Treatment to Improve Metabolic Control in Patients With Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Periodontol*. 2012;84:1–18.
 219. Simpson T, Needleman I, Wild S, Moles D, Mills E. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Aust Dent J*. 2010;55:472–4.
 220. Teshome A, Yitayeh A. The effect of periodontal therapy on glycemic control and fasting plasma glucose level in type 2 diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. *BMC Oral Health*; 2016;17:31.
 221. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observational study. *Bmj*. 2000;321:405–12.
 222. Borgnakke WS, Chapple ILC, Genco RJ, Armitage G, Bartold PM, D’Aiuto F, et al. The multi-center randomized controlled trial (RCT) published by the journal of the American Medical Association (JAMA) on the effect of periodontal therapy on glycated hemoglobin (HbA1c) has fundamental problems. *J Evid Based Dent Pract*. 2014;14:127–32.
 223. Almas K, Al-Lazzam S, Al-Quadairi A. The effect of oral hygiene instructions on diabetic type 2 male patients with periodontal diseases. *J Contemp Dent Pract*. 2003;4:24–35.
 224. Lee HK, Choi SH, Won KC, Merchant AT, Song KB, Jeong SH, et al. The effect of intensive oral hygiene care on gingivitis and periodontal destruction in type 2 diabetic patients. *Yonsei Med J*. 2009;50:529–36.

225. López NJ, Quintero A, Casanova PA, Martínez B. Routine prophylaxes every 3 months improves chronic periodontitis status in type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2014;85:232-40.
226. Mongardini C, Steenberghe D, Dekeyser C, Quirynen M. One Stage Full- Versus Partial-Mouth Disinfection in the Treatment of Chronic Adult or Generalized Early Onset Periodontitis. I Long Term Clinical Observations. *J Periodontol.* 1999;70:632–45.
227. Marc Quirynen^{1, 2} CM, Marc de Soete¹, Martine Pauwels², Wim Coucke³ JVE and DVS. The role of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000;578–89.
228. Türkoğlu O, Eren G, Emingil G, Azarsız E, Kutukculer N, Atilla G. Does smoking affect gingival crevicular fluid LL-37 levels following non-surgical periodontal treatment in chronic periodontitis? *Arch Oral Biol.* 2016;61:98–105.
229. Shiloah J, Bland PS, Scarbecz M, Patters MR, Stein SH, Tipton DA. The effect of long-term aspirin intake on the outcome of non-surgical periodontal therapy in smokers: A double-blind, randomized pilot study. *J Periodontal Res.* 2014;49:102–9.

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de aceptación por parte del comité de ética.


CEIC Clínica Odontològica Universitària
C/ Tàrraco 149, 411
Plaça de Gaudí, 2a planta
Campus de Ciències de Salut de Bellvitge
08037 L'Hospitalet de Llobregat
Tel. +34 932 245 399

Dr. José López
Facultat d'Odontologia

Benvolgut Professor,

El dia 26 de febrer de 2013, en la reunió ordinària del CEIC de la Clínica Odontològica es va procedir a l'avaluació del protocol 2/13:

"Correlación entre el tratamiento periodontal y los niveles de hemoglobina glicosilada"

El CEIC va acordar **informar positivament el protocol**, condicionant l'inici de l'estudi a la tramessa a la Secretaria del comitè de la següent informació i modificacions:

- En tot el text substituir "Clínica Odontològica" per "Hospital Odontològic"
- A l'apartat d'objectius s'ha d'especificar el tipus de diabètic que s'inclourà a l'estudi, així mateix s'ha de justificar el tamany de la mostra
- A la pàg 3
 - En els criteris d'exclusió s'ha d'aclarir el concepte de "modificació significativa en el tractament del diabètic"
 - A l'apartat "Intervencions" cal especificar el tipus d'enquesta d'hàbits i dieta i incloure-la. I en aquest mateix apartat afegir al final: que es farà una determinació d'hemoglobina glicosilada als 3 mesos de l'inici de l'estudi. En cas de que les diferències amb la determinació control fossin significatives, s'hauria d'aturar l'estudi. Això obviaria el possible conflicte ètic ateses les diferències de tractament entre els pacients del grup control i els del grup d'intervenció.
 - A l'apartat "variables secundàries" especificar quins tipus de bacteris es determinaran
- A la pàgina 4
 - Revisar els mètodes estadístics proposats
 - A la pàgina 7: hi manquen les signatures dels investigadors


Li agrane comunicar aquesta informació a la resta de responsables i col·laboradors de l'estudi

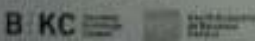
Atentament,

Dra. Silvia Sanchez
Secretaria del CEIC


C. E. I. C.
Clínica Odontològica Universitària
Universitat de Barcelona

L'Hospitalet, 4 de març de 2013


C. E. I. C.
Clínica Odontològica Universitària
Universitat de Barcelona
04 MARS 2013
Correspondència
Servei n.º 367
Entrada n.º



Anexo 2. Hoja de información al paciente.



José López López

*Departamento de Odontoestomatología (Facultad de Odontología)
Campus Universitario de Bellvitge, Universidad de Barcelona
Despacho 2-29 C/ Feixa Llarga s/n
08907 - L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)
Email: 18575jll@gmail.com*

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: **Correlación entre tratamiento periodontal y niveles de hemoglobina glicosilada**

ESTIMADO Sr. / Sra.:

Nos dirigimos a usted para informarle que estamos haciendo un estudio que correlaciona la enfermedad periodontal (piorrea) y la inflamación de la raíz de los dientes (peridontitis apical) con la diabetes. En la literatura esta relación se ha estudiado en numerosas ocasiones con resultados variables.

-Es por eso que le pedimos si **NO LE IMPORTARIA** que le hagamos una revisión de la boca (incluyendo una radiografía de los dientes, si usted no tiene ninguna reciente). Si usted tiene enfermedad periodontal le explicaremos en que consiste y le diremos si desea participar en nuestro estudio. En caso de que nos diga que sí, dependiendo del grupo que se le asigne, le haremos una higiene de los dientes o una higiene y un curetaje (higiene más profunda).

Usted tendrá que venir a vernos unas cuatro veces y le haremos un cuestionario.

-Todas estas visitas son totalmente gratuitas para usted.

-Usted tendría que venir a visitarse con nosotros en la Clínica Odontológica de la Universitat de Barcelona y en se beneficiará con una revisión de la boca y de una higiene.

-A cambio nosotros podremos realizar un estudio que esperamos nos ayuda a entender un poco mejor la relación entre la diabetes y las enfermedades de los dientes.

-Muchas gracias por su ayuda.

- Para más información llamar al: 654877672 o enviar correo electrónico a: diabéticos.ub@gmail.com

Coordinador: Dr. José López / Responsables del estudio: Elisabet Mauri Obradors y Flor de Liz Pérez Losada

**Hospital Odontològic Universitat de
Barcelona**
Campus de Bellvitge
C/ Feixa Llarga, s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat



**En metro: Línia 1, vermella: La
parada és Hospital de Bellvitge**

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: **Correlación entre tratamiento periodontal y niveles de hemoglobina glicosilada**

INVESTIGADOR PRINCIPAL: *Elisabet Mauri Obradors / Dr. López López / Dr. Viñas Ciordia.*

Colaboradores: *Drs: Xavier Roselló; Albert Estrugo; Enric Jané Salas; MM Sabater Recolons; Eugenia Rodríguez de Rivera; Flor de Liz Pérez Lozada.*

CENTRO: Facultat d'Odontologia - Universitat de Barcelona

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle acerca de estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica y cumple con los criterios de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico y/o dentista ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El objetivo principal es conocer si el tratamiento periodontal mejora el control glicémico a los pacientes con diabetes mellitus 2 (DM). La intención es evaluar el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico en los niveles séricos de hemoglobina glicosilada en dichos pacientes. Un

total de 100 pacientes con DM y enfermedad periodontal crónica generalizada serán divididos aleatoriamente en 2 grupos: **Grupo de Tratamiento (GT)** (Se les aplicará instrucciones de higiene oral (IHO) + raspado y alisado radicular (RAR) mediante aparato de ultrasonidos y curetas Gracey). **Grupo Control (GC)** (IHO + remoción de placa y cálculo supragingival con aparato de ultrasonidos). Los pacientes del GC recibirán tratamiento de rescate si se observa un empeoramiento significativo de su estado periodontal y/o metabólico. Se realizará la valoración periodontal (nivel de inserción clínica, profundidad de sondaje, índice de sangrado, e índice de placa), bacteriana y sistémica (HbA1c, citoquinas salivales) al inicio del estudio y 3, 6 meses después del tratamiento. Habrá un único examinador, ciego y calibrado para mejorar la reproducibilidad. Nuestra hipótesis es que el tratamiento periodontal no quirúrgico disminuye los valores de hemoglobina glicosilada, mejorando el control metabólico de los pacientes con DM.

El paciente deberá acudir a la consulta dental en tres ocasiones: el día del tratamiento, el día del primer control (a los 3 meses) y el día del segundo control (a los 6 meses). Se le practicarán las siguientes pruebas complementarias en las tres visitas: recogida de muestra de saliva para valoración de flora bacteriana y de citoquinas, y análisis de sangre para determinar la hemoglobina glicosilada.

Los pacientes serán divididos aleatoriamente en dos grupos, lo que significa que el paciente que acepte participar en el estudio tiene un 50% de posibilidades de recibir el tratamiento periodontal intensivo (GT) y un 50% de recibir un tratamiento periodontal básico (GC), basado en instrucciones de higiene oral y limpieza bucal. Si alguno de estos pacientes tiene un empeoramiento periodontal y/o glicémico significativo en los controles, recibirá el tratamiento periodontal intensivo.

El paciente tiene la responsabilidad de acudir a las visitas mencionadas y de notificar cualquier evento adverso que le suceda o cambios en su medicación.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Se espera obtener beneficios periodontales en todos los pacientes, siendo potencialmente mayores en uno de los grupos. Y una mejora significativa del control glicémico en los pacientes del grupo de tratamiento intensivo (GT). Sin embargo todos los pacientes recibirán instrucciones de higiene oral y tratamiento periodontal básico (limpieza bucal).

Los riesgos posibles no son distintos que las de los pacientes periodontales y/o diabéticos que durante ese periodo de tiempo no revisen y traten su boca.

En su caso usted al haber sido visitado por el dentista será conocedor, si no la sabía previamente, de que tiene una enfermedad periodontal. Si esta es grave le invitaremos a que no participe en el estudio y visite a su dentista para que lo trate. Si decide entrar en nuestro estudio puede que retrase el tratamiento intenso de su enfermedad tres meses pero siempre se beneficiara de una tartrectomia previa que no habría realizado de no ser visitado par este estudio. La enfermedad periodontal al ser una enfermedad crónica no depende en su evolución de un periodo tan corto de tiempo. Si tuviese usted la mala suerte de perder alguno de sus dientes por la enfermedad periodontal, será porque su estado es ya muy grave antes de entrar en este estudio y no podrá por tanto reclamar sobre dicho diente. En la vista de exploración le informaremos de los dientes que puedan estar en estado crítico. En lo referente a la hemoglobina glicosilada, ya le hemos informado que si en el control de los tres meses hubiese variaciones muy significativas entre los dos grupos, atribuibles al tratamiento periodontal, se le harían los curetages de manera gratuita y se suspendería el estudio.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Los pacientes pueden rechazar la participación en el estudio y realizar el tratamiento periodontal intensivo dirigiéndose a un servició dental privado.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo los responsables del estudio podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país. El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. *Para la realización del estudio el promotor del mismo ha gestionado con el centro donde se va a realizar y con el médico del estudio. En base a ello su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto.* Usted deberá responsabilizarse de aportar la analítica que se le solicite.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información referente al tratamiento realizado en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación se valorará si es necesario que reciba otro tratamiento y será remitido al servicio adecuado para que reciba el mejor tratamiento para usted. Ni el investigador ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener el tratamiento fuera de éste estudio.

Anexo 3. Consentimiento informado.

Consentimiento informado

Título del estudio: Correlación entre tratamiento periodontal y niveles de hemoglobina glicosilada

Yo, (nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: (nombre del investigador).

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información

Firma del paciente

Firma del Investigador

Nombre

Nombre

Fecha

Fecha

(Este documento se firmará por duplicado, quedándose una copia el investigador y otra el paciente)

Anexo 4. Encuesta básica de hábitos y dieta.

ENCUESTA BÁSICA DE HÁBITOS

Dieta: Recoge datos generales de la alimentación del/de la paciente: cuántas comidas hace al día, donde come normalmente, si tiene apetito o algún problema para la masticación, etc.

Se puede obtener un registro mínimo en la consulta con las siguientes preguntas:

Accesible en: http://www2.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/96706858-ec54-11dd-9b81-99f3df21ba27/GUIA_PERSONAS_MAYORES.pdf

	SI	NO	A veces	1 a la semana	3 o + a la semana
1. ¿ Hace usted alguna dieta especial?					
2. ¿ Come de todo?					
3. ¿ Toma leche todos los días?					
4. ¿ Toma frutas y/o verduras a diario?					
5. ¿ Alterna carne, pescado y huevos?					
6. ¿ Toma legumbres y/o arroz al menos una vez a la semana?					
7. ¿ Cuántas comidas hace al día?					
8. ¿ Pica usted entre horas?					
9. ¿ Consume bollería industrial con excesiva frecuencia?					

Anda?

Cuánto al día?

Hace ejercicio?

Cuántas veces a la semana?

Hábitos de Higiene

- Cuántas veces se lava los dientes al día? 1/día 2/día 3 o más/día
- Utiliza algún colutorio?Cuál?
- Utiliza el hilo dental? - Utiliza cepillos interdetales?
- Considera que ha seguido nuestras instrucciones?

No	Poco	Bastante	Mucho
----	------	----------	-------

Anexo 5. Historia clínica detallada.

PROTOCOLO: DIABETICOS

Nombre.....Apellidos.....

Edad.....Sexo: V.... M.... N° de historia.....

Peso:.....Altura:.....Teléfono:.....

-Anamnesis

1-Antecedentes patológicos familiares:

Cardiovasculares.... Metabólicos.... Hematológicos.... Digestivos.... Genitourinario....

Neurológicos....Oncológicos...Infecciosas.... Otras.....

Comentarios.....

2- Antecedentes patológicos personales:

Alergias:Farmacológicas....Alimenticias....Metales.... Otras.....

Especifique tipo y antecedentes.....

Hábitostóxicos: Tabaco... Alcohol... Cannabis...Cocaína...Heroína...Otros.....

Especifique tipo y dosis.....

Neoplasias: No.... Si....,especifíquese.....

Hemopatías: Anemia.... Leucemia.... Hemofilia.... Otros.....

Metabolismo y endocrinopatías: Diabetes.... Colesterol.... Ácido úrico....

Tiroides..... Suprarrenales...., Otras.....

Digestivos: Aftas.... Hernia de hiato.... Úlcera péptica.... Enteropatía.... (Intolerancia al gluten, colitis ulcerosa) Cirrosis.... Otras.....

Cardiovasculares: HTA.... Insuficiencia cardíaca.... Ángor.... IAM....

AVC....Valvulopatía.....

Válvula artificial.... Arritmia.... Marcapasos.... Varices.... Otros.....

Respiratorios: Rinitis.... Asma.... Infecciones crónicas (TBC).... EPOC....

Otras.....

Locomotores:Trastorno de la marcha.... Artralgia.... Artrosis....

Artritis....Otras.....

Reumatismo: Fiebre reumática.... Artritis reumatoide.... S-Sjögren.... Fibromialgia....
SFC.....Otras.....

Genitourinario: Litiasis.... Infecciones.... Insuficiencia renal.... Diálisis....
Prostatismo..... Otras.....

Ginecológicas: Menorragia.... Candidiasis vaginal.... Partos.... Abortos....
Otros.....

Enfermedades infecciosas: Hepatitis VHA.... VHB.... VHC....
Otros.....

ETS: VIH.... Sífilis.... Gonocócica.... Herpes genital.... Papiloma....
Otras.....

Cutaneomucosas: Alergias.... Acné.... Herpes simple.... Liquen plano....
Verrugas..... Alopecia.... Otras.....

Neuropsiquiátricos: Cefalea.... Epilepsia.... Ansiedad.... Depresión.... SBA....
Esquizofrenia.....Otras.....

Tratamientos quirúrgicos: Si... No..., especifíquese.....

Medicación Actual: Si.... No....

Antibiótico., Antivírico., Antifúngico., Ansiolítico., Antidepresivo..., Anticomicial., AINEs.,
Anti arrítmico., Antiagregante plaquetario., Anticoagulante., Bifosfonatos., Broncodilatador.,
Diurético., Corticoides., Digitalicos., Hipoglucemiante oral., Hipotensor.,
Hipocolesterolemiante., Insulina., Levotiroxina., Oligoelementos y vitaminas., Protector
gástrico., Uricosúrico., Otros.....

Indique nombres:.....

3- Antecedentes diabéticos

Tipo I..., Tipo II... Evolución en años..... Insulina... ADO... Ambos....Dieta....
Glucemia (cifra y fecha)
HbA1c (cifra y fecha)

Anexo 6. Listado de los resultados estadísticos.

Tabla 6.1. Análisis bivariado de las variables cualitativas según grupos de tratamiento: GC vs GT

Variables cualitativas		Grupo		
		GC	GT	p-valor
		n (%)	n (%)	
Sexo	M	20 (41,7)	17 (40,5)	0,909
	V	28 (58,3)	25 (59,5)	
Número de cigarrillos	0	45 (93,8)	27 (64,3)	0,02*
	1-9	1 (2,1)	6 (14,3)	
	10-19	0 (0)	3 (7,2)	
	≥20	2 (4,2)	4 (14,3)	
Fumador	Nunca	23 (47,9)	14 (33,3)	0,002*
	Actual	3 (6,3)	15 (35,7)	
	Exfumador	22 (45,8)	13 (31%)	
Frecuencia Cepillado dental (día)	0	5 (10,4)	4 (9,5)	0,433
	1	16 (33,3)	21 (50)	
	2	18 (37,5)	12 (28,6)	
	3	9 (18,8)	5 (11,9)	
Frecuencia Colutorio	0	32 (66,7)	25 (59,5)	0,579
	1	12 (25)	12 (28,6)	
	2	3 (6,3)	5 (11,9)	
	3	1 (2,1)	0 (0)	
Frecuencia hilo	0	40 (83,3)	37 (88,1)	0,521
	1/día	8 (16,7)	5 (11,9)	
	+1/día	0 (0)	0 (0)	
Parafunciones (bruxismo)	0	36 (75)	24 (57,1)	0,073
	1	12 (25)	18 (42,9)	
Tratamiento	Antidiabéticos orales	20 (41,7)	21 (50)	0,182
	Insulina	10 (20,8)	3 (7,1)	
	Ambos	18 (37,5)	18 (42,9)	
Cambio tratamiento +3	Sin cambio	44 (91,7)	40	0,672
	Aumento	3 (6,3)	1 (2,4)	
	Disminución	1 (2,1)	1 (2,4)	
Cambio de hábitos +3	Sin cambio	42 (87,5)	41 (97,6)	0,193
	Deja de fumar	0 (0)	0 (0)	

	Toma antibiótico	0 (0)	0 (0)	
	Más ejercicio	5 (10,4)	1 (2,4)	
	Mejor dieta	1 (2,1)	0 (0)	
Cambio de peso +3	-2	1 (2,1)	0 (0)	0,562
	-1	2 (4,2)	1 (2,4)	
	0	44 (91,7)	41 (97,6)	
	2	1 (2,1)	0 (0)	
Cambio Tratamiento +6	Sin cambio	39 (81,3)	39 (92,9)	0,200
	Aumento	8 (16,7)	2 (4,8)	
	Disminución	1 (2,1)	1 (2,4)	
Cambio de hábitos +6	Sin cambio	45 (93,8)	41 (97,6)	0,,614
	Deja de fumar	1 (2,1)	0 (0)	
	Toma antibiótico	1 (2,1)	0 (0)	
	Más ejercicio	1 (2,1)	1 (2,4)	
Cambio de peso +6	-3	0 (0)	2 (4,8)	0,438
	-2	0 (0)	1 (2,4)	
	-1	1 (2,1)	0 (0)	
	0	47 (97,9)	37 (88,1)	
	1	0 (0)	1	
	2	0 (0)	1	

Tabla 6.2. Análisis bivariado de las variables cuantitativas según grupos de tratamiento: GC versus GT

Variables cuantitativas	Grupo		
	GC	GT	p-valor
	n (%)	n (%)	
Edad; Media (DE)	62 (10)	61 (11)	0,798
Altura; Media (DE)	1,65 (0,08)	1,65 (0,10)	0,980
Peso; Media (DE)	80 (15)	79 (13)	0,700
IMC; Media (DE)	29,39 (4,38)	29,04 (3,91)	0,691
Evolución DM; Mediana (RIC)	11 (12)	10 (10)	0,068
PS; Media (DE)	2,97 (73)	3,53 (0,73)	0,000*
HbA1c -6; Media (DE)	7,99 (1,17)	7,52 (1,05)	0,184
HbA1c 0; Media (DE)	7,76 (1,20)	7,68 (1,13)	0,881
Glucemia 0 mg/dl; Media (DE)	151,67 (41,90)	168,73 (49,54)	0,093
PS+3; Mediana (RIC)	2,80 (1,13)	2,58 (0,41)	0,074
PS+6; Mediana (RIC)	2,86 (0,8)	2,40 (0,5)	0,056
HbA1c+6; Media (DE)	7,76 (1,11)	7,20 (0,86)	0,018*
Glucemia +6; Media (DE)	177,95 (60,42)	146,94 (33,81)	0,022*
Diferència profunditat de sondatge 3 mesos versus basal; Media (DE)	-,01 (0,56)	-,93 (0,56)	0,000*
Diferència profunditat de sondatge 6 mesos versus basal; Media (DE)	-,11 (0,54)	-,99 (0,61)	0,024*
Diferència Hb glicosilada entre 6 mesos previ estudi versus basa; Mediana (RIC)	0,20 (0,60)	0,00 (1)	0,204
Diferencia Hb glicosilada de 6 meses versus basal; Media (DE)	-0,00 (0,83)	-0,47 (0,90)	0,019*
Diferencia glucemia de 6 meses versus basal; Media (DE)	16,25 (54,73)	-18,71 (50,35)	0,019*

*P valor <0'05 estadísticamente significativo. Diferencia significativa entre los dos grupos: GC y GT.

DE: Desviación Estándar; RIC: Rango intercuartílico; n(%): frecuencia (porcentaje). PS: Profundidad sondaje en mm

ANEXO 7. Publicaciones y comunicaciones asociadas a la tesis.

9.7.1 Comunicaciones en congresos relacionados con la Tesis

9.7.1.1 Comunicación oral. Aula de investigación SEPA. 2013

Comunicación oral para presentar el protocolo del estudio clínico: “*Estudio Clínico controlado aleatorizado para valorar el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico en los pacientes con Diabetes Mellitus*” en el XIV Curso de Metodología de la investigación en Periodoncia y osteointegración & VI Aula de investigación SEPA, celebrado en Oviedo los días 8 y 9 de Marzo.

9.7.1.2 Comunicación (panel) en congreso SEM. 2013

Comunicación en formato panel “Enfermedad oral y diabetes”. Expuesto en el congreso de la SEM celebrado en L’Hospitalet de Llobregat los días 10-13 de Julio de 2013.

9.7.1.3 Comunicación (panel) en la Reunión científica de diabetes y patología oral. 2015

Comunicación en formato panel “Efecto del tratamiento no quirúrgico en el control glucémico del paciente diabético: Revisión sistemática” en el transcurso de la I Reunión Científica de Diabetes y Patología Oral celebrada en Madrid el 20 de noviembre de 2015.

9.7.1.4 Comunicación (panel) en Reunión científica de dolor y patología oral. 2016

Comunicación en formato póster “*Causas de dolor en pacientes diabéticos: Revisión sistemática*” en el transcurso de la II Reunión Científica de Dolor y Patología Oral celebrada en Madrid el 18 de noviembre de 2016.

9.7.1.6 Comunicación (panel) en congreso SEGER. 2017

Comunicación en formato póster “*Manifestaciones orales de la diabetes. Revisión sistemática*”. Expuesto en el congreso SEGER celebrado en Estepona los días 23-25 de Marzo de 2017.

9.7.2 Premios y Becas relacionados con la Tesis.

9.7.2.1 Premio Beca SEPA de investigación 2013. Oviedo 8 y 9 de Marzo 2013.

(Se adjunta PDF de certificación)

9.7.2.2 Beca Ayuda a la investigación UB

(Se adjunta PDF de justificación)

9.7.3 Artículos publicados relacionados con la Tesis

Publicación de artículo en Odontology: *Mauri-Obradors E, Jané-Salas E, Sabater-Recolons MDM, Vinas M, López-López J. Effect of nonsurgical periodontal treatment on glycosylated hemoglobin in diabetic patients: a systematic review. Odontology. 2014;301–13.* (Se adjunta PDF)

9.7.4 Artículos aceptados para publicar relacionados con la Tesis

9.7.4.1 Aceptación de artículo en Medicina Oral. 2017

Aceptación de artículo en Medicina Oral: “*Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review*”, pendiente de publicación. (Se adjunta PDF)

9.7.5 Artículos enviados para publicar relacionados con la Tesis (pendiente de aceptación)

9.7.5.1 Envío de artículo a la revista *Diabetes Care*

Mauri-Obradors E, Merlos A, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, López-López J, Miguel Viñas. The effect of nonsurgical periodontal treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis: a randomized controlled trial.



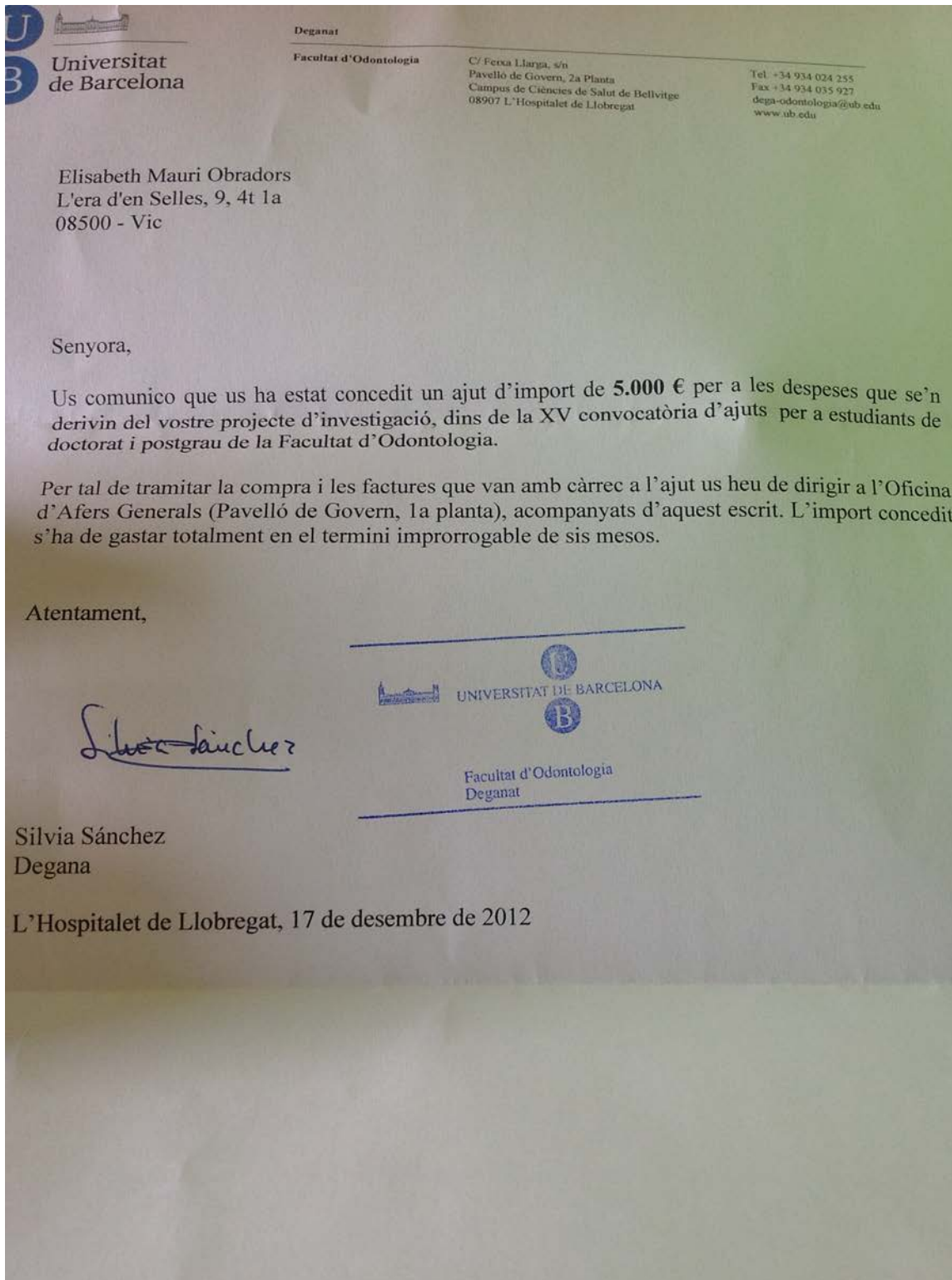
D. Adrian Guerrero, Secretario de la Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración

CERTIFICA QUE:

Dra. ELISABETH MAURI-OBRADORS ha recibido la **BECA SEPA de Investigación 2013** tras la defensa y exposición del protocolo: "*Estudio clínico controlado randomizado, para valorar el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico en pacientes con Diabetes Mellitus*" firmado por Elisabeth Mauri-Obradors, Jose Lopez Lopez y Miguel Viñas en el concurso de BECAS SEPA 2013 en el **XIV Curso de Metodología de Investigación en Periodoncia y Osteointegración & VI Aula de Investigación SEPA** celebrado en Oviedo los días 8 y 9 de Marzo 2013.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firma el presente Certificado en Oviedo a 8 de Marzo 2013.

Dr Adrian Guerrero
Secretario



Effect of nonsurgical periodontal treatment on glycosylated hemoglobin in diabetic patients: a systematic review

Elisabet Mauri-Obradors · Enric Jané-Salas ·
Maria del Mar Sabater-Recolons · Miguel Vinas ·
José López-López

Received: 16 November 2013 / Accepted: 25 May 2014 / Published online: 26 July 2014
© The Society of The Nippon Dental University 2014

Abstract This review was designed to determine whether non-surgical periodontal treatment is able to reduce serum glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels in patients with diabetes mellitus (DM). Several previous reports showed that scaling and root planning (SRP) improve periodontal status in patients with DM, but whether it also improves metabolic control of the disease is unclear. A systematic review was conducted according to the recommendations of the Cochrane Collaboration and PRISMA. A literature search was conducted in October 2012 using three libraries (Cochrane, Web of Knowledge, and Scopus) and the keywords “periodontal disease” and “diabetes mellitus.” Only 21 of the articles met the inclusion criteria for this review. A total of 1,454 patients were thus included in this study to evaluate whether periodontal treatment improved serum HbA1c levels. Both the methodological quality and the risk of bias of each study were taken into account using the

Jadad scale. Only ten of the included studies had an acceptable–good score of 3–5. Fourteen of the studies reported a significant decrease in serum HbA1c levels ($p < 0.05$) after periodontal treatment. The remaining seven studies failed to find a significant decrease in serum HbA1c. The findings of this review suggest that the published literature is insufficient and inconclusive to clearly support periodontal treatment as a means to improve serum HbA1c levels in patients with type 1 DM. It also demonstrates the need for homogeneous studies, with larger samples and longer follow-up periods, to properly address this question.

Keywords Periodontal disease · Diabetes mellitus · Periodontal treatment · Glycemic control

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a common endocrine/metabolic disorder characterized by alterations in the metabolism of carbohydrates, proteins, and lipids [1]. Chronic hyperglycemia, however, underlies both the incidence and the progression of DM-related microvascular complications (retinopathy, nephropathy, neuropathy) [2]. DM occurs in two main types: type 1 (T1DM) and type 2 (T2DM). T1DM is associated with pancreatic B cell destruction, is prevalent in children, and accounts for 5–10 % of individuals with diabetes. T2DM is associated with a progressive defect in insulin production that is caused by insulin resistance; it accounts for 90–95 % of all individuals with DM [3–5]. T2DM has been cataloged as a 21st century epidemic, as both its magnitude and its impact on cardiovascular disease, the primary cause of death in developed societies, have increased dramatically in recent years [6].

E. Mauri-Obradors · E. Jané-Salas · M. M. Sabater-Recolons ·
J. López-López (✉)

School of Dentistry, Department of Stomatology, University
Campus of Bellvitge, University of Barcelona, Pabellón de
Gobierno, 2^o planta, 08907 L’ Hospitalet de Llobregat,
Barcelona, Spain
e-mail: jl.lopez@ub.edu; 18575jll@gmail.com

E. Mauri-Obradors
e-mail: lismauri3@gmail.com

E. Jané-Salas
e-mail: enjasa19734@gmail.com

M. M. Sabater-Recolons
e-mail: marsabater9@gmail.com

M. Vinas
Department Pathology and Experimental Therapeutics,
University Campus of Bellvitge, University of Barcelona and
IDIBELL, Barcelona, Spain
e-mail: mvinyas@ub.edu

Periodontitis is caused by the inflammation that develops in the subgingival space, triggered by the presence and activity of certain species of Gram-negative bacteria. These so-called periodontal microbiota include strictly anaerobic species, e.g., the Bacteroidaceae family members *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia*, but also facultative anaerobes, e.g., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, both of which are found in the subgingival plaque. Of these, the Bacteroidaceae have been shown to alter the endocrine–metabolic status of DM patients [7].

Chronic hyperglycemia such as occurs in DM has been related to tissue damage because endothelial cells take up glucose passively in an insulin-independent manner [8]. Accordingly, measuring serum levels of glycosylated hemoglobin (HbA1c) every 2–3 months is a useful tool in the metabolic control of DM. It allows monitoring of the patient's average blood glucose level and therefore of the effectiveness of treatment [3].

Chronic periodontitis may be a source of bacterial endotoxins (lipopolysaccharide) and is further complicated by inflammatory mediators produced by the host and released into the systemic circulation [9]. In diabetics, both chronic infection by Gram-negative bacteria and the chronic endotoxemia associated with periodontal disease (PD) are thought to induce insulin resistance and worsen glycemic control [10]. Insulin resistance is further exacerbated by inflammatory mediators such as interleukin (IL)-1 β , IL-6, and tumor necrosis factor (TNF)- α , which influence the metabolism of glucose and lipids [11, 12]. Recent studies have shown that high levels of IL-6 and TNF- α and of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), which is significantly increased in patients with PD, are not only indicators of cardiovascular risk but also of T2DM development and progression [13, 14]. There is also scientific evidence that supports DM as a risk factor for PD [15], and specifically for apical periodontitis [16, 17].

Several reports have shown that scaling and root planing (SRP) improve periodontal status in patients with DM and PD, and a few have suggested SRP as a means to improve metabolic control of the disease [18, 19]. However, this finding was not confirmed in other studies, in which metabolic improvement following SRP in similar groups of patients was not detected [20]. For example, a meta-analysis published in 2010 by Teeuw et al. [21] suggested that periodontal treatment led to an improvement in glycemic control in patients with T2DM for at least up to 3 months after treatment (−0.40, 95 % CI), whereas in another meta-analysis Simpson et al. found that the scientific evidence published was inadequate and inconclusive [22]. In an attempt to resolve the controversy regarding the relationship between periodontal treatment and improved metabolic control in diabetics, we carried out a systematic

review of the literature on the effects of periodontal treatment on glycemic control in patients with DM types 1 and 2.

Materials and methods

This systematic review was conducted to answer the question “Does SRP lead to a decrease in glycosylated hemoglobin in patients with both PD and T1DM or T2DM?” The study was carried out according to the Cochrane Collaboration [23] and the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) guidelines [24]. The great diversity of items relevant to our study accounts for our decision to carry out a systematic review, which allowed us to survey and include a wider range of the published literature, rather than a meta-analysis.

Inclusion criteria

Studies included in this work met the following criteria: (1) they were published in English between 2001 and 2012 in journals of scientific standard, (2) they consisted of original research conducted on more than 20 patients, (3) blood tests, including HbA1c, were performed before and after non-surgical periodontal treatment (based on SRP) and (4) follow-up was for at least 3 months. In their meta-analysis, Teeuw et al. [21] concluded that studies comprising less than 20 patients are not acceptable because of their low significance. In fact, they determined that in such studies the average difference in HbA1c reduction between control and treatment groups was approximately 0.4 %. This difference was calculated in two groups of 19 patients each (38 in total) and had a power of 90 % and a type 1 error of 5 %. Therefore, studies involving more than 19 patients in each group can be considered to have an acceptable sample size. Another consideration is that the criteria used in the diagnosis of PD and, therefore, the results concerning HbA1c values as a function of periodontal status can be extremely variable. Accordingly, in the following, we note the diagnostic criteria used in the different studies.

Search strategy

The free-text search terms used in this study were “periodontal disease” and “diabetes mellitus.” A first search of Medline resulted in 1,668 titles. A more specific Medline search, with the limits clinical assay, human assay, published in English, and published between 1 January 2001 and 31 October 2012, was then conducted, resulting in 68 items. Among these, only 12

studies met our inclusion criteria. Additional searches of the Cochrane Controlled Clinical Trial Register, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, CINAHL, Science Direct, ISI Web of Knowledge, Google Scholar, and SCOPUS were done for the period ending in October 2012. Thus, in addition to the 12 articles in the Medline search, these others searches resulted in four non-duplicate studies that also met the inclusion criteria. Finally, five more studies meeting the inclusion criteria were included from surveys and systematic reviews.

Study selection

Two blind reviewers (JL and EM) performed the study selection according to the inclusion/exclusion criteria. Both reviewers agreed on all the included items.

Methodological study quality assessment

The quality of the articles was assessed by the two independent reviewers (JL and EM) according to the levels of evidence and the recommendations used to develop guidelines for good clinical practice [26]. Only clinical trials were included since they produce the highest level of evidence. The internal quality was measured using Jadad's method [27]. A score between 0 and 5 was assigned to each feature in the trial, with a higher score indicating a higher quality of the contribution (0–2 for low quality, 3 for medium quality, and 4–5 for high quality). The results are presented based on two different groups of studies: randomized clinical trials (RCTs) and non-randomized clinical trials (non-RCTs) (Table 1).

Data extraction and statistical analysis

Data were collected by the two above-mentioned independent reviewers. A data collection protocol system of tabs was designed for all items included in the review. The tabs contained the following information: year of study completion, type of study, sample size, inclusion criteria, exclusion criteria, distribution groups, periodontal treatment characteristics, time tracking, periodontal and systemic parameters analyzed, effects of periodontal treatment on periodontal status, and effects of periodontal treatment on metabolic values. Additionally, a chart comparing the most relevant features was constructed. This systematic review was performed following the PRISMA statement, whose aim is to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses [24], and by consulting the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [23]. The reviewers cross-checked all extracted data.

Disagreements were resolved by discussion until a consensus was reached.

Results

The searches identified 1,668 Abstracts and 68 full papers of potential interest. Of these, only 21 met the inclusion criteria and were finally included. The 13 RCTs and eight non-RCTs evaluated the effect of non-surgical periodontal treatment on HbA1c levels in a total of 1,454 patients with DM (Fig. 1).

First, we evaluated the definition and classification of PDs between the included studies. Five different measures of PD, determined by dental examinations, were identified: (1) loss of clinical attachment (CAL), (2) probing depth, (3) bleeding on probing, (4) plaque index, and (5) residual teeth. The measured systematic parameters included glycosylated hemoglobin in all studies, and inflammatory factors such as hsCRP, IL-1 β , IL-6 β , and TNF- α . Strict quality control was accomplished by the two independent reviewers. An evaluation of methodological quality showed that only seven articles had a Jadad score between 4 and 5, while three had a score of 3, four a score of 2, three a score of 1, and four a score of 0. Thus, more than half the papers included in this review had a high risk of bias. The main characteristics of these 13 RCT and eight non-RCTs are summarized in Tables 1 and 2, respectively. A significant decrease in HbA1c ($p < 0.05$) was found in only 14 (66 %) of the studies: 69 % of the RCTs articles [28–36] and 62 % of the non-RCT articles [37–41].

Among the studies included in this review, 23.8 % consisted of less than 40 patients; 47.6 % were based on more than 40 patients, and 28.6 % included 90 patients. The relevance of the time period between periodontal treatment and the evaluation of HbA1c was previously demonstrated [3]. Among the 21 studies comprising this review, HbA1c levels were assessed at 6 months or more in ten of them, and between 3 and 4 months in the remaining eleven. In 66.7 % of the studies, a significant decrease in HbA1c after periodontal treatment was reported. Of these, 35.7 % had a Jadad score of 4–5 [29, 31–34], 21.4 %, a score of 3 [28, 30, 35], 14.4 % a score of 2 [36, 37], and 28.5 % a score of 0–1 [38–41]. Hence, the risk of bias in the subset of studies reporting a significant decrease in HbA1c after periodontal treatment was very high.

Only five of the 21 studies (23.8 %) were of high methodological quality and reported significant improvements in the metabolic control of DM types 1 and 2. Seven studies (33.3 %) did not detect an association between periodontal treatment and a decrease in HbA1c levels. In this latter group, three studies had a Jadad score of 0–1 [42–44], two had a score of 2 [45, 46], and two a score of

Table 1 Summary of the 13 RCTs

Author/Year (reference)	JADAD	Diabetes type Mean age \pm SD, mean BMI \pm SD, PD criteria, smoking status	Sample	Treatment	Duration (months)	HbA1c \pm SD	Significant ($p < 0.05$) reduction in HbA1c
Katagiri et al, 2009 [45]	2	T2DM Age: TG: 60.3 \pm 9.9 CG: 59.0 \pm 4.8 BMI: TG: 24.1 \pm 4.1 CG: 25.8 \pm 4.8 Excluding smokers Min 11 teeth, 2 pockets \geq 4 mm (PD mild to severe)	TG: 32 CG: 17	TG: IHO Ultrasonic subgingival debridement + minocycline 10 mg CG: IHO	6	TG: initial 7.2 \pm 0.2 % 1 month: -0.3 %* 3 months: NS 6 months: NS CG: initial: 6.9 \pm 0.9 NS	No
Al-Zohrani et al, 2009 [29]	4	T2DM Age: TG1: 53.14 (10.91) TG2: 51.42 (6.24) TG3: 51.92 (7.28) Smokers: TG1:6; TG2:1; TG3:3 PD moderate, chronic, generalized: \geq 20 teeth, CAL $>$ -3 mm min at 30 % of sites	TG1:15 TG2:15 TG3:15 +2 lost to follow-up	I1: SRP I2: SRP + doxycycline I3: SRP + PDT	3	TG1: initial: 8.75 % 3 months: 8.22 % Δ : -0.53 TG2: initial: 8.42 % 3 months: 7.71 % * Δ : -0.71 TG3: initial: 9.25 % 3 months: 8.79 % Δ : -0.46 Total: 8.80 \pm 8.23, NS	Yes
Chen et al, 2012 [20]	4	T2DM Age: TG1: 59.86 \pm 9.48 TG2: 57.91 \pm 11.35 CG: 63.2 \pm 8.51 BMI: TG1: 24.46 \pm 2.82 TG2: 23.88 \pm 3.56 CG: 23.51 \pm 3.10 Smokers: TG1 TG2 CG Actual 7 10 7 Former smokers 1 1 0 Never 34 32 34 PD chronic (mild, moderate, severe) according to AAP criteria (average CAL \geq 1 mm)	TG1: 42 TG2: 43 CG: 41 $n = 134$ initial, 126 final	TG1: SRP + debridement at 3 months TG2: SRP + prophylaxis at 3 months CG: none	6	TG1: initial: 7.31 \pm 1.23 1.5 months: 7.21 \pm 1.55 3 months: 7.30 \pm 1.50 6 months: 7.09 \pm 1.34 Δ 0-3 months: -0.01 Δ 0-6 months: -0.22 TG2: initial: 7.29 \pm 1.55 1.5 months: 7.24 \pm 1.33 3 months: 7.43 \pm 1.53 6 months: 6.87 \pm 1.12* Δ 0-3 months: +0.14 Δ 0-6 mi: -0.42* CG: initial: 7.25 \pm 1.49 1.5 months: 7.39 \pm 1.54 3 months: 7.59 \pm 1.54 6 months: 7.38 \pm 1.57 Δ 0-3 months: +0.14 Δ 0-6 months: +0.13	No clear relationship

Table 1 continued

Author/Year (reference)	JADAD	Diabetes type Mean age ± SD, mean BMI ± SD, PD criteria, smoking status	Sample	Treatment	Duration (months)	HbA1c ± SD	Significant (p < 0.05) reduction in HbA1c
Sun et al, 2011. [28]	3	T2DM (7.5–9.5 %) Age: TG:55.13 ± 11.16 CG: 54.23 ± 10.85 BMI: TG: 23.71 ± 2.84 CG: 23.89 ± 2.73 Excluding smokers PD: min 20 teeth, 30 % of teeth with probing depth ≥5 mm, and CAL ≥4 mm or 60 % of teeth with probing depth ≥4 mm and CAL ≥3 mm	CG: 75 TG: 82 Initial n = 190–33 missed	TG: IHO, FMSRP, periodontal flap surgery if required, adjustment of occlusion, Tinidazole 1 g bid, p.o. + ampicillin 0.25 g qid, p.o. 3 days before treatment CG: no treatment	3	TG: initial: 8.75 ± 0.67 3 months: 8.25 ± 0.72 Δ: -0.50 ± 0.18* CG: initial: 8.70 ± 0.65 3 months: 8.56 ± 0.69 Δ: -0.14 ± 0.14	Yes
O'Connell et al, 2008. [33] ^a	5	T2DM Age: TG1:53.5–13.6 TG2:52.3–6.3 Excluding smokers PD: min 2 teeth with probing depth ≥5 mm and CAL ≥6 mm	TG1: 15 TG2: 15 >8 %	TG1: SRP + placebo TG2: SRP + doxycycline 100 mg/day for 14 days	3	TG1:initial: 10.70 ± 2.0 3 months: 9.8 ± 2.0 Δ: 0.9 %* p = 0.168, NS TG2: initial: 11.8 ± 1.6 3 months: 10.3 ± 2.3 Δ: 1.5 %*	Yes
Rodrigues et al, 2003. [46]	2	T2DM Excluding smokers Chronic periodontitis: min 1 site with probing depth ≥5 mm and 2 teeth with CAL ≥6 mm	TG1: 15 TG2: 15	TG1: IHO FMSRP + amoxicillin amoxicillin 875 mg/ clavulanate 125 mg TG2: IHO FMSRP	3	TG1:initial: 9.5 ± 2.4 % 3 months: 9.2 ± 1.6 % Δ: 0.3 ± 1.6 % TG2: initial: 8.8 ± 1.8 % 3 months: 7.6 ± 1.4 % Δ: 1.2 ± 1.3 %*	No clear relationship
Jones et al, 2007. [48]	4	T2DM HbA1c >8.5 % Age: TG: 59 CG: 60 BMI: TG: 32.8 CG: 31.4 Sex (males) TG: 100 % CG: 94 % Sufficient need for periodontal treatment: according to CPTN score ≥3 for at least 2 sextants (52)	TG: T1:4 months T2:12 months CG:C1:4 months C2:12 months n = 165	IG:SRP + doxycycline 100 mg/day (14 days) + CHX 0.12 % 2/day for 4 months CG: routine dental care	4	TG: >-0.5 = 55 % >-1 = 41 % CG: >-0.5 = 52 % >-1 = 34 % NS Changes unadjusted data: TG -0.61 % CG: -0.63NS Change adjusted for age ≥5, duration of DM, initial HbA1c: -0.65 % CG: -0.51 %, NS TG: initial: 7.31 ± 0.74 % 3 months: 6.51 ± 0.8 % Δ: -0.86 % CG: initial: 7.0 ± 0.72 % 3 months: 7.31 ± 2.08 % Δ: +0.31 % NS TG-CG: NS	No
Kiran et al, 2005. [30]	3	T2DM (6–8 %) Age: IG: 55.95 ± 11.21 CG: 52.8 ± 12.27 Smokers: 5 in the TG and 2 in the CG PD: undefined (was not an inclusion criterion)	TG: 22 CG: 22	IG: SRP + IHO CG: none	3		Yes

Table 1 continued

Author/Year (reference)	JADAD	Diabetes type Mean age \pm SD, mean BMI \pm SD, PD criteria, smoking status	Sample	Treatment	Duration (months)	HbA1c \pm SD	Significant ($p < 0.05$) reduction in HbA1c
Rocha et al., 2001. [32] [db]	4	DM 2 Age: TG: 56.0 \pm 3.5 CG: 55.0 \pm 3.6 BMI: TG: 26.1 \pm 2.7 CG: 26.1 \pm 4.4 Excluding smokers PD: min 1 tooth with probing depth \geq 3 mm	TG:20 CG:20	TG: SRP + alendronate 10 mg/day for 6 months CG: SRP + placebo (control every 2 weeks)	6	CG:initial: 13.1 \pm 2.9 % 6 months: 10.8 \pm 2.4 % Δ : -2.3 \pm 2.1 %* TG: initial: 11.9 \pm 3.2 % 6 months: 9.4 \pm 1.5 % Δ : -2.5 %*	Yes
Al-Mubarak et al., 2002. [31]	4	T1DM and T2DM Age: TG1: 51.5 \pm 14.5 TG2: 51.2 \pm 13.5 PD: least 14 teeth with probing depth \geq 5 mm but <8 mm in at least 1 site in 4 min 2 close different quadrants	TG1:26 TG2:26	TG1: SRP + prophylaxis + subgingival irrigation with water twice a day TG2: SRP + prophylaxis	3	TG-CG = NS TG1:initial: 8.06 \pm 0.29 % 3 m: 7.7 \pm 0.36 % Δ : -0.36 %* TG2: initial: 8.5 \pm 0.31 % 3 months: 8.3 \pm 0.36 % Δ : -0.2 %*	Yes
Koromantzios et al., 2011. [34]	4	T2DM Age: TG: 59.62 (\pm 7.95) CG: 59.42 (\pm 9.8) BMI: TG: 27.76 (\pm 3.68) CG: 27.51 (\pm 3.83) Smokers: (actual/no/former smokers) TG: 4/13/13 CG: 7/16/7 PD: min 16 teeth, min 8 sites with probing depth \geq 6 mm and 4 sites with CAL \geq 5 mm, in min 2 different quadrants	TG:30 CG:30	TG:IHO + CBSRP, 2 sessions in 1 week CG: minimal treatment group, prophylaxis, supragingival calculus removal (at endpoint SRP)	6	TG1 - TG2: NS TG:initial: 7.87 \pm 0.74 6 months: 7.15 % Δ : -0.72 %** CG: initial: 7.59 \pm 0.66 6 months: 7.46 % Δ : -0.13 % NS	Yes
Lin et al., 2012. [35]	3	T2DM Age: TG1: 59.0 (\pm 6.5) TG2: 56.6 (\pm 7.8) BMI: TG1: 25.7 (\pm 3.3) TG2: 26.8 (\pm 3.9) Smoking excluded PD chronic, min 20 teeth, \geq 5 teeth with probing depth \geq 5 mm HbA1c \geq 8.5 %	TG1:14 TG2: 14	TG1:IHO + FMSRP TG2: IHO + FMSRP + minocycline gel 2 g subgingivally in 4 sessions	6	HbA1c initial: TG1: 9.9 \pm 2.2 TG2: 9.3 \pm 0.8 HbA1c reduction >66 % TG1: 9/4* TG2: 8/14* In total, 64.3 % patients in TG1 and 57.1 % in TG2 showed improved HbA1c	Yes

Table 1 continued

Author/Year (reference)	JADAD	Diabetes type Mean age ± SD, mean BMI ± SD, PD criteria, smoking status	Sample	Treatment	Duration (months)	HbA1c ± SD	Significant (p < 0.05) reduction in HbA1c
Moentaghavi et al., 2012. [36]	2	T2DM Excluding smokers HbA1c >7 % PD chronic mild to moderate according to AAP criteria	TG: 22 CG: 18	TG: IHO + FMSRP CG: IHO	3	CG: initial: 8.72 ± 2.22 % 3 month: 8.97 ± 1.82 % Δ: +0.25 % NS TG: initial: 8.15 ± 1.18 % 3 months: 7.41 ± 1.18 % Δ: -0.74 %*	Yes

IHO index oral hygiene, SD standard deviation, BMI body mass index, HbA1c glycosylated hemoglobin, min minimum, PD periodontal disease, TG treatment group, CG: control group, CAL clinical attachment, PDT photodynamic therapy, NS no significant decrease, AAP American academy periodontology, SRP scaling and root planning, FMSRP full mouth scaling and root planning, PMSRP partial mouth scaling and root planning, CHX chlorhexidine

* p < 0.05

** p < 0.01

^a Double blinded

4–5 [47, 48]. Therefore, our analysis leads us to cast doubt on the actual level of association between periodontal treatment and decreased HbA1c in DM patients.

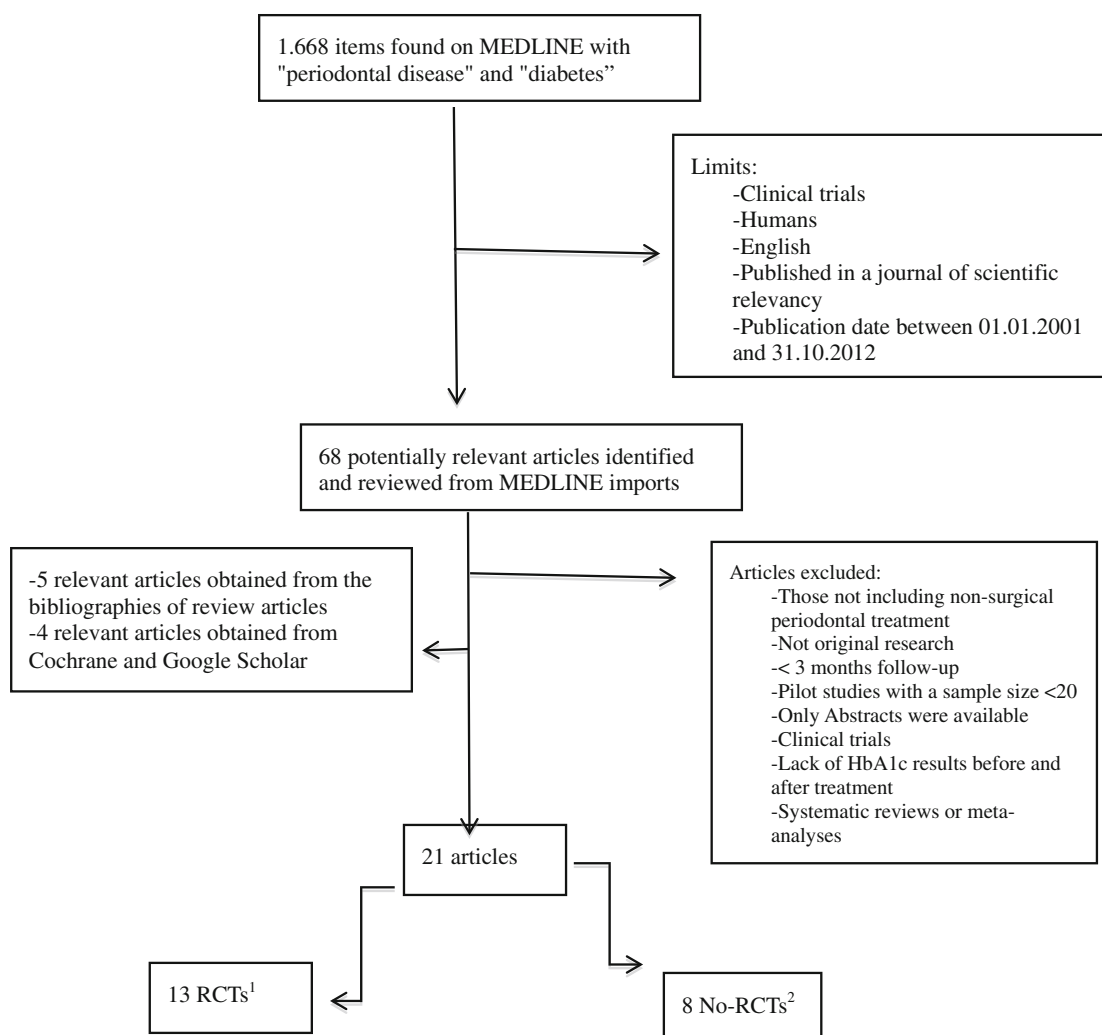
Discussion

Our systematic review evaluated the relationship between non-surgical periodontal treatment (i.e., SRP) and improved metabolic control in patients with T1DM and T2DM. It should be kept in mind that the results reported in the articles reviewed may have been influenced by the definition of PD considered. In a previous study, the association between PD and premature deliveries depended on the definition or measurement of PD used [25]. Thus, studies in which the criterion for PD was less strict than in others achieved less significant reductions in HbA1c values. In our review, it was therefore important to consider the different diagnostic criteria of PD used in each study. Consistent with the conclusion of Borrell and Papapanou, [49], we found a need to establish uniform criteria for the diagnosis of PD.

To reduce the risk of bias, we rated the quality of the 21 trials included in this review according to the Jadad scale [27]. This is a major difference from other studies in which only the findings were considered. We also analyzed other characters of the patients making up the 13 RCTs and eight non-RCTs. Only nine of these studies excluded smokers, and the number of cigarettes/day was not indicated in the others. Moreover, only ten studies included a control group without periodontal treatment.

As seen in Table 1, among the 13 RCTs, four did not find a significant decrease in HbA1c in DM patients treated for PD. In the RCT of Chen et al. [20], despite the good methodological quality of the study (Jadad 4), the large sample (126 patients with T2DM), and long follow-up period (6 months), there was no clear association between the treatment of PD and metabolic improvement. The RCT of Sun et al. [28] described a significant decrease in HbA1c, hsCRP, TNF, and fasting plasma glucose and an increase in adiponectin levels in the treated vs. the control group. Although the sample population was large (167 patients with DM2), this study had a higher risk of bias (Jadad 3) and the follow-up time was relatively short (3 months).

The results of the RCT of Al-Zahrani et al. [29] suggested that antimicrobial treatment with doxycycline reduces HbA1c and increases the suppression of both protein glycosylation and tissue degradation. In their 2009 study (Jadad 4), patients treated with antibiotic were compared with a matched control group that did not receive antibiotic, although the number of patients was small. The total mean decrease in HbA1c at



¹RCT: Randomized clinical trials; ²Non-RCT: Non-randomized clinical trials

Fig. 1 Flow diagram of the study selection process. ¹RCT: Randomized clinical trials; ²Non-RCT: Non-randomized clinical trials

3 months was 0.57 %, which is in agreement with the decline reported in a meta-analysis published in 2008 (0.46 %) [29, 47]. However, there was no benefit of photodynamic therapy (PDT) with respect to either PD or HbA1c levels. The RCT of O'Connell et al. had the lowest risk of bias and was of high methodological quality (Jadad 5), although only 30 patients were studied over period of 3 months. Moreover, a control group was not included in the study and the research was restricted to patients with HbA1c >8 %. Patients receiving SRP were compared with those treated with SRP + doxycycline. The decrease in HbA1c was significant in both groups, whereas the differences between the two groups (−1.5 and −0.9 %, respectively) were not [33]. Rodrigues et al. [46] carried out a qualitatively good

methodological study (Jadad 2) in 30 patients who were followed for 3 months. In that RCT, in which both groups received SRP but only one was treated with amoxicillin/clavulanate, there was no clear relationship between periodontal treatment and metabolic improvement, and the only significant decrease of HbA1c occurred in patients not treated with the antibiotics. To our knowledge, a negative effect of these drugs on glycemic control has not been previously reported. However, since periodontal improvement was identical in the treated and untreated groups other factors may have influenced the results. Jones et al. [48] conducted a good quality methodological study (Jadad 4), with a large sample (165 patients) and a follow-up of 3 months. That RCT again found no significant improvement in

Table 2 Summary of the 8 non-RCTs

Year/author (reference)	JADAD	Diabetes type Mean age ± SD, Mean BMI ± SD, PD criteria, Smoking status	Sample	Intervention	Duration (months)	HbA1c ± SD	Significant reduction ($p < 0.05$) in HbA1c
Santos et al, 2009 [44]	1	T2DM Age TG1: 52.3 ± 9.4 TG2: 53.0 ± 9.2 Excluding smokers PD chronic generalized ^a . (≥15 teeth, >30 % sites with probing depth and CAL ≥-5 mm)	TG1: 18 TG2: 18	TG1: FMSRP TG2: PMSRP IHO	6	TG1: initial: 9.1 ± 2.1 3 months: 9.8 ± 2.3 6 months: 9.5 ± 1.9 Δ: +0.4 TG2:0 months: 9.2 ± 1.9 3 months:9.6 ± 2.0 6 months:10.3 ± 2.6 Δ: +1.1	No
Kardesler et al, 2010 [41]	0	T2DM Age TG1:55.31 ± 5.44 TG2: 50.25 ± 6.30 TG3: 51.31 ± 8.64 Smokers:TG1:1; TG2:4; TG3: 9 BMI: TG1: 29.04–5.84 TG2:29.01–3.96 TG3: 26.62–3.07 PD chronic with ≥4 teeth in each are with probing depth ≥5 mm, CAL ≥4 mm, and min 2 uniradicular teeth with PD 6–9 mm, and bleeding	TG1:13 (<7 %) TG2:12 (>7 %) TG3:15 without systemic disease	SRP, IHO	3	TG1: Δ 0–1 month: -0.01 ± 0.27 Δ 0–3 months: 0.02 ± 0.59 TG2: Δ 0–1 months: 0.40 ± 1.36* Δ 0–3 months: 1.51 ± 1.34*	Yes
Calabrese et al, 2011 [39]	0	TDM1 and TDM2 Age: TG: 58.5 ± 1.6 CG: 60.0 ± 1.7 BMI: TG: 27.3 ± 0.6 CG: 27.5 ± 0.8 Smoker TG CG Never 13 13 Actual 12 19 Former smoker 20 16	TG: 44 treatment intensive CG: 49 treatment control	TG: PMSRP SRP intensive 24 h CG: supragingival scaling and polishing Classified as needed	8	TG: initial:7.8 ± 2 % 4 months: 7.9 ± 2 % 8 months: 7.4 ± 2 % Δ 0–4 months: +0.1 Δ 0–8 months: -0.4* CG: initial: 7.9 ± 2 % 4 months: 7.8 ± 2 % 8 months: 8 ± 2 % Δ 0–4 months: -0.1 Δ 0–8 months: +0.1	Yes
Stewart et al, 2001 [38]	0	T2DM Age: TG: 67 ± 10.8 CG: 63 ± 8.4 PD non-specific	TG: 36 CG: 36	TG: SRP and extraction	9	TG: initial: 9.2 ± 2.2 % 9 months: 7.6 % ± 1.4 % * Δ: -1.9 ± 0.3 CG: initial: 8.5 ± 2.1 % 9 months: 7.7 ± 1.4 % Δ: -0.8 ± 0.6*	Yes
Promsudthi et al, 2005 [42]	1	T2DM (7.5–12 %) Elderly Age: TG: 61.11 ± 5.83 CG: 61.64 ± 5.81 PD severe: min 14 teeth, probing depth ≥5 mm and CAL ≥5 mm	TG: 27 (11) CG: 25 (8) HbA1c: 7.11–11 %	TG: SRP on 4 sessions and doxycycline p.o. 100 mg/day 14 days CG: no treatment	3	TG: initial: 8.98 ± 0.88 3 months: 8.78 ± 1.24 Δ: -0.19 ± 0.74 CG: initial: 9.17 ± 1.02 3 months: 9.28 ± 1.50 Δ: +0.12 ± 1.05 NS	No

Table 2 continued

Year/author (reference)	JADAD	Diabetes type Mean age \pm SD, Mean BMI \pm SD, PD criteria, Smoking status	Sample	Intervention	Duration (months)	HbA1c \pm SD	Significant reduction ($p < 0.05$) in HbA1c
Ou & Li, 2011 [40]	0	T2DM Age: 60–88 years TG1: 67.90 \pm 5.92 TG2: 67.88 \pm 6.58 BMI: TG1:24.72 \pm 2.98 TG2: 25.23 \pm 3.89 Smoker = 0 PD:15–20 teeth, min.6 sites with CAL \geq 4 mm and probing depth \geq 4 mm	TG1: 30 (<8%) TG2: 77 (>8%)	TG1, TG2: SRP + IHO + topic anti-inflammatory	4	TG1: initial: 6.60 \pm 0.51 4 months: 6.14 \pm 0.55** TG2: initial: 9.08 \pm 1.39 4 months: 8.61 \pm 1.27*	Yes
Auyeung et al, 2012 [43]	1	T2DM Age: TG1: 56.0 \pm 3.5 TG2: 56.7 \pm 4.2 BMI: TG1: 25.4 \pm 4.5 TG2: 25.5 \pm 3.8 Smoker TG1, TG2 Never 22/56 Former smoker 4/6 Actual 2/10 PD: CAL \geq 1.5 mm -Mild: <2 teeth with CAL \geq 6 mm and <1 tooth with probing depth \geq 5 mm -Severe: >2 teeth with CAL \geq 6 mm and >of 1 tooth with probing depth \geq 5 mm	TG1:28 (mild PD) TG2: 72 (severe PD) <7% n total = 100 n final = 75 (21 and 54)	IHO, manual and ultrasonic SRP, on two appointments	12	TG1: Initial: 7 3 months: 7 6 months: 6.99 9 months: 6.76 12 months: 6.74 Δ 0–3 months: –0 Δ 0–6 months: –0.01 Δ 0–9 months: –0.24 Δ 0–12 months: –0.26 TG2: initial: 7.41 3 months: 7.49 6 months: 7.51 9 months: 7.46 12 months: 7.22 Δ 0–3 months: +0.08 Δ 0–6 months: +0.10 Δ 0–9 months: +0.05 Δ 0–12 months: –0.19 NS	No
Navarro-Sanchez et al, 2007. [37]	2	T2DM (10 patients) Age: 57.4 Smokers: 8 10 healthy controls Age: 56.4 Smokers: 3 PD chronic generalized moderate (53)	TG:10 CG: 10	TG,CG: IHO Prophylaxis SRP, 4 sessions/4 weeks	6	HbA1C Initial: 7.2 \pm 1.3 3 months: 6.5 \pm 1 6 months: 5.9 \pm 0.6 Δ 0–3 months: –0.7* Δ 1–6 months: –1.3 \pm 1.4 %*	Yes

IHO index oral hygiene, SD standard deviation BMI body mass index, HbA1c glycosylated hemoglobin, min minimum, PD periodontal disease, TG treatment group, CG control group, NS no significant decrease, AAP American academy periodontology, SRP scaling and root planning, FMSRP full mouth scaling and root planning, PMSRP partial mouth scaling and root planning

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

^a Criterion of the 1999 world workshop for the classification of periodontal disease and conditions

HbA1c levels. The RCT of Kiran et al. [30] was of acceptable quality (Jadad 3), with 44 patients and 3 months of follow-up. A significant decrease in the SRP-treated group and a slight increase in PD-untreated control group were detected. Rocha et al. [32] conducted a RCT of good methodological quality (Jadad 3), with a

small sample (40 patients) but a long follow-up (6 months). The authors evaluated the effect of alendronate as adjunctive therapy in PD on HbA1c. They reported a significant decrease in HbA1c in both groups (placebo + SRP vs. SRP + alendronate), with no significant differences between them. Although there were

benefits in terms of metabolic control, the results also suggested that alendronate reduces bone resorption and improves alveolar bone height in patients with T2DM. The RCT of Al-Mubarak et al. [31] was of good methodological quality, with a low risk of bias (Jadad 4), but had a relatively small sample (52 patients with T1DM and T2DM). It showed a significant decrease of HbA1c in both treatment groups (SRP with or without subgingival irrigation) although 3 months after treatment, the effects were no longer evident. Moreover, the study lacked a control group. Koromantzios et al. [34] conducted a study involving 60 patients. This RCT, of good methodological quality and a low risk of bias (Jadad 4), showed a significant decrease in HbA1c at 6 months only in the treatment group, not in the control (prophylaxis only) group. By contrast, Katagiri et al. [45] did not find a significant decrease of HbA1c in their RCT (Jadad 2) of 49 patients treated locally with 2 g of minocycline and followed for 6 months. Specifically, the decrease was significant during the first month, but not at 3 and 6 months. Two RCTs (Jadad 3 and 2, respectively) published in 2012 reported a relation between periodontal treatment and a decrease in HbA1c levels. According to Lin et al. [35], there was a serum HbA1c decreased significantly in patients treated with SRP with or without 2 g of local minocycline. But despite a follow-up time of 6 months, the population size of 28 patients was insufficient for the results to be reliable and a control group without periodontal treatment was not included. Moeintaghavi et al. [36] also found a significant decrease in HbA1c levels in their treatment group, but the 40 patients were followed for only 3 months.

The findings of the eight non-RCT studies are summarized in Table 2. All of these studies had a high risk of bias (Jadad scores between 0 and 2) and were of low methodological quality. Five of them [37–41] reported a significant decrease in HbA1c, whereas this was not the case for the other three [42–44]. The paper by Iwamoto et al. [19], although relevant (with 220 citations in Google Scholar), was not included in this review since the study it describes did not meet our inclusion criteria of a minimum of 20 patients and a follow-up of at least 3 months.

In a Cochrane systematic review and meta-analysis, the effects of cinnamon on the metabolic control of T1DM and T2DM were examined. Ten prospective, parallel-group design RCTs, with a total of 577 patients, were pooled. Oral monopreparations of cinnamon (primarily *Cinnamomum cassia*) were administered, in tablet or capsule form, at an average daily dose of 2 g during an average period of 11 weeks. In all but one study (which compared cinnamon to usual care), placebo was used as the control intervention. The authors were

unable to reach any conclusions regarding the efficacy of cinnamon in reducing fasting blood glucose levels and the difference in HbA1c or serum insulin between cinnamon-treated and control groups was not statistically significant [50].

Janket et al. [51] in their meta-analysis published in 2005, concluded that in the future participants in similar studies should be limited to those with T2DM who are on oral hypoglycemic agents or a diet regimen only. Their reasoning was that glucose levels in patients on insulin therapy (i.e., T1DM patients) are very tightly monitored and adjusted frequently to prevent hypoglycemic crisis, such that any obvious change in HbA1c might not be evident, although it is possible that patients in whom a reduction in HbA1c was achieved would then have a lower insulin requirement. Two of the studies reviewed included patients with T1DM. They found a significant decrease in HbA1c but the improvement over time occurred predominantly in the subset of patients with T2DM; the differences in the T1DM subgroup were not statistically significant [31, 39].

In summary, all of the studies included in this review showed that SRP, with or without antibiotics, can improve periodontal status in patients with DM types 1 and 2, as evidenced by a reduction in pocket depth, bleeding, and oozing, and an increase in CAL. However, not all of the studies found that periodontal treatment improves metabolic control. Furthermore, most of the studies had a high risk of bias; even more had limitations concerning their methodological quality. The diversity of criteria used to diagnose PD and the wide-ranging sample size as well as follow-up times are also likely to have influenced the results of the included studies. The main sources of heterogeneity found in the studies were: (1) the type and number of DM-related factors (DM type, initial glycemic status, amount of cigarette smoking, duration of DM, type of treatment), (2) initial periodontal status, treatment protocol (with or without antibiotic), the involvement of one or more professionals, and the methods to assess periodontal status, (3) sample number and power to detect differences in metabolic and periodontal results, (4) duration of PD monitoring and glycemic control. Our work suggests that the published literature is insufficient and inconclusive to provide clear findings regarding periodontal treatment and its ability to improve glycemic status in patients with DM types 1 and 2.

Acknowledgments This research was partially supported by Ajuts a la Recerca del Campus de Bellvitge UB. We thank Wendy Ran for assistance with copy editing the manuscript, and for comments that greatly improved the manuscript.

Conflict of interest The authors deny any conflicts of interest or financial support.

References

1. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol.* 2008;79:1527–34.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J.* 1993;329:977–86.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2005;1:S4–42.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2006;1:S43–8.
5. Kenny SJ, Aubert RE, Geiss LS. Prevalence and incidence of non-insulin-dependent diabetes. National Diabetes Data Group. In: *Diabetes in America*. 2nd ed. Bethesda, Md: National Institutes of Health, national Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. IV47-68. NIH publication 1995; 95–1468.
6. Valdes S, Rojo-Martinez G, Soriguer F. Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population. *Med Clin.* 2007;129:352–5.
7. Sammalkorpi K. Glucose intolerance in acute infections. *J Intern Med.* 1989;225:15–9.
8. Ebersole JL, Holt SC, Hansard R, Novak MJ. Microbiologic and immunologic characteristics of periodontal disease in Hispanic americans with type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2008;79:637–46.
9. Grossi SG, Skrepicinski FB, DeCaro T, et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. *J Periodontol.* 1997;68:713–9.
10. Lalla E. Periodontal infections and diabetes mellitus: when will the puzzle be complete? *J Clin Periodontol.* 2007;34:913–6.
11. Feingold KR, Grunfeld C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes.* 1992;41:S97–101.
12. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259:87–91.
13. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2001;286:327–34.
14. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol.* 2000;151:273–82.
15. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol.* 2001;6:99–112.
16. López-López J, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, Velasco-Ortega E, Martín-González J, Segura-Egea JJ. Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: a cross-sectional study. *J Endod.* 2011;37:598–601.
17. Segura-Egea JJ, Castellanos-Cosano L, Machuca G, et al. Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17:e356–61.
18. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol.* 1998;3:51–61.
19. Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, et al. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor- α and glycosylated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2001;72:774–8.
20. Chen L, Luo G, Xuan D, et al. Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical response, serum inflammatory parameters, and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized study. *J Periodontol.* 2012;83:435–43.
21. Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010;33:421–7.
22. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;12:CD004714.
23. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 2011; The Cochrane Collaboration. Publishing PhysicsWeb. <http://www.cochrane-handbook.org>. Accessed 10/2012.
24. Urrutia G, Bonfill X. Prisma declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin (Barc).* 2010;135:507–11.
25. Manau C, Echeverria A, Agueda A, Guerrero A, Echeverria JJ. Periodontal disease definition may determine the association between periodontitis and pregnancy outcomes. *J Clin Periodontol.* 2008;35:385–97.
26. Moher D, Schulz KF, Altman DG; CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Clin Oral Investig.* 2003;7:2–7.
27. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1–12.
28. Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Wu YM, Ren YZ, Qin GM. Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Intern Med.* 2011;50:1569–74.
29. Al-Zahrani MS, Bamshmous SO, Alhassani AA, Al-Sherbini MM. Short-term effects of photodynamic therapy on periodontal status and glycemic control of patients with diabetes. *J Periodontol.* 2009;80:1568–73.
30. Kiran M, Arpik N, Unsal E, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2005;32:266–72.
31. Al-Mubarak S, Ciancio S, Aljada A, Mohanty P, Ross C, Dandona P. Comparative evaluation of adjunctive oral irrigation in diabetics. *J Clin Periodontol.* 2002;29:295–300.
32. Rocha M, Nava LE, Vazquez de la Torre C, Sanchez-Marin F, Garay-Sevilla ME, Malacara JM. Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *J Periodontol.* 2001;72:204–9.
33. O'Connell PA, Taba M, Nomizo A, et al. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. *J Periodontol.* 2008;79:774–83.
34. Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. A randomized, controlled trial on the effect of non-surgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes. Part I: effect on periodontal status and glycaemic control. *J Clin Periodontol.* 2011;38:142–7.
35. Lin SJ, Tu YK, Tsai SC, Lai SM, Lu HK. Non-surgical periodontal therapy with and without subgingival minocycline administration in patients with poorly controlled type II diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2012;16:599–609.
36. Moeintaghavi A, Arab HR, Bozorgnia Y, Kianoush K, Alizadeh M. Non-surgical periodontal therapy affects metabolic control in diabetics: a randomized controlled clinical trial. *Aust Dent J.* 2012;57:31–7.
37. Navarro-Sanchez AB, Faria-Almeida R, Bascones-Martinez A. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007;34:835–43.

38. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2001;28:306–10.
39. Calabrese N, D'Aiuto F, Calabrese A, Patel K, Calabrese G, Massi-Benedetti M. Effects of periodontal therapy on glucose management in people with diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2011;37:456–9.
40. Ou L, Li RF. Effect of periodontal treatment on glycosylated hemoglobin levels in elderly patients with periodontal disease and type 2 diabetes. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124:3070–3.
41. Kardesler L, Buduneli N, Cetinkalp S, Kinane DF. Adipokines and inflammatory mediators after initial periodontal treatment in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2010;81:24–33.
42. Promsudthi A, Pimapansri S, Deerochanawong C, Kanchanasita W. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Dis*. 2005;11:293–8.
43. Auyeung L, Wang PW, Lin RT, et al. Evaluation of periodontal status and effectiveness of non-surgical treatment in patients with type 2 diabetes mellitus in taiwan for a 1-year period. *J Periodontol*. 2012;83:621–8.
44. Santos VR, Lima JA, De Mendonca AC, Braz Maximo MB, Faveri M, Duarte PM. Effectiveness of full-mouth and partial-mouth scaling and root planing in treating chronic periodontitis in subjects with type 2 diabetes. *J Periodontol*. 2009;80:1237–45.
45. Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, et al. Multi-center intervention study on glycohemoglobin (HbA1c) and serum, high-sensitivity CRP (hs-CRP) after local anti-infectious periodontal treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83:308–15.
46. Rodrigues DC, Taba MJ, Novaes AB, Souza SL, Grisi MF. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol*. 2003;74:1361–7.
47. Darre L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: a meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab*. 2008;34:497–506.
48. Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich SE, Krall-Kaye EA, McCoy LC, Christinasen CL, Rothendler JA, García RI. Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol*. 2007;34:46–52.
49. Borrell LN, Papapanou PN. Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005;32:S132–58.
50. Leach MJ, Kumar S. Cinnamon for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9:CD007170. doi: [10.1002/14651858.CD007170.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007170.pub2).
51. Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones JA. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J Dent Res*. 2005;84:1154–9.
52. Ainamo J, Lahtinen A, Uitto V. Rapid periodontal destruction in adult humans with poorly controlled diabetes. A report of 2 cases. *J Clin Periodontol*. 1990;17:22–8.
53. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4:1–6.

Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review.

Running title: **Diabetes mellitus and oral manifestations.**

Elisabet Mauri-Obradors (1), Albert Estrugo Devesa (2), Miguel Viñas (3), José López-López (2)

1: DDS, Elisabet Mauri-Obradors, Department of Dentistry and Stomatology. University of Barcelona. L'Hospitalet, Barcelona, Spain. (lismauri3@gmail.com)

2: PhD, MD, DDS, Enric Jané-Salas & José López López & María del Mar Sabater Recolons. Department of Dentistry and Stomatology. University of Barcelona and IDIBELL. Spain. (jl.lopez@ub.edu)

3: PhD, Miguel Viñas. Department Pathology & Experimental therapeutics, University of Barcelona and IDIBELL. L'Hospitalet, Barcelona, Spain. (mvinyas@ub.edu)

The authors deny any conflicts of interest or financial support

Correspondence:

José López López

University Campus of Bellvitge,

Pabellón de Gobierno, 2º planta,

Dept. of Dentistry,

08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona, Spain.

18575jll@gmail.com - jl.lopez@ub.edu

Telephone: +34 606457362

Fax: +34 933859346

Abstract

Background: Diabetes Mellitus has become a global epidemic and presents many complications, usually proportional to the degree and duration of hyperglycemia. The aim of this systematic review was to investigate the different oral manifestations associated with Diabetes Mellitus.

Material and Methods: A MEDLINE search for "Diabetes mellitus and oral manifestations" was performed. A further search was conducted for "diabetes" and its individual oral manifestation. Inclusion criteria were as follows: human clinical studies with a minimum of 30 patients; studies published in relevant scientific journals between January 1998 and January 2016.

Nineteen studies fulfilled the inclusion criteria and were analyzed, assessing the strength of scientific evidence according to recommendations made by the Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford (OCEBM), which permits adequate assessment of prevalence studies.

Results: A total 3,712 patients (2,084 diabetics) were included in the studies reviewed. Of the 19 studies analyzed, 4 were longitudinal studies and 15 cross-sectional studies. Periodontal disease, periapical lesions, xerostomia and taste disturbance were more prevalent among diabetic patients. An association between diabetes and caries and mucosal lesions proved positive in 5 out of 10 studies. *Conclusions:* Despite multiple oral manifestations associated with DM, awareness of the associations between diabetes, oral health, and general health is inadequate. It is necessary for doctors and dentists to be aware of the various oral manifestations of diabetes in order to make an early diagnosis.

Keywords: Diabetes Mellitus, oral manifestations, oral pathology.

INTRODUCTION

Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by the presence of chronic hyperglycemia accompanied to greater or lesser extent by alterations to carbohydrate, protein, and lipid metabolisms. DM has become a global epidemic, the complications of which significantly impact on the quality of life and longevity of the sufferers, as well as healthcare costs. The number of people with diabetes has increased from 108 million in 1980 to 422 million in 2014. The overall prevalence of diabetes among adults over 18 years of age has increased from 4.7% in 1980 to 8.5% in 2014 and the World Health Organization (WHO) predicts this will increase to 439 million, almost 10% of adults in 2030 (1).

Patients with diabetes present impaired function of polymorphonuclear leukocytes (leukocyte adhesion, chemotaxis, and phagocytosis), impaired bactericidal activity, altered response to exposure to antigens, and alteration to the function of T lymphocytes (2). Many studies have shown a clear link between chronic inflammation and the development of Type 2 diabetes mellitus (DM2) (2,3).

Both diabetes mellitus type 1 (DM1) and type 2 diabetes (DM2) present numerous possible long-term complications. Epidemiological studies indicate that the severity of diabetic complications is generally proportional to the degree and duration of hyperglycemia (4). Among the oral manifestations related to DM described are: dry mouth, tooth decay, periodontal disease and gingivitis, oral candidiasis, burning mouth syndrome (BMS), taste disorders, rhinocerebral zygomycosis (mucormycosis), aspergillosis, oral lichen planus, geographic tongue and fissured tongue, delayed wound healing, and increased incidence of infection, salivary dysfunction, altered taste and other neurosensory disorders, impaired tooth eruption, and benign parotid hypertrophy (5). The objective of this review was to provide a systematic overview of the literature on the various oral manifestations that may occur in diabetic patients.

MATERIALS AND METHODS

This systematic review was conducted in order to answer the question: *what are oral the manifestations of diabetes?* The review followed guidelines detailed in Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) (6).

Database Selection

Two blinded reviewers (JL and EM) made the study selection according to inclusion/exclusion criteria. Both reviewers agreed with the selection of articles.

Search strategy

A literature search was performed in the MEDLINE database applying the search terms "Diabetes and Oral manifestations," selecting transverse and longitudinal human studies published between January 1998 and January 2016. A further search was then performed using the terms "Diabetes mellitus" combined with different oral manifestations: "Dental Caries"; "Periapical lesions"; "Periodontal disease"; "Salivary dysfunction"; "Oral mucosal pathology"; "Taste alteration"; "Burning mouth syndrome." Other studies were located using the Cochrane database and other academic search engines available via Google, or obtained from the reference lists of review articles.

Screening and selection

Studies were selected applying the following inclusion criteria: articles published in English, between January 1998 and January 2016, in scientific journals, original research, studies conducted on a human population, with more than 30 patients. Exclusion criteria were: animal studies, *in vitro* studies, studies with fewer than 30 patients, not original papers, systematic reviews, meta-analyses.

Data extraction and statistical analysis

Data were collected by two independent reviewers (JL and EM). A tab-based data collection protocol was designed for the 19 items included in the review. The review was performed following guidelines detailed in the PRISMA statement, aimed at to improving the quality of systematic reviews and meta-analyses(6). The reviewers crosschecked all extracted data. Disagreements were resolved by discussion until consensus was reached.

Methodological study quality assessment

The quality of the articles was assessed by two independent reviewers. The strength of scientific evidence was rated following recommendations made by the Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford (OCEBM), which allows adequate assessment of studies of disease prevalence (7).

RESULTS

The search conducted using the MEDLINE database identified 170 published articles. After reading the abstracts, 39 works were selected of which only nine met the inclusion criteria: human studies published between 1998 and 2016, and with a minimum sample of 30 patients with DM1 and/or DM2. Twenty articles were excluded as they were reviews, two because they were case reports, two animal studies, one as it included fewer than 30 patients, one as it was not available in English, and four that did not deal specifically with the oral manifestations of

DM. A parallel search applying the search terms "Diabetes mellitus" in combination with the various relevant oral manifestations, and a search among the references included in literature reviews identified a further ten studies. See Flow chart Diagram in Figure 1.

The final selection of articles included a total of 3,712 patients, of whom 2,084 had diabetes. Of the 19 studies included in the review, four were longitudinal studies and 15 cross-sectional studies. Of these, 14 (74%) found a higher prevalence of oral manifestations in patients with DM (8-21), while the remaining 5 (26%) did not obtain any significant differences between DM groups and control groups of healthy subjects (22-26). Of these, three explored the association of caries with DM (24-26) and two the association of mucosal lesions with DM (22,23).

Two studies dealt with the association between periodontal disease (PD) and DM (8,24), and three the association of periapical lesions with DM (9-11); all these five articles (100%) identified significant differences between patients with DM and control groups of healthy subjects. All studies (100%) investigating xerostomia (18-21), and taste alteration (17) found a higher incidence of these pathologies among diabetic patients compared to non-diabetic patients (Table 1). As regards other oral manifestations, the results generated some controversy. Of studies examining caries, 40% (12,13) found an association with DM, while 60% did not (24-26); of those that evaluated the presence of mucosal lesions, 50% (14-16) found an association with diabetes and 50% did not (22-24).

Assessment of the strength of scientific evidence (OCEBM) showed that longitudinal studies presented stronger scientific evidence. Of the 4 longitudinal studies included in this review two investigated the presence of periapical lesions (10,11) (49,334 and 538 teeth treated endodontically, respectively); one the presence of caries (13) (592 patients); and another the presence of xerostomia (21) (39 patients). All these longitudinal studies found the diseases studied to be associated with DM.

DISCUSSION

Pathophysiology of oral manifestations

Two mechanisms involved are involved in the pathogenesis of diabetic complications. Firstly, the polyol pathway converts glucose into the enzyme sorbitol byaldose reductase that causes tissue damage and numerous other diabetic complications. Secondly, the formation of advanced glycosylation end products (AGE), whose formation is due to binding of glucose to proteins, lipids and nucleic acids, results in the alteration of structures and functions, in addition to its deposition in specific organs that causes various complications (27). Atheroma deposits are formed in cells, which accumulate in the basal membrane and lumen causing decreased cellular

defense capacity and impaired polymorphonuclear leukocyte response (28). This makes diabetic patients more susceptible to infection processes especially when these are caused by anaerobic bacteria due to the reduction of oxygen diffusion through the capillary wall (29).

Figure 2 summarizes the most significant aspects of the pathophysiological relationship between diabetes and dental disease; the figure is based on a diagram proposed by Kudiyirickal MG *et al.* (30). Table 2 shows the pathophysiology, treatment, and prevention aspects of orofacial diseases related to diabetes (30).

Oral manifestations of Diabetes Mellitus

For years, research into diabetes has explored the many clinical implications of this highly prevalent disease. As previously mentioned, these include the need for periodontal control as tissue destruction may be accelerated among diabetics, and early management of oral infection will avoid exacerbating the existing metabolic imbalance. It has been found that an individual with uncontrolled diabetes presents a higher risk of infection, as well as abnormal prolonged healing time that will endanger the health of the oral cavity. Research has established that patients with DM may present a variety of oral manifestations (Table 3). Each of these oral manifestations and their relationship to DM are summarized below:

i. Diabetes and Periodontal Disease

The main oral complication attributed to diabetes is periodontal disease (PD), considered the sixth complication of DM (31). Simple chewing can cause systemic dissemination of periodontal pathogens and their metabolic products in patients with periodontal disease causing endotoxemia or bacteremia, which results in an increase in serum levels of inflammatory mediators such as Interleukin 6 (IL-6), fibrinogen, and C-reactive protein (CRP). Furthermore, systemic inflammation can exacerbate insulin resistance and therefore the management of diabetes. For this reason, correct periodontal treatment can lower the level of proinflammatory mediators, and so contribute to better glycemic control (30).

It has been suggested that there is a degree of synergism between DM and PD. On the one hand, the severity and prevalence of PD increases in diabetics and is worse in diabetics with poor glycemic control. On the other hand, periodontitis may exacerbate diabetes, decreasing glycemic control. However, there is some controversy over this issue; diabetes clearly increases the risk of PD but the impact of PD on glycemic control and the mechanisms by which this occurs are not clear (32).

ii. Diabetes and Periapical Pathology

The scientific literature shows a higher prevalence of periapical lesions in patients with poorly

controlled diabetes (28,29). A recent clinical study showed that patients with DM2 presented a significant association with an increased incidence of periapical lesions and endodontic treatments (9). Regarding the success rate of endodontic treatment, an article published in 2011 (33) states that patients with DM had a lower success rate in primary root canal treatment in comparison with non-diabetic patients, while both groups presented the same success rate in secondary root canal treatment (33). Another study found that patients with diabetes are at increased risk of the need for tooth extraction following endodontic treatment. This risk increases in patients with hypertension as well as DM and /or coronary artery disease(10).

The dental pulp of diabetic patients may have limited dental collateral circulation, impaired immune response, and an increased risk of infection or pulp necrosis. Regarding molecular pathology, hyperglycemia is a stimulus for bone resorption, inhibition of osteoblast differentiation, and a reduced capacity for bone recovery (34). It has been observed that the removal of periodontal inflammation can reduce the dose of insulin required for the patient's glycemic control. For this reason, it is essential to remove all dental pulp infections (28). The special characteristics of periapical lesions in patients with diabetes provide evidence that the treatment objectives and definition of success should be different for these patients. A recent review concluded that current knowledge about the microbiology of endodontic infections and inflammatory reactions is limited, and that such knowledge could help implement new forms of treatment for these patients. Further research is needed to better understand the issue and so increase the success rates of endodontic treatment among these patients (34).

iii. Diabetes and Dental Caries

Information presented in the literature about the relationship between the DM and tooth decay is inconsistent (35). Arrieta-Blanco *et al.* (26) in a study of 144 patients (70 diabetic and 74 non-diabetic) found no significant difference in mean caries between the two groups. The prevalence of carious lesions was 7.39% in diabetic patients and 6.91% in non-diabetics (26). Another study with a sample of 600 patients (300 with diabetes and 300 healthy) showed that the prevalence of dental caries was higher in non-diabetics (32.3%) than in diabetics (13.6 %)(25). As shown in Table 4, patients with DM had greater need for treatment than healthy subjects, but nevertheless presented a lower rate of tooth decay. Bharateesh *et al.*, suggest that patients with DM may have fewer cavities due to the content of their diet which usually contains more protein and fewer fermentable carbohydrates (25). Another similar study did not find differences in the number of cavities between patients with DM1 and a group of healthy subjects (24). Meanwhile, other studies have found a higher incidence of dental caries in patients with DM (12,13), which could be explained by the decrease of salivary secretion suffered by diabetics.

iv. Oral Pathology diabetes and Mucosa

DM Patients may have a higher prevalence of mucosal disorders possibly associated with chronic immunosuppression, delayed healing, and/or salivary hypofunction (14). These alterations include: oral fungal infections such as oral candidiasis (15); fissured tongue, irritation fibroma, traumatic ulcers and lichen planus (16). However, there is some controversy on this issue, as other studies have found no association between DM and candidiasis, or other oral mucosa lesions (22-24).

v. Diabetes and Xerostomia

In a study conducted by Chavez et al. (21), a tendency for salivary flow to decrease was observed when HbA1c values increased. A recent study compared the salivary characteristics in 30 patients with diabetes compared with 30 healthy subjects. Eighty per cent of DM patients presented xerostomia, but only 10% of healthy subjects. Furthermore, urea and glucose levels in saliva were significantly higher in diabetics than healthy subjects. This suggests that DM can cause xerostomia and that there may be a significant correlation between the degree of xerostomia and glucose levels in saliva. In addition, increased salivary glucose promotes the proliferation and colonization of bacteria in the oral cavity, and glucose is the basis for *Candida* development and decreases the activity of neutrophils (19). Another study of 102 patients showed a significant association between DM1 and xerostomia but the results showed that clinical status and salivary conditions did not affect the presence of xerostomia (18). Carda *et al.*(20), in a study of 33 patients, found a significantly higher percentage of xerostomia in patients with DM than in the control group (76.4% and 18.7% respectively). However other studies have not found significant differences in salivary flow between diabetics and non-diabetics (22,23).

vi. Diabetes and Taste disturbance

Taste detection follows a hereditary pattern, but can be influenced by the appearance of neuropathies. When this sensory dysfunction occurs, it can inhibit the ability to maintain a proper diet and can lead to poor glycemic control. Taste alteration has been associated with diabetes and the development of obesity (36). In this context, a 1999 clinical study investigated 73 patients with DM2, 11 patients with DM1, 12 obese patients (BMI> 30) without DM, and 29 control subjects. All subjects underwent electrogustometric examination. The results found hypogeusia in 40% of DM2 patients, in 33% of DM1 patients, 25% of obese patients, while no case of hypogeusia was found in the control group. Ageusia was observed in 5% of DM2 patients, 3% of DM1 patients, and 14% of obese patients. These results suggest that impaired taste may evoke hyperphagia, and then later, obesity (17).

vii. Diabetes and Burning Mouth Syndrome

Burning mouth syndrome (BMS) is characterized by a burning sensation in the oral mucosa and an absence of clinical signs. Its etiology includes systemic, local, and psychological factors (stress, anxiety and depression). It is more common in women, and the average age of the typical SBA patients is 50 to 60 years old (37). Patients with diabetes often have burning mouth syndrome, but a clear relationship between DM and BMS has not been identified (38).

Knowledge of the relationship between diabetes and oral health

Knowledge and understanding of diabetes and periodontal health is low among diabetic patients, and most are unaware of the oral health complications deriving from the disease they suffer and of the need for proper preventive care. This was reflected in a recent study in which questionnaires were issued to a random sample of 500 diabetic patients. Twenty-eight per cent of patients said they did monitor their periodontal health with regular visits to the dentist; 48% were conscious of the increased susceptibility to gum disease and oral health complications; 38% recognized that periodontal health can affect blood sugar levels (39). Another study of 101 patients with DM1 and DM2, found that 84% of the increased risk of heart disease, 98% of the risk of eye disease, 99% of the risk of circulatory problems and 94% of the risk of kidney disease but only 33% of the participants were aware of the increased risk of periodontal disease. The participants who were aware of the increased risk of periodontal disease had obtained this information from a dentist. The study also found a significant association between metabolic control and dental status (40).

Awareness and understanding of the possible associations between diabetes, oral health and general health need to be increased among diabetic patients. Dentists, doctors and other health professionals should conduct periodontal screening every time a diabetic patient attends a check-up, and should recommend attending regular check-ups by a specialist (39,40). All the evidence registered in the present review highlights the importance of preventive and therapeutic control of DM and periodontal disease. The involvement of oral health professionals in strategies aimed at identifying individuals at risk from diabetes should be maximized in order to retard the development of possible complications (36).

As for the dentist's involvement in these strategies, he/she should bear in mind that diabetes is a common disease with concomitant oral manifestations that can modify dental care needs. In this context, dentists must be completely familiar with diagnosis and prevention techniques (39,40). Effective management of diabetic patients requires cooperation between the patient, the doctor, the dentist, and other healthcare professionals. Regular check-ups will allow dentists to anticipate patient needs and interact competently with other healthcare professionals. Careful examination of the oral cavity may discover indications of an underlying systemic condition, and allow early diagnosis and treatment. The examination should include an assessment of

changes to the mucosa, periodontal inflammation, and bleeding, as well as the general state of the teeth.

CONCLUSION

Diabetes mellitus leads to multiple complications, which increase when glycemic control of the patient is inadequate. This makes management and prevention important. It has been shown that diabetes exists in a bidirectional relationship with periodontal disease and may lead to other oral pathologies. For this reason, doctors and dentists must be vigilant with regard to the various oral manifestations of diabetes in order to make an early diagnosis.

Full understanding and awareness of the pathophysiology, manifestations, and management of different types of diabetes-related orofacial infection by the endocrinologist and the dentist are essential to optimizing the care of diabetic patients.

BIBLIOGRAPHY

1. World Health Organization 2011. Fact Sheet No.312. Diabetes. 2011. p. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/>
2. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A., *et al.* Low-Grade Systemic Inflammation and the Development of Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes*. 2003;52:1799-805.
3. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Review series Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116:1793-801.
4. Tandon N, Ali MK, Narayan KMV. Pharmacologic prevention of microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: implications of the results of recent clinical trials in type 2 diabetes. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12:7-22.
5. Albert DA, Ward A, Allweiss P, Graves DT, Knowler WC, Kunzel C, *et al.* Diabetes and oral disease: Implications for health professionals. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1255:1-15.
6. Urrútia G, Bonfill X. PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin (Barc)*. 2010 Oct 9;135:507-11.
7. Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM). Centre for Evidence Based Medicine - Levels of Evidence. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
8. Arrieta-Blanco JJ1, Bartolomé-Villar B, Jiménez-Martínez E, Saavedra-Vallejo P A-BF. Problemas bucodentales en pacientes con diabetes mellitus (II): Índice gingival y enfermedad periodontal. *Med Oral*. 2003;8:233-47.
9. López-López J, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, Velasco-Ortega E, Martín-González J, Segura-Egea JJ. Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia,

- Spain: a cross-sectional study. *J Endod.* 2011;37:598-601.
10. Wang C-H, Chueh L-H, Chen S-C, Feng Y-C, Hsiao CK, Chiang C-P. Impact of diabetes mellitus, hypertension, and coronary artery disease on tooth extraction after nonsurgical endodontic treatment. *J Endod.* 2011;37:1-5.
 11. Fouad AF, Burleson J. The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome: data from an electronic patient record. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:43-51-8.
 12. Lin BP, Taylor GW, Allen DJ, Ship JA. Dental caries in older adults with diabetes mellitus. *Spec Care Dentist.* 1999;19:8-14.
 13. Pa M, Rj W, Kr E, Guggenheimer J, Mb M, De M, et al. Type 1 diabetes mellitus and oral health : assessment of coronal and root caries. 2001;183-94.
 14. Kadir T, Pisiriciler R, Akyüz S, Yarat A, Emekli N, Ipbüker A. Mycological and cytological examination of oral candidal carriage in diabetic patients and non-diabetic control subjects: Thorough analysis of local aetiologic and systemic factors. *J Oral Rehabil.* 2002;29:452-7.
 15. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: II. Prevalence and characteristics of Candida and Candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;89:570-6.
 16. Petrou-Amerikanou C1, Markopoulos AK, Belazi M, Karamitsos D PP. Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus according to the type of diabetes. *Oral Dis.* 1998; 4:37-40.
 17. K Stolbová, A Hahn, B Benes, M Andel LT. Gustometry of diabetes mellitus patients and obese patients. *Int Tinnitus J.* 1999;5:135-40.
 18. Busato IMS, Ignácio SA, Brancher JA, Moysés ST, Azevedo-Alanis LR. Impact of clinical status and salivary conditions on xerostomia and oral health-related quality of life of adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2012;40:62-9.
 19. Ivanovski K, Naumovski V, Kostadinova M, Pesevska S, Drijanska K, Filipce V. Xerostomia and salivary levels of glucose and urea in patients with diabetes. *Pril / Makedon Akad na Nauk i Umet Oddelenie za biološki i Med Nauk = Contrib / Maced Acad Sci Arts, Sect Biol Med Sci.* 2012;33:219-29.
 20. Carda C, Mosquera-Lloreda N, Salom L, Gomez de Ferraris ME, Peydró A. Structural and functional salivary disorders in type 2 diabetic patients. *Med oral, Patol oral y cirugía bucal.* 2006;11:309-14.
 21. Chávez EM, Borrell LN, Taylor GW, Ship JA. A longitudinal analysis of salivary flow in control subjects and older adults with type 2 diabetes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91:166-73.

22. Cristina de Lima D, Nakata GC, Balducci I, Almeida JD. Oral manifestations of diabetes mellitus in complete denture wearers. *J Prosthet Dent.* 2008;99:60-5.
23. Sousa MG de M, Costa A de LL, Roncalli AG. Clinical study of the oral manifestations and related factors in type 2 diabetics patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77:145-52.
24. L.Miralles Jorda, F.J.Silvestre Donat, D.M.Grau García-Moreno AHM. Estudio clínico sobre la patología bucodentaria en el paciente diabético tipo 1. *Med Oral.* 2002;7:298-302.
25. Bharateesh J, Ahmed M, Kokila G. Diabetes and Oral Health: A Case-control Study. *Int J Prev Med.* 2012;3:806-9.
26. Blanco Arrieta JJ, Bartolomé Villar B, Jiménez Martínez E, Saavedra Vallejo P, Arrieta Blanco FJ. Problemas bucodentales en pacientes con diabetes mellitus (I): Índice de placa y caries dental . *Med Oral.* 2003;8:97-109.
27. Mealey BL. Diabetes and periodontal disease: two sides of a coin. *Compend Contin Educ Dent.* 2000;21:943–6, 948-956.
28. Bender IB, Bender AB. Diabetes mellitus and the dental pulp. *J Endod.* 2003;29:383-9.
29. Segura-Egea JJ, Castellanos-CoHealthy L, Machuca G, López-López J, Martín-González J, Velasco-Ortega E, et al. Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17:356-61.
30. Kudiyirickal MG, Pappachan JM. Diabetes mellitus and oral health. *Endocrine.* 2014;49:27-34.
31. Negrato CA, Tarzia O. Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:3.
32. Mauri-Obradors E, Jané-Salas E, Sabater-Recolons MDM, Vinas M, López-López J. Effect of nonsurgical periodontal treatment on glycosylated hemoglobin in diabetic patients: a systematic review. *Odontology.* 2014;103:301-13.
33. Ng YL, Mann V, Gulabivala K. A prospective study of the factors affecting outcomes of nonsurgical root canal treatment: Part 1: Periapical health. *Int Endod J.* 2011;44:83-609.
34. Lima SMF, Grisi DC, Kogawa EM, Franco OL, Peixoto VC, Gonçalves-Júnior JF, et al. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: A review. *Int Endod J.* 2013;46:700-9.
35. Sampaio N, Mello S, Alves C. Dental caries-associated risk factors and type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2011;17:152-7.
36. Leite RS, Marlow NM, Fernandes JK. Oral health and type 2 diabetes. *Am J Med Sci.* Elsevier Masson SAS; 2013;345:271-3.
37. Spanemberg JC, Rodríguez de Rivera Campillo E, Salas EJ, López López J. Burning Mouth Syndrome: update. *Oral Health Dent Manag.* 2014;13:418-24.
38. Vesterinen M, Ruokonen H, Furuholm J, Honkanen E, Meurman JH. Clinical

- questionnaire study of oral health care and symptoms in diabetic vs. non-diabetic predialysis chronic kidney disease patients. *Clin Oral Investig.* 2012;16:559-63.
39. Al Habashneh R, Khader Y, Hammad MM, Almuradi M. Knowledge and awareness about diabetes and periodontal health among Jordanians. *J Diabetes Complications.* 2010;24:409-14.
40. Allen EM, Ziada HM, O'Halloran D, Clerehugh V, Allen PF. Attitudes, awareness and oral health-related quality of life in patients with diabetes. *J Oral Rehabil.* 2008;35:222.

FIGURE LEGENDS

Figure. 1 Flow chart diagram

Figure 2. Pathophysiological relationship between diabetes and dental disease. Kudiyirickal adaptation of MG *et al.*(30).

TABLE LEGENDS

Table 4. Results study of Bharateesh (25)

Table 3. Significant oral manifestations related to diabetes.

Table 2. The pathophysiology, treatment and prevention aspects of orofacial diseases related to diabetes (30).

Table 1. Studies included in the review.

