



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Estado de salud bucodental de una muestra de pacientes diabéticos: Estudio clínico y radiográfico

Flor de Liz Pérez Losada

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.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**ESTADO DE SALUD BUCODENTAL
DE UNA MUESTRA DE PACIENTES
DIABETICOS: Estudio clínico y
radiográfico.**

**Programa de doctorado en “Medicina e Investigación
Traslacional”**

Doctoranda: Flor de Liz Pérez Losada

Directores: Dr. Juan José Segura Egea y Dr. Albert Estrugo Devesa

Tutor: Dr. José López López

Dr. Juan José Segura Egea, Catedrático del Departamento de Estomatología de la Facultat d'Odontologia de la Universitat Sevilla y el Dr. Albert Estrugo Devesa, Profesor Lector del Departamento de Odontostomatología de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Barcelona.


CERTIFICAN QUE:

Dra. Flor de Liz Pérez Losada ha realizado la tesis doctoral titulada: **ESTADO DE SALUD BUCODENTAL DE UNA MUESTRA DE PACIENTES DIABETICOS: Estudio clínico y radiográfico**, bajo nuestra dirección, informándola favorablemente para que pueda ser evaluada, leída y defendida ante el tribunal correspondiente de nuestra Universidad.

Lo que firmamos en Barcelona a 14 de octubre de 2020.

SEGURA
EGEA JUAN
JOSE -
25956216A

Firmado
digitalmente por
SEGURA EGEA JUAN
JOSE - 25956216A
Fecha: 2020.11.05
10:47:30 +01'00'



Fdo. Prof. Dr. Juan José Segura Egea

Dr. Albert Estrugo Devesa

LA PAZ COMIENZA CON UNA SONRISA.

Madre Teresa de Calcuta

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todas aquellas personas que, sin su colaboración, este trabajo no se hubiera realizado y culminado con éxito. Todo el cariño recibido y los ánimos a lo largo del sendero de mi vida han logrado que hoy sea lo que soy y por todo ello le doy gracias a Dios.

Al Doctor **José López López** por confiar en mí, ayudándome a realizar esta tesis doctoral bajo su coordinación y dirección, transmitiéndome día a día conocimientos y sabiduría. Por su constante ayuda, paciencia y disponibilidad sin la cual no hubiera sido posible llegar a término este trabajo.

Al Doctor **Albert Estrugo** y al Doctor **Juan José Segura Egea**, mis codirectores, por su ayuda y colaboración, tanto en lo humano como en lo científico. Sin su paciencia y empeño este trabajo no se hubiera terminado con satisfacción.

A la Doctora María del Mar Sabater Recolons por darme siempre apoyo y estar pendiente siempre de mí, ayudándome incondicionalmente.

A los pacientes sin los cuales no hubiera sido posible realizar este trabajo.

A todos los profesores de la unidad de medicina bucal que en algún momento me han prestado desinteresadamente su ayuda y sus conocimientos, especialmente al doctor Enric Jané Salas.

Al Hospital Odontológico por prestarme sus instalaciones para la realización de este estudio.

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 mi madre le dedico este trabajo que donde este, sé que estará muy orgullosa de mí y de mis triunfos guiándome y protegiéndome.

A mi madrecita Gloria, tía Flor de Lis (tengo un ángel mas en cielo), **Sergio** por su apoyo y colaboración a la distancia siempre están conmigo.

A todos mis amigos que han estado apoyándome, en especial a Mayra Schemel colaborándome y dándome fuerzas para seguir adelante y no desfallecer ante las adversidades de la vida, gracias de todo corazón.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AAI Antiinsulina (AAI)

Ac Anticuerpos antiislote

ADA American Diabetes Association

ADO Antidiabéticos orales

AGE Productos finales de glicosilación avanzada

AII Anticuerpos antiinsulinas

anti-GAD Anticuerpos anti-glutamato decarboxilasa

AZ-Pro-Azitromicina/día por 3 días más profilaxis supra gingival.

AZ-Sca Azitromicina/más limpieza subgingival

CAD Cetoacidosis diabética

CAOD Caries, obturado y perdido

CBCT Tomografía computarizada de haz cónico

Células α Células alfa

Celulas β pancreáticas Células beta

CHX Clorhexidina

DM Diabetes Mellitus.

DM1 Diabetes Mellitus Tipo 1

DM2 Diabetes Mellitus tipo 2

DMG Diabetes Mellitus Gestacional

DMM Diabetes mellitus mitocondrial

DPP-4 Dipeptidil peptidasa-4

ECV Enfermedad cardiovascular

EP Enfermedad Periodontal

FID Federación Internacional de Diabetes

GAD Glutamato decarboxilasa

GAS 65 Descarboxilasa del ácido glutámico

GC Grupo Control

GIP Gastric Inhibitory Peptide

GLP-1 Glucagon Like Peptide 1

GPA Glucosa en plasma en ayunas

GT Grupo Tratamiento

GWAS Genome-wide association studys

HbA1c Hemoglobina glicosilada

HHS Hiperosmolar hiperglucémico

HLA Antígenos leucocitarios humanos

HOUB Hospital Odontológico Universidad de Barcelona

IA2 Tirosina fosfatasa

ICA Anticuerpos anti-islotos pancreáticos

IGF-1 Factor de crecimiento insulínico tipo 1

IL-6 Interleucina 6

IMC Indices de masa corpuscular

LADA Diabetes tipo 2 latent autoimmune diabetes in adults

LPS Lipopolisacárido

LPR Lesión periapical radiolucida

MODY Maturity Onset Diabetes of the Young

OMS Organización Mundial de la Salud

OPG Ortopantomografías

PA Periodontitis Apical

PAI Índice Periapical

PAI-1 Plasminógeno tipo 1

PB-Sca Placebo y raspado subgingival

PB-Sca Placebo/día por 3 días más limpieza subgingival

PCR Proteína C reactiva

PG Prueba de Glucosa

PMN Leucocitos polimorfos nucleares

PTGO Prueba de tolerancia a la glucosa oral

PTGO Prueba de tolerancia oral a la glucosa

RAR Raspado y Alisado Radicular

RI Resistencia insulínica

SAP Periodontitis apical sintomática

SBA Síndrome de boca ardiente

SU Sulfonilureas

TAG Tolerancia Anormal a la Glucosa

TNF-a Factor de necrosis tumoral alfa

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	VII
ABREVIATURAS.....	XI
ÍNDICE.....	XVII
RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. DIABETES MELLITUS.....	9
1.1.1. Concepto y Antecedentes históricos.....	9
1.1.2. Epidemiología.....	10
1.1.2.1. Epidemiología de la Diabetes Mellitus tipo 2.....	11
1.1.3. Clasificación.....	17
1.1.4. Patogenia.....	18
1.1.4.1. Diabetes Mellitus tipo 1.....	18
1.1.4.2. Diabetes Mellitus tipo 2.....	24
1.1.4.3. Categorías de mayor riesgo para la diabetes.....	28
1.1.5. Diagnóstico de la Diabetes.....	29
1.1.6. Complicaciones de la Diabetes.....	31

1.1.6.1. Complicaciones agudas.....	31
1.1.6.1.1. Cetoacidosis diabética (CAD).....	32
1.1.6.2. Complicaciones crónicas de la diabetes.....	35
1.1.7. Tratamiento de la diabetes.....	36
1.2. MANIFESTACIONES ORALES DE LA DIBETES MELLITUS.	46
1.2.1. Fisiología de las manifestaciones orales.....	47
1.2.2. Candidiasis oral.....	48
1.2.3. Xerostomía.....	49
1.2.4. Enfermedad periodontal (EP).....	51
1.2.4.1. Influencia de la salud periodontal y la diabetes.....	54
1.2.5. Caries dental.....	57
1.2.6. Periodontitis Apical (PA).....	60
1.3. PERIODONTITIS APICAL.....	61
1.3.1. Clasificación.....	62
1.3.2. Evaluación radiográfica y diagnóstica.....	67

1.3.3. Índice Periapical (PAI).....	68
1.3.4. Periodontitis Apical y Diabetes Mellitus.....	72
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	87
2.1. HIPOTESIS.....	89
2.2. OBJETIVOS.....	89
2.2.1. Objetivo General.....	89
2.2.2. Objetivo Especifico.....	89
3. MATERIAL Y MÉTODO.....	91
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	93
3.2. EMPLAZAMIENTO.....	93
3.3. SUJETOS DEL ESTUDIO.....	93
3.4. CRITERIOS DE INCLUSION.....	93
3.5. CRITERIOS DE EXCLUSION.....	94
3.6. FUENTES DE INFORMACION.....	94
3.7. VARIABLES.....	94
3.7.1. Datos Generales de la Muestra.....	96

3.7.1.1. Datos Demográficos Generales.....	96
3.7.1.1.1. Edad.....	96
3.7.1.1.2. Sexo.....	96
3.7.2. Datos relevantes de la historia clínica.....	96
3.7.2.1. Hábito Tóxico.....	96
3.7.2.1.1. Hábito Tóxico alcohol.....	96
3.7.2.1.2. Hábito Tóxico tabaco.....	97
3.7.2.2. Enfermedades crónicas y tratamiento farmacológico habitual...	97
3.7.2.2.1. Enfermedad crónica.....	97
3.7.2.2.2. Tratamiento Farmacológico.....	98
3.7.3. Datos relacionados con la Diabetes mellitus tipo 2.....	99
3.7.3.1. Tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2.....	99
3.7.3.2. Tratamiento de la diabetes.....	99
3.7.4. Datos de salud oral y exploración bucodental.....	100
3.7.4.1. Habito de Higiene oral.....	100

3.7.4.2. Dientes Sanos e Índice CAOD.....	100
3.7.4.3. Nivel de Salud gingival.....	100
3.7.4.3.1. Índice Gingival.....	101
3.7.4.3.2. Índice de Higiene oral Simplificado (IHOS).....	101
3.7.4.4. Datos de Salud Periodontal.....	102
3.7.4.4.1. Índice Necesidad de Tratamiento Periodontal.....	103
3.7.5. Exploración dental y periodontal de los pacientes con relación a las Ortopantomografías (OPG).....	104
3.7.5.1. Diagnóstico de la patología periapical (Índice PAI)	104
3.7.5.2. Calibración de Observadores.....	105
3.7.5.3. Diagnóstico y evaluación de los tratamientos endodonticos.....	106
3.7.5.3.1. Valoración de la Endodoncia.....	106
3.7.5.3.2. Longitud de la obturación.....	106
3.7.5.3.3. Calidad de la obturación.....	107
3.7.5.3.4. Restauración Coronal.....	107
3.7.5.3.5. Estado periodontal de los dientes Endodonciados.....	107

3.8. ANALISIS ESTADISTICO.....	108
4. RESULTADOS.....	109
4.1. ANALISIS DESCRIPTIVO.....	111
4.1.1. Datos Generales de la Muestra.....	111
4.1.1.1. Datos Demográficos Generales.....	111
4.1.1.1.1. Edad.....	111
4.1.1.1.2. Sexo.....	111
4.1.1.2. Datos relevantes de la historia clínica.....	112
4.1.1.2.1. Hábitos tóxicos.....	112
4.1.1.2.1.1. Habito toxico alcohol.....	112
4.1.1.2.1.2. Habito toxico tabaco.....	112
4.1.1.2.2. Enfermedades crónicas y tratamiento farmacológico habitual...	114
4.1.1.2.2.1. Enfermedades crónicas.....	114
4.1.1.2.2.2. Tratamiento Farmacológico habitual.....	115
4.1.1.3. Datos relacionados con la diabetes mellitus tipo 2.....	118
4.1.1.3.1. Tiempo de evolución.....	118

4.1.1.3.2. Tratamiento de la diabetes.....	119
4.1.1.4. Datos de salud oral y exploración bucodental.....	120
4.1.1.4.1. Hábito de higiene oral.....	120
4.1.1.4.2. Dientes sanos e Índice CAOD.....	121
4.1.1.4.3. Nivel de Salud gingival.....	123
4.1.1.4.3.1. Índice Gingival.....	123
4.1.1.4.3.2. Índice de Higiene oral Simplificado.....	124
4.1.1.4.4. Datos de Salud Periodontal.....	125
4.1.1.4.4.1. Necesidades de tratamiento Periodontal.....	125
4.1.1.5. Exploración dental y periodontal de los pacientes con relación a las Ortopantomografías.....	126
4.1.1.5.1. Diagnóstico de la patología periapical (Índice PAI)	126
4.1.1.5.2. Diagnóstico y evaluación de los tratamientos endodónticos....	127
4.1.1.5.2.1. Valoración de la endodoncia.....	127
4.1.1.5.2.2. Longitud de la obturación.....	129
4.1.1.5.2.3. Calidad de la obturación.....	129

4.1.1.5.2.4. Restauración coronal.....	129
4.1.1.5.2.5. Estado periodontal de los dientes endodonciados.....	131
4.2. ANALISIS BIVARIADO ENTRE PAI <3 y PAI ≥3 CON TODAS LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.....	132
4.2.1. Datos Generales de la Muestra.....	132
4.2.1.1. Datos Demográficos Generales y PAI.....	132
4.2.1.1.1. Sexo.....	132
4.2.1.2. Datos relevantes de la historia clínica.....	133
4.2.1.2.1. Hábitos tóxicos.....	133
4.2.1.2.1.1. Habito toxico alcohol.....	133
4.2.1.2.1.2. Habito toxico tabaco.....	133
4.2.1.2.2. Enfermedades crónicas y tratamiento farmacológico habitual...	134
4.2.1.2.2.1. Enfermedades crónicas.....	134
4.2.1.2.2.2. Tratamiento Farmacológico habitual.....	135
4.2.1.3. Datos relacionados con la diabetes mellitus tipo 2.....	136

4.2.1.4. Datos de salud oral y exploración bucodental y datos de salud periodontal respecto al PAI.....	137
4.2.1.4.1. Diagnóstico y evaluación del tratamiento de endodóntico en relación con el PAI.....	139
4.2.1.4.2. Relación de las endodoncias en relación con el PAI y todas las variables del estudio.....	141
4.2.1.4.3. Realización de endodoncias o no según los antecedentes médico-patológicos y medicación con el PAI	144
4.3. ANALISIS MULTIVARIADO.....	148
5. DISCUSION.....	149
5.1. DATOS GENERALES DE LA MUESTRA.....	151
5.1.1. Datos Demográficos Generales	151
5.1.1.1. Edad.....	151
5.1.1.2. Sexo.....	151
5.1.2. Datos relevantes de la historia clínica.....	153
5.1.2.1. Hábitos tóxicos: Alcohol y tabaco.....	153
5.1.2.2. Enfermedades crónicas y tratamiento farmacológico habitual...	154
5.1.2.2.1. Enfermedades crónicas.....	154

5.1.2.2.2. Tratamiento Farmacológico habitual.....	156
5.1.3. Datos relacionados con la diabetes mellitus tipo 2.....	158
5.1.3.1. Tiempo evolución de la diabetes	158
5.1.3.2. Tratamiento de la diabetes.....	159
5.1.4. Datos de salud oral y exploración bucodental	160
5.1.4.1. Habito de higiene oral	160
5.1.4.2. Dientes Sano e Índice CAOD.....	160
5.1.4.3. Nivel de Salud Gingival.....	161
5.1.4.3.1. Índice Gingival.....	161
5.1.4.3.2. Índice de Higiene oral Simplificado.....	162
5.1.4.4. Datos de salud Periodontal.....	163
5.1.4.4.1. Necesidad de Tratamiento Periodontal.....	163
5.1.5. Exploración dental y periodontal de los pacientes con relación a las Ortopantomografías.....	163
5.1.5.1. Diagnóstico de la patología periapical (Índice PAI)	163
5.1.5.2. Diagnóstico y evaluación de los tratamientos endodonticos.....	164

5.1.5.2.1. Valoración de las endodoncias.....	164
5.1.5.3. Estado periodontal de los dientes endodonciados.....	165
5.1.5.3.1. Valoración del índice PAI.....	166
5.1.5.4. Relación PAI y Variables.....	171
6. CONCLUSIONES.....	173
7. BIBLIOGRAFIA.....	177
8. ANEXOS.....	195
ANEXO 1: Protocolo Diabéticos.....	197
ANEXO 2: Consentimiento Informado.....	201
ANEXO 3: Comité de Ética.....	202
ANEXO 4: Comunicaciones y Pósteres relacionados con la Tesis.....	206
ANEXO 5: Artículos publicados relacionados con la Tesis.....	209

RESUMEN

RESUMEN

INTRODUCCION: La diabetes mellitus (DM) se define como un desorden metabólico de causas múltiples caracterizado por una hiperglucemia crónica asociada a alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y grasas, que se producen como consecuencia de defectos en la secreción de insulina, de su acción, o de ambas cosas a la vez. La diabetes se puede diagnosticar en función de los criterios de glucosa en plasma.

La periodontitis apical es un proceso inflamatorio alrededor del ápice de una raíz, debido a una secuela de una infección microbiana del espacio pulpar y en ocasiones del ligamento periodontal al ápice dentario. La lesión radiolúcida periapical (PRL) es el signo radiográfico de la periodontitis apical crónica. Una de las formas de evaluar la PA es utilizar los criterios PAI (Ørstavik et al.)

OBJETIVOS.

Analizar cómo influye el control metabólico de la diabetes mellitus tipo 2 sobre la periodontitis apical.

METODOLOGÍA.

Estudio epidemiológico descriptivo transversal. Con una muestra de 117 pacientes con Diabetes mellitus tipo 2. Se diseña un protocolo para el estudio. Los pacientes se recogen en base a un muestreo aleatorio simple entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que acuden al Hospital Odontológico Universidad de Barcelona (HOUB).

RESULTADOS.

La muestra está constituida por 117 pacientes, con una edad media de 62,5 años y una desviación estándar de 10,31. De ellos 70 (59,8%) son hombres y 47 (40,2%) mujeres. Según la hemoglobina glicada (HbA1c) media de 7,69% (DE = 1,157). En relación con la glicemia basal, tenemos una mediana de 145,80 (RIC 65).

De los 117 pacientes de la muestra encontramos 86 pacientes (73,5%) con PAI ≥ 3 y n 31 pacientes (26,5%) con PAI <3 . Según el número de dientes endodonciados, hay 105 dientes

(84,6%) con PAI < 3 y 19 dientes (15,3%) con PAI \geq 3. Existe una relación marginalmente significativa entre el PAI con la HbA1c, (p-valor 0,064), pero sí encontramos relación estadísticamente significativa con la glicemia, (p-valor 0,042), si aumenta la glicemia aumenta el PAI. No hay relación significativa con las variables estudiadas a excepción del sexo y la presencia de endodoncia versus el PAI. El análisis multivariado se realizan diferentes modelos. Independientemente de la edad, glicemia basal, el hábito de fumar, endodoncia / no endodoncia, antecedentes de enfermedad cardiovascular, antecedentes de enfermedad reumática. Sólo el hecho de ser hombre influye significativamente la posibilidad de tener PAI \geq 3 (OR 2,852, IC 95% de 1,156-7,037)

CONCLUSIONES

Los pacientes diabéticos tipo 2 con peor control metabólico, tenían un índice PAI más elevado que los estaban mejor controlados; aunque la relación que encontramos en nuestro estudio fue estadísticamente significativa para la glicemia basal y marginalmente significativa para la HbA1c.

La prevalencia de periodontitis apical en la población estudiada fue del 73,5%.

Hay una relación significativa en los hombres diabéticos de tener PAI \geq 3. (OR 2,852, IC 95% de 1,156-7,037).

ABSTRACT

INTRODUCTION: Diabetes mellitus (DM) is defined as a metabolic disorder of multiple causes characterized by chronic hyperglycemia associated with alterations in the metabolism of carbohydrates, proteins and fats, which are produced as a consequence of defects in insulin secretion, of its action, or of both things at the same time. Diabetes can be diagnosed based on plasma glucose criteria.

Apical periodontitis is an inflammatory process around the apex of a root, due to a sequela of a microbial infection of the pulp space and sometimes of the periodontal ligament to the dental apex. Periapical radiolucent lesion (PRL) is the radiographic sign of chronic apical periodontitis. One of the ways to assess BP is to use the PAI criteria (Ørstavik et al.)

OBJECTIVES.

To analyze how the metabolic control of type 2 diabetes mellitus influences apical periodontitis.

METHODOLOGY.

Descriptive cross-sectional epidemiological study. With a sample of 117 patients with type 2 diabetes mellitus, a protocol for the study was designed. The patients are collected based on a simple random sampling among patients with type 2 diabetes mellitus (DM2), who attend the University of Barcelona Dental Hospital (HOUB).

RESULTS.

The sample is made up of 117 patients, with a mean age of 62.5 years and a standard deviation of 10.31. Of these, 70 (59.8%) are men and 47 (40.2%) are women. According to the mean glycated hemoglobin (HbA1c) of 7.69% (SD = 1,157). In relation to the basal glycemia, we have a median of 145.80 (IQR 65).

Of the 117 patients in the sample, we found 86 patients (73.5%) with $PAI \geq 3$ and n 31 patients (26.5%) with $PAI < 3$. According to the number of endodontic teeth, there are n 105 teeth (84.6%) with $PAI < 3$ and 19 teeth (15.3%) with $PAI \geq 3$. There is a marginally

significant relationship between the PAI and HbA1c, (p-value 0.064), but we did find a statistically significant relationship with glycemia, (p value 0.042), if glycemia increases, the PAI increases. There is no significant relationship with the variables studied except for sex and the presence of endodontics versus the PAI. The multivariate analysis performed different models. regardless of age, blood glucose, smoking, endodontics / no endodontics, history of cardiovascular disease, history of rheumatic disease. Only the fact of being a man significantly influences the possibility of having PAI ≥ 3 (OR 2,852, 95% CI of 1,156-7,037)

CONCLUSIONS

Type 2 diabetic patients with worse metabolic control had a higher PAI index than those who were better controlled; although the relationship that we found in our study was statistically significant for baseline glycemia and marginally significant for HbA1c.

The prevalence of apical periodontitis in the study population was 73.5%.

There is a significant relationship in diabetic men to have PAI ≥ 3 . (OR 2,852, 95% CI of 1,156-7,037).

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. DIABETES MELLITUS. (DM)

1.1.1. Concepto y Antecedentes históricos.

La diabetes mellitus (DM) se define como un desorden metabólico de causas múltiples caracterizado por una hiperglucemia crónica asociada a alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y grasas, que se producen como consecuencia de defectos en la secreción de insulina, de su acción, o de ambas cosas a la vez. La hiperglucemia crónica propia de la diabetes se asocia con lesiones a largo término, disfunciones o fracasos de diversos órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Los síntomas (sed, poliuria, pérdida de peso) pueden estar presentes, pero no son específicos y en ocasiones pueden faltar completamente. Diversos procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes, desde la destrucción autoinmunitaria de las células β pancreáticas, a la resistencia periférica a la acción de la insulina; aunque la base final, no es otra que la deficiencia de la acción de la insulina en sus tejidos diana (1).

Es una enfermedad sistémica de gran relevancia conocida desde la antigüedad. Según refiere en su trabajo Gomis de Barbera, en 1868 el epidemiólogo alemán Georg Ebers descubrió un famoso papiro egipcio escrito en el 1500 a.C. que se conserva en la universidad de Leipzig (Alemania) (2). En este papiro se refleja todo lo que se creía saber de la medicina de aquellos tiempos y en un párrafo, se habla de una enfermedad enigmática que muchos siglos después, recibió el nombre griego de “diabetes” (3). Fue en el siglo III a.C., cuando Apolonio de Menfis dio a esta enfermedad el nombre de diabetes, palabra griega que significa “pasar a través de”, que se podría interpretar como “el efecto” que se produce en el diabético con el agua: la elimina de la misma forma que la bebe. En el libro de Ayur Veda Surata (400 a.C.), según cita el mismo autor (2), se escribe la primera referencia al sabor dulce de la orina. También lo menciona Willis, que en 1622 probó la orina de un diabético e hizo hincapié una

vez más en que la orina de estos pacientes tenía azúcar. Fue unos años después cuando Cheverd descubrió que ese azúcar, era la glucosa. Ya en la época científica, también citado por Rodríguez Miñón, a mediados del siglo XIX, Claudio Bernard demostró que el aumento de la glucosa en la sangre era el signo más significativo y describió también el importante papel del hígado en el metabolismo de la glucosa (2).

1.1.2. Epidemiología.

La diabetes mellitus es la enfermedad metabólica crónica más frecuente en nuestros días. La diabetes se sitúa entre la cuarta o quinta causa de muerte en la mayoría de los países de ingresos económicos altos y hay pruebas sustanciales de que se trata de una verdadera epidemia. Sin duda alguna, es uno de los problemas sanitarios más importantes del siglo XXI (1). La prevalencia mundial estimada se cifra en 151 millones de personas en el año 2000, de 285 millones en el 2010 (6,6% de la población adulta del mundo) y de 438 millones en el 2030 (7,8% de la población adulta). En la distribución por edades, el grupo de 40 a 59 años tiene en la actualidad el mayor número de personas con diabetes, unos 132 millones. Existen pocas diferencias por género: 143 millones de mujeres y 142 millones de varones. Además de la DM declarada, la Tolerancia Anormal a la Glucosa (TAG) constituye otro importante problema de salud pública. Se calcula que alrededor de 344 millones de personas en el mundo (7,9% del grupo de edad de 20 a 79 años) la padecían en 2010. Esta cifra aumentará hasta 472 millones (8,4% de la población adulta) en 2030 (1,2,4).(Figura 1).

La diabetes en general se encuentra en rápido crecimiento en niños y adolescentes en muchos países. Se calcula que alrededor de 76.000 niños de menos de 15 años desarrollan DM1 [Diabetes Mellitus Tipo 1] cada año y que en todo el mundo existen unos 480.000 afectados. La incidencia (casos nuevos/100 000 habitantes/año) en individuos menores de 14 años en algunos países es sorprendentemente distinta: España 13, Argentina 6,8, Chile 5,9, Finlandia 57,4, Francia 12,2, Italia 8,4, Japón 2,4, México 1,5, Noruega 27,9, Perú 0,5, Nauru 0,1, Portugal 13,2, Reino Unido 24,5, EE. UU. 20,8 y Uruguay 8,3. La edad es un factor condicionante de la aparición de DM1, de modo que existen algunos «picos»; el más acusado alrededor de los 12 a los 14 años de edad y otro menor, entre los 4 y los 6 años. Aunque se trata de una enfermedad clásicamente de niños y adolescentes, la aparición de casos nuevos a partir de los 20 años parece haber aumentado en numerosos países, entre ellos España (1).

En cuanto lo que interesa a este trabajo exponemos más detalle la epidemiología de la DM2.

1.1.2.1. Epidemiología de la Diabetes Mellitus tipo 2.

Si nos centramos en la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), objetivo sobre el que se basa este trabajo exponemos también un poco la epidemiología.

Entre 2000 y 2025 la prevalencia en los individuos mayores de 20 años pasará del 7,8% al 10% en Italia, del 7,6% al 8,9% en EE. UU., del 2,2% al 3,4% en China y del 8,1% al 12,3% en México. Esto acontece como consecuencia de varios factores, entre otros: la mayor longevidad de la población, rápidos cambios culturales y sociales, urbanización, progresivo incremento de la obesidad, sedentarismo y tabaquismo, que puede ser un factor importante por su contribución a la producción de insulinoresistencia. Un factor que condiciona su prevalencia es el origen étnico, de modo que algunos grupos tienen cifras muy elevadas, como los individuos de raza negra (casi el doble que en blancos no hispanos en EE. UU.) o los indios Pima norteamericanos, que están afectados en más de la mitad, entre los 45 y 75 años. Es importante destacar que se ha descrito un aumento de la prevalencia en muchas comunidades diferentes, como en esquimales (en donde era excepcional hasta hace pocos años), algunos árabes, méxico-americanos, coreanos, chinos, etc.) (5).

Los grupos étnicos especialmente castigados tienen en común el hecho de haber sufrido importantes cambios en sus hábitos alimentarios en pocos años. La explosión de la enfermedad en estas comunidades se debe probablemente a la introducción de estos cambios alimentarios en un contexto de hiperinsulinismo genéticamente condicionado (5).

La prevalencia de DM2 es parecida entre varones y mujeres. La incidencia y la prevalencia de la DM2 dependen en gran medida del índice de masa corporal, la duración en años del exceso de peso y la actividad física. Es notable que la participación en actividades deportivas durante la juventud se correlacione negativamente con la posterior aparición de diabetes en cualquiera de los grupos de edad en que se analice. La conversión de TAG a DM2 varía en diferentes estudios poblacionales: 1,5% por año en algunas poblaciones de Gran Bretaña, 7% por año en algunas de EE. UU. y 12,6% por año en una cohorte de Sudáfrica (6). Finalmente, se ha comprobado que el bajo peso al nacer aumenta el riesgo de resistencia a la insulina en

la edad adulta. Niños y jóvenes están expuestos cada vez más a DM2. Así, entre los afroamericanos de 10 a 19 años, la prevalencia de DM2 es de 1,06 por 1000 y la incidencia anual de 19 por 100 000. Los datos de los que se dispone son cada vez más precisos y pueden contribuir de forma decisiva a la comprensión de la etiopatogenia de la enfermedad (1,3–5).

Este fenómeno epidemiológico se debe, principalmente, al envejecimiento de la población, al incremento de personas obesas, como consecuencia de estilos de vida cada vez más sedentarios y a un mayor consumo de comidas con alto contenido energético, así como a los cambios sociales y sus factores de riesgos asociados (6). Por otro lado, es importante recordar que es una enfermedad crónica que cada vez cobra mayor importancia por su morbilidad, su mortalidad y sus efectos incapacitantes, que afectan la calidad de vida de quienes la sufren y de sus familiares incrementando el uso de servicios médicos (7).

La edad es otro factor de riesgo importante para la diabetes tipo 2. En Europa, el 37% de la población tiene más de 50 años, y se espera que aumente por encima del 44% en 2035. La mayor parte de estudios creen que, la alta prevalencia de la diabetes tipo 2 y la TAG, es en una gran medida, una consecuencia del envejecimiento de la población en esta región. Por otro lado, Europa tiene el mayor número de niños con diabetes tipo 1 en comparación con las otras regiones según la FID (Federación Internacional de la Diabetes), aproximadamente 129.300 y de igual manera tiene una de las tasas más altas de incidencia de la diabetes tipo 1 en niños, con 20.000 nuevos casos por año. Los países con las cifras globales más elevadas de diabetes tipo 1 en jóvenes son el Reino Unido, Rusia y Alemania (8).

Se estima que la prevalencia de la diabetes en Europa es de 56,3 millones, el 8,5% de la población adulta. Turquía tiene la mayor prevalencia (14,8%) y la Federación Rusa tiene el mayor número de personas con diabetes (10,9 millones). En cambio, Azerbaiyán tiene una prevalencia estimada de diabetes de sólo el 2,4%. Después de Turquía, los países con mayor prevalencia (%) son Montenegro (10,1%), Macedonia (10,0%), Serbia (9,9%) y Bosnia Herzegovina (9,7%). Los países con el mayor número de personas con diabetes están en su mayor parte en Europa Occidental, como Alemania, España, Italia, Francia y el Reino Unido (1,3,4,6,7).

Si nos centramos en España, podemos recurrir al trabajo de Franch Nadal et al. (4). En él, se describe un incremento progresivo en la prevalencia en las últimas décadas, desde datos

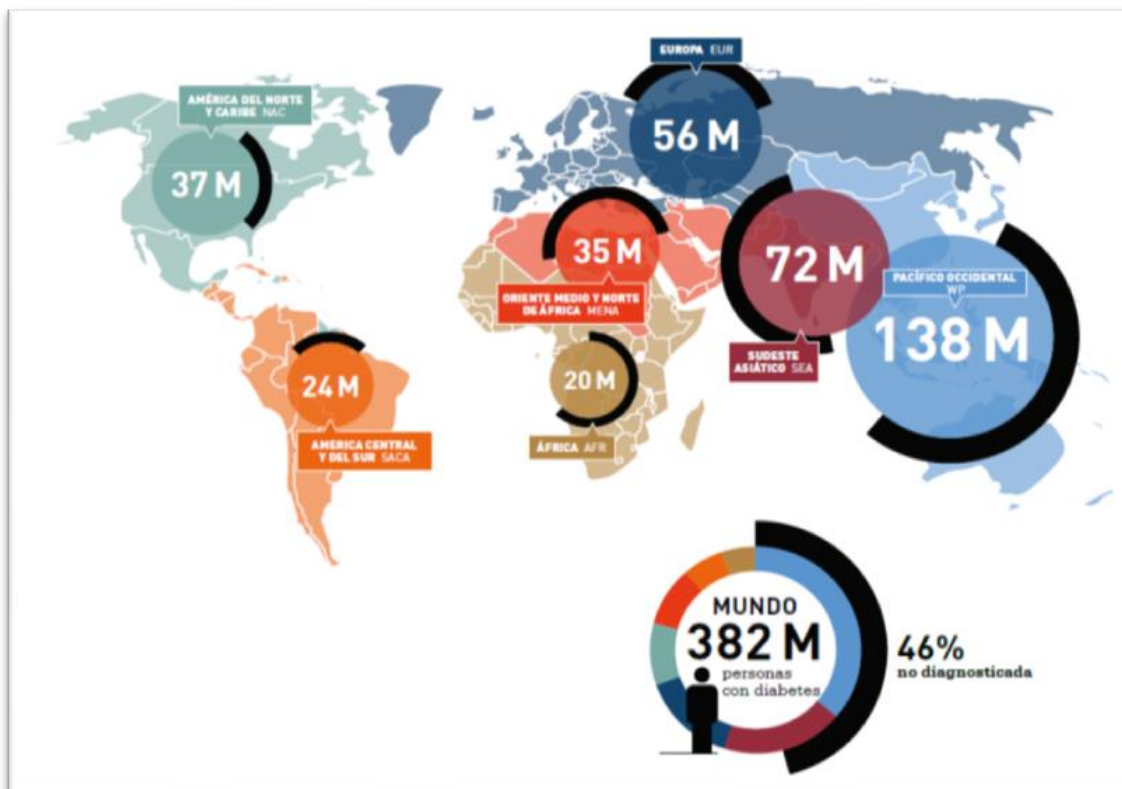


Figura 1: Número de personas con diabetes (20-79 años), 2013. (Adaptado por la Federación internacional de Diabetes. (Atlas Internacional de Diabetes de la FID); 7ª ed. 2015. Versión online Atlas de la Diabetes de la FID (8). Accedido el 12-2-2020

cercanos al 5-6% en estudios en los años ochenta, ya en los noventa aparecen estudios con datos cercanos a 10%. Y estudios realizados a partir del 2000 ya describen datos cercanos al 12%. Con algunas comunidades autónomas, con la Comunidad Canaria que presenta la prevalencia más elevada de la Unión Europea (cercana al 15,9%). Esta diferencia, como hemos comentado antes, se puede deber a la diferente longevidad entre las comunidades, el grado de urbanización, los diferentes estilos de vida [destacando los hábitos alimenticios y el nivel de ejercicio diario]. Centrados en este tema, es muy importante el estudio realizado en el 2012 [di@bet.es] (9) en el que participaron 5.072 personas, que arrojó una prevalencia de 13,8% en la población adulta con un 43,5% de casos no conocidos, atribuyendo por tanto un 6% a la diabetes ignorada. (Figura 2, Tabla 1) (10).

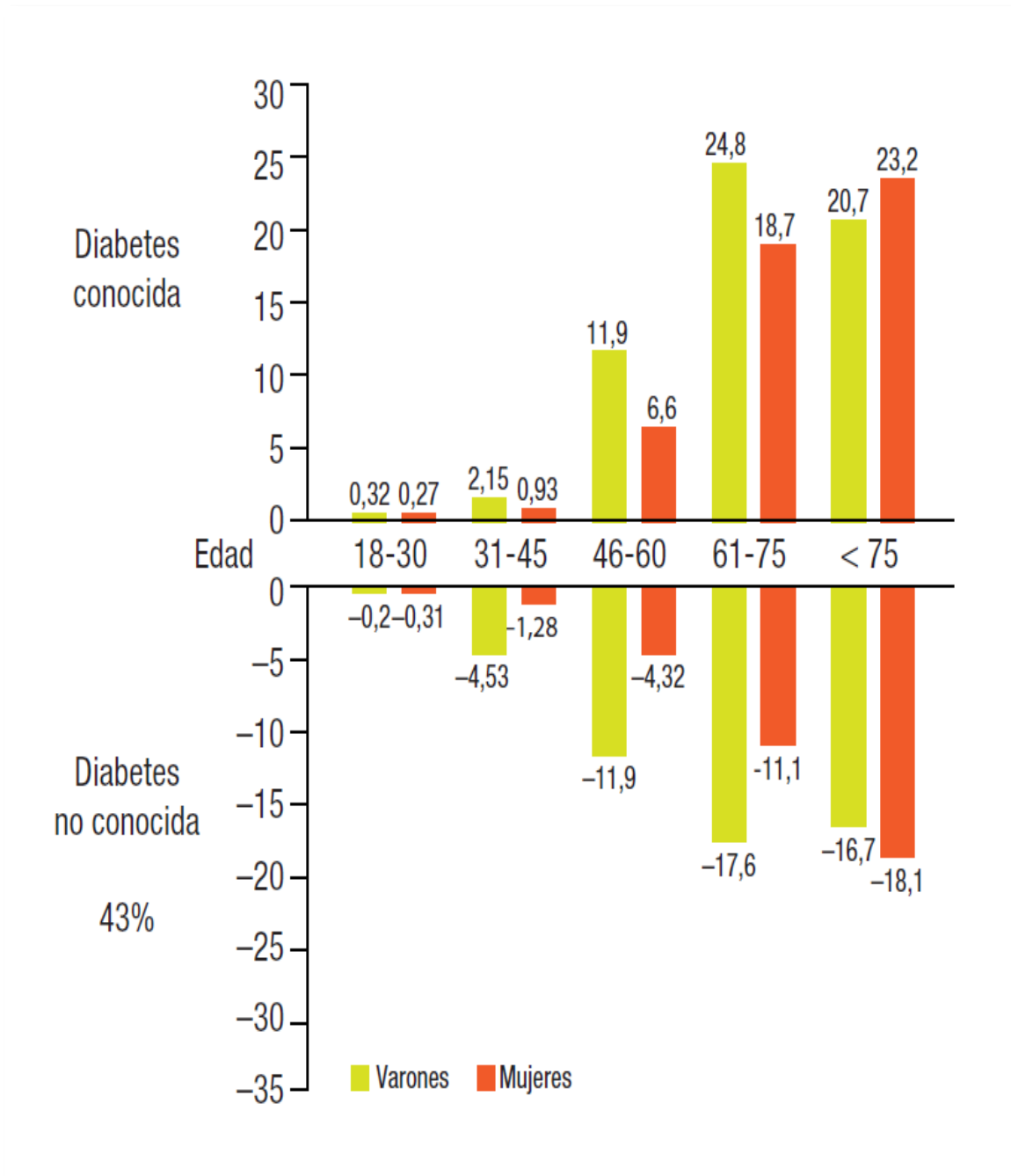


Figura 2: Prevalencia de diabetes mellitus (DM) conocida según grupos de edad y sexo. Estudio di@bet.es. Tomado de Franch Nadal et al. (4).

	Porcentaje de personas afectadas mayores de 18 años	Número de personas afectadas mayores de 18 años
<i>Diabetes mellitus conocida</i>	7,78	3.111.641
<i>Diabetes mellitus no conocida</i>	6,01	1.514.916
<i>Diabetes mellitus total</i>	13,79	4.626.557
<i>Tolerancia anormal de la glucosa</i>	9,21	3.028.706
<i>Glucemia basal alterada</i>	3,44	1.398.183
<i>Obesidad (IMC>30 kg/m²)</i>	28,21	10.863.431
<i>Hipertensión arterial</i>	41,20	15.889.058
<i>Síndrome metabólico</i>	20,82	8.022.026
<i>Tabaquismo</i>	27,81	10.724.238
<i>Ingesta de bebidas alcohólicas a diario</i>	22,62	8.733.905
<i>Ingesta de aceite de oliva para freír</i>	69,20	26.583.402
<i>Sedentarismo</i>	50,31	19.400.237
<i>Microalbuminuria</i>	9,00	3.469.827

Tabla 1: Datos globales de diversas prevalencias en el estudio Di@bet.es. Tomado de Soriguer et al. (10).

Además, este estudio ha permitido analizar el relevante papel que juega la obesidad en la prevalencia de la DM2.

Un aspecto epidemiológico que actualmente recibe mucha atención es la asociación entre diabetes, obesidad y cáncer. Los mecanismos son múltiples (sobreproducción de IGF-1 y receptores de insulina por las células cancerosas, aumento de síntesis de andrógenos inducido por la insulina en la premenopausia, citocinas segregadas por adipocitos activan entre otros el TNF- α que potencia el crecimiento de células tumorales, exceso de glucosa en la DM utilizado por las células tumorales por una vía no mediada por la insulina, entre otros). El hecho clínico es que el riesgo relativo para cáncer en pacientes obesos diabéticos es de más de 3 para hígado, páncreas y endometrio, y de alrededor de 1,5 para mama, vejiga urinaria y colon y, curiosamente, de 0,78 para próstata. La metformina es el único fármaco que se asocia a reducción de riesgo (1,3–7).

La mortalidad en Europa representa 1 de cada 10 exitus (619.000 en 2013). La gran mayoría (90%) de estas muertes se produjeron en personas de más 50 años, lo que refleja en parte la distribución por edades de la población, pero también puede estar relacionado con

disminución en las tasas de supervivencia, debido a los programas de prevención del sistema de salud. La mortalidad por diabetes en las mujeres es ligeramente superior que en los hombres (329.000 frente a 289.000, respectivamente) (Figura 3) (8).

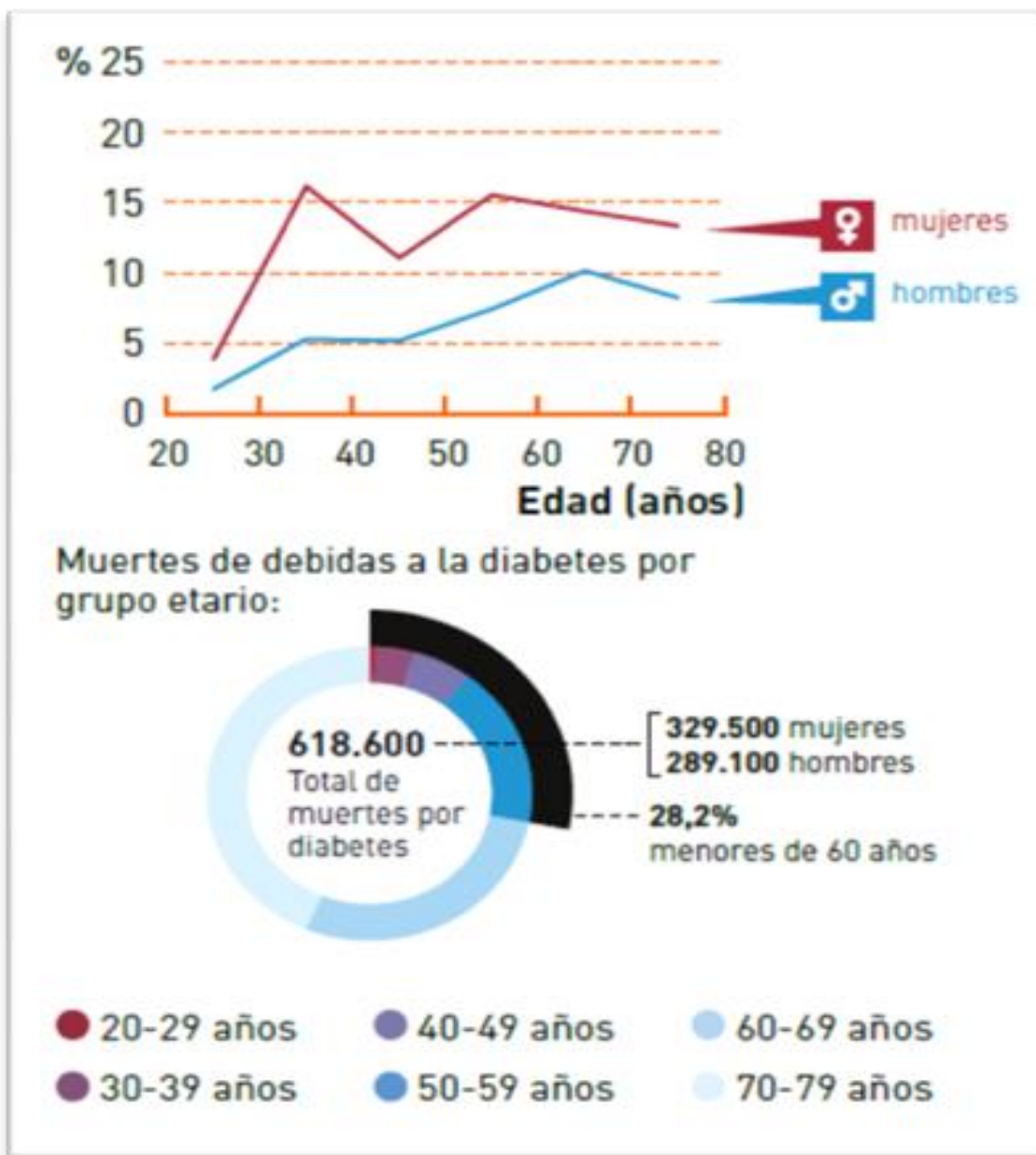


Figura 3: Mortalidad de diabetes en Europa según la edad y sexo. (Adaptado por la Federación internacional de Diabetes. Atlas Internacional de Diabetes de la FID); 7ª ed. 2015. Versión online Atlas de la Diabetes de la FID (8).

1.1.3. Clasificación.

Según la guía ADA (American Diabetes Association) del 2019 la diabetes mellitus se clasifica en las siguientes categorías: (7)

1. Diabetes tipo 1 (destrucción de células β del páncreas con déficit absoluto de insulina).
2. Diabetes tipo 2 (pérdida progresiva de la secreción de insulina generalmente acompañada de resistencia a la insulina).
3. Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) diabetes que se diagnostica en el segundo o tercer trimestre del embarazo.
4. Diabetes por otras causas (por ejemplo: MODY [*Maturity Onset Diabetes of the Young*], fibrosis quística, pancreatitis, diabetes inducida por medicamentos).

La diabetes tipo 1 y la tipo 2 se pueden distinguir por una serie de características como son: i) Edad (temprana - tardía) y modo de presentación (agudo - lento); ii) Estado ponderal (bajo peso - sobrepeso); iii) Episodios de cetosis; iv) Historia familiar; v) Asociación con HLA específicos y otros genes; vi) Presencia de autoanticuerpos, como anticuerpos anti islotes pancreáticos (ICA), antiinsulina (AAI), anti-GAD y anti-ICA512/IA2; vii) Asociación con otras enfermedades autoinmunes; viii) Niveles de péptido C en sangre y ix) Necesidad de una insulino terapia. Sin embargo, en muchos de estos aspectos no existe una clara delimitación para los dos grupos. Por ejemplo, la diabetes tipo 1, en la que la autoinmunidad desempeña una función importante puede ocurrir en adultos y en pacientes diagnosticados inicialmente como diabetes tipo 2 sería la *Latent Autoimmune Diabetes in Adults* (LADA), así como en un pequeño grupo de mujeres con diabetes gestacional (DG) y en la diabetes mellitus mitocondrial (DMM). Por otro lado, la diabetes tipo 2 puede presentarse en casos de jóvenes (por mutación en el gen de la glucoquinasa: *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY), en personas delgadas o con normo peso al inicio de la enfermedad y ser malinterpretados como diabéticos tipo 1 (7).

Tanto la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) como la diabetes tipo 2 (DM2) presentan numerosas posibles complicaciones a largo plazo. Los estudios epidemiológicos indican que la gravedad

de las complicaciones diabéticas es generalmente proporcional al grado y la duración de la hiperglucemia (7).

Las diferencias más comunes entre la diabetes tipo 1 y 2 las observamos en la Tabla 2.

	Etiología	Edad	Herencia	Tto. Insulina	Obesidad
DM1	Autoimmune	Jóvenes	Baja penetrancia	Siempre	No
DM2	Insulino Resistente	Mayores	Alta penetrancia	No Siempre	80 %

Tto: Tratamiento.

Tabla 2. Diferencias entre la DM tipo 1 y DM tipo 2.

1.1.4. Patogenia.

Desde un punto de vista patogénico, la diabetes mellitus se puede dividir en dos grandes grupos: a) el tipo 1, que incluye formas de diabetes asociadas a destrucción inmunológica de la célula β pancreática, y b) el tipo 2, que engloba formas de diabetes no asociadas a procesos autoinmunitarios (1,7).

1.1.4.1 Diabetes mellitus tipo 1.

Este tipo de diabetes anteriormente se denominaba diabetes insulínica o diabetes juvenil. Como hemos comentado anteriormente es una forma de diabetes caracterizada por la destrucción inmunológica de la célula β pancreática (6). Aspectos en los que la ciencia investiga de manera continuada, como lo demuestran, entre otros, los estudios recientes de Huisin et al.(11), [Grupo de investigadores de la Universidad de California muy activo en la investigación básica sobre células pancreáticas y diabetes], que cuestionan el dogma aceptado de que las nuevas células β son generadas por otras células β que se dividen, e incluso establece una relación entre las células α y las β pancreáticas (Figura 4, 5 y 6).

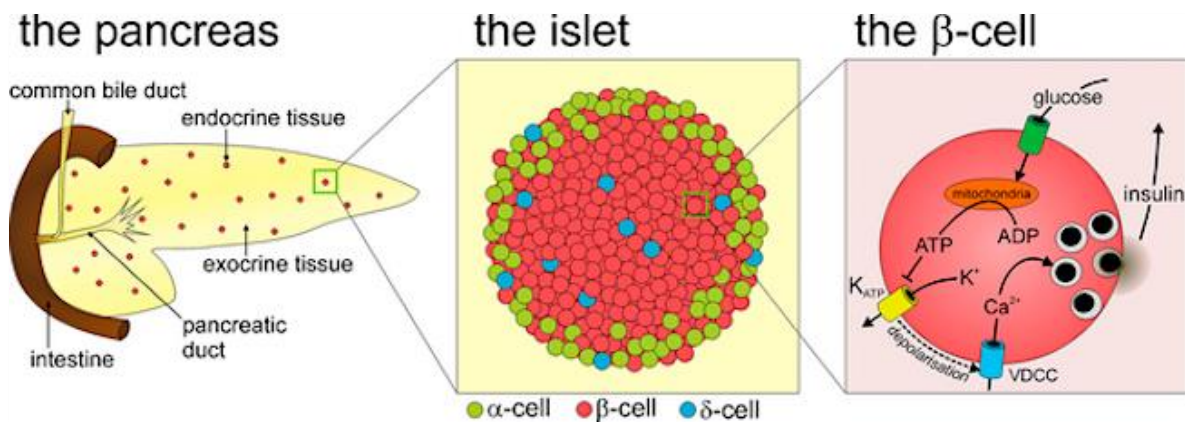
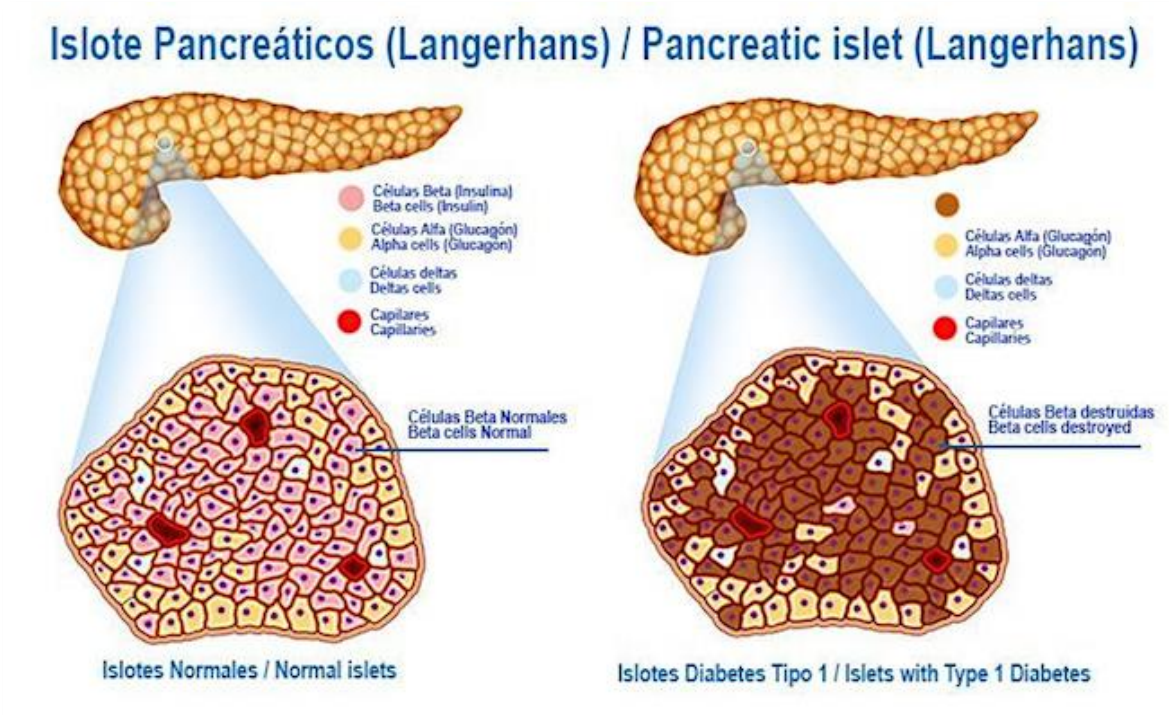


Figura 4: En base a los estudios de Huisin et al. (11), hoy sabemos, mediante nuevas técnicas en microscopía, que dispersas alrededor de los bordes de los islotes, hay otro tipo de célula que se parece mucho a una célula beta inmadura. Estas nuevas células pueden producir insulina, pero no tienen los receptores para detectar la glucosa, por lo que no pueden funcionar como una célula beta completa. Sin embargo, este equipo de investigadores ha podido observar que las células alfa en el islote se convierten en células beta inmaduras y luego maduran en células beta reales. Imágenes tomadas de <https://www.merca2.es/celulas-beta-productoras-insulina/>. Accedido el 12-2-020.

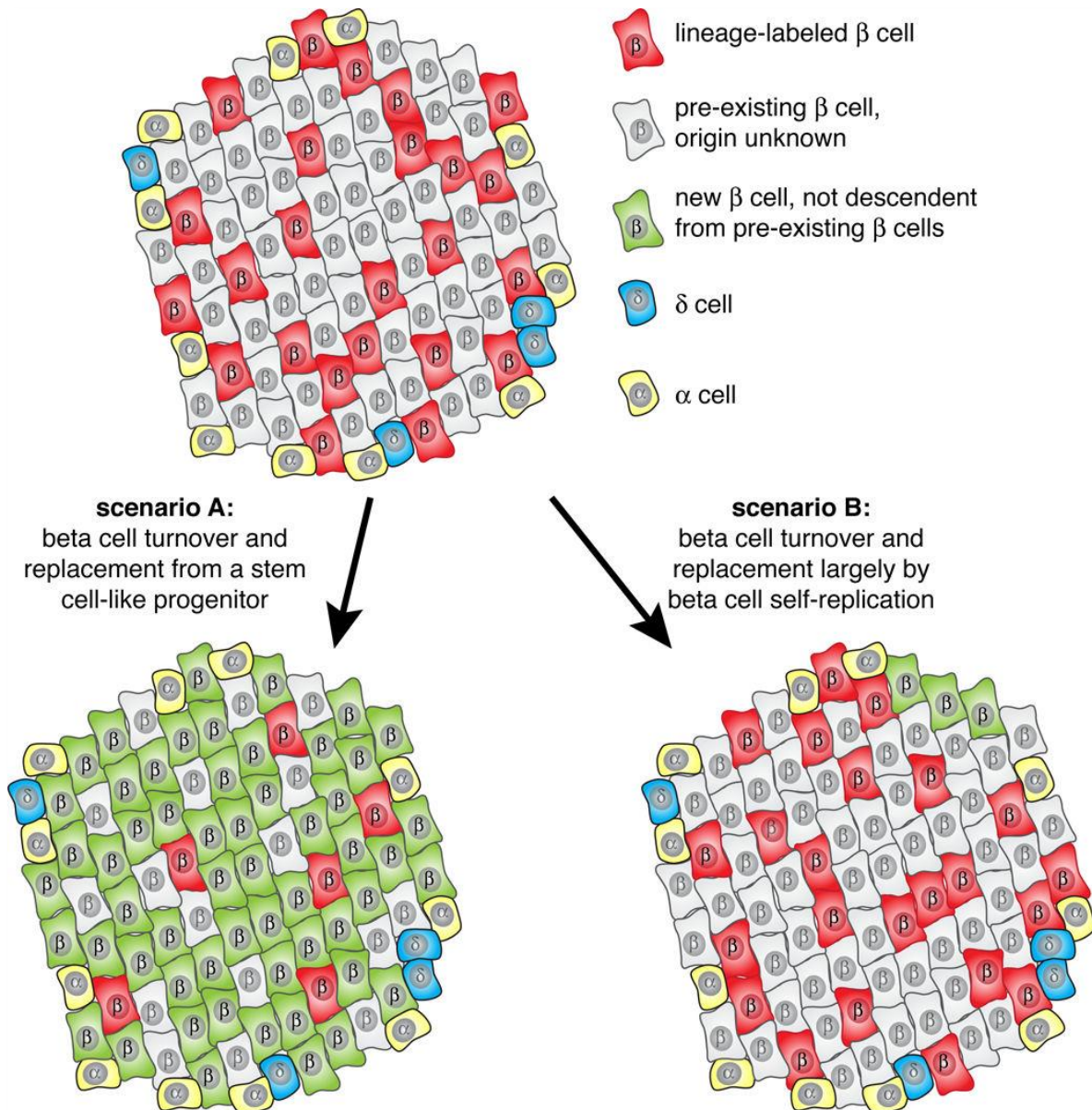


Figura 5: Dos escenarios opuestos para el origen de nuevas células β y los resultados experimentales que generan. Primero, las células β se etiquetan mediante recombinasa (Cuadro 1). En este ejemplo en particular, se etiquetan solo el 30% de las células beta (β) (células beta rojas), mientras que el 70% restante no está marcado (células beta grises). Las células delta (δ , azul) y las células alfa (α , amarillo) tampoco están marcadas. A continuación, se permite que las células beta se renueven. En el escenario A, las células beta derivan de un precursor de células no beta y el grupo existente de células beta desaparece lentamente, incluidas las células beta marcadas con linaje. Son reemplazados por células beta sin marcar. En el escenario B, todas las células beta, son incluidas. Tomado de Huisig et al. (11).

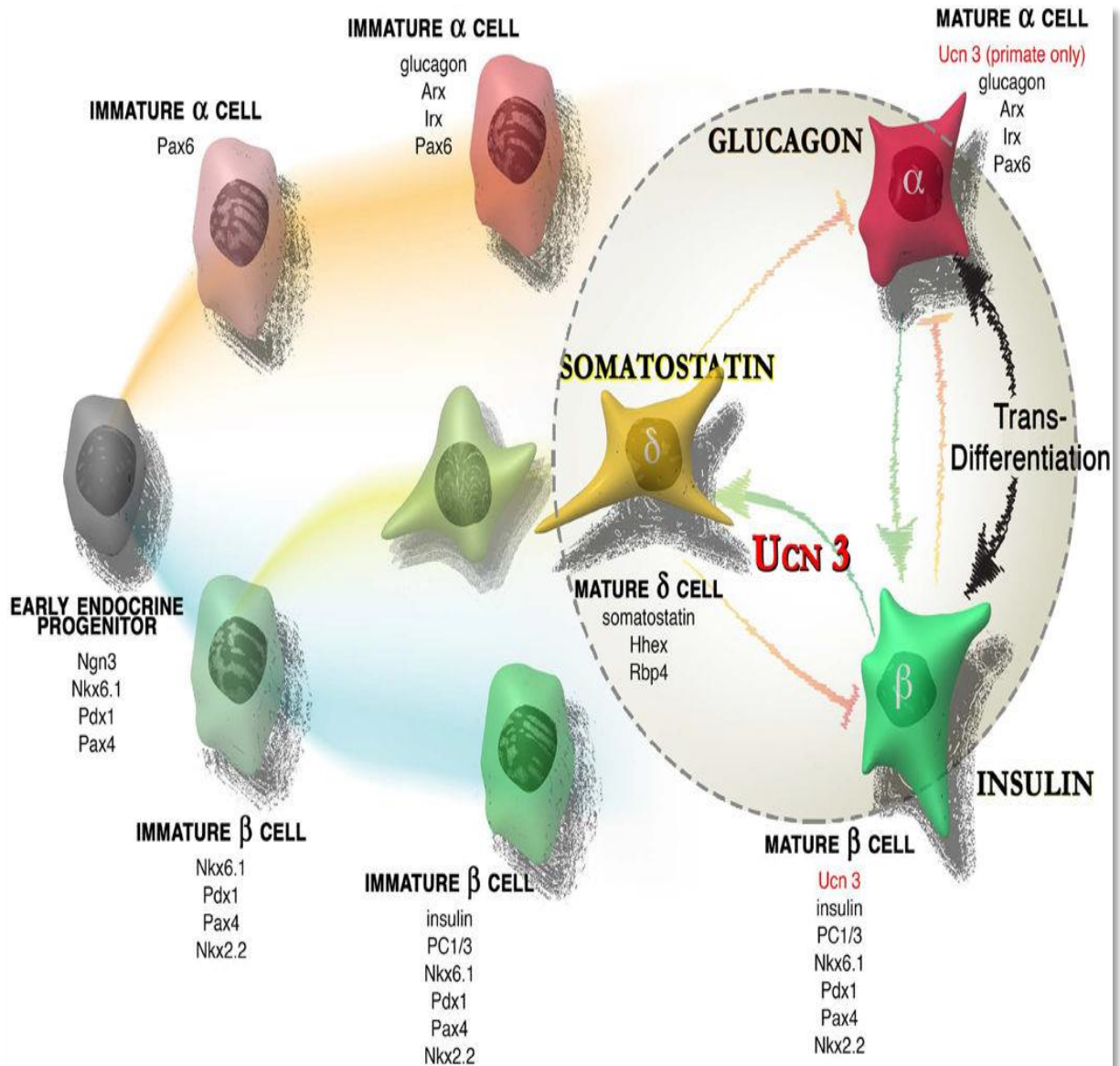


Figura 6: Se describe el desarrollo embrionario de los tres linajes endocrinos principales en el islote pancreático. A partir de un progenitor endocrino común, las células endocrinas se dividen primero en un linaje alfa y beta / delta, que luego se diferencia en células beta y delta. Los factores de transcripción bien conocidos y otros marcadores se indican debajo de las células en las que se expresan. Los indicados en negrita son selectivos para ciertos linajes endocrinos. En el islote adulto, las interacciones de las células endocrinas se indican mediante flechas verdes (activación) y flechas de bloqueo rojas (inhibición). Tomado de Huisin et al. (11).

En la diabetes tipo 1, la tasa de la destrucción de células β es bastante variable, pudiendo ser rápida en algunos individuos (principalmente en niños) y lento en otros (principalmente adultos). Algunos pacientes, particularmente niños y adolescentes, puede presentarse con cetoacidosis como la primera manifestación de la enfermedad (7). Otros tienen hiperglucemia levemente elevada en ayuno, que puede cambiar rápidamente a hiperglucemia severa y/o cetoacidosis en presencia de infección u otro estrés. Otros pacientes, particularmente adultos, pueden retener las células β residuales suficientes para prevenir la cetoacidosis muchos años; estos individuos eventualmente se vuelven dependientes de la insulina para sobrevivir y tienen riesgo de padecer cetoacidosis. En esta última etapa de la enfermedad, hay poco o nula secreción de insulina, como se manifiesta por niveles indetectables en plasma del Péptido C. Este tipo de diabetes inmunomediada ocurre comúnmente en la infancia y adolescencia, pero puede ocurrir a cualquier edad, incluso en la octava y novena décadas de la vida (7).

Los factores relacionados con la destrucción selectiva de la célula β son: a) predisposición genética; b) factores ambientales no claramente establecidos, y c) respuesta autoinmunitaria) (1).

a. Factores genéticos.

La DM tipo 1 tiene un componente genético importante. El riesgo por desarrollar DM1 en la población blanca alcanza el 0,4%, mientras que en familiares de primer grado aumenta hasta un 6% con variaciones según quién sea el familiar afectado (padre 3%, madre 5%, hermano 8%). La concordancia para gemelos homocigotos se sitúa en cifras cercanas al 40% (1).

b. Factores ambientales.

La discordancia (60%) en gemelos homocigotos, el incremento progresivo en la incidencia de la DM1, además de otras evidencias epidemiológicas, indica la contribución de factores ambientales al desarrollo de la DM1. Sin embargo, la identificación de agentes ambientales diabetogénicos específicos no ha tenido mucho éxito. Entre las influencias ambientales que potencian el desarrollo de DM1 se han señalado las siguientes:

Hipótesis de la higiene. Postula la mayor incidencia de DM1 en países industrializados debido a la menor exposición a microorganismos. Esta hipótesis se apoya en evidencias generadas en modelos animales y, más recientemente, en humanos

donde se demuestra cómo la exposición a bacterias o sus productos previene el desarrollo de diabetes en modelos murinos y humanos. La microflora bacteriana podría tener un papel importante para modular la producción, metabolización y absorción de productos capaces de conformar la respuesta inmunitaria innata para prevenir el desarrollo de diabetes.

Factores dietéticos. Las proteínas de leche de vaca, conservantes/compuestos N-nitrosos, se han relacionado con el desarrollo de la DM1. Aunque existen evidencias epidemiológicas e inmunológicas para este efecto nutricional, los datos derivados de estudios prospectivos son contradictorios y requieren confirmación.

Estudios epidemiológicos. También se sugiere que las infecciones virales podrían aumentar el riesgo de DM1 con relación a mecanismos de mimetismo molecular y/o activación de la inmunidad innata asociada a determinados alelos de predisposición. El desarrollo de DM1 se ha relacionado con el virus Coxackie B4, y las infecciones por Rhinovirus e Influenza.

Otros factores patogénicos ambientales. Podrían ser el estrés, las condiciones climáticas, exposición al sol y el descenso de las concentraciones de vitamina D3 activa.

c. Respuesta autoinmunitaria.

Aunque la DM1 puede aparecer en el contexto de enfermedades autoinmunitarias complejas, la mayoría de los diabéticos tipo 1 tiene una alteración inmunológica restringida a la célula β pancreática, pero presentan un HLA [antígenos leucocitarios humanos] de clase 2 que les confiere predisposición y autoanticuerpos. La patogénesis de la DM1 es de base genética inmunológica como indica el que 19 de los 26 locus identificados mediante GWAS [Genome-wide association studys] se asocien a respuesta inmunitaria. La existencia de linfocitos T autorreactivos son fundamentales para la iniciación del proceso patogénico. Inicialmente, el páncreas es infiltrado por células dendríticas y macrófagos y, poco después o simultáneamente, se produce la llegada de linfocitos T desde los ganglios linfáticos próximos, con lo que se inicia un proceso de amplificación con generación de nuevos autoantígenos y linfocitos T e infiltración de monocitos. Las células T pueden reconocer autoantígenos similares a los anticuerpos (antiinsulina, anti GAD [glutamato decarboxilasa])

o transportador de cinc (ZnT8). El repertorio de células T autorreactivas parece estar determinado por HLA específicos que contribuyen a la selección negativa defectuosa de células T en el timo. Ello sugiere un mecanismo centralizado de predisposición a la enfermedad relacionado con la reactividad a insulina como factor de predisposición (1).

Este proceso lleva asociada la producción de anticuerpos que pueden ser considerados marcadores de la actividad del proceso autoinmunitario. Los anticuerpos antiislotte (Ac) aparecen después de los 6 primeros meses con un pico de incidencia entre 1-2 años de vida. Los anticuerpos antiinsulinas (AII) también aparecen tempranamente. Existen otros anticuerpos antiproteínas de la célula β pancreática (GAD 65-descarboxilasa del ácido glutámico, IA2-tirosina fosfatasa, carboxipeptidasa H, etc.). La aparición de una explosión aguda en la producción de anticuerpos debe ser interpretada como un marcador de progresión rápida en la destrucción de la masa de células β y, en consecuencia, una aceleración en la evolución de la enfermedad. Los factores determinantes de la destrucción celular no están bien establecidos. Existe consenso en que TNF- α , perforina y granzima B son críticas para los procesos patogénicos mediados por linfocitos T CD4 y CD8. Además de los linfocitos T, otros tipos celulares como las células NK, monocitos y células β antígeno específico también contribuyen a la destrucción celular. Otras células que podrían influir en este proceso son las células T reguladoras Foxp+ encargadas de prevenir respuestas autoinmunitarias y que se caracterizan por producir citocinas moduladoras como el TGF- β y la IL10 (1).

1.1.4.2 Diabetes mellitus tipo 2.

Este tipo de diabetes anteriormente era denominada con los términos diabetes no insulino dependiente o diabetes del adulto (7).

La DM2 es un síndrome en el que se incluyen formas de DM no asociadas a procesos autoinmunitarios. La DM2 engloba un conjunto heterogéneo de formas de DM (primarias y secundarias) con diversas alteraciones genéticas, metabólicas y clínicas (1).

Abarca a individuos que tienen resistencia a la insulina, al menos inicialmente, y a menudo a lo largo de su vida, estos individuos no necesitan tratamiento con insulina para sobrevivir (7).

Para el estudio de la DM2 con implicaciones diagnósticas y terapéuticas es útil diferenciar dos grandes grupos: a) DM2 asociada a obesidad, y b) DM2 no asociada a obesidad.

a. DM2 asociada a obesidad.

i. Factores genéticos

La forma más común de diabetes tipo 2 se asocia a obesidad (85%) y tiene un marcado componente genético con una concordancia entre gemelos homocigotos del 80%, que llega hasta el 96% si se considera el estado de intolerancia hidratarbada.

La DM2 tiene una herencia poligénica y requiere la contribución de múltiples alelos diabetogénicos. Los alelos identificados hasta el momento no permiten explicar la predisposición genética a la DM2 y es muy probable que el efecto de los genes diabetogénicos dependa de su interacción con factores nutricionales y ambientales. Así, se ha observado mayor incidencia en determinadas razas o grupos étnicos que comparten ambientes parecidos (4% en blancos, 6% en negros americanos, 15% en indios americanos y 35%-80% en los indios pimas). Las bases moleculares de la herencia de la DM2 asociada a obesidad no han podido dilucidarse debido a: a) su heterogeneidad; b) comienzo tardío, que imposibilita el diagnóstico temprano y correcto y dificulta los estudios genéticos, y c) importante componente ambiental que incluye factores como obesidad, actividad física, fármacos y carencias nutricionales intrauterinas. La elevada prevalencia (5% en países occidentales) de esta enfermedad permite que en una misma familia pueda coexistir más de un tipo genético de diabetes. En conclusión, la DM2 del obeso es una enfermedad de herencia poligénica cuyo fenotipo es el efecto acumulativo de la expresión defectuosa de más de un gen en el contexto de un ambiente específico (1).

Mecanismos patogénicos:

La DM2 está causada por la respuesta inadecuada de las células β pancreática al aumento de resistencia insulínica típicamente asociada con el envejecimiento, la obesidad y el sedentarismo.

En un contexto de balance energético positivo y obesidad se produce la expansión y el almacenamiento de grasa en el tejido adiposo. Sin embargo, la acumulación excesiva de grasa puede llevar a la disfunción y el agotamiento de la capacidad de almacenamiento del tejido

adiposo. La grasa que no se puede almacenar en el tejido adiposo produce un efecto inflamatorio en este órgano. Se caracteriza por la infiltración de macrófagos que liberan citocinas proinflamatorias que contribuyen al desarrollo de resistencia insulínica (RI) no sólo en el tejido adiposo, sino también en órganos periféricos como el músculo o el hígado. Además de las citocinas, el fracaso de la capacidad de almacenamiento de grasa en el tejido adiposo hace que el exceso de lípidos se acumule de manera ectópica en músculo, hígado y célula β . Estos tipos celulares no están diseñados para almacenar nutrientes y en ellos la acumulación de lípidos produce un efecto tóxico denominado lipotoxicidad que contribuye a la RI. La RI disminuye la utilización de glucosa en el músculo, y en el hígado aumenta la producción hepática de glucosa en relación con el aumento de la glucogenólisis y la gluconeogénesis secundaria al aumento de lactato, glicerol, alanina y ácidos grasos libres. La célula β también se ve afectada por el efecto tóxico del exceso de lípidos y glucosa, un fenómeno conocido como glucolipotoxicidad y que contribuye al fracaso de la célula β (1).

ii. Factores ambientales: obesidad, nutrición y estilo de vida

Diversos factores ambientales influyen en la DM2. La obesidad es un factor patogénico importante en el contexto de la DM tipo 2 debido a su asociación con inflamación y lipotoxicidad. Recientemente se ha sugerido que el factor más importante no es la cantidad de “masa grasa” acumulada en términos absoluto sino la disfunción del tejido adiposo y el fracaso en su capacidad de expansión. Ello podría explicar la existencia de RI en individuos diabéticos delgados. La hipótesis de la incapacidad de expansión y de funcionalidad del tejido adiposo propone que es más importante y predictiva de RI y diabetes la capacidad residual para la expansión del tejido adiposo que la cantidad de masa grasa absoluta almacenada (1).

b. DM tipo 2 no asociada a obesidad.

Existen otras formas de DM2 no ligadas a la obesidad como las siguientes:

b.1. *Diabetes mellitus del adulto de inicio juvenil*

Si bien las formas comunes de DM2 tienen una herencia poligénica, existe una clase específica con herencia monogénica que representa un 2%-5% de los pacientes con DM2. Este subtipo, denominado MODY (*Mature Onset Diabetes of Youn*), se caracteriza por su

inicio temprano, su herencia autosómica dominante y por presentar una secreción defectuosa de insulina (1).

b.2. *Diabetes mellitus asociada a mutaciones en el gen de la insulina.*

Es una causa rara de DM, con herencia autosómica dominante, probablemente letal en la forma homocigota dado que todos los pacientes identificados son heterocigotos. Las manifestaciones clínicas son leves, ya que conservan un alelo normal del gen insulínico (1).

b.3. *Diabetes mellitus asociada a mutaciones en el gen del receptor insulínico.*

b.4. *Otras formas de diabetes mellitus:*

- Diabetes mellitus asociada a alteraciones genéticas mitocondriales (DMM).
- Diabetes de comienzo neonatal

Esta forma de diabetes de base autoinmunitaria se caracteriza por mantener suficiente secreción insulínica para evitar la cetoacidosis durante períodos de tiempo prolongados. Por ello, a pesar de tener una patogenia similar a la de la DM1, se presenta clínicamente como DM2.

b.5. *Diabetes gestacional:*

Durante el embarazo, y especialmente en el tercer trimestre, aumentan los requerimientos insulínicos. Alrededor de un 2%-4% de mujeres embarazadas puede presentar un cuadro de diabetes que habitualmente desaparece después del parto. La patogenia de esta forma de diabetes reside en el desequilibrio entre el incremento de la resistencia a la insulina en el tercer trimestre del embarazo y una capacidad de secreción insulínica normal o disminuida. A pesar de que en la mayoría de las ocasiones la hiperglucemia se normaliza después del parto, la identificación de esta forma de diabetes es importante por su asociación a morbimortalidad fetal y por identificar entre las mujeres gestantes una población de riesgo a desarrollar diabetes en el futuro (1).

b.6. *Endocrinopatías:*

Varias hormonas (p. Ej., H. Crecimiento, cortisol, glucagón, epinefrina) antagonizan la acción de la insulina. Cantidades excesivas de estas hormonas (p. ej., acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, respectivamente) puede causar diabetes.

Generalmente ocurre en individuos con defectos preexistentes en la secreción de insulina, y la hiperglucemia generalmente se resuelve cuando se resuelve el exceso hormonal.

b.7. Diabetes inducida por drogas o químicos:

Muchas drogas pueden afectar la secreción de insulina. Estos medicamentos pueden no causar diabetes por ellos mismos, pero pueden desencadenar diabetes en individuos con resistencia a la insulina. Ciertas toxinas como el Vacor (un veneno para ratas) y la pentamidina intravenosa puede destruir permanentemente las células β pancreáticas. Tales reacciones farmacológicas son raras. También hay muchas drogas y hormonas que pueden deteriorar la acción de la insulina; como por ejemplo el ácido nicotínico y los glucocorticoides. Los pacientes que reciben α -interferón, en ciertos casos pueden desarrollar anticuerpos contra las células de los islotes y generar deficiencia severa de insulina (7).

b.8. Infecciones:

Ciertos virus se han asociado con la destrucción de células β . La diabetes puede ocurrir en pacientes con rubéola congénita, aunque en la mayoría de estos pacientes tienen HLA y marcadores inmunes característicos del tipo 1. Además, coxsackie virus B, citomegalovirus y adenovirus han estado implicados en inducir ciertos casos de la enfermedad.

1.1.4.3. Categorías de mayor riesgo para la diabetes.

Para finalizar este apartado, en 2003, el Comité de Expertos sobre diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus, reconoció un grupo intermedio de individuos a los que los niveles de glucosa no cumplen con los criterios para diabetes, pero son más altas que las consideradas normales (6). Estas personas eran definidas como glucosa en ayuno elevada, (niveles de glucosa plasmática en ayunas de 100 mg / dl (5.6 mmol / l) a 125 mg / dl (6.9 mmol / l)), o tolerancia a la glucosa alterada (valores a las 2 h en la prueba oral de tolerancia a la glucosa de 140 mg / dl (7.8 mmol / l) a 199 mg / dl (11,0 mmol / L). Se ha denominado a estas personas con el término de “estado pre diabético”, indicando el riesgo relativamente alto para el desarrollo futuro de diabetes (7).

1.1.5. Diagnóstico de la DM.

En el diagnóstico de DM aparte de los síntomas clínicos clásicos [*poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida inexplicable de peso*], el criterio básico para el diagnóstico es la hiperglucemia. En el caso de una persona asintomática es esencial tener al menos un resultado adicional de glucemia igual o mayor a las cifras que se describen en los criterios bioquímicos (Tabla 3) (1,7).

Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L (El ayuno se define como la ingesta calórica durante al menos 8 h.)
Glucemia postprandial \geq a 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
Prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO): \geq a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) a las 2 horas (La prueba debe realizarse según lo descrito por la OMS, utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua) Es sólo una prueba para el diagnóstico y, por tanto, nunca debe realizarse si ya está establecido. Tiene sentido sólo en pacientes que tienen una glucemia normal, pero existe sospecha de diabetes, o bien en individuos que presentan una hiperglucemia basal, aunque inferior al límite diagnóstico.
Hemoglobina glicada (HbA1c) de $\geq 6.5\%$ (48 mmol / mol)

Tabla 3. Criterios bioquímicos para el diagnóstico de diabetes (1,7).

La diabetes se puede diagnosticar en función de los criterios de glucosa en plasma, ya sea el valor de glucosa en plasma en ayunas (GPA) o el valor de glucosa en plasma 2 h (2-h GP) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO) de 75 g, o los criterios HbA1c.

La prueba de hemoglobina glicada (HbA1c) es una medida para evaluar la glucemia crónica y especialmente utilizada para evaluar la adecuación del tratamiento de la diabetes.

El análisis de HbA1c proporciona una medida precisa de los niveles de glucemia crónica y se correlaciona con el riesgo de complicaciones de la diabetes (7).

Los niveles de HbA1c, se usan más comúnmente para diagnosticar diabetes en individuos con factores de riesgo, también se identificará en aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar diabetes en el futuro (7).

Niveles de HbA1c por encima del Rango "normal", pero por debajo del punto de corte diagnóstico para diabetes (6.0 a 6.5%), tienen un riesgo muy alto de desarrollar diabetes. De hecho, la incidencia de diabetes en personas con niveles de HbA1c en este rango es más de 10 veces el de personas con niveles más bajos (7), (Figura 7).

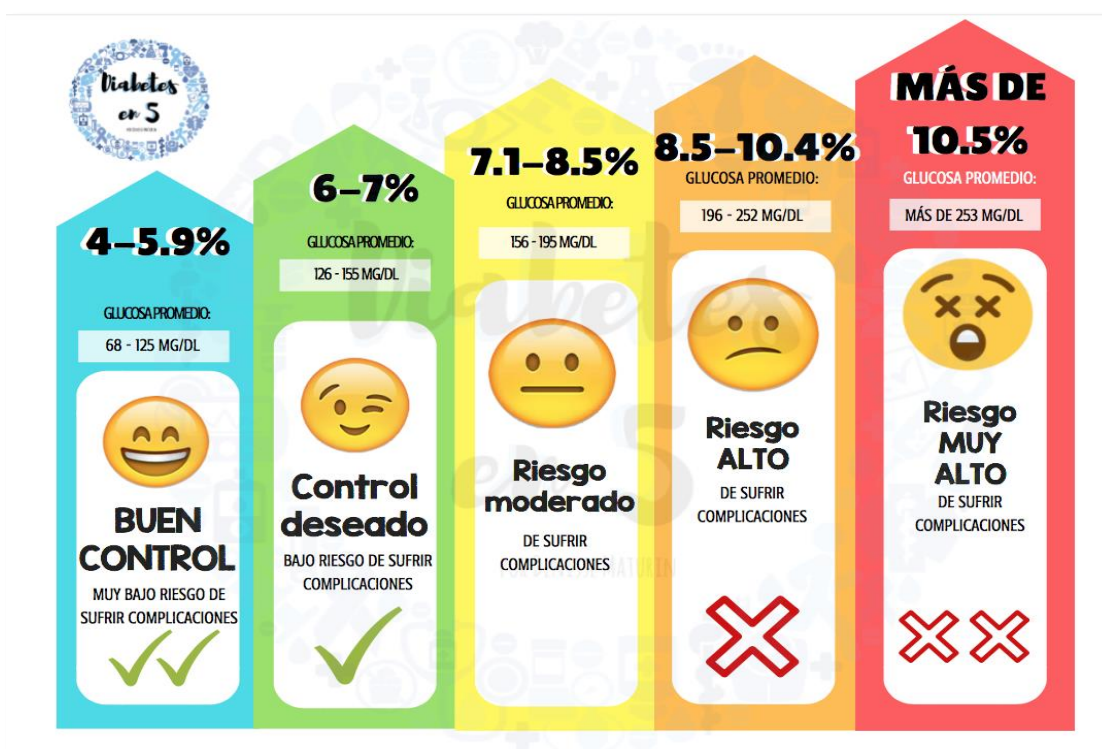


Figura 7: La hemoglobina glicada es un valor indicativo del control glucémico en los últimos tres meses. Tomado de <http://diabetesaxarquia.es/tag/hemoglobina-glicosilada/>. Accedido en 12-2-2020. La HbA1c, corresponde a la Glucosa unida a la Hb, y si bien puede depender de diferentes factores, es directamente proporcional al nivel de glucemia en sangre; de hecho, se acepta que cada 1% de incremento de la hemoglobina glicada equivale a una elevación de la glucosa en sangre aproximada de 30 mg. De igual manera también se acepta que la disminución de un 1% de los niveles de HbA1c puede reducir las complicaciones de la diabetes.

1.1.6. Complicaciones de la diabetes.

Las complicaciones de la DM pueden dividirse en agudas y crónicas. La patogénesis de estas complicaciones es compleja e implica trastornos metabólicos y hemodinámicos, que incluyen hiperglucemia, resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión y disfunción inmune (12,13).

1.1.6.1. Complicaciones agudas.

Hasta la utilización terapéutica de la insulina a principios de 1920, la principal causa de mortalidad de la diabetes residía en la alteración metabólica, de manera que la cetoacidosis y el síndrome hiperglucémico hiperosmolar eran la primera causa de muerte asociada a la diabetes (40% de los casos), seguida por las infecciones y por las enfermedades cardiovasculares. La insulina y la utilización correcta de sueros y antibióticos han cambiado estos porcentajes, de modo que ahora la enfermedad vascular es la primera causa de muerte (70%). Las infecciones representan menos del 5% y las complicaciones agudas ocupan, en el entorno occidental, un lugar residual (1).

Entre las complicaciones agudas de la enfermedad encontramos la descompensación hiperglucémica con cetoacidosis y coma hiperglucémico o hiperosmolar y las hipoglucemias (12,13)

La cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (HHS) representan dos extremos en el espectro de la descompensación marcada de la diabetes mellitus. CAD y HHS son las razones principales para la admisión hospitalaria de pacientes con diabetes y se cuentan entre las emergencias metabólicas que pueden requerir tratamiento en el entorno de la UCI (Unidades de Cuidados Intensivos). En este caso los niveles de glucosa en sangre suelen ser $> 33 \text{ mmol / L}$ o 600 mg / dL (14).

1.1.6.1.1. Cetoacidosis diabética. (CAD)

a. Cetoacidosis Diabética.

La CAD causó 136.500 hospitalizaciones en EE. UU., en 2006, el 56% en pacientes entre 18 y 44 años y el 24% entre 41 y 65 años. La incidencia anual varía entre 4,6-12,5 episodios/1.000 pacientes/año y representa entre el 2% y el 9% de los ingresos hospitalarios en personas diabéticas. En más del 20% de los casos, especialmente en niños, la CAD constituye el inicio de la enfermedad. Es la principal causa de muerte entre los diabéticos de menos de 24 años. Si bien es característica de los pacientes con DM1, puede presentarse en pacientes con DM2, especialmente en algunos grupos étnicos. De hecho, la tercera parte de los casos de CAD se producen en personas con DM2 (1,14,15)

La CAD sólo ocurre cuando las concentraciones de insulina son muy bajas, sea porque no se ha administrado en los días inmediatamente anteriores o bien porque sus necesidades hayan aumentado de forma importante. La insulinopenia es responsable del aumento de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis, además de la disminución de la captación celular de glucosa, todo lo cual conduce a hiperglucemia. La hiperglucemia causa glucosuria y, como consecuencia, diuresis osmótica y pérdida de agua y electrolitos, sobre todo Na, K, Mg, Cl y P. En el tejido adiposo se produce un incremento en la lipólisis con liberación descontrolada de glicerol y ácidos grasos. El glicerol se utiliza para la gluconeogénesis, de modo que contribuye al mantenimiento de la hiperglucemia, mientras que los ácidos grasos libres se convierten en acil-CoA por β -oxidación en las mitocondrias. La gran cantidad de acil-CoA que se produce, excede con mucho la capacidad oxidativa del ciclo de Krebs y, en consecuencia, el exceso pasa a formar cuerpos cetónicos, los cuales se acumulan en el plasma y se excretan por orina. También existe una acumulación de Hidrógeno (H^+), que en el plasma se capta inmediatamente por el anión bicarbonato para formar ácido carbónico, el cual se descompone fácilmente en CO_2 y H_2O , que se eliminan por la respiración. En esta situación de cetosis, cualquier factor que agrave el déficit de insulina o incremente sus demandas producirá el fracaso de los mecanismos descritos y, en consecuencia, descensos del pH y acidosis (1,10,15), (Figura 8) (16).

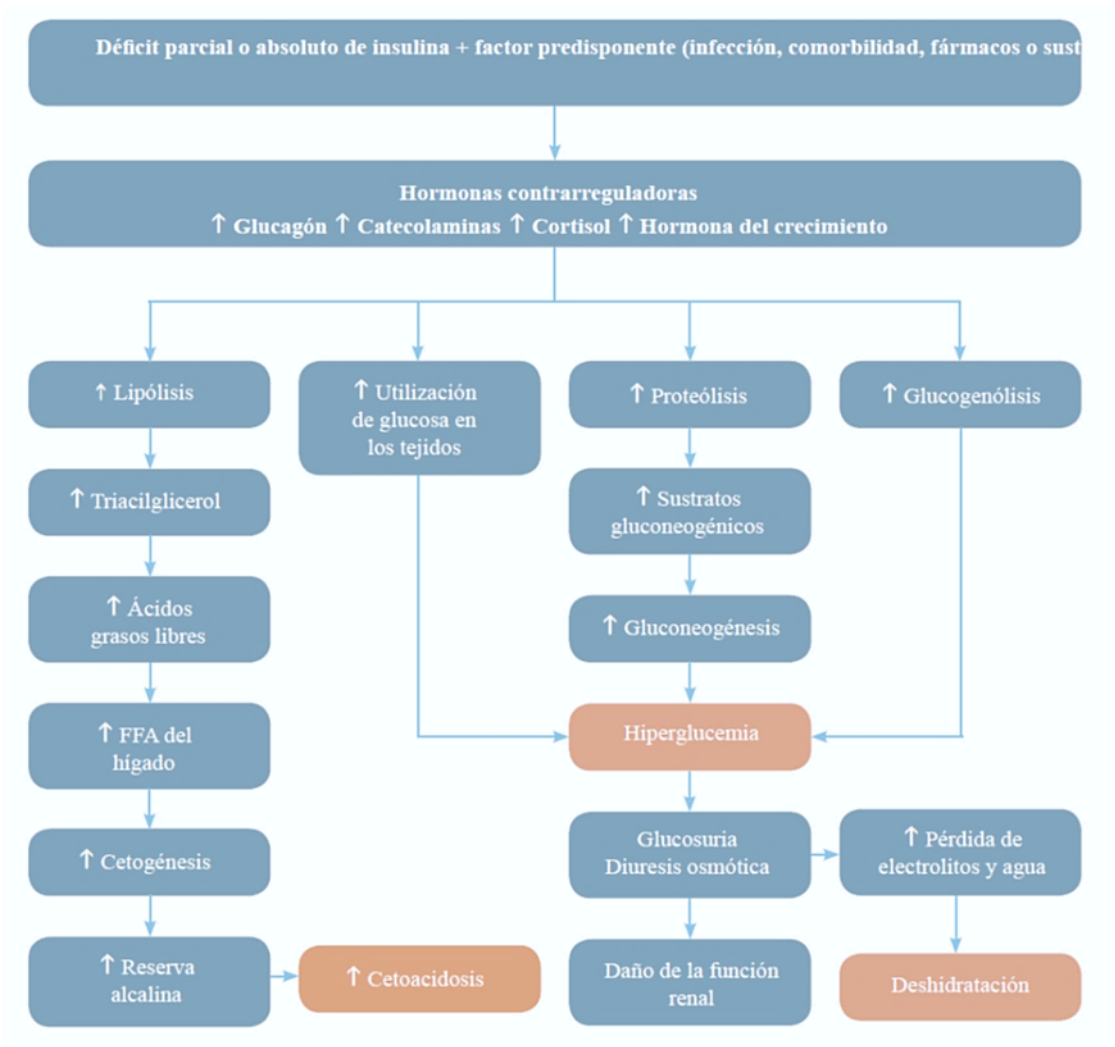


Figura 8: Mecanismo fisiopatológico de la CAD. El déficit parcial o absoluto de insulina aumenta la actividad de las hormonas contrarreguladoras que generan hiperglucemia debido a \uparrow de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis y \downarrow de la utilización de la glucosa en los tejidos periféricos. Así mismo se estimula la lipólisis y el exceso de ácidos grasos libres, al no poder metabolizarse completamente en el ciclo de Krebs, aumentan el efecto de ácidos grasos libres en hígado produciendo aumento de la cetogénesis y disminución de las reservas de alcalinos provocando CAD. Fuentes: Hofheinz S, Villar Guerra P & Cuesta A. Cetoacidosis Diabética. APC [Internet]. 2014;12(2):55-61[Consultado 2017 Jun 14]. Pasquel F, Umpiérrez G. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. En: Broeker C, Salisbury B, Larry J y Patterson J. Endocrinology: Adult and Pediatric. 19ed. Philadelphia: Elsevier;2016. Cap 46.p. 805-815. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1335-43. Tomado de Mendez et al. (16).

b. Coma hiperglucémico Hiperosmolar.

A diferencia de la cetoacidosis diabética, el coma hiperglucémico hiperosmolar, generalmente, se desarrolla gradualmente durante unos días y muestra una hiperglucemia más pronunciada sin cetosis y acidosis significativas. Los pacientes afectados presentan una clínica caracterizada por un grave déficit de líquidos y electrolitos (déficit de volumen de hasta 10 l, y aumento de la osmolaridad sérica) con polidipsia inicial y poliuria (15).

Además, pueden desarrollarse síntomas neurológicos (letargo, neurología focal, alteración de la conciencia hasta el coma) y, en el curso posterior, puede desarrollarse un shock por deficiencia de volumen e insuficiencia renal aguda. La glucosa en sangre es típicamente superior a 600 mg / dl (33 mmol/L), pero puede alcanzar valores de hasta más 1,000 mg / dl (56 mmol/L) (1,14,15)

El cuadro clínico de la descompensación hiperglucémica hiperosmolar es una indicación de hospitalización inmediata que requerirá tratamiento urgente. El pronóstico depende de la edad del paciente, la comorbilidad y de la gravedad del caso. La mayoría de los pacientes se recuperan bien con una terapia adecuada, pero puede esperarse una alta tasa de complicaciones cardiovasculares, pulmonares y renales, especialmente en los ancianos (15).

c. Hipoglucemia.

La hipoglucemia se define por un nivel patológicamente bajo de glucosa en sangre, síntomas autonómicos y neurológicos como sudoración, taquicardia, palpitaciones, mareos, confusión, parestesia y reversibilidad de los síntomas a través del suministro de carbohidratos. De acuerdo con el consenso de las sociedades diabetológicas internacionales, se considera hipoglucemia a los niveles de glucosa en plasma inferiores a 70 mg/dl (3,9 mmol/l) (15).

La hipoglucemia es la situación de emergencia más común en los diabéticos que reciben tratamiento con insulina o agentes antidiabéticos orales insulíntrópicos (sulfonilureas, glínidos). La terapia combinada con varios agentes antidiabéticos orales hipoglucémicos orales (por ejemplo, metformina, inhibidores de DPP4) con insulina también puede promover la hipoglucemia (1,15).

Otros posibles factores desencadenantes son: técnica de inyección de insulina incorrecta (no subcutánea; sino intramuscular), errores de dosificación (demasiada insulina, muy poca

ingesta de carbohidratos), falta de ajuste de dosis asociada a mayor actividad física, lipodistrofias y mayor consumo de alcohol. También las enfermedades como la insuficiencia hepática o renal, así como endocrinopatías, (hipotiroidismo o hipocortisolismo) pueden favorecer la hipoglucemia (1,15).

La hipoglucemia severa puede conducir a la pérdida de conciencia, convulsiones o incluso la muerte (es la causa de muerte en 4 a 10% de los diabéticos tipo 1). No solo los pacientes con diabetes tipo 1 sino también con diabetes tipo 2 de larga duración tienen riesgo de hipoglucemia. Se debe considerar la hipoglucemia recurrente, particularmente en pacientes diabéticos con terapia con insulina y valores bajos o decrecientes de HbA1c. Cuanto más estricto es el régimen de insulina, con mayor frecuencia se produce hipoglucemia.

1.1.6.2. Complicaciones crónicas de la diabetes.

Tradicionalmente, las complicaciones crónicas de la diabetes se clasifican en microangiopática (retinopatía, nefropatía, neuropatía) y microangiopáticas (equivalente a la aterosclerosis) (17–21). En un capítulo aparte expondremos las complicaciones orales de la diabetes.

Las complicaciones micro vasculares incluyen: retinopatía, nefropatía y neuropatía (22–26). Las complicaciones macro vasculares se refieren a la enfermedad cardiovascular (ECV), como enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad cerebrovascular, y enfermedad arterial periférica(14,22,27).

La hiperglucemia es un determinante clave para el desarrollo de complicaciones en pacientes con DM tipo1 o DM tipo 2 (1). Esto se ha demostrado en diferentes ensayos, donde el control de la glucosa en pacientes con DM2 redujo significativamente el riesgo de complicaciones microvasculares (1,3–8,12–15,17–19,21,28,29). En personas con DM tipo 1, el control de la glucemia también redujo a largo plazo las complicaciones macrovasculares (22,30). A pesar de que cada célula del cuerpo está expuesta a hiperglucemia, las complicaciones se producen, principalmente, en las células endoteliales y células nerviosas periféricas (23). Y esto sucede cuando estas células no son capaces de mantener una constante intracelular de glucosa, a medida que aumentan los niveles de glucosa en sangre (24). Si las enumeramos tendríamos:

a. Microangiopatía (6,26,27,31,32).

- Retinopatía diabética: Una de las principales causas de ceguera. Afecta entre 15 y 40% de diabéticos.
- Nefropatía diabética causa de enfermedad renal terminal. Afecta entre el 3 y 35% de diabéticos.

b. Macroangiopatía (26,27,31,32).

- Ictus: incrementa el riesgo en 1.2 - 1.8 veces.
- Enfermedad cardiovascular: El 75% de los pacientes con DM mueren por eventos cardiovasculares.
- Neuropatía diabética: la padecen el 40% a los 10 años de evolución. Es la causa más frecuente de amputaciones de extremidades inferiores no traumáticas. Mención aparte tendrá periodontitis, 3 veces más prevalente en diabéticos (33).

1.1.7. Tratamiento de la diabetes.

El tratamiento de la DM es multidisciplinar en el cual habrá que combinar la realización de una dieta adecuada, la práctica de ejercicio físico y el tratamiento farmacológico mediante antidiabéticos orales y/o inyección de insulina, consiguiendo y manteniendo un buen control metabólico de la DM o una HbA1c dentro de los valores de normalidad (34).

Los objetivos del tratamiento de la diabetes son tener un buen control glucémico y reducir el riesgo cardiovascular. Para tener un buen control de la glucemia, los niveles de Hb1Ac deberían estar por debajo del 7%, la glucemia preprandial entre 90 y 130 mg/dl, y la postprandial < a 180 mg/dl. Para disminuir los factores de riesgo cardiovascular el LDL-colesterol debería ser < 100 mg/dL, el nivel de Triglicéridos < 150 mg/dl, el de HDL > 40 mg/dl y la TA < 130/80 mm/Hg, también se debería erradicar el tabaquismo (34).

a. Medidas dietéticas

La terapia nutricional es la piedra angular de la prevención y el manejo de la diabetes y su importancia ha sido reconocida durante mucho tiempo antes de la era de la medicina científica moderna. La terapia dietética es efectiva para mejorar el control glucémico, promover la pérdida de peso y modificar los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes. La reducción de la carga de carbohidratos, la selección de alimentos con bajo índice glucémico y el equilibrio de macronutrientes mejoran los niveles de glucosa en sangre posprandial (35).

La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen sobrepeso, obesidad u obesidad severa. El control del peso es crucial para el control de la diabetes en esos pacientes. Cualquier grado de pérdida de peso mejora el pronóstico de la diabetes. Con frecuencia se recomienda una modesta reducción de peso del 5% al 10% del peso corporal inicial. Esta cantidad de reducción de peso es realista y es clínicamente significativa. Se ha demostrado que mejora el control de la glucemia y otros resultados relacionados con la diabetes, incluida la menor necesidad de medicamentos hipoglucemiantes (35).

Para lograr un objetivo de pérdida de peso, se recomienda una intervención dietética con una dieta hipocalórica para crear un balance energético negativo. Se han propuesto diferentes tipos de diferentes patrones dietéticos sobre el control glucémico, el perfil lipídico y el peso corporal en pacientes con diabetes tipo 2. Los patrones dietéticos bajos en carbohidratos y mediterráneos se han considerado los más efectivos en el manejo de la diabetes (35).

Por otro lado, el ejercicio mejora los resultados de la diabetes mellitus no solo en términos de control metabólico sino también en el manejo de complicaciones crónicas y la calidad de vida de los pacientes (36).

Se recomienda hacer ejercicio regular en todos los pacientes y por descontado, 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 DM tipo 2. 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 (36).

Hemos de tener en cuenta que estas medidas terapéuticas son de mucha importancia en todos los diabéticos, pero sobre todo en aquellos que llegan al cuadro de diabetes asociado el denominado “síndrome metabólico” (Figura 9 y Tabla 4) (37).

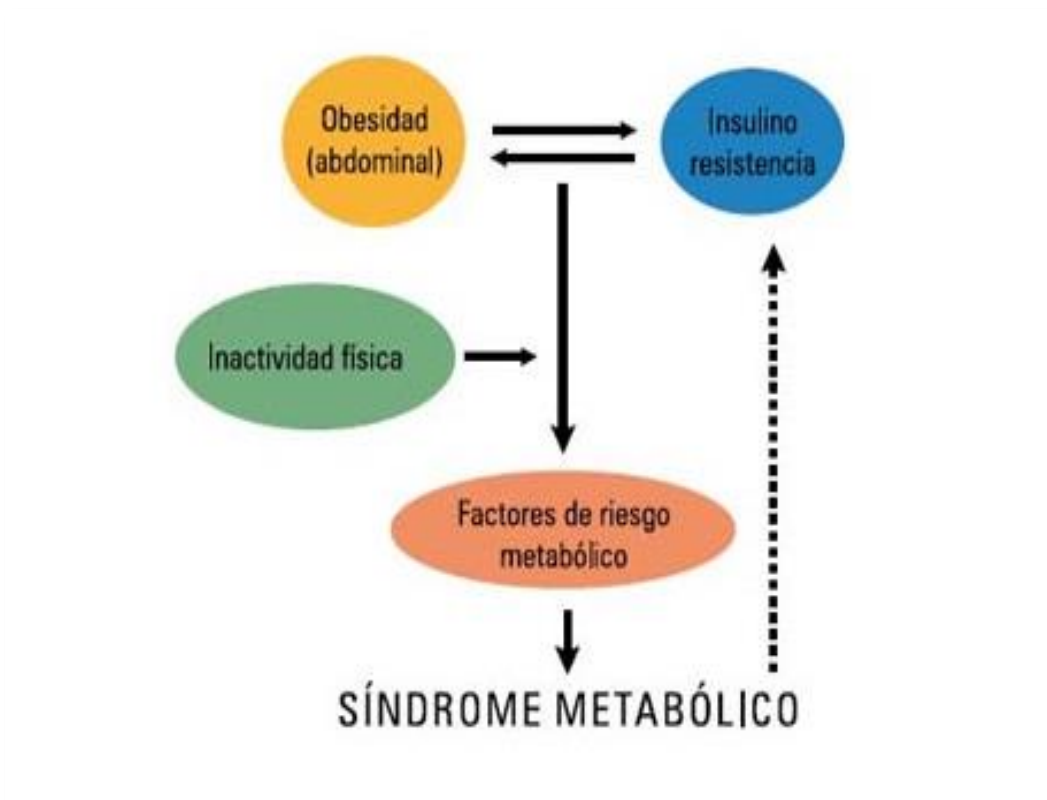


Figura 9: Factores asociados al síndrome metabólico. Tomado de Lizarzaburu Robles. (37).

	ATP III	OMS	AACE	IDF
Triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dL	X	X	X	X
HDL menor de 40 mg/dL en varones y 50 mg/dL en mujeres	X	X	X	X
Presión arterial mayor de 130/85 mmHg	X	X	X	X
Insulino resistencia (IR)		X		
Glucosa en ayunas mayor de 100 mg/dL	X		X	X
Glucosa 2 h: 140 mg/dL			X	
Obesidad abdominal	X			X
Índice de masa corporal elevado		X	X	
Microalbuminuria		X		
Factores de riesgo y diagnóstico	3 más IR	Más de 2	Criterio clínico	Obesidad abdominal

Tabla 4: Componentes del síndrome metabólico considerando su definición, según la National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III), organización Mundial de la Salud (OMS), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), International Diabetes Federation (IDF). Tomado de Lizarzaburu Robles. (37).

De hecho, la interrelación diabetes / síndrome metabólico está ampliamente estudiada en la literatura y es el trasfondo de muchas de las prediabetes (Figure 10) (38). Su control consigue en muchos casos demorar el cuadro de diabetes o limitar las complicaciones agudas y/o crónicas la misma (36).

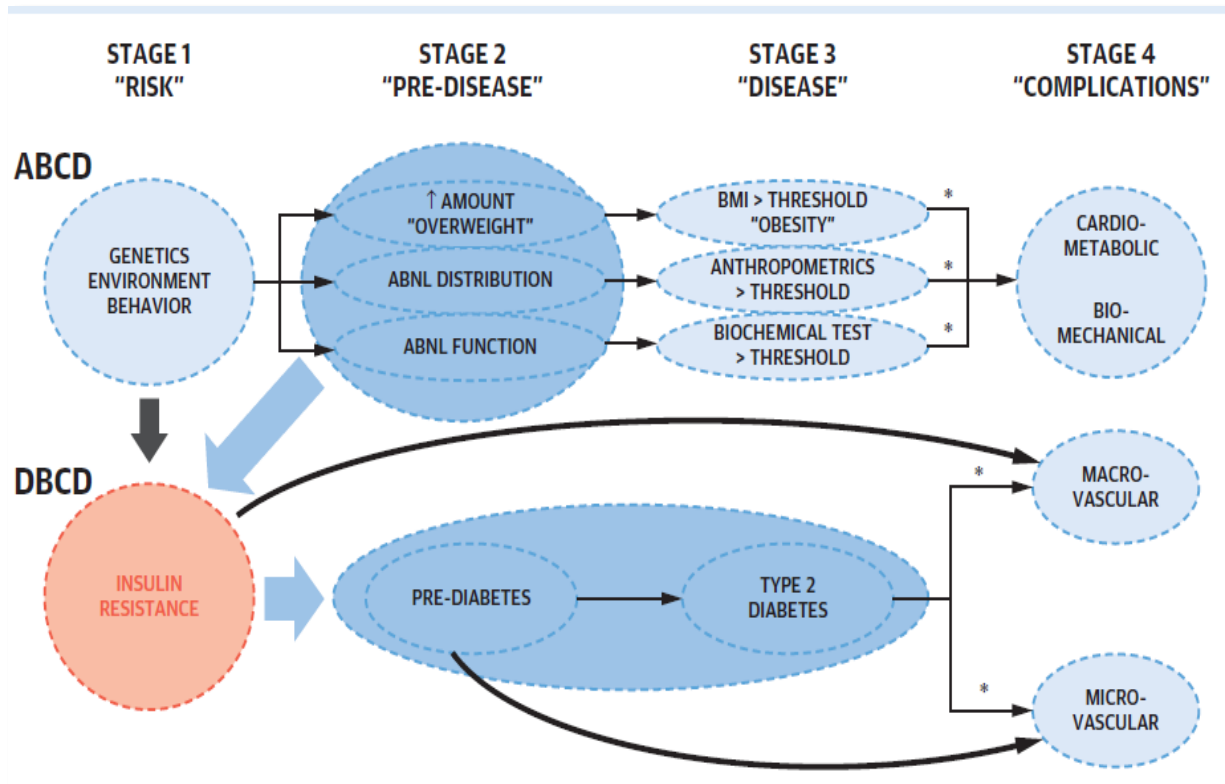


Figura 10: Las áreas sombreadas y las flechas indican las principales relaciones causales: adiposidad anormal para la resistencia a la insulina para la alteración de la glucemia. Los asteriscos indican los refuerzos de otros metabólicos. ABCD: adiposity-based chronic disease [enfermedad crónica debida a la obesidad]; ABNL: abnormal [anormal]; BMI: body mass index [índice de masa corporal]; DBCD: dysglycemia-based chronic disease [enfermedad crónica secundaria a alteración de la glucemia]. Tomado de Mechanick et al. (38).

b. Terapia de la insulina.

En todos los pacientes con diabetes tipo 1 y en muchos con diabetes tipo 2, la terapia con insulina es necesaria para lograr los objetivos de control glucémico. Las personas con diabetes tipo 1 tienen una deficiencia absoluta de insulina debido a la destrucción completa de las células β . Como resultado, los pacientes con diabetes tipo 1 deben tomar insulina exógena para mantener la vida, prevenir la cetoacidosis diabética, lograr el control glucémico y prevenir complicaciones graves a largo plazo (39):

Si bien la insulina es el pilar de la terapia para los pacientes con diabetes tipo 1. En contraste, existen varias opciones de tratamiento diferentes para lograr el control glucémico en la diabetes tipo 2. Estas opciones incluyen insulina y los agentes Hipoglucemiantes orales (39). 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 DM tipo 2 la adición de otros medicamentos [o utilizados de manera única] 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 (34).

La insulina puede clasificarse en tres categorías en relación con su tiempo de acción. Puede ir de 6 horas (rápida), 12 horas (intermedia), 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 e ingesta. La forma convencional está más adecuada a la DM2, en conjunción con los antidiabéticos orales, cuando estos han fracasado. Y la pauta intensiva es más adecuada para los pacientes con DM tipo 1 (34). La insulina también puede administrarse en una infusión controlada a través de bombas de insulina (34) (Tabla 5).

Insulinas	Inicio de acción	Acción	Duración de la acción
Rápidas			
Lispro, aspart, glulisina	5 – 15 min	1 – 2 horas	3 – 5 horas
Regular	30 – 60 min	2 – 4 horas	6 – 8 horas
Intermedia			
NPH	1 – 3 horas	5 – 7 horas	13 – 18 horas
Lentas o de acción prolongada			
Glargina	Dentro de las 4 horas	Sin pico	> 24 horas
Detemir	Dentro de las 4 horas	Sin pico	18 – 24 horas

Tabla 5: Tipos de insulina.

c-Antidiabéticos orales (ADO) (1) (Tabla 6)

Existen diferentes grupos para el tratamiento de la DM2

- Sulfonilureas
- Biguanidas
- Inhibidores de las α -glucosidasas
- Glinidas
- Incretinas e inhibidores de la DPP-4
- Pramlintida
- Glitazonas
- Uricosúricos

c.1. Sulfonilureas

Las sulfonilureas (SU) estimulan la secreción endógena de insulina, pero no su síntesis. Además, aumentan la sensibilidad de las células beta para secretar insulina en respuesta a las concentraciones de la glucemia existentes y se les atribuye efectos extra pancreáticos sobre los tejidos sensibles a la insulina, como la mejoría en la utilización tisular de la misma a través de su efecto sobre el receptor y posreceptor. Para que las sulfonilureas puedan actuar es necesario que esté conservada la secreción endógena de insulina (1).

c.2. Biguanidas: Metformina

Su principal efecto es extra pancreático, lo que mejora la acción de la insulina y favorece el consumo celular de glucosa. También disminuye la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepáticas, con lo cual decrece la producción de glucosa nocturna en ayunas y posiblemente disminuye la absorción intestinal de glucosa, así como el apetito. La metformina actúa sobre el metabolismo de los lípidos con disminución de los triglicéridos (15%-45%) y el LDL colesterol (10%) y aumento modesto del HDL-colesterol. Además, mejora la actividad fibrinolítica, reduce el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), de modo que todos estos efectos inciden positivamente sobre el síndrome plurimetabólico y riesgo

cardiovascular asociado. El inicio de acción no es inmediato y su efecto sobre la glucemia no se suele disminuir hasta 2-3 semanas después de iniciado el tratamiento, lo cual es importante tener en cuenta para realizar el ajuste de dosis. Su principal indicación es la DM 2 asociada a obesidad, aunque también se muestra eficaz en pacientes sin exceso ponderal (1). La metformina parece tener efectos beneficiosos sobre el riesgo de padecer cáncer de cabeza y cuello, de hígado, entre otros, con una relación aparentemente dosis-respuesta (40):

Fármaco	Mecanismo	Beneficios	Precauciones
Sulfonilureas	Incrementan la secreción de insulina del páncreas.	Fácil de usar y de adaptarse.	Aumento de peso. Hipoglucemia. Precaución con sensibilidad a sulfamidas.
Metformina	Inhibe la secreción hepática de glucosa.	No aumenta de peso, no hay hipoglucemias cuando se usa como monoterapia.	Efectos adversos: náusea, diarrea. Contraindicada en pacientes con compromiso renal, insuficiencia cardiaca congestiva. Riesgo de acidosis láctica. Utilizar en mayores de 80 años solo si no hay compromiso renal.
Acarbosa	Disminuye la absorción de glucosa a través de la inhibición de la amilasa pancreática y la glucosidasa intestinal.	No hay hipoglucemia cuando se utiliza como monoterapia. Reduce la hiperglucemia postprandial.	Efectos adversos de predominio gastrointestinal.
Meglitinidas	Incrementan la secreción de insulina del páncreas.	Reduce la hiperglucemia postprandial.	Riesgo de hipoglucemia. Usar con precaución en pacientes con disfunción hepática.
Inhibidores DPP-4	Inhibe la eliminación de las incretinas endógenas.	Reduce la hiperglucemia postprandial. No modifica el peso.	No se ha establecido su seguridad a largo plazo.
Tiazolidinedionas	Mejora la sensibilidad periférica muscular de la insulina.	Disminuye péptido-C y niveles de insulina. No hay hipoglucemia cuando se utiliza como monoterapia.	Monitorear función hepática al inicio del tratamiento y cada 2 meses durante el primer año. Máximo valor normal permitido. Aumento de peso.
Inhibidores SGLT2	Incrementa la excreción urinaria de glucosa, disminuye la glucemia y mejora la sensibilidad periférica de la insulina.	Pérdida de peso. Disminuye la presión arterial. Bajo riesgo de hipoglucemias.	No se ha establecido su seguridad a largo plazo.

Tabla 6: Fármacos orales (ADO).

c.3. Inhibidores de las α -glucosidasas

Acarbosa y miglitol son las más difundidas, aunque existen otras. Se trata de pseudotetrasacáridos de origen microbiano que inhiben de forma competitiva y reversible la actividad de las células α -glucosidasas intestinales, enzimas responsables de la digestión de los HC complejos y de los disacáridos para convertirlos en monosacáridos absorbibles. El efecto principal es la disminución de la glucemia posprandial, de modo que el paciente tributario podría ser el de una DM2 que con dieta como único tratamiento tiene una glucemia basal moderadamente elevada y franca hiperglucemia posprandial (1).

c.4. Glinidas

Tienen un mecanismo de acción secretagogo de acción rápida que actúa sobre la primera fase de liberación de insulina, en respuesta al estímulo de la glucosa de los alimentos. La absorción es rápida y alcanza las máximas concentraciones hemáticas aproximadamente en 60 min. Tiene una vida media plasmática de 1 hora, se metaboliza en el hígado, se elimina casi exclusivamente por vía biliar y sus metabolitos carecen de efecto hipoglucemiante. La eficacia terapéutica de la repaglinida se estima en descensos de la HbA1c que oscilan entre 0,6%-2%. También se puede utilizar en terapia combinada con metformina e insulina (1).

c.5 Incretinas e inhibidores de la DPP-4

Las incretinas se liberan por el intestino ante la llegada de alimentos y estimulan la secreción de insulina, aumentan su síntesis y regulan la replicación de las células β e inhiben su apoptosis. Las más relevantes son GLP-1 (Glucagon Like Peptide 1) y el GIP (Gastric Inhibitory Peptide). GLP-1, además, disminuye la secreción de glucagón, enlentece el vaciado gástrico, produce sensación de saciedad y aumenta la captación periférica de glucosa. Una vez segregadas, GLP-1 y GIP son rápidamente inactivadas por la enzima DPP-4, de modo que deberían utilizarse en infusión. Para solventar esta dificultad, se han desarrollado diversos análogos que debe inyectarse por vía subcutánea.

Los inhibidores de la DPP-4 evitan la degradación de GLP-1 y son activos por vía oral. Los más desarrollados son sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina, que tienen una eficacia parecida y efectos secundarios en general escasos. Se administran 1-2 veces al día por vía oral, usualmente combinados con metformina (1).

c.6. Pramlintida

Se trata de un derivado sintético análogo a la amilina humana, hormona neuroendocrina segregada por la célula β pancreática y que contribuye al control de la glucemia durante el período postprandial a través de la modulación del vaciado gástrico y la inhibición del pico postprandial de glucagón. Se usa en inyección s.c., tanto en DM1 como en DM2 y se debe administrar antes de las comidas principales. Por sí misma no produce hipoglucemia, pero potencia a la insulina y a las sulfonilureas (1).

c.7. Úricosúricos

En el riñón, la glucosa filtrada se reabsorbe principalmente a través del cotransportador de glucosa sódica 2 de alta capacidad y baja afinidad (SGLT2) en la superficie luminal de las células que recubren el primer segmento de los túbulos proximales. Los inhibidores selectivos de SGLT2 reducen la reabsorción de glucosa, lo que hace que se elimine el exceso de glucosa en la orina; esto disminuye la glucosa en plasma. En la DM2, la glucosuria producida por los inhibidores de SGLT2 está asociada con la pérdida de peso, y la diuresis osmótica leve podría ayudar a reducir la presión arterial. El mecanismo es independiente de la insulina y conlleva un bajo riesgo de hipoglucemia (41).

La metformina es la primera línea de tratamiento, mientras que la gliclazida es la segunda línea convencional más utilizada para controlar la diabetes mellitus tipo 2. Sitagliptina, es el primer inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) que actúa previniendo la inactivación de las hormonas incretinas péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Recientemente, la sitagliptina se ha propuesto como una alternativa para la diabetes no controlada en pacientes que no respondieron a la metformina ni a la gliclazida. Se ha demostrado que la sitagliptina ayuda a mejorar el control glucémico y el perfil lipídico, además de reducir la presión arterial y el peso corporal simultáneamente (34).

Las sulfonilureas, biguanidas (metformina) y las tiazolidinedionas bajan entre 1% y 2% la HbA1c cuando son utilizadas como monoterapia. Y si se dispone de reserva pancreática las sulfonilureas son preferidos como tratamiento de primera elección (34).

Los agentes que ayudan a reducir la hiperglucemia postprandial son las meglitinidas, inhibidores de la α -glucosidasa, inhibidores DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) y los inhibidores del cotransportador de glucosa-sodio, todos estos reducen la HbA1c en 0.5% a 1% cuando se utilizan como monoterapia.

Es importante tener presente que en pacientes obesos la resistencia a la insulina es muy común, por lo que se verán beneficiados con el uso de agentes sensibilizadores de la insulina como metformina o tiazolidinedionas. Por otro lado, debido a que las tiazolidinedionas se asocian con aumento de peso y edema no son la terapia de primera opción. Finalmente, el uso de múltiples modalidades de combinación de fármacos suele necesitarse a medida que va aumentando la dificultad para alcanzar niveles de glucemia estables y correctos (1).

1.2. MANIFESTACIONES ORALES DE LA DIABETES MELLITUS.

Durante años, la investigación sobre diabetes ha explorado las muchas implicaciones clínicas de esta enfermedad altamente prevalente. En su control se incluye la necesidad de control periodontal ya que la destrucción del tejido puede acelerarse entre los diabéticos y el tratamiento temprano de la infección oral evitará exacerbar el desequilibrio metabólico existente. Se ha encontrado que un individuo con mal control metabólico de la diabetes también presenta un mayor riesgo de infección, y un tiempo de curación prolongado que pondrá en peligro la salud de la cavidad bucal. La investigación ha establecido que los pacientes con DM pueden presentar una variedad de manifestaciones orales (33).

Entre las manifestaciones orales relacionadas con DM descritas se encuentran: xerostomía, caries, enfermedad periodontal y gingivitis, candidiasis oral, síndrome de boca ardiente (SBA), disgeusia, zigomicosis rinocerebral (mucormicosis), aspergilosis, liquen plano oral, lengua geográfica y lengua fisurada, cicatrización tardía de las heridas y aumento de la incidencia de infecciones, disfunción salival y otros trastornos neurosensoriales, deterioro de la erupción dental e hipertrofia parotídea benigna (33). Una reflexión sobre este tema, resaltando el papel de la bidireccionalidad se puede encontrar en la editorial Velasco Ortega et al. (42).

1.2.1. Fisiopatología de las manifestaciones orales.

Están involucrados dos mecanismos en la patogénesis de las complicaciones orales diabéticas. En primer lugar, la ruta del poliol convierte la glucosa en la enzima sorbitol aldosa reductasa, que causa daño tisular y numerosas otras complicaciones diabéticas. En segundo lugar, la formación de productos finales de glicosilación avanzada (AGE), cuya formación implica la unión de la glucosa a proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, resultando en la alteración de estructura y funciones, además de su depósito en órganos específicos, causando complicaciones. Se forman depósitos de ateroma en las células, que se acumulan en la membrana basal y luz vascular, causando disminución de la capacidad de defensa celular y de la respuesta de los leucocitos polimorfonucleares. Esto hace que los pacientes diabéticos sean más susceptibles a los procesos de infección, especialmente cuando estos son causados por bacterias anaerobias, debido a la reducción de la difusión de oxígeno a través de la pared capilar (33). Uno de los grupos que más ha trabajado en estos temas es el de la Universidad de Sevilla (Figura 11).(43)

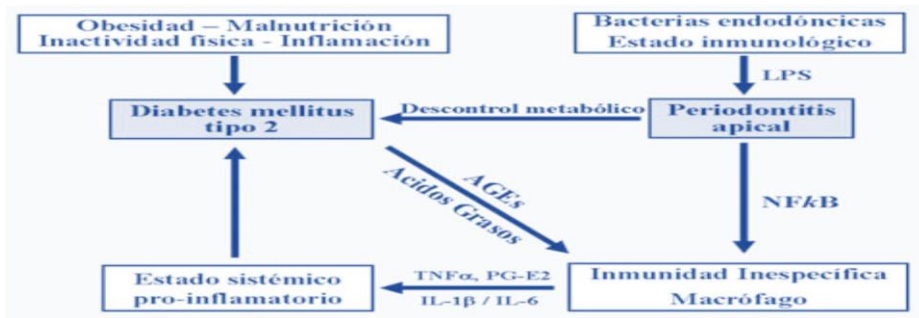


Figura 11: Inmunidad inespecífica, periodontitis apical y diabetes mellitus tipo 2. El lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas anaerobias causantes de la periodontitis apical, activa las vías intracelulares (factor nuclear kappa B, NF- κ B) de los macrófagos y los neutrófilos, estimulando la producción y liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF α , PGE2), responsables locales de la lesión osteolítica característica de la PA. El paso de estas citoquinas a la circulación sistémica permitiría su interacción con los ácidos grasos libres y los productos avanzados de la glicosilación (AGEs), todos ellos característicos de la DM tipo 2. El resultado sería un estado sistémico proinflamatorio que incrementaría la resistencia a la insulina y una mayor apoptosis de células β del páncreas, con el consiguiente empeoramiento y descontrol de la DM. Tomado de Castellanos Cosano et al (43).

1.2.2. Candidiasis orales.

La Candidiasis es una de las infecciones oportunistas más frecuentes de la cavidad oral, siendo la especie más frecuente la *Cándida albicans*. Entre los factores más frecuentes que predisponen a padecer candidiasis se encuentran la edad, la xerostomía, la terapia antibiótica, el uso de prótesis total, el hipercortisolismo endógeno o farmacológico, la presencia de tumores, así como la inmunodepresión o la diabetes mellitus. En relación con la diabetes, las causas más frecuentes para desarrollar candidiasis, suelen ser la edad, la duración de la diabetes y el grado de control de la misma (44).

La infección por *Cándida* puede ser más localizada (afectando a la piel, el pelo, las uñas o las membranas mucosas) o excepcionalmente, más generalizada (afectando a órganos internos). La clasificación clínica de la misma, según Williams et al. (45), se divide en forma aguda o forma crónica. La forma aguda puede presentarse como candidiasis pseudo membranosa o

eritematosa aguda, mientras que la forma crónica puede ser eritematosa o hiperplasia (Figura 12). Hay autores, que señalan que la colonización por *Cándida* se asocia también al tipo de diabetes, al mal control glucémico y al Ph salival, produciendo mayor colonización en diabéticos tipo 2 y siendo las variedades de *Cándida* mucho más resistentes a derivados azólicos en el tratamiento (44). En el año 2000 Guggenheimer et al. (46), observan en sus estudios un mayor número de lesiones orales en pacientes diabéticos, entre las que aparece la candidiasis, asociada en estos casos a un mal control glucémico, a la presencia del hábito tabáquico y al uso de prótesis removibles. De las diferentes especies de *Cándida*, es la *Candida albicans* la más frecuente (77%) (47). Habitualmente no cursa con sintomatología, aunque en ocasiones puede aparecer sequedad, escozor o ligero sangrado (47,48).

1.2.3. Xerostomía.

Los pacientes con DM suelen quejarse de sequedad oral y de la necesidad de beber agua a menudo (polidipsia). Esta constante sequedad oral irrita los tejidos blandos causando inflamación y dolor. Por lo tanto, los pacientes diabéticos con xerostomía tienen más riesgo de sufrir infecciones y pérdidas dentales. Se ha observado que los síntomas por disminución de flujo salival y la xerostomía son más frecuentes en pacientes con DM (48,49).

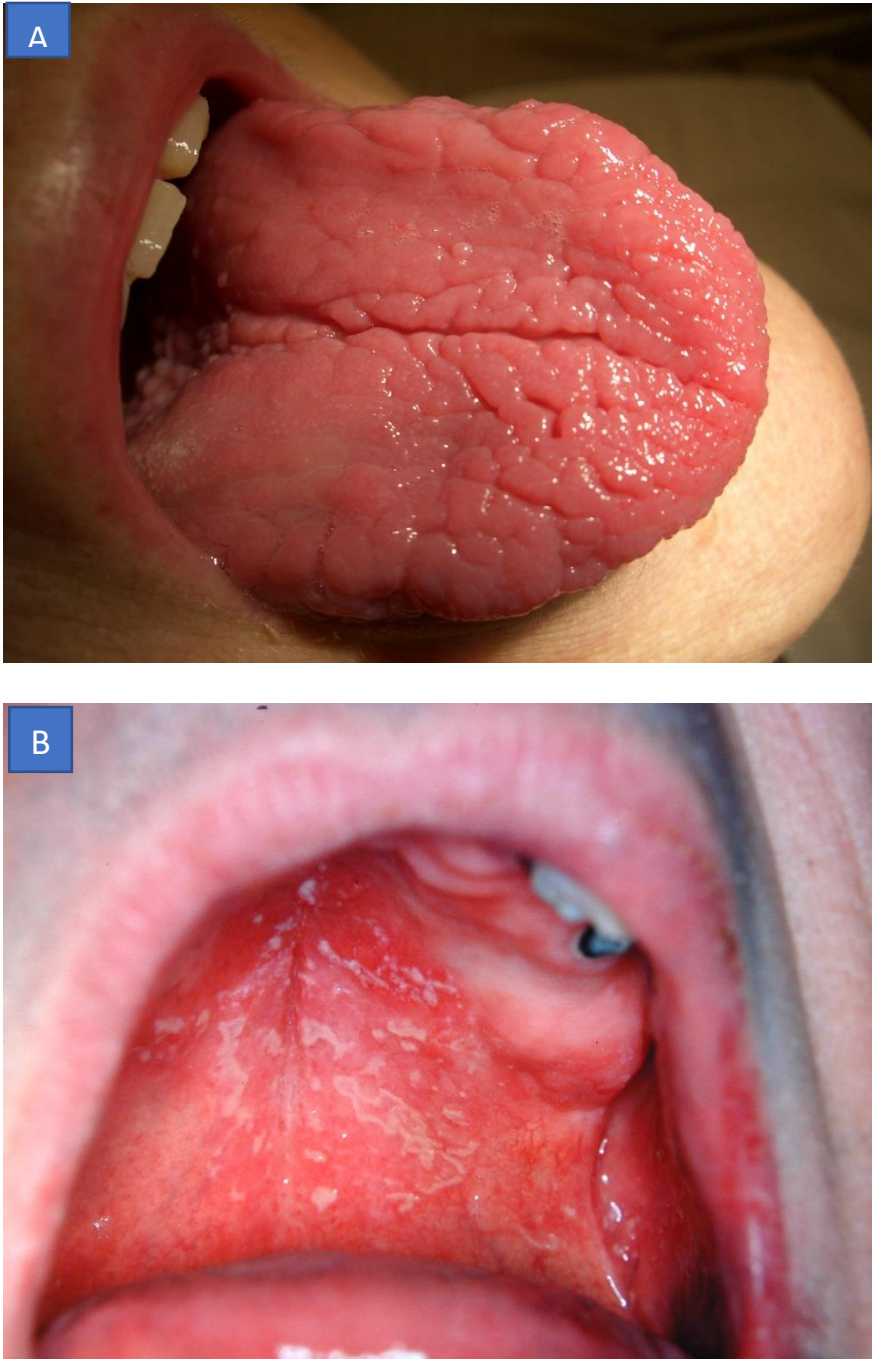


Figura 12: Candidiasis atrofia aguda y candidiasis pseudomembranosa en dos pacientes con diabetes tipo 2 de larga evolución. En A, después de un tratamiento con antibióticos por un flemón dental y en B, tras un tratamiento con corticoides orales por un proceso de aftas.

Esta disminución descrita se relaciona con la edad y sobre todo con el consumo de fármacos para diferentes enfermedades sistémicas que contribuyen a esa disminución del flujo salival, siendo mayor en las mujeres que en los hombres y relacionándose sobre todo con medicamentos para tratar enfermedades cardiovasculares (digitálicos, bloqueantes de los canales de calcio, anticoagulantes, etc.), así como con antidepresivos, fármacos para tratar enfermedades respiratorias y neurológicas y antidiabéticos orales (50). El aumento de número de fármacos disminuyen el flujo salival de las glándulas salivales mayores (51). Además, esa reducción es mayor en las glándulas submandibulares que en las parótidas (51).

Así puede un gran número de fármacos, producir cambios en la saliva, ya sea en su producción o en su composición. Muchos de los medicamentos que se prescriben a las personas mayores ejercen una actividad anticolinérgica, producen una hiposalivación y muchas veces se desconocen los efectos que pueden producirse al combinarse varios medicamentos que pueden interactuar entre sí. De hecho, hay autores que explican que las tasas de flujo salival disminuyen a medida que aumentan las enfermedades sistémicas y los fármacos que toma el paciente (Figura 12) (52)

Además en un estudio realizado por Chavez et al. (53) indica que existe una tendencia para que el flujo salival disminuya cuando HbA1c tiene valores aumentados

También aparece el síndrome de la boca ardiente, que podríamos etiquetar de secundario, si mejora al mejorar el control, en pacientes con DM, que puede afectar a la habilidad de mantener una correcta higiene oral. La causa subyacente podría ser la neuropatía diabética (33).

1.2.4. Enfermedad Periodontal (EP).

La principal complicación oral atribuida a la diabetes es la enfermedad periodontal (EP), considerada la sexta complicación de DM (33).

Las enfermedades periodontales comprenden un grupo de patologías de carácter inflamatorio del periodonto y de causa infecciosa, es decir, inducida por microorganismos, principalmente bacterias, que a su vez provocan la activación del sistema inmunológico para poder combatir

dicha infección. Inicialmente se presenta una inflamación gingival, en la cual, si no se eliminan los factores etiológicos, la respuesta inmunológica será más compleja y se alterará el metabolismo de los tejidos periodontales, lo que producirá pérdida de soporte periodontal (54).

La simple masticación puede causar diseminación sistémica de patógenos periodontales y los productos de su metabolismo en pacientes con enfermedad periodontal, pudiendo causar endotoxemia o bacteriemia, lo que resulta en un aumento en los niveles séricos de mediadores inflamatorios tales como interleucina 6 (IL-6), fibrinógeno y proteína C reactiva (CRP). Además, la inflamación sistémica puede exacerbar la resistencia a la insulina y por lo tanto el manejo de la diabetes. Por esta razón, corregir la enfermedad periodontal mediante el tratamiento puede disminuir el nivel de mediadores proinflamatorios, y así contribuir a un mejor control glucémico (55).

Se ha sugerido que existe un cierto grado de sinergia entre la DM y la EP. Por un lado, la severidad y la prevalencia de EP aumenta en los diabéticos y es peor en diabéticos con pobre control glucémico. Por otra parte, la periodontitis puede exacerbar la diabetes, empeorando el control de la glucemia. Sin embargo, existe cierta controversia sobre este problema; la diabetes claramente aumenta el riesgo de EP, pero el impacto de la EP en el control glucémico y los mecanismos implicados no están claros (56).

La hiperglucemia activa diferentes vías que resultan en un aumento de la inflamación, estrés oxidativo y apoptosis (57). Observada la importancia de la inflamación en ambas patologías, la hipótesis más acertada sería que si la diabetes puede afectar a las enfermedades periodontales, podría hacerlo incrementando la respuesta inflamatoria de los tejidos periodontales (Figura 13) (58).

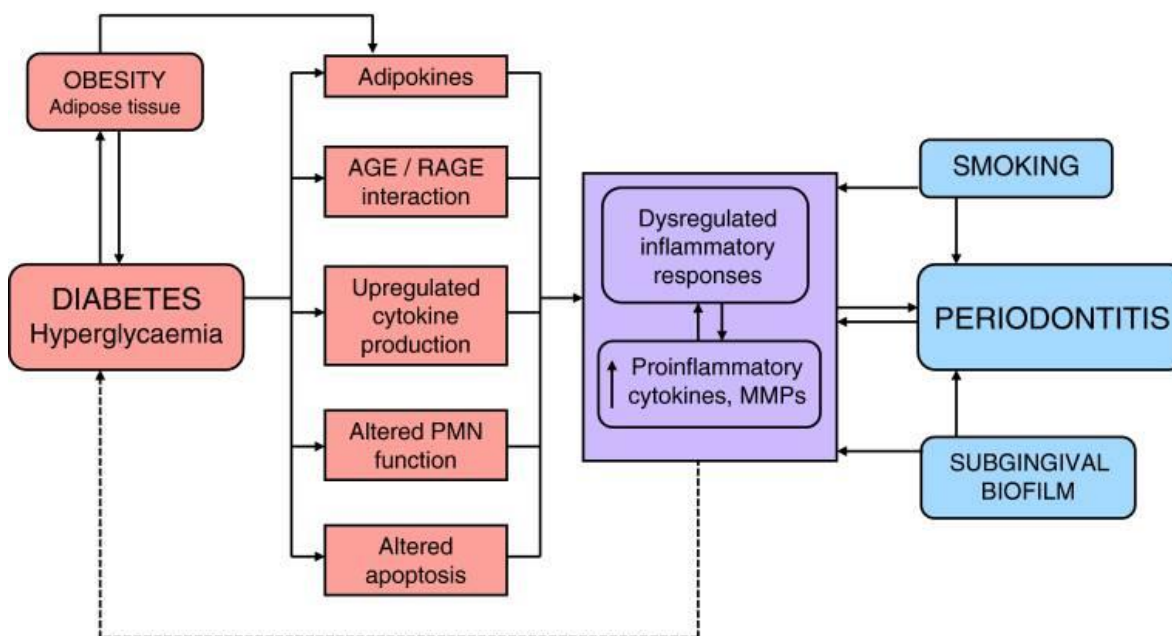


Figura 13: Esquema de los mecanismos de interacción entre diabetes y periodontitis.

Modificado por Preshaw et al.2012; 55:21-31 (58):

Hay evidencia que demuestra que la diabetes incrementa la inflamación de los tejidos periodontales:

- 1- Los niveles de IL-1 β y PGE2 en fluido crevicular era más alto en pacientes con DM1 que en no-diabéticos con similar salud periodontal (59).
- 2- Los niveles de IL-1 β en fluido crevicular son más altos en pacientes con DM tipo 2 (DM2) mal controlada frente a diabéticos bien controlados (60).
- 3- La actividad de los leucocitos polimorfos nucleares (PMN) en diabéticos esta alterada, viéndose afectadas la quimiotaxis, la fagocitosis y la actividad microbicida (61).

Los cambios que la diabetes puede producir en la microbiota subgingival son que existe a una mayor prevalencia de gérmenes *Porphyromonas gingivalis* (62) y *Prevotella intermedia* (62,63).

En cuanto a la prevalencia de la EP en Europa, alrededor del 30,5% de la población adulta presentan profundidad de sondaje superiores a 4-5mm (la profundidad de sondaje mide la bolsa periodontal, que es la lesión clínica asociada a la periodontitis), y hasta un 71,4% de la

población de entre 65 y 74 años presenta pérdida de inserción (la pérdida clínica de inserción es una estimación del tejido de soporte perdido) mayores o igual a 6mm (64).

Las encuestas sobre salud bucodental más relevantes en España se han realizado en 1993, 2000, 2005 y 2010. En la encuesta más completa de 2005, los resultados mostraron que en adultos entre 35-44 años solo el 14,8% tendrían las encías sanas; el 59,8% tendría gingivitis y el 25,4% periodontitis. En personas mayores de 65-74 años, solo el 10,3% tendría las encías sanas; el 51,6% tendría gingivitis y el 38% periodontitis (65). En España, la encuesta de 2010 revela que más del 25% de los adultos jóvenes (35-44 años) presentan pérdida de inserción de 4-5mm y más del 5% mayores o iguales a 6mm (66).

Como hemos mencionado, la diabetes como la enfermedad periodontal, tienen una relación bidireccional (33,63). El eje central de esta relación son los Advanced Glycation End Products (AGEs), ya que estos intervienen tanto en la enfermedad periodontal como en la diabetes. Los productos de glicación avanzada AGEs (como pentosidina, pirralina y desoxiozonas) se originan principalmente mediante la oxidación, estos permiten que se produzcan unas moléculas que son más estables y que poseen propiedades químicas de enlaces cruzados y propiedades biológicas particulares. Generalmente las proteínas que son más susceptibles a la glicación, son aquellas que tienen una vida media superior a algunas semanas; las concentraciones más elevadas de AGEs están presentes por lo general en las proteínas que forman los componentes estructurales de vida larga de la matriz de tejido conectivo y de las membranas basales (33).

1.2.4.1. Influencia de la salud periodontal y la Diabetes.

Así pues, en los últimos años, diferentes estudios han evaluado el potencial impacto de la diabetes en el tejido periodontal. La mayor parte de ellos muestra que la hiperglicemia crónica puede alterar de manera significativa la salud de este territorio comprometiendo la fisiología de este tejido a distintos niveles. La pérdida de inserción periodontal parece estar estrechamente vinculada al control metabólico de la diabetes. Es así como la presencia de un pobre control de estas enfermedades, medida a través de los niveles plasmáticos de hemoglobina glicada (HbA1c), se asoció con mayor prevalencia, severidad y extensión de la enfermedad periodontal (67-70). Se ha visto, además, que tanto los individuos con diabetes

tipo 1 como los diabéticos tipo 2 presentan un riesgo incrementado para el desarrollo de enfermedad periodontal (67). Estos antecedentes han permitido proponer que el mal control metabólico de la diabetes es un factor importante que puede modular negativamente la evolución de la enfermedad periodontal.

Los primeros estudios en mostrar un efecto del tratamiento de la enfermedad periodontal sobre la diabetes fueron desarrollados por Grossi et al. (71), mostraron que el tratamiento de la periodontitis era capaz de reducir los niveles de HbA1c en la población de indios Pima. Una serie de estudios han precedido a este trabajo pionero y un metaanálisis que reunió la información derivada de 10 estudios de intervención mostró una reducción de 0.38% en los niveles de HbA1c, de 0.66% al restringir el análisis a pacientes diabéticos tipo 2 y de 0.71% al considerar el uso de antibióticos durante el tratamiento. Sin embargo, estos valores de reducción en los niveles de hemoglobina glicada no alcanzaron niveles de significancia estadística (72). Es posible que estas diferencias en el control metabólico de la diabetes en respuesta al tratamiento de la enfermedad periodontal se deban a la heterogeneidad de las poblaciones que han sido estudiadas hasta el momento. Por otro lado, la población de indios Pima representa a un grupo étnicamente homogéneo y en donde es posible que las estrategias de tratamiento y de mantenimiento periodontal utilizadas hayan permitido un mejor control del estado periodontal de estos pacientes (72–75).

Por el contrario otros estudios demuestran una disminución significativa en los valores de la HbA1c (76–82) con el tratamiento periodontal, aunque el tratamiento realizado, el tamaño de la muestra, los meses de seguimiento y la calidad metodológica son diferentes para cada uno de ellos. Así, Talgi et al. (76) con una muestra de 60 pacientes con periodontitis moderada, tres grupos y un periodo de seguimiento relativamente corto, de 3 meses, en el GT (grupo A y B se les realiza el mismo tratamiento): enjuague bucal con clorhexidina al 0,12% una vez al día y cepillado dos veces al día, demuestran que hay una disminución significativa en los valores de la HbA1c. Mientras que en el GC (grupo C), utiliza sólo el cepillado 2 veces al día no fue significativo. En 2013, Engebrestson et al. (77) con una muestra elevada de 600 pacientes, en seis meses de seguimiento, también encontró disminución en los valores metabólicos en el grupo que hacía Raspado y Alisado Radicular (RAR), frente al GC en el que pospone el tratamiento a los 6 meses de seguimiento. Por otra

parte, Raman et al. (78) en su ensayo clínico con 32 pacientes en el GT: RAR más enjuague con CHX al 0,12% por 14 días y GC: instrucciones de higiene oral, con un seguimiento 3 meses, obtuvieron una mejoría también significativa en el control metabólico. Igual que Saengtibovn et al. (79) que en su estudio con 113 pacientes mayores de 60 años, con un seguimiento inferior (solo 3 meses) y sin tratamiento periodontal. Sólo realizan instrucción individualizada mediante un video para que el paciente cambie su estilo con referencia a la higiene oral, también obtienen una mejoría en el control metabólico. En estudios en los que se administran antimicrobianos, como el que presentan Gaikwad et al. (80), en 50 pacientes con un seguimiento de 4 meses, también presentan mejoría significativa tanto en el grupo que hace raspado y doxiciclina (GT), como en el que hace sólo raspado (GC). En este mismo aspecto se manifiesta el trabajo Botero et al. (81), presenta una muestra de 105 pacientes, seguimiento amplio de 9 meses y utiliza como antimicrobiano, la azitromicina 500 mg. Es un trabajo interesante en el que divide la muestra en tres grupos: Grupo A: (AZ-Sca): 500mg de azitromicina/día durante 3 días más limpieza subgingival, Grupo B: (PB-Sca): 500mg de placebo/día por 3 días más limpieza subgingival y Grupo C: (AZ-Pro): 500mg de azitromicina/día por 3 días más profilaxis supra gingival. En dos grupos (A y C) utiliza azitromicina, en uno con raspado subgingival (AZ-Sca) y en el otro sólo con profilaxis supragingival (AZ-Pro), obtienen mejoría significativa en los pacientes que hace raspado (AZ-Sca). En el grupo B: placebo y raspado subgingival (PB-Sca) tampoco obtiene mejoría. Para finalizar este grupo de estudios, Pradeep et al. (82), realizaron un estudio en 38 pacientes con 9 meses de seguimiento, utilizando GT: raspado y alisado radicular más simvastatina al 1,2% (dado que algunos autores comentan que favorece la formación de hueso) y al GC: raspado más placebo consiguiendo una mejora significativa en el control metabólico.

Si nos centramos en los trabajos que no encuentran relación, tenemos el de Engebretson et al. (83), es un estudio con una amplia muestra de 514 pacientes, divididos en dos grupos. En el grupo que pospone el tratamiento seis meses no encuentra mejoría significativa frente al grupo tratamiento: raspado y alisado radicular (manual y con ultrasonidos) más clorhexidina al inicio, a los 3 y a los seis meses y GC: sin tratamiento periodontal hasta los 6 meses. En otro estudio, realizado en 2013 por Santos et al. (84), con una muestra pequeña de 38 pacientes, pero un seguimiento largo de 12 meses no encuentra disminución significativa en la HbA1c, ni en el grupo que hace raspado, ni en el que hace raspado más clorhexidina. En

estos mismos términos se expresan Gay et al. (85) y Koromatzos et al. (86) respectivamente. Ambos trabajos presentan una muestra de 126 pacientes cada uno, un seguimiento de 4 meses y establecen un grupo tratamiento en el que hacen RAR y un grupo control en el que hacen instrucción de higiene oral. En un estudio de Miranda et al. (87), con una muestra de 58 pacientes y un seguimiento largo de 12 meses, no encontraron disminución significativa en la HbA1c en ninguno de los dos grupos, en el GT: RAR más 400mg de Metronidazol 3 veces al día más 500mg de Amoxicilina 3 veces al día durante 14 días y GC: RAR más placebo por 14 días. Para terminar López et al. (88), con una muestra de 52 pacientes con un seguimiento de 9 meses, los divide en GT: pacientes DM2 con periodontitis crónica y GC: pacientes con parálisis cerebral, en ambos grupos se realiza el mismo tratamiento sin obtener disminución en los niveles de la HbA1c mediante la profilaxis dental (Instrucción de higiene oral y cepillado 3 veces al día usando seda dental, eliminación del sarro mediante ultrasonido supragingival y profilaxis con copa de goma y pasta de pulir). Coincidiendo con los autores que defienden la ausencia de relación significativa, hay un metaanálisis realizado por Wang et al, en 2014 (89). Analizan cuatro ensayos clínicos con un total de 71 pacientes tratados con doxiciclina oral más RAR y 72 pacientes tratados con RAR más placebo o solo RAR; los autores concluyen que el control metabólico no mejora significativamente en ninguno de los grupos. Sin embargo, en el 2014 Mauri Obradors et al. (33) dice que la literatura no es suficiente y no concluyente para apoyar claramente el tratamiento periodontal como un medio para mejorar los niveles de HbA1c en suero en pacientes con DM. No obstante, la misma autora en 2015, en un estudio randomizado y controlado demuestra que el tratamiento periodontal mejora las tasas de hemoglobina glicada (56).

Lo que parece cierto es que la diabetes puede incrementar el riesgo de padecer periodontitis y de empeorar su progresión (89,90).

1.2.5. Caries dental.

Es una enfermedad multifactorial que requiere de la presencia de placa dental para su aparición y desarrollo. La placa dental es un concentrado de microorganismos, mucopolisacáridos y otros componentes que forman esta compleja y dinámica estructura

llamada biofilm. Los microorganismos producen una acción enzimática sobre los carbohidratos procedentes de la dieta, lo que les permite producir ácidos que destruyen el esmalte (91). Para que aparezca la caries dental deben confluír diversos factores, pues, además de los microorganismos y de los carbohidratos de la dieta que éstos usarán como fuente de energía, es necesario un huésped susceptible y un tiempo para que empiece la desmineralización. Si no se trata, la caries dental puede conducir a dolor, infección, pérdida de dientes, y, finalmente, edentulismo. La presencia de estas manifestaciones orales puede obstaculizar la calidad de vida, la nutrición, y, potencialmente, control de la glicemia. Una revisión de la literatura indica que no existe una asociación clara entre la DM y la caries dental (33), pero varios estudios han reportado una mayor historia de la caries dental en personas con DM (92,93).

Los pacientes diabéticos son susceptibles al desarrollo de caries dental nueva y recurrente. La capacidad de limpieza y amortiguación reducida de la saliva, el aumento de carbohidratos en la saliva y el aumento del nivel de levaduras orales, estreptococos mutans y lactobacilos pueden conducir a un aumento en la incidencia de caries (94). Así que Rohani et al. (94), observaron que las caries radiculares y cervicales tenían relación con el nivel de glucosa en sangre, pero que además una forma de poder controlar el riesgo sería mediante muestras de fluido crevicular, que podrían ser indicativas de la glicemia. Es por ello, que estos autores describen las muestras de fluido crevicular gingival como un método diagnóstico de pacientes con mayor propensión a desarrollar caries. Siguiendo el estudio de Montaldo et al. (95) realizó un estudio en 134 pacientes, a los cuales dividían en dos grupos: diabéticos y no diabéticos. Observaron que en el grupo de pacientes diabéticos las tasas de saliva eran menores y decidieron realizar un estudio dental y periodontal con este grupo de pacientes, en el cual constataron que aquellos diabéticos a los que les dieron tratamiento con sustituto salival inmunológicamente activo presentaron al cabo de seis meses mejores índices de placa, menos gingivitis y menos candidiasis. Por otro lado Bharateesh et al. (96) estudiaron a 300 diabéticos (186 hombres y 114 mujeres) de entre 35 y 74 años y los compararon con 300 no diabéticos (180 hombres y 120 mujeres) del mismo intervalo de edad. En su estudio observaron que la prevalencia de caries en los pacientes diabéticos fue del 13,6% y del 32,3 % en los no diabéticos, siendo por tanto mucho mayor en este grupo. También comprobaron que el porcentaje de al menos una obturación fue mucho mayor en pacientes no diabéticos

(27%) que en los diabéticos (10%). Al igual que algunos autores mencionados, explican que puede que los diabéticos tengan un menor índice de caries, ya que tienen más ausencias por pérdidas periodontales, siendo la periodontitis en los diabéticos de un 92.6% y de un 83% en no diabéticos. El hecho de que haya una mayor pérdida de piezas dentarias explicaría, por tanto, que esos pacientes tuvieran un menor número de dientes susceptibles a lesiones cariosas. En contra de estos estudios, autores como Kanjirath et al. (97) afirman que los pacientes diabéticos sí que tienen más superficies dentales con caries que los pacientes no diabéticos, así como otras condiciones de salud oral que requerirían que estos pacientes diabéticos tuvieran una mayor supervisión por parte de los profesionales. También observaron en los diabéticos en los que empeoraban su estado de salud oral se encuentran la presencia de mayor movilidad dental, una mayor recesión gingival y más dientes con recesión en zonas estéticas, así como un mayor número de ausencias dentales. Además, uno de los factores que relacionaron fue la limpieza mediante cepillado dental, que era menos frecuente en el grupo de pacientes diabéticos, por lo que los anteriores hallazgos podrían tener relación con los hábitos higiénicos y no sólo con la diabetes. Finalmente autores como Arrieta Blanco et al. (98) realizaron un estudio sobre la prevalencia de caries entre pacientes diabéticos y controles y no observaron diferencias en este aspecto, ni considerando la relación entre caries y diabetes de forma global, ni estudiándolo por grupos de edad. En cambio, sí que observaron una ligera diferencia en cuanto a los dientes ausentes perdidos por caries, siendo de 10,5 en los diabéticos y de 7,3 en los controles, pero no siendo significativa. Tampoco encontraron diferencias significativas en cuanto al número de obturaciones entre la población diabética (2,4) y control (2,7). Además, el porcentaje de sujetos con al menos un diente obturado fue mayor en el grupo control que en los diabéticos (74,2% frente a un 67,3% en los controles). La diferencia entre los controles y los diabéticos en el CAOD tampoco fue significativa. Sí que es interesante recalcar que estos autores relacionaron el tiempo de evolución de la diabetes con las caries de los pacientes, apreciando que los pacientes que tenían menos años de evolución (5 años) tenían más caries que los que llevaban más años de evolución (más de 10 años). Además, también relacionaron que en aquellos pacientes que tenían complicaciones tardías de su diabetes, la media de caries fue de 1,3, de las ausencias 17,2 y de las obturaciones 0,9 (98).

1.2.6. Periodontitis apical.

Como resultado de la caries dental mayoritariamente, de enfermedad periodontal o de cualquier otro motivo que ocasioné necrosis pulpar, se puede desencadenar una periodontitis apical. Entidad, a la que, dado el interés específico de esta tesis, le dedicaremos el siguiente capítulo de manera íntegra. Nos gustaría resumir la interrelación diabetes y patología oral en base a los estudios de Kudiyirickal y Pappachan (55) (Tabla 7). En su trabajo nos correlaciona las posibles patologías asociadas a la diabetes, su posible etiopatogenia y que se podría hacer desde el punto de vista preventivo para limitar esta relación. De la misma manera, Beatrice y Thomas (99), en un trabajo clásico del 2011, también nos analiza, mediante un diagrama que intenta analizar las diferentes interrelaciones (Figura 14) (99) que justifican los mecanismos en función del nivel glucémico bien o mal controlado.

Patología oral relacionada con DM	Patogénesis	Tratamiento y prevención
Enfermedad periodontal	Acumulación de AGEs en tejidos periodontales, disminución de la capacidad regenerativa 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 radicular	Como resultado de la reabsorción gingival y la disminución de flujo salival	Uso de pastas fluorizadas, tratamientos restauradores. El control glicémico óptimo previene la progresión
Candidiasis oral	Debido a la disfunción salival, la hiperglicemia y la alteración del sistema inmune	Tratamiento antimicótico con nistatina o 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 en la cicatrización de heridas y mayor incidencia de infecciones después de cirugías	Ocasionado por la disfunción vascular y la disminución del sistema inmune relativa a la diabetes	Administración preventiva de antibióticos y buen control glicémico

Tabla 7: Tabla que relaciona la patología asociada a la diabetes, su posible patogenia y prevención. Tomada y adaptado de Kudiyirickal y Pappachan (55).

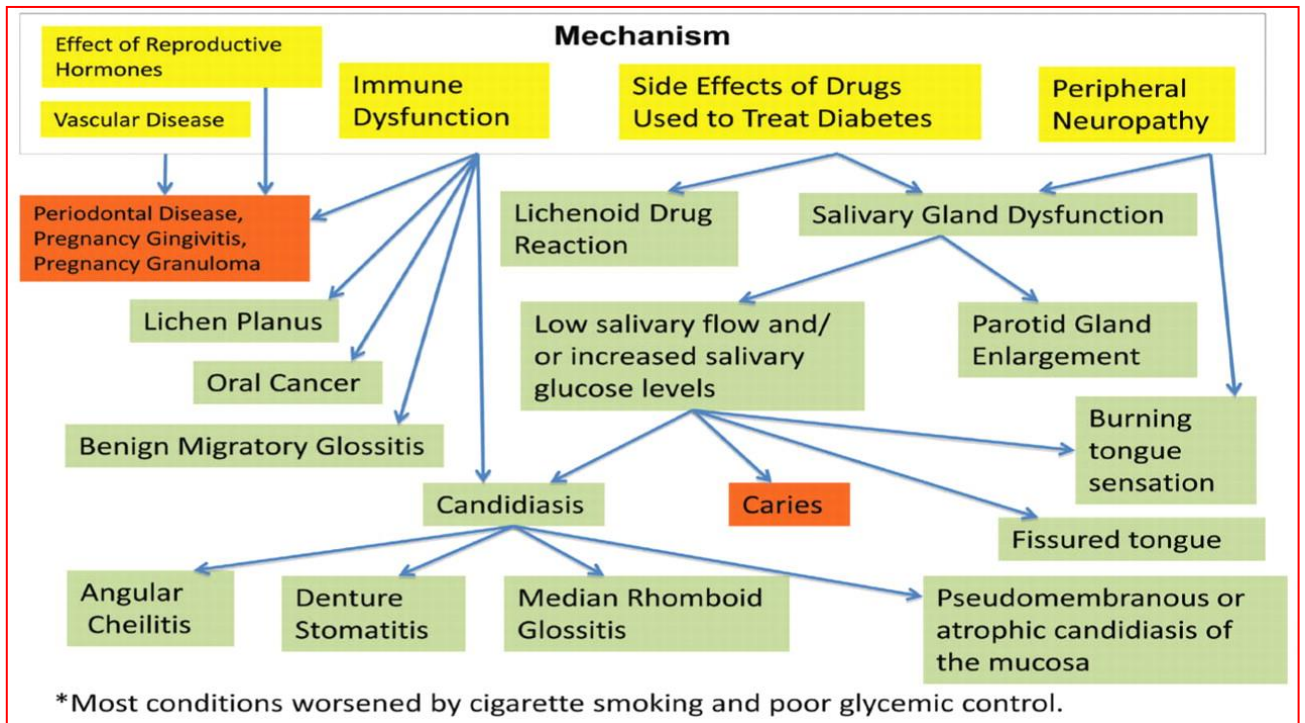


Figura 14: Esquema que analiza la interrelación de estos procesos. Tomado y adaptado de Beatrice y Thomas(99).

1.3. PERIODONTITIS APICAL (PA).

La periodontitis apical es un proceso inflamatorio alrededor del ápice de una raíz, principalmente debido a una secuela de una infección microbiana del espacio pulpar (100–103). Esta patología debe verse como una respuesta tisular a la infección de la pulpa por caries dental, trauma, desgaste por masticación y abrasión por el uso de dientes. Es una enfermedad de etiología infecciosa y los factores microbianos tienen un papel principal en el inicio, el desarrollo y la persistencia de la afección (100–103).

Esta infección del conducto radicular puede volverse sintomática y evolucionar a diseminación severa y, a veces, ocasionar abscesos potencialmente mortales (103). El tratamiento de la PA puede implicar la terapia con antibióticos y el tratamiento del conducto

radicular (terapia endodóntica) o la extracción del diente enfermo, para eliminar la fuente de infección (104). Lo que sí parece claro es que las bacterias ubicadas en la parte apical de los conductos radiculares infectados, podrían estar directamente involucradas en la patogénesis PA (104).

Hoy conocemos, gracias a las técnicas de ARNr 16S, que hay poblaciones bacterianas complejas presentes en individuos con PA, principalmente clasificadas dentro de los grupos de *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* y *Actinobacteria*. También se han encontrado *E. faecalis*, en especial en tratamientos fracasados; así como, *P.endodontalis*, *Dialisterinvisus*, *Olsenella* y *F.nucleatum*, en casos asintomáticos de PA (104).

Lo que, si sabemos es que la periodontitis apical es una afección notablemente prevalente. En Europa, la prevalencia de PA es del 34–61% de los individuos y el 2.8–4.2% de los dientes, y aumenta con la edad. El tratamiento del conducto radicular es el tratamiento electivo para dientes con PA. Sin embargo, la curación completa del hueso o la reducción del tamaño de las imágenes radiolúcidas apicales en las radiografías dentales no ocurre en todos los dientes tratados. Las lesiones periapicales radiotransparentes persisten cuando los procedimientos de tratamiento no han alcanzado un estándar satisfactorio, para el control y la eliminación de la infección. Un control aséptico inadecuado, un diseño deficiente de la cavidad de acceso, canales no localizados, instrumentación insuficiente y pérdidas de las restauraciones temporales o permanentes, son problemas comunes que pueden conducir a que exista una PA persistente. En Europa, la prevalencia de los tratamientos endodónticos, se estima en alrededor del 41-59% de los individuos y del 2-6.4% de los dientes, con evidencia radiográfica de PA crónica persistente en el 24-65% de lesiones radiolúcidas (100,103–105).

1.3.1. Clasificación.

Tejidos apicales normales.

Son aquellos dientes que no son sensibles a la percusión o la palpación durante las pruebas y, radiográficamente, la lámina dura que rodea la raíz está intacta con el espacio del ligamento

periodontal uniforme. Las pruebas clínicas de percusión y palpación siempre deben comenzar con dientes normales como punto de partida para el paciente (106).

Periodontitis apical sintomática (PAS)

Existe una inflamación, generalmente del periodonto apical. Los síntomas clínicos incluyen una respuesta dolorosa a morder y/o a la percusión o palpación. Esto puede no estar acompañado de cambios radiográficos (es decir, dependiendo de la etapa de la enfermedad, puede haber un ancho normal del ligamento periodontal o puede haber una radiolucidez periapical). El dolor intenso a la percusión y/o palpación es altamente indicativo de una pulpa degenerativa, ya que necesita tratamiento del conducto radicular (106).

Periodontitis apical asintomática

Es una inflamación del periodonto apical de origen pulpar. Se manifiesta como una radiolucidez apical y no presenta síntomas clínicos (Figura 15)(106).

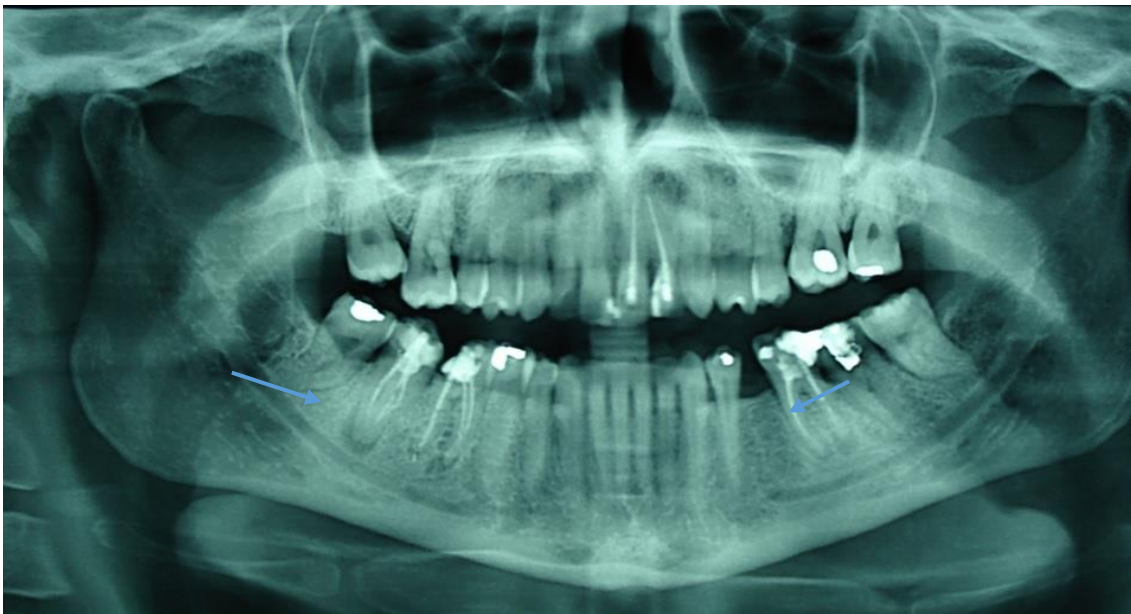


Figura 15: Ortopantomografía en la que vemos varias imágenes periapicales que no muestran clínica.

Absceso apical crónico

Es una reacción inflamatoria a la infección pulpar y la necrosis. Se caracteriza por un inicio gradual, poca o ninguna molestia y una descarga intermitente de pus a través de un tracto fistuloso asociado. Radiográficamente, hay signos de una radiolucidez que puede ser más o menos manifiesta (106).

Absceso apical agudo

Es una necrosis caracterizada por un inicio rápido, dolor espontáneo y sensibilidad extrema del diente a la presión, formación de pus e hinchazón de los tejidos asociados. Es posible que no haya cambios radiográficos, y el paciente a menudo experimenta malestar, fiebre y linfadenopatía (106). Pero si es un proceso cronificado o es una reagudización de un cuadro previo, suele cursar con destrucción ósea a nivel periapical y podremos observar una imagen periapical radiolúcida (Figura 16,17 y 18).

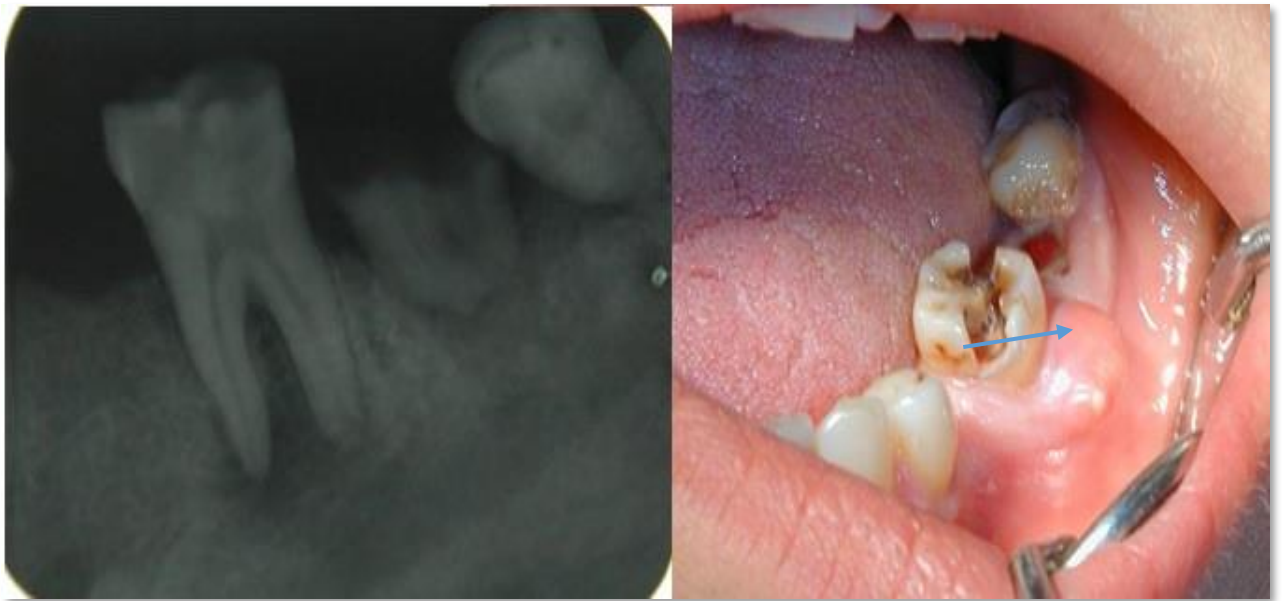


Figura 16: Periodontitis apical asociada a un absceso que supura (flecha).



Figura 17: Periodontitis apical asociada a un absceso en que se intuye un problema endo-periodontal.

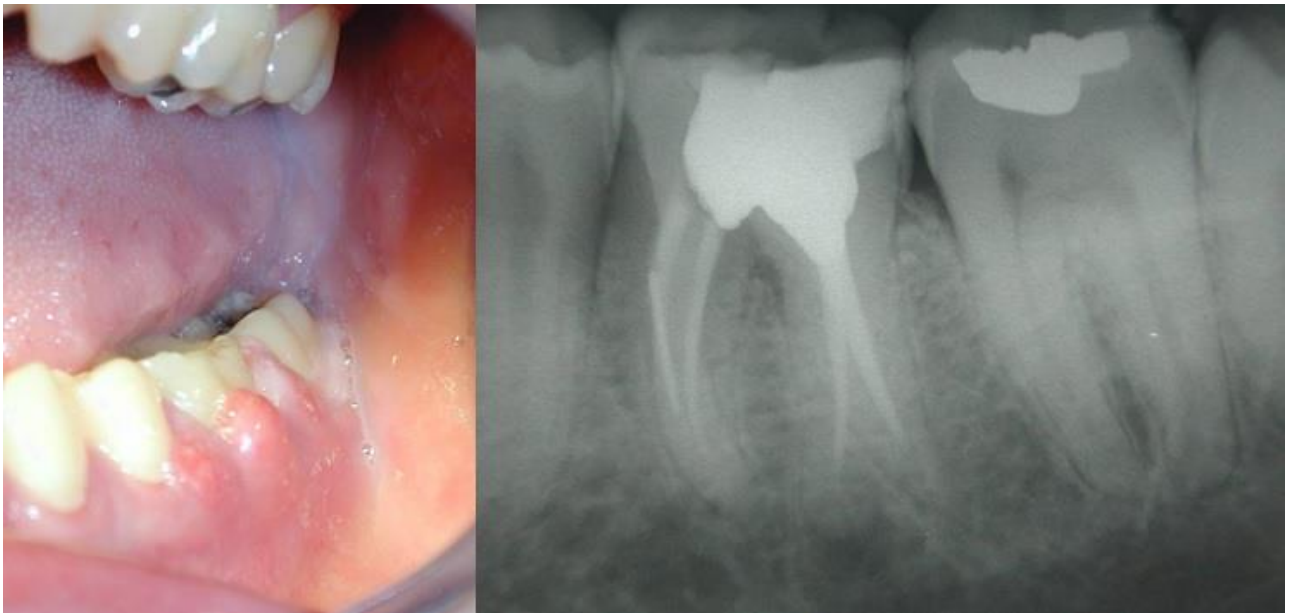


Figura 18: No siempre hay una correlación entre la manifestación clínica y el grado de lesión periapical. Y no hemos de olvidar las condiciones clínicas sintomáticas como la pulpitis sintomática irreversible, la periodontitis apical sintomática y el absceso apical agudo que pueden ser extremadamente dolorosas (106).

Osteítis Condensante.

Es una lesión radiopaca difusa que representa una reacción ósea localizada a un estímulo inflamatorio de bajo grado que generalmente se observa en el ápice del diente (Figura 19,20). En muchas ocasiones el diente puede estar vivo y no hemos de confundirlo con PA en la que se ha producido un cierto de grado osificación y/o cicatrización.

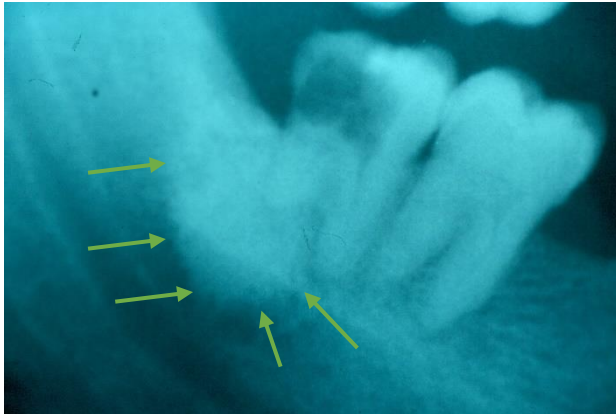


Figura 19: Imagen compatible con osteítis condensante en un diente afectado por caries profunda.

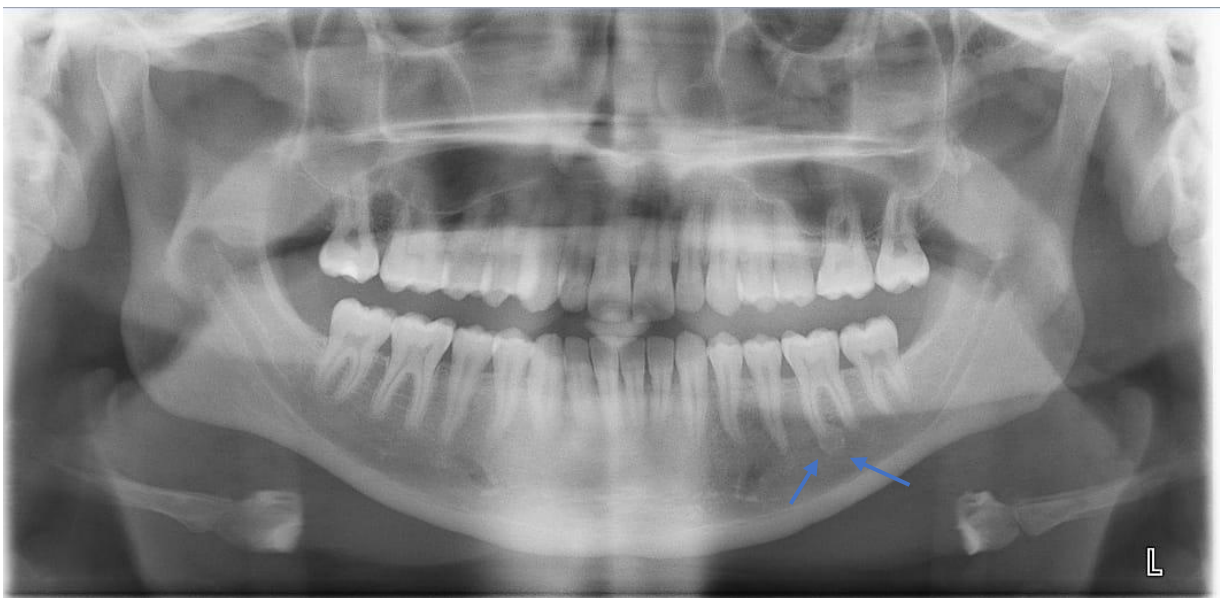


Figura 20: Imagen compatible con osteítis condensante en un diente que esta asintomático.

1.3.2. Evaluación radiográfica y diagnóstico.

El diagnóstico radiológico es un método adicional valioso en el examen clínico. No informará sobre el estado de la pulpa o los diferentes tipos de pulpitis, pero puede proporcionar otros datos adicionales, como lesiones cariosas no identificadas en el examen clínico, resorción de la raíz, resorción interna, ancho del espacio del ligamento periodontal, estado del periapical y fracturas de tejidos y raíces. El diagnóstico radiológico del diente afectado, es importante antes de cualquier tratamiento del conducto radicular (107). Así, la lesión inflamatoria periapical es una de las enfermedades más comunes que afectan las mandíbulas. El diagnóstico se realiza en función de los signos y síntomas clínicos y se complementa con exámenes radiográficos (107).

Actualmente, la radiografía periapical, es la primera opción de diagnóstico por la imagen en la práctica clínica de endodoncia y una herramienta valiosa para el seguimiento de los pacientes. Los sistemas de radiografía intraoral digital, se utilizan cada vez más para estos fines, con una precisión similar a la radiografía convencional. Actualmente, están disponibles comercialmente una variedad de estos sistemas (107).

Aunque estas imágenes presentan un alto nivel de detalle y los receptores de imágenes muestran alta resolución espacial, son evidentes algunas limitaciones, como la compresión de la anatomía tridimensional. La distorsión de la geometría y el ruido anatómico, pueden afectar al diagnóstico, al tratamiento, al postratamiento y al seguimiento. Deben estandarizarse con respecto a la alineación entre el haz de rayos X, el diente y el receptor, evitando la subestimación o sobreestimación de la enfermedad y el proceso de curación (107).

Las ortopantomografías (OPG) digitales, también puede usarse para la valoración y diagnóstico de la PA, en este caso el procedimiento está estandarizado, no posee un nivel de detalle y resolución espacial como la radiografía periapical, pero puede ser útil para el estudio de las PA asintomáticas encontradas en una valoración general de los pacientes:

La tomografía computarizada de haz cónico (CBCT), es una modalidad de diagnóstico por imagen que proporciona una imagen tridimensional precisa de las estructuras dento-

maxilofaciales (Figura 21). Ahora bien, debido a la mayor dosis de radiación empleada, en comparación con las radiografías dentales bidimensionales, las imágenes tridimensionales no se recomiendan como método habitual para el diagnóstico, todo y que cada vez se cuestiona más este aspecto (108,109).

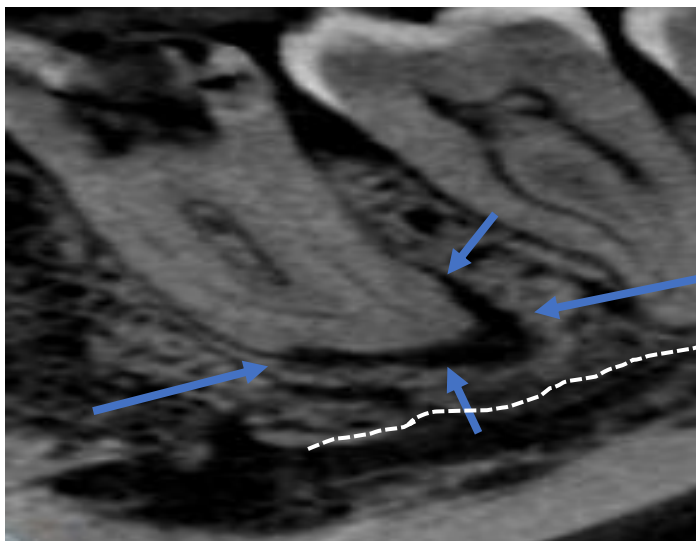


Figura 21: Imagen de CBCT, en la que podemos apreciar zona radiolúcida periapical en el 36I (flechas azules) y en la que hemos marcado el límite superior del NDI (líneas blancas).

1.3.3. Índice Periapical (PAI).

Las pulpas necróticas e infectadas pueden causar gradualmente lesiones inflamatorias en el tejido periapical. Esta inflamación se acompaña de cambios estructurales en el hueso periapical, cambios que aparecen con rasgos característicos en las radiografías periapicales diagnósticas (110).

Si bien en referencia a los diferentes mecanismos para calibrar el grado de lesión periapical, desde los trabajos iniciales de Estrela et al. (111), se ha trabajado activamente en la utilización de índices que permitan estudiar esta patología en los CBCT (112-116). E incluso se ha comparado la efectividad de unas pruebas frente las otras (117); y se ha investigado justo en el campo que nos ocupa (118). El Índice de Periodontitis Apical sigue siendo de utilidad en

la radiografía en dos planos (119), y uno de los más utilizados es el PAI [Periodontal Apical Index] de Ørstavik (110).

Dag Ørstavik en 1986 (110), indicó que existen varios descriptores en las radiografías. para caracterizar los rasgos de la PA, como por ejemplo el ancho del ligamento periodontal, integridad de la lámina dura; e ideó un sistema de puntuación, denominado índice periapical o PAI, evaluado en términos de precisión, fiabilidad, reproducibilidad y capacidad discriminativa. Ofreciendo una herramienta útil para estudios epidemiológicos, trabajos de investigación clínica y estudios retrospectivos sobre los resultados de los tratamientos en endodoncia. El autor ideó un método de registro apical, que tomó como base, los resultados obtenidos anteriormente por Brynolf (120). Consiste en cinco categorías, cada una de las cuales se corresponde con un valor de la escala ordinaria, que varía desde hueso periapical sano (valor 1) hasta periodontitis apical severa (valor 5) (Tabla 8). El propio autor presenta unas referencias que permiten sistematizar las diferentes categorías (Figuras 22). Además, también se creó un “atlas estándar de oro,” consistente en una muestra de 100 radiografías periapicales, utilizadas como referencia para la valoración del estado periapical utilizando el índice periapical (PAI) [al que se puede acceder solicitándolo al propio autor] (Figura 23,24). Mediante el mismo, es posible calibrarse con el fin de realizar una correcta medición.

INDICE PERIAPICAL (PAI)
1. Estructuras periapicales normales
2. Leve cambio en la estructura ósea
3. Cambio en la estructura ósea y alguna pérdida de mineral
4. Periodontitis apical con área radiolúcida bien definida
5. Periodontitis apical severa con signo de exacerbación

Tabla 8: Índice periapical (PAI), de Ørstavik (110).

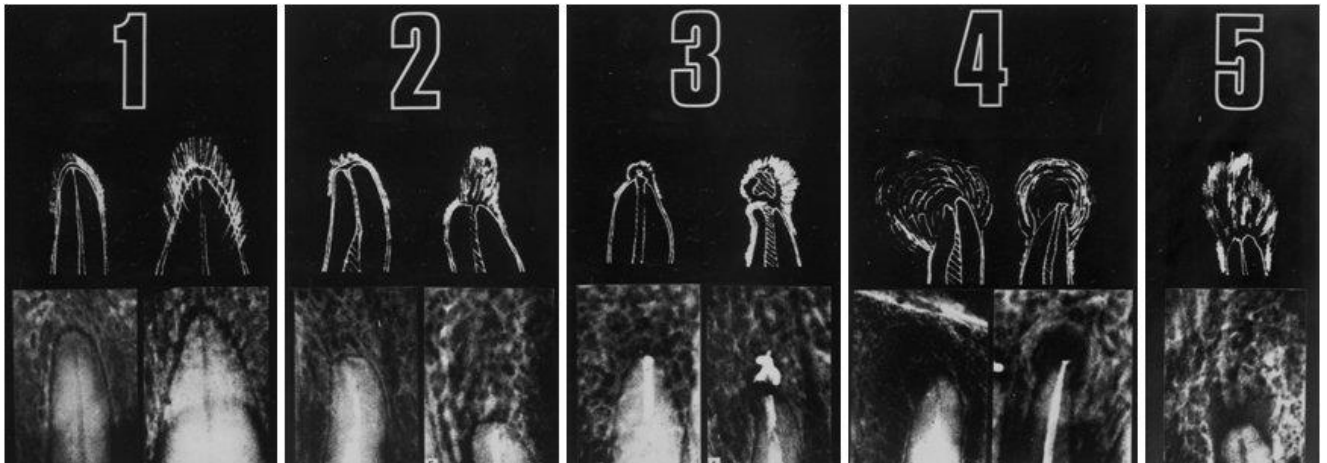


Figura 22: Sistema de evaluación del índice periapical (PAI). Tomado de Ørstavik et al, 1986 (110).

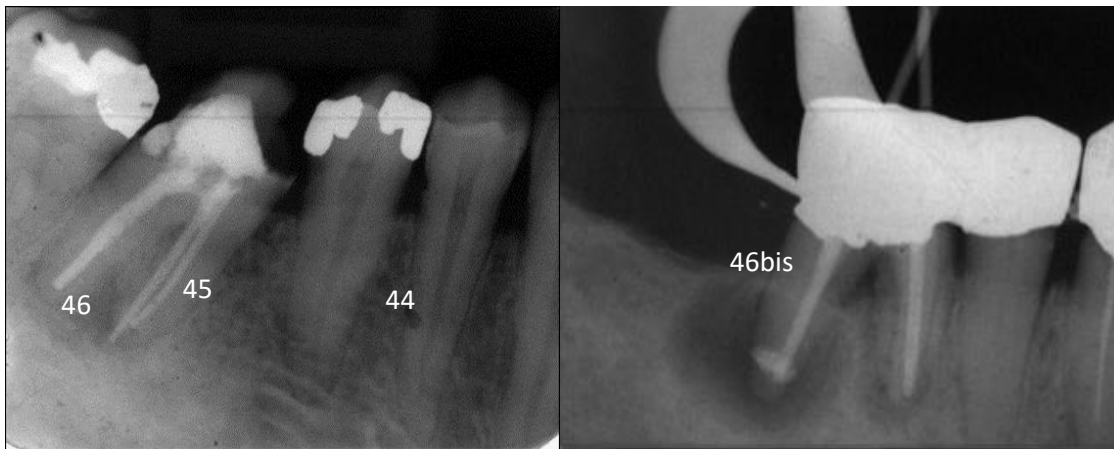


Figura 23: Sistema de evaluación del índice periapical (PAI) según Ørstavik et al, 1986. PAI 1: diente 44: estructuras periapicales normales; PAI 2: diente 45: ligeros cambios en las estructuras óseas; PAI 3: diente 46: cambios en las estructuras óseas y algo de pérdida mineral; PAI 4: diente 46bis (raíz mesial): periodontitis apical con un área radiolúcida bien definida; PAI 5: diente 46bis (raíz distal): periodontitis apical severa con signos de exacerbación.



Figura 24: Treces de esas 100 imágenes [incluye las dos de la Figura nº 15], que permite calibrarse. La calibración se recomienda en base a: *Día 1:* Discusión entre observadores sobre la esencia del PAI. Las radiografías arbitrarias de cualquier fuente se utilizan como iniciadores para las discusiones. *Día 1:* Puntuación del conjunto de puntuación de producción de 100 rayos X 1. Discusión de los resultados en comparación con las "puntuaciones verdaderas". Se hace hincapié en las puntuaciones que se desvían más de 1 unidad de las "puntuaciones verdaderas". *Día 2:* Repetición del día 1 con producción del conjunto de puntuación 2. Discusión de los resultados en comparación con los "puntajes verdaderos". Ingrese los puntajes en la columna para el conjunto de puntajes 2 en la hoja de cálculo de Paistat. *Día 3:* Repetición del día 1 con producción del conjunto de puntuación 3. **NOTA:** Si kappa para la reproducibilidad intra- (conjunto de puntuación 2 frente a conjunto de puntuación 3) e interobservador (conjunto de puntuación 3 frente a puntuaciones 'autorizadas') es superior a 0,61, es correcto. Si kappa para la reproducibilidad intra e interobservador permanece por debajo de 0,61, continúe con la calibración adicional repitiendo el procedimiento anterior no antes de 3 días después de la última calibración. [El valor kappa de 0.61 se elige de manera arbitraria: Landis & Koch 1977: Kappa > .61 "acuerdo sustancial"] (121).

1.3.4. Periodontitis apical y diabetes mellitus.

Son muchos los trabajos que desde hace años correlacionan la periodontitis apical y la diabetes. Desde el trabajo ya clásico que analizaba por PCR la flora asociada con diferencias no significativa (122), hasta el reciente trabajo de De la Torre Luna et al. (47) que encuentra más prevalente la *Candida* en los conductos radiculares de los pacientes diabéticos; pasando por algún estudio como el Sarmiento et al. (123) que compara sin resultados positivos, la expresión de los mediadores de la reabsorción ósea a nivel periapical entre pacientes diabéticos y no diabéticos. Los trabajos de mayor interés, para esta tesis, que correlacionan la prevalencia de la PA entre los pacientes diabéticos y no diabéticos (118, 124-132), y de manera más concreta, comentaremos todo este apartado en base a una actualización (133) y dos recientes revisiones sistemáticas (134,135), la última realizada por la doctoranda y coordinada por nuestro grupo de investigación [adjuntamos el artículo completo en los anexos de este manuscrito].

En el trabajo de revisión al que nos referimos (135), hacemos un breve repaso de la periodontitis apical y la diabetes, aspectos que ya hemos comentado ampliamente en las páginas previas de este manuscrito. En la parte final de la introducción revisamos la relación de la PA con las enfermedades sistémicas o hábitos tóxicos como el tabaquismo, todo él nos permite plantarnos la siguiente hipótesis: ¿existe una asociación entre la diabetes y la prevalencia de periodontitis apical?, y para confirmarla o refutarla nos planteamos el objetivo de hacer una revisión sistemática y metaanálisis para analizar e investigar si existe esta asociación.

La metodología de la investigación la plantemos de la siguiente manera:

i.-Pregunta

Dada la persistencia de discrepancias entre los diferentes estudios, proponemos revisar la literatura existente planteando la siguiente pregunta: ¿Existe alguna asociación entre la diabetes y la prevalencia de periodontitis apical?

ii.-Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica electrónica en las bases de datos Medline / PubMed, Scopus y Cochrane, cubriendo el período 2011-2018, [Gupta et al. (134) incluye en su revisión desde 1960 hasta marzo del 2019, pero como luego veremos no aporta datos nuevos, y hasta la fecha no hay otros trabajos que modifiquen los resultados globales obtenidos por su trabajo o por el nuestro].

Para la búsqueda bibliográfica se realizaron las siguientes palabras clave "*Periodontitis apical*", "*Diabetes mellitus*" combinadas con los operadores booleanos AND /OR. Después de eliminar los duplicados, los posibles títulos y resúmenes se filtraron en base a los siguientes criterios: Los criterios de inclusión fueron artículos no publicados en inglés o español, realizados en animales o humanos, publicados en los últimos 5 años. Los criterios de exclusión fueron artículos publicados en idiomas distintos al inglés. Los criterios utilizados para el diagnóstico de DM2 en las investigaciones incluidas, y en base a lo recomendado por la *American Diabetes Association* (7), podrían ser cualquiera de los siguientes:

- a) Glucosa plasmática en ayunas (GPA) ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l).
- b) Glucosa plasmática a las dos horas ≥ 200 mg / dl (11,1 mmol/l) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).
- c) Glucosa plasmática ocasional ≥ 200 mg / dl (11,1 mmol/l) (obtenida en cualquier momento del día independientemente del tiempo transcurrido desde la última ingesta de alimentos) y síntomas hiperglucémicos clásicos graves (poliuria, polidipsia, polifagia) o crisis hiperglucémicas.

iii.-Extracción y análisis de datos

Para evaluar la calidad metodológica de los artículos, se utilizaron los niveles de evidencia y los grados de recomendación de acuerdo con las guías del Centro Oxford de Medicina basada en la Evidencia (OCEBM) (136). Un solo revisor recopiló inicialmente toda la información,

por esta luego fue contrastada y reevaluada por todos los autores, si había desacuerdos los resolvió el autor correspondiente.

Con el fin de sistematizar los resultados se anotaron los siguientes datos: i) autor y año de publicación, ii) país, iii) diseño del estudio, iv) tamaño de la muestra, v) objetivo, vi) resultados; y vii) nivel de evidencia.

Las estimaciones agrupadas de los estudios se analizaron mediante un metanálisis de modelo binario de efectos aleatorios; y las variables analizadas fueron la prevalencia de PA entre dientes y pacientes con DM. Se presentan “forest plot” para representar gráficamente la razón de riesgo de PA en pacientes con DM y se utilizó $P = 0,05$ como nivel de significancia. La heterogeneidad se evaluó con la prueba χ^2 y la prueba I². En el análisis estadístico se empleó la herramienta Open_Meta [analist].

Como resultados más significativos podemos destacar:

i.- Selección de estudios

La búsqueda arrojó finalmente 10 estudios en animales (137-146), 10 estudios en humanos (125,128-130,147-152) y 1 revisión sistemática (127) (Figura 25).

ii.-Evaluación de calidad

En cuanto a los estudios en animales se refiere (Tabla 9) el análisis de los niveles de evidencia mostró que nueve estudios tenían una recomendación "B" (90%), con un nivel de evidencia 3b, 7 estudios tenían una recomendación "B" con un nivel de evidencia 2b y un estudio con grado de recomendación "A" y nivel de evidencia 1b (10%). De éstos el 100% se realizó en ratones, lo que representa 595 ratones, en cinco estudios la "n" fue mayor de 80, lo que representa 408 ratones. En cuatro estudios, la "n" fue mayor que 40 con un total de 167 ratones y en un solo estudio "n" fue de 20 ratones. Si nos centramos en el nivel de evidencia de los estudios en humanos (Tabla10) los 10 artículos se clasifican en: 6 estudios transversales tipo descriptivo, que representan el 60% de los artículos incluidos; tres estudios prospectivos 30% y 1 estudio retrospectivo 10% (151). En estos estudios, se analizaron 2088 pacientes, en los que el valor "n" fue muy variable: de 1.214 pacientes en uno hasta 46 en el

que menos. En cuanto al nivel de evidencia y grado de recomendación (OCEBM), se encontró una recomendación tipo "B" en todos los estudios y un nivel de evidencia de 2b en 3 de ellos, y 3b en el resto.

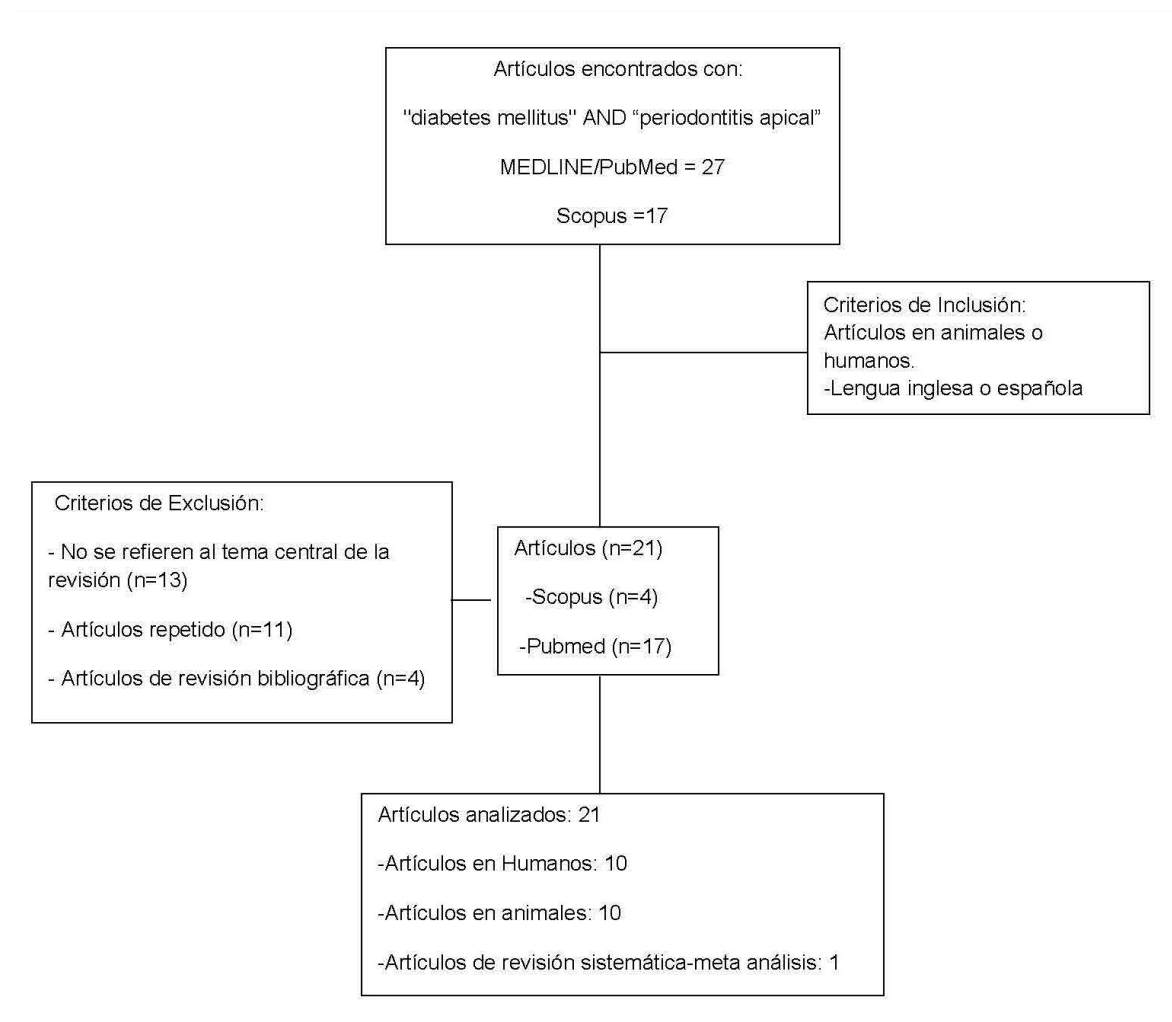


Figura 25: Diagrama de elección adaptado de Pérez Losada et al. (135).

Autor/Año	Nivel de evidencia/ Grado de recomendación.	Muestra y grupos	Relación entre la DM y PA	Conclusiones
Kodama et al, 2011.	2b/B	N=40 Ratas F344 Ratas diabéticas macho: n=10 Ratas no diabéticas hembra: n=10 Ratas machos WBN/Kob Slc: n=10 Ratas hembra WBN/Kob Slc: n=10	Si	La incidencia y la gravedad de la caries, la resorción ósea alveolar y las lesiones periapicales eran mucho más altos en ratas con diabetes crónica (WBN/Kob Slc).
Sano et al, 2011.	3b/B	N=88 Ratones Ratones machos: n=68 (diabético db y no diabéticos db/db Ratones hembra: n=20 (db/db y db)	Si	Las condiciones diabéticas mejoran la caries dental y sugieren que la periodontitis apical surge secundaria de la caries dental en los ratones db/db.
Nakahara et al, 2012.	3b/B	N=47 ratas hembra F344 Grupo intacto: n=17 no tratados Grupo con Alozano: n=30 (1 dosis de 35mg/kg de peso corporal)	Si	El alozano inducido es capaz de producir caries y periodontitis progresiva en ratas.
Wolle et al, 2013.	1b/A	N=20 ratas Wister macho GT: n=15; ratas diabéticas recibieron D-Glucosa 20% en el agua de bebida(10ml/kg) por 9 semanas GC: n=5; ratas recibieron agua filtrada por 9 semanas	No	No se encontró diferencias significativas en los dos grupos. Tempol no mejora el resultado de las lesiones de endodoncia en las ratas diabéticas.
Cintra et al, 2014.	2b/B	N= 80 ratas albinas Wister.G1: n=10 grupo control; G2: n=10 PA; G3: n= 10 EP; G4: n=PA y EP; G5: n=10 DM, G6: n= 10 DM+PA; G7: n=10 DM+EP; G8: n=DM+PA+EP. La DM se les induce con estreptozotocina, PA se induce por explosión oral y la EP por medio de ligadura periodontal	Si	Las infecciones orales afectan a las condiciones de la glucosa en ratas diabéticas y aumentan los niveles de la HbA1c en ratas diabéticas o normoglucemicas.
Cintra et al, 2014	2b/B	N= 80 ratas albinas Wister.G1: n=10 normoglicemico; G2: n=10 PA; G3: n= 10 EP; G4: n=PA y EP; G5: n=10 DM, G6: n= 10 DM+PA; G7: n=10 DM+EP; G8: n=DM+PA+EP.	Si	Las ratas con patología oral (PA+EP) presentaban un aumento significativo de IL-17 en comparación con las ratas que no presentaban patología oral.

		La DM se les induce con estreptozotocina, PA se induce por explosión oral y la EP por medio de ligadura periodontal		
Cintra et al, 2014.	2b/B	N= 80 ratas albinas Wister. G1: n=10 grupo control; G2: n=10 PA; G3: n=10 EP; G4: n=PA y EP; G5: n=10 DM, G6: n= 10 DM+PA; G7: n=10 DM+EP; G8: n=DM+PA+EP. La DM se les induce con estreptozotocina (intravenosa), PA se induce por explosión oral y la EP por medio de ligadura periodontal	Si	La diabetes aceleraba el desarrollo y la progresión de la PA y la EP, causando un incremento en la media celular eritrocitaria, así como en leucocitaria y en el recuento de neutrófilos. Donde ambas infecciones orales aumentaban el número total de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y las concentraciones de glucosa en ratas con DM.
Azuma et al, 2017	2b/B	♀ Ratas Winstar n = 40 (10 cada grupo) Ratas normoglucémicas Ratas normoglucémicas con PA Ratas con diabetes experimental Ratas con diabetes experimental y PA	No	La PA no afectó los niveles de IL-17 en los tejidos hepáticos y renales, independientemente de la presencia o ausencia de diabetes. Hay un aumento de los niveles de IL-17 en la región periapical de ratas diabéticas sin PA (GT) en comparación con las ratas de control (GC), y se produjo un aumento de los niveles de IL-17 en ratas PA con diabetes experimental (GT-PA) observado en comparación con el GC-PA.
Prieto et al, 2017	2b/B	♀ Ratas Winstar n = 40 (10 cada grupo) G1: GC; G2: PA; G3: DM; 4: DM + PA	Si	Microscópicamente en los grupos con PA (PA y DM + PA) se observó un aumento en la intensidad y extensión del infiltrado inflamatorio, las lesiones periapicales en las ratas diabéticas fueron mayores y más agresivas en comparación con las ratas normoglucémicas. LA PA asociada a diabetes redujo los niveles séricos de albúmina y aumentó el antioxidante endógeno ácido úrico.
Ferreira et al, 2017	2b/B	♀ Ratas Winstar n = 80 (10 cada grupo) G1:CG; G2: PA; G3: EP; G4: PAEP; G5: DM; G6: DM+PA; G7: DM+PD, G8: DM+PA+EP	No	La presencia de infecciones orales aumentó las concentraciones de glucosa en sangre en ratas diabéticas. Los grupos DM + EP y DM + PA + EP tuvieron valores medios más altos de recuento de plaquetas con una diferencia estadística en comparación con los grupos CG y PA.

DM: Diabetes mellitus; PA: periodontitis apical; EP: enfermedad periodontal; N: muestra; GT: grupo tratamiento; GC: grupo control.

Tabla 9. Características más destacadas de los estudios clínicos en animales. Adaptado de Pérez Losada et al. (135).

Autor/ Año	Nivel de evidencia / Grado de recomendación / Tipo de Estudio	Muestra y grupos	Relación entre la DM y PA	Conclusiones
López -López et al, 2011	3b/B/ET	N=100 GT: n=50 pacientes con DM2 GC. n= 50 sin DM	Si	La DM2 se asocia significativamente con una mayor prevalencia de PA y de tratamiento de conductos
Ng YL et a, 2011	2b/B/ECP	N= 1617 dientes en 1214 pacientes Grupo 1: tratamiento de conductos 1ª Grupo 2: tratamiento de conductos 2ª	No reporta	La supervivencia de tratamiento de conductos primario o secundario después de 4 años fue del 95% con 13 factores comunes.
Moratta et al, 2012.	3b/B/ET	N= 90 GT: n=30 pacientes con DM2 GC: n=60 sin DM	Si	La PA es más frecuente en los diabéticos que en los no diabéticos.
Ferreira M et al, 2014.	3b/B/ECR	N= 62 Grupo prueba: n= 37 dientes Grupo control: n=25 dientes	No	No encontró diferencia significativa entre los dos grupos para la PA
Mesgarani et al, 2014	3b/B/ET	N=122 Diabeticos de larga duración (>48 meses): n=85 pacientes Diabeticos de corta duración (<48 meses): n=37paciente	Si	La frecuencia de PA es más significativa en los pacientes con DM de larga duración que los de corta duración de la diabetes.
Sánchez et al, 2015.	3b/B/ET	N= 83 GC: n=24 pacientes diabéticos bien controlados (HbA1c <6,5% GT: n=59 pacientes diabéticos con mal o pobre control de HbA1c> 6,5%	Si	La PA se correlaciona significativamente con los niveles de hemoglobina glucosilada en los pacientes con DM y tratamiento de conductos.
Rudranaik et al, 2016	2b/B/PCT	N=80 Grupo 1: n=40, pacientes sin DM Grupo 2: n=40, pacientes con DM2	No	Patients with diabetes were more prone for chronic periapical disease with larger lesions. Healing outcome at one year was unsuccessful in poor controlled patients with diabetes when compared to fair and good controlled patients in group 2.
Segura et al, 2016	1a/A/RS	N= 7 estudios epidemiológicos con: 1593 tratamientos de conductos. GC: n= 1011 pacientes no diabéticos.	Si	La PA se correlaciona significativamente con la diabetes con una mayor prevalencia de lesiones periapicales en los dientes con tratamiento de conductos.

		GT: n=582 diabéticos		
Smadi L, 2017	3b/B/CS	N= 291 Grupo 1: n=145 pacientes; dientes = 3111; 409 dientes con DM+PA Grupo 2: n=146 pacientes; dientes = 3127; 372 dientes sin DM+PA	No	Una mayor prevalencia de PA en pacientes con DM, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.
Arya et al, 2017	2b/B/PCT	N=46 Grupo 1: 21 pacientes con DM/ 12 con DM+PA Grupo 2: 25 pacientes sin DM/ 5 No DM+PA	No	La cicatrización periapical mostró una tasa de éxito significativamente menor al año de seguimiento en el grupo de diabéticos tipo 2 que en el grupo de no diabéticos. Sin embargo, incluso entre los diabéticos tipo 2, el 90% de los casos mostró un estado periapical mejorado. No se encontraron diferencias significativas en la curación entre pacientes bien controlados y mal controlados o aquellos con niveles elevados de HbA1c.
Al-Nazhan et al, 2017	3b/B/CS	N= 926 pacientes 36 pacientes con DM+PA 556 sin DM+PA	No	Este estudio reveló una mayor prevalencia de PA en sujetos diabéticos, aunque la muestra de pacientes diabéticos fue pequeña.

DM: Diabetes mellitus; PA: periodontitis apical; GT: grupo tratamiento; GC: grupo control; HbA1c: hemoglobina glucosilada; GT: grupo tratamiento; GC: grupo control; N: muestra; ET: Estudio transversal; ECP: Ensayo clínico prospectivo; ECR: Ensayo clínico retrospectivo; RS: Revisión sistemática.

Tabla 10. Características más destacadas de los estudios en humanos. Adaptado de Pérez Losada et al. (135).

iii.-Análisis de los datos obtenidos

En los estudios en humanos, se encontró una asociación entre periodontitis apical y diabetes en siete de estos estudios experimentales con un valor "n" de 455 casos positivos (76.47%). En un estudio, con un valor "n" de 20 individuos (4,28%), no informaron significación estadística entre estas dos entidades y en dos estudios no informaron si se estableció una asociación o no. De igual manera, la relación entre diabetes mellitus y periodontitis apical está claramente establecida en cuatro estudios, con un valor de "n" de 395 correspondiente al 22,55% de la población estudiada, 285 pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 que representa el 72,15% de la muestra estudiada en estas cuatro investigaciones. En todos ellos se utilizó el PAI para evaluar la PA, excepto en los estudios de Marotta et al. 2012 (149) y Rudranaik et al. 2016 (151) que utilizó los criterios de Strindberg [referenciados por Tarcin et al. (153)]. Por el contrario, el estudio de Ferreira et al. (144) con una "n" de 62 no se encontró una diferencia significativa entre estas dos entidades (Tabla 10).

También se realizó un metaanálisis para analizar el riesgo relativo de PA y DM. Se incluyeron seis estudios de casos y controles en el metaanálisis (dos que evaluaron la prevalencia de dientes con AP entre pacientes con DM y control y cuatro que evaluaron la prevalencia de pacientes con AP y DM). La Figura 26 muestra los resultados del metaanálisis a partir de los datos extraídos de los estudios de Marotta et al. (149) y Samdi (130) que evalúan la prevalencia de dientes con PA entre pacientes con DM indicando un riesgo relativo de 1,166 y un valor de $P = 0,02$ (IC 95%: 1.018 a 1.336, heterogeneidad $I^2 = 4.06\%$, $P = 0.30$). Por el contrario, la Figura 27 muestra los resultados del metaanálisis a partir de los datos extraídos de los estudios (125,129,147,151) que evalúan la prevalencia de pacientes con PA y DM e indican un riesgo relativo de 1,552 y un valor de $p = 0,807$ (95% IC: 0,046 a 52,701, heterogeneidad $I^2 = 98,23\%$, $P = <0,001$).

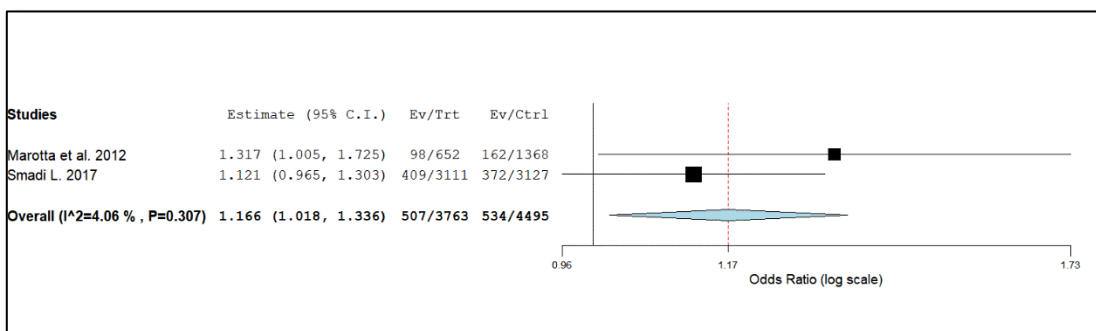


Figura 26. Forest plot para evaluar la prevalencia de dientes con AP entre pacientes con DM y control. Tomado de Pérez Losada et al. (135).

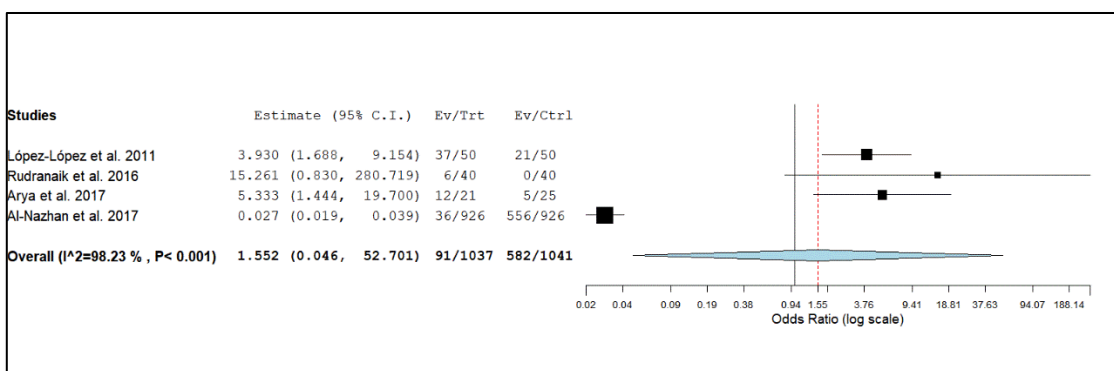


Figura 27. Forest plot para evaluar la prevalencia de pacientes con AP y DM. Tomado de Pérez Losada et al. (135).

No entraremos a analizar los resultados obtenidos, serán comentados en la discusión de este proyecto de tesis, pero sí creemos que merece la pena referir aquí las conclusiones:

“El análisis de los estudios incluidos en esta revisión sugiere que existe una posible asociación positiva entre la periodontitis apical y la diabetes mellitus. Esta asociación

puede deberse a diversos factores como la inflamación crónica, la capacidad reducida de reparación de tejidos y una respuesta inmunitaria alterada que aumenta las posibilidades de infecciones, pero se necesitan más estudios prospectivos para estudiar la asociación entre las dos enfermedades”

Estas conclusiones no difieren de las obtenidas por Gupta A et al. (134), en su estudio. Ellos seleccionan diez estudios en humanos publicados entre 1969 y marzo de 2019. Después de un análisis exhaustivo y exclusión de acuerdo con criterios estrictos, se incluyeron siete estudios transversales, uno longitudinal y dos prospectivos clínicos. La Odd ratio (OR) combinada la calculan comparando 773 sujetos diabéticos y 1133 sujetos de control. Esta OR combinada para los estudios observacionales y los estudios clínicos fue 1,42 y 6,36, respectivamente. Este valor significó una alta prevalencia de lesiones periapicales en los dientes con obturación radicular en sujetos diabéticos. Y, por tanto, a pesar de las limitaciones que reconocen [no hay ensayos clínicos prospectivos limitados sobre este tema. La mayoría de los estudios incluidos son observacionales], concluyen:

“Los datos sugieren una fuerte conexión entre la presencia de radiolucidez periapical en los dientes con obturación radicular entre los diabéticos según lo determinado por el OR combinado”.

No obstante, no quisiéramos acabar este apartado sin tener en cuenta las reflexiones que nos plantea sobre asociación y causalidad en su trabajo Segura Egea et al. (133). En su magnífica revisión nos indica que, una vez encontrada una asociación significativa entre dos variables, es necesario excluir la presencia de sesgo, lo que implicaría que la asociación es artefactual. Valorando si se cumplen los criterios de causalidad definidos por Bradford Hill para el tabaquismo y el cáncer de pulmón en 1966 (154), con el fin de establecer una relación. Si se cumplen se podría concluir que la asociación es causal (Fig. 28, Tabla 11).

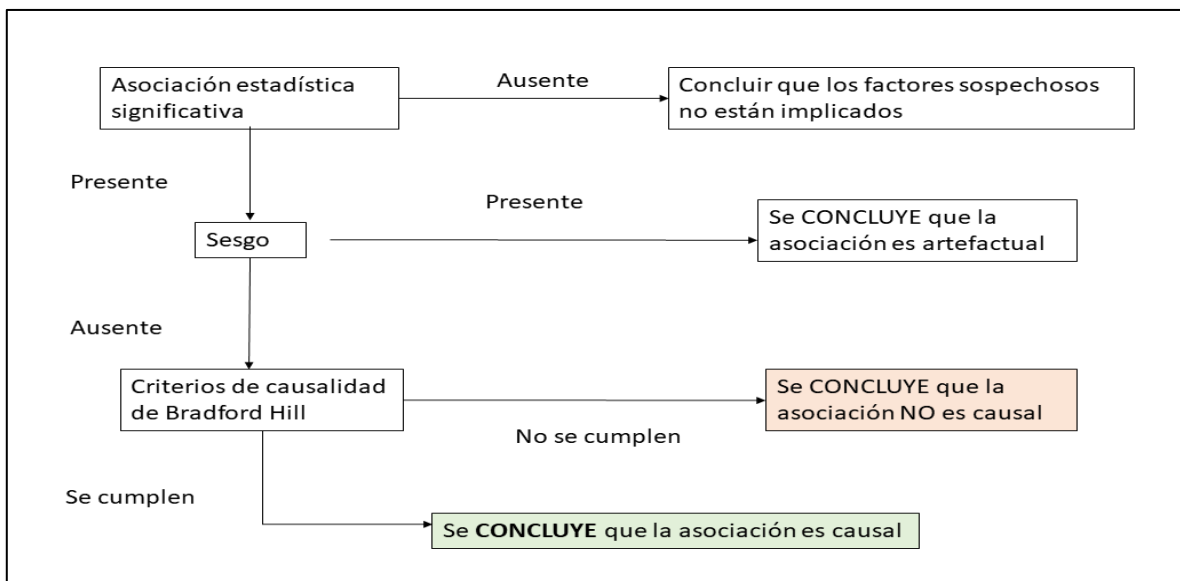


Figura 28. Causa versus asociación. Adaptado de Segura Egea et al. (133).

Criterio	Definición
Fuerza de la asociación	Se refiere al tamaño de la razón o efecto relativa de riesgo / probabilidad encontrada. Una relación pequeña no significa que no haya un efecto causal, aunque cuanto más grande sea la relación, más probable es que sea causal.
Temporalidad	Una de las variables (la causa) debe preceder a la otra variable (el efecto). Si hay un retraso previsto entre la causa y el efecto previsto, entonces el efecto debe producirse después de ese retraso.
Gradiente biológico [Es la relación dosis-respuesta]	Se refiere al cambio en el efecto provocado por la diferente cantidad, intensidad o duración de la causa. Una mayor exposición debe conducir generalmente a una mayor incidencia del efecto. Sin embargo, en algunos casos, la mera presencia del factor puede desencadenar el efecto. En otros casos, se observa una proporción inversa: una mayor exposición conduce a una menor incidencia.
Consistencia (Reproducibilidad)	Diferentes estudios, llevados a cabo por diferentes investigadores, realizados en diferentes poblaciones y en diferentes países, dieron como resultado la misma asociación.
Plausibilidad	La sospecha de causalidad es biológicamente plausible. Pero Hill señaló que el conocimiento del mecanismo está limitado por los conocimientos actuales.
Coherencia	La interpretación de causa-efecto de la asociación no debe entrar en conflicto grave con los hechos generalmente conocidos de la historia natural y la biología de la enfermedad. Sin embargo, Hill señaló que "... la falta de esas pruebas [de laboratorio] no puede anular el efecto epidemiológico en las relaciones".
Experimentar	De vez en cuando es posible apelar a evidencia experimental o semi-experimental.
Analogía	En algunas circunstancias sería justo juzgar por analogía. Se refiere al uso de analogías o similitudes entre la relación observada y cualquier otra relación.
Especificidad	La asociación se limita a sujetos específicos y a sitios y tipos de enfermedades particulares. [La causalidad es probable si hay una población muy específica en un lugar específico y una enfermedad sin ninguna otra explicación probable. Cuanto más específica sea la asociación entre un factor y un efecto, mayor será la probabilidad de una relación causal].
Reversibilidad	Si se elimina la causa, el efecto debe desaparecer también [No todos los autores lo consideran].

Tabla 11: Criterios de causalidad de Badford Hill (1965). Adaptado de Segura Egea et al. (133) Hill (154).

Así, en el tema que nos ocupa, Segura Egea et al. (133) realizan un exhaustivo repaso de cada uno de los criterios de Bradford Hill en lo referente a la asociación diabetes-endodoncia.

La asociación entre la diabetes y la prevalencia de periodontitis apical y tratamiento de conductos [Root canal treatment (RCT)] sólo tiene un vínculo tentativo con la causalidad. Por el contrario, la evidencia científica demuestra un mayor porcentaje de dientes con RCT y periodontitis apical y una menor presencia de diente con el canal relleno [root filled teeth (RFT)] se da en los pacientes diabéticos, en comparación con los sujetos control. Los OR calculados en dos revisiones sistemáticas con metaanálisis [Segura Egea et al. 2016 (127) y Cabanillas Balsera et al. 2019 (155)] refuerzan la asociación entre diabetes y el resultado de RCT.

Sin embargo, aunque la asociación entre el resultado de RCT y la diabetes parece cumplir con la mayoría de los criterios de causalidad de Hill, el diseño de los estudios en los que se basa esta conclusión no descarta la presencia de variables de confusión. En particular, el mayor porcentaje de RFT con periodontitis apical y la menor presencia de dientes RFT en diabéticos, podrían reflejar no solo la tasa de éxito de la RCT y la curación de la PA, sino también la incidencia de caries y enfermedad periodontal en sujetos diabéticos. Desafortunadamente, faltan estudios que relacionen estas variables (diabetes, caries, enfermedad periodontal, PA, RFT y extracciones, incluida la causa principal de extracción).

Estas conclusiones deben trasladarse a la práctica clínica. Los odontólogos deben conocer la relación entre la DM y el resultado de RCT, considerando la diabetes como un factor preoperatorio que podría influir en el resultado del tratamiento de conducto. Así finalmente el grupo concluye que:

“Los resultados de los estudios sobre Medicina Endodóntica no pueden interpretarse sin tener en cuenta los criterios de causalidad. Los valores de OR evaluados por separado, aunque altos y significativos, no indican por sí mismos asociaciones causales. Las dos variables analizadas se asocian por tener factores de riesgo comunes, pero sin que exista una relación causa-efecto entre ellos. El análisis de la relación temporal, el gradiente de dosis-respuesta, la consistencia de la asociación, la

coherencia y plausibilidad biológica de la asociación debe ser analizados y discutidos para poder concluir que la asociación es causal”.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.

2.1. HIPÓTESIS.

Existe una mayor prevalencia de periodontitis apical en los pacientes diabéticos tipo 2 con un mal control metabólico.

Hipótesis nula: El control metabólico de la diabetes mellitus tipo 2 no influye sobre la periodontitis apical.

2.2. OBJETIVOS.

2.2.1. Objetivo General.

Analizar cómo influye el control metabólico de la diabetes mellitus tipo 2 sobre la periodontitis apical.

2.2.2. Objetivos Específicos.

- Valorar la prevalencia de periodontitis apical en la población estudiada.
- Relacionar los datos anteriores en base a la distribución por sexo y el tratamiento antidiabético.
- Relacionar los datos anteriores con el control metabólico de la diabetes.
- Valorar la prevalencia de caries en la población estudiada (valoración clínica).
- Valorar la salud periodontal en la población estudiada (valoración clínica de índices gingival, índice de higiene oral simplificado e índice de Necesidad de Tratamiento Periodontal de la Comunidad (CPTIN)).

MATERIAL Y MÉTODO

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio epidemiológico descriptivo transversal. Se diseña un protocolo específico para el estudio (Anexo 1). Los pacientes se recogen en base a un muestreo aleatorio simple entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que acuden al Hospital Odontológico Universidad de Barcelona (HOUB).

3.2. EMPLAZAMIENTO.

El presente estudio se desarrolló en la Facultad de Odontología, Departamento de Odontoestomatología y en el Hospital Odontológico Universidad de Barcelona. La recogida de datos y la visita de los pacientes se realizan durante el periodo (2015-2018).

A Todos los pacientes incluidos en el estudio se les informó de los objetivos y metodología del mismo, se les proporcionó la información por escrito y confirmaron su voluntad de participar firmando la hoja de Consentimiento informado (Anexo 2).

El estudio ha sido aprobado por el comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona reunido con fecha 31/10/2018. (Anexo 3).

3.3. SUJETOS DE ESTUDIO.

La muestra incluyó pacientes adultos que presentan DM2.

Los pacientes del estudio son atendidos en el HOUB y vienen por sus propios medios o son derivados del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario de Bellvitge (HUB) y/o de centros de asistencia pública (CAP).

3.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos.
- Pacientes que presenten diabetes mellitus tipo 2.
- Analítica reciente con datos referentes a la diabetes (inferior de 3 meses).
- Ortopantomografía reciente (inferior a 1 año) o que acepten realizarse una nueva.
- Pacientes con un mínimo de 8 dientes presentes en boca.
- Pacientes que acepten realizarse una revisión bucal completa.

3.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes que no aceptaran participar en el estudio.
- Pacientes que por sus condiciones médicas no se les pudiera realizar una exploración oral.
- Pacientes sin ortopantomografía o que no acepten hacerse una nueva.
- Pacientes edéntulos totales.

3.6. FUENTES DE INFORMACIÓN.

La fuente de información de este estudio se realiza mediante un protocolo establecido, en el que consta de una completa anamnesis, examen oral y radiológico (OPG) (Anexo 1).

3.7. VARIABLES.

En la Tabla 12 se exponen todas las variables analizadas de manera resumida.

VARIABLES	DATOS REVELANTES	TIPO DE VARIABLES
Datos generales de la muestra		
Datos demográficos generales		
Edad		Numérica
Sexo		Dicotómica
Datos relevantes de la historia clínica		
Hábitos tóxicos alcohol	Si/No	Cualitativas
Hábitos tóxicos tabaco	Si/No	Cualitativa
Enfermedades crónicas y tratamiento habitual	Otras enfermedades excepto diabetes	Cualitativa Numérica
Datos relacionados con la diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)		
Glicemia	gr/ml aportado por el paciente	Numérica
HbA1c	% de HbA1c aportado por el paciente	Numérica
Tiempo de evolución de la diabetes	Años de diabetes	Numérica
Tratamiento para de diabetes *ADO Antidiabéticos orales	1: Insulina, 2: ADO*, 3: Insulina+ADO,4: Dieta.	Cualitativa Numérica
Datos de salud oral y exploración bucodental		
Habito de higiene oral: Cepillado	Si/no	Cuantitativa
Colutorio	Si/No	Cualitativas
Hilo	Si/No	Cualitativas
Índice CAO	En cada paciente se le realizó la exploración oral y radiográfica y se calculó	Numérica
Índice Gingival	Tras la exploración oral se establecieron los criterios del de Loe y Silness (buena, regular, mala)	Cualitativas
Índice de Higiene oral	Después de la exploración oral se establecieron los criterios de higiene oral según Green y Vermillon (encia normal, inflamación leve, inflamación moderada, inflamación severa)	Cualitativas
Necesidades de tratamiento periodontal	Se basa en el índice de necesidades de tratamiento periodontal de la comunidad (CPTIN), según la OMS se establece cinco códigos (0,1,2,3,4)	Cualitativa
Datos dental y periodontal en relación con las OPG	Se realiza un recuento del número de dientes sanos	Numérica
	Índice CAO: Se confirma los datos tomados en la exploración	Numérica
Análisis radiográfico OPG		
Índice Periapical (PAI)	Según criterios de Ørstavik mediante cinco valores (1,2,3,4,5)	Cualitativa
Valoración de la endodoncia	Se realiza el recuento de dientes endodonciados	Numérica
	Se analiza el tratamiento endodóntico según la longitud: bien, corta, larga, muy corta	Cualitativa
	Según la calidad de relleno: bien, regular, mala.	Cualitativa
	Según la restauración coronal: bien regular, mal	Cualitativa
	Estado periodontal: sano, pérdida horizontal, pérdida vertical, ambas.	Cualitativa

Tabla 12: Variables de estudio.

3.7.1. Datos Generales de la muestra.

A cada paciente se le asignó un numero de historia correlativo a partir del número 1.

3.7.1.1. Datos demográficos generales.

Se realizó una anamnesis a los pacientes y se recogieron los siguientes datos demográficos: Nombre y apellido, sexo, edad, teléfono.

3.7.1.1.1. Edad.

Se anotó su fecha de nacimiento y se registro la edad en años.

3.7.1.1.2. Sexo.

Se registró su sexo según: *A-Hombre; B- Mujer.*

3.7.2. Datos relevantes de la historia clínica.

Se recogieron los hábitos tóxicos de cada paciente (alcohol y tabaco), antecedentes medico patológicos y la medicación habitual.

3.7.2.1. Hábitos tóxicos.

3.7.2.1.1. Hábitos tóxicos alcohol: Si/No.

Se preguntó por el consumo de bebidas alcohólicas y se anotó su hábito enólico según su consumo. Se considera su hábito alcohólico SI, (si su consumo es 8-13 grs de alcohol puro) por día: 1 unidad: una caña de cerveza, una copa de licor, una copa de vino o una copa de aperitivo).

3.7.2.1.2. Hábitos tóxicos tabaco: Si/No

Se preguntó por el consumo de tabaco y se considera SI, si el paciente consume actualmente tabaco.

3.7.2.2. Enfermedades crónicas y tratamiento farmacológico habitual.

Se preguntó a los pacientes si padecen alguna enfermedad crónica y si toman algún fármaco de manera habitual y que tipo.

3.7.2.2.1. Enfermedades crónicas:

- 1- Enfermedades Digestivas: Si/No.
- 2- Enfermedades Cardiovasculares: Si/No.
- 3- Enfermedades Respiratorias: Si/No.
- 4- Enfermedades Locomotoras: Si/No.
- 5- Enfermedades Reumáticas: Si/No.
- 6- Enfermedades Genitourinarias: Si/No.
- 7- Enfermedades Ginecológicas: Si/No.
- 8- Enfermedades Infecciosas: Si/No.
- 9- Enfermedades de transmisión sexual (ETS): Si/No.
- 10- Enfermedades Cutaneomucosas: Si/No
- 11- Enfermedades Neuro psiquiátricas: Si/No.
- 12- Alergias: Si/No.
- 13- Tratamientos quirúrgicos: Si/No.
- 14- Neoplasias: Si/No.

15- Otras enfermedades.

3.7.2.2.2. Tratamiento Farmacológico.

- 1- Antihipertensivos.
- 2- Antidiabéticos orales (ADO).
- 3- Diuréticos.
- 4- Hipolipemiantes.
- 5- Antibióticos.
- 6- Analgésicos.
- 7- Insulina.
- 8- Antidepresivos.
- 9- Antiagregante plaquetario.
- 10- Protectores gástricos.
- 11- Ansiolíticos.
- 12- Anti psicológicos.
- 13- Oligoelementos y vitaminas.
- 14- Broncodilatadores.
- 15- Aines.
- 16- Antiepilépticos.
- 17- Digestivos.
- 18- Antihistamínicos.
- 19- Bifosfonatos.
- 20- Vasodilatadores.

21- Otros fármacos.

3.7.3. Datos relacionados con la diabetes Mellitus tipo 2.

Para el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se han seguido los criterios actuales (Hb1Ac y Glicemia) referidos en la introducción. (Tabla 3).

Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L (El ayuno se define como la ingesta calórica durante al menos 8 h.)
Glucemia postprandial \geq a 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
Prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO): \geq a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) a las 2 horas (La prueba debe realizarse según lo descrito por la OMS, utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua) Es sólo una prueba para el diagnóstico y, por tanto, nunca debe realizarse si ya está establecido. Tiene sentido sólo en pacientes que tienen una glucemia normal, pero existe sospecha de diabetes, o bien en individuos que presentan una hiperglucemia basal, aunque inferior al límite diagnóstico.
Hemoglobina glicada (HbA1c) de $\geq 6.5\%$ (48 mmol / mol)

Tabla 3. Criterios bioquímicos para el diagnóstico de diabetes (1,7).

3.7.3.1. Tiempo de evolución de la DM2.

Se preguntó por la fecha de diagnóstico de la diabetes y se anotó los años de evolución.

3.7.3.2. Tratamiento de la diabetes.

Se preguntó qué tipo de tratamiento seguían para el control de su DM.

1- Insulina.

2- ADO.

3- Insulina más ADO.

4- Dieta y ejercicio.

3.7.4. Datos de salud oral y exploración bucodental.

Para valorar los datos de salud oral de los pacientes, se hicieron las siguientes exploraciones y se recogieron en la hoja de protocolo.

3.7.4.1. Hábito de higiene oral.

Se le preguntó a cada paciente por sus hábitos de salud oral: si se cepilla o no los dientes, uso de colutorio, hilo dental y su frecuencia.

A- Cepillado oral.

B- Colutorio.

C- Hilo dental.

3.7.4.2. Dientes Sanos e Índice CAOD.

Se contó el número de dientes sanos en la cavidad oral de cada paciente y se anotan en el protocolo.

El índice CAOD fue adoptado por la OMS para encuesta de salud oral. Mide la historia de un individuo o población (presente o pasada). Se calculó mediante la suma de los dientes cariados (C), ausentes (A) y obturados (O) sobre la totalidad de dientes examinados. Índice CAOD = C+O+A/ Total de dientes examinados.

3.7.4.3. Nivel de Salud gingival.

Para valoró el estado bucodental de cada paciente y se realizó una exploración de la cavidad oral donde se registrarón los diferentes índices.

3.7.4.3.1 *Índice Gingival (IG)* (156).

Mide la gravedad de la respuesta inflamatoria alrededor de todos los dientes presentes en boca ya que determina la cantidad, la severidad, la calidad y la localización. Cada diente fue dividido en 4 unidades gingivales (vestibular, lingual, mesial y distal). Para mejor visualización se seca la encía con chorro de aire. Se anotó la puntuación de 0 a 3 según:

0: Encía normal, no hay cambio de color, no edema, no hemorragia.

1: Inflamación leve, ligero cambio de color, ligero edema, no sangra al sondar.

2: Inflamación moderada, enrojecimiento, edema, lisura. Sangra al sondar y a la presión.

3: Inflamación severa, marcado enrojecimiento, ulceración, tendencia a la hemorragia espontánea.

3.7.4.3.2. *Índice de Higiene oral Simplificado (IHOS)* (157).

Se recogieron los datos para la placa bacteriana, calculo dental y su distribución en la cavidad oral bajo los mismos parámetros.

Se dividió la boca en seis partes (sextantes) y se revisó seis dientes uno por cada sextante, se evaluaron únicamente seis superficies, una de cada diente seleccionado para el IHOS. Selección de los dientes y las superficies en los segmentos posteriores: Se examinó el primer molar permanente (erupcionado completamente) que se encuentre hacia distal del segundo premolar. Se revisó los primeros molares 16, 26, 36 y 46, pero si no estuviesen presentes o se encontraran restaurados con una corona se reemplazaban por el segundo y, en el caso de encontrarse ausentes, por el tercer molar. En los molares superiores se revisaron las superficies vestibulares y en los molares inferiores las superficies linguales. En los segmentos anteriores, se exploró la superficie bucal del incisivo central superior derecho [11] y la superficie bucal del incisivo central inferior izquierdo [31]. Cuando se encontraron ausentes o restaurados con una corona, se reemplazó por el otro incisivo central, el 11 por 21 y 31 por 41.

Se realizó siguiendo la secuencia de los dientes 16, 11, 26, 36, 31 y 46, para valorar detritos o placa bacteriana y cálculo. Si no se encuentra ningún molar (ya sea por ausencia o por

restauración con coronas) se excluyó ese segmento de la revisión. En los segmentos anteriores. Si no se encontró ningún incisivo central (ya sea por ausencia o por restauración con coronas) también se excluyó.

Los criterios clínicos establecidos de evaluación de la placa bacteriana son el índice IHOS (157)

0: No hay placa ni manchas.

1: Residuos blandos que cubran menos de 1/3 de la superficie del diente.

2: Residuos blandos que cubran más de 1/3 y menos de 2/3 de la superficie del diente.

3: Presencia de placa bacteriana cubriendo más de 2/3 de la superficie dental.

En el caso de presentar cálculo dental las variables son:

0: Ausencia de cálculo supragingival.

1: Presencia de cálculo supragingival menos de 1/3 de la superficie examinada.

2: Presencia de cálculo supragingival más de 1/3 pero no 2 más de 2/3 partes de la superficie del diente.

3: Presencia de cálculo supragingival cubriendo más de 2/3 de las 3 superficies examinada.

Para los valores de placa y de cálculo, se realiza el cómputo del IHOS para cada individuo. Para calcular este índice deben registrarse por lo menos dos sextantes. El promedio de placa se obtuvo al sumar los valores encontrados y dividir entre las superficies examinadas. El mismo método se utiliza para obtener el promedio del cálculo dentario. El IHOS es la suma de ambos promedios. El IHOS tiene un valor mínimo de 0 y un valor máximo de 6:

Valoración: 0,0-1,2: Buena higiene oral.

1,3- 3,0: Regular higiene.

3,1- 6,0: Mala higiene.

3.7.4.4. Datos de salud periodontal.

Se realizaron diferentes exploraciones para determinar el estado periodontal de cada paciente.

3.7.4.4.1. Necesidad de Tratamiento Periodontal.

Se determinó realizando el Índice de Necesidad de Tratamiento Periodontal de la Comunidad (CPTIN) (158).

Es un examen periodontal básico, que permite establecer en un breve periodo de tiempo y con un mínimo de instrumental, las necesidades de tratamiento periodontal de los pacientes, para su correcta atención o inmediata derivación (WHO 1982).

El procedimiento se realiza mediante de una sonda periodontal diseñada por la OMS; es una sonda ligera, de punta esférica de 0.5 mm, una banda blanca situada entre 3.5 y 5.5 mm, además anillos situados a 8.5 y 11.5 mm de la punta esférica.

Se realizó a personas mayores de 20 años mediante el siguiente procedimiento:

- a. La boca se dividió en sextantes: 18-14, 13-23, 24-28, 38-34, 33-43 y 44-48.
- b. Un sextante debe tener al menos dos dientes funcionales y no estar indicados para extracción.
- c. El sistema excluyó a los terceros molares, excepto cuando funcionan en lugar de los segundos molares.
- d. Se consideraron diez dientes 17, 16, 11, 26, 27, 37, 36, 31, 46 y 47.
- e. Se revisó el primero y segundo molar por todas las superficies, y se asignó el valor más alto encontrado a todo el sextante.
- f. Si no hay primero y segundo molar en un sextante, se examinaron todos los dientes presentes. En tal caso, no se incluyeron en la clasificación las superficies distales de los terceros molares.
- g. Se revisaron los dientes 11 y 31 para los sextantes anteriores.

Los criterios de evaluación del CPTIN son:

Código 0: tejidos periodontales sanos.

Código 1: sangrado observado hasta 30 segundos después del sondaje. Si no hay bolsa o tártaro, pero el sangrado está presente se registro el código 1 en ese sextante.

Código 2: presencia de tártaro y/o obturaciones defectuosas.

Código 3: bolsa patológica de 3,5 a 5,5 mm. o más, (el área negra de la sonda se encuentra a nivel del margen gingival).

Código 4: bolsa patológica de 5,5 mm o más (el área negra de la sonda no se ve).

Con los criterios se establece las necesidades de tratamiento:

Código 0: Mantener las medidas de prevención.

Código 1: Instrucción de higiene bucal.

Código 2: Instrucción de higiene bucal detartraje, eliminar obturaciones con desajustes.

Código 3 y 4: Instrucción de higiene bucal, detartraje supragingival y subgingival, pulido radicular.

3.7.5. Exploración dental y periodontal de las pacientes con relación a las Ortopantomografía (OPG).

La exploración dental se corrobora con la observación de las radiografías panorámicas.

Todos los dientes fueron evaluados radiográficamente mediante una OPG. Los datos se recogieron en unos formularios que se realizaron específicamente para el presente estudio. Los dientes se registraron siguiendo la nomenclatura de la FDI y se consideraron endodonciados aquellos que habían sido rellenados con material radiopaco en la cámara pulpar y/o en los conductos radiculares. Para cada paciente se anotaron los siguientes datos: (a) número de dientes presentes, (b) número y localización de dientes no endodonciados con lesiones periapicales evidentes, (c) número y localización de los dientes endodonciados, (d) tipo de restauración coronal.

3.7.5.1. Diagnóstico de la patología periapical (Índice PAI).

El estado periapical fue evaluado siguiendo el método descrito previamente por Segura Egea et al. (124) quienes utilizaron el índice PAI (*Periodontal Apical Index*), propuesto por Ørstavik (1986) (110): Antes de la aplicación del PAI, el observador se sometió a un curso de calibración para el PAI utilizando para ello 100 radiografías periapicales suministradas

por el Prof. Dag Ørstavik, conteniendo tanto dientes endodonciados como sin endodonciar. El observador debía asignar a cada diente una puntuación del PAI (1-5) tomando como referencia las radiografías propuestas por el Dr. Ørstavik (Figura 21 y 23).

Tras la asignación de puntuaciones a los dientes, los resultados se compararon con el “gold standard atlas”, del Dr. Ørstavik y se calculó la concordancia con el test Kappa de Cohen, obteniéndose unos valores comprendidos entre 0,79 –0,87.

Una puntuación superior a 2 en el PAI ($PAI \geq 3$) se ha considerado como indicativa de patología periapical Ørstavik. Se tomó el peor puntaje de todas las raíces para representar el puntaje PAI para dientes con múltiples raíces; incluyendo así tanto la periodontitis apical aguda como la periodontitis apical crónica, ya sea granuloma, absceso o quiste apical (101).

3.7.5.2. Calibración de observadores

Tres observadores, del grupo de investigación, con una amplia experiencia clínica en endodoncia evaluaron las radiografías (Albert Estrugo Devesa, AED; José López López, JLL y Flor de Liz Pérez Losada, FPL); Los desacuerdos fueron ponderados por otros dos investigadores [Juan José Segura Egea, JSE y Jennifer Martín González JMG]. Antes de la evaluación, los observadores participaron, tal y como hemos comentado en la introducción, en un curso de calibración para el sistema PAI, que consistió en 100 imágenes radiográficas de dientes, algunas llenas de raíz y otras no, amablemente proporcionadas por el Dr. Ørstavik. Cada diente fue asignado a 1 de los puntajes de PAI mediante el uso de referencias visuales (también proporcionadas por el Dr. Ørstavik) para las 5 categorías dentro de la escala. Después de calificar los dientes, los resultados se compararon con un " gold standard atlas ", y se calculó un Cohen Kappa (0.78 - 0.89).

Se evaluó la reproducibilidad intraobservador para cada examinador. Cada observador calificó las radiografías panorámicas de 20 pacientes (10 de cada grupo, seleccionados al azar). Luego, un mes después de este primer examen, el observador fue recalibrado en el sistema PAI y repitió la puntuación de las radiografías de estos 20 pacientes. La prueba de acuerdo intraobservador sobre las puntuaciones de PAI en los 20 pacientes produjo un Kappa de Cohen que oscilaba entre 0,80 y 0,91.

También se determinó comparando las puntuaciones de PAI sobre las 20 radiografías proporcionadas por cada observador. La prueba de acuerdo produjo un Kappa de Cohen con un rango de 0,78 a 0,94. La variabilidad Kappa de Cohen para interobservadores osciló entre 0,83 y 0,90. El estándar radiográfico de consenso fue la interpretación simultánea por parte de los tres examinadores de la radiografía panorámica de cada paciente.

3.7.5.3. Diagnóstico y evaluación de los tratamientos endodónticos.

Se diagnosticó como diente endodonciado a todo aquel que presentara evidencia radiográfica de material radiopaco en el interior de los conductos radiculares. Todas las endodoncias evaluadas habían sido finalizadas como mínimo 1 año antes del presente estudio, si algún diente presentaba un periodo más corto no se consideró para el estudio. De esta forma se respeta el margen de tiempo considerado adecuado para las evaluaciones postoperatorias de los tratamientos endodónticos.

Se evaluaron los siguientes parámetros:

3.7.5.3.1. Valoración de la endodoncia.

Se realizó el recuento de dientes endodonciados [rellenos y material de obturación].

3.7.5.3.2. Longitud de la obturación. (100)

Se valoró la distancia de la obturación de los conductos con respecto al ápice radiográfico en milímetros.

i) Adecuada:

- Material de obturación a ≤ 3 mm del ápice radiográfico.
- Material de obturación en el ápice radiográfico.

ii) Corta:

- Material de obturación a > 3 mm del ápice radiográfico.
- Material de obturación en cámara pulpar. Conducto sin rellenar.

iii) Larga:

- Material de obturación fuera del ápice radiográfico. Sobre obturación.

3.7.5.3.3. Calidad de la obturación:

Se valoró la presencia de poros en la obturación y la falta de homogeneidad de la misma.

- i) *Adecuada*: Correcta obturación en tercio cervical, medio y apical.
- ii) *Regular*: Incorrecta obturación de alguno de los tercios cervical, medio y/o apical.
- iii) *Mal*: Incorrecta obturación de los tres tercios cervical, medio y apical.

3.7.5.3.4. Restauración coronal:

Se valoró el correcto sellado radiográfico marginal de la obturación coronal o de la corona de recubrimiento total y la ausencia de poros en el interior de la obturación coronal.

- i) *Adecuada*: Correcto sellado radiográfico marginal y ausencia de poros en el interior de la obturación coronal.
- ii) *Regular*: Correcto sellado radiográfico marginal de la restauración, pero presencia de poros en el interior de la obturación coronal.
- iii) *Mal*: Incorrecto sellado radiográfico marginal.

3.7.5.3.5. Estado periodontal de los dientes endodonciados.

En los dientes endodonciados se valoró su salud periodontal utilizando las Ortopantomografías. Se valoró lo siguiente:

- Periodonto sano.
- Perdida horizontal de más de 4 milímetros.
- perdida vertical de más de 4 milímetros.
- Ambas.

3.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Todos los datos fueron recogidos en una tabla de Excel del Paquete Microsoft Office 2010 y analizados con el programa SPSS 17.0 para Windows (SPSS, Chicago, Illinois, 2011).

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas según su frecuencia y porcentaje; y de las cuantitativas según medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables cuantitativas, dependiendo de su distribución de normalidad, estudiada según el test de Kolmogorov-Smirnov ($p > 0,05$), se definieron según la media y la desviación estándar, y en caso contrario según la mediana y rango intercuartílico (RIC).

Se estudiaron las posibles asociaciones de las variables principales dicotómicas con las variables cualitativas según el test de chi-cuadrado. Y se estudiaron sus posibles asociaciones cuantitativas según el test de Student o por defecto el test no paramétrico U de Mann Whitney (si no cumplían criterios de normalidad).

RESULTADOS

4. RESULTADOS.

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO (n:117).

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas según frecuencia y porcentajes y de las cuantitativas según medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables cuantitativas, dependiendo de su distribución de normalidad, se estudian según el test de Kolmogórov-Smirnov ($p < 0,05$), y se definieron según la media y desviación estándar, o en caso contrario según la mediana y rango intercuartílico (RIC).

4.1.1. Datos Generales de la Muestra.

4.1.1.1. Datos Demográficos Generales.

4.1.1.1.1. Edad.

4.1.1.1.2. Sexo.

La muestra estaba constituida por 117 pacientes, con una edad media de 62,5 años y una desviación estándar de 10,31. De ellos 70 (59,8%) eran hombres y 47 (40,2%) eran mujeres (Tabla 13, Figura 29).

SEXO	n (%)
Hombres	70 (59,8%)
Mujeres	47 (40,2%)

Tabla 13: Descripción poblacional por sexo

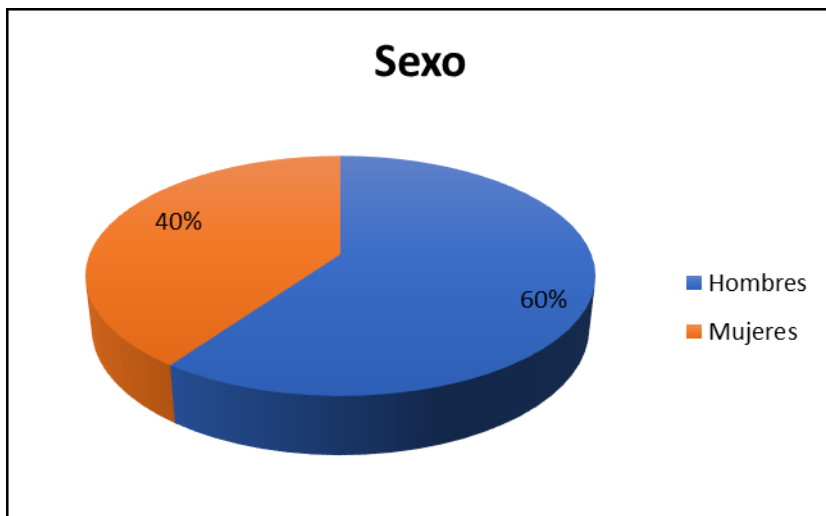


Figura 29: Descripción poblacional por sexo

4.1.1.2. Datos Relevantes de la Historia Clínica.

4.1.1.2.1. Hábitos tóxicos.

4.1.1.2.1.1. Habito toxico alcohol.

4.1.1.2.1.2. Habito toxico tabaco.

Respecto al consumo de tabaco 18 (15,4%) pacientes eran fumadores frente a 99 (84,6%) que no.

En lo referente al consumo alcohol, 19 (16,2%) pacientes eran consumidores habituales mientras que 98 (83,8%) pacientes no consumían alcohol (Tabla 14, Figura 30).

HABITO TOXICO	SI / NO	n (%)
Tabaco	No	99 (84,6%)
	Si	18 (15,4%)
Alcohol	No	98 (83,8%)
	Si	19 (16,2%)
Tabaco + Alcohol		6 (5,12%)

Tabla 14: Frecuencia y porcentaje según el hábito toxico (tabaco y alcohol)

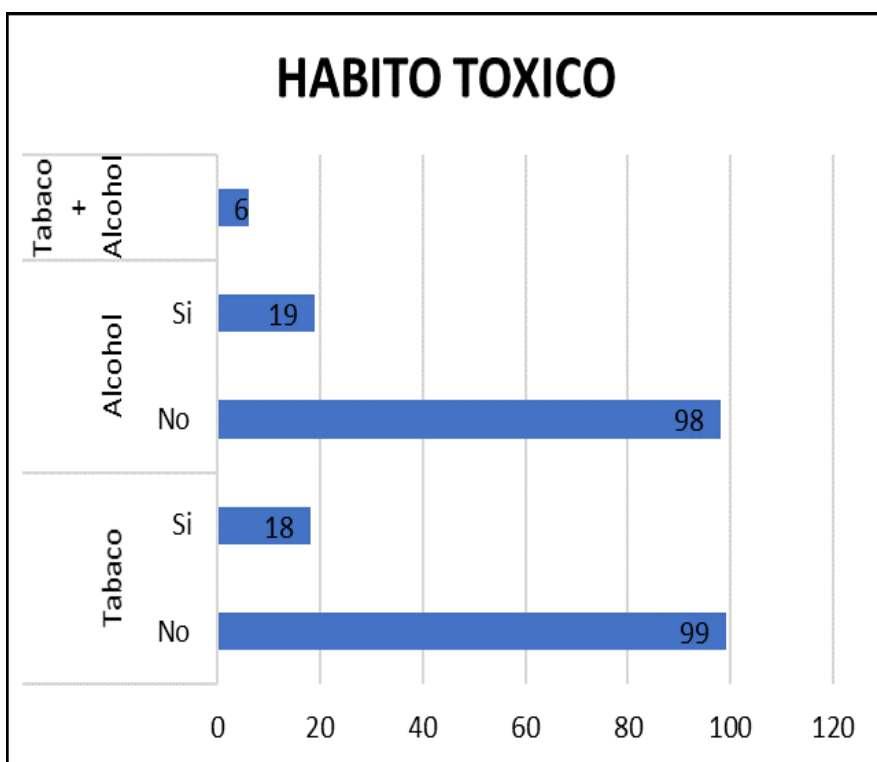


Figura 30: Frecuencia y porcentaje según el hábito toxico (tabaco y alcohol)

4.1.1.2.2. Enfermedades crónicas y tratamiento farmacológico habitual.

4.1.1.2.2.1. Enfermedades Crónicas

En relación con los antecedentes médicos de la muestra, se detectó la elevada frecuencia de patología digestiva (Hernia de hiato, úlceras péptica, cirrosis) con 99 pacientes (84,6%) y le sigue la patología cardiovascular (HTA, Angor, IAM, AVC, Insuficiencia cardiaca) 77 pacientes (65,8%). El resto de antecedentes medico patológicos no fueron tan frecuentes y se representan en la Tabla 15, Figura 31.

ANTECEDENTES MÉDICO-PATOLÓGICO	n (%)
Digestivos	99 (84,6%)
Cardiovasculares/Hipertensión	77 (65,8%)
Locomotores	41 (35,0%)
Neuropsicológicos	31 (26,5%)
Alergias	31 (26,5%)
Reumatológicos	12 (10,3%)
Genitourinario	23 (19,7%)
Ginecológico	2 (1,7%)
Infeciosos	9 (7,7%)
Cutáneo-mucoso	14 (12,0%)
Otras	5 (4,3%)
Neoplasias	13 (11,1%)
Tratamiento quirúrgico	90 (76,9%)

Tabla 15: Porcentajes de los diferentes antecedentes médico-patológicos

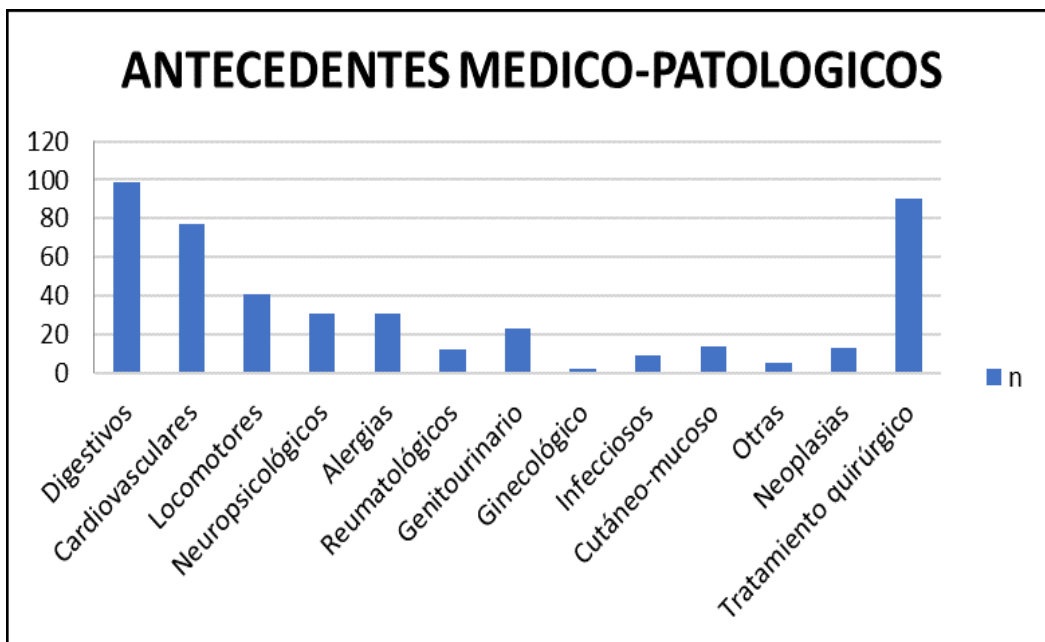


Figura 31: Porcentajes de los diferentes antecedentes médico-patológicos

4.1.1.2.2.2. Tratamiento Farmacológico habitual.

Todos los pacientes tomaban uno o varios medicamentos, siendo los antidiabéticos orales con 98 pacientes (83,8%) los más frecuentes, seguido de los hipolipemiantes con 69 pacientes (59,0%) y los antihipertensivos con 62 pacientes (53,0%). El número y porcentaje de medicamentos tomados por los pacientes se presentan en la Tabla 16, Figura 32.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICOS	n (%)
Antidiabéticos orales	98 (83,8%)
Hipolipemiantes	69 (59,0%)
Antihipertensivos	62 (53,0%)
Insulina	57 (48,7%)
Antiagregantes plaquetarios	42 (35,9%)
Protector gástrico	36 (30,8%)
Ansiolíticos	15 (12,8%)
Analgésicos	12 (10,3%)
Antidepresivos	12 (10,3%)
Diurético	10 (8,5%)
Broncodilatador	6 (5,1%)
Antiepiléptico	4 (3,4%)
Oligoelementos y vitaminas	4 (3,4%)
Antibióticos	2 (1,7%)
Aines	2 (1,8%)
Digestivo	1 (0,9%)
Antihistamínicos	1 (0,9%)
Bifosfonatos	1 (0,9%)
Vasodilatadores	1 (0,9%)
Anti psicóticos	1 (0,9%)
Otros fármacos	10 (8,5%)

Tabla 16: Frecuencia y porcentaje del tratamiento farmacológico

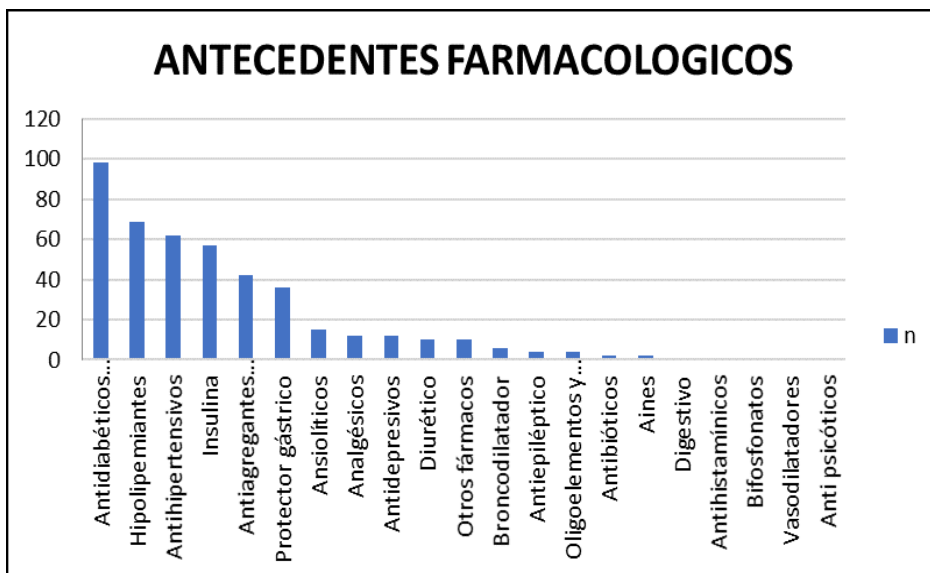


Figura 32: Frecuencia y porcentaje de la medicación

En la Tabla 17, Figura 33 se expone la distribución del número de medicamentos por paciente, donde 4 medicamentos fueron los más frecuentes, que los tomaban 18 pacientes (15,38 %) de la muestra y un solo paciente (0,85%) tomó 13 medicamentos distintos al día.

Nº MEDICAMENTOS	n	%
1	9	7,69
2	14	11,96
3	15	12,82
4	18	15,38
5	13	11,11
6	13	11,11
7	13	11,11
8	7	5,98
9	4	3,41
10	5	4,27
11	2	1,70
12	3	2,56
13	1	0,85
TOTAL	117	100

Tabla 17: Distribución del número de medicamentos.

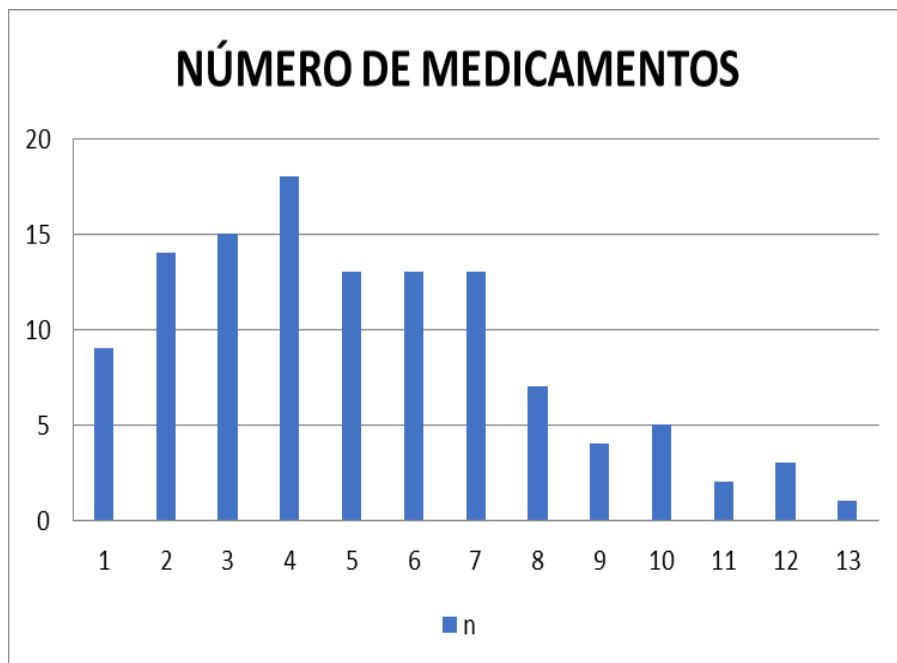


Figura 33: Distribución del número de medicamentos.

4.1.1.3. Datos relacionados con la diabetes Mellitus tipo 2.

De los 117 pacientes de la muestra se observó una hemoglobina glicada (HbA1c) media de 7,69% (DE = 1,157). En relación con la glicemia basal, tenían una mediana de 145,80 (RIC 65). (Tabla 18).

4.1.1.3.1. Tiempo de evolución de la DM2.

En lo referente al tiempo de evolución de la diabetes en la muestra, fue de una mediana de 10 años (RIC 9) (Tabla 18).

	VALORES	MIN-MAX
HbA1c media (DE)	7,69% (1,157)	5-11
Glicemia Mediana (RIC)	145,8 (65)	74-291
Años de evolución Mediana (RIC)	10 (9)	1-42

Tabla 18: Valoración de la diabetes HbA1c, DE: Glicemia y años de evolución, Mediana y RIC.

4.1.1.3.2. Tratamiento de la diabetes.

Respecto al tratamiento de la DM2 que presentó la muestra, hay una elevada prevalencia de pacientes que tomaban antidiabéticos orales, de 52 (44,4%) pacientes; 16 (13,7%) pacientes se administraban insulina como único medicamento; 46 (39,3%) pacientes asociaban a la insulina un ADO y sólo 3 (2,6%) pacientes eran tratados con dieta regulada por el endocrino (Tabla 19, Figura 34).

TRATAMIENTO	n (%)
Insulina	16 (13,7%)
ADO	52 (44,4%)
Bingunidas	22 (18,78%)
Sulfunilunres	14 (11,95%)
Gliclazida	7 (5,97%)
idpp4	5 (4,26%)
isglt2	4 (3,41%)
Insulina + ADO	46 (39,3%)
Dieta	3 (2,6%)

Tabla 19: Tratamiento para la Diabetes. *ADO: Antidiabético oral.

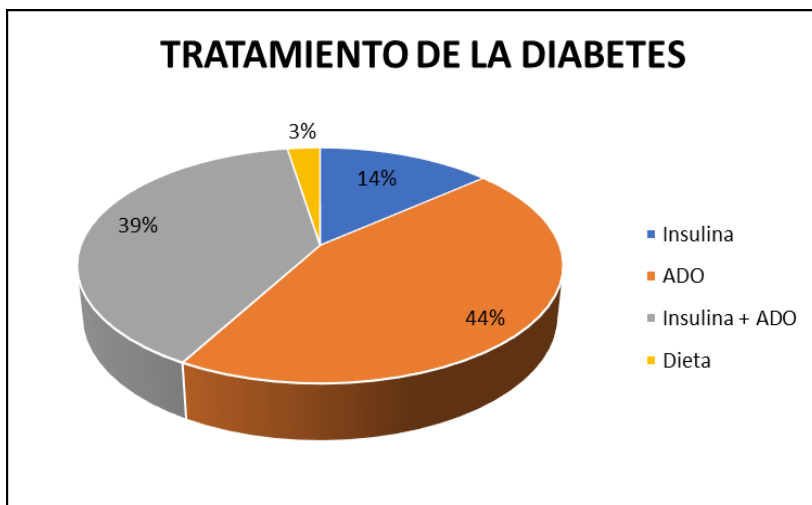


Figura 34: Tratamiento para la Diabetes. *ADO: Antidiabético

4.1.1.4. Datos de Salud oral y Exploración bucodental.

4.1.1.4.1. Hábito de higiene oral.

El número y porcentaje de pacientes, que realizaban un cepillado de sus dientes fue de (91,5%) 107 pacientes, en cambio 10 (8,5%) pacientes no se cepillaban. 48 pacientes (41,0%) además del cepillado, usaban colutorio y 69 (59,0%) no lo usaban. 15 pacientes (12,8%) además del cepillado, usaban hilo en su higiene dental diaria. En cambio 102 (87,2%) no utilizaban el hilo (Tabla 20, Figura 35). Sólo 4 pacientes usaban los tres sistemas de higiene oral.

CUIDADOS DE SALUD ORAL	n (%)	
	SI	NO
Cepillado	107 (91,5%)	10 (8,5%)
Colutorio + cepillado	48 (41,0%)	69 (59,0%)
Hilo + cepillado	15 (12,8%)	102 (87,2%)
Colutorio + hilo + cepillado	4 (3,4%)	113 (96,6%)

Tabla 20: Datos referentes al hábito de higiene oral.

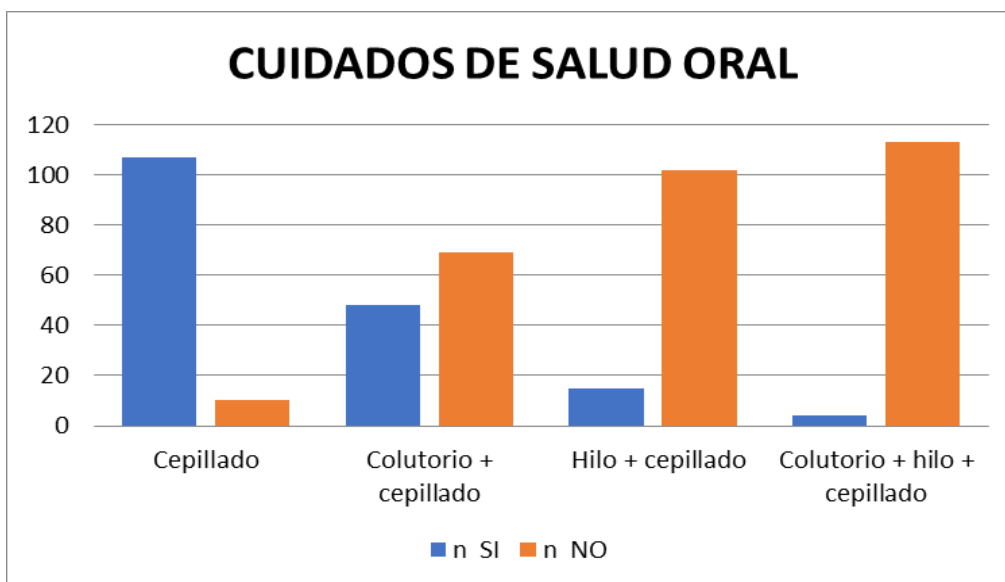


Figura 35: Datos referentes al hábito de higiene oral.

4.1.1.4.2. *Dientes Sanos e Índice CAOD.*

La población estudiada presentó una mediana de 12 dientes sanos (RIC 12). La mediana del (CAOD) fue de 17 (RIC 10). Cariados: mediana 2(4); obturado: mediana 6 (6) y ausente: mediana 9 (7). Los datos desglosados se presentan en la Tabla 21, Figura 36.

CAOD	MEDIANA (RIC)	MIN-MAX
CAOD Total	17 (10)	5-32
Cariado	2 (4)	0-16
Ausente	9 (7)	0-24
Obturado	6 (6)	0-19
Dientes Sanos	12(12)	0-26

Tabla 21: Dientes Sanos y CAOD.

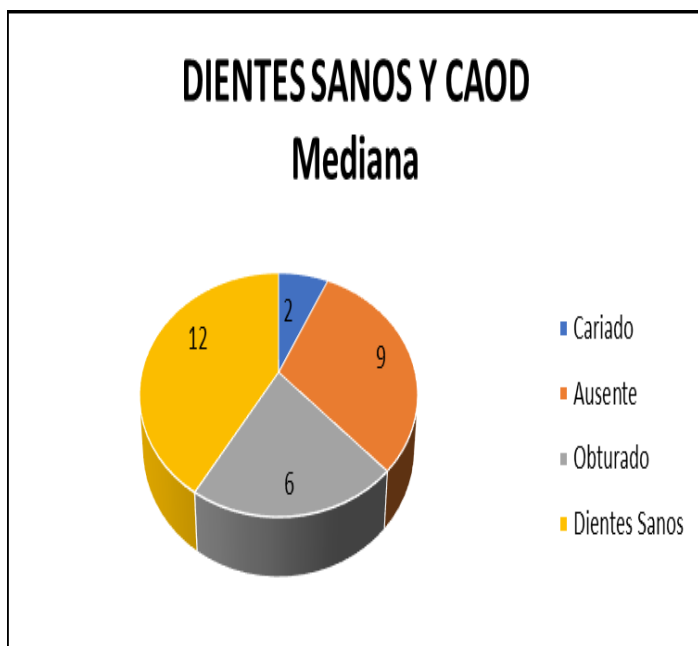
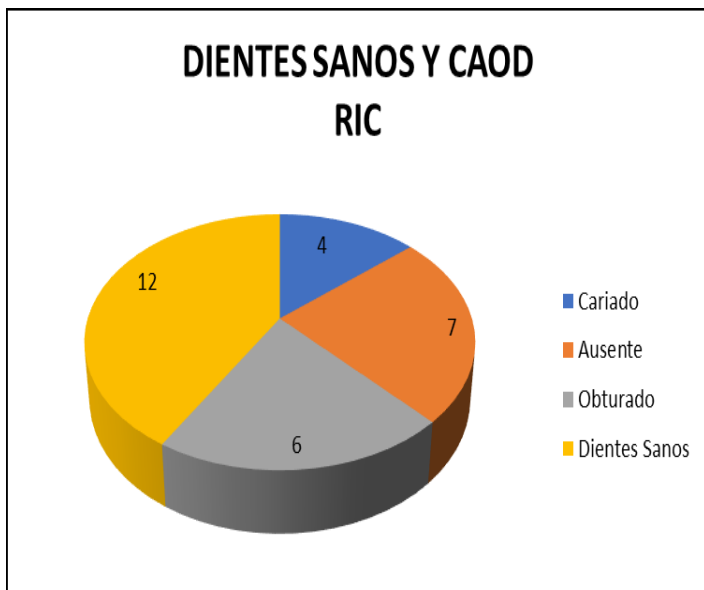


Figura 36: Dientes Sanos y CAOD (RIC- MEDIANA).

4.1.1.4.3. Nivel de Salud gingival

4.1.1.4.3.1 Indicé Gingival (IG).

En base al índice gingival, obtuvieron que 58 (49,6%) pacientes presentaron inflamación moderada de la encía, 33 (28,2%) inflamación leve y 25 (21,4%) inflamación severa de sus encías (Tabla 22, Figura 37).

INDICE GINGIVAL	n (%)
Encía normal	1 (0,9%)
Inflamación leve	33(28,2%)
Inflamación moderada	58 (49,6%)
Inflamación severa	25 (21,4%)

Tabla 22: Índice Gingival.

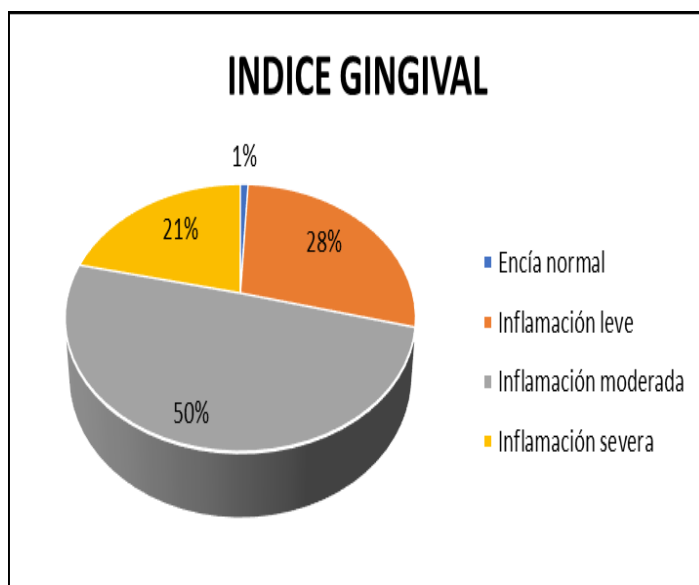


Figura 37: Índice Gingival.

4.1.1.4.3.2. Índice de Higiene oral Simplificado (IHOS).

Según el índice de higiene oral simplificado, se encontró que 44(37,6%) pacientes tenían una higiene buena, 50 (42,7%) regular 23(19,7%) una higiene deficiente. (Tabla 23, Figura 38).

IHOS	n (%)
Buena	44(37,6%)
Regular	50 (42,7%)
Deficiente	23(19,7%)

Tabla 23: Índice de higiene oral simplificado.

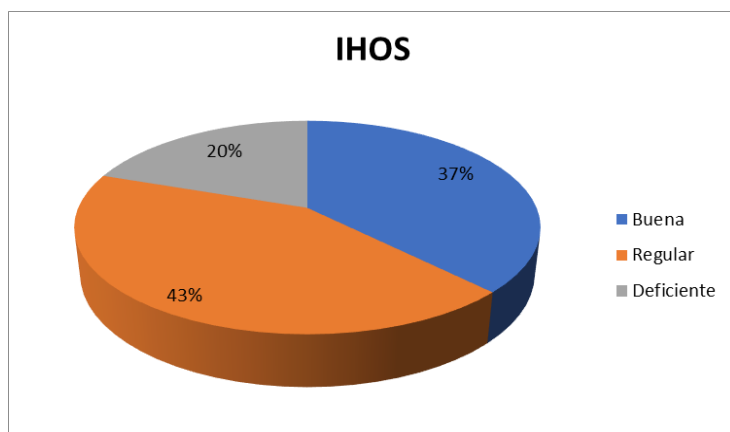


Figura 38: Índice de higiene oral simplificado.

4.1.1.4.4. Datos de salud periodontal

4.1.1.4.4.1. Necesidad de Tratamiento Periodontal.

Según el índice CPTIN: 64 (54,7%) pacientes necesitaban instrucciones de higiene bucal y/o eliminar obturaciones desbordantes, 52 (44,4%) necesitaban instrucciones de higiene bucal, detartraje supragingival y subgingival, pulido radicular y solo 1(0,9%) paciente requirió “únicamente instrucciones de higiene bucal” (Tabla 24, Figura 39).

NECESIDADES DE TRATAMIENTO	n (%)
Código 0: Mantener las medidas de prevención.	0 (0,0%)
Código 1: Instrucción de higiene bucal	1 (0,9%)
Código2: Instrucción de higiene bucal, Detartraje, Eliminar obturaciones desbordantes	64 (54,7%)
Código 3 y 4: Instrucción de higiene bucal, detartraje supragingival y subgingival, pulido radicular	52 (44,4%)

Tabla 24: Porcentajes y frecuencias de la necesidad de tratamiento del índice CPTIN.

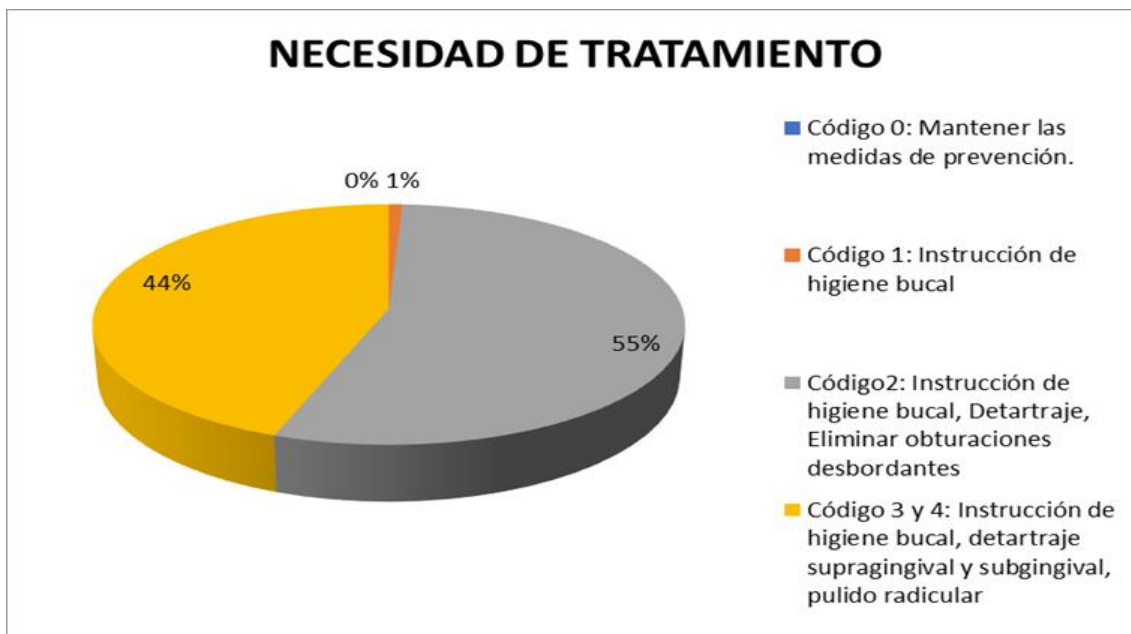


Figura 39: Porcentajes y frecuencias de la necesidad de tratamiento del índice CPTIN.

4.1.1.5. Exploración dental y periodontal de las pacientes con relación a las Ortopantomografía (OPG).

La exploración dental se corrobora con la observación de las radiografías panorámicas

4.1.1.5.1. Diagnóstico de la patología periapical (Índice PAI).

Según se escribe en la metodología, una puntuación superior a igual o superior a 3 en el PAI ($PAI \geq 3$) se ha considerado como indicativa de patología periapical (Ørstavik et al), incluyendo así tanto la periodontitis apical aguda como la periodontitis apical crónica, según se explica en la introducción.

De los 117 pacientes de la muestra, solo n 86 pacientes (73,5%) presentaron $PAI \geq 3$ y n 31 pacientes (26,5%) presentaron $PAI < 3$. (Tabla 25).

Según el número de dientes endodonciados, se encontraron n 105 dientes (84,6%) con PAI <3 y 19 dientes (15,3%) con PAI \geq 3 (Tabla 25).

	<3	\geq 3
	n (%)	n (%)
Número de pacientes	31(26,5%)	86 (73,5%)
Número de dientes Endodonciados	105 (84,6%)	19 (15,3%)

Tabla 25: Porcentaje y frecuencia de pacientes y dientes endodonciados con PAI <3 y PAI \geq 3.

4.1.1.5.2. Diagnóstico y evaluación de los tratamientos endodónticos.

4.1.1.5.2.1. Valoración de la endodoncia.

Del total de la muestra n 117 pacientes, 114 dientes presentaron endodoncia con una media de 0,97 dientes por paciente.

Por número de pacientes con endodoncias.

En la muestra se obtuvieron 65 (55,6%) pacientes con tratamiento de conductos, de los cuales 34 pacientes (29,1%) presentaron al menos un diente endodonciado, 18 (15,4%) pacientes con 2 dientes endodonciados, 8 (6,8%) pacientes con 3 dientes endodonciados; 1 (0,9%) pacientes con 6 dientes endodonciados y 2 (1,7%) con 7 dientes endodonciados. 52 (44,4%) pacientes no tenían ningún tratamiento de conductos realizado (Tabla 26, Figura 40).

		n (%)
PACIENTES CON ENDODONCIA	No	52(44,4%)
	Si	65(55,6%)
NUMERO DE DIENTES ENDODONCIADOS	0	52(44,4%)
	1	34(29,1%)
	2	18(15,4%)
	3	8(6,8%)
	6	1(0,9%)
	7	2(1,7%)

Tabla 26: Frecuencia y porcentajes pacientes y dientes con tratamiento de endodoncia.



Figura 40: Frecuencia y porcentajes pacientes y dientes con tratamiento de endodoncia.

4.1.1.5.2.2. Longitud de la obturación.

En cuanto al análisis de la longitud de relleno 92 (74,2%) tenían bien la longitud, 29 (23,4%) corta, 2 (1,6%) muy corta y 1 (0,8%) larga. (Tabla 27, Figura 41)

4.1.1.5.2.3. Calidad de la obturación

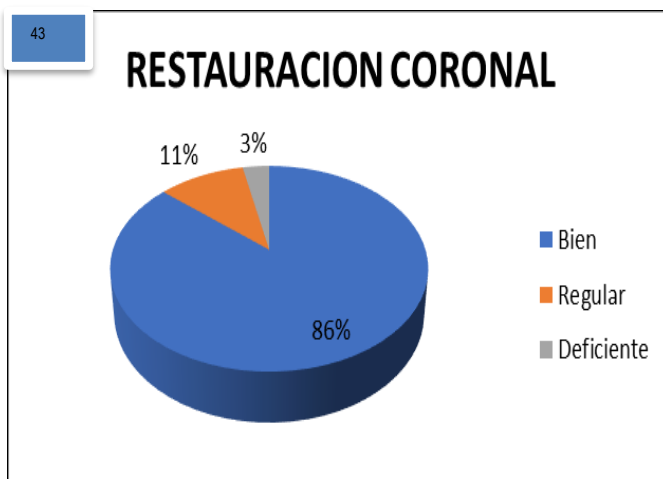
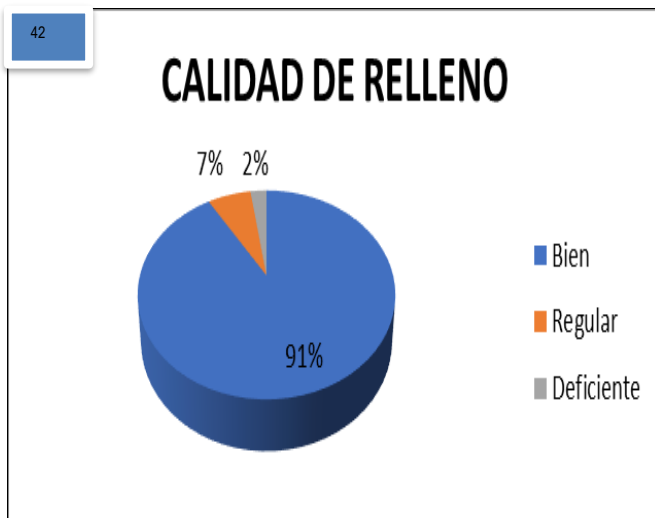
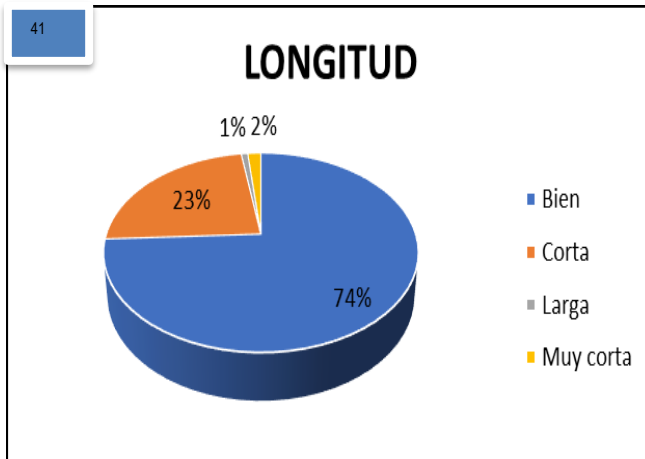
Según la calidad de relleno 113 (91,1%) tenían bien la calidad de relleno seguido de 8 (6,5%) con relleno regular el y por último n 3 pacientes con mala la calidad de relleno. (Tabla 27, Figura 42).

4.1.1.5.2.4. Restauración coronal.

De acuerdo con la restauración coronal, 107 (86,3%) tenían bien la restauración coronal seguido de 13 (10,5%) con una restauración coronal regular y 4 (3,2%) con una deficiente restauración coronal de los dientes endodonciados. (Tabla 27, Figura 43).

EVALUACION DE TRATAMIENTO ENDODONTICO	n (%)
Longitud	
Bien	92(74,2%)
Corta	29(23,4%)
Larga	1(0,8%)
Muy corta	2(1,6%)
Calidad de Relleno	
Bien	113(91,1%)
Regular	8(6,5%)
Deficiente	3(2,4%)
Restauración coronal	
Bien	107(86,3%)
Regular	13(10,5%)
Deficiente	4(3,2%)

Tabla 27: Frecuencia y porcentaje de longitud, calidad de relleno y restauración de dientes endodónticos.



Figuras 41-42-43: Frecuencia y porcentaje de longitud, calidad de relleno y restauración de dientes endodonciados.

4.1.1.5.2.5. Estado periodontal de los dientes endodonciados.

De los 124 dientes endodonciados, 99 (79,8%) dientes tenían un periodonto sano, 21(16,9%) con pérdida horizontal y 2 (1,6%) con pérdida vertical y 2 de ambas (horizontal y vertical) (Tabla 28, Figura 44).

ESTADO PERIODONTAL	n (%)
Sanos	99(79,8%)
Pérdida horizontal	21(16,9%)
Pérdida vertical	2(1,6%)
Ambas	2(1,6%)

Tabla 28: Porcentaje y frecuencia de pérdida periodontal.

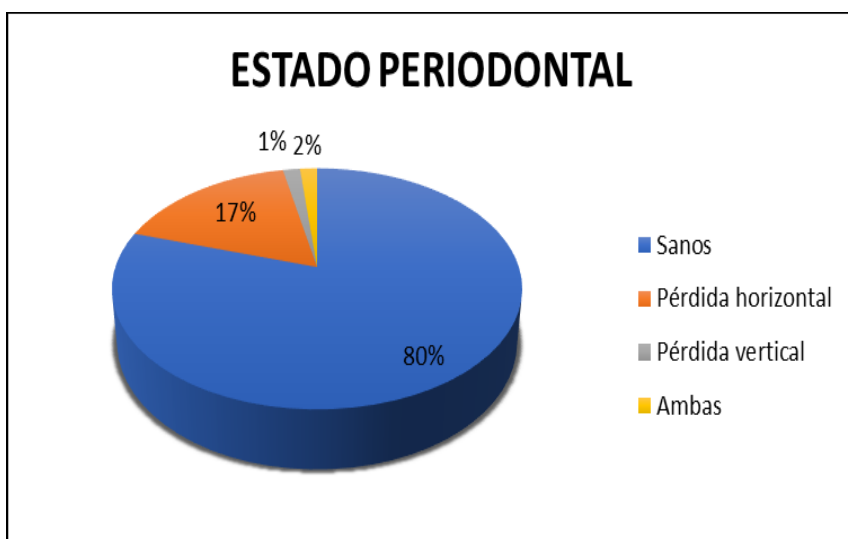


Figura 44: Porcentaje y frecuencia de pérdida periodontal.

4.2 ANÁLISIS BIVARIADO ENTRE PAI <3 Y PAI ≥ 3 CON TODAS LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.

Se ha estudiado la asociación entre el PAI <3 y el PAI ≥ 3 con las variables cualitativas mediante el test de Chi cuadrado y las variables cuantitativas según el test de Student y se expresa como media (DE) o por defecto el test no paramétrico U de Mann Whitney (parámetro no normal).

4.2.1 Datos Generales de la Muestra.

4.2.1.1. Datos Demográficos Generales y PAI.

4.2.1.1.1. Sexo.

Según el sexo se encontraron que los hombres, n 57 (66,3%), tenían mayor prevalencia que las mujeres, n 29 (33,7%), tenían un PAI ≥3 y que las mujeres tenían mayor prevalencia de tener un PAI <3, n 18 (58,1%), con respecto a los hombres, n 13 (41,9%), con una p-valor 0,018 (Tabla 29).

SEXO	PAI				p-valor
	<3(n:31)		≥3(n:86)		
	n	%	n	%	
Mujer	18	58,1%	29	33,7%	0,018
Hombre	13	41,9%	57	66,3%	

Tabla 29: Resultados del análisis bivariado respecto a sexo y PAI.

4.2.1.2. Datos relevantes de la historia clínica

4.2.1.2.1. Hábitos tóxicos

4.2.1.2.1.1. Hábito tóxico alcohol.

4.2.1.2.1.2. Hábito tóxico tabaco.

Para la variable hábitos tóxicos (tabaco y consumo de alcohol) obtuvieron los siguientes resultados: (Tabla 30).

El tabaco en estos pacientes podría decirse que ejerce un efecto protector ya que la presencia de PAI es superior en el grupo de no fumadores, tomándose como dato aislado. Se encontraron que hay mayor prevalencia, n 72 (83,7%), de pacientes que no fumaban con PAI ≥ 3 y n 27 (87,1%) personas sin este hábito con un PAI < 3 y n 4 (12,9%) personas fumadoras con un PAI < 3 y 14 (16,3%) personas que fumaban con PAI ≥ 3 obteniendo (p-valor 0,777). En cuanto al consumo de alcohol, 26 (83,9%) personas que no consumían alcohol con un PAI < 3 y 72 (83,7%) personas con PAI ≥ 3 sin este hábito, en cambio tenemos 5 (16,1%) personas consumidoras de alcohol con PAI < 3 y 14 (16,3%) personas con este hábito con PAI ≥ 3 (p-valor 0,985). No se encontró diferencia significativa con respecto al PAI y el hábito tóxico.

HABITO TOXICO SI/NO		PAI				p-valor
		<3 (n:31)		≥3 (n:86)		
		n	%	n	%	
Tabaco	No	27	87,1%	72	83,7%	0,777
	Si	4	12,9%	14	16,3%	
Alcohol	No	26	83,9%	72	83,7%	0,985
	Si	5	16,1%	14	16,3%	

Tabla 30: Resultados del análisis bivariado entre PAI y hábito tóxico.

4.2.1.2.2. Enfermedades crónicas y tratamiento farmacológico habitual.

4.2.1.2.2.1. Enfermedades crónicas.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto al PAI y los antecedentes médico-patológicos. A continuación, se resumen las patologías más frecuentes y su asociación con PAI (Tabla 31).

ANTECEDENTES MÉDICO-PATOLÓGICOS		<3 (n:31)		≥3 (n:86)		p-valor
		n	%	n	%	
Digestivos	No	4	12,9%	14	16,3%	0,777
	Si	27	87,1%	72	83,7%	
Cardiovasculares	No	11	35,5%	29	33,7%	0,859
	Si	20	64,5%	57	66,3%	
Respiratorios	No	24	77,4%	70	81,4%	0,633
	Si	7	22,6%	16	18,6%	
Locomotores	No	19	61,3%	57	66,3%	0,618
	Si	12	38,7%	29	33,7%	
Reumatológicos	No	29	93,5%	76	88,4%	0,512
	Si	2	6,5%	10	11,6%	
Genitourinarios	No	25	80,6%	69	80,2%	0,960
	Si	6	19,4%	17	19,8%	
Ginecológicos	No	31	100,0%	84	97,7%	1,000
	Si	0	,0%	2	2,3%	
Infecciosos	No	30	96,8%	78	90,7%	0,442
	Si	1	3,2%	8	9,3%	
Neuropsicológicos	No	22	71,0%	64	74,4%	0,709
	Si	9	29,0%	22	25,6%	
Cutáneo-mucosos	No	27	87,1%	76	88,4%	1,000
	Si	4	12,9%	10	11,6%	
Otros	No	29	93,5%	83	96,5%	0,607
	Si	2	6,5%	3	3,5%	

Tabla 31: Resultados del análisis bivariado entre PAI y antecedentes médicos-patológicos

4.2.1.2.2.2. *Tratamiento Farmacológico habitual.*

Se encontró una relación significativa entre PAI en los pacientes que consumen broncodilatadores (p-valor 0,042) y es marginalmente significativa en los que consumen ansiolíticos (p-valor 0,068). En el consumo del resto de medicamentos estudiados, no encontraron resultados significativos (Tabla 32).

MEDICACION		<3		≥3		p-valor
		n	%	n	%	
Hipotensores	No	15	48,4%	40	46,5%	0,858
	Si	16	51,6%	46	53,5%	
ADO	No	4	12,9%	15	17,4%	0,557
	Si	27	87,1%	71	82,6%	
Diurético	No	26	83,9%	81	94,2%	0,127
	Si	5	16,1%	5	5,8%	
Hipolipemiantes	No	15	48,4%	33	38,4%	0,331
	Si	16	51,6%	53	61,6%	
Antibióticos	No	30	96,8%	85	98,8%	0,461
	Si	1	3,2%	1	1,2%	
Analgésicos	No	26	83,9%	79	91,9%	0,298
	Si	5	16,1%	7	8,1%	
Insulina	No	17	54,8%	43	50,0%	0,644
	Si	14	45,2%	43	50,0%	
Antidepresivos	No	26	83,9%	79	91,9%	0,298
	Si	5	16,1%	7	8,1%	
Antiagregante plaquetario	No	21	67,7%	62	72,1%	0,647
	Si	10	32,3%	24	27,9%	
Protector gástrico	No	20	64,5%	61	70,9%	0,507
	Si	11	35,5%	25	29,1%	
Ansiolíticos	No	24	77,4%	78	90,7%	0,068
	Si	7	22,6%	8	9,3%	
Antipsicóticos	No	30	96,8%	86	100 %	0,265
	Si	1	3,2%	0	0%	
Oligoelementos	No	30	96,8%	83	96,5%	1,000
	Si	1	3,2%	3	3,5%	
Broncodilatadores	No	27	87,1%	84	97,7%	0,042
	Si	4	12,9%	2	2,3%	

Aines	No	31	100%	85	98,8%	1,000
	Si	0	0%	1	1,2%	
Antiepilépticos	No	29	93,5%	84	97,7%	0,286
	Si	2	6,5%	2	2,3%	
Digestivo	No	30	96,8%	86	100%	0,265
	Si	1	3,2%	0	0%	
Antihistamínico	No	31	100%	85	98,8%	1,000
	Si	0	0%	1	1,2%	
Bifosfonatos	No	31	100%	85	98,8%	1,000
	Si	0	0%	1	1,2%	
Vasodilatador	No	31	100,0%	85	98,8%	1,000
	Si	0	0%	1	1,2%	
Otros fármacos	No	27	87,1%	80	93,0%	0,453
	Si	4	12,9%	6	7,0%	

Tabla 32: Resultados del análisis bivariado entre PAI y el tratamiento farmacológico

4.2.1.3. Datos relacionados con la diabetes Mellitus tipo 2.

Se observó una relación marginalmente significativa entre el PAI con la HbA1c, (p-valor 0,064), pero sí se encontró relación estadísticamente significativa con la glicemia, (p valor 0,042), si aumenta la glicemia aumenta el PAI (Tabla 33).

	<3 (n:31)		≥3(n:86)		p-valor
	Media	DE	Media	DE	
HbA1c	7,74	1,16	7,67	1,16	0,064
Glicemia	142,19	35,70	161,71	45,39	0,042

Tabla 33: Media, DE y p- valor con respecto a la glicemia y HbA1c.

No se encontraron relación significativa entre el tipo de tratamiento que el paciente realiza para el control de la diabetes y el valor PAI, (p-valor 0,529) (Tabla 34).

TRATAMIENTO DE LA DM	<3 (n:31)		≥3(n:86)		p-valor
	N	%	n	%	
Insulina	1	7,7%	7	17,9	0,529
ADO	5	38,5%	17	43,6	
Insulina + ADO	7	53,8%	15	38,5	
Dieta	0	0,0%	0	0,0	

Tabla 34: Frecuencias, porcentajes, p-valor del tipo de tratamiento de DM en relaciónal valor de PAI <3 y ≥3.

4.2.1.4. Datos de salud oral, exploración bucodental y datos de salud periodontal respecto al PAI.

Al realizar el análisis bivariado no se encontró diferencia significativa entre la frecuencia de cepillado y colutorio con respecto al PAI. En cambio, sí se encontro relación estadísticamente significativa entre los dientes sanos y el PAI (p-valor < 0,001) y también se encontro relación estadísticamente significativa entre el CAOD versus PAI <3 y ≥3 (p-valor < 0,001) (Tabla 35 y 36).

HABITOS DE HIGIENE ORAL	<3 (n:31)		≥3(n:86)		p-valor
	Media	DE	Media	DE	
FRECUENCIA DE CEPILLADO	1,52	0,93	1,60	0,80	0,635
FRECUENCIA DE COLUTORIO	0,90	1,11	0,55	0,78	0,171

Tabla 35: Media, DE, p-valor del PAI<3 y ≥3 respecto a la frecuencia de cepillado y colutorio.

	<3 (n:31)		≥3(n:86)		p-valor
	Media	DE	Media	DE	
CAOD	21,52	6,34	15,94	6,06	<0,001
DIENTES SANOS	8,03	6,57	14,06	6,61	<0,001

Tabla 36: Media, DE, p-valor del PAI<3 y ≥3 respecto al CAOD y dientes sanos.

No se encuentre evidencia significativa en el análisis bivariado del PAI respecto al uso o no del cepillado, colutorio, hilo. (Tabla 37).

HABITOS DE HIGIENE ORAL		<3(n:31)		≥3 (n:86)		p-valor
		n	%	n	%	
CEPILLADO	No	5	16,1%	5	5,8%	0,127
	Si	26	83,9%	81	94,2%	
COLUTORIO	No	17	54,8%	52	60,5%	0,585
	Si	14	45,2%	34	39,5%	
HILO	No	29	93,5%	73	84,9%	0,348
	Si	2	6,5%	13	15,1%	

Tabla 37: Frecuencia, porcentaje y p-valor al uso o no de cepillado, colutorio, hilo.

De igual manera tampoco se encontro relación estadísticamente significativa en el índice de higiene oral, índice gingival y CPTIN con respecto al PAI (Tabla 38).

		<3 (n:31)		≥3(n:86)		p-valor
		Media	DE	Media	DE	
IHOS	Buena	12	38,7 %	32	37,2%	0,741
	Regular	13	41,9 %	37	43,0%	
	Mala	6	19,4 %	17	19,8%	
IG	Encía normal	0	0%	1	1,2%	0,541
	Inflamación leve	6	19,4 %	27	31,4%	
	Inflamación moderada	17	54,8 %	41	47,7%	
	Inflamación severa	8	25,8 %	17	19,8%	
CPTIN	Normal	0	0%	0	0%	0,856
	<3	0	0%	1	1,2%	
	3-6	15	48,4 %	49	57,0%	
	>6	11	35,5 %	35	40,7%	
	No valorable	5	16,1 %	1	1,2%	

Tabla 38: Frecuencias, porcentajes y p- valor de los índices según la media y DE versus PAI <3 y PAI ≥3.

4.2.1.4.1. Diagnóstico y evaluación del tratamiento endodónticos en relación con el PAI

En cuanto a las Endodoncias realizadas o no realizadas: Según endodoncia realizada SI/NO para el análisis bivariado con relación al valor PAI, con todas las variables analizadas. Se Encontró diferencia estadísticamente significativa únicamente para el CAOD (p-valor <0,001) y dientes sanos (p-valor <0,001), en los dientes endodonciados (Tabla 39 y 40).

ENDODONCIA		<3 (n:31)		≥3 (n:86)		p- valor	
		Media	DE	Media	DE		
NO	CAOD	19,92	8,44	15,77	6,53	0,163	
	HbA1c	7,32	1,20	7,72	1,14	0,280	
	Glicemia	149,65	46,34	164,78	42,16	0,280	
	Frecuencia cepillada	1,38	0,87	1,59	0,91	0,480	
	Dientes sanos	11,08	8,65	14,95	7,00	0,110	
	Frecuencia colutorio	1,08	1,26	0,67	0,96	0,222	
	IHOS	Buena	4	30,8%	14	35,9%	0,908
		Regular	4	30,8%	13	33,3%	
		Mala	5	38,5%	12	30,8%	
	IG	Normal	0	0%	0	0%	0,254
		I. leve	1	7,7%	10	25,6%	
		I. moderada	7	53,8%	21	53,8%	
		I. severa	5	38,5%	8	20,5%	
	CPTIN	Normal	0	0%	0	0%	0,773
		<3	0	0%	1	2,6%	
		3-6	4	44,4%	20	52,6%	
>6		5	55,6%	17	44,7%		

Tabla 39: Media, DE y p-valor en el PAI<3 y PAI ≥3 versus endodoncia no realizada en todas las variables del estudio. I: Inflamación.

ENDODONCIA		<3 (n:31)		≥3 (n:86)		p- valor	
		MEDIA	DE	MEDIA	DE		
SI	CAOD	22,67	4,17	16,09	5,71	<0,001	
	HbA1c	8,04	1,05	7,63	1,20	0,213	
	Glicemia	136,81	25,69	159,12	48,28	0,119	
	Frecuencia cepillada	1,61	0,98	1,62	0,71	0,956	
	Dientes sanos	5,83	3,35	13,32	6,24	<0,001	
	Frecuencia colutorio	0,78	1,00	0,45	0,58	0,337	
	IHOS	Buena	8	44,4%	18	38,3%	
		Regular	9	50,0%	24	51,1%	
		Mala	1	5,6%	5	10,6%	
	IG	Normal	0	0%	1	2,1%	0,679
		I. leve	5	27,8%	17	36,2%	
		I. moderada	10	55,6%	20	42,6%	
		I. severa	3	16,7%	9	19,1%	
	CPTIN	Normal	0	0%	0	0%	0,826
		<3	0	0%	0	0%	
		3-6	11	64,7%	29	61,7%	
		>6	6	35,3%	18	38,3%	

Tabla 40: Media, DE y p-valor en el PAI<3 y PAI ≥3 versus endodoncia realizada en todas las variables del estudio. I: Inflamación.

4.2.1.4.2. Relación de las endodoncias en relación con el PAI y todas las variables del estudio

No presentaron relación significativa con las variables estudiadas a excepción del sexo y la presencia de endodoncia versus el PAI (Tabla 41 y 42).

SIN ENDODONCIAS		<3		≥3		p- valor
		n	%	n	%	
SEXO	Mujer	6	46,2%	11	28,2%	0,309
	Hombre	7	53,8%	28	71,8%	
ALERGIAS	No	9	69,2%	29	74,4%	0,729
	Si	4	30,8%	10	25,6%	
FUMAR	No	10	76,9%	35	89,7%	0,347
	Si	3	23,1%	4	10,3%	
ALCOHOL	No	12	92,3%	33	84,6%	0,664
	Si	1	7,7%	6	15,4%	
NEOPLASIA	No	12	92,3%	33	84,6%	0,664
	Si	1	7,7%	6	15,4%	
TTO QX	No	2	15,4%	12	30,8%	0,472
	Si	11	84,6%	27	69,2%	
CEPILLADO	No	3	23,1%	4	10,3%	0,347
	Si	10	76,9%	35	89,7%	
COLUTORIO	No	6	46,2%	24	61,5%	0,331
	Si	7	53,8%	15	38,5%	
HILO	No	12	92,3%	34	87,2%	1,000
	Si	1	7,7%	5	12,8%	

Tabla 41: Frecuencias, porcentaje y p-valor de las endodoncias no realizadas en relación con PAI <3 y ≥3 versus todas las variables.

CON ENDODONCIA		<3		≥3		p- valor
		n	%	n	%	
SEXO	Mujer	12	66,7%	18	38,3%	0,040
	Hombre	6	33,3%	29	61,7%	
ALERGIAS	No	13	72,2%	35	74,5%	1,000
	Si	5	27,8%	12	25,5%	
FUMAR	No	17	94,4%	37	78,7%	0,265
	Si	1	5,6%	10	21,3%	
ALCOHOL	No	14	77,8%	39	83,0%	0,724
	Si	4	22,2%	8	17,0%	
NEOPLASIA	No	16	88,9%	43	91,5%	0,666
	Si	2	11,1%	4	8,5%	
TTO QX	No	3	16,7%	10	21,3%	1,000
	Si	15	83,3%	37	78,7%	
CEPILLADO	No	2	11,1%	1	2,1%	0,183
	Si	16	88,9%	46	97,9%	
COLUTORIO	No	11	61,1%	28	59,6%	0,910
	Si	7	38,9%	19	40,4%	
HILO	No	17	94,4%	39	83,0%	0,425
	Si	1	5,6%	8	17,0%	

Tabla 42: Frecuencias, porcentaje y p-valor de las endodoncias realizadas en relación con PAI <3 y ≥3 versus todas las variables.

4.2.1.4.3. Realización de endodoncia o no según los antecedentes médico-patológicos y medicación con el PAI

No se observó relación estadísticamente significativa en la población diabética en la realización de endodoncia o no según los antecedentes médico-patológicos con el PAI (Tabla 43 y 44).

ENDODONCIA NO REALIZADA		<3		≥3		p-valor
		n	%	n	%	
Digestivos	No	1	7,7%	7	17,9%	0,662
	Si	12	92,3%	32	82,1%	
Cardiovasculares	No	5	38,5%	16	41,0%	0,870
	Si	8	61,5%	23	59,0%	
Respiratorios	No	10	76,9%	31	79,5%	1,000
	Si	3	23,1%	8	20,5%	
Locomotores	No	10	76,9%	27	69,2%	0,733
	Si	3	23,1%	12	30,8%	
Reumatológicos	No	12	92,3%	36	92,3%	1,000
	Si	1	7,7%	3	7,7%	
Genitourinarios	No	10	76,9%	32	82,1%	0,697
	Si	3	23,1%	7	17,9%	
Ginecológicos	No	13	100,0%	37	94,9%	1,000
	Si	0	0%	2	5,1%	
Infecciosos	No	13	100,0%	34	87,2%	0,314
	Si	0	,0%	5	12,8%	
Neuropsicológicos	No	10	76,9%	30	76,9%	1,000
	Si	3	23,1%	9	23,1%	
Cutáneo-mucosos	No	11	84,6%	35	89,7%	0,632
	Si	2	15,4%	4	10,3%	

Tabla 43: Frecuencia, porcentaje y p-valor de los antecedentes médico-patológicos según endodoncia no realizada versus PAI <3 y ≥3.

ENDODONCIA SI REALIZADA		<3		≥3		p-valor
		n	%	n	%	
Digestivos	No	3	16,7%	7	14,9%	1,000
	Si	15	83,3%	40	85,1%	
Cardiovasculares	No	6	33,3%	13	27,7%	0,653
	Si	12	66,7%	34	72,3%	
Respiratorios	No	14	77,8%	39	83,0%	0,724
	Si	4	22,2%	8	17,0%	
Locomotores	No	9	50,0%	30	63,8%	0,308
	Si	9	50,0%	17	36,2%	
Reumatológicos	No	17	94,4%	40	85,1%	0,427
	Si	1	5,6%	7	14,9%	
Genitourinarios	No	15	83,3%	37	78,7%	1,000
	Si	3	16,7%	10	21,3%	
Infecciosos	No	17	94,4%	44	93,6%	1,000
	Si	1	5,6%	3	6,4%	
Neuropsicológicos	No	12	66,7%	34	72,3%	0,653
	Si	6	33,3%	13	27,7%	
Cutáneo-mucosos	No	16	88,9%	41	87,2%	1,000
	Si	2	11,1%	6	12,8%	
Otros	No	16	88,9%	44	93,6%	0,611
	Si	2	11,1%	3	6,4%	

Tabla 44: Frecuencia, porcentaje y p-valor de los antecedentes médico-patológicos según endodoncia realizada versus PAI <3 y ≥3.

Se encontró una relación estadísticamente significativa en la muestra con endodoncia no realizada con respecto a la administración de diuréticos (**p-valor 0,044**) y marginalmente significativa con endodoncia realizada y ansiolíticos versus PAI (**p-valor 0,077**) (Tablas 45 y 46).

ENDODONCIA NO REALIZADA		<3		≥3		p-valor
		n	%	n	%	
Hipotensores	No	6	46,2%	19	48,7%	0,873
	Si	7	53,8%	20	51,3%	
ADO	No	1	7,7%	8	20,5%	0,420
	Si	12	92,3%	31	79,5%	
Diuréticos	No	10	76,9%	38	97,4%	0,044
	Si	3	23,1%	1	2,6%	
Hipolipemiantes	No	6	46,2%	16	41,0%	0,746
	Si	7	53,8%	23	59,0%	
Antibióticos	No	12	92,3%	39	100%	0,250
	Si	1	7,7%	0	0%	
Analgésicos	No	10	76,9%	36	92,3%	0,157
	Si	3	23,1%	3	7,7%	
Insulina	No	7	53,8%	16	41,0%	0,420
	Si	6	46,2%	23	59,0%	
Antidepresivos	No	13	100%	36	92,3%	0,564
	Si	0	0%	3	7,7%	
Antiagregante plaquetario	No	9	69,2%	29	74,4%	0,729
	Si	4	30,8%	10	25,6%	
Protector gástrico	No	9	69,2%	26	66,7%	1,000
	Si	4	30,8%	13	33,3%	
Ansiolíticos	No	12	92,3%	37	94,9%	1,000
	Si	1	7,7%	2	5,1%	
Broncodilatadores	No	12	92,3%	38	97,4%	0,441
	Si	1	7,7%	1	2,6%	
Antiepilépticos	No	12	92,3%	39	100,0%	0,250
	Si	1	7,7%	0	0%	
Bifosfonatos	No	13	100%	38	97,4%	1,000
	Si	0	0%	1	2,6%	
Vasodilatador	No	13	100%	38	97,4%	1,000
	Si	0	0%	1	2,6%	
Otros fármacos	No	10	76,9%	35	89,7%	0,347
	Si	3	23,1%	4	10,3%	
Tratamiento DM	Insulina	1	7,7%	7	17,7%	0,529
	ADO	5	38,5%	17	43,6%	
	Insulina + ADO	7	53,8%	15	38,5%	
	Dieta	0	0%		0%	

Tabla 45: Frecuencia, porcentaje y p-valor según la medicación administrada y la endodoncia no realizada respecto al PAI <3 y ≥3.

ENDODONCIA SI REALIZADA		<3		≥3		p-valor
		n	%	n	%	
Hipotensores	No	9	50,0%	21	44,7%	0,700
	Si	9	50,0%	26	55,3%	
ADO	No	3	16,7%	7	14,9%	1,000
	Si	15	83,3%	40	85,1%	
Diuréticos	No	16	88,9%	43	91,5%	0,666
	Si	2	11,1%	4	8,5%	
Hipolipemiantes	No	9	50,0%	17	36,2%	0,399
	Si	9	50,0%	30	63,8%	
Antibióticos	No	18	100%	46	97,9%	1,000
	Si	0	0%	1	2,1%	
Analgésicos	No	16	88,9%	43	91,5%	0,666
	Si	2	11,1%	4	8,5%	
Insulina	No	10	55,6%	27	57,4%	0,890
	Si	8	44,4%	20	42,6%	
Antidepresivos	No	13	72,2%	43	91,5%	0,101
	Si	5	27,8%	4	8,5%	
Ant.gregante plaquetario	No	12	66,7%	33	70,2%	0,782
	Si	6	33,3%	14	29,8%	
Protector gástrico	No	11	61,1%	35	74,5%	0,289
	Si	7	38,9%	12	25,5%	
Ansiolíticos	No	12	66,7%	41	87,2%	0,077
	Si	6	33,3%	6	12,8%	
Antipsicóticos	No	17	94,4%	47	100%	0,277
	Si	1	5,6%	0	0%	
Oligoelementos	No	17	94,4%	44	93,6%	1,000
	Si	1	5,6%	3	6,4%	
Broncodilatadores	No	15	83,3%	46	97,9%	0,061
	Si	3	16,7%	1	2,1%	
Aines	No	18	100%	46	97,9%	1,000
	Si	0	0%	1	2,1%	
Antiepilépticos	No	17	94,4%	45	95,7%	1,000
	Si	1	5,6%	2	4,3%	
Digestivo	No	17	94,4%	47	100%	0,277
	Si	1	5,6%	0	0%	
Antihistamínico	No	18	100%	46	97,9%	1,000
	Si	0	0%	1	2,1%	
Otros fármacos	No	17	94,4%	45	95,7%	1,000
Tratamiento DM	Insulina	2	11,1%	6	12,8%	0,733
	ADO	9	50,0%	21	44,7%	
	Insulina+ADO	7	38,9%	17	36,2%	
	Dieta	0	0%	3	6,4%	

Tabla 46: Frecuencia, porcentaje y p-valor según la medicación administrada y la realización de endodoncia respecto al PAI <3 y ≥3.

4.3 ANÁLISIS MULTIVARIADO

En el análisis multivariado se realizan diferentes modelos combinando las distintas variables independientes del estudio que podrían tener cierta correlación.

Independientemente de la edad, glicemia, el hábito de fumar, endodoncia / no endodoncia, antecedentes de enfermedad cardiovascular, antecedentes de enfermedad reumática. Sólo el hecho de ser hombre influyó significativamente la posibilidad de tener PAI ≥ 3 (OR 2,852, IC 95% de 1,156-7,037) (Tabla 47).

	p-valor	OR	IC 95%	
			Lower	Upper
Sexo	0,023	2,852	1,156	7,037
Edad	0,516	0,985	0,940	1,031
Glicemia	0,113	1,009	0,998	1,021
Fumar	0,866	1,119	0,302	4,146
Antecedentes cardiovasculares	0,659	1,247	0,467	3,326
Antecedente reumatológico	0,237	2,751	0,514	14,740
Endodoncia	0,974	0,985	0,402	2,415

Tabla 47: p-valor, OR y IC 95% y la relación con las variables: sexo, edad, glicemia, fumar, antecedentes cardiovasculares y reumatológicos y endodoncia.

DISCUSIÓN

5 DISCUSION

En cuanto al método de reclutamiento de nuestros los pacientes, fue similar al utilizados en estudios anteriores (122, 124, 128,159), pacientes que vienen por sus propios medios o son derivados del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario de Bellvitge (HUB) y/o de centros de asistencia pública (CAP). También se utilizaron los mismos métodos que los anteriores artículos para el diagnóstico de la diabetes, de acuerdo con los criterios actuales (6,7); se utilizó la glucemia basal y la hemoglobina glicada (HbA1c), que proporciona una medida objetiva y precisa de los niveles de glucosa en sangre en entre los 30-90 días anteriores a la prueba.

5.1. DATOS GENERALES DE LA MUESTRA.

5.1.1. Datos Demográficos Generales.

5.1.1.1. Edad.

5.1.1.2. Sexo.

La edad de los pacientes es un condicionante muy importante para padecer DM2 tal como indican diferentes autores (128, 150, 160,161). El estudio di@bet.es fue el primer estudio nacional en España diseñado con el objetivo de determinar la prevalencia e incidencia de diabetes. Los resultados del estudio transversal se publicaron en 2012 (9). En el trabajo de Rojo Martínez et al. (162), se describió la incidencia de diabetes en España a través de la reevaluación de esta cohorte y se examinaron los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de diabetes.

La incidencia de diabetes, en este estudio publicado en el 2020 Rojo Martínez et al. (162), indica que la presencia de esta enfermedad aumentó con la edad y fue mayor entre los

hombres (13.4 casos / 1000 años-persona IC95% = 12.6–14.2) que entre las mujeres (9.9 casos / 1000 personas-año IC 95% = 9.3–10.4) ajustados para la forma de detección de diabetes. Sin embargo, entre las personas mayores de 75 años no hubo diferencias entre sexos.

También según este estudio El OR de desarrollar diabetes fue casi 3 veces mayor entre los hombres que entre las mujeres (OR = 2.7 (1.6–4.5)), ajustado para todas las demás variables estudiadas. En cuanto a otros países en el estudio reportado por Espelt A et al. en 2013(163), indica que la prevalencia de diabetes es alta en países como Alemania, España, Italia, Francia y Reino Unido, considerando la edad como un factor de riesgo importante. Si nos centramos en Europa como ejemplo, el 37% de la población tiene más de 50 años y se estima que este número aumentará al 44% para el año 2030, lo que significa que se espera un alto aumento de pacientes con diabetes (163). Datos que también coinciden en otros estudios publicados por Segura Egea et al. 2008(164), en que su media de edad 61.0 y la desviación estándar 8.4 años. También coincide con el estudio de López López et al. 2011(125), en que su media de edad fue de 60 años con una desviación estándar de 10,3 años. También otros estudios obtuvieron resultados similares Moratta et al. 2012(149), Ferreira et al. 2014(150), Sánchez Dominguez et al. (128), Silsi 2019 (118). La prevalencia de diabetes tipo 2 en relación con el género también ha sufrido un cambio importante en los últimos años pasando a ser más predominante en el género masculino (Wändell & Carlsson, 2014; Brito et al, 2003) (159,160). Este cambio se puede observar en nuestra muestra de pacientes donde es el género masculino con un 59,8% el predominante respecto al femenino. Diversos estudios llevados a cabo en Estados Unidos, Suecia, Portugal y España apuntan a esta tendencia. Gardete Correia et al. en 2010 (165), encontró en su trabajo realizado en Portugal, una prevalencia de diabetes del 11.7% (intervalo de confianza del 95% 10.8–12.6%), con una diferencia significativa entre hombres (14.2%; intervalo de confianza del 95% 12.5–15.5%) y mujeres (9.5%; intervalo de confianza del 95% 8.5 –10,6%). Por grupos de edad, el 2,4% de la población entre 20 y 39 años, el 12,6% de las personas de 40 a 59 años y el 26,3% de las personas de entre 60 y 79 años tenían diabetes.

Soriguer et al. en 2012 (9), en el estudio Di@bet.es indica que en un total de 13 estudios que se llevaron a cabo en nueve países europeos (entre ellos España) que se incluyeron en el

Estudio Decode, involucrando a 7680 hombres y 9251 mujeres de 30 a 89 años. Se llegó a la conclusión de que en la mayoría de los países europeos la prevalencia de diabetes es <10% en personas menores de 60 años y 10-20% en personas de 60 a 80 años y que la prevalencia de diabetes mellitus fue mayor en hombres que en mujeres.

Wändell & Carlsson en 2014 (160), en su estudio sobre la incidencia de diabetes, indica que las diferencias de género en la diabetes tipo 2 en Suecia que se estudiaron en base a una búsqueda bibliográfica, el predominio masculino desde la década de 1940 (relación hombre / mujer 1.2-1.4 en las edades de 10-55 años) aumentó con el tiempo, especialmente en la edad de 45-64 años con una relación hombre / mujer de hasta 2.

Zhang et al. en 2017(161) utilizando datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) de 1999 a 2010, encontró que, analizando datos de 10.570 individuos, la prevalencia general de DM2 diagnosticada y no diagnosticada aumentó significativamente entre 1999 y 2010 que la edad media de la diabetes diagnosticada fue de 60,24 (59,05-61,43) años. Entre los subgrupos de género, las mujeres tenían una prevalencia ligeramente menor que los hombres para la diabetes diagnosticada y no diagnosticada en la mayoría de los años entre 1999 y 2010.

Coincidiendo con estos estudios, la edad media de nuestro trabajo en pacientes diabéticos tipo 2, fue de 62,5 años y una desviación estándar de 10,31. En nuestro trabajo encontraron que, de la muestra constituida por 117 pacientes, de ellos 70 (59,8%) fueron hombres y 47 (40,2%) mujeres (Tabla 13, Figura 29).

5.1.2. Datos relevantes de la historia clínica

5.1.2.1. Hábitos tóxicos: Alcohol y tabaco.

En cuanto a los hábitos tóxicos de la población estudiada, la mayoría no consumían alcohol ni fumaban n: 98 (83,8%) y; n: 99 (84,6%;) respectivamente (Tabla 14, Figura 30), estos datos coinciden con el estudio realizado por Liu et al. (166), quienes realizaron un análisis de diversas variables recogidas en la encuesta nacional de salud y nutrición en Estados Unidos, obteniendo que los pacientes diabéticos tenían una menor inclinación a fumar y a

consumir alcohol. En este trabajo, se especula que esto podría ser debido a que los pacientes diabéticos tienden a cuidar más su salud una vez diagnosticados, reduciendo o eliminando de esta manera los hábitos tóxicos para dar cumplimiento a las recomendaciones de su médico (164,167).

Aunque en el 2020 Ryan et al. (168), en su estudio sobre las relaciones entre los factores de riesgo de estilo de vida modificables (alcohol, índice de masa corporal, tabaquismo, dieta, y actividad física) y edad, con seis enfermedades crónicas (insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad respiratoria obstructiva crónica, diabetes, cáncer de pulmón, e infarto de miocardio), encontró que, la diabetes era la enfermedad más común y entre los factores de estilo de vida, el tabaquismo intenso tuvo la asociación más fuerte con el riesgo de experimentar, al menos, alguna enfermedad crónica (causa- cociente de riesgo= 3.86; intervalo de confianza del 95% = 3.46, 4.31). El hábito de fumar cigarrillos, en la actualidad, aumenta los riesgos de padecer muchas de las enfermedades crónicas. También encuentra que el consumo de alcohol se asoció con un mayor riesgo de sufrir varias enfermedades crónicas, entre ellas la diabetes en ambos sexos. Podemos concluir que todos los hallazgos concuerdan, que el consumo moderado de alcohol está asociado con una incidencia de enfermedades crónicas, como son la enfermedad coronaria y la diabetes.

Podría ser que los pacientes una vez diagnosticados de su enfermedad, abandonen los hábitos tóxicos. Según indica Śliwińska Mossoń et al., dejar de fumar no solo es importante para prevenir complicaciones macrovasculares en la diabetes, sino que también tiene un papel en la limitación de la enfermedad microvascular y también puede facilitar el control glucémico en esta afección (169).

5.1.2.2. Enfermedades crónicas y tratamiento farmacológico habitual.

5.1.2.2.1. Enfermedades Crónicas.

En nuestro trabajo encontramos la existencia de múltiples patologías crónicas en un mismo paciente, siendo la multimorbilidad considerada como la condición crónica más prevalente (170) (Tabla15, Figura 31). Una revisión sistemática realizada por Merengoni A et al. (167)

en que agrupaba 41 estudios realizados en todo el mundo, reporto porcentajes de multimorbilidad de 55% a 98% en personas mayores de 65 años. Este hecho concuerda con nuestro estudio, donde encontramos que los pacientes, no solo tenían diabetes mellitus tipo 2 sino también otros antecedentes patológicos, como la patología digestiva con un 84,6% y la cardiovascular (incluida la hipertensión) con 65,8% que eran las más prevalentes. Estos resultados concuerdan también con el estudio realizado en el 2015 por Alonso Moran et al. (170), donde encontraron que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tenían mayor tendencia a padecer de enfermedad vascular periférica, fallo cardíaco y enfermedad renal crónica, además de esto los autores al analizar sus datos hallaron diferentes grupos de enfermedades crónicas que pudieron asociar a la DM2 y que se presentaban en conjunto. En otra investigación realizada por Iglay et al. (171) en el 2016, con una muestra de 1.389.016 pacientes con DM2 se encontró que las enfermedades con mayor comorbilidad eran la hipertensión (82,1%), sobrepeso y obesidad (78,2%), hiperlipidemia (77,2%), enfermedad renal crónica (24,1%) y enfermedad cardiovascular (21,6%). Como se puede observar la prevalencia de enfermedades unidas a la diabetes mellitus tipo 2, varía en diferentes estudios coincidiendo solo en la presencia de enfermedad cardiovascular y renal, es importante el conocimiento sobre este grupo de enfermedades que se pueden asociar a la diabetes mellitus ya que puede ayudar a un mejor manejo y prevención de estas patologías. En el 2019, Mata Cases et al. (172), en su investigación realizada en Cataluña, analizaron un total de 373 pacientes, de los cuales 185 con DM2. Las comorbilidades más frecuentes que se encontraron en estos pacientes fueron hipertensión (72%), hiperlipidemia (60%), obesidad (45%), EPOC (33%), (IRC) (28%) y enfermedad cardiovascular (23%). Los pares de afecciones crónicas coprevalentes más frecuentes fueron la combinación de hipertensión con hiperlipidemia (45%), obesidad (35%), EPOC (28%), IRC (25%) o ECV (19%), así como la combinación de hiperlipidemia con obesidad (28%), EPOC (21%), IRC (18%) o ECV (15%); Otros pares comunes de comorbilidades fueron obesidad / EPOC, obesidad / IRC, hipertensión / retinopatía, hipertensión / albuminuria, hipertensión / infección del tracto urinario, ECV / IRC y ECV / EPOC, que estaban presentes en más del 10% de los pacientes, concluyendo que los pacientes con diabetes tipo 2 tienen una alta frecuencia de coprevalencia de factores de riesgo metabólico, enfermedad cardiovascular y EPOC, por lo tanto, requieren un enfoque de manejo integrado.

En el mismo año Quiñones et al. (173), en su estudio de cohortes prospectivo sobre la Diabetes-Multimorbilidad, relacionando la diabetes con otras enfermedades crónicas como la hipertensión, la artritis y enfermedad cardiovascular, comenta que, las tres combinaciones de multimorbilidad más prevalentes fueron, de diabetes, artritis e hipertensión (n = 694, 18,1%); diabetes-hipertensión (n = 481, 12.5%); y diabetes-artritis-hipertensión-enfermedad cardíaca (n = 383, 10%). También en el 2019, Halon et al. (174) en su estudio mediante ensayos, las comorbilidades más comunes en orden decreciente de prevalencia fueron (dolor crónico, enfermedad cardiovascular, artritis, trastornos afectivos, trastornos relacionados con el ácido, asma / EPOC y diabetes). Estas condiciones también fueron comunes en pacientes control. El recuento medio de comorbilidad para los participantes del ensayo fue aproximadamente la mitad que el observado en pacientes control. No obstante, una proporción sustancial de los participantes del ensayo tuvo un alto grado de multimorbilidad. Por ejemplo, en los ensayos de asma y psoriasis, el 10-15% de los participantes tenían ≥ 3 condiciones en general, mientras que, en los ensayos de osteoporosis y EPOC, el 40-60% de los participantes tenían ≥ 3 condiciones en general. Según la encuesta nacional de salud 2017 (ENSE 2017) (175), la prevalencia de enfermedades crónicas, los factores de riesgo cardiovascular metabólicos (diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad), y las enfermedades del aparato locomotor (artrosis, dolor lumbar), también se incrementa en la población mayor, lo cual también coincide con los datos obtenidos en nuestro trabajo.

5.1.2.2.2. Tratamiento Farmacológico habitual.

En nuestro trabajo hay un gran número de pacientes que toman uno o varios medicamentos, siendo los antidiabéticos orales con una n 98 pacientes (83,8%) los más frecuentes, ya que es el medicamento de primera elección para el tratamiento de la DM2, seguido de los hipolipemiantes con una n de 69 pacientes (59,0%) y los antihipertensivos con n de 62 pacientes (53,0%) y los antiagregantes plaquetarios 42 (35,9%), (Tabla 16, Figura 32). Los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) tienen un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares (CV). En la literatura científica podemos encontrar estudios que afirman esta relación como recientemente lo afirma De Ferrari et al., en el 2020 (176) con una muestra de 11,066 pacientes DM2 y enfermedad CV estaban en tratamiento hipolipemiante y tomaban

antiagregantes plaquetarios como prevención cardiovascular, solo 1: 3 tenían C-LDL <70 mg / dL y 1: 6 tenían C-LDL <55 mg / dL. Cada valor de LDL-C 10 mg / dL más alto se asoció con un 5% y un 6% más de incidencia a 5 años de MACE (MACE; es decir, muerte CV, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal) y muerte CV, respectivamente. En el 2019 Álvarez Guisasaola et al. (177), encontró que el fármaco de elección inicial para el tratamiento de la DM2, salvo contraindicación o intolerancia, es la metformina, coincidiendo con esto, en nuestro estudio encontramos que la mayoría de nuestros pacientes (75) tomaban metformina para el control de la diabetes; en caso de mal control, se dispone de 8 familias terapéuticas (6 orales y 2 inyectables) como posibles combinaciones. En prevención secundaria cardiovascular se recomienda asociar un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) o un agonista del receptor de glucagon-like peptide-1 (arGLP1) en pacientes con obesidad o sobrepeso, la metformina deberá combinarse con iSGLT2, arGLP1 o inhibidores de la dipeptidil-peptidasa tipo 4 (iDPP4). Si el paciente no presenta obesidad, podrán emplearse los iDPP4, los iSGLT2 o la gliclazida, sulfonilurea recomendada por su menor tendencia a la hipoglucemia. En nuestro estudio 22 pacientes tomaban a metformina (18,78%), sulfonilureas 14 pacientes (11,95%), gliclazida 7 (5,97%), inhibidor DPP4 5 pacientes (4,26%) y inhibidor SGLT2 4 (3,41%) (Tabla 34), datos que se asemejan a los registrados en la literatura donde las bigunidas y sulfonilureas son los antidiabéticos de primera elección para la DM2.

En cuanto al número de medicamentos que consumían nuestros pacientes destacamos que 18 (15,38 %) toman 4 medicamentos, 15 (12,82%) ingerían 3 medicamentos, 14 (11,96%) 2 medicamentos y un solo 1 paciente (0,85%) ingiere 13 medicamentos al día y otros datos se ven reflejados en la (Tabla 17, Figura 33) por tal motivo tienen que consumir protectores gástricos que se utilizan para evitar problemas de salud y molestias que causan los ácidos del estómago, cuya función es proteger de los ácidos propios de la digestión como del ácido por reflujo; entre nuestros pacientes 36 (30,8%) tomaban protectores. En el estudio de Martín Pérez et al. (178), en el 2017, en su estudio descriptivo, transversal realizado con datos de individuos de 65 años o más, de ambos sexos, procedentes de las Encuestas Nacionales de Salud de España (ENSE) 2006 (n = 7.835) y 2011/12 (n = 5.896). Se estimó la prevalencia de polifarmacia (consumo de más 4 fármacos) y prevalencia de consumo de al menos un fármaco (91 y 82,98% en la ENSE 2006 y 2011/12, respectivamente) (179,180). En la ENSE

2006 (179), 2.621 adultos mayores de 65 años declararon haber consumido algún fármaco. 4 medicamentos (polifarmacia), dando lugar a una prevalencia del 32,54% (IC95%: 31,16-33,95%), mientras que en la ENSE 2011/12(180), la prevalencia de polifarmacia fue ligeramente superior (N=2.132; 36,37%, IC95%: 34,89-37,88%); dicho aumento fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$). Estos datos son superiores a los obtenidos en nuestro estudio, se puede decir que podría diferir debido al bajo tamaño de nuestra muestra en referencia las poblaciones estudiadas en los trabajos anteriores.

5.1.3. Datos relacionados con la diabetes Mellitus tipo 2.

El control glicémico es el objetivo principal del manejo terapéutico de los pacientes con diabetes tipo 2. La evidencia científica de ensayos controlados ha demostrado que un tratamiento hipoglucemiante intensivo reduce significativamente el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares a largo plazo (Azriel et al. 2014) (181), un gran porcentaje de personas no consigue realizar un correcto control de su diabetes, según los criterios actuales se considera una diabetes bien controlada cuando los niveles de HbA1c son $\leq 6,5$ % (6,7). Estos datos coinciden con los hallados en nuestro estudio, donde el porcentaje promedio de HbA1c fue de: 7,69% (DE = 1,157) (Tabla 1) donde los pacientes en su mayoría no estaban controlados. Estos datos coinciden en diferentes estudios realizados sobre población española donde los valores promedios de HbA1c van de 7.3% (Pérez et al. 2012) (182), 7.1% (Pérez et al. 2014) (183), 7.4% (Caballero Corchuelo et al. 2019) (184).

5.1.3.1. Tiempo de evolución de la DM2.

También en el estudio de Caballero Corchuelo et al. (184), los pacientes que no presentaban buen control glicémico eran aquellos con un mayor tiempo de evolución de la diabetes entre 5-10 años (182,183), datos que coinciden con el presente trabajo, donde el tiempo de evolución de la diabetes en nuestros pacientes era prolongado (10 años) y el control. (Tabla 18)

5.1.3.2. Tratamiento de la diabetes.

Uno de los antidiabéticos orales que más se prescriben para el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 es la administración de biguanidas (metformina). La metformina, aparte de disminuir la glucemia (40), actúa sobre el metabolismo de los lípidos con disminución de los triglicéridos (15%-45%) y el LDL colesterol (10%) y aumento modesto del HDL-colesterol. Además, mejora la actividad fibrinolítica, reduce el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), de modo que todos estos efectos inciden positivamente sobre el síndrome pluri metabólico y riesgo cardiovascular asociado. (1)

Algunos pacientes diabéticos, que no se pueden controlar con un solo medicamento, toman más de un antidiabético oral. En el estudio de Pérez et al. en el 2012 (182), proponen como justificación a la falta de control glicémico, la mayor dificultad para controlar a los pacientes con diabetes fisiopatológicamente más evolucionada y que requieren tratamientos más complejos, que incluyen la combinación de antidiabéticos orales y/o insulina, mientras que los pacientes con diabetes menos evolucionada, son más fáciles de controlar con dieta y antidiabéticos orales; esto concuerda con nuestros resultados ya que la gran parte de los pacientes estaban bajo este tipo de tratamiento (ADO 44,4%; Insulina + ADO 39,3%) (Tabla 19, Figura 34). En cambio, el estudio del 2019 de Caballero Cochuelo et al. (184), el 78,7% de los pacientes con DM tipo 2 estaban tratados con insulina, con o sin otros hipoglucemiantes asociados. El 21,3% restante se trataban con antidiabéticos orales, principalmente glibenclamida. En cambio, en nuestro estudio el antidiabético con una mayor prevalencia es la metformina con 22 pacientes (18,78%), seguido de sulfonilureas 14 pacientes (11,95%), gliclazida 7 (5,97%), inhibidor DPP4 5 pacientes (4,26%) e inhibidor SGLT2 4 (3,41%) (Tabla 19).

5.1.4. Datos de salud oral y exploración bucodental.

5.1.4.1. Hábitos de higiene oral.

Si hacemos referencia a la higiene oral, en nuestro estudio la mayoría de los pacientes solo utilizaban el cepillado como medida de higiene dental (91,5%) y solo un pequeño porcentaje utilizaban cepillado dental, colutorio y seda dental, como métodos de higiene oral (12,8%) (Tabla 20, Figura 35). Estos datos presentan una mediana semejanza a los reportados en el 2016 (185) en libro blanco de la salud oral del consejo de dentistas, donde el 80% de la muestra afirma cepillarse los dientes al menos 2 veces al día (78% en 2010). La prevalencia de hábito de cepillado correcto no ha variado en este periodo de 5 años y que aún 2 de cada 10 españoles no se cepilla los dientes con la frecuencia mínima recomendada.

Esta frecuencia es significativamente mayor en las mujeres (86% vs 74%) y menor en los mayores de 65 años (68%). Los peores patrones de hábitos de cepillado corresponden a las áreas Noreste y Levante (72% y 74% respectivamente). Cabe resaltar que el 64% de los encuestados afirma recurrir a los enjuagues bucales (colutorios), cifra parecida a la encontrada en 2010 (62%). Sin embargo, la frecuencia en su utilización si ha experimentado cambios: mientras en 2010 solo el 23% usaba colutorios a diario, actualmente esta cifra es del 63%. El 18% usan cepillos interdentarios y el 34% usan hilo o seda dental (180). Un estudio realizado en Taiwán sobre pacientes diabéticos, donde el 70% de la población diabética estudiada reportaba no utilizar el hilo dental, pero si acostumbraban a cepillarse los dientes (Huang et al. 2013) (186). En otra población diabética estudiada, se encontró que el 66% de los pacientes nunca utilizaban el hilo dental como medida higiénica, pero si cepillaban sus dientes al menos una vez al día (Eldarrat et al. 2011) (187).

5.1.4.2. Dientes Sanos e Índice CAOD.

En los pacientes estudiados en la presente investigación, se observó que la mediana de dientes sanos y el índice CAOD es de dientes sanos 12 e índice CAOD: 17 (Tabla 21, Figura 36). En la última encuesta de salud dental en España (Pérez Bravo et al. 2016) (188), se

determinó que el índice CAOD para el grupo de adultos mayores (cohorte 65-74 años) fue de 16,3, por lo tanto, se puede decir que los datos obtenidos en la población analizada en este estudio son un poco más altos que los de la encuesta de salud de 2015. Si comparamos estos datos con otra investigación realizada en pacientes diabéticos del condado de Kuopio en Finlandia oriental (Collin et al. 1988) (189), encontramos que en una muestra de 25 pacientes con DM2 el índice CAOD fue de 23,8 lo cual difiere de lo encontrado en el presente trabajo, posiblemente debido a que es un estudio más antiguo y en otras condiciones poblacionales. En contraste con esto, en otro estudio realizado por Patiño et al. realizado en 2008 (190), en México con una muestra de 35 pacientes con DM2 el índice CAOD fue de 19,6, la diferencia con nuestro estudio podría estar en la cantidad de pacientes estudiados. Son pocos los trabajos encontrados en la literatura que investigan la prevalencia de caries y/o el índice CAOD en pacientes diabéticos tipo 2, ya que la mayoría de ellos se centran en los pacientes con diabetes tipo 1 es por esto por lo que los datos aquí mostrados son tan heterogéneos.

5.1.4.3. Nivel de Salud gingival.

5.1.4.3.1. Índice Gingival.

En nuestro estudio se obtuvo que 58 (49,6%) pacientes presentaron inflamación moderada de la encía, 33 (28,2%) inflamación leve y 25 (21,4%) inflamación severa de sus encías (Tabla 22, Figura 37). Datos que se asemejan a los encontrados en el estudio de Arrieta Blanco et al. (191), donde valoraron el índice gingival en pacientes diabéticos y control: El índice medio de gingivitis en pacientes diabéticos fue de 55.1 y de 45.2 en la población control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$). Al estudiar el índice de gingivitis en la muestra total por grupos de edad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre diabéticos y controles en pacientes menores de 25 años. En los grupos de edad de 25-39 años y mayores de 70 años hubo diferencias para $p < 0.05$; entre 40-55 y 56-70 años las diferencias fueron significativas para $p < 0.01$. El índice de gingival en diabéticos (tipo I y II) no mostró diferencias estadísticas (IC en diabetes tipo I: 50.22%- 48.96%; en diabetes tipo II: 59.80%-52.28%). La media de gingivitis fue de

53.59±11.71 y 56.04±12.18 en pacientes con diabetes tipo I y tipo II respectivamente. El control metabólico de la diabetes mellitus no afectó al índice gingival ni globalmente ni en ningún grupo de edad.

5.1.4.3.2. *Índice de Higiene oral Simplificado (IHOS).*

Al realizar referencia sobre el índice de higiene oral en el presente estudio (Tabla 23, Figura 38), resulto ser regular para la mayoría de los pacientes (42,7%). Estos datos son importantes porque reflejan la falta de conocimiento de los pacientes diabéticos sobre las complicaciones orales de la diabetes y sobre como las medidas higiénicas influyen sobre estas complicaciones. En el 2019 Farcas Berechet et al. (192), confirman que la diabetes contribuye desfavorablemente a la evolución de la enfermedad periodontal, con un pobre control glucémico y una higiene oral inadecuada, cuya muestra estaba formada por 53 sujetos control y 107 diabéticos de entre 19 y 80 años. Evaluaron los siguientes parámetros: índice de placa (PI) y el índice de cálculo (CI), de acuerdo con el índice de higiene oral simplificado, y el índice gingival (GI), de acuerdo con los criterios de Löe y Silness, correlacionado con la hemoglobina glicosilada y los niveles de azúcar en la sangre, teniendo un impacto negativo en la salud del periodonto, resaltado por el aumento de las puntuaciones en las escalas PI, CI y GI. Siddiqi et al. (193), en el 2019, en su trabajo de revisión en 13 países diferentes con 10.550 participantes, 9.843 pacientes con DM y 974 controles sanos. El análisis general de los estudios mostró que aproximadamente el 73% de los pacientes diabéticos desconocían el vínculo entre su condición sistémica (DM) y la salud periodontal. Los resultados del estudio muestran que un gran número de pacientes diabéticos desconocen el vínculo entre la salud oral / periodontal y la DM. Existe una gran necesidad de implementar las directrices recientes establecidas por la Federación Internacional de Diabetes y Federación Europea de Periodoncia (FID / EFP) con respecto al cuidado mutuo de pacientes diabéticos por parte de los profesionales de la salud médica y dental. Esto dará como resultado una mejor salud general y oral de nuestros pacientes diabéticos.

5.1.4.4. Datos de salud periodontal.

5.1.4.4.1. Necesidad de Tratamiento Periodontal.

En nuestro trabajo el índice CPTIN, tenían 64 (54,7%) pacientes necesitan instrucciones de higiene bucal y/o eliminar obturaciones desbordantes, 52 (44,4%) necesitan instrucciones de higiene bucal, detartraje supragingival y subgingival, pulido radicular y solo 1(0,9%) paciente requiere “únicamente instrucciones de higiene bucal” (Tabla 24, Figura 39). Datos parecidos a los encontrados por el grupo de Arrieta Blanco et al. (191), donde las necesidades de tratamiento (por individuo) en los pacientes diabéticos y controles. Todos los pacientes de ambos grupos (100%) precisaron de instrucciones de higiene oral (Código 1). Profilaxis, raspado y alisado radicular (Código 2) se indicó en el 68.57% de los pacientes diabéticos y en el 75.68% de los controles ($p < 0.01$). El 15.71% de los pacientes diabéticos y el 10.81% de los controles precisaron de un tratamiento complejo (no hubo diferencias estadísticas).

5.1.5. Exploración dental y periodontal de los pacientes con relación a las Ortopantomografía (OPG).

5.1.5.1. Diagnóstico de la patología periapical (Índice PAI).

Una puntuación superior a igual o superior a 3 en el PAI ($PAI \geq 3$) se ha considerado como indicativa de patología periapical (110), como ya se describió en la metodología en nuestro trabajo de investigación, con una muestra de 117 pacientes, encontró 86 pacientes (73,5%) con $PAI \geq 3$ y 31 pacientes (26,5%) con $PAI < 3$ (Tabla 25). Y si nos referimos al número de dientes endodonciados, fueron 105 dientes (84,6%) con $PAI < 3$ y 19 dientes (15,3%) con $PAI \geq 3$.

Respecto al tratamiento de conductos (endodoncias), en nuestro estudio la cantidad de dientes endodonciados fueron 124 dientes. En cuanto a los pacientes con dientes endodonciados (Tratamiento de conductos), se encontro que 52 pacientes (44,4%) no tenían ningún

tratamiento de conductos realizado y 65 (55,6%) presentaban tratamiento de conductos en su cavidad oral, de los cuales 34 (29,1%) presentaban al menos un diente endodonciado, 18 (15,4%) con 2 dientes endodonciados; 8 (6,8%) con 3 dientes endodonciados; 1 (0,9%) con 4,5 y 6 dientes endodonciados y 2 (1,7%) pacientes con 7 dientes endodonciados. (Tabla 26, Figura 40). Si comparamos la prevalencia de dientes endodonciados (Tratamiento de conductos) en los pacientes diabéticos, con los estudios de casos y controles previamente publicados en la literatura, podría considerarse que nuestra muestra presenta una menor prevalencia de dientes endodonciados, que la obtenida por Marotta et al. en 2012 (149), De 30 pacientes con una prevalencia tratamiento de conductos por paciente del 77%, López López et al. en 2011(125) (50 pacientes con una prevalencia de tratamiento de conductos por paciente 70%), pero similar a la obtenida por Segura Egea et al. en 2005(125) (38 pacientes diabéticos con una prevalencia TC por paciente 31%).

Si analizamos la prevalencia de tratamiento de conductos (TC) por diente, con los resultados obtenidos en los estudios publicados, se puede observar que nuestra prevalencia de endodoncias es menor que la obtenida por Marotta et al. en 2012(149) (30 pacientes DM2, prevalencia de endodoncias por diente 13%) pero medianamente similar a la obtenida por Segura Egea et al. en 2005(124) (38 pacientes DM2, prevalencia TC por diente 2%). Podemos concluir que los pacientes diabéticos tienen más endodoncias que los no diabéticos

5.1.5.2. Diagnóstico y evaluación de los tratamientos endodóntico.

5.1.5.2.1. Valoración de la endodoncia.

Del total de la muestra n 117 pacientes, encontró 114 dientes endodonciados con una media de 0,97 dientes por paciente.

En nuestro estudio, se observa que la mayoría de los dientes tenían una buena longitud y calidad del relleno, así como una restauración coronal adecuada (74,2%, 91,1% y 86,3%) respectivamente (Tabla 27, Figuras 41, 42,43). Marotta et al. (149), en un estudio publicado en 2012, analiza la calidad del tratamiento endodóntico en pacientes diabéticos de casos y controles, donde en 30 pacientes con DM2, el 20 % de los dientes presentaban un adecuado

tratamiento de conductos, pero 35% presentaban PA; por lo que podemos observar que en nuestra muestra de estudio se ha observado una mejor calidad en los tratamientos endodónticos. En un estudio de Castellano Casano et al. (194), evalúan la calidad del tratamiento de conducto radicular y la calidad de la restauración coronaria en dientes con TCR (n = 68), junto con el control glicémico (niveles de HbA1c) en relación con el estado periapical de los pacientes con diabetes mellitus y la adaptación del relleno a las paredes del conducto radicular, una obturación adecuada estuvo presente en el 76,5% de todos los dientes con TCR. Solo el 7,3% de los dientes endodonciados con una obturación radicular adecuada mostraron una LRP, siendo este porcentaje más elevado en los dientes endodonciados que presentaban una obturación radicular inadecuada (25%; $p > 0,05$). Con respecto a la relación entre la longitud de la obturación radicular y el estado periapical, el 54,4% de los dientes con TCR (n = 37) mostraron una longitud de obturación radicular adecuada. Entre los dientes endodonciados con longitud de obturación radicular adecuada, el 8,1% (n = 3) presentaban una LRP. Por el contrario, el 16,1% de los dientes con TCR con una longitud de obturación radicular inadecuada mostraron una LRP ($p > 0,05$). La longitud de la obturación radicular y la adaptación del relleno a las paredes del conducto radicular fue adecuada en 31 dientes endodonciados (45,6%), donde el 9,7% presentaban una LRP (n = 3). En los dientes endodonciados en los que tanto la longitud de la obturación radicular como la adaptación del relleno radicular fueron inadecuadas, se observó que aumentaba el porcentaje de dientes asociados a una LRP (13,5%; $p > 0,05$). También se evaluó la relación entre la calidad de la restauración coronal y el estado periapical. Los dientes endodonciados, solo 53 dientes (78%) mostraron restauraciones coronales adecuadas, de los cuales 4 dientes (7,5%) presentaban una LRP. Este porcentaje aumentó al 26,7% en aquellos dientes endodonciados que presentaron una restauración coronal insuficiente ($p = 0,056$).

5.1.5.3. Estado periodontal de los dientes endodonciados.

De los 124 dientes endodonciados encontró 99 (79,8%) dientes con un periodonto sano, 21(16,9%) con pérdida horizontal y 2 (1,6%) con pérdida vertical o de ambas

respectivamente (Tabla 28, Figura 44). En la actualidad no hay ningún estudio comparable que relacione el tratamiento de conductos en pacientes diabéticos y el estado periodontal

5.1.5.3.1. Valoración de Índice PAI.

En nuestro estudio de los 117 pacientes de la muestra encontró n 86 pacientes (73,5%) con $PAI \geq 3$ y n 31 pacientes (26,5%) con $PAI < 3$. (Tabla 25).

Varios estudios han utilizado el PAI (índice periapical) como guía diagnóstica radiográfica de la periodontitis apical (Marques et al. 1998 (195); Sidarivicius et al. 1999 (196); Kirkevang et al. 2001 (197); Dugas et al. 2003 (198); Jiménez Pinzón et al. 2004 (102); Loftus et al. 2005 (199); Skudutyte Rysstad y Eriksen 2006 (200); Sanchez Dominguez et al. 2015 (128). El PAI se basa en un estudio realizado por Brynolf en 1967, con el fin de revelar en qué medida los cambios histológicos se reflejaban radiográficamente, comparando la apariencia histológica y radiográfica de los cambios periapicales en tejidos de autopsia humanos, el cual ha sido explicado en la introducción.

Para valorar la presencia de periodontitis apical (PA), hemos utilizado ortopantomografías (OPG), bajo los criterios PAI. Podemos observar en la evidencia científica, que otros trabajos han utilizado tanto las OPG como radiografías periapicales en diferentes estudios epidemiológicos y estudios experimentales para evaluar el estado periapical. En las OPG se pueden observar todos los dientes del paciente en boca y la exposición a la radiación ionizante es baja; teniendo en cuenta que la dosis de radiación de una radiografía periapical con placas de fósforo y colimador rectangular es de $1,5\mu\text{Sv}$ al realizarse un examen completo (14 radiografías) la dosis es de $21\mu\text{Sv}$ en cambio con una OPG el promedio de exposición al paciente es una dosis de 2,7 a $24,3\mu\text{Sv}$ es aproximadamente 2-4 radiografías intraorales es decir con una reducción de la dosis del 40-50%²⁸, la comodidad de las OPG y la velocidad con que se pueden obtener son ventajosas en comparación con las radiografías periapicales. Por lo tanto, la utilización de OPG es una herramienta viable para implementar en los estudios de una manera rápida y segura. Por otro lado, aunque el sistema de puntuación PAI se

describe por primera vez para radiografías periapicales, se ha utilizado en muchos estudios epidemiológicos mediante radiografía OPG (196-200).

Sánchez Dominguez et al. en 2015(128), sus resultados revelaron que el estado periapical era marginalmente significativo con respecto a los niveles de HbA1c (odds ratio=3.6; p=.049). Cintra et al. en 2014(139). Ellos, estudiaron la influencia de la periodontitis apical (PA) y la enfermedad periodontal mediante el examen de hemoglobina glicosilada HbA1c, mediante un modelo animal en ratas normoglucémicas e hiperglucémicas, observando que la incidencia de infecciones endodónticas afecta el control glucémico en ratas diabéticas aumentando así los niveles de glucosa en sangre y de HbA1c. Iwama et al. (201), en el año 2003 evaluaron los efectos de la diabetes tipo 2 en el desarrollo de lesiones perirradiculares, sugiriendo que las condiciones metabólicas producidas por la diabetes tipo 2 mejoran el desarrollo de lesiones perirradiculares en ratas. En estudios en humanos, como el López López et al. (125), en su estudio transversal del 2011 estudiaron una muestra de 100 pacientes, con un grupo tratamiento de 50 pacientes con historial de diabetes mellitus y un grupo control de 50 pacientes sin diabetes mellitus. Encontraron una mayor prevalencia de dientes con periodontitis apical en los pacientes diabéticos tipo 2 que en los no diabéticos (odds ratio=3.9; P=.002) y un mayor número de pacientes con al menos un tratamiento endodóntico en el grupo diabético que en el control (odds ratio=2.3; P=.043). La regresión logística multivalente concluyó que la probabilidad de padecer PA era casi 4 veces mayor en los pacientes diabéticos comparados con los pacientes no diabéticos (OR=3.9; p<0.01). Marotta et al. (149), en su estudio transversal del 2012, analizaron una serie de radiografías periapicales. Grupo tratamiento: 30 pacientes con diabetes mellitus tipo 2; Grupo control: 60 pacientes sin diabetes mellitus. Encontrando que la PA era estadísticamente significativa en dientes de pacientes diabéticos (15%) que en los pacientes control (12%) (p=0,05). En el 2014 Mesgarani et al. (152), en su estudio transversal, analizaron pacientes diabéticos de larga duración: 85 pacientes (94,4% con PA) y pacientes diabéticos de corta duración: 37 pacientes (82,2% con PA). Evaluaron los niveles de hemoglobina glicosilada: considerando bien controlada si la HbA1c era <7%; y mal control, si la HbA1c era >7% y en base si la diabetes es de larga o corta duración. Concluyen que la frecuencia de lesiones perirradiculares en pacientes diabéticos es mayor en aquellos de larga duración que los pacientes diabéticos de corta duración. Sánchez Dominguez et al, (128) en el 2015 llevan a cabo un estudio

transversal en 83 pacientes diabéticos que utilizaban ortopantomografía (OPG) y PAI. Evaluaron el control metabólico de la diabetes mellitus, medición de los niveles de HbA1c. Consideran pacientes diabéticos bien controlados (HbA1c <6,5%) y mal controlados (HbA1c>6,5%). Los resultados revelaron que el estado periapical correlacionó significativamente con los niveles de hemoglobina glicosilada. El análisis de regresión logística multivariable demostró una asociación significativa entre el estado periapical de los niveles de HbA1c y tratamiento de conductos ($p < 0,05$). Limas et al. (202), en una revisión del 2013, la evidencia clínica concluyó que las lesiones periapicales en pacientes con DM afectan el éxito del tratamiento de conductos, aumentando el fracaso de la endodoncia y de la periodontitis apical. En un metaanálisis realizado por Segura et al. (127) en 2016, analizaron 7 estudios epidemiológicos con 1.593 tratamiento de conductos. GC: n=1.011 pacientes no diabéticos y GT: n=582 diabéticos. Los resultados son un OR=1,42; IC del 95%=1,11 a 1,80; $p=0,0058$. Indicando que la PA se relaciono significativamente con la diabetes mellitus teniendo una mayor prevaecía de lesiones periodontales. En 2017 Samadi (130), encontrarón en su estudio que la prevalencia de periodontitis apical fue mayor en el grupo diabético que en el grupo no diabético (13.5 y 11.9% respectivamente). El grupo diabético tuvo más dientes con tratamiento endodóntico en comparación con el grupo no diabético (4,18 frente a 1,82%, respectivamente); esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.001$) junto con una relación periodontitis apical/tratamiento endodóntico más alta (27.7 y 19.3 respectivamente). El grupo de DM mal controlado tuvo una mayor prevalencia de lesiones periodontitis apical (PA) en comparación con el grupo de DM bien controlado (18,29 frente a 9,21, respectivamente). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.001$); también tuvieron un mayor porcentaje de tratamiento endodóntico (5,55 y 3,13% respectivamente) y una relación PA/Tratamiento endodóntico (32,0% frente a 21,8%, respectivamente). Concluyendo que hay una mayor prevalencia de PA en pacientes con DM en comparación con el grupo no diabético, con una mayor prevalencia de PA crónica persistente. En comparación con un grupo diabético bien controlado, un control glucémico deficiente puede asociarse con una mayor prevalencia de PA y una mayor tasa de fracasos endodóntico.

En nuestro estudio a diferencia de la literatura mencionada, solo encontro que existe relación marginalmente significativa entre el PAI con la HbA1c, (p -valor 0,064), pero sí encontró

relación estadísticamente significativa con la glicemia, (p valor 0,042), si aumenta la glicemia aumenta el PAI (Tabla 33). Encontró que 86 pacientes (73,5%) presentaban $\text{PAI} \geq 3$ y 31 pacientes (26,5%) con $\text{PAI} < 3$. (Tabla 25). En lo referente al número de dientes endodonciados, hay 105 dientes (84,6%) presentaban $\text{PAI} < 3$ y 19 dientes (15,3%) con $\text{PAI} \geq 3$ (Tabla 25).

De esta manera se destaca que el índice periapical (PAI) mayor o igual a 3, el cual se considera como presencia de patología periapical, es positivo en un pequeño porcentaje de dientes (15,3%). Lo cual contradice estudios donde encuentran un alto porcentaje de patología periapical en pacientes diabéticos, como es el caso del estudio realizado por Sánchez Domínguez et al. en 2015(128) quienes describen un 62,7% de patología periapical en sus pacientes o el estudio de Segura et al. en 2005(124), donde 83% de los dientes con tratamiento de conductos tenía patología periapical, también podemos mencionar los estudios de López López et al. en 2011(125), con un porcentaje de dientes endodonciados y con patología periapical de 46% y el de Marotta et al. 2012(149), con un porcentaje de 46%. Esta variabilidad entre los resultados encontrados en los diferentes estudios y la presente investigación puede ser debida al tamaño de la muestra, ya que el número de pacientes y dientes endodonciados es menor en los diferentes estudios antes mencionados, estos datos van de 12, 35 a 85 dientes endodonciados en pacientes diabéticos y en el presente trabajo se estudian 65 dientes con tratamiento de conducto. Otra justificación para esta diferencia en resultados está en la metodología utilizada para el diagnóstico de la patología periapical ya que un estudio utilizó radiografías periapicales (Segura Egea et al., 2005), mientras que en otra investigación (Marotta et al. 2012; Rudranik et al. 2016) (149,151) se utilizó el criterio de Strindberg y no el índice periapical.

Smadi L 2017(130) y Al Nazhan et al. 2017(147) también realizó estudios transversales y encontró una mayor prevalencia de PA en pacientes con DM, pero no fue estadísticamente significativa.

NG et al. 2011(148), realizó un ensayo clínico prospectivo en 1214 pacientes y 1617 dientes, analizando los factores que influyen en la supervivencia dental después del tratamiento primario o secundario del tratamiento de conducto. El tratamiento primario del conducto radicular se realizó en 759 dientes de 572 pacientes. El tratamiento secundario del conducto

radicular después de 4 años de seguimiento se realizó en 858 dientes de 642 pacientes. Llegaron a la conclusión de que la supervivencia de los dientes con tratamiento de conducto radicular primario o secundario después de 4 años de seguimiento fue del 95%, teniendo en común 13 factores de pronóstico, donde la historia de diabetes se consideró uno de los factores significativos del paciente.

Sánchez Dominguez et al. 2015(128), realizó un estudio transversal en 83 pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Evaluaron los niveles de hemoglobina glicosilada y consideraron un buen control de la diabetes cuando la HbA1c <6.5% y un control deficiente de la diabetes cuando la HbA1c \geq 6.5%. Sus resultados revelaron que el estado periapical se asoció significativamente con los niveles de HbA1c. El análisis de regresión logística multivariante mostró que el peor estado periapical se correlacionó significativamente con los niveles de HbA1c \geq 6.5% en pacientes con diabetes tipo 2 ($p = 0.03$).

Por el contrario, Ferreira et al. 2014(150), realizó un ensayo clínico retrospectivo para analizar la influencia de la diabetes mellitus en los tejidos periapicales y el éxito del tratamiento endodóntico. Compararon la tasa de éxito del tratamiento del conducto radicular con el análisis clínico y radiográfico en 37 dientes del grupo de estudio y 25 dientes del grupo de control. No encontraron una diferencia estadísticamente significativa en el índice periapical de ambos grupos ($p > 0.05$).

Rudranaik et al. 2016(151), llevó a cabo un estudio prospectivo para evaluar clínica y radiográficamente la condición periapical de los dientes en pacientes con diabetes tipo 2 y evaluar el resultado curativo del tratamiento endodóntico de visita única en ellos. Dividieron su muestra $n = 80$ en dos grupos (Grupo con diabetes y grupo Control) y evaluaron a estos pacientes preoperatorios y luego postoperatorios en la primera semana, segunda semana, primer mes, segundo mes, sexto mes y después de un año, utilizando los criterios de Strindberg. Observaron que las lesiones periapicales fueron mayores en el grupo con diabetes en la evaluación preoperatoria y su período de curación fue más lento en comparación con el grupo control; Además, los pacientes con diabetes pobremente controlada (15%) no mostraron una curación exitosa de las lesiones periapicales al año de seguimiento. Estos resultados son similares a los datos de Arya et al. 2017, donde se encontró una menor tasa de éxito en la curación periapical después de un seguimiento de 1 año en pacientes diabéticos

en comparación con el grupo no diabético, pero no encontraron una diferencia significativa en la curación entre el grupo controlado bueno y el pobre, quizás esta diferencia se deba al hecho de que Arya et al. (129), la muestra es más pequeña.

La asociación entre el estado diabético y una curación lenta de la lesión periapical está confirmada por dos revisiones sistemáticas con metanálisis, Segura Egea et al. 2016(127) y Cabanillas et al. 2019 (155) Estas revisiones sistemáticas concluyen que la diabetes es un factor de riesgo preoperatorio principal para enfermedad cardiaca. Además, una revisión general publicado recientemente sobre la asociación entre diabetes y el resultado de para enfermedad cardiaca concluye que el pronóstico del para enfermedad cardiaca es peor en pacientes diabéticos (Nagendrababu et al) (203), descubrieron que la periodontitis apical estaba significativamente relacionada con la diabetes mellitus, con una mayor prevalencia de lesiones periapicales. Estos resultados están en conjunción con los resultados del metanálisis (Pérez Losada et al) (135), sugiere que existe una asociación entre periodontitis apical y diabetes mellitus.

5.1.5.4. Relación PAI y Variables.

Al realizar el análisis sobre la relación de las variables más significativas con la presencia o no de patología periapical, se observa que existe una relación estadísticamente significativa entre el género masculino y la presencia de patología periapical en la muestra ($p < 0.05$). Esta relación coincide con Britto et al. 2003) (159), encontraron en su estudio que los hombres diabéticos tenían mayor número de dientes con lesiones periapicales. Sin embargo, otros estudios (Kirkevang et al. 2001(197); Jiménez Pinzón et al. 2004(102); Georgopoulou et al. 2005(204); Kamberi et al. 2011(205); López López et al. 2011(125); Sánchez Domínguez et al. 2015(128); Segura Egea et al. 2005 (124) no muestran este tipo de relación en cuanto al género.

También se encontró una relación entre la presencia de patología periapical y la toma de broncodilatadores, así como una relación entre la presencia de patología periapical y la glicemia en la muestra. Aunque en la literatura científica encontramos una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular y diabetes, datos que difieren a los encontrados en nuestro estudio.

Se encontró que existe una relación estadísticamente significativa en la muestra con endodoncia no realizada con respecto a la administración de diuréticos ($p < 0.05$) y endodoncia realizada con ansiolíticos versus PAI (p -valor 0,077). En el análisis multivariado sólo el hecho de ser hombre influye significativamente la posibilidad de tener $PAI \geq 3$ (OR 2,852, IC 95% de 1,156-7,037). Podemos decir que los pacientes diabéticos hombres de nuestro estudio, no presentan un cuidado de su salud oral aumentando así la prevalencia de tener $PAI \geq 3$.

No hay un resultado estadísticamente significativo en las endodoncias si/no en relación con el PAI y todas las variables del estudio (alergias, fumar, alcohol, neoplasia, tratamiento quirúrgico, cepillado, colutorio, hilo). A excepto en la relación del sexo y endodoncia realizada versus PAI donde se ha encontrado estadísticamente significativa (p -valor 0,040) (Tabla 41 y 42) Donde los hombres presentaban un $PAI > 3$ con un 61,7% en cambio las mujeres presentaban un 38,3% con un $PAI > 3$. Hasta el momento no hay ningún estudio comparable entre el PAI con las variables mencionadas. El presente estudio hasta la fecha es el único que realiza este tipo de relación, por tal motivo no encontramos en la literatura científica este tipo de relación.

Como ya hemos mencionado, en nuestro trabajo, existe relación marginalmente significativa entre el PAI con la HbA1c, (p -valor 0,064), pero sí encontró relación estadísticamente significativa con la glicemia, (p valor 0,042), si aumenta la glicemia aumenta el PAI (Tabla 33).

Al realizar el análisis bivariado no se encuentra diferencia significativa entre la frecuencia de cepillado y colutorio con respecto al PAI. En cambio, sí se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre los dientes sanos y el PAI (p -valor $< 0,001$) y también se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre el CAOD versus $PAI < 3$ y ≥ 3 (p -valor $< 0,001$) (Tabla 35 y 36).

Sólo el hecho de ser hombre influye significativamente la posibilidad de tener $PAI \geq 3$ (OR 2,852, IC 95% de 1,156-7,037) (Tabla 47).

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES.

Los resultados de nuestro estudio orientan las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes diabéticos tipo 2 con peor control metabólico, tenían un índice PAI más elevado que los estaban mejor controlados; aunque la relación que encontramos en nuestro estudio fue estadísticamente significativa para la glicemia basal y marginalmente significativa para la HbA1c.
2. La prevalencia de periodontitis apical en la población estudiada fue del 73,5%.
3. Hay una relación significativa en los hombres diabéticos de tener PAI ≥ 3 . (OR 2,852, IC 95% de 1,156-7,037).
4. Los antidiabéticos orales es el tratamiento de primera elección para la diabetes tipo 2.
5. Existe una relación estadísticamente significativa con la glicemia basal, (p valor 0,042), si aumenta la glicemia aumenta el PAI. En cambio, encontramos una relación marginalmente significativa entre el PAI con la HbA1c, (p-valor 0,064).
6. En el estudio encontramos relación estadísticamente significativa entre los dientes sanos y el PAI (p-valor $< 0,001$) y también se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre el CAOD versus PAI < 3 y ≥ 3 (p-valor $< 0,001$).
7. No se encontró relación estadísticamente significativa en el índice de higiene oral, índice gingival y CPTIN con respecto al PAI.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Vidal Puig A, Figuerola Pino D, Reynals de Blasis E, Ruiz M, Ruiz-Morosini ML. Diabetes Mellitus. En Agustí A, Bayés De Luna A, Brugada J. Farreras Rozman. Medicina Interna. 17a ed. Barcelona; 2012. 1759–84.
2. Gomis de Barbara R, Aguilar Diosdado M et al. Tratado SED de diabetes mellitus. Bases moleculares, clínica y tratamiento. Buenos Aires, Madrid: Médica Panamericana, D.L; 2007.
3. Georg Ebers. Papiro Ebers. https://es.wikipedia.org/wiki/Papiro_Ebers. Accedido en 20 de febrero de 2020
4. Franch Nadal J, Mata Cases M, Mauricio Puente D. Epidemiología y control clínico de la diabetes mellitus tipo 2 y sus comorbilidades en España (estudio e-Control). Med Clin . 2016; 1;147:1–7.
5. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018;138:271–81.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2007;30:4–41
7. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2019;42:13–28.
8. Federación Internacional de la Diabetes. Atlas de la diabetes de la Federación Internacional de Diabetes, 7a ed. 2015:11–8
9. Soriguer F, Goday A, Bosch Comas A, Bordi E, Calle Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. Diabetologia. 2012;55:88–93.
10. Soriguer F, Valdes S, Rojo G. El estudio Di@bet.es, ¿ y ahora qué? The Di@bet.es study: and now what? Avances en diabetología. 2012;28:35–7.
11. Huisling, M. O, Lee S, & van der Meulen T. Evidence for a Neogenic Niche at the Periphery of Pancreatic Islets. BioEssays. 2018;40:1–26.
12. Michael J, Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. Clinical Diabetes. 2008;26:77–82.
13. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Executive Summary. 2016: 1– 88.
14. Michelle F. Magee, MD, Bankim A. Bhatt, MD. Management of Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic. Critical Care Clinics. 2001;17:75–106.

15. R. Schmidt R, K. D. Palitzsch KD. Schwere Diabetesnotfälle schnell erkennen MMW Fortschritte der Medizin 2017; 21–2
16. Méndez YR, Barrera MC, Ruiz MA, Masmela KM, Parada YA, Peña CA, et al. Complicaciones agudas de la diabetes mellitus, visión práctica para el medico en urgencias: Revisión de tema. Revista Cuarzo 2018; 24:27– 43.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet.1998; 352:837–53.
18. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 ;359:1577–89.
19. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009;360:129–39.
20. Kirkman MS, Korytkowski MT. Marian Sue Kirkman MS, Mahmud H, Korytkowski MT. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Endocrinol Metab Clin N Am. 2018;47:81–96.
21. Ismail beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Eff ect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes : an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet.2010;376:419–30.
22. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JYC, Genuth S, Miller R, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). Arch Intern Med. 2009;169:1307–16.
23. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications A Unifying Mechanism. Diabetes. 2005;54:1615–25.
24. Kaiser N, Sasson S, Feener EP, Boukobza Vardi N, Higashi S, Moller DE, et al. Differential Regulation of Glucose Transport and Transporters by Glucose in Vascular Endothelial and Smooth Muscle Cells. Diabetes 1993;42: 80–9.
25. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Retinopathy in Diabetes. Diabetes Care. 2004;27:84–7.
26. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE PH. Diabetic nephropathy. Type 1 Diabetes Adults. Princ Pract. 2007;26:157–72.
27. Kannel WB. Sixty years of preventive cardiology: A framingham perspective. Clin Cardiol. 2011; 34: 342–3.
28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes

- (UKPDS 34). *Lancet*.1998; 352:854–65.
29. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;12;2560–72.
 30. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;363:2643–53.
 31. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al . Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2003;26 :99–102.
 32. Mauricio D, Alonso N, Gratacòs M. Chronic Diabetes Complications: The Need to Move beyond Classical Concepts.*Trends Endocrinol Metab*. 2020;31:287–95.
 33. Mauri Obradors E, Estrugo Devesa A, Jané Salas E, Viñas M, López López J. Oral manifestations of diabetes mellitus. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22:586–94.
 34. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41:73–85
 35. Hamdy O, Barakatun Nisak MY. Nutrition in Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45:799–817.
 36. Strollo F, Gentile S, Assaloni R, De Fazio C, Corigliano G. Exercise related care pathways for people with diabetes: Literature review and expert consensus. *Diabetes Metab Syndr. Clin Res Rev*. 2019;13:2755–62.
 37. Lizaraburu Robles JC. Metabolic syndrome: concept and practical application. *An Fac Med*. 2013;74:315–20
 38. Mechanick JI, Farkouh ME, Newman JD, Garvey WT. Cardiometabolic Based Chronic Disease, Adiposity and Dysglycemia Drivers: JACC State of the Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:525–38.
 39. Raja Khan N, Warehime SS, Gabbay RA. Review of biphasic insulin aspart in the treatment of type 1 and 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3:919–35.
 40. Saka Herrán C, Jané Salas E, Estrugo Devesa A, López López J. Protective effects of metformin, statins and anti-inflammatory drugs on head and neck cancer: A systematic review. *Oral Oncol*. 2018;85:68–81.
 41. Bailey CJ. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol. Sci*. 2011;32:63–71.
 42. Velasco Ortega E, Delgado Ruiz RA, López López J. Dentistry and Diabetes: The Influence of Diabetes in Oral Diseases and Dental Treatments. *J Diabetes Res*. 2016; 1–1
 43. Castellanos Cosano L, Martín González J, Calvo Monroy C, López Frías FJ, Sánchez Domínguez B, Llamas Carreras JM, et al. Asociación entre la diabetes mellitus y las

- infecciones crónicas orales de origen endodóncico. *Av Odontoestomatol.* 2011; 27:259–66.
44. Al Attas SA, Amro SO. Candidal colonization, strain diversity, and antifungal susceptibility among adult diabetic patients. *Ann Saudi Med.* 2010;30:101–8.
 45. Williams DW, Kuriyama T, Silva S, Malic S, Lewis MAO. Candida biofilms and oral candidosis: treatment and prevention. *Periodontol 2000.* 2011;55:250–65
 46. 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.
 47. De la Torre Luna R, Domínguez Pérez RA, Guillén Nepita AL, Ayala Herrera JL, Martínez Martínez RE, Romero Ayala ME, et al. Prevalence of Candida albicans in primary endodontic infections associated with a higher frequency of apical periodontitis in type two diabetes mellitus patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39:131–8.
 48. Al Maskari AY, Al Maskari MY, Al Sudairy S. Oral manifestations and complications of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2011;11:179-86.
 49. Albert DA, Ward A, Allweiss P, Graves DT, Knowler WC, Kunzel C, et al. Diabetes and oral disease: Implications for health professionals. In: *Annals of the New York Academy of Sciences.* Blackwell Publishing Inc.2012;1255:1-15.
 50. Panchbhai AS, Degwekar SS, Bhowte RR. Estimation of salivary glucose, salivary amylase, salivary total protein and salivary flow rate in diabetics in India. *J Oral Sci.* 2010; 52:359–68.
 51. Wolff A, Zuk Paz L, Kaplan I. Major salivary gland output differs between users and non-users of specific medication categories. *Gerodontology.* 2008 ;25:210–6.
 52. Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B, Heegaard KM, Pedersen AML. Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2011;39:276–88.
 53. 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.
 54. Pombo H JL, Goday A, González H. Efectos de la diabetes sobre las enfermedades periodontales. *Av en Diabetol.*2013;29:145–50.
 55. Kudiyirickal MG,Pappachan JM. Diabetes mellitus and oral health. *Endocrine.* 2015;49:27–34
 56. Mauri Obradors E, Jané Salas E, Sabater Recolons M del M, Vinas M, López López J. Effect of nonsurgical periodontal treatment on glycosylated hemoglobin in diabetic patients: a systematic review. *Odontology.* 2015;103:301–13

57. Salvi GE, Yorda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, et al. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol*. 1997; 68:127-35.
58. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012;55:21–31
59. Engebretson SP, Hey Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT, et al. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1 beta and Glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol*. 2004;75:1203–8.
60. Alba Loureiro TC, Munhoz CD, Martins JO, Cerchairo GA, Scavone C, Curi R, et al. Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40:1037–44.
61. Thorstensson H, Dahlen G, Hugoson A. clinical periodontology Some suspected periodontopathogens and serum antibody response in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol*. 1995;22:449–58.
62. Takahashi K, Nishimura F, Kudihara M, Iwamoto Y, Takashiba S, Miyata T, et al. Subgingival microflora and antibody responses against periodontal bacteria of young Japanese patients with type 1 diabetes mellitus. *J Int Acad Periodontol*. 2001;3:104-11.
63. König J, Holtfreter B, Kocher T. Periodontal health in Europe: Future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services - position paper 1. *Eur J Dent Educ*. 2010;14:4–24.
64. Pérez Bravo M, Almerich Silla J, Ausina Márquez V, Avilés Gutiérrez P, Blanco González J, Canorea Díaz P, et al. Encuesta de salud oral en España 2015. *RCOE*. 2016;21:8–48.
65. Llodra Calvo JC. Encuesta de salud oral en España 2010. *RCOE*. 2012;17:13–41
66. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1996; 67:1085–93.
67. Zizzi A, Tirabassi G, Aspriello SD, Piemontese M, Rubini C, Lucarini G. Gingival advanced glycation end-products in diabetes mellitus-associated chronic periodontitis: an immunohistochemical study. *J Periodontal Res*. 2013;48:293–301.
68. Tervonen T, Oliver RC. Clinical periodontology Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1993;20:4–43.
69. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes. *Diabetes Care*. 1993;16:329–334.
70. Moles DR. Evidence of an association between diabetes and severity of periodontal diseases: Does diabetes mellitus affect the extent and severity of periodontal diseases? *Evid Based Dent*. 2006;7:45.
71. 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; 68:713–19.
72. Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones JA. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetics patients? A meta-analysis of interventional studies. *J Dent Res*, 2005; 84:1154–59.
 73. Vergnes JN. Treating periodontal disease may improve metabolic control in diabetics. *Evid Based Dent*, 2010; 11:73–4.
 74. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;11:1–155
 75. Auyeung L, Wang P W, Lin R T, Hsieh C J, Lee P Y, Zhuang R Y, 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.
 76. 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.
 77. 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 - J Am Med Assoc*. 2013;310:2523–32.
 78. 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.
 79. Saengtipbovorn S, Taneepanichskul S. Effectiveness of lifestyle change plus dental care (LCDC) program on improving glycemic and periodontal status in the elderly with type 2 diabetes. *BMC Oral Health*. 2014; 14:72.
 80. Gaikwad SP, Gurav AN, Shete AR, Desarda HM. Effect of scaling and root planing combined with systemic doxycycline therapy on glycemic control in diabetes mellitus subjects with chronic generalized periodontitis: A clinical study. *J Periodontal Implant Sci*. 2013;43:79–86.
 81. Botero JE, Yepes FL, Ochoa SP, Hincapie JP, Roldan N, Ospina CA, et al. Effects of periodontal non-surgical therapy plus azithromycin on glycemic control in patients with diabetes: A randomized clinical trial. *J Periodontal Res*. 2013 ;48:706–12.
 82. Pradeep AR, Rao NS, Bajaj P, Kumari M. Efficacy of Subgingivally Delivered Simvastatin in the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Periodontitis: A Randomized Double-Masked Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2013;84:24–31.
 83. Engebretson S, Gelato M, Hyman L, Michalowicz BS, Schoenfeld E. Design features

- of the Diabetes and Periodontal Therapy Trial (DPTT): A multicenter randomized single-masked clinical trial testing the effect of nonsurgical periodontal therapy on glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels in subjects with type 2 diabetes. *Contemp Clin Trials*. 2013;36:515–26.
84. Santos VR, Lima JA, Miranda TS, Gonçalves TED, Figueiredo LC, Faveri M, et al. Full-mouth disinfection as a therapeutic protocol for type-2 diabetic subjects with chronic periodontitis: Twelve-month clinical outcomes. A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2013;40:155–62.
 85. 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.
 86. Koromantzios P A, Madianos P. Nonsurgical periodontal treatment can improve HbA1c values in a Mexican-American population of patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and periodontal disease (PD). *J Evid Based Dent Pract*. 2014; 14:193–4.
 87. Miranda TS, Feres M, Perez Chaparro PJ, Faveri M, Figueiredo LC, Tamashiro NS, et al. Metronidazole and amoxicillin as adjuncts to scaling and root planing for the treatment of type 2 diabetic subjects with periodontitis: 1-year outcomes of a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2014;41:890–9.
 88. 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.
 89. Wang T, Jen I, Chou C, Lei Y. Effects of Periodontal Therapy on Metabolic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Periodontal Disease. 2014;93:1–7.
 90. Nascimento GG, Leite FRM, Vestergaard P. et al. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol* 2018;55: 653–67.
 91. Utreja D, Tewari A, Chawla HS. A study of influence of sugars on the modulations of dental plaque pH in children with rampant caries, moderate caries and no caries. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2010;28:278–81.
 92. Lin BP, Taylor GW, Allen DJ, Ship JA. Dental caries in older adults with diabetes mellitus. *Special care in dentistry: official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*. 1999;19:8–14.
 93. Karjalainen KM, Knuuttila ML, Kaar ML. Salivary factors in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatric dentistry*. 1996;18:306–11.
 94. Rohani B. Oral Manifestations in Patients With Diabetes Mellitus. *World J Diabetes*. 2019;10:485–89.
 95. Montaldo L, Montaldo P, Papa A, Caramico N, Toro G. Effects of saliva substitutes on oral status in patients with Type-2 diabetes. *Diabet Med*. 2010; 27:1280–3.

96. Bharateesh JV, Mansoor A, Ganganna K. Diabetes and Oral Health: A Case-control Study. *Int J Prev Med.* 2012; 3: 806–9.
97. Kanjirath PP, Eun Kim S, Rohr Inglehart M. Diabetes and Oral Health: The Importance of Oral Health Related Behavior. *J Dent Hyg.* 2011;85:264–72.
98. Arrieta Blanco JJ, Bartolomé Villar B, Jiménez Martínez E, Saavedra Vallejo P, Arriet Blanco FJ. Bucco-dental problems in patients with Diabetes Mellitus : Index of plaque and dental caries. *Med Oral.* 2003;8:97–109.
99. Beatrice K, Thomas H. Non Periodontal Oral Manifestations of Diabetes: A Framework for Medical Care Providers. *Diabetes Spectrum.* 2011;24:199–205.
100. Leal, J.M. Leonardo M. Endodoncia. segunda ed. Argentina: Panamericana S.A; 1994.
101. Pumarola J CC. Pumarola J, Canalda C. Ed. Masson. Madrid; 2001.
102. Jiménez Pinzón A, Segura Egea JJ, Poyato Ferrera M, Velasco E, Ríos JV. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root-filled teeth in an adult Spanish population. *Int Endod J* 2004; 37:167–73.
103. Segura Egea JJ, Martín González J, Castellanos Cosano L. Endodontic medicine: Connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J.* 2015; 48:933–51.
104. Qian W, Ma T, Ye M, Li Z, Liu Y, Hao P. Microbiota in the apical root canal system of tooth with apical periodontitis. *BMC Genomics.* 2019;20:189.
105. López López J, Jané Salas E, Estrugo Devesa A, Castellanos Cosano L, Martín González J, Velasco Ortega E, Segura Egea JJ. Frequency and distribution of root-filled teeth and apical periodontitis in an adult population of Barcelona, Spain. *Int Dent J.* 2012 ;62:40–6.
106. Jain P. Clinical Diagnosis and Treatment Planning. In: Jain P. (eds) *Common Complications in Endodontics.* Springer, Cham. 2018: 3–25
107. Dos Santos Accioly Lins CC, De Moraes Ramos Perez FM. De Andrade Lima ADAP, Dos Anjos Pontual ML. Importance of Radiographic Interpretation. In: Jain P. (eds) *Common Complications in Endodontics.* Springer, Cham.2018: 27–40
108. Kruse C, Spin-Neto R, Reibel J, Wenzel A, Kirkevang LL. Diagnostic validity of periapical radiography and CBCT for assessing periapical lesions that persist after endodontic surgery. *Dentomaxillofac Radiol.* 2017;46.
109. Krug R, Connert T, Beinicke A, Soliman S, Schubert A, Kiefner P, et al. When and how do endodontic specialists use cone-beam computed tomography? *Aust Endod J.* 2019 ;45:365–72.
110. Ørstavik D, Keredes K, Eriksen HM. The periapical index: a scoring system for radiographic assessmrent of apical peridontitis. *Endod Dental Traumatol* 1986; 2:20–34.

111. Estrela C, Bueno MR, Azevedo BC, Azevedo JR, Pécora JD. A New Periapical Index Based on Cone Beam Computed Tomography. *J Endod.* 2008;34:1325–31.
112. Esposito S, Cardaropoli M, Cotti E. A suggested technique for the application of the cone beam computed tomography periapical index. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2011;40:506–12.
113. Venskutonis T, Plotino G, Tocci L, Gambarini G, Maminskas J, Juodzbaly G. Periapical and endodontic status scale based on periapical bone lesions and endodontic treatment quality evaluation using cone beam computed tomography. *J Endod.* 2015;41:190–6.
114. Von Arx T, Janner SFM, Hänni S, Bornstein MM. Evaluation of New Cone-beam Computed Tomographic Criteria for Radiographic Healing Evaluation after Apical Surgery: Assessment of Repeatability and Reproducibility. *J Endod.* 2016;42:236–42.
115. Leonardi Dutra K, Haas L, Porporatti AL, Flores-Mir C, Nascimento Santos J, Mezzomo LA, et al. Diagnostic accuracy of cone-beam computed tomography and conventional radiography on apical periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Endod.* 2016;42:356–64.
116. Torabinejad M, Rice DD, Maktabi O, Oyoyo U, Abramovitch K. Prevalence and Size of Periapical Radiolucencies Using Cone-beam Computed Tomography in Teeth without Apparent Intraoral Radiographic Lesions: A New Periapical Index with a Clinical Recommendation. *J Endod.* 2018;44:389–94.
117. Maia Filho EM, Calisto AM, de Jesus Tavares RR, de Castro Rizzi C, Bezerra Segato RA, Bezerra Da Silva LA. Correlation between the periapical index and lesion volume in cone-beam computed tomography images. *Iran Endod J.* 2018;13:155–8.
118. Sisli SN. Evaluation of the Relationship between Type II Diabetes Mellitus and the Prevalence of Apical Periodontitis in Root-Filled Teeth Using Cone Beam Computed Tomography: An Observational Cross-Sectional Study. *Med Princ Pract.* 2019;28:533–8.
119. Nardi C, Calistri L, Pietragalla M, Vignoli C, Lorini C, Berti V, et al. Electronic processing of digital panoramic radiography for the detection of apical periodontitis. *Radiol Medica* 2020;125:145–54.
120. Brynolf I. A histologic and roentgenological study of the periapical region of human upper incisors. *Odontol Revy.* 1967;18:1–176.
121. Landis JR, Koch GG. An Application of Hierarchical Kappa-type Statistics in the Assessment of Majority Agreement among Multiple Observers. *Biometrics.* 1977;33:363.
122. Fouad AF, Barry J, Caimano M, Clawson M, Zhu Q, Carver R, Hazlett K, Radolf JD. PCR based identification of bacteria associated with endodontic infections. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3223–31.
123. Sarmiento EB, Gomes CC, Pires FR, Pinto LC, Antunes LAA, Armada L.

- Immunoexpression of bone resorption biomarkers in apical periodontitis in diabetics and normoglycaemics. *Int Endod J.* 2020;53:1025–32.
124. Segura Egea JJ, Jiménez Pinzón A, Ríos Santos JV, Velasco Ortega E, Cisneros Cabello R, Poyato Ferrera M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J.* 2005;38:564–9.
 125. 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.
 126. 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.
 127. Segura Egea JJ, Martín González J, Cabanillas Balsera D, Fouad AF, Velasco Ortega E, López López J. Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2016;20:1133–41.
 128. 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;41:601–6.
 129. Arya S, Duhan J, Tewari S, Sangwan P, Ghalaut V, Aggarwal S. Healing of Apical Periodontitis after Nonsurgical Treatment in Patients with Type 2 Diabetes. *J Endod.* 2017;43:1623–7.
 130. Smadi L. Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in Patients with Type II Diabetes Mellitus: Comparative Cross-sectional Survey. *J Contemp Dent Pract.* 2017;18:358–62.
 131. Jahreis M, Soliman S, Schubert A, Connert T, Schlagenhaut U, Krastl G, et al. Outcome of non-surgical root canal treatment related to periodontitis and chronic disease medication among adults in age group of 60 years or more. *Gerodontology.* 2019;36:267–75.
 132. Laukkanen E, Vehkalahti MM, Kotiranta AK. Impact of systemic diseases and tooth-based factors on outcome of root canal treatment. *Int Endod J.* 2019; 52:1417–26.
 133. Segura Egea JJ, Cabanillas Balsera D, Jiménez Sánchez MC, Martín González J. Endodontics and diabetes: association versus causation. *Int Endod J.* 2019; 52:790–802.
 134. Gupta A, Aggarwal V, Mehta N, Abraham D, Singh A. Diabetes mellitus and the healing of periapical lesions in root filled teeth: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J.* 2020 Jul 12.
 135. Pérez Losada FL, Estrugo Devesa A, Castellanos Cosano L, Segura Egea JJ, López López J, Velasco Ortega E. Apical Periodontitis and Diabetes Mellitus Type 2: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020; 9:540.

136. Centre for Evidence Based Medicine. Critical Appraisal for therapy articles. [Internet]. Univ. Oxford Med. 2005. Available from: [http://www.cebm.net/wcontent/uploads/2014/04/ RCT Appraisal sheets 2005.](http://www.cebm.net/wcontent/uploads/2014/04/RCT%20Appraisal%20sheets%202005.pdf)
137. Nakahara Y, Sano T, Kodama Y, Ozaki K, Matsuura T. Alloxan-induced hyperglycemia causes rapid-onset and progressive dental caries and periodontitis in F344 rats. *Histol. Histopathol.* 2012;27:1297–306.
138. Wolle CFB, Zollmann LA, Bairros PO, Etges A, Leite CE, Morrone FB, et al. Outcome of periapical lesions in a rat model of type 2 diabetes: refractoriness to systemic antioxidant therapy. *J. Endod.* 2013;39:643–7.
139. Cintra LTA, Samuel RO, Facundo ACS, Prieto AKC, Sumida DH, Bomfim SRM, et al. Relationships between oral infections and blood glucose concentrations or HbA1c levels in normal and diabetic rats. *Int. Endod. J.* 2014;47:228–37.
140. Cintra LTA, Samuel RO, Azuma MM, Ribeiro CP, Narciso LG, de Lima VMF, et al. Apical periodontitis and periodontal disease increase serum IL-17 levels in normoglycemic and diabetic rats. *Clin. Oral Investig.* 2014;18:2123–8.
141. Cintra LTA, Da Silva Facundo AC, Prieto AKC, Sumida DH, Narciso LG, Mogami Bomfim SR, et al. Blood profile and histology in oral infections associated with diabetes. *J. Endod.* 2014;40:1139–44.
142. Azuma MM, Gomes Filho JE, Prieto AKC, Samuel RO, de Lima VMF, Sumida DH, et al. Diabetes increases interleukin-17 levels in periapical, hepatic, and renal tissues in rats. *Arch. Oral Biol.* 2017;83:230–5.
143. Prieto AKC, Gomes Filho JE, Azuma MM, Sivieri Araújo G, Narciso LG, Souza JC, et al. Influence of Apical Periodontitis on Stress Oxidative Parameters in Diabetic Rats. *J. Endod.* 2017;43:1651–6.
144. Ferreira LL, Gomes JE, Sumida DH, Bonfim SRM, Sivieri-Araújo G, Guimarães G, et al. Diabetic Rats Present High Mean Platelet Count in the Presence of Oral Infections. *Braz. Dent. J.* 2017;28:548–51.
145. Sano T, Matsuura T, Ozaki K, Narama I. Dental Caries and Caries-Related Periodontitis in Type 2 Diabetic Mice. *Vet. Pathol.* 2011;48:506–12.
146. Kodama Y, Matsuura M, Sano T, Nakahara Y, Ozaki K, Narama I, et al. Diabetes enhances dental caries and apical periodontitis in caries-susceptible WBN/KobSlc rats. *Comp. Med.* 2011;61:53–9.
147. Al Nazhan SA, Alsaeed SA, Al Attas HA, Dohaihem AJ, Al Serhan MS, Al Maflehi NS. Prevalence of apical periodontitis and quality of root canal treatment in an adult Saudi population. *Saudi Med. J.* 2017;38:413–21.
148. Ng YL, Mann V, Gulabivala KA prospective study of the factors affecting outcomes of non-surgical root canal treatment: part 2: tooth survival. *Int. Endod. J.* 2011;44:610–25.
149. Marotta PS, Fontes T V, Armada L, Lima KC, Rôças IN, Siqueira JF. Type 2 Diabetes

- Mellitus and the Prevalence of Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in an Adult Brazilian Population. *J. Endod.* 2012;38:297–300.
150. Ferreira MM, Carrilho E, Carrilho F. Diabetes mellitus and its influence on the success of endodontic treatment: a retrospective clinical study. *Acta Med. Port.* 2014;27:15–22.
 151. Rudranaik S, Nayak M, Babshet M. Periapical healing outcome following single visit endodontic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Exp. Dent.* 2016;8:498–504.
 152. Mesgarani A, Haghanifar S, Eshkevari N, Ehsani M, Khafri S, Nafarzade S, et al. Frequency of odontogenic periradicular lesions in diabetic patients. *Casp. J. Intern. Med.* 2014;5:22–5.
 153. Tarcin B, Gumru B, Iriboz E, Turkyaydin DE, Ovecoglu HS. Radiologic Assessment of Periapical Health: Comparison of 3 Different Index Systems. *J Endod.* 2015 41:1834–8.
 154. Hill, Austin Bradford . «The Environment and Disease: Association or Causation?». *Proceedings of the Royal Society of Medicine.* 1965; 58: 295-300. Acceso en <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/003591576505800503>. Accedido [https://es.wikipedia.org/wiki/Criterios_de_Bradford_Hill]
 155. Cabanillas Balsera D, Martínn Gonzálezlez J, Montero Miralles P, Sánchez Domínguez B, Jiménez Sánchez MC, Segura Egea JJ. Association between diabetes and nonretention of root filled teeth: a systematic review and meta-analysis. *I Endod J.* 2019; 52, 297–306.
 156. Green JC, Vermillon JR. The Simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc.* 1964 ;68:7–13.
 157. Löe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol.* 1967 ;38:610–6.
 158. Ainamo J, Barmes D, Beagrie G, Cutress T, Martin J, Sardo-Infirri J. Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN). *Int Dent J.* 1982;32:281–91.
 159. Britto LR, Katz J, Guelmann M, Heft M. Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96:449–52.
 160. Wändell PE, Carlsson AC. Gender differences and time trends in incidence and prevalence of type 2 diabetes in Sweden a model explaining the diabetes epidemic worldwide today? *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;106:90–2.
 161. Zhang N, Yang X, Zhu X, Zhao B, Huang T, Ji Q. Type 2 diabetes mellitus unawareness, prevalence, trends and risk factors: National Health and Nutrition

- Examination Survey (NHANES) 1999-2010. *J Int Med Res.* 2017;45:594–609.
162. Rojo Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep.* 2020;10:2765
 163. Espelt A, Borrell C, Palència L, Goday A, Spadea T, Gnavi R, et. Socioeconomic inequalities in the incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus in Europe. *Gac. Sanit.* 2013;27:494–501.
 164. Segura Egea J.J, Jiménez Pinzón A, Ríos Santos JV, Velasco Ortega E, Cisneros Cabello R, Poyato Ferrera MM. High prevalence of apical periodontitis amongst smokers in a sample of Spanish adults. *Int Endod J.* 2008:310–6
 165. Gardete Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med.* 2010;27:879–81.
 166. Liu Y, Wang K, Maisonet M, Wang L, Zheng S. Associations of lifestyle factors: smoking, alcohol consumption, diet and physical activity with type 2 diabetes among American adults from NHANES 2005-2014. *J Diabetes.* 2016:1–9.
 167. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2011;10:430–39.
 168. Ryan Ng, Sutradhar R, Yao Z, Wodchis WP, Rosella L. Smoking, drinking, diet and physical activity modifiable lifestyle risk factors and their associations with age to first chronic disease, *Int J of Epidemiology.* 2020;49:113–30.
 169. Sliwinska Mosson Śliwińska Mossoń M, Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diab Vasc Dis Res.* 2017;14:265–276.
 170. Alonso Morán E, Orueta JF, Esteban JIF, Axpe JMA, González MLM, Polanco NT, et al. Multimorbidity in people with type 2 diabetes in the Basque Country (Spain): Prevalence, comorbidity clusters and comparison with other chronic patients. *Eur J Intern Med.* 2015;26:197–202.
 171. Iglay K, Hannachi H, Howie PJ, Xu J, Li X, Engel SS, et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2016;32:1243–52.
 172. Mata Cases M, Franch Nadal J, Real J, Cedenilla M, Mauricio D. Prevalence and coprevalence of chronic comorbid conditions in patients with type 2 diabetes in

- Catalonia: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019; 9:10.
173. Quiñones AR, Markwardt S, Botosaneanu A. Diabetes Multimorbidity Combinations and Disability Among Middle-aged and Older Adults. *J Gen Intern Med*. 2019 ;34: 944–951.
 174. Hanlon P, Hannigan L, Rodriguez Perez J , Fischbacher C , Welton NJ, Días S . Representation of People With Comorbidity and Multimorbidity in Clinical Trials of Novel Drug Therapies: An Individual-Level Participant Data. *BMC Med*. 2019 12;17:201.
 175. Encuesta Nacional de Salud 2017. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
 176. De Ferrari GM, Stevens SR, Ambrosio G, Leonardi S, Armstrong PW, Green JB, et al. Low density lipoprotein cholesterol treatment and outcomes in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: Insights from TECOS. *Am Heart J*. 2020 ;220:82–88.
 177. Alvarez Guisassola F, Orozco Beltrán D, Cebrián Cuenca AM, Ruiz Quintero MA, Angullo Martínez E, Ávila Lachica Let al. Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2. *Aten Primaria*. 2019; 51: 442–451.
 178. Martín Pérez M, López de Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez García R, Jiménez Trujillo I, Palacios Ceña D et al. Prevalence of polypharmacy among the population older than 65 years in Spain: Analysis of the 2006 and 2011/12 National Health Surveys. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;52:2–8
 179. Encuesta Nacional de Salud 2006. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
 180. Encuesta Nacional de Salud 2011/2012. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
 181. Azriel S, Casal F, Dalama B, Varillas F, Villarroel Á, Soto A, et al. Glycemic control parameters in insulin-naïve patients with uncontrolled type 2 diabetes referred to endocrinologists, and degree of implementation of the national Spanish consensus for the management of hyperglycemia. *Endocrinol Nutr*. 2014;61:541–7.
 182. Pérez A, Franch J, Cases A, González Juanatey JR, Conthe P, Gimeno E, et al. Relación del grado de control glucémico con las características de la diabetes y el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Estudio DIABES. *Med Clin*. 2012;138:505–11.
 183. Pérez A, Mediavilla JJ, Miñambres I, González Segura D. Control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en España. *Rev Clínica Española*.

- 2014;214:429–36.
184. Caballero Corchuelo J, Guerrero Pérez F, García Sancho de la Jordana P, Pérez Maraver M et al. Analysis of the Characteristics of Patients With Diabetes Mellitus Who Attend a Tertiary Hospital Emergency Department for a Hypoglycemic Event. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019;66:19–25.
 185. Libro Blanco de la Salud Oral-Consejo de dentistas. Consultado, disponible www.consejo-dentistas.es/libro-del-consejo. Marzo 2016. Consultado sep 17- 2020.
 186. Huang J C, Peng Y S, Fan J Y, Jane S W, Tu L T, Chang C C, et al. Factors associated with numbers of remaining teeth among type 2 diabetes: a cross-sectional study. *J Clin Nurs.* 2013;22:1926–32.
 187. Eldarrat AH. Diabetic patients: Their knowledge and perception of oral health. *Libyan J Med.* 2011;6:1–5.
 188. Pérez Bravo M, Almerich Silla J, Ausina Márquez V, Avilés Gutiérrez P, Blanco González J, Canorea Díaz P, et al. Encuesta de salud oral en España 2015. *RCOE.* 2016;21:8–48.
 189. Collin HL, Uusitupa M, Niskanen L, Koivisto a M, Markkanen H, Meurman JH. Caries in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85:680–5.
 190. Patiño Marín N, Loyola Rodríguez JP, Medina Solis CE, Pontigo Loyola AP, Reyes Macías JF, Ortega Rosado JC, et al. Caries, periodontal disease and tooth loss in patients with diabetes mellitus types 1 and 2. *Acta Odontol Latinoam.* 2008;21:127–33.
 191. 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.
 192. Fărcaș Berechet CM, Berechet E, Crăițoiu S, Cezarina Mehedinți M, Osman A, Anca Eremia I, et al. Clinical, statistical, histological and immunohistochemical aspects of periodontal changes in patients with diabetes mellitus. *Rom J Morphol Embryol .* 2019;60:1191– 8.
 193. Siddiqi A, Zafar S, Sharma A , A Quaranta. Diabetic patients' knowledge of the bidirectional link: are dental health care professionals effectively conveying the message? *Aust Dent.* 2019;64:312–26.
 194. Castellanos Cosano L, López López J, Pérez Losada FL, Machuca Portillo G, Velasco Ortega E, Segura Egea JJ. Quality of root canal treatment in type II diabetic patients.

- Endodoncia 2016; 34:229–42.
195. Marques MD, Moreira B, Eriksen HM. Prevalence of apical periodontitis and results of endodontic treatment in an adult, Portuguese population. *Int Endod J.* 1998;31:161–5.
 196. Sidaravicius B, Aleksejuniene J, Eriksen HM. Endodontic treatment and prevalence of apical periodontitis in an adult population of Vilnius. *Endod DentTraumatol.* 1999;15:210–5.
 197. Kirkevang LL, Hörsted Bindslev P, Ørstavik D, Wenzel A. Frequency and distribution of endodontically treated teeth and apical periodontitis in an urban Danish population. *Int Endod J.* 2001;34:198–205.
 198. Dugas NN, Lawrence HP, Teplitzky PE, Pharoah MJ, Friedman S. Periapical health and treatment quality assessment of root-filled teeth in two Canadian populations. *Int Endod J.* 2003;36:181–92.
 199. Loftus JJ, Keating AP, McCartan BE. Periapical status and quality of endodontic treatment in an adult Irish population. *Int Endod J.* 2005;38:81–86.
 200. Skudutyte Rysstad R, Eriksen HM. Endodontic status amongst 35-year-old Oslo citizens and changes over a 30-year period. *Int Endod J.* 2006;39:637–642.
 201. Iwama A, Nishigaki N, Nakamura K, et al. The effect of high sugar intake on the development of periradicular lesions in rats with type 2 diabetes. *J Dent Res.* 2003;82:322–25.
 202. Lima SMF, Grisi DC, Kogawa EM, et al. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review. *Int Endod J* 2013;46:700–709.
 203. Nagendrababu V, Segura Egea J.J, Fouad A.F, Pulikkotil S.J, Dummer P.M.H. Association between diabetes and the outcome of root canal treatment in adults: An umbrella review. *Int. Endod. J;*2019.
 204. Georgopoulou MK, Spanaki Voreadi AP, Pantazis N, Kontakiotis EG. Frequency and distribution of root filled teeth and apical periodontitis in a Greek population. *Int Endod J.* 2005;38:105–111.
 205. Kamberi B, Hoxha V, Stavileci M, Dragusha E, Kuçi A, Kqiku L. Prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in a Kosovar adult population. *BMC Oral Health.* 2011;11:32.

ANEXOS

ANEXO 1

PROTOCOLO DIABETICOS

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

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

-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.....

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 cardiaca.... 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.,
Antiarrítmico., 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)

4-Antecedentes odontológicos:

Tipo de higiene dental: 1 v/día..., 1-2/v día..., 3/v día..., más de 3 v/día.....

Usa colutorio: 1 v/día..., 1-2/v día..., 3/v día..., más de 3 v/día.....

Pasta.....Colutorio.....

Otros métodos de higiene: Hilo..., Otros.....

Parafunciones: Apreta..., Frota..., Succiona..., Mordisqueo..., Palillos..., Uñas.....

Usa prótesis: Si..., No..., Superior: Fija..., Removible..., Total..., Inferior: Fija..., Removible...,

-Examen Físico

1. Exploración bucodental

Higiene bucal: Buena..., Regular..., Mala...

Patología periodontal: Dolor..., Gingivitis..., Sangrado espontaneo..., GUNA..., PUNA...,

Patología dental: Dolor..., Caries..., Traumatismos..., Alteraciones Si..., No..., Forma..., Color.....

Prostodoncia: Coronas o puentes..., PPR resina..., Esquelética..., Implantes..., Férula oclusal.....

Odontograma:

															55	54	53	52	51	61	62	63	64	65					
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28														
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38														
															85	84	83	82	81	71	72	73	74	75					

C: Caries; O: Obturado; A: Ausente; R: Resto radicular; E: Extracción; P: Prótesis; I: Implante; En: Endodoncia

IHO: 0..., 1..., 2..., 3....

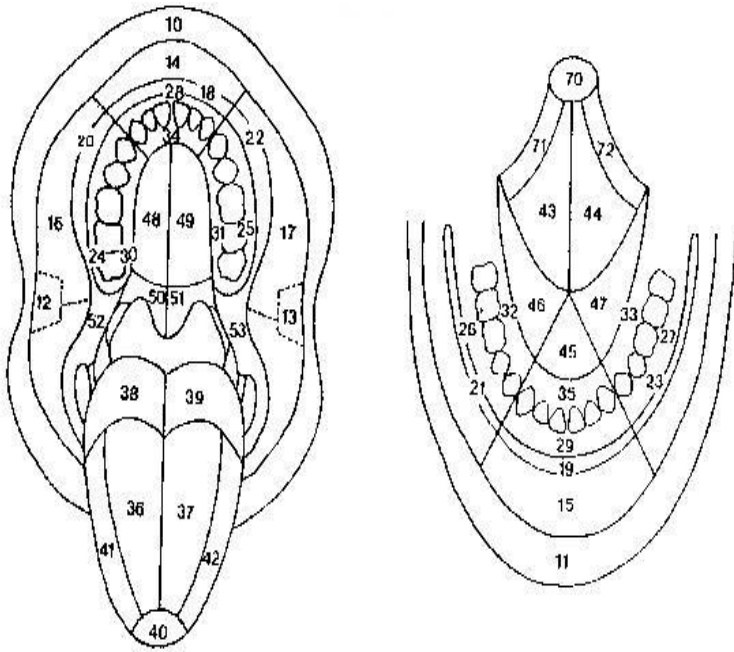
IG..... CPTIN.....

17	16	11	26	27
47	46	31	36	37

Patología de mucosas:

- Mucosa: Dolor..., Ulceración..., Mancha blanca..., Mancha roja..., Pápula o nódulo..., Tumor..., Otros.....
- Labios: Queilitis descamativa..., Queilitis angular..., Queilitis actínica..., Mucocele..., Herpes..., Impétigo..., Verruga..., Fisuración..., Sequedad..., Linfedema..., Frenillos..., Otros.....
- Lengua: Glosodinia..., Fisurada..., Seca..., Depapilada..., Macroglosia..., Indentada..., Candidiasis..., Disgeusia..., Papilitis..., Lengua geográfica..., GRM..., Anquiloglosia..., Otros...

- Glándulas salivales: Dolor..., Boca seca..., Xerostomía..., Signo de rocío..., Mucocele..., Litiasis...
Tumefacción..., Sialoadenitis..., Sialodenoisis..., Tumor..., S-Sjögren..., Otros.....



Patología ósea: Si..., No.....

ATM: Dolor articular..., Dolor muscular..., Bruxismo..., Crujido..., Otros.....

Exámenes Complementarios

Ortopantografía: Si..., No....

Radiografía periapical: Si..., No....

Radiografía oclusal: Si..., No....

TC: Si..., No..., **RM:** Si..., No..., **Gammagrafía:** Si..., No..., **Otras:** Si..., No.....

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estado de salud bucodental de una muestra de diabéticos: estudio clínico y radiográfico

Yo, _____ declaro que:

He leído y comprendido la información que me han dado, las dudas que me han surgido se me han respondido de manera satisfactoria. Recibiendo suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____ y deseo participar en este estudio de investigación de manera libre y voluntaria, comprendo que puedo retirarme del mismo en el momento que estime pertinente sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta en mis cuidados médicos.

De conformidad con lo establecido en la Ley Orgánica 15-1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, declaro haber sido informado de mis derechos, de la finalidad de la recogida de mis datos y de los destinatarios de información.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.


Firma del Participante

Firma del Investigador


Fecha.....

Fecha.....

ANEXO 3: COMITÉ DE ETICA



**Hospital
Odontològic**
UNIVERSITAT DE BARCELONA
Comitè d'Ètica i Investigació amb Medicaments
CEIm HOUB



Hospital Odontològic
UNIVERSITAT DE BARCELONA

C.E.I.C.	
Data	31/10/18
Entrada	
Sortida	766

JOSE LOPEZ LOPEZ

UFR Odontologia


Benvolgut,

Adjunt us trametem el dictamen del Comitè d'Ètica i Investigació amb Medicaments de l'*Hospital Odontològic Universitat de Barcelona* i la conformitat de la direcció del Centre. També i tal com indica la normativa li adjuntem la composició del comitè.

Li recordo que cal que comuniqui a la Direcció General de la *Fundació Josep Finestres* l'inici d'aquest estudi, a la direcció de correu electrònic: jgonzalo@ub.edu.

Restem a la seva disposició per a qualsevol aclariment.


Atentament,



Sra. Roser Bisbal González

Secretària del CEIm HOUB

L'Hospitalet de Llobregat, 30 octubre de 2018



**UNIVERSITAT DE
BARCELONA**



ROSER BISBAL GONZÁLEZ, Secretaria del CEIm Hospital Odontològic Universitat de Barcelona

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor del estudio:

CÓDIGO: 2018-024-1

NÚMERO EUDRACT:

VERSIÓN: 2

TÍTULO: "Estado de salud bucodental de una muestra de diabéticos: estudio clínico y radiográfico".

PROMOTOR: José López López

Y considera que:

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre y las normas que lo desarrollan, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Este CEIm como comité de referencia y, habiendo tenido en cuenta las respuestas a las aclaraciones solicitadas al promotor, resuelve **AUTORIZAR** que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:





**Hospital
Odontològic**

UNIVERSITAT DE BARCELONA
Comitè d'Ètica i Investigació amb Medicaments
CEIm HOUB

CENTRO: Hospital Odontològic Universitat de Barcelona i Facultat de Medicina y Ciencias de la Salud del Campus de Bellvitge (Odontologia).

INVESTIGADORES PRINCIPALES: José López López y Flor de Liz Pérez Losada.

Que el Comitè tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y su composición actual es la siguiente:

Presidente:

- JOSEP MARÍA RAMÓN TORRELL

Vicepresidente:

- MARÍA ANGELS SÁNCHEZ GARCÉS

Secretaria:

- ROSER BISBAL GONZÁLEZ

Vocales:

- JORDI ALBELLA RUBIO
- MARINA BALANZO JOUE
- ENRIC GIRALT DE VECIANA
- JOSÉ LÓPEZ LÓPEZ
- YOLANDA PUIGGRÒS JIMENEZ DE ANTA
- PILAR HEREU BOHER
- ISABEL MARTÍNEZ LIZAN
- JOSEP MANEL LLOP TALAVERÓN
- SERGIO LOZANO VÁZQUEZ
- ELENA DE PLANELL MAS
- OCTAVI CAMPS FONT

Como queda reflejado en el Acta 9/2018.

Lo que firmo en L'Hospitalet de Llobregat, a 30 de octubre de 2018

ROSER BISBAL GONZÁLEZ
Secretaria del CEIm HOUB



Hospital Odontològic
UNIVERSITAT DE BARCELONA

C.E.I.C.

Comitè d'ètica d'investigació clínica



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



**Hospital
Odontològic**
UNIVERSITAT DE BARCELONA
Comitè d'Ètica i Investigació amb Medicaments
CEIm HOUB

CONFORMIDAD DE LA DIRECCION DEL CENTRO

Dr. José López López, Director Facultativo del *Hospital Odontològic Universitat de Barcelona* y vista la autorización del Comité de Ética e Investigación con Medicamentos,

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el promotor José López López para que sea realizado en este Centro el estudio código de protocolo 2018-024 titulado: "Estado de salud bucodental de una muestra de diabéticos: estudio clínico y radiográfico" y que será realizado por el Dr. José López López y la Dra. Flor de Liz Pérez Losada como investigadores principales y el Dr. Albert Estrugo Devesa como investigador colaborador.

Que acepta la realización de dicho estudio en este Centro.

Lo que firma en Hospitalet de Llobregat, a 30 de octubre de 2018.

Dr. José López López



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

ANEXO 4: COMUNICACIONES Y POSTERES RELACIONADOS CON LA TESIS

1.- Título: Periodontitis Apical y Diabetes Mellitus tipo 2

Autores: Pérez Losada F de L, López López J, Jané Salas E, Segura Egea JJ, Estrugo Davesa A.

Tipo de participación: Comunicación Oral.

Congreso: XXX Reunion SEDCYDO – XV Congreso SEMO.

Lugar de celebración: Bilbao – España **Año:** 2019.

2.- Título: Relación entre el control metabólico y el estado periapical de una población diabética.

Autores: Pérez Losada F de L, Jané Salas E, Segura Egea JJ, López López J, Estrugo Davesa A

Tipo de participación: Comunicación Oral.

Congreso: XIX Congreso Nacional y VIII Internacional de la Sociedad Española de Gerontología.

Lugar de celebración: Ciudad Real - España **Año:** 2019.

3.- Título: Periodontitis Apical y Diabetes Mellitus. Revisión de la Literatura.

Autores: Pérez Losada F de L, Schemel Suárez M, Jané Salas E, Segura Egea JJ, López López J, Estrugo Davesa A.

Tipo de participación: Comunicación Oral.

Congreso: XVIII Congreso Nacional y VI Internacional de la Sociedad Española de Gerontología.

Lugar de celebración: Soria- España **Año:** 2018.

4.- Título: Correlación de la Periodontitis Apical y la Diabetes Mellitus.

Autores: Pérez Losada F de L, Mauri Obradors E, Schemel Suárez M, Estrugo Devesa A, Segura Egea JJ, López López.

Tipo de participación: Poster

Congreso: I Reunion Cientifica de Diabetes y Patologia Oral.

Lugar de celebración: Madrid - España **Año:** 2015.

5.- Título: Salud Bucodental en Pacientes Diabeticos: ¿Qué hacemos en la consulta de Odontología de Atención Primaria?

Autores: Sabater Recolons, M.M, Flores Gudiño E, Ventura Soriano D, Perez Losada FL, Lopez Lopez

Tipo de participación: Poster

Congreso: I Reunion Cientifica de Diabetes y Patologia Oral.

Lugar de celebración: Madrid - España **Año:** 2015.

PREMIO AL MEJOR POSTER (ACCÉSIT).

6.- Título: Relación entre la periodontitis apical y la diabetes mellitus tipo 2.

Autores: Pérez Losada F de L, Sabater Recolons MM, Segura Egea JJ, López López J.

Tipo de participación: Comunicación Oral.

Congreso: XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Gerontología.

Lugar de celebración: Valencia - España **Año:** 2012.

6.- Título: Enfermedad periodontal y control Metabólico en pacientes con Diabetes Mellitus:

Estudio clínico en atención Primaria

Autores: Perez Losada Fde L, Sabater Recolons MM, Molina Ayala MJ, Flores Gudiño E, Estrugo Devesa A, Lopez Lopez J, Chimenos Küstner E.

Tipo de participación: Comunicación Oral.

Congreso: X Congreso de la Sociedad Española de Gerontología.

Lugar de celebración: Cadiz - España **Año:** 2009

7.- **Título:** Estado buco y estética dental en un grupo de pacientes mayores de 65 años.

Autores: Sabater Recolons MM, Flores Gudiño E, Viñals Iglesias H, Jané Salas E,
Perez Losada FL, Lopez Lopez J, Chimenos Küstner E.

Tipo de participación: Poster.

Congreso: X Congreso Nacional e Internacional de la Sociedad de Gerontología

Lugar de celebración: Granada - España **Año:** 2009

ANEXO 5: ARTICULOS

Articulos relacionados con la tesis:

1.-Pérez Losada FL, López López J, Martín González J, Jané Salas E, Segura Egea JJ, Estrugo Devesa A. Apical periodontitis and glycemic control in type 2 diabetic patients: Cross-sectional study. *J Clin Exp Dent*. 2020; 12:964-71.

2.- Pérez Losada FL, Estrugo Devesa A, Castellanos Cosano L, Segura Egea JJ, López López J, Velasco Ortega E. Apical Periodontitis and Diabetes Mellitus Type 2: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020; 9:540.

3.-Pérez Losada FL, Jané Salas E, Sabater Recolons MM, Estrugo Devesa A, Segura Egea JJ, López López J. Correlation between periodontal disease management and metabolic control of type 2 diabetes mellitus. A systematic literature review. *J Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016; 21:440-6.

4.-Castellanos Cosano L, López López J, Pérez Losada FL, Machuca Portillo G, Velasco Ortega E, Segura Egea JJ. Quality of root canal treatment in type II diabetic patients. *Endodoncia* 2016; 34:229–42.

01 *Journal section: Oral Medicine and Pathology*

doi:10.4317/jced.57191

02 *Publication Types: Research*

https://doi.org/10.4317/jced.57191

03
04 **Apical periodontitis and glycemic control**
05 **in type 2 diabetic patients: Cross-sectional study**
06

07
08
09 **Flor de Liz Pérez-Losada ¹, José López-López ², Jenifer Martín-González ³, Enric Jané-Salas ⁴, Juan J.**
10 **Segura-Egea ⁵, Albert Estrugo-Devesa ⁶**
11

12
13 ¹ DDS, Doctoral fellow, Department of Odontostomatology, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona,
14 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

15 ² MD, DDS, PhD, Professor, Department of Odontostomatology, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelo-
16 na- Dental Hospital, University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

17 ³ DDS, PhD, Associate Professor, Division of Endodontics, Department of Stomatology, School of Dentistry, University of Sevilla,
18 Sevilla, Spain

19 ⁴ MD, DDS, PhD, Professor, Department of Odontostomatology, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelo-
20 na- Dental Hospital, University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

21 ⁵ MD, DDS, PhD, Professor, Division of Endodontics, Department of Stomatology, School of Dentistry, University of Sevilla,
22 Sevilla, Spain

23 ⁶ MD, DDS, PhD, Associate Professor, Department of Odontostomatology, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of
24 Barcelona- Dental Hospital, University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain
25

26 *Correspondence:*27 *Division of Endodontics*28 *Department of Stomatology*29 *School of Dentistry*30 *University of Sevilla*31 *C/ Avicena s/n, 41009-Sevilla, Spain*32 *segurajj@us.es*

33 Received: 16/04/2020

34 Accepted: 14/05/2020

35 Please cite this article in press as: Pérez-Losada F, López-López J,
36 Martín-González J, Jané-Salas E, Segura-Egea JJ, Estrugo-Devesa A.
37 Apical periodontitis and glycemic control in type 2 diabetic patients:
38 Cross-sectional study. J Clin Exp Dent. (2020), doi:10.4317/jced.57191
39

40 **Abstract**

41 **Background:** The objective of this study was to analyze the possible relationship between the glycemic control and
42 the prevalence of apical periodontitis in type 2 diabetic patients. The null hypothesis was that apical periodontitis
43 is not associated with glycemic control.

44 **Material and Methods:** In a cross-sectional design, the radiographic records of 216 type 2 diabetic patients (65.0
45 ± 10.7 years), 117 men (54.2%) and women (45.8%), were examined. Glycated hemoglobin (HbA1c) was used to
46 assess glycemic control, considering an HbA1c level < 6.5% as well-controlled diabetes. Apical periodontitis was
47 diagnosed as radiolucent periapical lesions using the periapical index score. The Student t test, chi-square test, and
48 logistic regression analysis were used in the statistical analysis.

49 **Results:** The average HbA1c value was 7.0 ± 2.2%. Forty seven (21.8%) had HbA1c levels under 6.5% (mean ±
50 SD = 6.0 ± 2.2%), being considered well-controlled patients, and 169 (78.2%) had an HbA1c level ≥ 6.5% (mean ±
51 SD = 7.8 ± 2.24%), being considered poor controlled patients. Forty four per cent of diabetics had apical periodon-
52 titis, 12.5% had root-filled teeth, and 52.3% had root filled teeth with radiolucent periapical lesions. No significant
53 differences were observed in any of these three variables between patients with good or poor glycemic control. In
54 the multivariate logistic regression analysis the presence of radiolucent periapical lesions in at least one tooth did
55 not correlate significantly with HbA1c levels (OR = 1.4; 95% C.I. = 0.70 – 3.09; p = 0.31).
56

57 E1

58

59

01 Conclusions: The results reveal no association of glycemic control with the prevalence of apical periodontitis or root
02 canal treatment in diabetic patients.

03
04 **Key words:** *Apical periodontitis, diabetes mellitus, endodontic medicine, glycated haemoglobin.*

08 Introduction

09 Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic diseases
10 affecting the metabolism of carbohydrates, lipids and
11 proteins, with hyperglycemia, as a result of a deficiency
12 in insulin secretion, lack of insulin action or both (1).
13 Chronic hyperglycemia is associated with long standing
14 damage, dysfunction and failure of diverse organs, es-
15 pecially eyes, kidneys, nerves, heart and blood vessels
16 (2). Glycated hemoglobin (HbA1c) has been used as the
17 gold standard for the control of diabetic patients. This
18 test measures the average glycaemia of the last 2-3 mon-
19 ths, allowing the assessment of the effectiveness of the
20 patient's treatment (3). The American Association of
21 Clinical Endocrinologist considers HbA1c $\geq 6.5\%$ as a
22 goal in the optimal control of diabetic patients (4).

23 Apical periodontitis (AP) is an inflammatory lesion
24 around the root apex consecutive to bacterial infection
25 of the pulp canal system (5). A periapical radiolucent le-
26 sion (PRL) in the radiography is the characteristic sign
27 of chronic apical periodontitis (6). However, AP must
28 be considered not exclusively a locally process. The
29 inflammatory cytokines released in inflamed periapical
30 tissues, such as IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF- α , may reach
31 the systemic circulation inducing or perpetuating an ele-
32 vated chronic systemic inflammatory status (7-9).

33 Several studies have reported results supporting a re-
34 lationship between the prevalence AP and diabetes
35 (10-17). Moreover, several systematic reviews and meta-
36 analyses have found significant association between
37 the outcome of endodontic treatment and diabetes (18-
38 20). Nevertheless, few studies have investigated the
39 possible relationship between endodontic infections and
40 glycemic control in diabetic patients. Poorly controlled
41 diabetics tend to develop periapical radiolucencies dur-
42 ing endodontic treatment (21), and chronic apical pe-
43 riodontitis has been linked to an increase in blood glu-
44 cose in diabetic patients (22). Two studies have found
45 correlation between higher prevalence of AP and poor
46 glycemic control in diabetic patients (17,23). Vice versa,
47 it has been found a higher percentage of reduction of
48 periradicular radiolucencies in patients with lower gly-
49 caemia (24). However, there are no definitive data on the
50 association between blood glucose levels and the preva-
51 lence of AP in diabetic patients.

52 The aim of this study was to analyze the possible re-
53 lationship between the prevalence of AP, diagnosed as
54 a periapical radiolucent lesion (PRL), and the glycemic
55 control, assessed by HbA1c levels, of type 2 diabetic pa-

tients. The null hypothesis was that AP is not associated
with glycemic control in diabetic patients.

Material and Methods

An observational descriptive cross-sectional study was
designed. The study was approved by the ethical commit-
tee of the Dental Clinic of the University of Barcelona
(Barcelona, Spain), reference number 10/31/2018. The
investigation was conducted following the World Medi-
cal Association-Declaration of Helsinki. All participants
signed the written informed consent.

-Patients

Participants were recruited among patients presenting
consecutively seeking routine dental care (not emer-
gency care) at the Dental Hospital (Faculty of Me-
dicine and Health Sciences, Dentistry, University of
Barcelona, HOUB) and from a primary health center
(ABS Sta. Eulalia Sud, L'Hospitalet de Llobregat, Bar-
celona), during the years 2013 through 2016. All type
2 diabetic patients, diagnosed according to the current
criteria for the diagnosis of diabetes (25), were asked to
voluntarily participate. The following inclusion criteria
were used: over 18 years of age, with more than seven
teeth remaining, with records of HbA1c levels in the
last week, who accepted a radiological examination.
The exclusion criteria were the following: less than 18
years of age, less than eight remaining teeth, unknown
HbA1c levels, or no acceptance of the radiological exa-
mination. Two hundred and forty four diabetic patients
met the inclusion/exclusion criteria and were asked
to participate in the study, but only 216 (65.0 \pm 10.7
years), 117 men (54.2%) and women (45.8%) accepted
to be included in the study and signed the written in-
formed consent.

Data was collected from the clinical histories, eliciting
information on medical and dental history, about co-
ronary heart disease, the most recent measurement of
HbA1c levels, smoking status, alcohol consumption
assessed as intake of Standard Beverage Unit (8-13 grs
of pure alcohol) by day, and periodontal status assessed
using the criteria of Machtei *et al.* (26).

-Assessment of glycemic control

The status of the metabolic control of the diabetic pa-
tients was achieved by checking the values of the gly-
cosylated hemoglobin (HbA1c). The blood test had to
be performed less than a month prior to the study visit.
Adequate glycemic control was defined as HbA1c <
6.5% (25).

01 -Radiological examination and periapical status assess-
02 ment

03 Radiographic periapical status was diagnosed on the
04 basis of examination of digital panoramic radiographs
05 of the jaws. Two qualified radiologic technicians, with
06 more than 10 years of experience in their field, perfor-
07 med the OPG using a digital orthopantomogram (Pro-
08 max, Planmeca, class 1, type B, 80 KHz; Planmeca, He-
09 lsinki, Finland).

10 All teeth, excluding third molars, were recorded. Teeth
11 were categorized as root filled teeth if they had been fil-
12 led with a radiopaque material in the root canal(s). For
13 each subject the number of teeth present, the number and
14 location of root-filled teeth, and the number and loca-
15 tion of teeth having identifiable radiolucent periapical
16 lesions were recorded.

17 The periapical status was assessed using 'Periapical In-
18 dex' (PAI) score (27). A score greater than 2 (PAI \geq 3)
19 was considered to be a sign of AP. The worst score of
20 all roots was taken to represent the PAI score for mul-
21 ti-rooted teeth.

22 -Observers' calibration

23 Three observers with a broad clinical experience in
24 endodontics assessed the radiographs (AED, JLL and
25 FPL); disagreements were weighted by JSE and JMG.

26 Before evaluation, the observers participated in a cali-
27 bration course for PAI system, which consisted of 100
28 radiographic images of teeth, some root-filled and some
29 not, kindly provided by Dr. Ørstavik (Ørstavik *et al.*
30 1986). Each tooth was assigned to one of the PAI scores
31 by using visual references (also provided by Dr. Ørsta-
32 vik) for the 5 categories within the scale. After scoring
33 the teeth, the results were compared to a "gold standard
34 atlas", and a Cohen Kappa was calculated (0.78 - 0.89).

35 Intra-observer reproducibility was evaluated for each
36 examiner. Every observer scored the panoramic radio-
37 graphs of 20 patients (10 of each group, randomly se-
38 lected). Then, one month after this first examination, the
39 observer was recalibrated in the PAI system and repea-
40 ted the scoring of the radiographs of the same 20 pa-
41 tients. The intra-observer agreement test on PAI scores
42 on the 20 patients produced a Cohen's Kappa ranging
43 0.80 - 0.91.

44 Intra-observers reproducibility was also determined
45 comparing the PAI scores on the 20 radiographs pro-
46 vided by each observer. The agreement test produced a
47 Cohen's Kappa ranging 0.78 - 0.94. The Cohen's Kappa
48 for inter-observers variability ranged 0.83 - 0.90. The
49 consensus radiographic standard was the simultaneous
50 interpretation by the three examiners of the panoramic
51 radiograph of each patient.

52 -Statistical analysis

53 Minimal sample size was calculated using "Sample size
54 and power calculator", v7.12 software ([https://www.
55 imim.cat/ofertadeserveis/software-public/granmo/](https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/granmo/)). Ac-

56

57

58

59

cepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in
a two-sided test, 204 subjects are necessary in the ob-
served group to recognize a difference greater than or
equal to 0.1 units. A proportion in the reference group
has been estimated to be 0.35. It has been anticipated a
drop-out rate of 10%. Post-hoc power analysis has been
performed using the same software.

The primary data was introduced into an Excel spread-
sheet (Microsoft Corp, Redmond, WA). SPSS (version
11; SPSS, Inc., Chicago, IL) was used for the statistical
analysis. Data is presented as media \pm standard devia-
tion. A t-test and X2 test were used to determine the di-
fferences between groups. A logistic regression analysis
was performed to measure the strength of the association
between the HbA1c levels and the presence of periapical
radiolucencies, adjusting the presence of co-variables. A
p value <0.05 was considered to be statistically signifi-
cant.

Results

The characteristics and dental status of the type 2 diabe-
tic patients are described in Table 1. The mean number

Table 1: Characteristics and dental status of diabetic patients (n = 216) included in the study. Results are expressed as mean \pm standard deviation.

Characteristic	Value
Age (y)	65.0 \pm 10.7
Gender	
Male	117 (54.2%)
Female	99 (45.8%)
Smoking habits	
Yes*	60 (27.8%)
No	156 (72.2%)
Alcohol consumption	
Yes**	52 (24.1%)
No	164 (75.9%)
Coronary Heart Disease	
Yes	150 (69.4%)
No	66 (30.6%)
Number of teeth	20.9 \pm 6.6
Number of RFT	0.8 \pm 1.3
Number of teeth with RPL	0.5 \pm 0.4
Periodontal disease	
Yes	130 (60.2%)
No	86 (39.8%)
HbA1c levels (%)	7.0 \pm 2.2

RFT: root-filled teeth.

RPL: radiolucent periapical lesions.

*Smoker or former smoker.

**More than 2 Standard Beverage Unit (8-13 grs of pure alcohol / day).

01 of teeth was 20.9 ± 6.6 , and the average number of teeth
 02 with radiolucent periapical lesion was 0.5 ± 0.4 . The
 03 mean number of RFT per patient was 0.8 ± 1.3 . Sixty
 04 patients (27.8%) were smoker or former smoker, 52
 05 (24.1%) were consumers of alcoholic beverages, 150
 06 (69.4%) had coronary heart disease, and 130 (60.2%)
 07 had periodontal disease. The average glycosylated he-
 08 moglobin (HbA1c) value was 7.0 ± 2.2 per cent.
 09 Diabetic patients were classified dichotomously accord-
 10 ing to their glycemic control (Table 2). Forty seven
 11 (21.8%) had HbA1c levels under 6.5% (mean \pm SD =
 12 $6.0 \pm 2.2\%$), being considered well-controlled patients.
 13 On the contrary, 169 (78.2%) had an HbA1c level \geq
 14 6.5% (mean \pm SD = $7.8 \pm 2.24\%$), being considered
 15 poor controlled patients. No significant differences were
 16 found between patients with good or poor glycemic control
 17 regarding age, gender, number of teeth, smoking
 18 habits, alcohol consumption, coronary heart disease or
 19 periodontal status ($p > 0.05$). Forty four per cent of dia-
 20 betic patients showed at least 1 radiolucent periapical

lesion (RPL), 12.5% had at least 1 RFT, and 52.3% had
 at least 1 root-filled tooth with RPL (Table 3). There was
 no significant difference between patients with good or
 poor glycemic control in the number of teeth with peri-
 apical lesions (OR = 1.74; 95% C.I. = 0.89 – 3.42; $p =$
 0.10). The percentage of good-controlled patients with
 at least 1 root-filled tooth with RPL was 34.0%, whereas
 amongst poor-controlled patients this percentage was
 47.3% ($p > 0.05$). The number of RFT (OR = 1.26; 95%
 C.I. = 0.45 – 3.52; $p = 0.66$), and the number of RFT
 with periapical lesions (OR = 1.33; 95% C.I. = 0.69 –
 2.53; $p = 0.39$) was not associated to HbA1c levels.

To further investigate whether HbA1c levels were related
 to endodontic variables, multivariate logistic regres-
 sions were run with age, gender, smoking habits, alcohol
 consumption, number of teeth, number of RFT, number
 of RFT with AP, periodontal status, and periapical status
 as independent explanatory variables, and HbA1c levels
 as dependent variable (0 = HbA1c < 6.5%; 1 = HbA1c
 $\geq 6.5\%$) (Table 4). In the multivariate logistic regression

Table 2: Characteristics and dental status of diabetic patients after classifying them according to their glycemic control (HbA1c levels). Results are expressed as mean \pm standard deviation.

	Good controlled HbA1c < 6.5%	Poor controlled HbA1c $\geq 6.5\%$	<i>p</i>
Patients	47 (21.8%)	169 (78.2%)	> 0.05
HbA1c levels	6.0 ± 2.2	7.8 ± 2.2	< 0.0001
Age (y)	64.5 ± 10.6	63.9 ± 10.7	> 0.05
Gender			
Male	25 (53.2%)	92 (54.4%)	> 0.05
Female	22 (46.8%)	77 (45.6%)	> 0.05
Smoking habits			
Yes*	14 (29.8%)	46 (27.2%)	> 0.05
No	33 (70.2%)	123 (72.8%)	> 0.05
Alcohol consumption			
Yes**	9 (19.1%)	43 (25.4%)	> 0.05
No	38 (80.9%)	126 (74.6%)	> 0.05
Coronary Heart Disease			
Yes	30 (63.8%)	120 (71.0%)	> 0.05
No	17 (36.2%)	49 (29.0%)	> 0.05
Number of teeth	20.1 ± 7.2	21.2 ± 6.3	> 0.05
Number of RFT	0.5 ± 1.1	0.9 ± 1.4	> 0.05
Number of teeth with RPL	0.4 ± 0.4	0.5 ± 0.4	> 0.05
Periodontal disease			
Yes	25 (53.2%)	105 (62.1%)	> 0.05
No	22 (46.8%)	64 (37.9%)	> 0.05

RFT: root-filled teeth.

RPL: radiolucent periapical lesions.

*Smoker or former smoker.

**More than 2 Standard Beverage Unit (8- 13 grs of pure alcohol) / day.

Table 3: Univariate logistic regression analysis of the association of the independent variables a) presence of radiolucent periapical lesions (RPL), b) root filled teeth (RFT), and c) RFT with RPL (RFT-RPL), with the dependent variable "HbA1c levels", dichotomized as < 6.5% (GC) or ≥ 6.5% (PC).

	GC (HbA1c < 6.5%)	PC (HbA1c ≥ 6.5%)	TOTAL
At least one RPL	16 (34.0%)	80 (47.3%)	96 (44.4%)
No RPL	31 (65.9%)	89 (52.7%)	120 (55.5%)
Total	47	169	216
Odds ratio	1.0	1.74*	
C.I. 95%		0.89 – 3.42	
At least one RFT	5 (10.6%)	22 (13.0%)	27 (12.5%)
No RFT	42 (89.3%)	147 (86.9%)	189 (87.5%)
Total	47	169	216
Odds ratio	1.0	1.26*	
C.I. 95%		0.45 – 3.52	
At least one RFT-RPL	22 (46.8%)	91 (53.8%)	113 (52.3%)
No RPL	25 (53.1%)	78 (46.1%)	103 (47.6%)
Total	47	169	216
Odds ratio	1.0	1.33*	
C.I. 95%		0.69 – 2.53	

* $p > 0.05$;

GC: good controlled; PC: poor controlled.

RFT: root-filled teeth.

RPL: radiolucent periapical lesion.

Table 4: Multivariate logistic regression analysis of the influence of the independent variables age, gender (0 = women, 1 = male), smoking (0 = non-smoker, 1 = smoker), alcohol consumption (0 = < 2 SBU, 1 = ≥ 2 SBU), number of teeth, number of RFT, number of RFT with AP, periodontal disease (0 = absent, 1 = present), and apical periodontitis (0 = no tooth with radiolucent periapical lesion, 1 = one or more tooth with radiolucent periapical lesion), on the dependent variable "HbA1c levels" (0 = HbA1c < 6.5%; 1 = HbA1c ≥ 6.5%).

Explanatory variable	B	<i>p</i>	Odds Ratio	C. I. 95% Inf. Limit	C. I. 95% Sup. Limit
Age	-0.0035	0.8430	0.9965	0.9629	1.0314
Gender	0.0302	0.9335	1.0306	0.5074	2.0932
Smoking	-0.4323	0.3326	0.6490	0.2707	1.5561
Alcohol	0.4425	0.3693	1.5566	0.5925	4.0895
No. of teeth	0.0387	0.1570	1.0394	0.9852	1.0966
No. of RFT	0.6188	0.1274	1.8568	0.8380	4.1140
Np. of RFT + AP	-0.3457	0.6136	0.7077	0.1849	2.7082
Periodontal disease	0.5317	0.1497	1.7018	0.8256	3.5080
Apical periodontitis	0.3825	0.3145	1.4660	0.6957	3.0892

Overall model fit: Chi Square = 8.79; df = 9; $p = 0.46$

RFT: root filled teeth; AP: apical periodontitis.

SBU = Standard Beverage Unit, equivalent to 8-13 grs of pure alcohol / day.

analysis including all the above factors as covariates, the presence of RPL in at least one tooth did not correlate significantly with HbA1c levels (OR = 1.4; 95% C.I. = 0.70 – 3.09; $p = 0.31$).

Discussion

In this observational cross-sectional study, the possible association between the prevalence of RPL and glycemic control in diabetic patients has been investigated.

01 The results reveal no higher prevalence of RPL in poor
02 controlled type 2 diabetic patients, with HbA1c levels
03 $\geq 6.5\%$ ($p = 0.31$). Nor has an association been found
04 between the level of HbA1c and the prevalence of RCT.
05 The recruitment method of the patients was similar to
06 that used in previous studies (10,14,23,28): subjects pre-
07 senting consecutively seeking routine dental care (not
08 emergency care) at the dental service of the Faculty of
09 Dentistry. Diabetes was diagnosed according to the cur-
10 rent criteria for the diagnosis of diabetes (25). Glycated
11 hemoglobin levels (HbA1c) were used to assess glyce-
12 mic control, providing an accurate measure of blood glu-
13 cose levels in the previous 30-90 days (4). When blood
14 glucose levels are high, glucose and other sugars slowly
15 bind covalently and non-enzymatically to hemoglobin
16 (glycosylation). The rate of formation of HbA1c is di-
17 rectly proportional to blood glucose concentrations.
18 The prevalence of AP was assessed using panoramic ra-
19 diographs and the Periapical Index (27), as other studies
20 have used previously (29-35). Observer calibration was
21 performed according to PAI score system, obtaining ade-
22 quate Kappa values for intra-observer and inter-obs-
23 server reproducibility (27). Panoramic radiographs showed
24 high specificity and positive predictive value diagnosing
25 apical periodontitis (36), can be obtained with conve-
26 nience and speed, and have the advantage of producing
27 an average patient exposure of only $4.1\mu\text{Sv}$ (37).
28 In the present study, the percentage of diabetics with
29 good glycemic control was very low. Only 47 diabetic
30 patients (22%) had well-controlled HbA1c levels ($<$
31 6.5%). Sanchez-Domínguez *et al.* (23) found a similar
32 proportion (28.9%), but other studies have reported hi-
33 gher percentages of well-controlled diabetics (17,40).
34 This lower percentage of well-controlled diabetics could
35 explain, at least in part, the differences in the results
36 of the present study with those previously performed
37 (17,23,40). It may also have influenced the non-signi-
38 ficant findings of the present study, since the high per-
39 centage of poorly controlled diabetic patients limits the
40 statistical power to detect significant differences be-
41 tween the proportions of RPL, RFT and RFT with RPL
42 in both groups. Before starting this study, the researchers
43 calculated that they would need a minimal sample size
44 of 204 participants to see a statistically significant di-
45 fference between poor- and good-controlled diabetic pa-
46 tients. The high percentage of poor-controlled diabetics
47 may also have caused that age, gender, smoking habits,
48 alcohol consumption, coronary heart disease, number
49 of teeth, number of root-filled teeth, or number of tee-
50 th with RPLs did not show statistical association with
51 HbA1c levels ($p > 0.05$). However, other studies have
52 also found no association between these variables and
53 glycemic control in diabetic patients (23).
54 The present results show that 44.4% of diabetic pa-
55 tients had AP, diagnosed as RPL, in one or more teeth.
56
57
58
59

Some previous studies have found higher prevalence of periapical lesions in diabetics (10,28,38), but other have reported minor prevalence values (14,17,39). The prevalence of at least one RPL in well-controlled diabetics did not significantly differ from that observed in poor-controlled diabetic patients ($\text{OR} = 1.74$; $p = 0.10$). The high percentage of poorly controlled diabetics have decreased the power of the study. Accepting an alpha risk of 0.05 in a two-sided test with 169 poor-controlled patients and 47 good-controlled diabetics, the statistical power is only 37.4% to recognize as statistically significant the difference from 47% of prevalence of RPL in the first group to 34% in the second group.

Only three epidemiological studies have investigated the potential association of periapical inflammation with the glycemic control in diabetics, two using digital panoramic radiographs and the PAI system score (17,23), and another (40) using CBCT with a voxel size of 0.200 mm and the cone beam computed tomography periapical index (CBCTPAI) (41). The study conducted in 2015 included 83 diabetic patients and used the same HbA1c threshold (6.5%) to determine the good or poor glycemic control, reporting an $\text{OR} = 3.6$ (95% C.I = 1.0 – 13.0; $p = 0.049$), calculated through multivariate logistic regression analysis, concluding that HbA1c levels of diabetic patients are associated with periapical status (23). Smadi (17), including 145 diabetic patients and using a 7% HbA1c level to establish the degree of glycemic control, found that poor controlled diabetics showed higher prevalence of AP lesions (18.3%) compared with well-controlled diabetic patients (9.21%) ($p = 0.001$). Moreover, poor controlled diabetic showed higher prevalence of RFT with AP (32.0%) compared to well-controlled patients (21.8%) ($p = 0.02$), concluding that a poor glycemic control may be associated with a higher prevalence of AP and increased rate of endodontic failures. The third study analysed only the periapical status of RFT (40), including a small sample (43 diabetic patients) and assessing the periapical status using the CBCTPAI index (41). In this study the HbA1c level to assess glycemic control was 6.5%, finding 69.6% of well-controlled diabetics, and concluding that there were no differences in the periapical status of RFT between well- and poor-controlled diabetics. The characteristics of the samples, the different threshold of HbA1c values, the different proportions of well- and poor-controlled diabetics, and the radiological technique and criteria used to diagnose periapical lesions may explain the observed differences amongst these studies and the present results.

In accordance with the study of Sisli (40), the results of the present study did not find association between root canal treatment (RCT) outcome and glycemic control. The prevalence of at least 1 RFT with RPL was similar in well- and poor-controlled diabetic patients ($p > 0.05$).

01 However, the total prevalence of RPL associated to en-
 02 dodontically treated teeth was high (52.3%). Other pre-
 03 vious studies have found similar percentages (10,23,28).
 04 Scientific evidence support the relationship between
 05 poor RCT outcome and diabetes (18). Two systematic
 06 reviews with meta-analysis have shown that diabetics
 07 are more likely to have periapical radiolucent lesions in
 08 their RFT (OR=1.4; 95% CI = 1.1 to 1.8; $p = 0.006$) (20)
 09 and that they are more likely to lose RFT (OR = 2.4;
 10 95% CI = 1.5–3.9; $p = 0.0001$) (19).

11 The possible relationship between glycemic control and
 12 endodontic infection has been also investigated in animal
 13 models. It has been demonstrated that diabetes enhance
 14 the development of periradicular lesions in rats (42), and
 15 hyperglycaemia adversely affects pulp healing in rats af-
 16 ter pulp capping with MTA (43). Moreover, HbA1c in
 17 diabetic rats is increased by oral infections (43).

18 The results of these animal studies, together with those
 19 of human epidemiological studies (17,23,40) suggest
 20 the existence of an association between glycemic control
 21 and endodontic infection. The mismatch of the results
 22 of the present study may be due to the high proportion
 23 of diabetic patients with poor glycemic control (78%).
 24 In fact, the proportion of patients with at least one le-
 25 sion of AP among poorly controlled diabetics was 47%,
 26 while in well-controlled patients, it was 34%, 13 points
 27 lower, but the difference was not statistically significant
 28 probably because of the high percentage of poor-controlled
 29 diabetics. A case-control design, including the same
 30 number of diabetics well- and poor-controlled, could
 31 provide more consistent data.

32 Conclusions

34 The results reveal no association of glycemic control
 35 with the prevalence of apical periodontitis or root canal
 36 treatment in diabetic patients.

37 References

- 39 1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2000;23 Suppl 1:S4-19.
- 40 2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(Supplement 1):S81-S90.
- 41 3. Montoya-Carralero JM, Saura-Pérez M, Canteras-Jordana M, Morata-Murcia IM. Reduction of HbA1c levels following nonsurgical treatment of periodontal disease in type 2 diabetics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15:e808-12.
- 42 4. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S4-10.
- 43 5. Eriksen HM. Epidemiology of apical periodontitis. In: Orstavik D, Ford TP, eds. *Essential Endodontology: Prevention and Treatment of Apical Periodontitis*. Blackwell Science; 1998:179-191.
- 44 6. Siqueira JF, Rôças IN. Present status and future directions in endodontic microbiology. *Endod Top*. 2014;30:3-22.
- 45 7. Caplan DJ, Chasen JB, Krall EA, et al. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res*. 2006;85:996-1000.
- 46 8. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J*. 2015;48:933-951.
- 47 9. 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.

10. Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos J V, Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J*. 2005;38:564-569.
11. 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.
12. 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; quiz 117-118.
13. Ferreira MM, Carrilho E, Carrilho F, Marques-Ferreira M, Carrilho E, Carrilho F. (Diabetes mellitus and its influence on the success of endodontic treatment: a retrospective clinical study). *Acta Med Port*. 2014;27:15-22.
14. Marotta PS, Fontes T V, Armada L, Lima KC, Rôças IN, Siqueira JF. Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult brazilian population. *J Endod*. 2012;38:297-300.
15. Mesgarani A, Eshkevari N, Ehsani M, Khafri S, Nafarzade S, Damanesh Z. Frequency of odontogenic periradicular lesions in diabetic patients. *Casp J Intern Med*. 2014;5:22-25.
16. Arya S, Duhan J, Tewari S, Sangwan P, Ghalaut V, Aggarwal S. Healing of Apical Periodontitis after Nonsurgical Treatment in Patients with Type 2 Diabetes. *J Endod*. 2017;43:1623-1627.
17. Smadi L. Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in Patients with Type II Diabetes Mellitus: Comparative Cross-sectional Survey. *J Contemp Dent Pract*. 2017;18:358-362.
18. Nagendrababu V, Segura-Egea JJ, Fouad AF, Pulikkotil SJ, Dummer P. Association between diabetes and the outcome of root canal treatment in adults: An umbrella review. *Int Endod J*. November 2019. doi:10.1111/iej.13253
19. Cabanillas-Balsem D, Martín-González J, Montero-Mimlles P, Sánchez-Domínguez B, Jiménez-Sánchez MC, Segura-Egea JJ. Association between diabetes and nonretention of root filled teeth: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*. 2019;52:297-306.
20. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Cabanillas-Balsera D, Fouad AFAF, Velasco-Ortega E, López-López J. Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2016;20:1133-1141.
21. Bender IB, Seltzer S, Freedland J. The relationship of systemic diseases to endodontic failures and treatment procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1963;16:1102-1115.
22. Bender IB, Bender a B. Diabetes mellitus and the dental pulp. *J Endod*. 2003;29:383-389.
23. 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;41:601-606.
24. Chenaskin E, Ringsdorf WM. The biology of the endodontic patient. 3. Variability in periapical healing and blood glucose. *J Oral Med*. 1968;23:87-90.
25. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
26. Machtet EE, Christerson LA, Grossi SG, Dunford R, Zambon JJ, Genco RJ. Clinical criteria for the definition of "established periodontitis." *J Periodontol*. 1992;63:206-214.
27. Orstavik D, Kerekes K, Eriksen HM, Orstavik D. The periapical index: A scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. *Dent Traumatol*. 1986;2:20-34.
28. Castellanos-Cosano L, Machuca-Portillo G, Sánchez-Domínguez B, Martín-González J, Torrès-Lagares D, López-López J, Segura-Egea JJ. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root canal treatment in liver transplant candidates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18:e773-e779.

- 01 29. López-López J, Jané-Salas E, Martín-González J, et al. Tobacco
02 smoking and radiographic periapical status: A retrospective case-control
03 study. *J Endod.* 2012;38:584-588.
- 04 30. López-López J, Castellanos-Cosano L, Estrugo-Devesa A, Gó-
05 mez-Vaquero C, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ. Radiolucent peri-
06 apical lesions and bone mineral density in post-menopausal women.
07 *Gerodontology.* 2015;32:195-201.
- 08 31. Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos J V, Velasco-Or-
09 tega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera MM. High prevalence of
10 apical periodontitis amongst smokers in a sample of Spanish adults. *Int*
11 *Endod J.* 2008;41:310-316.
- 12 32. Castellanos-Cosano L, Machuca-Portillo G, Sánchez-Domínguez
13 B, Torres-Lagares D, López-López J, Segura-Egea JJ. High prevalence
14 of radiolucent periapical lesions amongst patients with inherited coa-
15 gulation disorders. *Haemophilia.* 2013;19:110-115.
- 16 33. Khalighinejad N, Aminoshariae A, Kulild JC, Mickel A. Apical
17 Periodontitis, a Predictor Variable for Preeclampsia: A Case-control
18 Study. *J Endod.* 2017;43:1611-1614.
- 19 34. Poyato-Borrego M, Segura-Sampedro JJ, Martín-González J, To-
20 rres-Domínguez Y, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ. High Prevalen-
21 ce of apical periodontitis in patients with inflammatory bowel disease:
22 an age- and gender- matched case-control study. *Inflamm Bowel Dis.*
23 June 2019. doi:10.1093/ibd/izz128
- 24 35. Kumar G, Tewari S, Sangwan P, Tewari S, Duban J, Mittal S. The
25 effect of an intraorifice barrier and base under coronal restorations on
26 the healing of apical periodontitis: a randomized controlled trial. *Int*
27 *Endod J.* November 2019;iej.13231. doi:10.1111/iej.13231
- 28 36. Nardi C, Calistri L, Pradella S, Desideri I, Lorní C, Colagrande
29 S. Accuracy of Orthopantomography for Apical Periodontitis without
30 Endodontic Treatment. *J Endod.* 2017;43:1640-1646.
- 31 37. Kadesjö N, Lynds R, Nilsson M, Shi X-Q. Radiation dose from
32 X-ray examinations of impacted canines: cone beam CT vs two-di-
33 mensional imaging. *Dentomaxillofac Radiol.* 2018;47:20170305.
- 34 38. Britto LR, Katz J, Gueldmann M, Heft M. Periradicular radiogra-
35 phic assessment in diabetic and control individuals. *Oral Surg Oral*
36 *Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96:449-452.
- 37 39. Falk H, Hugoson A, Thorstensson H. Number of teeth, prevalence
38 of caries and periapical lesions in insulin-dependent diabetics. *Scand J*
39 *Dent Res.* 1989;97:198-206.
- 40 40. Sisti SN. Evaluation of the relationship between type ii diabetes
41 mellitus and the prevalence of apical periodontitis in root-filled teeth
42 using cone beam computed tomography: an observational cross-sec-
43 tional study. *Med Princ Pract.* April 2019. doi:10.1159/000500472
- 44 41. Estrela C, Bueno MR, Azevedo BC, Azevedo JR, Pécora JD. A
45 new periapical index based on cone beam computed tomography. *J*
46 *Endod.* 2008;34:1325-1331.
- 47 42. Nagendrababu V, Segura-Egea J, Fouad A, Pulikkotil S, Dum-
48 mer P. Association between diabetes and the outcome of root canal
49 treatment in adults: An umbrella review. *Int Endod J.* 2019;iej.13253.
50 doi:10.1111/iej.13253
- 51 43. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Cabanillas-Balsera D, Fouad
52 AF, Velasco-Ortega E, López-López J. Association between diabe-
53 tes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-fil-
54 led teeth: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.*
55 2016;20:1133-1141.
- 56 44. Cabanillas-Balsera D, Martín-González J, Montero-Miralles P,
57 Sánchez-Domínguez B, Jiménez-Sánchez MC, Segura-Egea JJ. Asso-
58 ciation between diabetes and nonretention of root filled teeth: a syste-
59 matic review and meta-analysis. *Int Endod J.* 2019;52:297-306.
45. Iwama A, Nishigaki N, Nakamura K, et al. The effect of high sugar
intake on the development of periradicular lesions in rats with type 2
diabetes. *J Dent Res.* 2003;82:322-325.
46. Garber SE, Shabahang S, Escher AP, Tombinejad M. The effect
of hyperglycemia on pulpal healing in rats. *J Endod.* 2009;35:60-62.
47. Cintra LTA, Samuel RO, Facundo ACS, et al. Relationships be-
tween oral infections and blood glucose concentrations or HbA1c le-
vels in normal and diabetic rats. *Int Endod J.* 2014;47:228-237.

Article

Apical Periodontitis and Diabetes Mellitus Type 2: A Systematic Review and Meta-Analysis

Flor de Liz Pérez-Losada ¹, Albert Estrugo-Devesa ^{1,2} , Lissett Castellanos-Cosano ³ ,
 Juan José Segura-Egea ³ , José López-López ^{1,2,*}  and Eugenio Velasco-Ortega ³

¹ Department of Odontostomatology, Faculty of Medicine and Health Sciences (School of Dentistry), University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Spain; flordelizperezlosada@yahoo.es (F.d.L.P.-L.); albertestrugo@ub.edu (A.E.-D.)

² Oral Health and Masticatory System Group (Bellvitge Biomedical Research Institute) IDIBELL, University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Spain

³ Department of Stomatology, School of Dentistry, University of Sevilla, 41009 Sevilla, Spain; lizettcastellanos@yahoo.es (L.C.-C.); segurajj@us.es (J.J.S.-E.); evelasco@us.es (E.V.-O.)

* Correspondence: 18575jll@gmail.com; Tel.: +34-606-457-362

Received: 27 December 2019; Accepted: 12 February 2020; Published: 17 February 2020



Abstract: Objective: Investigate if there is an association between apical periodontitis and diabetes mellitus. Material and methods: A bibliographic search was performed on Medline/PubMed, Scopus and Cochrane databases using the keywords apical periodontitis and diabetes mellitus. Published papers written in English and performed on animals or humans were included. Meta-analysis was performed using the OpenMeta (analyst) tool for the statistical analysis. The variables analyzed were the prevalence of Apical Periodontitis (AP) among teeth and patients with Diabetes Mellitus (DM). Results: Of the total studies found, only 21 met the inclusion criteria. Ten clinical studies on animals, ten studies on humans and a systematic review were included. Meta-analysis shows that the prevalence of teeth with apical periodontitis among patients with diabetes mellitus has an odds ratio of 1.166 corresponding to 507 teeth with AP + DM and 534 teeth with AP without DM. The prevalence of patients with AP and DM shows an odds ratio of 1.552 where 91 patients had AP + DM and 582 patients AP without DM. Conclusion: Scientific evidence suggests that there could be a common physiopathological factor between apical periodontitis and diabetes mellitus but more prospective studies are needed to investigate the association between these two diseases.

Keywords: apical periodontitis; diabetes mellitus; glycosylated haemoglobin; HbA1c; prevalence

1. Introduction

The International Diabetes Federation states that in the year 2015, there was 415 million adults with diabetes in the world; this means that the number of people living with diabetes has quadrupled since 1980. Moreover, in the last decade, the prevalence of diabetes has increased more rapidly in low and medium income countries than in high income countries, which makes diabetes an important public health issue worldwide [1].

Diabetes mellitus is characterized by an inadequate carbohydrate, lipidic and protein metabolism, its primary aspect is hyperglycemia. This hyperglycemia acts as the main cause of incidence and progression of microvascular complication associated with the disease (retinopathy, nephropathy and neuropathy) [2]. In its etiopathogenesis, influences a complex interaction of genetic and environment factors, establishing different causes of hyperglycemia. Among the factors associated to hyperglycemia are: differences in insulin secretion, lower glucose uptake or higher glucose production [3]. In the

present time, it is known that the progressive defect in insulin production due to insulin resistance represents 90–95% of all individuals with diabetes mellitus type 2 (DM2) [4]. DM2 is considered a XXI century epidemic, not only for its magnitude but for its repercussions in cardiovascular disease, and is the main cause of death in developed societies [5]. Diabetes prevalence is high in countries such as Germany, Spain, Italy, France and United Kingdom, considering age an important risk factor. If we focus on Europe as an example, 37% of the population is over 50 years old and it is estimated that this number will increase to 44% by the year 2030, which means that a high increase of patients with diabetes is expected [5]. Glycated haemoglobin (HbA1c) levels test is considered the gold standard to control patients with diabetes (HbA1c) $\geq 6.5\%$. This test measures the average glycaemia of the last 2–3 months, allowing to assess the effectiveness of the treatment that the patient receives [4].

Amongst the environmental factors involved in the pathogenesis of type 2 diabetes, low-grade inflammation seems to occupy a prominent place [6]. This occurs when inflammatory stimuli of infectious origin, such as periodontal disease or apical periodontitis, both oral infections caused by Gram-negative bacteria, activate the innate immune system, causing a high level of pro-inflammatory interleukins [7]. Through this mechanism, apical periodontitis can induce or perpetuate an elevated chronic systemic inflammatory status, contributing to increased insulin resistance and poor glycemic control [8–10].

Apical periodontitis is the inflammatory response of the periapical tissue to Gram-negative bacterial infection of the dental pulp. Ninety percent of the cases is due to pulpal necrosis, secondary to tooth decay. This necrosis triggers an inflammatory and immune response when the polymicrobial and antigens products of the main or lateral root canals invade the periapical connective tissue [11].

Apical periodontitis is not only a local phenomenon, and for some time the medical and dental scientific community have analyzed the possible connection between apical periodontitis and systemic health. Endodontic medicine has developed, with increasing numbers of reports describing the association between periapical inflammation and systemic diseases [8,9]. Numerous studies in animals and humans suggest the existence of a link between apical periodontitis and some systemic diseases [8,9,12–16]. The possible connection between diabetes and apical periodontitis have been widely investigated in the last decade [8,17–19].

Analyzing what was previously described, we presume there is an association between diabetes and the prevalence of apical periodontitis, which makes the aim of this study to perform a systematic review and meta-analysis to investigate and examine if this association does exist.

2. Methodology

2.1. Focused Question

The present study followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines [20]. Given the persistence of discrepancy between different studies, we propose to review the existing literature asking the following question: Is there any association between diabetes and the prevalence of apical periodontitis?

2.2. Search Strategy

The present study followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines [20]. An electronic bibliographic search was performed in Medline/PubMed, Scopus and Cochrane databases, covering the period 2011–2019. The literature search was made using the following keywords apical periodontitis, diabetes mellitus, combined with the Boolean operator AND. After eliminating duplicates, the potential titles and abstracts were filtered based on the following criteria: Inclusion criteria were articles published in English or Spanish, performed in all animals or humans. Exclusion criteria were articles published in languages other than English.

The criteria used for DM2 diagnosis on the investigations included, could be any of the following: (I) Fasting plasma glucose (FPG) ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). (II) Two-hour plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an oral glucose tolerance test (OGTT). (III) Occasional plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) (obtained at any time of the day regardless of the time spent since the last food intake) and severe classic hyperglycemic symptoms (polyuria, polydipsia, polyphagia) or hyperglycemic crisis [4].

2.3. Data Extraction and Analysis

To assess the methodological quality of the articles, the levels of evidence and degrees of recommendation were used according to the guidelines of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) [21]. A single reviewer (FP), compiled all the information from the selected articles. Three reviewers (FP, LC and JSE), carried out the analysis of the articles; the articles in disagreement were discussed.

In order to analyze and synthesize the data, we extracted the following details from the studies: author and year of publication, study design, sample size, objective, results and results.

Pooled estimates from the studies were analyzed using a binary random-effects model meta-analysis. The variables analyzed were the prevalence of Apical Periodontitis (AP) among teeth and patients with Diabetes Mellitus (DM).

Forest plots were produced to graphically represent the odds ratio of AP in patients with DM, $p = 0.05$ was used as the level of significance. Heterogeneity was assessed with χ^2 test and I^2 test. The OpenMeta (analyst) tool was employed in the statistical analysis.

3. Results

3.1. Study Selection

The bibliographic search adopting the search strategy yielded 27 articles in Medline/PubMed and Cochrane databases. Seventeen articles met the inclusion criteria and were included in the study, 8 studies were performed in animals [22–29], 8 studies in humans [30–37], and 1 systematic review/meta-analysis [11]. Ten articles were excluded because they did not meet the inclusion criteria.

The bibliographic search adopting the search strategy in the Scopus database yielded 17 articles. From the obtained research, 10 articles were duplicates, and 3 articles were excluded because they did not meet the inclusion criteria. Only four articles met the inclusion criteria: 2 studies in animals [38,39] and 2 studies in humans [40,41]. Finally, 21 articles were included, 10 studies in animals [22–29,38,39], 10 studies in humans [30–37,40,41] and 1 systematic review [11] (Figure 1).

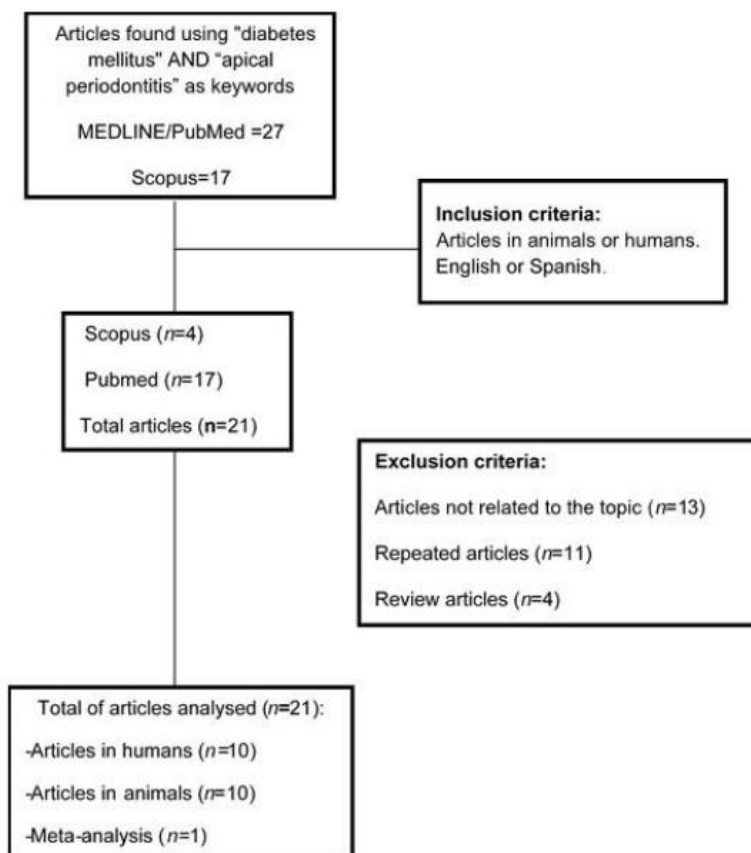


Figure 1. Flow diagram of selected articles.

3.2. Quality Assessment

Levels of evidence in animals. Analysis of the levels of evidence in animal studies showed that nine studies had a B recommendation (90%), with a level of evidence of 3b [22,38], 7 studies had a B recommendation with a level of evidence 2b [24–29,39] and one study with grade of recommendation A and level of evidence 1b (10%) [23].

Of the animal studies, 100% were performed in mice, representing 595 mice, in five studies the *n* was greater than 80, representing 408 mice [24–26,29,38]. In four studies, the *n* was greater than 40 with a total of 167 mice [22,27,28,39] and in a single trial the *n* was of 20 mice [23].

Levels of evidence in humans. An association between apical periodontitis and diabetes was found in seven of these experimental studies with an *n* value of 455 positive cases (76.47%) [11,31,33,40,41]. However, in one study [32] with an *n* value of 62 individuals (4.28%), they reported no statistical significance between these two entities and on two studies, they did not report whether or not an association was established, main outcomes are reflected on Tables 1 and 2.

Table 1. Main features of animal studies included on the review.

Author, Year	Level of Evidence/Degree of Recommendation	Sample and Groups	Association AP and DM	Results
Kodama et al., 2011 [9]	2b/B	F344 Mice, n = 40 DM Mice: σ (n = 10); δ (n = 10) Non-DM Mice: σ (n = 10); δ (n = 10)	Yes	The incidence and severity of caries, alveolar bone resorption and periodontal lesions were higher in rats with chronic DM.
Sano et al., 2011 [8]	3b/B	Mice σ : n = 68 (DM and non-DM) Mice δ : n = 20 (DB and non-DM)	Yes	Diabetes increase dental caries and suggest that apical periodontitis is secondary to dental caries in non-DM mice.
Nakahara et al., 2012 [2]	3b/B	F344 Mice, n = 47 TG: n = 30 (1 dose of Alloxan, 8 mg/kg, corporal weight) CC: n = 17 untreated	Yes	Mice treated with Alloxan developed more carious lesions and progressive periodontitis.
Wolfe et al., 2013 [3]	1b/A	σ Wistar Mice, n = 20 TG: n = 15; mice with DM (receive 20% D-Glucose in drinking water, 10 mL/kg/9 weeks) CC: n = 5; non-DM mice (receive filtered water)	No	No significant differences were found between groups. Temporal does not improve the outcome of injuries associated with endodontic teeth.
Cintra et al., 2014 [4]	2b/B	Albinos Wistar Mice, n = 80 (10 each group) [#] G1: CC; G2: AP; G3: PD; G4: AP + PD; G5: DM; G6: DM + AP; G7: DM + PD; G8: DM + AP + PD	Yes	Mice with oral pathology (AP + PD) had a significant increase in IL-17 compared to mice without oral pathology.
Cintra et al., 2014 [5]	2b/B	Albinos Wistar Mice, n = 80 (10 each group) [#] G1: CC; G2: AP; G3: PD; G4: AP + PD; G5: DM; G6: DM + AP; G7: DM + PD; G8: DM + AP + PD	Yes	Oral infections affect blood sugar levels in DM mice and increase HbA1c levels in DM and normoglycemic mice.
Cintra et al., 2014 [6]	2b/B	Albinos Wistar Mice, n = 80 (10 each group) [#] G1: CC; G2: AP; G3: PD; G4: AP + PD; G5: DM; G6: DM + AP; G7: DM + PD; G8: DM + AP + PD	Yes	DM increases the development and progression of AP and PD, causing an increase in the cellular count of erythrocytes, leukocytes and neutrophils. Both oral infections increased the total number of leukocytes, neutrophils, lymphocytes and glucose concentrations in mice with DM.
Azuma et al., 2017 [7]	2b/B	δ Wistar mice n = 40 (10 each group) Normoglycemic rats (N); Normoglycemic rats with apical periodontitis (N-AP); rats with experimental diabetes (ED) and rats with experimental diabetes and apical periodontitis (ED-AP)	Nr	AP did not impact the levels of IL-17 in hepatic and renal tissues, irrespective of the presence or absence of diabetes. There is an increase of IL-17 levels in the periodontal region of diabetic rats without AP (ED) compared to control rats (N), and an increase of IL-17 levels in AP rats with experimental diabetes (ED-AP) was observed as compared to the N-AP.
Prates et al., 2017 [26]	2b/B	δ Wistar mice n = 40 (10 each group) G1: CC; G2: AP; G3: DM; G4: DM + AP	Yes	Microscopically in the groups with AP (AP and DM + AP), an increase in the intensity and extent of the inflammatory infiltrate was noted. Periodontal lesions in the diabetic rats were higher and more aggressive compared with that in normoglycemic rats. AP associated with diabetes reduced the serum levels of albumin and increased the endogenous antioxidant uric acid.
Ferreira et al., 2017 [26]	2b/B	δ Wistar mice n = 80 (10 each group) G1: CC; G2: AP; G3: PD; G4: AP + PD; G5: DM; G6: DM + AP; G7: DM + PD; G8: DM + AP + PD	Nr	The presence of oral infections increased blood glucose concentrations in diabetic rats. DM + PD and DM + AP + PD groups had higher mean values of platelet count with statistical difference compared to CC and AP groups.

AP: apical periodontitis; CC: control group; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus type 2; M: meta-analysis; non-DM: no diabetes mellitus; HbA1c: glycated haemoglobin; n: sample; PD: periodontal disease; TG: treatment group; #: Diabetes mellitus was induced with Streptozotocin, apical periodontitis with oral exposition and periodontal disease by periodontal ligature. Nr: not reported.

Table 2. Main features of human studies included on the review.

Author, Year	Level of Evidence/Degree of Recommendation	Sample and Groups	Association AP and DM	Results
López-López et al., 2011 [40]	3b/RCS	n = 100 TC: n = 50, patients with DM2 CC: n = 50, patients without DM	Yes	DM2 is significantly associated with a higher prevalence of AP and root canal treatment.
NG YL et al., 2011 [30]	2b/B PCT	n = 1617 teeth in 1214 patients Group 1: Primary RCT Group 2: Secondary RCT	Nr	A 95% survival of primary and secondary root canal treatment after 4 years was found with 13 common factors. DM being one of the significant patient's factors.
Marota et al., 2012 [31]	3b/RCS	n = 90 TC: n = 30, patients with DM2 CC: n = 60, patients without DM	Yes	A higher prevalence was found in patients with DM than in patients without previous history of DM.
Ferreira et al., 2014 [32]	3b/B RCT	n = 62 TC: n = 37 teeth CC: n = 25 teeth	No	No significant difference was found between both groups for AP.
Mesgami et al., 2014 [41]	3b/RCS	n = 122 Long-term DM patients (>48 months): n = 85 Short-term DM patients (<48 months): n = 37	Yes	The frequency of AP was more significant in patients with long-term DM than in those with short-term DM.
Sánchez-Dominguez et al., 2015 [33]	3b/RCS	n = 83 CC: n = 24, good control DM (HbA1c < 6.5%) TC: n = 59, poor control DM (HbA1c > 6.5%)	Yes	AP is significantly associated with HbA1c levels in patients with DM and root canal treatment.
Rudranak et al., 2016 [34]	2b/B PCT	n = 80 Group 1: n = 40, patients without DM Group 2: n = 40, patients with DM2	Nr	Patients with diabetes were more prone for chronic, periapical disease with larger lesions. Healing outcome at one year was unsuccessful in poor controlled patients with diabetes when compared to fair and good controlled patients in group 2.
Segura-Egea et al., 2016 [11]	1a/A/M	n = 7 Epidemiological studies: 1593 teeth with root canal treatment GE: n = 582, patients with DM GC: n = 1011, patients without DM	Yes	AP is significantly associated with diabetes with a higher prevalence of periapical lesions on the teeth with root canal treatment.
Smadi L., 2017 [35]	3b/RCS	n = 291 patients Group 1: n = 145 patients with DM + AP Group 2: n = 146 patients without DM + AP No DM + AP	Nr	A higher prevalence of AP in DM patients but this difference was not statistically significant.
Arya et al., 2017 [36]	2b/B PCT	n = 46 Group 1: 21 patients with DM/12 with DM + AP Group 2: 25 patients without DM/5 No DM + AP	Nr	Periapical healing showed a significantly lower success rate at 1 year follow up in the type 2 diabetic group than the nondiabetic group. However, even among type 2 diabetics, 90% of cases showed an improved periapical status. No significant difference in healing between good controlled and poor controlled patients or those with raised HbA1c levels was found.
Al-Nadham et al., 2017 [37]	3b/RCS	n = 926 patients 36 patients with DM + AP 556 with no DM + AP	Nr	This study revealed a higher prevalence of AP in diabetic subjects, although the sample of diabetic patients was small.

AP: apical periodontitis; CC: control group; CS: cross-sectional study; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus type 2; M: meta-analysis; no-DM: no diabetes mellitus; HbA1c: glycated haemoglobin; nr: sample; PD: periodontal disease; PCT: prospective clinical trial; RCT: retrospective clinical trial; TC: treatment group; Nr: not reported.

Analysis of the levels of evidence in human studies showed 10 articles, classified as the following: 6 cross-sectional studies descriptive type, representing 60% of the articles included [31,33,35,37,40,41]; three prospective studies 30% [30,34,36] and 1 retrospective study 10% [32]. In these studies, 2088 patients were analyzed, in which the n value was highly variable: 1214 patients [30], 291 patients [35], 90 patients [31], 62 patients [32], 83 patients [33], 46 patients [36], 100 patients [40], 80 patients [34], and 122 patients [41].

The relationship between diabetes mellitus and apical periodontitis is clearly established in four studies [31,33,40,41] with an n value of 395 corresponding to 22.55% of the studied population, 285 patients had diabetes mellitus type 2 representing 72.15% of the sample studied in this four investigations. In all of them, the Periodontitis Apical Index (PAI) was used to assess AP, except in the studies by Marotta et al. 2012 [31] and Rudranaik et al. 2016 [34] that used Strindberg criteria. In contrast, the study by Ferreira et al. [32] with an n of 62 did not found a significant difference between these two entities (Tables 1 and 2).

A separate meta-analysis was performed to analyze the odds ratio of AP and DM. Six case control studies were included in the meta-analysis (two which assessed the prevalence of teeth with AP among patients with DM and control and four assessing prevalence of patients with AP and DM). Figure 2a shows the results of the meta-analysis from the data extracted from the studies [31,35] assessing the prevalence of teeth with AP among patients with DM, indicating an odds ratio of 1.166 and a *p* value = 0.02 (95% CI: 1.018 to 1.336, heterogeneity $I^2 = 4.06\%$, $p = 0.30$). Figure 2b demonstrates the results of the meta-analysis from the data extracted from the studies [34,36,37,40] assessing the prevalence of patients with AP and DM indicating an odds ratio of 1.552 and a *p* value = 0.807 (95% CI: 0.046 to 52.701, heterogeneity $I^2 = 98.23\%$, $p < 0.001$).

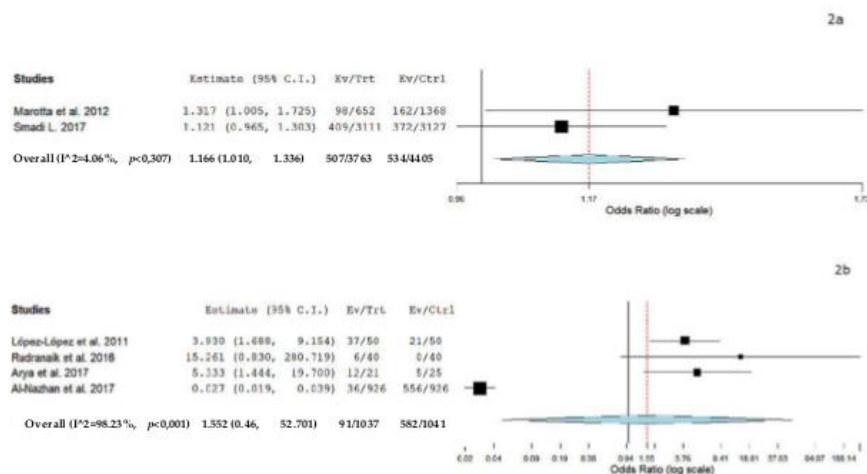


Figure 2. (a) Forest plot of prevalence of teeth with Diabetes Mellitus (DM) and Apical Periodontitis (AP); (b) Forest plot of prevalence of patients with DM and AP. Overall ($I^2 = 98.23\%$, $p < 0.001$), 1.552 (0.46, 52.701), 91/1037, 582/1041.

4. Discussion

There is evidence in animal and human studies showing an association between apical periodontitis and diabetes mellitus [22–26,30–33,40,41], although the type of study, sample size and level of scientific evidence are different in each one of them (Tables 1 and 2).

4.1. Animal Studies

Several experimental studies have found an effect of diabetes on the development of carious lesions and apical periodontitis. The incidence and severity of carious lesions, alveolar resorption and periapical lesions are higher in rats with chronic diabetes [22] (Oxford level 3b/B), [39] (Oxford level 2b/B), aggravating dental caries [38] (Oxford level 3b/B). These findings suggest that apical periodontitis in diabetic animals is a secondary consequence of dental caries.

Experimental studies support the influence of apical periodontitis on glucose and glycated haemoglobin levels of diabetic animals. Studies carried out using mice as an experimental model, have reported higher glycaemia, and greater periapical inflammatory infiltrate with more bone resorption in diabetic mice with apical periodontitis, compared to control animals [24] (Oxford level 2b/B). Additionally, diabetic mice with periapical lesions presented higher levels of Hb1Ac, suggesting that concomitant periapical infections may impair metabolic control of diabetes.

Vice versa, experimental studies in diabetic animals support the potentiating effect of diabetes on periapical inflammation. Diabetic animals showed greater radiolucent periapical lesions compared to controls [25], suggesting that diabetes increases periapical lesions. Moreover, diabetes mellitus accelerated the development and progression of AP, producing an increase in the erythrocyte cell media, as well as leukocytes and neutrophil counts [26] (Oxford level 2b/B). Apical periodontitis significantly increases the levels of inflammatory interleukins in diabetic animals with apical periodontitis. Diabetic animals show a significant increase of IL-17 levels when compared to control mice [25]. Increased level of IL-17 was also found in diabetic rats without AP [27] (Oxford level 2b/B), suggesting that diabetes plays an important role in the increment of IL-17. These findings, together with those of Prieto et al. 2017 [28] (Oxford level 2b/B), who found more aggressive inflammatory infiltrate in the periapical area of diabetic animals, with lower levels of serum albumin and increased level of antioxidant uric acid, support the link between diabetes and periapical inflammation. A recent study has reported a more intense periapical inflammatory infiltrate, with larger sizes of bone reabsorption, in diabetic animals [42].

4.2. Human Studies

Regarding the level of evidence and degree of recommendation (OCEBM), a type B recommendation was found in all studies [30–37,40,41] and a level of evidence of 2b [30,34,36] and 3b in the rest of the investigations [31–33,35,37,40,41].

Several epidemiological studies carried out in humans reported findings suggesting that diabetes is associated to periapical lesions. A cross-sectional study [40] (Oxford level 3b/B) found higher prevalence of apical periodontitis in patients with diabetes mellitus (OR = 3.9; $p = 0.002$), as well as higher number of Randomized Clinical Trials –RCT– (OR = 2.3; $p = 0.043$). Another cross-sectional study [31] [Oxford level 3b/B] also found higher prevalence of apical periodontitis in teeth of diabetic patients (15%), compared to controls (12%) ($p = 0.05$). Similar results have been reported in other cross-sectional studies [32,35,37], but the differences were not significant. However, the results of these epidemiological studies, most cross-sectional, cannot be interpreted as a proof of causal relationship. Cross-sectional studies only provide evidence of association [17].

Some longitudinal studies also find an association between apical periodontitis and the outcome of RCT. NG YL et al. 2011 [30] (Oxford level 2b/B) performed a prospective clinical trial analyzing the factors influencing tooth survival following primary or secondary root canal treatment. They concluded that the survival of teeth with RCT, either primary or secondary, after 4 years of follow-up was of 95%, being diabetes one of the significant patient factors. Other prospective studies have found that periapical lesions in diabetic healed slowly, compared to control subjects [36]. Moreover, it has been reported that patients with poor controlled diabetes (15%) did not show successful healing of the periapical lesions at 1 year follow up [34] (Oxford level 2b/B). Additionally, it has been reported that the frequency of periapical lesions in patients with long-term diabetes was higher than in patients with short-term diabetes [41] (Oxford level 3b/B).

The association between the diabetic status and a slower healing of the periapical lesion has been confirmed by two systematic reviews with meta-analysis [11,43]. These systematic reviews conclude that diabetes is a main pre-operative risk factor for RCT. Moreover, an umbrella review recently published on the association between diabetes and the outcome of RCT conclude that the prognosis of RCT is worse in diabetic patients [44]. The biological mechanisms by which diabetes mellitus can influence the healing of periapical tissues, affecting the outcome of RCT, are mainly three: impaired innate immunity, hyperglycaemia and the formation of irreversibly glycosylated-proteins forming advanced glycation end products (AGEs) [8].

Finally, several studies have analyzed the relationship between apical periodontitis and the metabolic control of diabetes. Sánchez-Domínguez et al. 2015 [33] (Oxford level 3b/B) performed a cross-sectional study evaluating the glycosylated hemoglobin levels of diabetic patients in relation with their periapical status. Good controlled diabetes was considered when HbA1c <6.5% and poor controlled diabetes when HbA1c ≥6.5%. Their results revealed that the periapical state was significantly associated with HbA1c levels. Multivariate logistic regression analysis showed that worse periapical status correlated significantly with HbA1c levels ≥6.5% in patients with type 2 diabetes ($p = 0.03$). On the other hand, higher HbA1c levels have been associated to higher prevalence of RFT and RFT with AP [35]. The biological mechanism by which apical periodontitis could alter the metabolic control of diabetes, increasing HbA1c levels, would be related to the induction of a systemic inflammatory status, contributing to increased insulin resistance and poor glycaemic control [8,17].

5. Conclusions

The analysis of the studies included in this review suggests that there is an association between apical periodontitis and diabetes mellitus. Animal studies support a causal link between diabetes and the size and healing of periapical tissues. However, the quality of the epidemiological studies carried out in humans is medium or low. More prospective studies in humans are needed to investigate the association between these two diseases.

Author Contributions: F.d.L.P.-L. contributed equally to this work with J.L.-L.; involved in conceptualization, methodology, and data curation; wrote the original draft and reviewed and edited the manuscript. L.C.-C., A.E.-D., E.V.-O., and J.J.S.-E. contributed equally to writing of the manuscript and reviewed and edited the manuscript. All authors have read and approved the final manuscript version.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: Thanks to Mayra Schemel for correcting the grammar.

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Zheng, Y.; Ley, S.H.; Hu, F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2018**, *14*, 88–98. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Grant, R.W.; Kirkman, M.S. Trends in the evidence level for the American diabetes association's 'standards of medical care in diabetes' from 2005 to 2014. *Diabetes Care* **2015**, *38*, 6–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Segura-Egea, J.J.; Jiménez-Pinzón, A.; Poyato-Ferrera, M.; Velasco-Ortega, E.; Ríos-Santos, J.V. Periapical status and quality of root fillings and coronal restorations in an adult Spanish population. *Int. Endod. J.* **2004**, *37*, 525–530. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care* **2014**, *37* (Suppl. 1), S14–S80. [[CrossRef](#)]
5. Espelt, A.; Borrell, C.; Palència, L.; Goday, A.; Spadea, T.; Gnani, R.; Font-Ribera, L.; Kunst, A.E. Socioeconomic inequalities in the incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus in Europe. *Gac. Sanit.* **2013**, *27*, 494–501. [[CrossRef](#)]
6. Tunes, R.S.; Foss-Freitas, M.C.; Da Rocha Nogueira-Filho, G. Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *J. Can. Dent. Assoc.* **2010**, *76*, a35.

7. Montoya-Carralero, J.M.; Saura-Pérez, M.; Canteras-Jordana, M.; Morata-Murcia, I.M. Reduction of HbA1c levels following nonsurgical treatment of periodontal disease in type 2 diabetics. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* **2010**, *15*, e808–e812. [CrossRef]
8. Segura-Egea, J.J.; Martín-González, J.; Castellanos-Cosano, L. Endodontic medicine: Connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int. Endod. J.* **2015**, *48*, 933–951. [CrossRef]
9. Segura-Egea, J.-J.; Castellanos-Cosano, L.; Machuca, G.; López-López, J.; Martín-González, J.; Velasco-Ortega, E.; Sánchez-Domínguez, B.; López-Frías, F.J. Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* **2012**, *17*, e356–e361. [CrossRef]
10. Verhulst, M.J.L.; Loos, B.G.; Gerdes, V.E.A.; Teeuw, W.J. Evaluating All Potential Oral Complications of Diabetes Mellitus. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* **2019**, *10*, 56. [CrossRef]
11. Segura-Egea, J.J.; Martín-González, J.; Cabanillas-Balsera, D.; Fouad, A.F.; Velasco-Ortega, E.; López-López, J. Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: Systematic review and meta-analysis. *Clin. Oral Investig.* **2016**, *20*, 1133–1141. [CrossRef] [PubMed]
12. Khalighinejad, N.; Aminoshariae, M.R.; Aminoshariae, A.; Kulild, J.C.; Mickel, A.; Fouad, A.F. Association between Systemic Diseases and Apical Periodontitis. *J. Endod.* **2016**, *42*, 1427–1434. [CrossRef] [PubMed]
13. Khalighinejad, N.; Aminoshariae, A.; Kulild, J.C.; Mickel, A. Apical Periodontitis, a Predictor Variable for Preeclampsia: A Case-control Study. *J. Endod.* **2017**, *43*, 1611–1614. [CrossRef] [PubMed]
14. Cintra, L.T.A.; Estrela, C.; Azuma, M.M.; Queiroz, I.O.A.; Kawai, T.; Gomes-Filho, J.E. Endodontic medicine: Interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. *Braz. Oral Res.* **2018**, *32*, e68. [CrossRef]
15. Poyato-Borrego, M.; Segura-Sampedro, J.J.; Martín-González, J.; Torres-Domínguez, Y.; Velasco-Ortega, E.; Segura-Egea, J.J. High Prevalence of Apical Periodontitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: An Age- and Gender- matched Case-control Study. *Inflamm. Bowel Dis.* **2020**, *26*, 273–279. [CrossRef]
16. Castellanos-Cosano, L.; Machuca-Portillo, G.; Sánchez-Domínguez, B.; Torrès-Lagares, D.; López-López, J.; Segura-Egea, J.J. High prevalence of radiolucent periapical lesions amongst patients with inherited coagulation disorders. *Haemophilia* **2013**, *19*, 110–115. [CrossRef] [PubMed]
17. Segura-Egea, J.J.; Cabanillas-Balsera, D.; Jiménez-Sánchez, M.C.; Martín-González, J. Endodontics and diabetes: Association versus causation. *Int. Endod. J.* **2019**, *52*, 790–802. [CrossRef]
18. López-López, J.; Jané-Salas, E.; Estrugo-Devesa, A.; Castellanos-Cosano, L.; Martín-González, J.; Velasco-Ortega, E.; Segura-Egea, J.J. Frequency and distribution of root-filled teeth and apical periodontitis in an adult population of Barcelona, Spain. *Int. Dent. J.* **2012**, *62*, 40–46.
19. Janket, S.J.; Jones, J.A.; Meurman, J.H.; Baird, A.E.; van Dyke, T.E. Oral infection, hyperglycemia, and endothelial dysfunction. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology* **2008**, *105*, 173–179. [CrossRef]
20. Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G.; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* **2009**, *6*, e1000097. [CrossRef]
21. Centre for Evidence Based Medicine. *Critical Appraisal for Therapy Articles*; University of Oxford Medical: Oxford, UK, 2011. Available online: <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf> (accessed on 2 October 2019).
22. Nakahara, Y.; Sano, T.; Kodama, Y.; Ozaki, K.; Matsuura, T. Alloxan-induced hyperglycemia causes rapid-onset and progressive dental caries and periodontitis in F344 rats. *Histol. Histopathol.* **2012**, *27*, 1297–1306. [PubMed]
23. Wolle, C.F.; Zollmann, L.A.; Bairros, P.O.; Etges, A.; Leite, C.E.; Morrone, F.B.; Campos, M.M. Outcome of periapical lesions in a rat model of type 2 diabetes: Refractoriness to systemic antioxidant therapy. *J. Endod.* **2013**, *39*, 643–647. [CrossRef] [PubMed]
24. Cintra, L.T.; Samuel, R.O.; Facundo, A.C.; Prieto, A.K.; Sumida, D.H.; Bomfim, S.R.; Souza, J.C.; Dezan-Júnior, E.; Gomes-Filho, J.E. Relationships between oral infections and blood glucose concentrations or HbA1c levels in normal and diabetic rats. *Int. Endod. J.* **2014**, *47*, 228–237. [CrossRef] [PubMed]
25. Cintra, L.T.; Samuel, R.O.; Azuma, M.M.; Ribeiro, C.P.; Narciso, L.G.; de Lima, V.M.; Sumida, D.H.; Coclete, G.A.; Dezan-Júnior, E.; Gomes-Filho, J.E. Apical periodontitis and periodontal disease increase serum IL-17 levels in normoglycemic and diabetic rats. *Clin. Oral Investig.* **2014**, *18*, 2123–2128. [CrossRef]

26. Cintra, L.T.; da Silva Facundo, A.C.; Prieto, A.K.; Sumida, D.H.; Narciso, L.G.; Bomfim, S.R.; e Silva, C.O.; Dezan-Júnior, E.; Gomes-Filho, J.E. Blood profile and histology in oral infections associated with diabetes. *J. Endod.* **2014**, *40*, 1139–1144. [[CrossRef](#)]
27. Azuma, M.M.; Gomes-Filho, J.E.; Prieto, A.K.; Samuel, R.O.; de Lima, V.M.F.; Sumida, D.H.; Ervolino, E.; Cintra, L.T.A. Diabetes increases interleukin-17 levels in periapical, hepatic, and renal tissues in rats. *Arch. Oral Biol.* **2017**, *83*, 230–235. [[CrossRef](#)]
28. Prieto, A.K.C.; Gomes-Filho, J.E.; Azuma, M.M.; Sivieri-Araújo, G.; Narciso, L.G.; Souza, J.C.; Ciarlini, P.C.; Cintra, L.T. Influence of Apical Periodontitis on Stress Oxidative Parameters in Diabetic Rats. *J. Endod.* **2017**, *43*, 1651–1656. [[CrossRef](#)]
29. Ferreira, L.L.; Gomes Filho, J.E.F.; Sumida, D.H.; Bonfim, S.R.; Sivieri-Araújo, G.; Guimarães, G.; Cintra, L.T.A. Diabetic Rats Present High Mean Platelet Count in the Presence of Oral Infections. *Braz. Dent. J.* **2017**, *28*, 548–551. [[CrossRef](#)]
30. Ng, Y.-L.; Mann, V.; Gulabivala, K. A prospective study of the factors affecting outcomes of non-surgical root canal treatment: Part 2: Tooth survival. *Int. Endod. J.* **2011**, *44*, 610–625. [[CrossRef](#)]
31. Marotta, P.S.; Fontes, T.V.; Armada, L.; Lima, K.C.; Rôças, I.N.; Siqueira, J.F., Jr. Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult brazilian population. *J. Endod.* **2012**, *38*, 297–300. [[CrossRef](#)]
32. Ferreira, M.M.; Carrilho, E.; Carrilho, F. Diabetes mellitus and its influence on the success of endodontic treatment: A retrospective clinical study. *Acta Med. Port.* **2014**, *27*, 15–22. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Sánchez-Domínguez, B.; López-López, J.; Jané-Salas, E.; Castellanos-Cosano, L.; Velasco-Ortega, E.; Segura-Egea, J.J. Glycated hemoglobin levels and prevalence of apical periodontitis in type 2 diabetic patients. *J. Endod.* **2015**, *41*, 601–606. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Rudranaik, S.; Nayak, M.; Babshet, M. Periapical healing outcome following single visit endodontic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Exp. Dent.* **2016**, *8*, e498–e504. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Smadi, L. Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in Patients with Type II Diabetes Mellitus: Comparative Cross-sectional Survey. *J. Contemp. Dent. Pract.* **2017**, *18*, 358–362. [[PubMed](#)]
36. Arya, S.; Duhan, J.; Tewari, S.; Sangwan, P.; Ghalaut, V.; Aggarwal, S. Healing of Apical Periodontitis after Nonsurgical Treatment in Patients with Type 2 Diabetes. *J. Endod.* **2017**, *43*, 1623–1627. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Al-Nazhan, S.A.; Alsaed, S.A.; Al-Attas, H.A.; Dohaihem, A.J.; Al-Serhan, M.S.; Al-Maflehi, N.S. Prevalence of apical periodontitis and quality of root canal treatment in an adult Saudi population. *Saudi Med. J.* **2017**, *38*, 413–421. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Sano, T.; Matsuura, T.; Ozaki, K.; Narama, I. Dental Caries and Caries-Related Periodontitis in Type 2 Diabetic Mice. *Vet. Pathol.* **2011**, *48*, 506–512. [[CrossRef](#)]
39. Kodama, Y.; Matsuura, M.; Sano, T.; Nakahara, Y.; Ozaki, K.; Narama, I.; Matsuura, T. Diabetes enhances dental caries and apical periodontitis in caries-susceptible WBN/KobSlc rats. *Comp. Med.* **2011**, *61*, 53–59.
40. López-López, J.; Jané-Salas, E.; Estrugo-Devesa, A.; Velasco-Ortega, E.; Martín-González, J.; Segura-Egea, J.J. Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: A cross-sectional study. *J. Endod.* **2011**, *37*, 598–601. [[CrossRef](#)]
41. Mesgarani, A.; Eshkevari, N.; Ehsani, M.; Khafri, S.; Nafarzade, S.; Damankesh, Z. Frequency of odontogenic periradicular lesions in diabetic patients. *Casp. J. Intern. Med.* **2014**, *5*, 22–25.
42. Samuel, R.O.; Ervolino, E.; Queiroz, Í.O.; Azuma, M.M.; Ferreira, G.T.; Cintra, L.T.A. Th1/Th2/Th17/Treg Balance in Apical Periodontitis of Normoglycemic and Diabetic Rats. *J. Endod.* **2019**, *45*, 1009–1015. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Cabanillas-Balsera, D.; Martín-González, J.; Montero-Mirallas, P.; Sánchez-Domínguez, B.; Jiménez-Sánchez, M.C.; Segura-Egea, J.J. Association between diabetes and nonretention of root filled teeth: A systematic review and meta-analysis. *Int. Endod. J.* **2019**, *52*, 297–306. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Nagendrababu, V.; Segura-Egea, J.J.; Fouad, A.F.; Pulikkotil, S.J.; Dummer, P.M.H. Association between diabetes and the outcome of root canal treatment in adults: An umbrella review. *Int. Endod. J.* **2019**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Journal section: Oral Medicine and Pathology
 Publication Types: Review

doi:10.4317/medoral.21048
<http://dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.21048>

Correlation between periodontal disease management and metabolic control of type 2 diabetes mellitus. A systematic literature review

Flor-de-Liz Pérez-Losada ¹, Enric Jané-Salas ², María-del-Mar Sabater-Recolons ³, Albert Estrugo-Devesa ², Juan-José Segura-Egea ⁴, José López-López ²

¹ DDS, Dentist. PhD student. Master of Oral Medicine, University of Barcelona, Spain

² PhD, DDS, MD. Professor of Oral Pathology. School of Dentistry, Barcelona University- Hospital Odontológico Universidad de Barcelona. Oral Health and Masticatory System Group (Bellvitge Biomedical Research Institute) IDIBELL, University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

³ PhD, DDS, MD. Professor of Oral Pathology. School of Dentistry, Barcelona University. Dentist at "Servei Catala de la Salut", Spain

⁴ PhD, DDS, MD. Professor of Endodontics. School of Dentistry, University of Seville, Spain

Correspondence:

Department of Odontostomatology, School of Dentistry,
 Pabellón de Gobierno,
 Bellvitge University Campus,
 C/Feixa Llarga s/n,
 08907 L'Hospitalet de Llobregat,
 Barcelona, Spain,
 18575jl@gmail.com

Please cite this article in press as: Pérez-Losada FL, Jané-Salas E, Sabater-Recolons MM, Estrugo-Devesa A, Segura-Egea JJ, López-López 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), doi:10.4317/medoral.21048

Received: 11/09/2015
 Accepted: 04/11/2015

Abstract

Background: Diabetes and periodontal disease share common features in terms of inflammatory responses. Current scientific evidence suggests that treatment of periodontal disease might contribute to glycemic control. The objective of the study is a review of the last three years.

Material and Methods: A literature search was performed in the MEDLINE (PubMed), Cochrane, and Scopus databases, for articles published between 01-01-2013 and 30-06-2015, applying the key terms "periodontal disease" AND "diabetes mellitus". The review analyzed clinical trials of humans published in English and Spanish.

Results: Thirteen clinical trials were reviewed, representing a total of 1,912 patients. Three of them had samples of <40 patients, making a total of 108 patients and the remaining ten samples had >40 patients, representing a total of 1,804. Only one article achieved a Jadad score of five. Seven articles (998 patients, 52.3% total), presented a statistically significant decrease in HbA1c ($p < 0.05$) as a result of periodontal treatment. In the six remaining articles (representing 914 patients, 47.8% of the total), the decrease in HbA1c was not significant. Patient follow-up varied between 3 to 12 months. In three articles, the follow-up was of 3, 4, and 9 months, in two 6 and 12 months.

Conclusions: The majority of clinical trials showed that radicular curettage and smoothing, whether associated with antibiotics or not, can improve periodontal conditions in patients with diabetes mellitus. However, few studies suggest that this periodontal treatment improves metabolic control. However, there is no clear evidence of a relation between periodontal treatment and improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: Diabetes, periodontal disease, HbA1c, metabolic control.

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a syndrome characterized by poor functioning of the carbohydrate, lipid and protein metabolism (1); its main characteristic is hyperglycemia (2). Hyperglycemia acts as the main cause of the progressive microvascular complications associated with diabetes (retinopathy, nephropathy, neuropathy) (3). There are various types of DM based on the complex interaction between genetic and environmental factors. Depending on the cause, factors that contribute to hyperglycemia can be: i) differences in insulin secretion; ii) reduction in glucose use; iii) increase in glucose production (4). DM is classified as two main types: Type 1 (DM1) and Type 2 (DM2). DM1 is associated with the destruction of β -pancreatic cells and it commonly appears in younger patients. DM2 is produced by a progressive decrease in sensitivity to insulin in its target tissues, and/or an insufficiency of the pancreas to increase insulin production, developing into a resistance to insulin. This type makes up 90-95% of all cases of diabetes (4). DM2 has been catalogued as a twenty-first century epidemic for both its frequency and impact in terms of cardiovascular disease and peripheral neuropathy. In recent years, it has been the main cause of death in the developed world (5,6); the prevalence of DM2 is very high in some western European countries (Germany, Spain, Italy, France, and the United Kingdom). In Spain, a recent institutional study has found a prevalence of 12.5% (6).

Age is an important risk factor for type DM2. In Europe, 37% of the population is aged over 50 years, and it is expected that this will increase to 44% by 2030 (6). For this reason, a dramatic increase in the numbers of diabetic patients is likely and foreseeable in the coming years (6).

DM diagnosis may be established through one of the following: i) Fasting blood glucose (≥ 8 hours without food) (FBG) ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L); if the patient presents figures of between 100 and 125 mg/dl, then this points to pre-diabetes. ii) Blood glucose ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) two hours after oral glucose tolerance testing (OGTT). The test must be performed according to WHO guidelines established 1985, with 75 g anhydrous glucose dissolved in water after at least 8 hours without food. If the figures are between 149 and 199 mg/dl, this points to oral glucose intolerance. iii) If casual blood glucose is ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) (registered at any moment during the day, regardless of the time since food taken) and clinical DM symptoms are noted (polyuria, polydipsia, polyphagia, unexplained weight loss) (4).

The glycosylated hemoglobin test (HbA1c) is considered the gold standard method for monitoring glycemia, which facilitates metabolic management of DM patients (7). The test measures mean glycemia during the last 2-3 months, allowing assessment of treatment efficacy

and management by the patient him/herself (8).

Periodontal diseases comprise a group of pathologies characterized by periodontal inflammation caused by infection. In this way, they are induced by an accumulation of micro-organism, mainly bacteria, which provoke activation of the immune system to combat the infection. They start with gingival inflammation; if its etiological factors are not eliminated, the immune response will be more complex and the metabolism of the periodontal tissues will be upset, resulting in loss of periodontal support (9).

The inflammation involves an excessive production of inflammatory mediators, which end up causing tissue destruction. Among these, the most important are: interleukin 1β (IL- 1β) and 6 (IL-6); prostaglandin E2 (PGE2); tumor necrosis factor alpha (TNF α), attaching to the receptor activator of nuclear factor κ B

(RANKL); matrix metalloproteinases (MMP); T cell regulatory cytokines (IL-12, IL-18); and chemokines (4,9). Inflammation is not a characteristic limited to periodontitis, but of many other diseases, including diabetes. In this way, diabetes is associated with high levels of systemic inflammatory markers (9).

The changes that diabetes can provoke in subgingival microbiota involve a greater prevalence of *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* (10), the main bacteria involved in periodontal disease. Moreover, some research has cited DM as a risk factor for periodontal diseases (11,12), and among these, for apical periodontitis (13-15).

Current scientific evidence suggests that the treatment of periodontal disease might be capable of contributing to glycemic control. But the magnitude and clinical significance of this possible effect calls for better quality investigation. Several researchers have shown that radicular curettage and smoothing (RCS) can improve the periodontal state of patients with diabetes. But in relation to the metabolic control of diabetes, the results do not appear to be conclusive. While some studies have found that periodontal improvement is associated with better metabolic control (16-21), others have not identified any beneficial effect (22,23).

This systematic review examines clinical studies of humans that have investigated the possible correlation between periodontal treatment and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. The aim was to provide an answer to the clinical question: "Does periodontal treatment influence the metabolic management of DM2?"

Material and Methods

A search was performed in the MEDLINE (PubMed) database for articles published between 01-01-2013 and 30-06-2015 using the key search terms "Periodontal disease" AND "Diabetes mellitus". The review includ-

ed articles published in English and Spanish describing clinical studies of humans. Inclusion criteria were: i) a minimum sample size of 20 patients; ii) analytic data for HbA1c before and after periodontal intervention; iii) adequate description of non-surgical periodontal treatment (based on radicular curettage and smoothing); iv) a follow-up of at least two months. After the initial search and application of inclusion criteria, a further search was performed in the Cochrane and Scopus databases, discarding any repeats.

To evaluate the methodological quality of the clinical studies, levels of evidence and degrees of recommendation were examined following established guides to good clinical practice (24). The articles' internal validity was measured using the Jadad scale (25). A score of 0-5 was assigned to each feature of the study, with a higher score indicating a higher quality of the contribution. 3-5 were considered good quality, 2 acceptable, and 0-1 of poor quality. The selection and review process was carried out by four reviewers (MS, EJ, JLL, FP)

To collate data extracted from the studies, a specially

drafted index card was prepared showing: author and year the study was carried out, evidence level according to Jadad scale (25), sample size, inclusion criteria, exclusion criteria, distribution of groups, characteristics of periodontal treatment performed, follow-up period, periodontal and systemic parameters registered, effects of periodontal treatment on periodontal state, effects of periodontal treatment on metabolic values. From these index cards, the most relevant data were collated in a comparison table.

Results

The initial search in the Medline database identified 377 articles of which 30 clinical trials in humans were selected. After applying the inclusion criteria this number reduced to nine (26-34). Searches in other databases (Cochrane and Scopus) obtained a total of 127 articles; when repetitions had been excluded and inclusion criteria applied, a further four articles (35-38) were added, making a total of 13. (Fig. 1) (Table 1 and 1 continue) The 13 articles reviewed included a total of 1,912 pa-

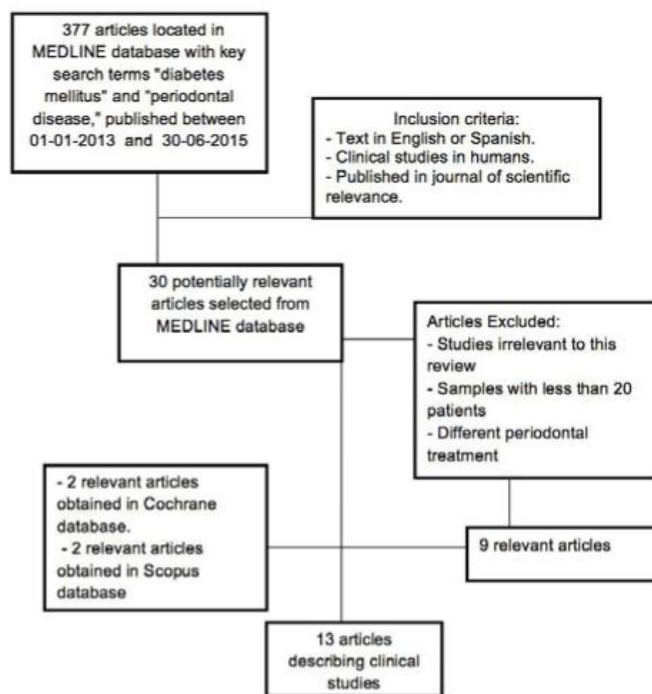


Fig. 1. Flow diagram of selection process.

Table 1. Key characteristics of the studies reviewed.

AUTHOR/ YEAR JADAD]]	-Type of diabetes -Age -Criteria	Follow-up	Samples and groups	Significant decrease in HbA1c (p<0.05)
Talgi RL <i>et al.</i> , 2013 (35) [4]	-DM2 -Age: 35-45 years -# teeth: 28; Slight and moderate periodontitis (periodontal sac 4-5 mm)	3 months	N=60 -Group A: n=20; RCS + Mouthwash with 0.12% chlorhexidine (CHX) once a day and brushing twice a day -Group B: n= 20; Mouthwash with 0.12% CHX once a day and brushing twice a day -Group C: n=20; Brushing twice a day	YES
Santos VR <i>et al.</i> , 2013 (27) [3]	-DM2 -Age:35-75 years -# teeth: 15; Generalized chronic periodontitis	12 months	N=38 -TG: n=19; + CHX solution -CG: n=19; Curettage + placebo	NO
Engelbretson SP <i>et al.</i> , 2013 (26) [4]	-DM2 -Age: 35 years -# teeth: 16; Moderate-chronic periodontitis (probing depth >5mm)	6 months	N= 514 -TG: n= 257; curettage + ultrasonic scaling with anesthetic + CHX at start of study/periodontal therapy, at 3 months, and 6 months. -CG: n=257; no treatment for 6 months	NO
Botero JE <i>et al.</i> , 2013 (30) [4]	-DM1 y DM2 -Age: 57 years -# teeth: 10; Moderate periodontitis	9 months	N= 105 -Group A: n=33; (Az-Sca) 500mg azithromycin per day for 3 days + subgingival scaling -Group B: n= 37; (PB-Sca) 500mg placebo per day for 3 days + subgingival scaling -Group C: n=35; (Az-Pro) 500mg azithromycin per day for 3 days + supragingival prophylaxis	YES
Gaikwad SP <i>et al.</i> , 2013 (37) [4]	-DM2 -Age: 30-70 years -# teeth: n/d; Generalized chronic periodontitis	4 months	N=50 -TG: n= 25; RCS + 100 mg doxycycline Per day for 15 days -CG: n= 25; RCS alone	YES
Engelbretson S <i>et al.</i> , 2013 (28) [3]	-DM2 -Age: n/d -# teeth: n/d; Moderate-advanced periodontitis (> 5mm probing depth). Analytic values	6 months	N= 600 -TG: n=300; Immediate periodontal treatment or after 6 months -CG: n=300; treatment after 6 months	YES
Pradeep AR <i>et al.</i> 2013 (31) [4]	-DM2 -Age 30-50 years - # teeth 20; Advanced periodontitis	9 months	N=38 -TG: n=19; RCS + 1.2% simvastatin -CG: n= 19; RCS + placebo	YES
Raman RP <i>et al.</i> , 2014 (32) [2]	-DM2 -Age: 30 a 70 years -# teeth 12; Moderate-severe periodontitis. Periodontal sac ≥ 5mm. Insertion loss ≥4mm	3 months	N: 32 -Group A: n=15; RCS + 0.12% CHX for 14 days -Group B: n=17; oral hygiene instruction	YES
Koromantzios PA <i>et al.</i> 2014 (38) [1]	-DM2 -Age: 54 years -# teeth: n/d; Severe chronic periodontitis	4 months	N=126 -TG: n= 66; RCS (with ultrasound and local anesthetic, two quadrants per session) -CG: n=60; oral hygiene instruction	NO
Gay IC <i>et al.</i> 2014 (36) [3]	-DM2 -Age 51 -54 years -# teeth 23; Severe chronic periodontitis	4 months	N=126 -TG: n=66; RCS -CG: n= 60; oral hygiene instruction	NO
Saengtipbovorn S <i>et al.</i> 2014 (29) [2]	-DM2 -Age: > de 60 years -# teeth:16	3 months	N=113 -TG: n=54; 20 minute lifestyle counseling and oral hygiene instruction by 15 minute video -CG: n= 59; Control group received a routine program	YES

Table 1. Continue. Key characteristics of the studies reviewed.

Miranda TS <i>et al.</i> 2014 (33) [5]	-DM2 -Age 38-65 years -# teeth 15; Generalized periodontitis. Probing depth \geq 5mm	12 months	N=58 -TG: n=29; RCS + 400mg metronidazole 3 times a day + 500mg amoxicillin 3 times a day for 14 days -CG: n=29; RCS + placebo for 14 days	NO
López NI <i>et al.</i> 2014 (34) [4]	-DM2 -Age 47-70 years - # teeth 15; Chronic periodontitis. Probing depth \geq 4mm	9 months	N=52 -TG: n=26; patients with DM2 and chronic periodontitis -CG: n=26; patients with cerebral paralysis Both groups received oral hygiene instruction, brushing 3 times a day and dental silk. Supragingival ultrasound and prophylaxis with rotating rubber cup and polishing paste.	NO

DM2: Type 2 Diabetes Mellitus; TG: Treatment Group; CG: Control Group; N=:sample size; RCS: Radicular curettage and smoothing; CHX: Chlorhexidine; Az-Sea: Azithromycin plus subgingival sealing; PB-Sea: Placebo plus subgingival scaling; Az-Pro: Azithromycin plus prophylaxis; n/d: no data.

tients. In three of the works, the sample was of less than 40 patients (representing 108 patients) (27,31,32) and in the other ten patient samples included more than 40 patients (representing 1,804 patients) (26,28-30,33-38). (Table 1)

Methodological quality evaluation found that only one article achieved a Jadad score of 5 (33); six articles obtained Jadad scores of 4 (26,30,31,34,35,37), three a score of 3 (27,28,36), two a score of 2 (29,32) and a single article scored 1 (38). (Table 1)

Seven of the works reviewed (representing 998 patients; 52.3% of the 1,912 patients studied), observed a statistically significant decrease in HbA1c ($p<0.05$) (28-32,35,37). In the remaining six articles (representing 914 patients, 47.8% of the total sample), the decrease in HbA1c did not prove statistically significant (26,27,33,34,36). Patient follow-up periods across the studies varied between three and twelve months, during which, periodontal parameters, metabolic management and the treatment established in each group were evaluated. Follow-up periods were of three months (29,32,35), four months (36-38), six months (26,28), nine months (30,31,34) or twelve months (27,33).

Discussion

The quality of the 13 articles was assessed using the Jadad scale (25) in order to reduce the risk of bias (Table 1). None of the studies reviewed (26-38) had considered their level of quality, although a systematic review by Mauri *et al.* (39) did apply the same criterion to the articles analyzed. The Jadad scale awards a maximum score of 5. The present review obtained very similar results to Mauri *et al.* (39) regarding randomized trials: only one study by Miranda *et al.* (33) achieved a score of 5; six works scored 4 (26,30,31,34,35,37); six under 3. Mauri *et al.* (39) review another eight non-randomized studies, obtained one work with a Jadad score of 2, three scoring 1, and four scoring 0.

Various studies identified significant decreases in

HbA1c values (28-32,35,37), although periodontal treatment, sample size, follow-up period, and quality assessment method were different in each study.

Talgi *et al.* (35), with a Jadad score of 4, a sample size of 60 patients diagnosed with moderate periodontitis, three groups, and a relatively short follow-up period of three months, found a significant decrease in HbA1c values in the two treatment groups ($p<0.001$). Both groups used a 0.12% chlorhexidine mouthwash once a day, with tooth brushing twice daily (CG), while one group was also treated with radicular curettage and smoothing (RCS). A control group used tooth brushing alone, which failed to produce a statistically significant effect ($p<0.009$).

In 2013, Engebrestson *et al.* (28) studied a large sample of 600 patients [Jadad score of 3], with a six-month follow-up, also finding a significant decrease in metabolic values in the RCS group compared with the CG group in which treatment was postponed until the end of the six-month follow-up.

Raman *et al.* (32) performed a clinical study of 32 patients divided into two groups: TG (RCS with 0.12% chlorhexidine mouthwash for 14 days) and CG (oral hygiene instruction), with a three-month follow-up. These authors also obtained a significant improvement in metabolic control.

Saengtipbovn *et al.* (29) in a study [Jadad score of 2] of 113 patients aged over 60 years, also with three-month follow-up, also obtained an improvement in metabolic control although the study did not provide a specific periodontal treatment but instead patients received lifestyle counseling and specially targeted oral hygiene instruction by means of a video aimed at proving hygiene techniques.

In studies that administered antimicrobials, such as Gaikwad *et al.* (37), [Jadad score of 4], who treated 50 patients with a four-month follow-up, also identified a significant improvement both in a group that underwent curettage and was administered doxycycline (TG), and in the control group (CG) that only underwent curettage.

Botero *et al.* (30), [Jadad 4] produced findings that were similar in some aspects. This study had a sample of 105 patients, who were treated with 500 mg azithromycin and monitored during a nine-month follow-up. This interesting study divided the sample into three groups: Group A (AZ-Sca, 500mg azithromycin per day for three days + subgingival scaling); Group B (PB-Sca, 500mg placebo per day for three days + subgingival scaling); and Group C (AZ-Pro, 500mg azithromycin per day for three days + supragingival prophylaxis). So Groups A and C received azithromycin, with Group A receiving subgingival scaling (AZ-Sca) and Group C supragingival prophylaxis (AZ-Pro). The authors found significant improvement in the patients who received the antibiotic and underwent scaling (AZ-Sca). Group B (PB-Sca, placebo + subgingival scaling) did not undergo any improvement in metabolic control.

The last in this set of studies, Pradeep *et al.* (31), [Jadad score of 4], studied 38 patients with a nine-month follow-up, dividing the sample into a treatment group (radicular curettage and smoothing plus 1.2% simvastatin [as some authors have commented that it favors bone formation]) and a control group (CG) treated with RCS and a placebo. These authors also found a significant improvement in metabolic control.

As for studies that failed to find a positive relation between periodontal treatment and metabolic control, Engebretson *et al.* (26), performed a study of 514 patients (Jadad score of 4) divided into two groups. One group postponed periodontal treatment by six months (CG), finding no improvement in metabolic control compared with the treatment group (TG) who received RCS (both manual and ultrasonic) plus chlorhexidine at the time of periodontal treatment, at three months, and at six months.

Another 2013 study by Santos *et al.* (27), [Jadad score of 3], had a small sample of 38 patients but a long follow-up of 12 months; these authors did not find a significant reduction in HbA1c, in either of the two groups, one treated with curettage and the other with curettage plus chlorhexidine.

The same results were obtained by Gay *et al.* (36) and Koromatzos *et al.* (38) [with Jadad scores of 3 and 1 respectively] in their studies. Both included samples of 126 patients each, and a follow-up of four months, establishing treatment groups (TG) who underwent RCS and control groups (CG) who received oral hygiene instruction.

Another study by Miranda *et al.* (33) [Jadad score of 5], with a sample of 58 patients and a long follow-up of 12 months, failed to find a significant decrease in HbA1c in either of its two groups, TG (RSC + 500mg amoxicillin three times a day for 14 days) and CG (RCS + placebo for 14 days).

Lastly, López *et al.* (34), [Jadad score of 4] studied a

sample of 52 patients with a nine-month follow-up, divided into TG (DM2 patients with chronic periodontitis) and CG (patients with cerebral paralysis). Both groups received the same treatment by means of dental prophylaxis (oral hygiene instruction and dental cleaning three times a day using dental floss, supragingival ultrasonic descaling, and prophylaxis by rotating rubber cup and polishing paste) but no improvement in metabolic control was found.

Coinciding with those authors who claim the absence of a significant relation between periodontal treatment and metabolic control, a 2014 meta-analysis by Wang *et al.* (40) analyzed four clinical trials with 71 patients treated with oral doxycycline plus RCS and 72 patients treated with RCS and a placebo, or RCS alone. The authors conclude that metabolic control did not improve in any of the groups.

Finally, the main limitation of the research consists in the fact that high scored studies defend a relationship or no-relationship, as well a wide range of inclusion criteria, a different follow up time and a broad sample variability, making very difficult the results analysis.

Conclusions

Most clinical studies show that radicular curettage and smoothing, whether in combination with antibiotics or not, improve the periodontal state of patients with type 2 diabetes mellitus. However, the improvement in the metabolic control through periodontal treatment is supported by seven of the reviewed articles and not validated by the rest of the articles (six).

Multicenter studies with larger patient samples and longer follow-up periods are needed to obtain results of greater meaning.

On the basis of the present literature review, the question "Does periodontal treatment influence the metabolic management of DM2?" It is still without a clear answer and there can be no definitive conclusion regarding the relation between periodontal treatment and improved glycemic control of DM2 patients.

References

1. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol.* 2008;79:1527-34.
2. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26:S5-20.
3. Grant RW, Kirkman MS. Trends in the evidence level for the American Diabetes Association's "Standards of Medical Care in Diabetes" from 2005 to 2014. *Diabetes Care.* 2015;38:6-8.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37:S81-90.
5. Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Sorriquer F, et al. On behalf of the Di@bet.es study group. Prevalence of Obesity, Diabetes and Other Cardiovascular Risk Factors in Andalusia (Southern Spain). Comparison With National Prevalence Data. *The Di@bet.es study. Rev Esp Cardiol.* 2014;67:442-8.

6. Espelt A, Borrell C, Palència L, Goday A, Spadea T, Gnani R, et al. Socioeconomic inequalities in the incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus in Europe. *Gac Sanit*. 2013;27:494-501.
7. Montoya-Carralero JM, Saura-Pérez M, Canteras-Jordana M, Morata-Murcia IM. Reduction of HbA1c levels following nonsurgical treatment of periodontal disease in type 2 diabetics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15:e808-12.
8. Gionfriddo MR, McCoy RG, Lipska KJ. The 2013 American Association of Clinical Endocrinologists' diabetes mellitus management recommendations: improvements needed. *JAMA Intern Med*. 2014;174:179-80.
9. Salvi GE, Yorda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, et al. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol*. 1997;68:127-35.
10. Konig J, Holtfreter B, Kocher T. Periodontal health in Europe: Future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services-position paper 1. *Eur J Dent Educ*. 2010; Suppl 1:4-24.
11. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol*. 2001;6:99-112.
12. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol*. 1998;3:51-61.
13. 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.
14. 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:e356-61.
15. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J*. 2015;48:933-51.
16. Kiran M, Arpak 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.
17. Rodríguez 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.
18. 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.
19. 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.
20. Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones JA. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of interventional studies. *J Dent Res*. 2005;84:1154-9.
21. Promsudhi A, Pimapsri S, Deerochanawong C, Kanchanavajita W. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Dis*. 2005;11:293-8.
22. 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. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2001;29:183-94.
23. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;5:CD004714.
24. Moher D, Schulz KF, Altman DG, CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Clin Oral Investig*. 2003;7:2-7.
25. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
26. 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.
27. Santos VR, Lima JA, Miranda TS, Gonçalves TE, Figueiredo LC, Faveri M, et al. Full-mouth disinfection as a therapeutic protocol for type-2 diabetic subjects with chronic periodontitis: Twelve-month clinical outcomes: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2013;40:155-62.
28. DPTT study group, Engebretson S, Gelato M, Hyman L, Michalowicz BS, Schoenfeld E. Design features of the Diabetes and Periodontal Therapy Trial (DPTT): a multicenter randomized single-masked clinical trial testing the effect of nonsurgical periodontal therapy on glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels in subjects with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Contemp Clin Trials*. 2013;36:515-26.
29. Saengtipbovorn S, Taneepanichkul S. Effectiveness of lifestyle change plus dental care (LCDC) program on improving glycemic and periodontal status in the elderly with type 2 diabetes. *BMC Oral Health*. 2014;14:72.
30. Botero JE, Yepes FL, Ochoa SP, Hincapié JP, Roldán N, Ospina CA, et al. Effects of periodontal non-surgical therapy plus azithromycin on glycemic control in patients with diabetes: a randomized clinical trial. *J Periodontol Res*. 2013;48:706-12.
31. Pradeep R, Rao NS, Bajaj P, Kumari M. Efficacy of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized double-masked controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2012;84:24-31.
32. Raman RP, Taiyeb-Ali TB, Chan SP, Chinna K, Vaithilingam RD. Effect of nonsurgical periodontal therapy versus oral hygiene instructions on type 2 diabetes subjects with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *BMC Oral Health*. 2014;14:79.
33. Miranda TS, Feres M, Perez-Chaparro PJ, Faveri M, Figueiredo LC, Tamashiro NS, et al. Metronidazole and amoxicillin as adjuncts to scaling and root planing for the treatment of type 2 diabetic subjects with periodontitis: 1-year outcomes of a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clinical Periodontology*. 2014;41:890-9.
34. López NJ, Quintero A, Casanova PA, Martínez B. Routine prophylaxes every 3 months improves chronic periodontitis status in type 2 diabetes. *J Periodontology*. 2014;85:e232-40.
35. Telgi RL, Tandon V, Tangade PS, Tirth A, Kumar S, Yadav V. Efficacy of nonsurgical periodontal therapy on glycemic control in type II diabetic patients: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Implant Sci*. 2013;43:177-82.
36. Gay IC, Tran DT, Cavender AC, Weltman R, Chang J, Luckenbach E, et al. The effect of periodontal therapy on glycemic control in a Hispanic population with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2014;41:673-80.
37. Gaikwad SP, Gurav AN, Shete AR, Desarda HM. Effect of scaling and root planning combined with systemic doxycycline therapy on glycemic control in diabetes mellitus subjects with chronic generalized periodontitis: a clinical study. *J Periodontal Implants Sci*. 2013;43:79-86.
38. Koromantzios P A, Madianos P. Nonsurgical periodontal treatment can improve HbA1c values in a Mexican-American population of patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and periodontal disease (PD). *J Evid Based Dent Pract*. 2014;14:193-4.
39. Mauri-Obradors E, Jané-Salas E, Sabater-Recolons MM, Viñas M, López-López J. Effects of nonsurgical periodontal treatment on glycosylated hemoglobin in diabetic patients: a systematic review. *Odontology*. 2014;jul 26. [Epub ahead of print]
40. Wang TF, Jen IA, Chou C, Lei YP. Effects of periodontal therapy on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus and periodontal disease: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:e292.



Calidad del tratamiento endodóncico en pacientes con diabetes mellitus tipo II

Quality of root canal treatment in type II diabetic patients

Lizett Castellanos-Cosano¹, DDS, PhD; José López-López², MD, DDS, PhD;
Flor de Liz Pérez Lozada², DDS, PhD; Guillermo Machuca-Portillo¹, MD, DDS, PhD;
Eugenio Velasco-Ortega¹, MD, DDS, PhD; Juan José Segura-Egea¹, MD, DDS, PhD

¹Departamento de Estomatología, Facultad de Odontología, Universidad de Sevilla, España.

²Departamento de Odontostomatología, Facultad de Odontología, Universidad de Barcelona, España.

Correspondencia: Prof. Juan J. Segura-Egea. Facultad de Odontología, Universidad de Sevilla, C/ Avda Reina s/n, 41009 Sevilla (Spain).
E-mail: seguraj@us.es

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la calidad de tratamiento de conductos radiculares (TCR) en una muestra de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y diferente grado de control de la glucemia.

Material y Método: Se examinaron las radiografías panorámicas de 106 pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El control glucémico se realizó midiendo los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c). La periodontitis apical (PA) fue diagnosticada como lesión radiolúcida periapical (LRP), mediante la utilización del índice periapical (PAI). Entre los análisis estadísticos realizados se encuentra el cálculo de la t-student y regresiones logísticas uni/multivariantes.

Resultados: Entre los pacientes con diabetes mellitus el 39% fueron pacientes con buen control glucémico (HbA1c < 6,5%) y el 61% fueron pacientes con peor control glucémico (HbA1c ≥ 6,5%). El 32% de los pacientes tuvieron al menos un diente con TCR y el 24% un TCR con LRP. En la muestra total el 3,2% de los dientes presentaban un TCR, de los cuales el 12% estaba asociado a una LRP (p > 0,5). Las LRP estuvieron presentes en el 25% de los TCR con inadecuada obturación tridimensional de los conductos radiculares (p > 0,05), en el 16% de los TCR con inadecuada obturación de la longitud radicular (p > 0,05), en el 27% de los TCR con inadecuada restauración coronal (p = 0,056), y en el 14% de los pacientes con peor control glucémico (p > 0,05).

Conclusiones: Considerando la calidad del TCR y la restauración coronal como covariables, no se encontró una asociación significativa entre el estado periapical de los dientes con TCR y el control glucémico.

PALABRAS CLAVE

Periodontitis apical; diabetes mellitus; medicina endodóncica; hemoglobina glicosilada; endodoncia.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the quality of root canal treatments (RCT) in a sample of type 2 diabetic patients with different grades of glycaemic control.

Methods: The radiographic records of 106 type 2 diabetic patients were examined. Glycaemic control was assessed by mean of glycated haemoglobin (HbA1c) levels. AP was diagnosed as radiolucent periapical lesions (RPL) using the periapical index score (PAI). Statistical analysis were carried out using the Student t test, χ square test, and logistic regression analysis.

Results: Amongst diabetic patients, 39% were well-controlled (HbA1c < 6.5%) and 61% were poor-controlled. Thirty-two percent of patients had at least one root filled tooth (RFT), and 24% had at least one RFT with RPL. In the total sample, 3.2% of teeth were RFT, being 12% associated to RPLs (p > 0.5). RPLs were present in 25% of RFT with inadequate adaptation of root filling (p > 0.05), in 16% of RFT with inadequate length of root filling (p > 0.05), in 27% of RFT with inadequate coronal restoration (p = 0.056), and in 14% of poor-controlled diabetics (p > 0.05).

Conclusions: Considering the quality of RCT and coronal restoration as covariates, no significant association between periapical status of RFT and glycaemic control has been found.

KEY WORDS

Apical periodontitis; diabetes mellitus; endodontic medicine; glycated haemoglobin; periapical periodontitis; root canal treatment.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis apical (PA) es un proceso inflamatorio que se produce como consecuencia de la invasión de la infección microbiana procedente del espacio pulpar al exterior del ápice dentario⁽¹⁾. La lesión radiolúcida periapical (LRP) es la manifestación radiográfica de la periodontitis apical crónica⁽²⁾. El tratamiento del conducto radicular (TCR) es un procedimiento que controla y elimina la infección del conducto radicular, permitiendo que la respuesta reparativa periapical consiga la cicatrización periapical⁽³⁾. Sin embargo, esta técnica no alcanza el estándar adecuado para el control y la eliminación de la infección, y la reparación periapical es insatisfactoria⁽⁴⁾. Un control aséptico deficiente, una cavidad de acceso inadecuada, una instrumentación insuficiente de los canales radiculares o filtración de las restauraciones temporales o permanentes son problemas comunes que pueden conducir al fracaso del TCR con la persistencia de la PA⁽⁵⁾.

Numerosos estudios epidemiológicos han encontrado una menor tasa de éxito de TCR cuando son realizados por odontólogos generales (56,3%-75,1%) en comparación con endodoncistas especializados (80,1%-89,4%)⁽⁶⁾. Esta diferencia podría atribuirse, entre otros factores, a la calidad técnica del TCR, entre los que encontramos el grado de obturación longitudinal del conducto y del nivel de adaptación tridimensional del relleno a las paredes del conducto radicular. El sellado coronario, que depende de la calidad de la restauración coronal, es también un factor principal que afecta la tasa de éxito del TCR⁽⁷⁻¹²⁾. Sin embargo, la condición sistémica del paciente también es relevante en la reparación de las lesiones periapicales. Así, las respuestas inmunológicas y reparativas son los principales factores que influyen en la curación de lesiones periapicales después del TCR⁽¹³⁾. El TCR elimina los tejidos necróticos y reduce la carga antigénica y microbiana en los tejidos periapicales, creando las condiciones necesarias para la reparación tisular. Por lo que las respuestas reparadoras y regenerativas del huésped son aquellas que consiguen la reparación periapical. Algunos estados sistémicos, como la diabetes mellitus y el hábito tabáquico, pueden alterar los mecanismos reparativos periapicales, retrasando la reparación periapical^(14,15).

La diabetes mellitus (DM) engloba un conjunto de enfermedades genéticas metabólicas, en las que la hiperglucemia es su principal característica⁽¹⁶⁾. Varios autores han estudiado la asociación entre la endodoncia y la diabetes mellitus en modelos animales, y estudios

INTRODUCTION

Apical periodontitis (AP) is an inflammatory process around the apex of a tooth root, being primarily a sequel to microbial infection of the pulp space of teeth⁽¹⁾. Radiolucent periapical lesions (RPL) is the radiological manifestation of chronic apical periodontitis⁽²⁾. Root canal treatment (RCT) controls and eliminates root canal infection, enabling that periapical reparative response achieves periapical healing⁽³⁾. However, when root canal treatment procedures have not reached a satisfactory standard for the control and elimination of infection, periapical repair is frustrated⁽⁴⁾. Inadequate aseptic control, poor access cavity design, missed canals, insufficient instrumentation, and leaking temporary or permanent restorations are common problems that may lead to failure of RCT with persistent AP⁽⁵⁾.

Several epidemiological investigations have found lower success rate of RCT performed by general dental practitioners (56.3%-75.1%) compared to specialized endodontists (80.1%-89.4%)⁽⁶⁾. This difference could be attributed, amongst other factors, to the technical quality of the RCT, including the length of root filling and its adaptation to canal walls. Coronal sealing, which depends upon the quality of the coronal restoration, is also a main factor affecting the success rate of RCT⁽⁷⁻¹²⁾. However, it is often forgotten that the patient's systemic condition is critical in repairing injuries. Thus, immune and reparative responses are main factors influencing the healing of periapical lesions after RCT⁽¹³⁾. RCT eliminates necrotic tissues and reduces antigenic and microbial burden into the periapical tissues, creating the conditions necessary for tissue repair. Then, it should be the reparative and regenerative host responses those who achieve periapical repair. Some systemic states, such as diabetes mellitus and smoking habits, can alter periapical reparative mechanisms, delaying periapical repair^(14,15).

Diabetes mellitus (DM) includes a set of metabolic genetic diseases, in which hyperglycaemia is their main characteristic⁽¹⁶⁾. Several authors have studied the association between endodontics and diabetes mellitus in both animal models and epidemiological and experimental studies in humans^(13,14,17-19). Human studies date back to the 60s, when Bender et al. (1963) suggested that poorly controlled diabetes could delay healing of periapical lesions after RCT, increasing their size⁽²⁰⁾. DM induces changes in cellular immune function, upregulates proinflammatory cytokines

epidemiológicos y experimentales en humanos^(13,14,17-19). Los estudios en humanos datan de los años 60, cuando Bender y cols. (1963) sugieren que la diabetes mal controlada podría retrasar la cicatrización de las lesiones periapicales después del TCR, aumentando su tamaño⁽²⁰⁾. La DM induce cambios en la función celular inmunitaria, sobreexpresando las citoquinas proinflamatorias procedentes de monocitos y polimorfonucleares, e infraexpresa los factores de crecimiento procedentes de los macrófagos y leucocitos, predisponiendo a la inflamación crónica, la destrucción progresiva de los tejidos y la disminución de la capacidad de reparación de los tejidos^(14,20). Un peor control de la DM y la hiperglucemia a largo plazo conduciría a una disminución de la respuesta inmunitaria, disminución de la respuesta linfocitaria y retraso en la cicatrización de las heridas⁽²¹⁻²³⁾.

Un metaanálisis recientemente publicado ha llegado a la conclusión de que la DM está asociada significativamente a una mayor prevalencia de LRP en dientes con TCR⁽¹³⁾. Sin embargo, pocos estudios realizados en pacientes diabéticos evalúan la presencia de lesiones radiolúcidas periapicales en TCR, evaluando la calidad de la obturación del conducto radicular y la restauración coronal, previamente asociado con una mayor prevalencia de PA persistente. Por lo que estas variables podrían actuar como factores de confusión.

El objetivo del presente estudio fue analizar la calidad del tratamiento de conductos radiculares en una muestra de pacientes diabéticos tipo 2 con diferente grado de control de la glucemia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la consecución del objetivo, se diseñó un estudio transversal. La población de referencia fueron españoles con diabetes mellitus tipo 2. Se realizó una selección aleatoria simple entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados en el Hospital Dental de la Universidad de Barcelona entre los años 2012 y 2015. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes mayores de 18 años con al menos 10 dientes restantes. Los criterios de exclusión incluyeron pacientes que no cumplieran con los criterios de inclusión, pacientes con diagnóstico de enfermedad periodontal activa según los criterios de Armitage (1999)⁽²⁴⁾, pacientes que no aceptaron un examen radiológico y pacientes sin niveles de HbA1c registrados en la última semana previa al estudio.

La diabetes mellitus tipo 2 se diagnosticó siguiendo los criterios actuales para el diagnóstico de la DM: niveles de hemoglo-

from monocytes/polymorphonuclear and downregulates growth factors from macrophages leukocytes, predisposing to chronic inflammation, progressive tissue destruction and decrease of tissue repair capacity^(14,20). A poor control of DM and long-term hyperglycemia would lead to diminish the immune response, decreasing lymphocyte response and delaying wound healing⁽²¹⁻²³⁾.

A recent review and meta-analysis has concluded that there is scientific evidence indicating that DM is significantly associated to higher prevalence of RPLs in root-filled teeth (RFI)⁽¹³⁾. However, few studies carried out in diabetic patients evaluating the presence of periapical radiolucencies in RFT, have taken into consideration the quality of root canal filling and coronal restoration, which have been shown to be associated with the prevalence of persistent AP. Therefore, these variables could act as confounding factors.

The aim of the present study was to analyse the quality of RCT in a sample of type 2 diabetic patients with different degrees of glycaemic control

MATERIAL AND METHODS

To achieve the objective, a cross-sectional study was designed. The reference population were Spanish subjects with type 2 diabetes mellitus. A simple random selection was performed among patients with type 2 diabetes mellitus treated at the Dental Hospital at the Barcelona University between the years 2012 and 2015. Inclusion criteria were as follows: patients older than 18 years having at least 10 remaining teeth. Exclusion criteria included patients who did not meet the inclusion criteria, patients with diagnosis of active periodontal disease according to Armitage criteria (1999)⁽²⁴⁾, patients who did not agree to a radiologic examination, and patients without HbA1c levels recorded in the last week.

Type 2 diabetes mellitus was diagnosis following the current criteria for the diagnosis of DM: glycated haemoglobin levels (HbA1c) \geq 6.5% or fasting plasma glucose 126 mg/dl (7.0 mmol/l)⁽²⁵⁾. Questionnaires were filled out for each patient, eliciting information on medical and dental history, the most recent measurement of HbA1c levels, smoking status, periodontal status, and coronary heart disease.

The ethics committee of the faculty of dentistry approved the study, and all the patients provided written informed consent.

Lizett Castellanos-Cosano y cols.

bina glicosilada (HbA1c) \geq 6,5% o glucosa en ayunas 126 mg/dl (7,0 mmol / l)²⁹. Los cuestionarios fueron rellenos para cada paciente, obteniendo información sobre la historia médica y dental, la medición más reciente de los niveles de HbA1c, el estado tabáquico, el estado periodontal y antecedentes de enfermedad coronaria.

Examen radiográfico

Se evaluó el estado periapical radiográfico basado en el examen de radiografías panorámicas digitales. Dos técnicos radiográficos capacitados, con más de 12 años de experiencia, tomaron las radiografías panorámicas con una máquina ortopantomográfica digital (Promax, Planmeca, clase 1, tipo B, 80 KHz, Planmeca, Helsinki, Finlandia).

Los datos se recopilaron en formularios específicamente elaborados para este estudio. Todos los dientes, excluidos los terceros molares, se registraron siguiendo la nomenclatura de FDI. Se consideraron dientes con TCR, aquellos que habían sido rellenos con material radiopaco en la cámara pulpar y/o en los conductos radiculares. Para cada sujeto, se registraron el número de dientes presentes, el número y localización del diente con TCR, y el número y ubicación de los dientes con LRP identificables.

Evaluación del estado periapical

El estado periapical se evaluó mediante el índice periapical (PAI)²⁶. Una puntuación superior a tres (PAI \geq 3) se consideró un signo de LRP, incluyendo la periodontitis apical aguda y crónica, ya sea granuloma, absceso o quiste apical. En dientes multiradiculares la raíz con mayor puntuación PAI fue la que se incluyó.

Dos observadores con amplia experiencia clínica en endodoncia examinaron las radiografías. Antes de la evaluación, los observadores participaron en un curso de calibración para el sistema PAI, que consistió en la evaluación de 100 imágenes radiográficas de dientes con/sin TCR, amablemente proporcionadas por el Dr. Ørstavik. Cada diente fue asignado a una de las puntuaciones de PAI usando referencias visuales (también proporcionadas por el Dr. Ørstavik) para las cinco categorías dentro de la escala. Después de la evaluación, los resultados se

The research was conducted in full accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki.

Radiographic examination

Radiographic periapical status was assessed based on examination of digital panoramic radiographs of the jaws. Two trained radiographic technicians, with over 12 years of experience, took the panoramic radiographs using a digital orthopantomograph machine (Promax, Planmeca, class 1, type B, 80 KHz; Planmeca, Helsinki, Finland).

Data were collected on forms specifically made for this study. All teeth, excluding third molars, were recorded following the nomenclature of FDI. Root-filled teeth (RFT) were considered those who had been filled with radiopaque material in the pulp chamber and / or root canals. For each subject, the number of teeth present, the number and location of RFT, and the number and location of teeth having identifiable RPLs were recorded.

Periapical status assessment

Periapical status was assessed using the periapical index (PAI) score²⁶. Briefly, a score greater than two (PAI \geq 3) was considered to be a sign of RPLs, including both acute and chronic apical periodontitis, either granuloma, abscess or apical cyst. The worst score of all roots was taken to represent the PAI score for multirrooted teeth.

Two observers with extensive clinical experience in endodontics examined the radiographs. Before evaluation, the observers participated in a calibration course for the PAI system, which consisted of 100 radiographic images of teeth, some root filled and some not, kindly provided by Dr. Ørstavik. Each tooth was assigned to one of the PAI scores by using visual references (also provided by Dr. Ørstavik) for the five categories within the scale. After scoring the teeth, the results were compared with a "gold standard atlas," and a Cohen kappa was calculated (0.77–0.85).

Intraobserver reproducibility was evaluated for each examiner. Every observer scored the panoramic radiographs of 20 patients (10 in each group, randomly selected). Then, 1 month after this first examination, the observer was recalibrated in the PAI system and repeated the scoring of the radiographs of the same 20

compararon con un "atlas de referencia", y se calculó el coeficiente kappa Cohen (0,77-0,85).

Se evaluó la reproducibilidad intraobservador para cada examinador. Cada observador evaluó las radiografías panorámicas de 20 pacientes (10 en cada grupo, seleccionados al azar). Un mes después el observador fue recalibrado en el sistema PAI y repitió la evaluación de las radiografías de los mismos 20 pacientes. La prueba de concordancia intraobservador produjo un coeficiente kappa Cohen de 0,83-0,91.

Por último, la reproducibilidad interobservador también se determinó mediante la comparación de las puntuaciones PAI en las 20 radiografías proporcionadas por cada observador. La prueba de concordancia produjo un coeficiente kappa Cohen de 0,82 y 0,93. El estándar radiográfico de consenso fue la interpretación simultánea por los dos examinadores de la radiografía panorámica para cada paciente.

Evaluación de la calidad del tratamiento de conducto radicular

Se diagnosticó como diente endodóncico o con TCR a todo aquel que presentara evidencia radiográfica de material radiopaco en el interior de los conductos radiculares. Todas las endodoncias evaluadas habían sido finalizadas como mínimo 1 año antes del presente estudio. De esta forma se respeta el margen de tiempo considerado adecuado para las evaluaciones postoperatorias de los tratamientos endodóncicos (6 meses a 4 años). La calidad de la obturación se evaluó analizando la longitud de la obturación y la adaptación del relleno a las paredes del conducto radicular, además se evaluó la calidad de la restauración coronal (Tabla 1).

Calidad de la obturación: Adecuada, no presencia de poros en la obturación (Puntuación 1); Inadecuada (Puntuación 2, 3 y 4) (Tabla 1).

Longitud de la obturación: se valoró la distancia de la obturación de los conductos con respecto al ápice radiográfico. Adecuada: material de obturación a ≤ 3 mm del ápice radiográfico (Puntuación 1); material de obturación en el ápice radiográfico (Puntuación 4); Inadecuada: puntuación 2, 3 y 5 (Tabla 1).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se introdujeron en el programa Excel (Microsoft Corp, Redmond, WA). Todos los análisis se realizaron

patients. The intraobserver agreement test on PAI scores on the 20 patients produced a Cohen kappa ranging from 0.83 to 0.91.

Finally, intraobserver reproducibility was also determined by comparing the PAI scores on the 20 radiographs provided by each observer. The agreement test produced a Cohen kappa ranging from 0.82 to 0.93. The Cohen's kappa for interobserver variability ranged from 0.81 to 0.91. The consensus radiographic standard was the simultaneous interpretation by the two examiners of the panoramic radiograph of each patient.

Assessment of the quality of the root canal treatment

All RCTs included in the present study were performed at least one year before. The quality of the RCTs was evaluated radiographically assessing the following variables: adaptation of root filling to canal walls, length of root filling and coronal restoration. Diagnostic thresholds for the present study were (Table 1):

1. Adaptation of root filling to canal walls: adequate if no voids were present in the root filling; score 1 = adequate, and scores 2, 3 and 4 = inadequate.
2. Length of root filling: adequate if ending ≤ 3 mm from, or flush with, the radiographic apex; score 1 and 4 = adequate, and score 2, 3 and 5 = inadequate.

Statistical Analysis

Raw data were entered into Excel (Microsoft Corp, Redmond, WA). All analyses were performed in an SPSS environment (version 11; SPSS, Inc, Chicago, IL). Data are reported as mean \pm standard deviation. The Student t test and chi-square test were used to determine the significance of differences between groups. Logistic regression analysis was performed to measure the strength of the association between HbA1c levels and the studied variables, adjusting for the presence of covariates. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

Systemic and dental state

One hundred and six patients, mean age of 66.7 ± 10.7 years, constituted the final sample. Forty-one patients (38.7%)

Lizett Castellanos-Cosano y cols.

Tabla 1 Parámetros evaluados en los dientes con TCR	
Parámetros	Puntuación
Restauración coronal	1 = Adecuado (sellado radiográficamente) 2 = Inadecuado (signos de sobrecontorneado o falta de sellado marginal)
Adaptación del relleno a las paredes de conducto radicular	1 = Adecuado en la mitad coronal del conducto + adecuado en la mitad apical 2 = Adecuado en la mitad coronal del conducto + inadecuado en la mitad apical 3 = Inadecuado en la mitad coronal del conducto + adecuado en la mitad apical 4 = Inadecuado en la mitad coronal del conducto + inadecuado en la mitad apical
Longitud de la obturación radicular	1 = Sellado apical \leq 3 mm del ápice radicular 2 = Sellado apical $>$ 3 mm del ápice radicular 3 = Pulpotomía, material de relleno en la cámara pulpar 4 = Sellado apical justo en el borde del ápice radicular 5 = Sobreobturación, material de relleno en el área periapical
Índice periapical (PAI) (Ørstavik y cols. 1986)	1 = Estado periapical normal 2 = Leves cambios en la estructura ósea 3 = Cambios en la estructura ósea con leve pérdida mineral 4 = Periodontitis con área radiolúcida definida 5 = Periodontitis severa con características exacerbadas

Table 1 Parameters recorded on root filled teeth	
Parameters	Registrations and codes
Coronal restorations (Filling and crown)	1 = Adequate (radiographically sealed) 2 = Inadequate (signs of overhangs or with open margins)
Adaptation of root filling	1 = Adequate in the coronal 1/2 of the root filling + adequate in the apical 1/2 of the root filling 2 = Adequate in the coronal 1/2 of the root filling + inadequate in the apical 1/2 of the root filling 3 = Inadequate in the coronal 1/2 of the root filling + adequate in the apical 1/2 of the root filling 4 = Inadequate in the coronal 1/2 of the root filling + inadequate in the apical 1/2 of the root filling
Length of root filling	1 = Root filling ending \leq 3 mm from radiographic apex 2 = Root filling ending $>$ 3 mm from radiographic apex 3 = Pulpotomy, material seen only in the pulp chamber 4 = Flush, root filling ending at the radiographic apex 5 = Over-filling, root filling material seen in the periapical area
Periapical index (PAI) (Ørstavik et al. 1986)	1 = Normal periapical structures 2 = Small changes in bone structure 3 = Changes in bone structure with some mineral loss 4 = Periodontitis with well defined radiolucent area 5 = Severe periodontitis with exacerbating features

en SPSS (versión 11, SPSS, Inc, Chicago, IL). Los datos se presentaron como media \pm desviación estándar. Se utilizó la prueba t de Student y la prueba de chi cuadrado para determinar la significación de las diferencias entre los grupos. Se realizó un análisis de regresión logística para medir la fuerza de la asociación entre los niveles de HbA1c y las variables estudiadas, ajustando la presencia de covariables. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

had well-controlled diabetics (HbA1c $<$ 6.5%), whereas 65 patients (61.3%) had poor-controlled diabetics (HbA1c \geq 6.5%). The characteristics and dental status of patients with type 2 diabetes in relation with their HbA1c levels are shown in Table 2. Fifty-one patients were men (67.2 ± 10.8 yo) and 55 were women (65.5 ± 10.6 yo). Only 30 patients had smoking history (28.3%), of which 22 were men and 8 women ($p < 0.0001$). Among the medical history should be noticed the prevalence

Tabla 2 Antecedentes médicos y odontológicos de los pacientes con DM2 según los valores de HbA1c

Variable	HbA1c < 6,5% (n = 41)	HbA1c ≥ 6,5% (n = 65)	Total (n = 106)
Edad	67,5 ± 11,8	66,1 ± 10,3	66,7 ± 10,6*
Género			
Hombres	19 (46,3%)	32 (49,2%)	51 (48,1%)*
Mujeres	22 (53,7%)	33 (50,8%)	55 (51,9%)
Hábito tabáquico	9 (22,0%)	21 (32,3%)	30 (28,3%)*
Enfermedad coronaria	35 (85,4%)	50 (77,0%)	85 (80,2%)*
Enfermedad periodontal	39 (95,1%)	55 (84,6%)	94 (88,7%)*
N° dientes	741 (35,5%)	1344 (64,4%)	2085
Media ± DS	18,5 ± 7,9	20,4 ± 6,9	19,1 ± 7,3*
Al menos 1 TCR	12 (29,3%)	22 (33,8%)	34 (32,1%)*
N° dientes con TCR	31 (4,1%)	37 (2,4%)	68 (3,2%)
Media ± DS	0,78 ± 1,31	0,56 ± 1,12	0,67 ± 1,03*
Al menos un TCR con LRP	3 (7,3%)	5 (7,7%)	8 (7,5%)*
N° dientes con TCR y LRP	3 (4,4%)	5 (7,3%)	8 (11,8%)*
HbA1c	4,0 ± 2,8	7,7 ± 1,2	6,3 ± 2,6**
Glucemia	79,9 ± 58,8	154,2 ± 54,8	123,9 ± 67,7**

N°, número; LRP, lesión radiolúcida periapical; TCR, tratamiento de conductos radiculares.
*p > 0,05; **p ≤ 0,0001

Table 2 Characteristics and dental state related to HbA1c levels in DM2 subjects

Variable	HbA1c < 6,5% (n = 41)	HbA1c ≥ 6,5% (n = 65)	Total (n = 106)
Age	67,5 ± 11,8	66,1 ± 10,3	66,7 ± 10,6*
Gender			
Men	19 (46,3%)	32 (49,2%)	51 (48,1%)*
Women	22 (53,7%)	33 (50,8%)	55 (51,9%)
Smoking	9 (22,0%)	21 (32,3%)	30 (28,3%)*
Coronary disease	35 (85,4%)	50 (77,0%)	85 (80,2%)*
Periodontal disease	39 (95,1%)	55 (84,6%)	94 (88,7%)*
Teeth number	741 (35,5%)	1344 (64,4%)	2085
Mean ± SD	18,5 ± 7,9	20,4 ± 6,9	19,1 ± 7,3*
At least one RFT	12 (29,3%)	22 (33,8%)	34 (32,1%)*
No. RFT	31 (4,1%)	37 (2,4%)	68 (3,2%)
Mean ± SD	0,78 ± 1,31	0,56 ± 1,12	0,67 ± 1,03*
At least one RFT with RPL	3 (7,3%)	5 (7,7%)	8 (7,5%)*
No. RFT with RPL	3 (4,4%)	5 (7,3%)	8 (11,8%)*
HbA1c	4,0 ± 2,8	7,7 ± 1,2	6,3 ± 2,6**
Glycaemia	79,9 ± 58,8	154,2 ± 54,8	123,9 ± 67,7**

No, number; RPL, radiolucent periapical lesion; RFT, root filled tooth.
* p > 0,05; ** p ≤ 0,0001

RESULTADOS

Antecedentes médicos y odontológicos

La muestra final fue constituida por 106 pacientes, con una edad media de 66,7 ± 10,7 años. De la muestra total, 41 pacientes presentaban un buen control glucémico (38,7%) (HbA1c < 6,5%), mientras que 65 pacientes (61,3%) presentaban un control glucémico deficiente (HbA1c ≥ 6,5%). Las características y el estado dental de los pacientes con DM-2 en relación con sus niveles de HbA1c se muestran en la tabla 2. De la muestra total estudiada, 51 pacientes eran hombres (67,2 ± 10,8 años) y 55 mujeres (65,5 ± 10,6 años). Solo 30 pacientes tenían antecedentes de tabaquismo (28,3%), de los cuales 22 eran hombres y 8 mujeres (p < 0,0001). La presencia de enfermedad coronaria se encontró en 85 pacientes (80,2%), de los cuales el 60% eran hombres y el 40% mujeres (p < 0,05). El 89% de la muestra tenían antecedentes de enfermedad periodontal.

de cardiovascular disease (85%). The presence of coronary artery disease was found in 85 patients (80.2%), of whom 60% were men and 40% women (p < 0.05). The prevalence of periodontal disease was 89%.

The mean number of teeth per patient was 19.1 ± 7.3, being analysed a total of 2085 teeth. Thirty four patients had at least one RFT (32%), and 8 patients (24%) had at least one RFT with RPL. In the total sample, 68 teeth (3.2%) were RFT. Amongst RFT, 8 (11.8%) were associated to RPLs (Table 2).

Quality of root canal treatment

Table 3 shows the assessment of the quality of RCT and the quality of coronal restoration in RFT (n = 68), together with the glycaemic control (HbA1c levels) in relation with the periapical status of the diabetic patients. With respect to the adaptation of root filling to canal walls, adequate root filling was present in

Lizett Castellanos-Cosano y cols.

Tabla 3 Calidad del tratamiento de conducto radicular y de la restauración coronal en los dientes endodonciados (n = 68) y valores de HbA1c en relación al estado periapical de los dientes endodonciados, evaluado radiográficamente como presencia de lesión radiolúcida periapical (LRP) (PAI \geq 3)

Calidad del tratamiento	Con LRP (n = 8)	Sin LRP (n = 60)	Total (n = 68)
Adaptación del relleno a las paredes del conducto			
Adecuada	4 (7,30%)	48 (92,3,0%)	52 (76,5%)*
Inadecuada	4 (25,0%)	12 (75,0%)	16 (23,5%)
Longitud de la obturación			
Adecuada	3 (8,1%)	34 (91,9%)	37 (54,4%)*
Inadecuada	5 (16,1%)	26 (83,9%)	31 (45,6%)
Calidad radiográfica general del TCR			
Adecuada	3 (9,7%)	28 (90,3%)	31 (45,6%)*
Inadecuada	5 (13,5%)	32 (86,5%)	37 (54,4%)
Restauración coronal			
Adecuada	4 (7,5%)	49 (92,5%)	53 (78,0%)**
Inadecuada	4 (26,7%)	11 (73,3%)	15 (22,0%)
Evaluación TCR y RC			
Adecuada	3 (10,0%)	27 (90,0%)	30 (44,1%)*
Inadecuada	5 (13,2%)	33 (86,8%)	38 (55,9%)
HbA1c (control glucémico)			
< 6,5%	3 (9,7%)	28 (90,3%)	31 (45,6%)*
\geq 6,5%	5 (13,5%)	32 (86,5%)	37 (54,4%)

HbA1c, hemoglobina glicosilada; LRP, lesión radiolúcida periapical; TCR, tratamiento de conducto radicular; RC, restauración coronal. * $p > 0,05$; ** $p = 0,056$; regresiones logísticas univariantes según la variable dependiente estado periapical de dientes con TCR.

El número medio de dientes por paciente fue de $19,1 \pm 7,3$, analizándose un total de 2085 dientes. Treinta y cuatro pacientes tuvieron al menos un diente endodonciado (32%) y 8 pacientes (24%) tuvieron al menos un diente endodonciado con LRP. En la muestra total, 68 dientes (3,2%) se encontraban endodonciados. Entre los dientes con TCR, 8 (11,8%) presentaban una LRP (Tabla 2).

Calidad del tratamiento de conducto radicular

La evaluación de la calidad del TCR y la calidad de la restauración coronaria en dientes con TCR (n = 68), junto con el control glucémico (niveles de HbA1c) en relación con el estado periapical de los pacientes con diabetes mellitus se muestra en la tabla 3. Con respecto a la adaptación del relleno a las paredes del conducto radicular, una obturación adecuada estuvo presente

Table 3 Quality of RCT and coronal restoration in RFT (n = 68) and HbA1c levels in relation with the periapical status of RFT, assessed radiographically as the presence of radiolucent periapical lesion (RPL) (PAI score \geq 3)

Quality of treatment	With RPL (n = 8)	Without RPL (n = 60)	Total (n = 68)
Adaptation of fillings to the canal walls			
Adequate	4 (7,30%)	48 (92,3,0%)	52 (76,5%)*
Inadequate	4 (25,0%)	12 (75,0%)	16 (23,5%)
Length of fillings			
Adequate	3 (8,1%)	34 (91,9%)	37 (54,4%)*
Inadequate	5 (16,1%)	26 (83,9%)	31 (45,6%)
Overall radiographic quality of RCT			
Adequate	3 (9,7%)	28 (90,3%)	31 (45,6%)*
Inadequate	5 (13,5%)	32 (86,5%)	37 (54,4%)
Coronal Restoration			
Adequate	4 (7,5%)	49 (92,5%)	53 (78,0%)**
Inadequate	4 (26,7%)	11 (73,3%)	15 (22,0%)
Both RCT and CR			
Adequate	3 (10,0%)	27 (90,0%)	30 (44,1%)*
Inadequate	5 (13,2%)	33 (86,8%)	38 (55,9%)
HbA1c (glycaemic control)			
< 6,5%	3 (9,7%)	28 (90,3%)	31 (45,6%)*
\geq 6,5%	5 (13,5%)	32 (86,5%)	37 (54,4%)

HbA1c, glycated haemoglobin; RPL, radiolucent periapical lesion; RFT, root filled teeth; RCT, root canal treatment; CR, coronal restoration. * $p > 0,05$; ** $p = 0,056$; univariate logistic regression on the dependent variable periapical status of RFT

76.5% of all RFT. Only 7.3% of RFT with adequate adaptation of root canal filling showed RPL, being this percentage 25.0% in RFT with inadequate adaptation ($p > 0.05$).

Concerning the relationship between the length of the root filling and periapical status, 54.4% of RFT (n = 37) showed adequate length. Amongst the RFT with adequate length of the filling 8.1% (n = 3) were associated to RPL. On the contrary, 16.1% of RFT with inadequate root filling showed RPL ($p > 0.05$).

Both length and adaptation of root filling were found to be adequate in 31 RFT (45.6%), showing RPL 9.7% (n = 3). When both length and adaptation of root filling were inadequate, 13.5% of RFT were associated to RPL ($p > 0.05$).

The relationship between the quality of the coronal restoration and periapical status was also assessed (Table 3). Fifty-three RFT

Tabla 4 Análisis de regresión logística multivariante de la asociación de las variables independientes: adaptación del relleno a las paredes del conducto (0 = inadecuado y 1 = adecuado), longitud de la obturación radicular (0 = insuficiente y 1 = adecuado), restauración coronal (0 = insuficiente y 1 = (0 = HbA1c < 6,5%, 1 = HbA1c ≥ 6,5%), sobre la variable dependiente el estado periapical de dientes con TCR (0 = no TCR con LRP, 1 = uno o más dientes con TCR con LRP)

Variables explicativas	B	p	Odds Ratio	ICI 95%	ICS 95%
Adaptación del relleno a las paredes del conducto	-0.7233	0.4562	0.4852	0.0724	3.2519
Longitud de la obturación radicular	0.9270	0.3059	2.5268	0.4285	14.8993
Restauración coronal	1.5565	0.0998	0.2109	0.0330	1.3460
Valores de HbA1c	-0.7667	0.3699	0.4645	0.0869	2.4821

B, B coeficiente de la regresión logística; HbA1c, hemoglobina glicosilada; I.C.I intervalo de confianza inferior; I.C.S, intervalo de confianza superior.
Ajuste del modelo: $\chi^2 = 6.16$; $df = 4$; $p = 0.18$

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of the association of the independent variables adaptation of fillings to the canal walls (0 = inadequate and 1 = adequate), length of fillings (0 = inadequate and 1 = adequate), coronal restoration (0 = inadequate and 1 = adequate), and HbA1c levels (0 = HbA1c < 6.5%, 1 = HbA1c ≥ 6.5%), on the dependent variable periapical status of RFT (0 = no RFT with RPL, 1 = one or more RFT with RPL)

Explanatory variable	B	p	Odds Ratio	95% LCL	95% UCL
Adaptation of fillings to the canal walls	-0.7233	0.4562	0.4852	0.0724	3.2519
Length of fillings	0.9270	0.3059	2.5268	0.4285	14.8993
Coronal restoration	1.5565	0.0998	0.2109	0.0330	1.3460
HbA1c levels	-0.7667	0.3699	0.4645	0.0869	2.4821

B, B coefficient in logistic regression; HbA1c, glycosylated haemoglobin; LCL, lower confidence level; UCL, upper confidence level.
Overall model fit: $\chi^2 = 6.16$; $df = 4$; $p = 0.18$

en el 76,5% de todos los dientes con TCR. Solo el 7,3% de los dientes endodonciados con una obturación radicular adecuada mostraron una LRP, siendo este porcentaje más elevado en los dientes endodonciados que presentaban una obturación radicular inadecuada (25%; $p > 0,05$).

Con respecto a la relación entre la longitud de la obturación radicular y el estado periapical, el 54,4% de los dientes con TCR ($n = 37$) mostraron una longitud de obturación radicular adecuada. Entre los dientes endodonciados con longitud de obturación radicular adecuada, el 8,1% ($n = 3$) presentaban una LRP. Por el contrario, el 16,1% de los dientes con TCR con una longitud de obturación radicular inadecuada mostraron una LRP ($p > 0,05$).

La longitud de la obturación radicular y la adaptación del relleno a las paredes del conductos radicular fue adecuada en 31 dientes endodonciados (45,6%), donde el 9,7% presentaban una LRP ($n = 3$). En los dientes endodonciados en los que tanto la longitud de la obturación radicular como la adaptación del

(78,0%) showed adequate coronal restorations, presenting RPL 4 RFT (7.5%). This percentage increased to 26.7% in RFT with inadequate coronal restoration ($p = 0.056$).

Adequate adaptation of root filling to canal walls, adequate length of root filling and adequate coronal restoration were observed in 30 RFT (44.1%), showing 3 RFT (10.0%) RPLs. When these variables were inadequate, 13.2% of RFT were associated to RPL ($p > 0.05$).

Amongst RFT of well-controlled diabetic patients (HbA1c < 6.5%), 9.7% ($n = 3$) presented RPLs, being this percentage 13.5% in poor-controlled diabetic (HbA1c > 6.5%) ($p > 0.05$) (Table 3).

Multivariate logistic regression analysis of the association of the independent variables adaptation of fillings to the canal walls, length of fillings, coronal restoration, and HbA1c levels, on the dependent variable periapical status of RFT did not show significant association ($p = 0.18$) (Table 4).

relleno radicular fueron inadecuadas, se observó que aumentaba el porcentaje de dientes asociados a una LRP (13,5%; $p > 0,05$).

También se evaluó la relación entre la calidad de la restauración coronal y el estado periapical (Tabla 3). Del total de dientes endodonciados, solo 53 dientes (78%) mostraron restauraciones coronales adecuadas, de los cuales 4 dientes (7,5%) presentaban una LRP. Este porcentaje aumentó al 26,7% en aquellos dientes endodonciados que presentaron una restauración coronal insuficiente ($p = 0,056$).

De la muestra total de dientes endodonciados, se observó que solo 30 dientes (44,1%) cumplían los requisitos de adecuada adaptación del relleno radicular a las paredes del conducto, adecuada longitud de la obturación radicular y adecuada restauración coronal, donde sólo 3 dientes presentaron una LRP (10,0%). Cuando estas variables eran inadecuadas, el porcentaje de dientes endodonciados con LRP se incrementó al 13,2% ($p > 0,05$).

El porcentaje de dientes endodonciados con LRP entre los pacientes con un buen control glucémico ($HbA1c < 6,5\%$) fue del 9,7% ($n = 3$), mientras que este porcentaje se incrementó al 13,5% en los pacientes con un control glucémico deficiente ($HbA1c \geq 6,5\%$) ($p > 0,05$) (Tabla 3).

El análisis de regresión logística multivariante entre las variables independientes: adaptación del relleno a las paredes del conducto radicular, longitud de la obturación radicular, restauración coronal y niveles de $HbA1c$, sobre la variable dependiente estado periapical de los dientes con TCR, no mostró una asociación significativa ($p = 0,18$) (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que evalúa la calidad del tratamiento endodóncico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con diferentes grados de control glucémico. Estudios anteriores han analizado el estado periapical y endodóncico de los pacientes diabéticos en comparación con sujetos sanos⁽²⁷⁻²⁹⁾, o la relación entre los niveles de hemoglobina glicosilada y el estado periapical⁽³⁰⁾.

Los participantes en el presente estudio fueron reclutados entre pacientes con DM-2 que acudían en busca de atención odontológica rutinaria (no de urgencia) en el Hospital Dental de la Universidad de Barcelona. La selección se realizó como en otros estudios⁽³¹⁻³⁵⁾, por lo tanto, la muestra resultante no es

DISCUSSION

This is the first study evaluating the quality of root canal treatment in type 2 diabetic patients with different degrees of glycaemic control. Previous studies have had analysed the periapical and endodontic status of diabetic patients compared to healthy subjects⁽²⁷⁻²⁹⁾ or the relationship between glycated haemoglobin levels and periapical status⁽³⁰⁾.

Participants in the present study were recruited among diabetic patients presenting consecutively seeking routine dental care (not emergency care) at the University of Barcelona dental clinic. The selection was performed as in other studies⁽³¹⁻³⁵⁾ therefore the resulting sample is not representative of the Spanish population and the results should be extrapolated with caution to the general population.

The percentage of RFT (3.2%) and subjects with at least one RFT (32.1%), agrees with previous studies⁽²⁷⁾. However, these percentages are lower compared with the results of Marotta et al.⁽²⁸⁾ (13% of RFT and 77% of subjects with at least 1 RFT) and López-López et al.⁽²⁹⁾ (70% of subjects with at least one RFT).

There is increasing scientific evidence about the relationship between diabetes and periapical status^(7,14,17,18,28,29,34,36). A recent meta-analysis concludes that there is significant association between diabetes and RFT with RPLs [15]. However, in the present study no significant association between diabetes and RFT has been found, and only 12% of endodontically treated teeth showed RPLs. This prevalence of RFT with RPL is low compared to previous reports⁽²⁷⁻²⁹⁾. However, it is in accordance with the low number of teeth and RFT per subject and the high prevalence of periodontal disease found in the present report. Both periodontal disease and diabetes are associated with risk of tooth lost⁽³⁷⁾. Moreover, several studies have reported a high risk of tooth extraction after RCT associated with diabetes mellitus⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

The present study has analyzed the quality of the adaptation to the root canal walls, the length of the root filling, and the quality of the coronal restoration in relation to periapical status. The radiographic assessment only and the small sample size of RFT teeth, i.e. only 68 in the 106 patients studied, are limitations of the method used. Therefore, the results and the conclusions of this study should be drawn carefully.

Previous reports on the association of RCT with periapical status have included not homogeneous samples, using different

representativa de la población española y los resultados deben ser extrapolados con precaución a la población general.

El porcentaje de dientes con TCR (3,2%) y de pacientes con al menos un TCR (32,1%) coincide con estudios previos⁽²⁷⁾. Sin embargo, estos porcentajes son menores en comparación con los resultados obtenidos por Marotta y cols.⁽²⁸⁾ (13% dientes con TCR y 77% de sujetos con al menos un TCR) y López-López y cols.⁽²⁶⁾ (70% de los sujetos con al menos un TCR).

Existe una creciente evidencia científica sobre la asociación entre la diabetes y el estado periapical^(7,14,17,18,20,29,34,36). Un metaanálisis reciente concluye que hay una asociación significativa entre la diabetes y los dientes endodonciados con LRP⁽¹⁹⁾. Sin embargo, en el presente estudio no se encontró asociación significativa entre la diabetes y el tratamiento endodóncico, solo el 12% de los dientes tratados endodóncicamente mostraron una LRP. Esta prevalencia de dientes endodonciados con LRP es baja en comparación con informes anteriores^(27,29). Sin embargo, está en concordancia con el bajo número de dientes y de dientes con tratamiento endodóncico por paciente, y la alta prevalencia de antecedentes de enfermedad periodontal que se encuentra en el presente informe. Tanto la enfermedad periodontal y como la diabetes se asocian con el riesgo de pérdida de dientes⁽³⁷⁾. Por otra parte, varios estudios han informado de un alto riesgo de extracción dental después de un TCR, cuando se realiza en pacientes con diabetes mellitus⁽³⁸⁻⁴¹⁾.

El presente estudio ha analizado la calidad de la adaptación del relleno a las paredes del conducto radicular, la longitud de la obturación radicular y la calidad de la restauración coronal en relación con el estado periapical. La evaluación radiográfica empleada y el pequeño tamaño de muestra de los dientes con TCR, solo 68 dientes en los 106 pacientes estudiados, son limitaciones del método utilizado. Por lo tanto, los resultados y las conclusiones de este estudio deben ser extrapolados con precaución.

Los estudios previos realizados que analizan la asociación del estado periapical en dientes con TCR han incluido muestras no homogéneas, utilizando diferentes métodos para evaluar la calidad de la obturación radicular y el estado periapical^(7,33,42-44). Además se ha de tener en cuenta que el grado de instrumentación y desinfección de los conductos radiculares es imposible de evaluar mediante métodos radiográficos. Además, Weiger y cols.⁽⁴⁵⁾ concluyeron que la apariencia radiográfica de un TCR es solo un signo evidente de estado del sellado.

En el presente estudio, el 24% de los dientes con TCR mostraron una adaptación inadecuada a la paredes del conducto, de

methods to evaluate the quality of root filling and periapical status^(7,33,42-44). Still, all used radiographs, and it is impossible to evaluate the quality of root canal debridement and disinfection procedures from radiographs. Moreover, Weiger et al.⁽⁴⁵⁾ concluded that the radiographic appearance of a RCT is only a gross sign of its sealing capacity.

In the present study 24% of the RCT showed inadequate adaptation to the canal wall, and of these, 25% showed RPLs. These findings are lower than results reported previously. Percentages between 30 and 60% of root filling showing void have been reported, and approximately 60–70% of these had periapical radiolucencies^(7,33,42,43,46,47).

The results of the present study show no association between the length of the root filling and the periapical status of RFT. Fifty four percent of the root fillings had adequate length, and of these, 8% showed RPL. This percentage is lower compared to the findings of previous studies, which have reported 10–46% of RFT with adequate length of root filling associated to RPLs^(7,33,42,43,46-49).

Combining both criteria, length of root filling and adaptation to root canal walls, assessing the overall radiographic quality of RCT, only 46% of RFT fulfilled the criteria for an acceptable root canal filling. Other published studies also show an acceptable root canal filling rate in 30–53% of teeth^(7,33,40-43,50-52). Approximately 14% of RFT with inadequate root filling showed RPL, agreeing with the finding of the recent report of Huuononen et al.⁽⁴⁰⁾ who find 17% of RFT. However, Van der Berken et al.⁽⁵²⁾ using Cone-Beam Computed Tomography to diagnose apical periodontitis, have found higher percentage of RFT associated to AP when the root filling was inadequate (41%). Various studies have been published on the effect of periodontal treatment on diabetes mellitus control [53,54]. A low quality RCT may promote bacterial growth from inside the root canals treated to the apical tissues inducing a large secretion of inflammation mediators, mainly pro-inflammatory cytokines, which can have both local (periapical destruction) and systemic effects (impaired glycaemic control)⁽⁵⁵⁾.

The findings reported here showed marginal significant association ($p = 0.056$) between the quality of the coronal restoration and the periapical status of RFT. The technical quality of the coronal restoration is at least as important for periapical health as the quality of RCT⁽⁵⁶⁾. Several studies have found that coronal seal is one of the factors significantly associated with failure of endodontic treatment^(17,32,39,42,57). Still, it did not matter whether the

Lizett Castellanos-Cosano y cols.

los cuales el 25% presentaban asociada una LRP. Estos hallazgos son inferiores a resultados publicados anteriormente. Diversos estudios han descrito entre un 30-60% de obturaciones radiculares con presencia de poros, de los cuales el 60-70% presentaban lesiones radiolúcidas periapicales asociadas^(7,33,42,43,46,47).

Los resultados del presente estudio no mostraron una asociación significativa entre la longitud de la obturación radicular y el estado periapical de los dientes endodonciados. El 54% de los dientes endodonciados presentaban una longitud de obturación radicular adecuada, solo el 8% mostraron una LRP. Este porcentaje es menor en comparación con los resultados de estudios previos, que han encontrado en dientes endodonciados con una adecuada longitud de obturación radicular, entre un 10-46% de LRP^(7,33,42,43,46,49).

Combinando ambos criterios, la longitud de la obturación radicular y la adaptación del relleno a las paredes del conducto radicular, solo el 46% de los dientes endodonciados cumplieron los criterios para un relleno aceptable del conducto radicular. Otros estudios publicados también muestran una tasa aceptable de obturación del conducto radicular en el 30-53% de los dientes^(7,33,43,45,50,52). Aproximadamente el 14% de los dientes endodonciados con una obturación radicular inadecuada mostraban una LRP, de acuerdo con el hallazgo del estudio publicado por Huuononen y cols.⁽⁴⁴⁾ que encontraron una prevalencia del 17% en dientes endodonciados. Sin embargo, Van der Berken y cols.⁽⁵³⁾, utilizando tomografía computarizada de haz cónico para diagnosticar la periodontitis apical, encontraron un mayor porcentaje de TCR asociado a PA cuando la obturación radicular era inadecuada (41%). Varios estudios se han publicado sobre el efecto del tratamiento periodontal sobre el control de la diabetes mellitus^(53,54). Un TCR de baja calidad puede promover el crecimiento bacteriano desde el interior de los conductos radiculares hacia los tejidos apicales, induciendo una gran producción de mediadores inflamatorios, principalmente citoquinas proinflamatorias, que pueden causar efectos locales (destrucción periapical) y sistémicos (deterioro del control glucémico)⁽⁵⁵⁾.

Los hallazgos aquí presentados mostraron una asociación marginalmente significativa ($p = 0,056$) entre la calidad de la restauración coronal y el estado periapical en dientes con TCR. La calidad técnica de la restauración coronal es al menos tan importante para la salud periapical como la calidad del TCR⁽⁵⁶⁾. Varios estudios han encontrado que el sellado coronal es uno de los factores asociados significativamente con el fracaso del tratamiento endodóntico^(7,32,33,42,57). Sin embargo, tanto si la restauración

coronal restauración fue adecuada o inadecuada; when the quality of root filling was poor, the RFT would have a worse prognosis⁽⁵⁷⁾.

Although a recent systematic review and meta-analysis have concluded that diabetes is significantly associated to higher prevalence of periapical radiolucencies in RFT⁽¹⁵⁾, few data are available on the possible association between glycaemic control and periapical status of RFT. Well-controlled diabetic subjects usually present HbA1c values lower than 6.5%, while poorly-controlled diabetics tend to have higher levels than 6.5%, and can reach concentrations of 20%⁽⁵⁸⁾. The study of Sánchez-Domínguez et al.⁽³⁰⁾ including 29% well-controlled (HbA1c levels < 6.5%), and 71% poorly-controlled (HbA1c levels \geq 6.5%), diabetic patients, found that periapical status correlated significantly with HbA1c levels, but reported no significant differences in the percentage of endodontically treated teeth with RPLs between both diabetic groups. The present study, including a higher percentage of well-controlled diabetics (39%), and lower percentage of poorly-controlled diabetics (61%), has also found no significant association between periapical status of RFT and glycaemic control even taken into consideration in the logistic regression model the quality of root canal filling and coronal restoration ($p = 0.18$). Therefore, adaptation of fillings to the canal walls, length of fillings and coronal restoration are not acting as confounding factors. As far as we know, only the study of Marotta et al.⁽²⁹⁾ has analyzed previously the quality of RCT in diabetic patients, reporting no association between the quality of endodontic treatment and coronal restoration, and the prevalence of AP in RFT of diabetic and control subjects.

CONCLUSIONS

No significant association has been found between periapical status of RFT and glycaemic control, even including the quality of root canal filling and coronal restoration in the logistic regression model.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siqueira JF, Rôças IN. Microbiology and Treatment of Acute Apical Abscesses. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26:255-273.
2. Nair PN. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15:348-81.

coronal es adecuada o no, cuando la calidad de la obturación radicular es deficiente, el TCR tendrá un peor pronóstico⁸⁷.

Una reciente revisión sistemática/metaanálisis ha concluido que la diabetes está asociada significativamente a una mayor prevalencia de lesiones radiolúcidas periapicales en dientes con TCR⁸⁵, pocos datos están disponibles sobre la posible asociación entre el control glucémico y el estado periapical de dientes con TCR. Los sujetos con una diabetes bien controlada suelen presentar valores de HbA1c inferiores al 6,5%, mientras que los pacientes con peor control glucémico tienden a tener niveles superiores al 6,5%, y pueden alcanzar concentraciones del 20%⁸⁸. El estudio de Sánchez-Domínguez y cols.⁸⁹, realizado en pacientes con diabetes mellitus, donde el 29% estaban bien controlados (niveles de HbA1c < 6,5%) y el 71% de los pacientes presentaban un control glucémico deficiente (niveles de HbA1c \geq 6,5%), encontraron que el estado periapical se asoció significativamente con los niveles de HbA1c, pero no reportaron diferencias significativas entre ambos grupos, en el porcentaje de dientes tratados endodónticamente con lesiones radiolúcidas periapicales. El presente estudio, que incluye un mayor porcentaje de pacientes con DM bien controlada (39%) y menor porcentaje de pacientes con un control deficiente de la glucemia (61%), tampoco ha encontrado una asociación significativa entre el estado periapical de los dientes endodonciados y el control glucémico, incluso tomado en consideración en la regresión logística, la calidad del relleno del conducto radicular y la restauración coronal ($p = 0,18$). Por lo tanto, la adaptación del relleno a las paredes del conducto radicular, la longitud de la obturación radicular y la restauración coronal no están actuando como factores de confusión. Solo el estudio de Marotta y cols.⁹⁰ ha analizado previamente la calidad del TCR en pacientes con DM, no encontrando asociación entre la calidad del tratamiento endodóncico, la restauración coronal y la prevalencia de periodontitis apical en dientes endodonciados, entre sujetos con diabetes mellitus y sujetos control.

CONCLUSIONES

Considerando la calidad del TCR y la restauración coronal como covariables, no se encontró una asociación significativa entre el estado periapical de los dientes endodonciados y el control glucémico de los pacientes diabéticos.

3. Kováč J, Kováč D. Microbial decontamination of the root canals of devitalized teeth. *Epidemiol Mikrobiol Immunol*. 2012;61:87-97.
4. Trowbridge HO. Immunological aspects of chronic inflammation and repair. *J Endod*. 1990;16:54-61.
5. Sundqvist G, Figdor D. Endodontic treatment of apical periodontitis. In: Ørstavik D, Pitt Ford TR (eds). *Essential Endodontology*. Oxford, UK: Blackwell; 1998. pp. 242-77.
6. Ng YL, Mann V, Rahbaran S, Lewsey J, Gulabivala K. Outcome of primary root canal treatment: systematic review of the literature - part 1. Effects of study characteristics on probability of success. *Int Endod J*. 2007;40:921-39.
7. Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Poyato-Ferrera M, et al. Periapical status and quality of root fillings and coronal restorations in an adult Spanish population. *Int Endod J*. 2004;37:524-30.
8. Frisk E, Hugoson A, Hakeberg M. Technical quality of root fillings and periapical status in root filled teeth in Jönköping, Sweden. *Int Endod J*. 2008;41:958-68.
9. Touré B, Kane AW, Sarr M, Ngom CT, Boucher Y. Prevalence and technical quality of root fillings in Dakar, Senegal. *Int Endod J*. 2008;41:41-9.
10. Covello F, Franco V, Schiavetti R et al. Prevalence of apical periodontitis and quality of endodontic treatment in an Italian adult population. *Oral Implantol (Rome)*. 2010;3:9-14.
11. Gencoglu N, Pekiner FN, Gumru B, Helvacioğlu D. Periapical status and quality of root fillings and coronal restorations in an adult Turkish sub-population. *Eur J Dent*. 2010;4:17-22.
12. Peters LB, Lindeboom JA, Elst ME, Wesselink PR. Prevalence of apical periodontitis relative to endodontic treatment in an adult Dutch population: a repeated cross-sectional study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;111:523-8.
13. Segura-Egea JJ, Castellanos-Cosano L, Martín-González J, et al. Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17:e356-361.
14. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J*. 2015;48:933-951.
15. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Cabanillas-Balseira D, et al. Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* (2016) DOI 10.1007/s00784-016-1805-4.
16. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009;32:S62-7.
17. Falk H, Hugoson A, Thonstenson H. Number of teeth, prevalence of caries and periapical lesions in insulin-dependent diabetics. *Scand J Dent Res*. 1989;97:198-206.
18. 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.
19. Castellanos-Cosano L, Martín-González J, Calvo-Monroy V, et al. Association between diabetes mellitus and chronic oral infectious processes of endodontic origin. *Av Odontostomatol*. 2011;27:259-66.
20. Bender IB, Seltzer S, Freedland J. The relationship of systemic diseases to endodontic failures and treatment procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1963;16:1102-15.
21. Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann Periodontol*. 2001;6:125-37.

Lizett Castellanos-Cosano y cols.

22. Delamare M, Maugeudre D, Moreno M, et al: impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med.* 1997;14:29-34.
23. Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol.* 2008;35:398-409.
24. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4:1-6.
25. Executive Summary Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33:S4-S10.
26. Ørstavik D, Kerekes K, Eriksen HM. The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. *Endod Dent Traumatol.* 1986;2:20-34.
27. Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos JV, et al. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J.* 2005;38:564-9.
28. López-López J, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, et al. Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: a cross-sectional study. *J Endod.* 2011;37:598-601.
29. Marotta PS, Fontes TV, Armada L, Lima KC, Rôças IN, Siqueira JF Jr. Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult Brazilian population. *J Endod.* 2012;38:297-300.
30. Sánchez-Domínguez B, López-López J, Jané-Salas E, et al. Glycated haemoglobin levels and prevalence of apical periodontitis in type 2 diabetic patients. *J Endod.* 2015;41:601-6.
31. Marques MD, Moreira B, Eriksen HM. Prevalence of apical periodontitis and results of endodontic treatment in an adult, Portuguese population. *Int Endod J.* 1998;31:161-5.
32. Sidaravicius B, Aleksejuniene J, Eriksen HM. Endodontic treatment and prevalence of apical periodontitis in an adult population of Vilnius. *Endod Dent Traumatol.* 1999;15:210-5.
33. Dugas NN, Lawrence HP, Teplitsky PE, Pharoah MJ, Friedman S. Periapical health and treatment quality assessment of root-filled teeth in two Canadian populations. *Int Endod J.* 2003;36:181-92.
34. Jiménez-Pinzón A, Segura-Egea JJ, Poyato-Ferrera M, et al. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root-filled teeth in an adult Spanish population. *Int Endod J.* 2004;37:167-73.
35. Loftus JJ, Keating AP, McCartan BE. Periapical status and quality of endodontic treatment in an adult Irish population. *Int Endod J.* 2005;38:81-6.
36. Ferreira MM, Carrilho E, Carrilho F. Diabetes mellitus and its influence on the success of endodontic treatment: a retrospective clinical study. *Acta Med Port.* 2014;27:15-22.
37. Demmer RT, Holtfreter B, Desvarieux M, et al. The influence of type 1 and type 2 diabetes on periodontal disease progression: prospective results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care.* 2012;35:2036-42.
38. Doyle SI, Hodges JS, Pesun J, Baisden MK, Bowles WR. Factors affecting outcomes for single-tooth implants and endodontic restorations. *J Endod.* 2007;33:399-402.
39. Mindiola MJ, Mickel AK, Sami C, et al. Endodontic treatment in an American Indian population: a 10-year retrospective study. *J Endod.* 2006;32:828-32.
40. Wang H, Chueh LH, Chen SC, et al. Impact of diabetes mellitus, hypertension, and coronary artery disease on tooth extraction after nonsurgical endodontic treatment. *J Endod.* 2011;37:1-5.
41. Ng YL, Mann V, Gulabivala K. A prospective study of the factors affecting outcomes of non-surgical root canal treatment: part 2: tooth survival. *Int Endod J.* 2011;44:610-25.
42. Kirkevang LL, Ørstavik D, Horsted-Bindslev P, Wenzel A. Periapical status and quality of root fillings and coronal restorations in a Danish population. *Int Endod J.* 2000;33:509-15.
43. Azim AA, Griggs JA, Huang GT. The Tennessee study: factors affecting treatment outcome and healing time following nonsurgical root canal treatment. *Int Endod J.* 2016;4:6-16.
44. Huuomane S, Suominen AL, Vehkalahti MW. Prevalence of apical periodontitis in root filled teeth: findings from a nationwide survey in Finland. *Int Endod J.* 2016; doi: 10.1111/iej.12625 [Epub ahead of print].
45. Weiger R, Hitzler S, Hemle G, Lost C. Periapical status, quality of root canal fillings and estimated endodontic treatment needs in an urban German population. *Endod Dent Traumatol.* 1997;13:69-74.
46. Eriksen HM, Bjertness E, Ørstavik D. Prevalence and quality of endodontic treatment in an urban adult population in Norway. *Endod Dent Traumatol.* 1988;4:122-6.
47. Eriksen HM, Bjertness E. Prevalence of apical periodontitis and results of endodontic treatment in middle-aged adults in Norway. *Endod Dent Traumatol.* 1991;7:1-4.
48. De Cleen MJ, Schuurs AH, Wesselink PR, Wu MK. Periapical status and prevalence of endodontic treatment in an adult Dutch population. *Int Endod J.* 1993;26:112-9.
49. Saunders WP, Saunders EM, Sadiq J, Cruickshank E. Technical standard of root canal treatment in an adult Scottish population. *Brit Dent J.* 1997;183:383-6.
50. Ödesjö B, Hellén L, Salonen L, Langeland K. Prevalence of previous endodontic treatment, technical standard and occurrence of periapical lesions in a randomly selected adult, general population. *Endod Dent Traumatol.* 1999;6:265-72.
51. De Moor RJ, Hommez GM, De Boever JG, Delme KI, Martens GE. Periapical health related to the quality of root canal treatment in a Belgian population. *Int Endod J.* 2000;33:113-20.
52. Van der Veken D, Curvers F, Fieuws S, Lambrechts P. Prevalence of apical periodontitis and root filled teeth in a Belgian subpopulation found on CBCT images. *Int Endod J.* 2016. doi: 10.1111/iej.12631 [Epub ahead of print].
53. Faria-Almeida R, Navarro A, Bascones A. Clinical and metabolic changes after conventional treatment of type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2006;77:591-8.
54. Pérez-Losada FL, Jané-Salas E, Sabater-Recolons MM, et al. Correlation between periodontal disease management and metabolic control of type 2 diabetes mellitus. A systematic literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21:e440-6.
55. 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.
56. Ray HA, Trope M. Periapical status of endodontically treated teeth in relation to the technical quality of the root filling and the coronal restoration. *Int Endod J.* 1995;28:12-8.
57. Tronstad L, Absjomsen K, Doving L, Pedersen I, Eriksen HM. Influence of coronal restorations on the periapical health of endodontically treated teeth. *Endod Dent Traumatol.* 2000;16:218-21.
58. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37: S81-90.