



VNIVERSITAT<sup>3</sup> VALÈNCIA

DEPARTAMENT D'ESTOMATOLOGIA  
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

**ESTUDIO CLÍNICO DE LA CORRELACIÓN  
DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN SANGRE  
Y SALIVA; Y LA IMPORTANCIA DE LAS  
CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS EN LA  
ENFERMEDAD PERIODONTAL DE LOS  
PACIENTES DIABÉTICOS**

---

**TESIS DOCTORAL**

PROGRAMA DE DOCTORADO  
FISIOPATOLOGÍA DEL APARATO ESTOMATOGNÁTICO

DOCTORANDA: ESTHER CARRAMOLINO CUÉLLAR

DIRECTORES: PROF. DR. FRANCISCO JAVIER SILVESTRE DONAT  
PROF. DR. ANTONIO HERNÁNDEZ MIJARES





El Prof. D. Francisco Javier Silvestre Donat, profesor titular del Departamento de Estomatología de la Universidad de Valencia y el Prof. D. Antonio Hernández Mijares, Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia

CERTIFICAN

Que la presente tesis doctoral original de Esther Carramolino Cuéllar titulada ***“ESTUDIO CLÍNICO DE LA CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN SANGRE Y SALIVA; Y LA IMPORTANCIA DE LAS CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL EN PACIENTES DIABÉTICOS”***, ha sido realizada bajo su dirección y supervisión y, a su juicio, reúne los requisitos para su lectura y obtención del Grado de Doctor en Odontología.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firma el presente certificado en Valencia, a 10 de Septiembre de 2014.

Prof. Dr. Francisco Javier Silvestre Donat

Prof. Dr. Antonio Hernández Mijares



## Agradecimientos:

En primer lugar, al Dr. Francisco Javier Silvestre Donat por su apoyo incondicional a la hora de realizar este trabajo, y por su confianza en mí. Gracias por dirigir este trabajo, por sus consejos, su dedicación y por el apoyo prestado en todo momento. Sin él, esta tesis no hubiera sido posible.

Al Dr. Antonio Hernández Mijares, catedrático y jefe del servicio de Endocrinología del Hospital Dr. Peset de Valencia. Gracias por transmitirme su pasión por la investigación, por colaborar conmigo en la obtención de la muestra de diabéticos analizados, y por brindarme el apoyo de su Fundación de Investigación. Sin su ayuda, sin sus conocimientos y sin su generosidad este trabajo no hubiera tenido lugar.

A Isabel Soria Cuenca, enfermera de la sección de Endocrinología del Hospital Dr. Peset, por llevar a cabo la recogida de muestras sanguíneas. Gracias por su colaboración desinteresada, por haber estado dispuesta a sufrir un sobreesfuerzo en su labor diaria por la realización de este proyecto y sobre todo, por animarme y confiar en mí durante el desarrollo del estudio, aún cuando surgían los problemas.

A todos los miembros de la sección de Endocrinología, especialmente al Dr. Héctor Peña y a Nuria Monzó, por ayudarme en la selección de los pacientes diabéticos. A todos los miembros del laboratorio de Endocrinología de la Fundación de Investigación del Hospital Dr. Peset de Valencia, por enseñarme a llevar a cabo el procesado de las muestras, realizar el análisis de otras y por haberme brindado su apoyo y sus conocimientos en todo momento. Gracias, Milagros, Víctor, Celia, Lorena, Raquel, Susana y Rosa. Así como a la casa Nestlé por haberme brindado los preparados nutricionales necesarios para el desarrollo de este trabajo.

Al profesor José Luis Hervás, por enseñarme nociones básicas sobre estadística, las cuales me han servido de ayuda para la realización del apartado de resultados de esta

tesis doctoral; así como a Juan Luis Gómez por ayudarme en la elaboración de aquellos aspectos estadísticos en los que no me sentía lo suficientemente preparada. Gracias a ambos por vuestra ayuda y por adentrarme en el mundo de la estadística.

A todos los miembros de la unidad de Estomatología, de la sección de Endocrinología del Hospital Dr. Peset y de la asignatura de Odontología en Pacientes Especiales, por haber colaborado en este estudio.

A los pacientes que se han ofrecido voluntariamente a participar, ya que gracias a ellos ha sido posible su ejecución.

También agradecer su confianza en mí al Programa de Formación del Profesorado Universitario del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, por brindarme la oportunidad de poder conocer el mundo de la docencia y la investigación dentro del marco de la Universidad de Valencia.

Y por último, darle las gracias a mis dos pilares fundamentales, mi familia y mis amigos. Gracias a mis padres y a mi hermano por apoyarme y por creer en mí, aún ni cuando yo misma lo hacía. Gracias a mis amigos, en especial, a Amparo Aloy, por ayudarme tanto como amiga como compañera de profesión, y animarme siempre en todo lo que me propongo. Y como no, gracias a Ricard, por soportar mis cambios de humor cuando las cosas no salían como esperaba, y por estar siempre a mi lado.

A todos, gracias.

"Como no sabía que era imposible lo hice".

Albert Einstein.



Estudio clínico de la correlación de los niveles de glucosa en sangre y saliva; y la importancia de las citoquinas proinflamatorias en la enfermedad periodontal en pacientes diabéticos.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>13</b>
1.1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	15
1.2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	17
1.2.1. DIABETES MELLITUS	17
1.2.1.1. Concepto de diabetes	17
1.2.1.2. Diagnóstico de la diabetes mellitus	17
1.2.1.3. Clasificación de la diabetes	18
1.2.1.4. Epidemiología	22
1.2.1.5. Tratamiento de la diabetes	22
1.2.1.6. Complicaciones de la diabetes	24
1.2.1.6.1. Complicaciones sistémicas	24
1.2.1.6.2. Manifestaciones orales	25
1.2.2. SALIVA	35
1.2.2.1. Secreción salival	35
1.2.2.2. Composición de la saliva	36
1.2.2.3. Funciones de la saliva	36
1.2.2.4. Recogida del flujo salival	37
1.2.2.5. Cambios en la secreción salival	39
1.2.2.6. Saliva como método diagnóstico	41
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>47</b>
2.1. HIPÓTESIS	49
2.2. OBJETIVOS	49
2.2.1 OBJETIVOS GENERALES	49
2.2.2 OBJETIVOS CONCRETOS	49
<b>3. MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>51</b>
3.1. TIPO DE ESTUDIO	53
3.2. SELECCIÓN Y MUESTRA DE PACIENTES	53
3.2.1. TAMAÑO MUESTRAL	53

3.2.2. POBLACIÓN Y MUESTRA DE ESTUDIO	53
3.2.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	54
3.2.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	54
3.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO	55
3.3.1. ANAMNESIS	55
3.3.2. RECOGIDA DE MUESTRAS SANGUÍNEAS Y SALIVALES	56
3.3.3. PROCESADO DE LAS MUESTRAS SANGUÍNEAS Y SALIVALES	57
3.3.4. CUESTIONARIO DE LA SENSACIÓN DE XEROSTOMIA	58
3.3.5. VALORACIÓN DE LA HIGIENE ORAL	59
3.3.6. EXPLORACIÓN ORAL	59
3.3.6.1. Índice CAOD	59
3.3.6.2. Exploración de parámetros periodontales	60
3.3.6.2.1. Índice de placa	60
3.3.6.2.2. Índice de cálculo	60
3.3.6.2.3. Índice de hemorragia	60
3.3.6.2.4. Profundidad de bolsas	60
3.3.6.2.5. Pérdida de inserción	61
3.3.6.3. Estado de las mucosas orales	61
3.4 MUESTRA Y METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	62
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>67</b>
4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO E INFERENCIAL DE LA MUESTRA TOTAL	69
4.2. CORRELACIONES BIVARIADAS DE LOS DISTINTOS PARÁMETROS ORALES	79
4.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO E INFERENCIAL DE LA MUESTRA SEGÚN EL CONTROL METABÓLICO.	84
4.4. ANÁLISIS DE LOS MEDIADORES INFLAMATORIOS	89
4.4.1. ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE PCR SEGÚN LA PRESENCIA O NO DE ENFERMEDAD DIABÉTICA, Y SU RELACIÓN CON LOS PARÁMETROS PERIODONTALES.	89
4.4.2. ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE IL-6 Y TNF- $\alpha$ Y SU RELACIÓN CON LOS PARÁMETROS PERIODONTALES EN LA MUESTRA DIABÉTICA.	91
4.5. ANÁLISIS DE LA GLUCOSA SALIVAL Y SÉRICA	92
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>99</b>
5.1 ESTUDIO DE LOS PARÁMETROS BUCODENTALES DE LA POBLACIÓN DIABÉTICA VERSUS POBLACIÓN CONTROL.	101

5.2 ESTUDIO DE LOS PARÁMETROS BUCODENTALES DE LA POBLACIÓN EN FUNCIÓN DEL CONTROL METABÓLICO.	117
5.3 ESTUDIO DE LOS NIVELES DE PCR, IL-6 y TNF- $\alpha$ RESPECTO A LA PATOLOGÍA PERIODONTAL.	124
5.4 ESTUDIO DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN SUERO Y SALIVA	130
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>135</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>139</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>169</b>



## **1. INTRODUCCIÓN**



# 1. INTRODUCCIÓN

## ***1.1 ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO***

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica que cursa con hiperglucemia. Además de provocar, a nivel sistémico, complicaciones micro y macrovasculares, la hiperglucemia prolongada también se puede asociar con alteraciones orales, tales como la enfermedad periodontal, alteraciones de las glándulas salivales que conducen a cambios en la producción y composición de la saliva, caries, mayor tendencia a las infecciones bucales y retraso en la cicatrización (1). Multitud de autores han estudiado la incidencia de dichas alteraciones orales en los pacientes con DM, siendo los resultados muy controvertidos, aunque la gran mayoría defienden una mayor patología periodontal en este colectivo (2-5).

Es un pensamiento generalizado, que la enfermedad periodontal guarda con la diabetes una relación bidireccional, donde se comprueba como una enfermedad sistémica puede predisponer a una infección oral, y como una vez la infección está establecida puede exacerbar la enfermedad sistémica. El hecho de que esta relación se produzca gracias a la capacidad de ambas condiciones de inducir una respuesta inflamatoria, ya sea a través de los productos de glicosilación avanzada, propios del estado diabético (AGEs) o a la acumulación bacteriana, respectivamente, conlleva a la producción de mediadores de la inflamación (6,7). Diversos autores han tratado de estudiar dichos mediadores inflamatorios en los pacientes diabéticos con y sin patología periodontal, siendo en su mayoría estudios con reducido tamaño muestral y encontrando resultados dispares (8-12). Así, se hace necesario un mejor estudio de estos mediadores, ya que su papel podría explicar mejor cómo se produce la relación diabetes-enfermedad periodontal, pudiendo verificar dentro de nuestro campo, si el tratamiento de la patología periodontal, podría además de favorecer un mejor estado de salud oral, producir una mejora en el control metabólico de estos pacientes (13).

Por otra parte, la saliva ofrece una alternativa al suero como fluido biológico, al contener marcadores derivados de éste que pueden ser usados para el diagnóstico de distintos desordenes sistémicos (14). Su recogida ofrece la ventaja de ser un método

## 1.INTRODUCCIÓN

---

no-invasivo, fácil de ejecutar, con un buen coste/beneficio para llevar a cabo en grandes estudios y que puede presentar una alternativa para aquellos pacientes con dificultades para obtener muestras sanguíneas o cuya realización pueda suponer un problema (14-17). Sus usos diagnósticos son diversos, y puede ser usada, para la monitorización de enfermedades víricas, la detección de fármacos o drogas ilegales; y también podría aportar información sobre desórdenes endocrinos, como la DM (14,16-22).

La evidencia científica defiende que la normalización de los niveles de glucosa sanguínea en pacientes diabéticos reduce el riesgo de desarrollar algunas de las complicaciones específicas de la enfermedad (23), siendo importante, en el ámbito dental y médico, poder conocer con fiabilidad los niveles de glucemia que presentan estos pacientes previamente a realizar diversos tratamientos, al tener un riesgo aumentado de sufrir episodios bruscos de hipoglucemia, y, con menor frecuencia, cuadros de hiperglucemia (24).

Este hecho provoca, que algunos investigadores, intenten encontrar nuevos métodos para realizar un buen control de la DM, intentando hallar métodos no invasivos a la hora de controlar la glucemia, como podría ser el uso de la saliva, aunque en la actualidad su uso no está confirmado, siendo importante la realización de estudios con criterios más selectivos en la selección de la muestra y la metodología (25-30).

Por todo ello, creemos justificado el diseño de un estudio que investigue tanto si se produce una mayor prevalencia de manifestaciones orales en los pacientes con DM, comparándolos con un grupo control. Así como verificar el papel de diversos mediadores inflamatorios en la patología periodontal de los pacientes diabéticos. Por otro lado, el estudio de la relación entre los niveles de glucosa en suero y saliva, podría esclarecer la idoneidad de la medición de la glucosa salivar en la monitorización del estado glucémico de los pacientes.

## **1.2 REVISIÓN BIBIOGRÁFICA**

### **1.2.1. DIABETES**

#### **1.2.1.1 CONCEPTO DE DIABETES MELLITUS.**

La DM incluye un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, que puede ser debida a un defecto en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o ambas cosas. En su etiopatogenia intervienen distintos procesos, que van desde la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas, con la consecuente insulinopenia, hasta anomalías que conllevan resistencia a la acción de la insulina. No es una entidad simple, sino un síndrome caracterizado por .a alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos. Los síntomas de una hiperglucemia marcada incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso, y en ocasiones polifagia y visión borrosa. Puede producirse un deterioro del crecimiento y un aumento en la susceptibilidad a padecer ciertas infecciones (31). Una hiperglucemia incontrolada puede conllevar situaciones de emergencia vital como la hiperglucemia con cetoacidosis o el síndrome hiperosmolar no cetósico (24).

A largo plazo la diabetes puede ocasionar complicaciones que incluyen retinopatía con pérdida potencial de de la visión, nefropatía que conduce a insuficiencia renal, neuropatía periférica con el riesgo de padecer úlceras en los pies, amputaciones, y articulaciones de Charcot, y la neuropatía autonómica que causan síntomas a nivel genitourinario, gastrointestinal, y cardiovasculares, además de disfunción sexual. Los pacientes con diabetes tienen un aumento de la incidencia de la aterosclerosis cardiovascular, enfermedad periférica vascular y enfermedad cerebrovascular (31).

#### **1.2.1.2. DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS**

Los criterios diagnósticos de DM elaborados en 1979 por el National Diabetes Data Group (NDDG) (32) y en 1985 por la OMS (33) fueron modificados en 1997 por el Comité de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación de la DM de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (34-36). El valor diagnóstico para la glucemia plasmática

## 1.INTRODUCCIÓN

---

en ayunas se estableció en valores  $\geq 126$  mg/dl (7 mmol/l). Los nuevos criterios se introdujeron para facilitar el diagnóstico de la enfermedad y para disminuir la necesidad de realizar pruebas de sobrecarga oral de glucosa (SOG) (37,38).

Posteriormente, en 1999, la OMS incorporó el cambio en los valores de glucosa plasmática en ayunas, manteniendo los valores  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) en el test de SOG (39). Por último, en 2009, un Comité Internacional de Expertos que incluía representantes de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Federación Internacional de Diabetes y la Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes recomendó el uso de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) para diagnosticar la diabetes mellitus, con un umbral mayor o igual de 6,5% (40), y la ADA adoptó este criterio en 2010 (31) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus (ADA 2014)(41).

1-Hb A1c  $\geq 6,5\%$ .\*

2-Glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl (7.0mmol/l)\*. El ayuno se define como la no ingesta calórica en las 8 horas previas.

3-Glucemia  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa, con 75g de glucosa anhidra disuelta en agua. \*

4-Síntomas de diabetes o crisis de hiperglucemia acompañado de una determinación de glucemia al azar  $> 200$  mg/dl (11,1mmol/l) en cualquier momento del día.

\*En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los criterios 1-3 deben ser confirmados repitiendo alguno de ellos en otra ocasión.

### 1.2.1.3 CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

La primera clasificación mundialmente aceptada de la DM fue la publicada en 1979 por el NDDG (32). Posteriormente, en 1980, el Comité de Expertos en Diabetes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y más tarde el grupo de estudio de Diabetes Mellitus de la OMS, secundaron la clasificación del NDDG (33). Se reconocieron dos formas principales de DM, que denominaron: DM insulino dependiente (DMID, diabetes tipo 1) y DM no insulino dependiente (DMNID, diabetes tipo 2). Se dividió la diabetes mellitus en 5 tipos diferentes: DMID, DMNID, diabetes mellitus gestacional

(DMG), diabetes relacionada con la malnutrición y “otros tipos”. Posteriormente, debido a que en el momento de la publicación de esta primera clasificación aún no se había establecido la etiología definitiva de algunas subclases de diabetes, y los conocimientos genéticos e inmunológicos relacionados con la enfermedad eran todavía precarios, se propusieron unos cambios entre los cuales destacaron la eliminación de los términos DM insulino dependiente y no insulino dependiente, así como sus acrónimos (DMID y DMNID) para en la actualidad aceptar la clasificación de la ADA (31), en la cual se incluyen cuatro tipos de diabetes (Tabla 2).

La **diabetes mellitus tipo 1** se debe a una destrucción de la célula  $\beta$ , que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina. Dentro de ésta se distinguen los siguientes subtipos: La diabetes tipo 1 inmunomediada y la diabetes tipo 1 idiopática. La *diabetes tipo 1 inmunomediada* se produce por la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas. El 85-90% de los individuos afectados son positivos en el momento del diagnóstico a uno o varios de los siguientes marcadores de inmunidad pancreática: autoanticuerpos contra células de los islotes (ICA), autoanticuerpos antiinsulina (IAA), autoanticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y autoanticuerpos contra las tirosín fosfatasas IA-2 e IA-2  $\beta$ . También existe una estrecha relación con el sistema HLA. La destrucción autoinmune de la célula  $\beta$  ocurre predominantemente en niños y adolescentes, pero puede darse a cualquier edad, y en ella existe una predisposición genética (31,42). La *Diabetes tipo 1 idiopática o diabetes tipo 1B*, es una forma de diabetes de comienzo brusco y con tendencia a la cetoacidosis, que no se relaciona con mecanismos autoinmunes.

En la **diabetes mellitus tipo 2** existe resistencia a la insulina y, a menudo, déficit de insulina, más relativo que absoluto, aunque al menos al inicio de la enfermedad, los pacientes no suelen precisar tratamiento con insulina. El 90-95% de pacientes con enfermedad diabética pertenecen a este tipo. Actualmente se observa un aumento de la incidencia de DM tipo 2 en la infancia y en la adolescencia, relacionada con cambios nutricionales y en el estilo de vida. Esto supone un importante problema para la salud pública, que será más evidente cuando estos pacientes sean adultos y desarrollen las complicaciones crónicas propias de la enfermedad (43).

Existen **otros tipos específicos de diabetes mellitus** entre los que destacan la diabetes producida por: a) *Defectos genéticos de la función de la célula  $\beta$* , como en la diabetes del adulto de comienzo en la adolescencia (MODY) que constituye un grupo de trastornos clínicamente heterogéneos que se caracterizan por no existir tendencia a la cetoacidosis; tener herencia autosómica dominante; iniciarse, generalmente, antes de los 25 años de edad, y deberse a un defecto primario de la célula  $\beta$ . b) *Defectos genéticos en la acción de la insulina*, bien sea por mutaciones a nivel de receptor o por alteraciones a nivel posreceptor. Con frecuencia se asocia con acantosis nigricans y, en las mujeres, con virilización y ovarios poliquísticos. c) *Enfermedades del páncreas exocrino*, como pancreatitis, traumatismos, infecciones, carcinomas, fibrosis quística, hemocromatosis y pancreatopatía fibrocalculosa. d) *Endocrinopatías* ocasionadas por el exceso de hormonas, como la hormona del crecimiento, el cortisol, el glucagón que antagonizan la acción de la insulina. e) *Diabetes inducida por fármacos u otros agentes químicos*, que pueden afectar la secreción de la insulina o alterar su acción como el vacor, la pentamidina intravenosa y el ácido nicotínico. f) *Infecciones* como la rubeola o el citomegalovirus, que pueden ocasionar la destrucción de células  $\beta$ . g) *Formas no frecuentes de diabetes inmunomediada* como el síndrome del hombre rígido y el lupus eritematoso sistémico. h) *Otros síndromes genéticos*, los cuales están acompañados por un incremento de la incidencia de diabetes como el síndrome de Down, el síndrome de Turner y el de Klinefelter (31).

Por último, el 4º tipo de diabetes es la **diabetes mellitus gestacional**, la cual se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que comienza o se diagnostica durante el embarazo. Esta definición es independiente del tipo de tratamiento que precisa, dieta o insulina, y de si la alteración persiste o no después del parto (44).

Tabla 2. Clasificación de la diabetes mellitus (31).

<b>I. DIABETES TIPO 1</b>	
A. Inmunomediada	
B. Idiopática	
<b>II. DIABETES TIPO 2</b>	
<b>III. OTROS TIPOS ESPECÍFICOS</b>	
<b>A. Defectos genéticos de la función de la célula <math>\beta</math></b>	<b>E. Inducida por fármacos u otros agentes químicos</b>
1. Diabetes del adulto de comienzo en la juventud (MODY)	1. Vacor
2. ADN mitocondrial	2. Pentamidina
3. Otros	3. Ácido nicotínico
<b>B. Defectos genéticos en la acción de la insulina</b>	4. Glucocorticoides
1. Resistencia insulínica tipo A	5. Hormona tiroidea
2. Leprechaunismo	6. Diazóxido
3. Síndrome de Rabson-Mendenhall	7. Agonistas betaadrenérgicos
4. Diabetes lipoatrófica	8. Tiacidas
5. Otros	9. Dilantina
<b>C. Enfermedades del páncreas exocrino</b>	10. Interferón $\alpha$
1. Pancreatitis	11. Otros
2. Traumatismo/pancreatectomía	<b>F. Infecciones</b>
3. Neoplasia	1. Rubéola congénita
4. Fibrosis quística	2. Citomegalovirus
5. Hemocromatosis	3. Otros
6. Pancreatopatía fibrocalculosa	<b>G. Formas no frecuentes de diabetes inmunomediada</b>
7. Otras	1. Síndrome "hombre-rígido"
<b>D. Endocrinopatías</b>	2. Anticuerpos antirreceptor de insulina
1. Acromegalia	3. Otras
2. Síndrome de Cushing	<b>H. Otros síndromes genéticos que pueden asociarse con diabetes</b>
3. Glucagonoma	1. Síndrome de Down
4. Feocromocitoma	2. Síndrome de Klinefelter
5. Hipertiroidismo	3. Síndrome de Turner
6. Somatostatinaoma	4. Síndrome de Wolfram
7. Aldosteronoma	5. Ataxia de Friedreich
8. Otras	6. Corea de Huntington
	7. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
	8. Distrofia miotónica
	9. Porfiria
	10. Síndrome de Prader-Willi
	11. Otros
<b>IV. DIABETES GESTACIONAL</b>	

### **1.2.1.4 EPIDEMIOLOGÍA**

El número de personas con diabetes está creciendo rápidamente. La Federación Internacional de Diabetes (FDI) calculó que en 2013 existían 381,8 millones de personas con DM, y estimó que esta cifra aumentaría en un 55% a 591,9 millones en 2035 (45).

La DM tipo 2 se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo. Las estimaciones indican que para el año 2030 su prevalencia alcanzará proporciones epidémicas y afectará a 366 millones de personas en todo el mundo (46). En España, numerosos estudios han intentado establecer la prevalencia de la diabetes (47,48). Entre los años 2009-2010 se realizó en el primer estudio epidemiológico de ámbito nacional de prevalencia de diabetes, obesidad y otros problemas metabólicos, concluyendo que un 13,8% de la población española padecía DM tipo 2 (47).

### **1.2.1.5 TRATAMIENTO DIABETES MELLITUS**

El tratamiento de la DM tipo 1 ha cambiado en los últimos años, con la disponibilidad de más tipos insulinas y por las mejoras en los sistemas de administración. Los pacientes con DM pueden suministrarse la insulina necesaria por medio de inyecciones, 3-6 diarias, con un régimen basal/bolo o mediante su infusión continua por medio de las bombas de insulina (49).

En 2011, un grupo de expertos organizado por la Sociedad Española diabetes realizó una guía de recomendaciones para realizar un buen tratamiento de la DM tipo 2 (50).

Al margen de la necesidad de realizar modificaciones en el estilo de vida, tanto nutricionales como la necesidad de la realización de ejercicio (41), existen diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de esta patología, que buscan alcanzar un buen control metabólico para evitar o retrasar las complicaciones micro y macrovasculares que conlleva esta enfermedad (49,51).

Existen gran variedad de fármacos para el tratamiento de la diabetes, como metformina, sulfonilureas, glinidas, tiazolidindionas, inhibidores de las disacaridasas,

inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) y agonistas del receptor del péptido 1 semejante al glucagón (*glucagon-like peptide-1* [GLP-1]), que junto con la insulina pueden utilizarse en monoterapia o en asociación. La elección del tratamiento dependerá, entre otros, del riesgo de producir hipoglucemias, del grado de control metabólico previo, de la potencia para reducir la HbA1c, de las complicaciones o patologías asociada del paciente, su intolerancia, del coste y del riesgo de efectos adversos relacionados con el fármaco (Tabla 3) (49,50).

**Tabla 3.** Características principales de los antidiabéticos orales.

	Riesgo de hipoglucemia	Ventajas	Inconvenientes	Contraindicaciones
<b>Metformina</b>	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin aumento de peso</li> <li>• Mejora el perfil lipídico y otros marcadores de riesgo CV.</li> <li>• Disminución de la mortalidad y de las complicaciones macrovasculares en obesos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos adversos digestivos</li> <li>• Acidosis láctica (muy rara)</li> <li>• Interfiere en la absorción de vitamina B12</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FG &lt;60 mL/min</li> <li>• Insuf. cardíaca severa</li> <li>• Insuf. hepática</li> <li>• Insuf. respiratoria</li> <li>• Alcoholismo</li> <li>• Empleo de contrastes yodados</li> </ul>
<b>Sulfonilureas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glibenclamida (significativo)</li> <li>• Gliclacida (moderado/mínimo)</li> <li>• Glimepirida (moderado)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de las complicaciones microvasculares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de peso</li> <li>• Duración de la eficacia hipoglucemiante inferior a la de metformina y glitazonas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuf. renal grave (FG &lt;30 mL/min)</li> <li>• Insuf. hepática grave</li> <li>• Alergia a sulfamidas</li> </ul>
<b>Glinidas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Repaglinida (moderado)</li> <li>• Nateglinida (mínimo)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No contraindicadas en la Insuf. renal leve-moderada</li> <li>• Reduce glucemia posprandial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de peso</li> <li>• No asociar repaglinida con gemfibrozilo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuf. hepática grave</li> </ul>
<b>Tiazolidindionas o glitazonas</b>	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No contraindicadas en la insuf. renal moderada</li> <li>• Pioglitazona mejora el perfil lipídico y otros marcadores de riesgo CV.</li> <li>• Control glucémico más duradero (frente a metformina o sulfonilureas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de peso</li> <li>• Edemas</li> <li>• Incremento incidencia de insuf. cardíaca</li> <li>• Aumento de fracturas de extremidades en mujeres</li> <li>• Se necesitan 6-12 semanas para valorar el máximo efecto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuf. cardíaca</li> <li>• Insuf. hepática</li> <li>• Rosiglitazona: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cardiopatía isquémica</li> <li>– Enfermedad vascular periférica</li> <li>– Combinada con insulina</li> </ul> </li> </ul>
<b>Inhibidores de las alfa-glucosidasas</b>	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin aumento de peso</li> <li>• Reducen la glucemia posprandial</li> <li>• Disminución de la mortalidad y de las complicaciones CV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos adversos GI</li> <li>• Baja eficacia si dieta pobre en HC</li> <li>• La hipoglucemia debe tratarse con glucosa pura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miglitol <ul style="list-style-type: none"> <li>– FG &lt;60 mL/min</li> </ul> </li> <li>• Acarbosa <ul style="list-style-type: none"> <li>– FG &lt;30 mL/min</li> </ul> </li> <li>• Insuf. hepática grave</li> <li>• Enfermedad intestinal crónica</li> </ul>

## 1.INTRODUCCIÓN

<b>Inhibidores de la DPP-4</b>	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin aumento de peso</li> <li>• Reducen sobre todo la glucemia posprandial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Casos de pancreatitis aguda</li> <li>• Beneficios y seguridad desconocidos a largo plazo</li> <li>• Vildagliptina: no indicada con insulina, MT ni TP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FG &lt;50 mL/min</li> <li>• Vildagliptina:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Insuf. hepática o ALT o AST &gt;3 x LSN</li> </ul> </li> </ul>
<b>Agonistas del GLP-1</b>	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de peso</li> <li>• Disminución de la PA</li> <li>• Mejora de los lípidos</li> <li>• Reducen sobre todo la glucemia posprandial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administración subcutánea</li> <li>• Efectos adversos digestivos.</li> <li>• Se han notificado casos de pancreatitis aguda</li> <li>• Beneficios y seguridad a largo plazo desconocidos</li> <li>• No indicados con insulina, ni en MT ni en TP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FG &lt;30 mL/min</li> <li>• Enfermedad gastrointestinal grave</li> </ul>

FG: filtrado glomerular; GI: gastrointestinales; HC: hidratos de carbono; CV: cardiovasculares; Insuf: Insuficiencia; MT: monoterapia; TP:Triple terapia.

El tratamiento se divide en tres escalones terapéuticos. En el primero, y si la hiperglucemia no es excesiva (HbA1c: 6,5-8,5%), la metformina es el fármaco de elección (52). En los casos de intolerancia o si la metformina está contraindicada, se usarán otros fármacos alternativos, como las sulfonilureas o los inhibidores de la DDP-4. Si la hiperglucemia es elevada (HbA1c >8,5%), el tratamiento inicial debe realizarse de entrada con varios fármacos orales en combinación o bien iniciar la insulínización (53). El segundo escalón consiste en la adición de un segundo fármaco de acción sinérgica (54). Finalmente, el tercer escalón implica la introducción de insulina basal como opción preferente frente a la triple terapia oral, que se reservará sólo para los casos de resistencia a la insulínización (50,55).

### **1.2.1.6 COMPLICACIONES DE LA DIABETES**

#### 1.2.1.6.1 Complicaciones sistémicas

Las personas con DM tienen una mayor incidencia de padecer complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares (56-58).

La enfermedad microvascular implica la disfunción endotelial local y la isquemia tisular. Entre las complicaciones microvasculares destacan la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía. La retinopatía es una de las principales causas de ceguera en el mundo

desarrollado. Los pacientes pueden sufrir hemorragias y exudados a nivel ocular, desprendimiento de retina y edema macular (56). Además, estos pacientes tienen una gran incidencia en la aparición de cataratas y glaucoma (58). La nefropatía, es una de las principales causas de la insuficiencia renal y la diálisis (56). La neuropatía, implica la pérdida de sensación de dolor y tacto, con el riesgo subsiguiente del desarrollo de articulaciones de Charcot y úlceras, como resultado de traumas desatendidos (56). Las neuropatías pueden ser de tipo periférico o autonómico (56,57). A nivel periférico los pacientes pueden sufrir dolor, entumecimiento y hormigueo de las extremidades. La neuropatía del sistema nervioso autónomo afecta a los sistemas cardiovasculares, gastrointestinales y genitourinarios (56). Además, hay que recordar que las personas con DM mal controlada también pueden tener problemas de cicatrización de las heridas y una mayor susceptibilidad a las infecciones (57).

La enfermedad macrovascular es la responsable de la enfermedad aterosclerótica que afecta a todas las arterias principales (particularmente las arterias coronarias, las arterias carótidas y el árbol vascular de los miembros inferiores) pudiendo llevar a desencadenar infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares y enfermedad periférica vascular. Factores de riesgo convencionales, como el tabaquismo, la hipertensión y la dislipidemia pueden agravar los procesos de aterosclerosis (56,58). En el caso de los pacientes con DM tipo 1, la enfermedad cardiovascular sólo supone un 20% de todas las causas de muerte; sin embargo, en los pacientes con DM tipo 2, este porcentaje supone un preocupante 80% (59).

### 1.2.1.6.2 Manifestaciones orales

Las lesiones orales de la DM aparecen sobre todo en diabéticos de larga evolución o mal controlados metabólicamente (49,60). De entre ellas podemos destacar: la enfermedad periodontal, caries dental, xerostomía, hipertrofia parotídea, candidiasis, síndrome de boca ardiente, liquen plano, tendencia a las infecciones orales y cicatrización retardada (60-66).

### ENFERMEDAD PERIODONTAL:

La periodontitis es una enfermedad que afecta a los tejidos de soporte dentarios, causada por la infección de patógenos periodontales como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannarella forsythia* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, los cuales conducen a la destrucción de tejidos blandos y duros, movilidad dental y la pérdida de dientes (67).

En 1993, la enfermedad periodontal fue identificada como la sexta complicación de la diabetes mellitus (5), y en 1997 un informe del Comité de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus, se refirió a la enfermedad periodontal como una de las condiciones patológicas más ampliamente encontradas en los diabéticos adultos (34).

Se ha estimado que entre un 10 y un 15% de los adultos de entre 21 y 50 años y un 30% de los mayores de 50 presentan periodontitis severa (68). En el caso de los pacientes diabéticos adultos, se ha observado que la prevalencia de dicha enfermedad puede verse incrementada el doble o el triple que en la población normal (69).

Al contrario, que otras manifestaciones orales de la diabetes mellitus, la enfermedad periodontal es una reconocida y bien documentada complicación de la diabetes. Autores como Guzman y cols. (4) observaron una mayor prevalencia y severidad de la enfermedad periodontal en pacientes con DM que en controles.

La relación entre la diabetes mellitus y la enfermedad periodontal ha sido ampliamente estudiada en la literatura, siendo un ejemplo de cómo una enfermedad sistémica puede predisponer a infecciones orales, y cómo cuando esta está establecida, la infección oral puede exacerbar la enfermedad sistémica (6,69,69,70,70-87). Diversos estudios han demostrado que la diabetes mellitus es un factor de riesgo para desarrollar periodontitis (69,88). La hiperglucemia podría ser el principal responsable del desarrollo de las complicaciones diabéticas al provocar un aumento en la producción de los productos finales de la glicosilación avanzada (AGEs) debido a la glicosilación no enzimática de proteínas y lípidos. La relación patofisiológica entre la diabetes y la enfermedad periodontal se produce a través de la capacidad de ambas

condiciones para inducir una respuesta inflamatoria, ya sea a través de los AGEs o la acumulación bacteriana, respectivamente, lo que lleva a la producción de mediadores de la inflamación (6).

Diversas células, como las endoteliales o las fagocíticas, presentan en su superficie receptores para las AGEs, RAGE. La unión AGE/RAGE sobre las células mononucleares o polimorfonucleares (PMN) inhibe su quimiotaxis y sus capacidades fagocíticas, permitiendo el avance de las bacterias Gram-negativas. Debido a este mecanismo, los macrófagos y los PMN muestran una hiperrespuesta frente a los antígenos bacterianos, liberando una mayor cantidad de citoquinas como la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y mediadores de la inflamación, generando una mayor destrucción del periodonto.

La IL-6 es una citoquina pleiotrópica de compleja actividad biológica, cuya función principal vinculada a la periodontitis es la inducción de la reabsorción ósea. Es útil como herramienta diagnóstica en periodoncia, ya que puede ser medida en sangre periférica y fluido crevicular, para determinar la progresión de la enfermedad, encontrándose en algunos estudios que la IL-6 es un indicador de pérdida de inserción incipiente y de actividad de la enfermedad periodontal. El TNF- $\alpha$  es una citoquina proinflamatoria cuya función más destacada es el reclutamiento y estimulación de neutrófilos y monocitos. Su incremento ha sido detectado en localizaciones de pacientes con periodontitis y está asociado a la destrucción y reabsorción ósea (89,90). Otro aspecto es el de la *proteína C-reactiva* (PCR), que es una proteína reactiva aguda liberada por el hígado en los procesos inflamatorios (como es en la periodontitis), y que se ha asociado cuando aparece en sangre en un alto grado como un indicador de riesgo de infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares futuros (91). Los niveles séricos de proteína C-reactiva se correlacionan positivamente con el nivel sérico del fibrinógeno, con la cantidad de células sanguíneas de la serie blanca y con el colesterol LDL; sin embargo, los niveles de proteína C-reactiva podría simplemente ser un sobreproducto del proceso local de aterogénesis más que un factor causante. Wu y cols. (92) han hallado en sus estudios, que la proteína C-reactiva y el fibrinógeno plasmático estaban relacionados con la enfermedad periodontal lo que avala esta hipótesis (92). Así, el papel de las citoquinas en la periodontitis es diverso, ya que

## 1.INTRODUCCIÓN

---

promueven tanto la inflamación, como la pérdida ósea y la destrucción del tejido conectivo, a la vez que limitan la capacidad de reparación del periodonto.

Además, en los pacientes diabéticos, la alteración de los fibroblastos producirá cambios en la formación del colágeno, provocando problemas en la cicatrización de las heridas y contribuyendo al desarrollo de la enfermedad periodontal, hecho que se verá agravado por el aumento de la colagenasa y la actividad de otras enzimas en el tejido conectivo (69,75). Este hecho se ve corroborado en el estudio de Lalla y cols. (93) donde observaron que el boqueo de los receptores RAGE, provocaba una disminución en la pérdida del hueso alveolar, en ratones diabéticos infectados con *Porphyromonas gingivalis*.

Del mismo modo que la diabetes puede afectar a la salud oral y periodontal, la inflamación periodontal puede ejercer un papel negativo en el control metabólico de la diabetes por la liberación de mediadores inflamatorios, tales como el TNF- $\alpha$ , que actuaría sobre los receptores celulares de la insulina, dificultando su acción. Estos mediadores pueden acceder a la circulación por la microcirculación periodontal y pueden afectar a tejidos y órganos de localizaciones distantes (87). Así, los lipopolisacáridos (LPS) pueden agravar la diabetes por medio del aumento de la producción de la IL-1 $\beta$ , el TNF- $\alpha$  y la prostaglandina e2 (PGE2). Por otra parte, las infecciones bacterianas pueden disminuir la captación de la glucosa por parte del músculo esquelético produciendo también resistencia insulínica (70). De hecho, un estudio que analizó la relación entre la severidad de la enfermedad periodontal y el control de la glucemia, concluyó que los pacientes que presentaban un menor porcentaje de lugares con sangrado al sondaje y bolsas  $\geq 5$ mm de profundidad, tenían un mejor control glucémico que los que presentaban peores condiciones periodontales (94).

El efecto que puede tener el tratamiento periodontal sobre el control metabólico de la diabetes ha sido ampliamente estudiado en las últimas décadas (95-98) aunque los resultados son controvertidos. Algunos autores observaron una mejora en el control de la glucemia tras la realización de tratamiento periodontal (99-102), mientras otros no la observaron (103-105). Kiran y cols. (99) encontraron una disminución

estadísticamente significativa de los niveles de HbA1c en pacientes diabéticos tras una mejora de sus condiciones periodontales, tras un tratamiento periodontal no quirúrgico. Iwamoto y cols. (102) mostraron que la terapia periodontal combinada con la aplicación local de minociclina en las bolsas periodontales profundas, durante 4 semanas, estaba relacionado con un descenso de los niveles séricos de TNF- $\alpha$ , lo que reduce la concentración de insulina circulante, y de HbA1c. En un reciente metaanálisis Teeuw y cols. (98), observaron que tras el tratamiento periodontal se producía un descenso de un 0,40% en los niveles de HbA1c, con lo que se podrían ver reducidas las complicaciones diabéticas. Sin embargo, no está claramente establecido que la terapia periodontal mejore el control glucémico; en el artículo de consenso de la sexta Reunión Europea de Periodontología (105) y en un exhaustivo metaanálisis (103) y se encontró que no era concluyente que el tratamiento periodontal resultara en una mejora del control metabólico. Janket y cols. (103) en un meta-análisis sobre 456 pacientes con DM tipo 1 y 2, encontraron una reducción en los niveles de HbA1c de 0,38%, siendo mayor el descenso (0,71%) en aquellos pacientes con DM tipo 2 cuyo tratamiento era combinado con antibióticos, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos casos. Es necesario la realización de estudios con mayor tamaño muestral para conocer el papel de la periodontitis en la elevación de diferentes mediadores inflamatorios sistémicos y corroborar el beneficio del tratamiento periodontal en el control metabólico de la diabetes.

### CARIES:

La relación entre la diabetes y las caries dentales ha sido investigada, sin poder establecer una clara asociación entre ambas patologías (3). Los cambios salivales podrían ser la principal causa del desarrollo de la diabetes en estos pacientes, bien debido al aumento de glucosa en saliva, o por el descenso del pH y el flujo salival (61,64). Además, la DM podría aumentar la incidencia de la caries dental debido a los cambios que se producen en la microflora aeróbica de estos pacientes (106), aunque algunos autores, sin embargo, han observado similares niveles de *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus* en diabéticos y no diabéticos (107). También podría producirse un aumento en la incidencia de caries ante un mal control metabólico de la

## 1.INTRODUCCIÓN

---

enfermedad diabética, especialmente en la población adulta (2,108,109); y por la alimentación hipercalórica y rica en carbohidratos que llevan a cabo, especialmente los pacientes con DM tipo 2 (80).

Los resultados obtenidos, respecto a la relación entre la diabetes y la caries dental, difieren en función del estudio realizado. Algunos encuentran una mayor prevalencia de caries dental en estos pacientes (74,110,111), otros observan mayor prevalencia en el grupo control (66,112), mientras otros no observan diferencias entre ambos grupos (113,114).

### ALTERACIONES EN LA SALIVA:

La hiperglucemia prolongada, además de generar cambios a nivel renal, ocular, cardíaco y vascular, puede alterar la función de las glándulas salivares pudiendo reducir los niveles de flujo saliva normales (115-117). La hiposalivación, puede generar diversas alteraciones a nivel oral como: el aumento en la concentración de glucosa y mucina, el deterioro de la producción y/o acción de diversos factores antimicrobianos, la ausencia de gustatina, halitosis, candidiasis oral, el aumento de células exfoliadas tras el contacto, el aumento de la proliferación de microorganismos patógenos, alteraciones linguales como la lengua saburral, enfermedad periodontal, caries, retraso en la cicatrización de herida, la tendencia a las infecciones, liquen plano y úlceras en la mucosa (60,118). La disfunción salivar puede ocasionar problemas para la masticación, deglución y lubricación pudiendo contribuir a una inadecuada alimentación (2,60).

Los pacientes diabéticos pueden manifestar sensación de boca seca (xerostomía) e hiposaliva (115,119-121), que puede ser debida a la poliuria o a alteraciones en la membrana basal de las glándulas salivares (122). La xerostomía se asocia, generalmente, con la producción disminuida de la saliva, en un porcentaje de un 10 a un 30% en los pacientes diabéticos (1). Diversos autores han estudiado la prevalencia de hiposalivación en pacientes diabéticos. Sandberg y Wikblad, (123) comprobaron en un estudio transversal, que los pacientes con DM tipo 1 tenían el flujo salival disminuido

respecto al grupo control, especialmente en aquellos con neuropatía, observándose resultados similares en pacientes con DM tipo 2 (119).

El agrandamiento bilateral asintomático de las glándulas parótidas es común en los pacientes con DM, pudiendo conllevar una disminución en la secreción salivar (1,2,57,124). La sialosis es una enfermedad degenerativa no inflamatoria ni tumoral, relacionada con una alteración en la regulación neuro-autonómica de la glándula causada por la desmielinización y consiguiente atrofia de las células mioepiteliales, pudiendo provocar una alteración en el mecanismo de secreción, el cual se produce por la estimulación de los receptores alfa y beta adrenérgicos de las células acinares. En la sialosis diabética, el aumento del volumen de las glándulas es debido a la infiltración grasa del parénquima. Estas alteraciones se pueden encontrar tanto en las células acinares como en las ductales (26). Estos cambios estructurales observados provocan un desequilibrio en la saliva del componente proteico (125).

### TENDENCIA A LAS INFECCIONES

Diversos autores han observado que las personas diabéticas tienen una mayor predisposición a padecer candidiasis oral, incluyendo glositis romboidal media, estomatitis protésica y queilitis angular (57,60,124). La candidiasis podría estar asociada con un mal control de la glucemia y al uso de dentaduras (126-128). El riesgo de candidiasis bucal entre los diabéticos que utilizan prótesis dentales es significativamente mayor que entre los pacientes dentados, aunque se ha observado que si los niveles de HbA1c son mayores al 12%, la predisposición a padecer estas infecciones es muy elevada independientemente de la utilización de prótesis dentales removibles (127). Los principales factores que contribuyen a la aparición de candidiasis oral son la presencia de xerostomía, las alteraciones del sistema inmune y al aumento de los niveles de glucosa en la saliva, que sufren estos pacientes, proporcionando un sustrato potencial para cambios en el biotipo oral y el crecimiento de hongos (1,60). Otros factores podrían ser el tabaco, la edad, el uso de fármacos, el síndrome de Cushing, tumores malignos, y el uso de prótesis dentales (124,129). Aunque la mayoría

## 1.INTRODUCCIÓN

---

de los autores muestran una correlación entre la aparición de candidas y la DM (128,130), la relación entre ambas patologías permanece sin ser aclarada (124,131).

También se ha observado una mayor tendencia de otros tipos de infecciones en la cavidad oral, debido principalmente al deterioro del sistema inmunológico, que conlleva alteraciones en la quimiotaxis y la fagocitosis de las células PMN, dificultando su acción ante ataques bacterianos. Esto sumado a que la microcirculación también se ve afectada en los pacientes con DM aumenta la susceptibilidad a sufrir infecciones, tanto en la cavidad oral como en el resto del cuerpo (118). Las infecciones orales, bacterianas o no, más representativas son los abscesos periodontales, úlceras palatinas e infecciones recurrentes por herpes simple, especialmente presentes en los pacientes mal controlados (60). Estas infecciones pueden ser muy relevantes, tal y como se observó en un caso, donde un absceso periodontal generó una infección profunda a nivel del cuello llegando casi a comprometer la vida del paciente (132).

### LIQUEN PLANO:

EL Liquen plano oral (LPO) es un trastorno de la piel que produce lesiones en la cavidad oral (57,60,61,64,124). Algunos estudios muestran una mayor prevalencia del LPO en pacientes con DM tipo 1 en comparación con los pacientes con DM tipo 2, debido posiblemente a que tiene un mecanismo autoinmune subyacente (133). La forma más común de LPO en los pacientes con DM es la forma úlcero-erosiva (134,135) y la localización más común la lengua (134).

Sin embargo, la relación entre la diabetes y el LPO es muy controvertida. Algunos autores no han encontrado correlación entre la DM y el LPO (136,137). Sin embargo, un estudio de 40 pacientes con LPO observó que el 28% de la muestra tenía diabetes, mientras que en el grupo control ninguno presentaba este tipo de lesiones, lo que podría implicar que la DM podría estar relacionada con la inmunopatogénesis del LPO (60,138).

BOCA ARDIENTE:

Diversos estudios han estudiado la sensación de boca ardiente en los pacientes con DM (1,57,60,61,64).

Los pacientes con síndrome de boca ardiente (SBA) perciben una sensación de ardor que comienza en la lengua y poco a poco se extiende a lo largo de toda la boca; cursando generalmente con escozor, ardor o picazón que se puede sentir también en garganta, labios, encías o paladar), pudiendo además acompañarse con otras sensaciones orales anormales como hormigueo, adormecimiento, sequedad o disgeusia. (1,139,140).

Aunque la etiología de este síndrome es desconocida, se asocia a menudo, de forma secundaria con la DM, así como con otras causas como la deficiencia de vitamina B, trastornos psíquicos, deterioro de la función de la glándula salival, anemia, infecciones por candida y alergias (1,61,64).

En la diabetes, el SBA podría ser debido a la neuropatía periférica, la xerostomía o candidiasis. La neuropatía puede producir a nivel oral, al igual que ocurre en otras zonas del cuerpo, síntomas de parestesia, hormigueo, entumecimiento, ardor y escozor (57,60)

Una mejora en el control glucémico, podría conllevar una disminución en la aparición de complicaciones orales como la xerostomía y la candidiasis, que al estar en relación con el síndrome de boca ardiente, podrían contribuir a la resolución de los síntomas asociados a este síndrome (57,60).

ALTERACIONES DEL SENTIDO DEL GUSTO:

Diversos estudios han estudiado las alteraciones de sentido del gusto en los pacientes con DM (1,3,64,80,124). El gusto es un componente crítico de la salud oral que se ve afectado de manera adversa en pacientes con diabetes (3,80). Por lo general, está asociado a la reducción del flujo salival (en diabéticos mal controlados), la respiración oral con la consecuente sequedad de la mucosa, la deficiencia de zinc, los bajos niveles

## 1.INTRODUCCIÓN

---

de gustatina y la lengua saburral (debido a la producción de compuestos de sulfuro que presentan sabor amargo) (1,141,142).

Un estudio observó que más de un tercio de los adultos con diabetes tenían la percepción del sabor disminuido, dando lugar a hiperfagia (3,143). Esta disfunción sensorial puede provocar la incapacidad para llevar una dieta adecuada, pudiendo generar una preferencia en estos pacientes por alimentos dulces, pudiendo conllevar un empeoramiento de su control glucémico (3,64). Además, la necesidad de sentir el sabor salado, puede llevar al aumento en el consumo de sal lo que puede conducir a la hipertensión o el agravamiento de un estado de hipertensión preexistente (1,144).

### OTROS

La cicatrización de las heridas suele verse alterada en la cavidad oral de los pacientes con DM debido, entre otros, al retraso en la vascularización, la reducción del flujo sanguíneo, la disminución en la producción de factores de crecimiento y a las alteraciones que se producen en el sistema inmune (64,145). Lesiones orales tales como los fibromas por irritación y las úlceras traumáticas han sido observadas con mayor prevalencia en los pacientes diabéticos en comparación con controles sanos, debido posiblemente a alteraciones en la cicatrización (146) .

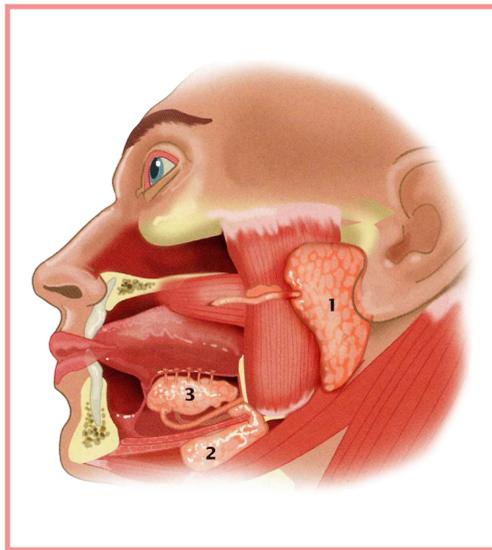
Aunque de menor importancia, observamos que los pacientes con DM pueden presentar alteraciones a nivel lingual como la lengua geográfica, la lengua fisurada y la lengua saburral (1,61,124), aunque existe gran disparidad entre los diferentes estudios (124,147). Así mismo, existen diversos estudios que observan una mayor prevalencia de leucoplasias orales en el colectivo diabético (148,149).

## 1.2.2 LA SALIVA

### 1.2.2.1 SECRECIÓN SALIVAL

La saliva es una secreción compleja que incluye las secreciones de las tres glándulas salivares mayores y de las múltiples glándulas salivales menores situadas en toda la cavidad oral a excepción de la encía y la porción anterior del paladar duro (150).

La glándula parótida excreta saliva predominantemente serosa a través del conducto de Stenon; la glándula submandibular produce una secreción seromucosa a través del conducto de Wharton, mientras la glándula sublingual secreta saliva mucosa en exclusividad través del conducto de Bartholin y las glándulas salivales menores son principalmente las glándulas de Von Ebner (órganos enteramente serosas) y las glándulas mucosas de Blandin y Nühm (Figura 1) (15,151-154).



**Figura 1.** Posición anatómica de los tres pares de glándulas salivales mayores: parótida (1), submandibular (2) y sublingual (3). Adaptado de A. Van Nieuw Amerongen 2004 (154).

La saliva sufre un proceso de modificación desde su formación hasta su localización en la cavidad oral. Las células acinares segregan la saliva inicial o primaria, isotónica en comparación con el plasma. Estas células están conectadas por conductos intercalares y la saliva secretada es llevada a la cavidad oral a través de los conductos estriados y

excretorios. Durante este paso, las concentraciones de varios electrolitos cambian debido al transporte activo iónico, que hace que el fluido oral sea de carácter hipotónico, en comparación con el plasma (15). Una vez la saliva llega a la cavidad oral, se mezcla con bacterias y productos bacterianos, virus, hongos, células epiteliales descamadas, restos alimenticios, secreciones nasales y bronquiales, fluido crevicular, entre otros dando lugar a la denominada saliva total (14).

Tanto la cantidad como la calidad de la saliva dependen de la actividad del sistema nervioso autónomo. La estimulación parasimpática producirá una saliva rica en agua y electrolitos mientras que la estimulación  $\beta$ -adrenérgica favorecerá la producción de proteínas. La estimulación de los receptores alfa-1 adrenérgicos será similar a la producida por los receptores muscarínicos y a su vez será inhibida por la estimulación de los receptores alfa-2 adrenérgicos (155).

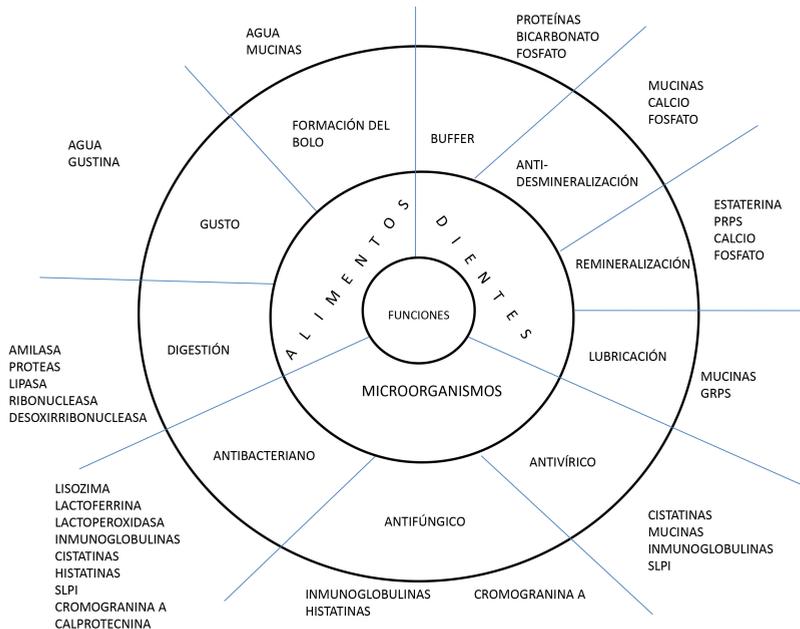
### ***1.2.2.2 COMPOSICIÓN DE LA SALIVA***

La saliva está compuesta en un 99% por agua y en un 1% por moléculas orgánicas e inorgánicas (156-158). La parte inorgánica está compuesta por electrolitos, siendo los más comunes sodio, potasio, calcio, cloruro, bicarbonato, tiocianato, fosfato inorgánico, magnesio, sulfato, yoduro y fluoruro. La parte orgánica contiene componentes tales como proteínas, lípidos y productos de putrefacción. Entre las proteínas destacan enzimas, inmunoglobulinas y otros factores antimicrobianos, glucoproteínas, albúmina, polipéptidos y oligopéptidos. También podemos encontrar en saliva glucosa y productos nitrogenados como la urea y el amoníaco (15,18,157-161).

### ***1.2.2.3 FUNCIONES DE LA SALIVA***

La saliva posee varias funciones que intervienen en el mantenimiento de la salud oral (157-160,162). Ayuda a la formación del bolo humedeciendo los alimentos, protege la mucosa oral contra daños mecánicos y juega un papel en la digestión preliminar de los alimentos a través de la presencia de  $\alpha$ -amilasa y otras enzimas. También facilita la percepción del gusto, permitiendo que las moléculas solubles derivadas de los

alimentos puedan llegar a las papilas gustativas. La saliva también tiene un papel en la mineralización del esmalte y en la amortiguación de los componentes ácidos de los alimentos por medio de componentes como el bicarbonato. Tiene funciones de defensa contra microorganismos patógenos gracias, entre otras, a las inmunoglobulinas, lisozimas, peroxidasas, cistatinas e histatinas (16,150,162,163). Las diferentes funciones de la saliva y los componentes implicados en ellas están resumidos en la figura 2 (150,164).



**Figura 2.** Funciones de la saliva. Adaptado de Amerongen (164) y Llena (150). PRPS: Proteínas ricas en prolina; GRPS: Glicoproteínas ricas en prolina; SLPI: Inhibidor de proteasa secretada por leucocitos.

### 1.2.2.3 RECOGIDA DEL FLUJO SALIVAL

La secreción diaria de saliva varía ampliamente oscilando entre 500 ml a 1 litro diario (165). La tasa de secreción depende de la hora del día, el llamado ritmo circadiano, y del tipo de estimulación. El mayor volumen de saliva se produce antes, durante y después de las comidas, alcanzando su pico máximo en el 12 de la mañana, y cayendo considerablemente por la noche, mientras se duerme (16).

La composición de la saliva varía en relación con el componente seroso o mucosa de las glándulas (163,166); la contribución relativa de cada tipo de glándula al total de la

## 1.INTRODUCCIÓN

---

secreción de saliva es la siguiente: 20% a partir de la parótida, 65% a partir de la submandibular, de un 7% a un 8% de la sublingual, y menos del 10 % a partir de numerosas glándulas menores. La parótida contribuye más del 50% en la saliva total estimulada especialmente durante las comidas (162,167).

La saliva puede medirse de una glándula específica o de todas como saliva total. La recogida y evaluación de la saliva de una glándula en concreto es útil para detectar la existencia de patología (14,16), sin embargo, la saliva total es la más frecuentemente utilizada cuando queremos estudiar diferentes desordenes sistémicos (14). La saliva puede ser recogida con o sin estimulación. La secreción de saliva estimulada se recoge por la acción de estímulos mecánicos (por ejemplo masticación de un comprimido de parafina), estímulos eléctricos y químicos (150,168). La saliva en reposo se define como aquella que se produce espontáneamente, en ausencia de estímulos exógenos o farmacológicos y en situación de relajación. La saliva estimulada es la que se obtiene después de haber sometido al sujeto a estímulos. Difiere de la de reposo no sólo en la cantidad, sino que también se pueden producir cambios en su composición (165).

Las técnicas de recogida de saliva de glándulas salivares específicas son diversas. La recogida de saliva de la glándula parótida suele realizarse por medio de la cápsula de Lashey, aplicada sobre el conducto de Stenon (156). Para medir la cantidad de saliva segregada por las glándulas submandibulares y sublinguales el método más utilizada es el segregador de Schneyer. Uno de los procedimientos para medir la secreción de las glándulas salivales menores, consiste en utilizar tiras de papel absorbente de periotrón. El interés práctico, de este procedimiento, se basa en que la secreción salival es distinta según la diferente localización (165).

En cuantos a los métodos para cuantificar la tasa de saliva global, las dos mejores maneras son el método de drenaje y expectoración (16,157,158,169). En la técnica de drenaje la saliva producida fluirá libremente entre los labios y caerá a medida que se vaya produciendo hacia un tubo graduado al cual va fijado un embudo, calculando la cantidad de saliva segregada en ml por minuto. La técnica de expectoración es una variante del anterior, pero en este caso el paciente permanece con los labios cerrados y va vaciando la saliva producida cada cierto tiempo. Además de estos métodos

podemos cuantificar la saliva global mediante el test del terrón de azúcar, el test de pesada del algodón, la técnica de recogida por eyector de saliva y el test de saliva global (165).

### **1.2.2.5 CAMBIOS EN LA SECRECIÓN SALIVAL**

En la tabla 4 se recogen los valores normales de saliva total (170).

**Tabla 4.** Valores de flujo salival en saliva total.

<b>TIPO DE SALIVA</b>	<b>VALORES NORMALES DE FLUJO SALIVAL</b>	<b>VALORES ANORMALES DE FLUJO SALIVAL</b>
<b>Saliva total no estimulada</b>	0.3-0.4 ml/min	<0.1 ml/min
<b>Saliva total estimulada</b>	1-2ml/min	<0,5 ml/min

El aumento en el flujo salival recibe el nombre de hipersalivación o sialorrea, y el descenso de flujo hiposalivación (117).

La hipersalivación puede estar relacionada con condiciones tales como trastornos neurológicos (Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica), alteraciones en el desarrollo (parálisis cerebral, síndrome de Down, autismo), además de con la administración de fármacos con efecto colinérgico (171). El babeo es una manifestación de la sialorrea que no siempre se acompaña de la hiperproducción de saliva, sino que puede ser causado por la incapacidad para retener y tragar la saliva debido a problemas con el tono de la musculatura perioral o a disfagia. Los términos hipofunción salival y xerostomía, en ocasiones son términos utilizados simultáneamente para denominar una disminución en el flujo salival, aunque el término xerostomía se refiere a la sensación subjetiva de boca seca. No siempre la xerostomía cursa con valores anormales de flujo salival, aunque por lo general cuando los valores normales de flujo salival se reducen a la mitad el individuo experimenta xerostomía (117,172).

Existen una serie de situaciones fisiológicas que reducen la secreción salival como son la edad, el número de dientes presentes en la boca, el sexo, el peso corporal o el momento del día (150). Por otra parte, la hiposalivación puede ser causada por el uso de determinados fármacos (173), radioterapia de cabeza y cuello (174), el síndrome de

## 1.INTRODUCCIÓN

---

Sjögren, la enfermedad de injerto contra huésped y otros desórdenes sistémicos (117,170).

Dentro de los fármacos que provocan hiposialia encontramos fármacos con acción anticolinérgica y fármacos con acción de tipo simpático, entre otros (15,175,176). En la tabla 5 se especifican los principales fármacos con acción xerostomizante.

**Tabla 5.** Fármacos con acción xerostomizante. Adaptado de Scully (175).

<b>FÁRMACOS CON ACCIÓN XEROSTOMIZANTE</b>
Fármacos anticolinérgicos Antidepresivos tricíclicos Fármacos de uso urológico Antipsicóticos Diuréticos Antihistamínicos
Fármacos simpaticomiméticos Agentes antihipertensivos Antidepresivos (agonistas de la serotonina o la noradrenalina y / o bloqueadores de la recaptación de la serotonina) Anorexígenos Descongestionantes Broncodilatadores
Relajantes musculares
Antimigrañosos
Benzodiacepinas, hipnóticos, opiáceos y drogas de abuso
Inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores H2
Citotóxicos
Retinoides
Antirretrovirales
Citoquinas

Existen diversas enfermedades sistémicas que tienen un efecto sobre la función salivar, causando a corto y largo plazo secuelas. Entre ellas destacan ciertas enfermedades reumáticas crónicas como el Síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico; el virus de la inmunodeficiencia humana; el

citomegalovirus y otros tipos de herpes; la hepatitis C; la displasia ectodérmica, trastornos psiquiátricos como la depresión y la DM (15,117).

### **1.2.2.6 SALIVA COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO**

Detección de fármacos y drogas ilegales: Al igual que otros fluidos corporales, como el suero y la orina, la saliva ha sido propuesta para monitorizar los niveles sistémicos de ciertos fármacos (14,16,21,22). La determinación de algunas drogas en saliva va a depender de su concentración en sangre, de su capacidad de difusión, liposolubilidad y tamaño de molécula (150). Así mediante la saliva podemos controlar los niveles de diversos medicamentos (litio, carbamacepina, barbitúricos, benzodiazepinas, fenitoína, teofilina y ciclosporina), los niveles de drogas legales (alcohol y tabaco), y los niveles de drogas ilícitas (marihuana, la cocaína y las anfetaminas) (20). Este método es de gran utilidad, ya que su recogida se efectúa de forma no invasiva y bajo observación directa, permitiendo, entre otras funciones controlar el consumo de alcohol en conductores (178).

Análisis hormonal: El conocimiento de que las hormonas esteroideas pueden ser medidas por medio de la saliva ha existido desde hace más de 30 años (19). Hormonas como el cortisol, la aldosterona, la testosterona, el estradiol o la insulina, pueden detectarse en la saliva con una alta correlación con sus concentraciones en suero (150). Entre otros, los niveles salivales de cortisol pueden ser útiles para identificar con síndrome de Cushing o enfermedad de Adisson (179), los de aldosterona pueden guardar relación con el aldosteronismo primario (180) y los de testosterona pueden ser usados para observar la función testicular (181).

Enfermedades infecciosas: Los anticuerpos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de la saliva total están en relación con los niveles hallados en suero (182,183). Encontramos que los niveles de sensibilidad y especificidad de los anticuerpos VIH salivales para la detección de la infección son de un 95-100%, demostrando que la saliva es una gran herramienta para el diagnóstico de la infección por VIH (184-187).

## 1.INTRODUCCIÓN

---

La hepatitis, una enfermedad de etiología viral que causa inflamación del hígado, se puede diagnosticar a través de la saliva. Van der Eijk y cols. (188) realizaron la primera medición cuantitativa de los niveles en saliva del virus de la hepatitis B (VHB), comparándolos con los de suero, mostrando que la saliva podría ser una fuente de diagnóstico de VHB. Hay que señalar que la detección en la saliva del antígeno de la hepatitis A y del antígeno de superficie de la hepatitis B, se ha utilizado en estudios epidemiológicos, así como la presencia de anticuerpos del tipo inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) frente a ambos tipos de hepatitis. Existen medios comercializados para la determinación de anticuerpos frente al virus de la hepatitis B y C con una sensibilidad y especificidad del 100% (189).

El uso de la saliva como una herramienta de diagnóstico para la infección por *Helicobacter pylori* (una especie de bacterias que infecta a la superficie de la mucosa del estómago y puede causar úlceras pépticas, gastritis, y cáncer) es una opción atractiva para los estudios epidemiológicos en niños. En este caso, la tecnología de la reacción en cadena de la polimerasa ha demostrado ser altamente sensible y específico para la detección de ADN del *Helicobacter pylori* en la boca utilizando marcadores biológicos que se encuentran en saliva (190).

A nivel oral, debido a que la caries es una patología infecciosa caracterizada por la destrucción del tejido dentario por acción bacteriana, la cuantificación en saliva de la presencia de bacterias cariogénicas como el *Lactobacillus* y el *Streptococcus mutans* puede ser de utilidad para valorar el riesgo de caries (191,192). La candidiasis también puede diagnosticarse por medio de los niveles de *Candida* en saliva (150). Además, la saliva puede ser un buen método de diagnóstico y control de la enfermedad periodontal por medio de la medición de la microflora periodontopatógena, los niveles de inmunoglobulinas, enzimas y componentes del fluido gingival (19).

Enfermedades neoplásicas malignas: La saliva podría ayudar en el diagnóstico temprano de tumores malignos. Los anticuerpos p53, pueden ser detectados en los sueros de pacientes con diferentes tipos de tumores malignos (193), pudiendo detectarse en la saliva de los pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas (COCE), ayudando en el diagnóstico precoz de este tumor (194). Un informe

reciente sugiere que los carcinomas de cabeza y cuello pueden ser detectados utilizando ADN derivado de la exfoliación de células de la mucosa oral recogidos en saliva (195). Franzmann y cols. (196) evaluaron el uso de la proteína CD44 en la saliva como un posible marcador molecular para cáncer de cabeza y cuello, y concluyeron que la prueba puede ser eficaz para la detección de este tipo de cáncer para todas las etapas. Li y cols. (197) mostraron que los tumores malignos localizados en la cabeza y el cuello pueden ser diagnosticados a través de la saliva con un 91% de precisión, siendo este un hecho importante para el diagnóstico precoz y el aumento de la posibilidad de un tratamiento exitoso. En un estudio preliminar, se observó que elevados niveles de c-erbB2, un marcador tumoral, y un antígeno cancerígeno 15-3 fueron encontrados en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, comparados con controles y con lesiones benignas (198).

Enfermedades autoinmunes: El Síndrome de Sjögren es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por una disfunción de las glándulas salivales y lacrimales, anormalidades serológicas y diversos cambios multiorgánicos. Se ha observado un aumento en la concentración de cloro, sodio, inmunoglobulina A (IgA), IgG, lactoferrina,  $\alpha$ 2- $\beta$ 2microglobulina, lisozima C, albúmina, lípidos, cistatina C y S, interleukina IL-2 y 6 y otros mediadores inflamatorios como la PGE2 y el tromboxano B2; y un descenso en los niveles de fosfato y amilasa (199-201).

Enfermedades hereditarias: La fibrosis quística, está considerada como una exocrinopatía caracterizada por una alteración en el transporte de electrolitos en las células epiteliales y la secreción de un moco viscoso por parte de las glándulas y los epitelios (150,202). Se asocia con una elevación en los niveles de calcio, proteínas, sodio, fosfato, cloro, lípidos y PGE2 (150,203). Para el diagnóstico de la enfermedad celíaca, la detección en saliva de IgA y anticuerpos antigliadina muestra una alta especificidad y una baja sensibilidad, al contrario de lo que sucede con las determinaciones en suero que son altamente sensibles y menos específicas (204).

Enfermedades cardiovasculares: Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo. Marcadores como la amilasa salival han sido utilizados para el control postoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía

## 1.INTRODUCCIÓN

---

cardiovascular. Un estudio de Adam y cols. (205) mostró que niveles bajos de amilasa salival en la etapa pre-operatoria de los pacientes con aneurisma de la aorta se asociaba con un aumento de la mortalidad. Otro estudio, realizado en 2007, verificó que la actividad de la amilasa salival alfa podría ser utilizada como un buen marcador de catecolaminas durante la evaluación de los pacientes en diferentes situaciones de estrés (206).

Enfermedad renal (16,21): Aunque existen escasos artículos sobre el uso de la saliva para diagnosticar enfermedades renales, autores como Lloyd y cols.(207) han observado que los niveles de creatinina en saliva muestran una gran sensibilidad y especificidad a la hora de determinar la presencia de enfermedad renal.

Medicina forense: La capacidad de detectar el ADN humano en la saliva también ha sido útil en la medicina forense. La saliva se puede encontrar en muchas áreas dentro de la escena del crimen como en las marcas de mordeduras que dejan en los objetos o de las víctimas de delitos violentos, los cigarrillos, los sellos, sobres y otros objetos (19). Un estudio realizado por Anzai-Kanto y cols. (208) demostraron que a través de la saliva podemos recuperar el ADN en casos forenses, a través de la reacción en cadena de la polimerasa.

Diabetes: El incremento de la permeabilidad de la membrana basal en los pacientes diabéticos puede provocar un aumento de los componentes derivados del suero en saliva mediante el fluido crevicular, por lo que moléculas de pequeño tamaño como la glucosa pueden fácilmente traspasar la membrana basal provocando un aumento de los niveles de glucosa en saliva (25). La posibilidad de que la saliva pueda usarse como sustituto de la sangre en la determinación de la glucemia para monitorizar la DM, ha sido estudiada en multitud de estudios, aunque con gran controversia. Algunos estudios no han encontrado una asociación entre los niveles de glucosa salival y sanguínea (26,209,210), mientras otros sí la han observado (30,211-213).

Así pues, el uso de la saliva como alternativa para el diagnóstico o como elemento para monitorizar la evolución de determinadas enfermedades o la dosificación de determinados medicamentos es una vía prometedora, incrementándose su atractivo

para el diagnóstico mediante la comercialización de test de uso sencillo, por otro lado la accesibilidad y la ausencia de métodos cruentos para obtener la muestra son otras de las ventajas que ofrece la saliva como instrumento diagnóstico (150).



## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1. HIPÓTESIS**

-La enfermedad diabética, además de producir las conocidas complicaciones sistémicas, podría favorecer la aparición de alteraciones orales, tales como periodontitis, caries, alteraciones del flujo salival y alteraciones de la mucosa.

- En los pacientes diabéticos las citoquinas y mediadores proinflamatorios podrían influir en la progresión de la enfermedad periodontal.

- La glucosa en saliva, del mismo modo que la glucosa sanguínea, podría ser un buen método, no cruento, para monitorizar el estado glucémico de los pacientes diabéticos.

### **2.2 OBJETIVOS**

En la realización del presente estudio nos hemos propuesto los siguientes objetivos:

#### **2.2.1. OBJETIVOS GENERALES**

El objetivo principal de nuestro estudio fue estudiar el estado bucodental de un grupo de individuos con diabetes mellitus tipo 2, para comparar los resultados con un grupo control (no diabético) de similar edad y sexo. Observando, además, si la enfermedad periodontal de estos pacientes guarda relación con los niveles sistémicos de ciertos mediadores inflamatorios.

Por otro lado, teniendo en cuenta que los pacientes diabéticos presentan una elevación en suero de los niveles de glucosa, se estudió en ambos grupos los niveles de glucosa en saliva para comprobar su correlación con los niveles en sangre.

#### **2.2.2 OBJETIVOS CONCRETOS**

1. Analizar el estado dental de ambos grupos por medio del índice CAOD, comprobando si existen diferencias entre ellos.

## 2.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

2. Estudiar el estado periodontal, mediante diferentes parámetros periodontales, para comprobar si existen diferencias entre los pacientes con diabetes mellitus y sin ella.
3. Estudiar el hábito de higiene oral en ambos grupos.
4. Ver si los pacientes con diabetes mellitus presentan mayor patología en la mucosa oral que los pacientes no diabéticos.
5. Comprobar si los niveles de flujo salival difieren entre los pacientes con o sin patología diabética.
6. Verificar la sensación de xerostomía en ambos grupos.
7. Determinar si la sensación de xerostomía de los pacientes, guarda relación con el volumen de flujo salival de éstos.
8. Comprobar si el control metabólico de la enfermedad diabética puede influir en el agravamiento de las diferentes condiciones orales.
9. Determinar si los niveles de PCR están incrementados en los pacientes diabéticos, y si guardan relación con la existencia de enfermedad periodontal
10. Analizar la relación entre los diferentes parámetros periodontales y los niveles de IL-6 y Tnf- $\alpha$ , en el grupo diabético.
11. Verificar si existe relación entre los niveles de glucosa sérica y salival.

### **3. MATERIAL Y MÉTODO**



### **3. MATERIAL Y MÉTODO**

#### ***3.1. TIPO DE ESTUDIO PROPUESTO:***

Se ha realizado un estudio transversal, observacional, de casos y controles en colaboración entre la unidad de Estomatología y la sección de Endocrinología del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, en un periodo de tiempo comprendido entre Septiembre de 2012 y Enero de 2014. Se comparó un grupo de pacientes diabéticos tipo 2 con un grupo control de similar edad y sexo, valorando su estado de salud oral y sus niveles de glucemia. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, en Diciembre de 2010, código 09/093.

#### ***3.2 SELECCIÓN Y MUESTRA DE PACIENTES:***

##### **3.2.1 Tamaño muestral**

Para asegurarse una potencia del 80% para poder detectar una correlación del 0,4 con una prueba bilateral ( $c=2$ ) y un nivel de significación del 5% ( $\alpha=0,05$ ), se necesitaban incluir un mínimo de 44 sujetos ( $n=44$ ) de cada grupo ( $n$  total=88). Finalmente, la muestra final fue de 47 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y 46 controles.

##### **3.2.2 Población y muestra de estudio**

Para el grupo diabético se seleccionaron cuarenta y siete pacientes procedentes de la sección de Endocrinología del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia. La edad de la muestra diabética estaba comprendida entre los 46 y los 74 años, siendo la media de  $61,02 \pm 6,01$  años. De los 47 pacientes diabéticos, 19 eran varones (40,4%) y 28 (59,6%) mujeres.

El grupo control estaba formado por acompañantes de los pacientes diabéticos que acudían a la sección de Endocrinología y al servicio de Estomatología del Hospital Doctor Peset. Los 46 controles tenían una edad que variaba desde los 48 a los 69 años,

siendo la edad media de  $59,43 \pm 5,20$  años. De los 46 controles, 18 (39,1%) eran varones y 28 (6,9%) eran mujeres (Tablas 6 y 7).

**Tabla 6.** Distribución del sexo según diagnóstico

	Sexo	Grupo	N	%	Total
Sexo	Hombres	DM	19	40,4	37 (39,8%)
		SANOS	18	39,1	
	Mujeres	DM	28	59,6	56 (60,2%)
		SANOS	28	60,9	

DM: Diabetes mellitus.

**Tabla 7.** Distribución de la edad según diagnóstico

	Grupo	N	Media	DE	E. Típico	Mínimo	Máximo
Edad (años)	DM	47	61,02	6,013	0,877	46	74
	SANOS	46	59,43	5,201	0,767	48	69

DM: Diabetes mellitus; DE: Desviación estándar; E. Típico: Error típico.

#### 3.2.3 Criterios de inclusión:

Los pacientes de ambos grupos debían tener edades comprendidas entre los cuarenta y los ochenta años; y además debían aceptar voluntariamente su colaboración en este estudio, mediante la firma del consentimiento informado.

Los individuos con diabetes mellitus tipo 2 debían tener un buen o moderado control metabólico, lo que significa que tenían que tener unos niveles de HbA1c  $\leq 8\%$  y su tratamiento debía basarse en antidiabéticos orales. Los criterios diagnósticos para la DM tipo 2 fueron los establecidos por la American Diabetes Association (31).

El grupo control, debían de ser individuos sanos, sin diabetes ni intolerancia a la glucosa, pareados por edad y sexo con el grupo diabético.

#### 3.2.4 Criterios de exclusión:

-Fumadores

-Edéntulos

-En el caso de las mujeres no debían estar embarazadas.

-No debían padecer enfermedades cardíacas, hepáticas, tiroideas o renales no tratadas, o en situación de descompensación.

-Diabetes mellitus tipo 1, y aquellos tipo 2 que estuvieran utilizando insulina.

-Sujetos que no hayan firmado el consentimiento informado o no hayan seguido las recomendaciones previas al estudio en cuanto al ayuno y las prácticas en higiene oral.

-No debían de haber ingerido ni antibióticos ni AINES en el último mes previo a estudio.

-No haber recibido tratamiento periodontal en los últimos 6 meses.

### ***3.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO:***

De forma previa al desarrollo del estudio los pacientes fueron informados del procedimiento (Anexo 2), cumplimentaron y firmaron el correspondiente consentimiento informado (Anexo 3).

El día del estudio, los pacientes acudieron a la sección de Endocrinología en ayunas de al menos diez horas de duración y sin haber llevado a cabo prácticas de higiene oral durante las dos horas previas, por lo que el estudio se realizaba a primera hora de la mañana.

#### **3.3.1 Anamnesis**

A su llegada se les cumplimentó de manera exhaustiva la historia clínica (Anexo 4) recogiendo sus datos de filiación y registrando su historia médica donde se incluían la medicación que tomaban, las alergias que tenían y si padecían alguna enfermedad sistémica. En el caso de los diabéticos se les preguntó además, los años de duración de la diabetes, la medicación que tomaban al respecto y si sufrían algún tipo de complicación diabética. Además se registraron todos sus datos antropométricos y clínicos: Talla, peso, perímetro de cintura, perímetro de cadera, presión arterial sistólica y presión arterial diastólica.

#### 3.3.2 Recogida de las muestras salivales y sanguíneas.

Tras cumplimentar la historia clínica todos los pacientes fueron sometidos a la recogida de una muestra de sangre venosa (en estado basal) y a la realización de una sialometría total en reposo y estimulada masticando tabletas de parafina, tras haberse enjuagado la boca con agua destilada. Tras esto, se les administró una comida de prueba consistente en un preparado de Nestlé Resource® Energy (Anexo 5) y se analizaron las muestras de forma inmediata.

La recogida de saliva se efectuó mediante el método de drenaje, llevando a cabo la sialometría tanto de la saliva total en reposo, como de la saliva estimulada. La recogida de *saliva no estimulada o en reposo* se realizó mediante la técnica de drenaje, con el paciente sentado en posición relajada, con los codos apoyados en las rodillas (posición de cochero), evitando cualquier movimiento de las mejillas o de la mandíbula, apoyando la lengua en la superficie palatina de los incisivos superiores y dejando los labios entreabiertos. En esta posición el paciente doblaba la cabeza hacia delante y dejaba gotear la saliva pasivamente sin tratar de escupir ni masticar. La saliva se recogió durante 5 minutos (habiendo desechado los dos minutos anteriores al inicio de la prueba), vertiéndola en un embudo de cristal conectado a un tubo de ensayo milimetrado. Los resultados de las tasas de flujo salival se expresaron en ml/min, es decir, dividiendo el volumen de salival total recogido durante cinco minutos entre 5 (165).

En el caso de la *saliva total estimulada*, se procedió de igual forma, aunque, en este caso, para estimular la secreción de las glándulas salivales se le administró al paciente un comprimido de parafina (Paraffin Pellets de Ivoclar Vivadent, Liechtenstein), durante los 5 minutos de duración de la prueba. Para llevar a cabo este proceso nos ayudamos de embudos de cristal, tubos de ensayo milimetrados, parafina y de un cronómetro.

Las muestras sanguíneas fueron recogidas realizando una punción en la vena de la plexura del codo mediante la utilización de jeringas, agujas de punción intravenosa, tubos para almacenar las muestras sanguíneas, ligaduras, alcohol 70º-96º, algodones y povidona yodada.

### 3.3.3 Procesado de las muestras salivares y sanguíneas.

Una vez recogidas, las muestras fueron centrifugadas a 4000 rpm, a 4°C durante 10 minutos y seguidamente analizadas con el método de la glucosa oxidasa en el laboratorio de Endocrinología de la Fundación de Investigación del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, para determinar la concentración de glucosa de cada una de las ellas.

Se mezclaron 1000 µl de reactivo con 10 µl de saliva/suero, esperando 20 minutos a temperatura ambiente a que se produjera la reacción enzimática colorimétrica. Cada una de las muestras fue analizada por triplicado, y hallada la media aritmética, para evitar errores en las mediciones.

Esta reacción se producía debido a que la glucosa oxidasa (GOD) cataliza la oxidación de glucosa a ácido glucónico. El peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) producido se detecta mediante un aceptor cromogénico de oxígeno, fenol, 4-aminofenazona (4-AF), en presencia de la peroxidasa (POD).

Una vez se producía el cambio de color, se colocaron las muestras en el espectrofotómetro para medir su absorbancia, debido a que la intensidad del colorante es directamente proporcional a la concentración de glucosa medida fotométricamente. Tras esto se calculó la equivalencia entre la absorbancia obtenida y la concentración de glucosa, midiendo la concentración en mg/dl.

Todas las muestras fueron congeladas a -20°C la primera semana y posteriormente a -80°C en la Fundación de Investigación de Endocrinología del Hospital Dr. Peset. Para el procesado utilizamos una centrífuga Jouan Br4i (Saint-Herblain, Loire-Atlantique, Francia), pipetas, tubos de ensayo, kits de diagnóstico de la glucosa de los laboratorios Spinreact (Sant Esteve de Bas, Gerona, España) y un espectrofotómetro U-2800 (Hitachi, Tokyo, Japan) para determinar la absorbancia de cada muestra ( figuras 3 y 4).



**Figuras 3 y 4.** Centrífuga Jouan Br4i y espectrofotómetro U-2800.

El análisis de las citoquinas proinflamatorias en suero fue llevado a cabo por los investigadores del laboratorio de Endocrinología del Hospital Dr. Peset gracias a la tecnología X-MAP de Luminex. Además, se determinó por inmunonefelometría el valor de la PCR ultrasensible con el nefelómetro BNA II (Dade Behring Inc., Newark, USA).

Tras analizar las muestras de suero y saliva, mientras esperábamos a que se completaran los 120 minutos desde la ingesta de la comida de prueba para poder llevar a cabo la recogida, nuevamente, de muestras de saliva y suero pero en esta ocasión a nivel postpandrial, se realizó a cada paciente un cuestionario sobre la sensación de boca seca que presentaban y sobre sus hábitos de higiene oral.

#### **3.3.4 Cuestionario sobre la sensación de xerostomía**

Se realizó un cuestionario con 10 preguntas (214), siete de ellas adaptadas según el criterio de Fox de 1987 (215), marcadas con asterisco, donde los pacientes debían contestar de forma positiva o negativa a diferentes preguntas (Tabla 8).

**Tabla 8.** Cuestionario sobre xerostomía de Dodds 1997(214).

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1- ¿Sientes tu boca seca cuando comes? *</li><li>2- ¿Tienes dificultad para ingerir alimentos?*</li><li>3- ¿Necesitas beber para poder comer?*</li><li>4- ¿Sientes que la cantidad de saliva de tu boca es demasiado reducida la mayoría del tiempo?*</li><li>5-¿Sientes sequedad en tu boca por la noche o cuando te levantas? *</li><li>6-¿Sientes sequedad en tu boca a otras horas del día? *</li></ol> |
|---|

- 7- ¿Tomas chicles o caramelos para mejorar tu sensación de sequedad bucal?\*
- 8- ¿Te levantas durante la noche a beber agua?
- 9- ¿Tienes problemas para saborear los alimentos?
- 10- ¿Tienes sensación de quemazón en tu lengua?

Además basándonos en los criterios de Fox, si un paciente respondía de forma positiva a 1 o más de las preguntas nº 1, 2, 3 o 4, se catalogaba al paciente como paciente con xerostomía (Resumen de Fox) (121,215).

### **3.3.5 Valoración de la higiene oral.**

Se preguntó a cada uno de los pacientes sobre sus hábitos de higiene oral, indicando con un 1 la higiene oral nula o escasa (cepillado esporádico o nulo), 2 la higiene moderada (al menos una vez al día) y 3 la buena higiene oral (más de un cepillado al día).

### **3.3.6 Exploración oral**

Una vez se completaron las dos horas de la ingesta de la comida de prueba, se volvieron a recoger muestras de sangre y de saliva y se analizaron, como se ha comentado de forma previa. Posteriormente a esto, se llevo a cabo una exhaustiva exploración de la cavidad oral analizando el estado de las mucosas orales, el estado dental mediante el índice CAOD y el estado periodontal por medio de: el índice de placa, el índice de cálculo, el índice de hemorragia, la profundidad de las bolsas y la pérdida de inserción.

#### **3.3.6.1 Índice CAOD**

El CAOD es un índice irreversible, aplicado sólo a dientes permanentes, que se corresponde la C a dientes cariados, la A a dientes ausentes por causa de la caries y la O a los que han sido previamente obturados por caries. Se determina sumando los dientes cariados (C), ausentes (A) por caries y obturados (O) y dividiendo por el número de individuos estudiados, que en el caso de un solo individuo se reduce a  $CAOD = C+A+O$ . (216,217).

#### **3.3.6.2 Exploración parámetros periodontales**

##### 3.3.6.2.1 Índice de placa

Se estudió la presencia de placa bacteriana según el criterio de Silness y Løe (218). Se valoró la presencia de placa en 4 puntos (mesial, bucal, distal y lingual) de todos los dientes presentes en boca y se catalogó: 0, ausencia de placa; 1, placa no visible, pero que puede extraerse del tercio gingival del diente con ayuda de una sonda; 2, acumulación moderada de placa en el área gingival que es apreciada a simple vista, y 3, placa abundante en esta misma zona e incluso cubriendo el diente adyacente. Tras ello se calculó la media aritmética de todos los valores recogidos en cada uno de los dientes.

##### 3.3.6.2.2 Índice de cálculo

Se valoró con la ayuda de un espejo y la sonda periodontal la presencia o no de cálculo en las superficies vestibulares y linguales de todos los dientes presentes en boca. Indicando con un 0 la ausencia de cálculo, con 1 la presencia de cálculo supragingival hasta un tercio de la corona, con 2 la presencia de cálculo supragingival de más de 1/3 pero menos de 2/3 de la corona y/o depósitos aislados de cálculo subgingival; y con 3 la presencia de cálculo supragingival en más de dos tercios de la corona y/o hay una banda continua de cálculo subgingival (219).

##### 3.3.6.2.2 Índice de hemorragia [Índice gingival simplificado (Lindhe, 1983) o gingival bleeding index (GBI; Ainamo, 1975)].

Se valoró la presencia de hemorragia, tras el sondaje de 4 puntos de cada uno de los dientes presentes en boca. Tras ello se sumó el número de puntos donde la hemorragia era positiva al sondaje dividiéndolo por el número de puntos explorados y multiplicándolo por 100, para obtener el porcentaje (%) de puntos con sangrado de cada uno de los pacientes (220).

##### 3.3.6.2.3 Profundidad de bolsas

Se realizó introduciendo la sonda periodontal de la OMS en tres puntos por la cara vestibular (mesiobucal, mediobucal y distobucal) y, de forma similar, en 3 por lingual/palatino. El sondaje para evaluar la profundidad de la bolsa se refiere a la

distancia existente desde la encía marginal al extremo en profundidad de la bolsa periodontal clínica. Tras ello se calculó la media aritmética sumando todos los valores obtenidos de los dientes explorados dividiéndolo por el número total de superficies dentales exploradas, expresando el resultado en milímetros (mm) (217).

#### 3.3.6.2.4 Pérdida de inserción

La pérdida de inserción se calculó midiendo la distancia entre la unión amelocementaria y el fondo de la bolsa o surco periodontal. Tras ello se calculó la media aritmética sumando los resultados obtenidos de cada uno de los dientes y dividiéndolo por las superficies exploradas, expresando el resultado final en mm (217).

#### **3.3.6.3 Estado de las mucosas orales**

Se examinó la cavidad oral minuciosamente para comprobar la presencia de alteraciones en la mucosa oral, indicando en caso positivo el tipo de lesión y la localización en el área de la mucosa oral correspondiente.

## 3.4 MUESTRA Y METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

### 3.4.1 Muestra y metodología estadística

#### 3.4.1.1 Análisis de la muestra completa

Se realizó el análisis descriptivo en todos los pacientes del estudio (n=97). Este análisis descriptivo contenía los parámetros estadísticos más relevantes para todas las variables de análisis:

- Media, desviación estándar y error típico para las continuas.
- Frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) para las categóricas.

También se realizó el análisis inferencial de la muestra total para englobar todos los contrastes estadísticos necesarios para concluir sobre las hipótesis de la investigación.

En primer lugar, se estudió la homogeneidad de los dos grupos de individuos respecto al perfil demográfico.

En segundo lugar, se estudió la asociación univariante entre cada uno de los factores independientes y la presencia de diabetes. Para los análisis de homogeneidad y el estudio univariante, se aplicaron las siguientes pruebas estadísticas:

- **Test t de muestras independientes o la prueba no paramétrica de Mann-Whitney**, para evaluar la igualdad de medias de los diferentes parámetros en los dos grupos definidos por el diagnóstico. La mayoría de los parámetros no seguían estrictamente una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov), por lo que se aplicó en cada uno de ellos la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, exceptuando el índice CAOD que al seguir una distribución normal se aplicó el t-test. Aún con todo, debido a que el tamaño de la muestra (n=97) permitía una aproximación paramétrica fiable se aplicaron de forma paralela la prueba paramétrica de t-test, para cada uno de los diferentes parámetros, para corroborar resultados.
- **Test Chi<sup>2</sup> de homogeneidad**, para evaluar la asociación o dependencia entre variables de tipo categórico (diagnóstico frente a otros). En tablas 2x2, se

atendió al estadístico exacto de Fisher siempre que hubiera más de una celda con frecuencia esperada inferior a 5 casos.

**3.4.1.2. Análisis de la relación entre los niveles de flujo salival y la sensación de xerostomía.**

Se estudió la asociación entre cada uno de las preguntas relativas a la sensación de boca seca, respecto a los niveles de flujo salival tanto de la muestra total como de los dos grupos en función del diagnóstico, utilizando la prueba de **Mann-Whitney**, debido a que los parámetros cuantitativos no seguían una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov). Aún con todo, debido a que el tamaño de la muestra (n=97) permitía una aproximación paramétrica fiable se aplicaron de forma paralela una prueba paramétrica de t-test para corroborar resultados.

**3.4.1.3. Análisis de las correlaciones entre los diferentes parámetros orales.**

Debido a que los parámetros a relacionar no seguían una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov), se empleó el coeficiente de correlación de Spearman para analizar la correlación entre los diferentes parámetros orales, tanto de la muestra total como dividiendo los grupos según el diagnóstico. Además, debido a que el tamaño muestral (n=97) permitía una aproximación paramétrica fiable, se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson para corroborar resultados.

**3.4.1.4. Análisis de la muestra según el control metabólico**

Se realizó el análisis descriptivo en todos los pacientes del estudio (n=97). Este análisis descriptivo contenía los parámetros estadísticos más relevantes para todas las variables de análisis:

- Media, desviación estándar y error típico para las continuas.
- Frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) para las categóricas.

También se realizó el análisis inferencial de la muestra total para englobar todos los contrastes estadísticos necesarios para concluir sobre las hipótesis de la investigación.

En primer lugar, se estudió la homogeneidad de los tres grupos de individuos respecto al perfil demográfico.

En segundo lugar, se estudió la asociación univariante entre cada uno de los factores independientes y el control metabólico. Para los análisis de homogeneidad y el estudio univariante, se aplicaron las siguientes pruebas estadísticas:

- **Test de ANOVA o la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis**, para evaluar la igualdad de medias de los diferentes parámetros en los tres grupos definidos por el control metabólico. La mayoría de los parámetros no seguían estrictamente una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov), por lo que se aplicó en cada uno de ellos la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, exceptuando el índice CAOD y la profundidad de las bolsas que al seguir una distribución normal se aplicó ANOVA. Tras esto se compararon las diferencias de cada grupo respecto a los otros dos, en el caso de los parámetros que no seguían una distribución normal con la prueba de **Mann-Whitney**, y en el caso donde sí seguían una distribución normal con la prueba de comparaciones múltiples de **Tukey**. Aún con todo, debido a que el tamaño de la muestra (n=97) permitía una aproximación paramétrica fiable se aplicó de forma paralela la prueba paramétrica de ANOVA, para cada uno de los diferentes parámetros, para corroborar resultados.
- **Test  $\chi^2$  de homogeneidad**, para evaluar la asociación o dependencia entre variables de tipo categórico (control metabólico frente a otros).

#### ***3.4.1.5. Análisis de los niveles de PCR***

En primer lugar se observó la normalidad de los niveles de PCR y de los diferentes parámetros periodontales (test de Kolmogorov-Smirnov). Debido al hecho de que los parámetros no seguían una distribución normal se utilizó la prueba de **Mann-Whitney** para estudiar las diferencias entre los grupos, según el diagnóstico, respecto a los niveles de PCR. Por último, se observó la correlación entre los niveles de PCR y los diferentes parámetros periodontales gracias al **coeficiente de correlación de Spearman**. Aún con todo, debido a que el tamaño muestral (n=97) permitía una aproximación paramétrica fiable, se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson para corroborar resultados.

#### **3.4.1.6. Análisis de los niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$**

En primer lugar se comprobó la normalidad de los parámetros IL-6 y TNF- $\alpha$  (test de Kolmogorov-Smirnov). Debido a que dichos parámetros, al igual que los parámetros periodontales no seguían una distribución normal, se utilizó el **coeficiente de correlación de Spearman** para corroborar su relación con los diferentes parámetros periodontales. Además, se utilizó la prueba de Mann-Whitney para estudiar las diferencias entre los grupos, con y sin patología periodontal, respecto a los niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$ .

#### **3.4.1.7. Análisis de la glucosa en suero y saliva.**

Debido a que los parámetros a analizar no seguían una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov), se utilizó la prueba de **Mann-Whitney** para estudiar las diferencias entre los grupos según el diagnóstico. Para analizar la correlación entre los niveles de glucosa salival y sérica, tanto de la muestra total como dividiendo los grupos según el diagnóstico, se utilizó el **coeficiente de correlación de Spearman**. Además, debido a que el tamaño muestral (n=97) permitía una aproximación paramétrica fiable, se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson para corroborar resultados. Por último, con el objetivo de predecir la glucosa en suero a partir de la saliva se estimó un **modelo de regresión lineal simple**.



## **4. RESULTADOS**



## 4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO E INFERENCIAL DE LA MUESTRA TOTAL

### 4.1.1. Homogeneidad de los grupos

El primer análisis consistió en comprobar que ambas muestras (controles y pacientes) eran homogéneas en lo que respecta a las variables de perfil demográfico.

Se constató la homogeneidad de los dos grupos de individuos, alcanzándose distribuciones semejantes en aspectos como el sexo o la edad.

### 4.1.2 Análisis descriptivo de los parámetros antropométricos.

Los datos antropométricos de la población estudiada se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Datos antropométricos de la muestra total según diagnóstico y sexo.

		DIABÉTICOS			SANOS		
		TOTAL	Mujeres	Hombres	TOTAL	Mujeres	Hombres
Talla (m)	Media	1,62	1,55	1,73	1,63	1,59	1,68
	DE	0,11	0,05	0,08	0,07	0,05	0,06
	ET	0,02	0,01	0,02	0,10	0,01	0,01
Peso (kg)	Media	81,95	77,48	88,53	72,13	66,59	80,73
	D.E	15,34	13,61	15,72	12,17	10,35	9,64
	E.T	2,24	2,57	3,61	1,79	1,96	2,27
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Media	31,18	32,33	29,47	27,18	26,34	28,48
	DE	4,70	4,95	3,79	3,80	4,06	3,02
	ET	0,68	0,94	0,87	0,56	0,77	0,71
Cintura (cm)	Media	105,81	105,43	106,37	91,87	85,32	102,06
	DE	10,71	10,23	11,65	12,70	10,38	8,69
	ET	1,56	1,93	2,67	1,87	1,96	2,05
Cadera (cm)	Media	109,64	111,29	107,21	104,76	104,57	105,06
	DE	9,45	10,23	7,80	7,38	8,61	5,10
	ET	1,38	1,93	1,79	1,09	1,63	1,20
ICC	Media	0,97	0,95	0,99	0,88	0,81	0,97
	DE	0,06	0,05	0,06	0,10	0,06	0,07
	ET	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02
PAS (mmHg)	Media	143,91	145,11	142,16	131,78	127	139,22
	DE	22,46	22,20	23,33	19,56	14,47	24,16
	ET	3,28	4,19	5,35	2,88	2,73	5,70
PAD (mmHg)	Media	84,36	81,54	88,53	76,72	75,25	79
	DE	16,94	9,72	23,68	8,75	6,68	11,07
	ET	2,47	1,84	5,43	1,29	1,26	2,61

IMC: Índice de masa corporal; ICC: Índice cintura cadera; PAS: Presión arterial sistólica; Presión arterial diastólica; DE: Desviación estándar; ET: Error típico.

### 4.1.3. Relación entre diagnóstico y variables dentales, periodontales y salivales.

En primer lugar, se realizó una aproximación univariante para identificar aquellos indicadores dentales, periodontales y salivales que, por separado, difirieron en los grupos sanos/enfermos, utilizando el test t o la prueba Mann-Whitney (MW) según si los parámetros seguían o no una distribución normal.

**Tabla 10.** Resultados test de igualdad de medias de parámetros dentales, periodontales y salivales según diagnóstico.

	Estadístico de contraste	p-valor
CAOD	-3,298 (t)	0,001***( test t)
C	-1,488 (Z)	0,137 (MW)
A	-2,524 (Z)	0,012* (MW)
O	-0,537(Z)	0,592 (MW)
Índice de placa	-1,833 (Z)	0,067 (MW)
Índice de cálculo	-0,477 (Z)	0,634 (MW)
Índice de hemorragia	-1,614 (Z)	0,107 (MW)
Profundidad de bolsas	-2,509(Z)	0,014*(MW)
Pérdida de inserción	-2,202 (Z)	0,028* (MW)
STRb	-2,349 (Z)	0,019* (MW)
STEb	-1,530 (Z)	0,126 (MW)
STR120	-1,170 (Z)	0,242 (MW)
STE120	-1,787 (Z)	0,074 (MW)

STRb: Saliva total en reposo basal; STEb: Saliva total estimulada basal; STR120: Saliva total en reposo postprandial; STE120: Saliva total estimulada postprandial; MW: Mann-Whitney.\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

#### 4.1.3.1 PATOLOGÍA DENTAL. INDICE DE CARIES: CAOD, C, A y O

##### 4.1.3.1.1 Índice CAOD

La media del índice CAOD en el grupo diabético **fue significativamente más elevada que en el grupo control ( $p=0,001$ , test t)**, siendo de  $16,21 \pm 5,96$  en el grupo con DM y  $15 \pm 5,91$  en el grupo control.

##### 4.1.3.1.2 Índice C

En cuanto a la presencia de caries observamos que la media del grupo diabético fue de  $2,13 \pm 2,46$ . En el grupo control la media fue de  $1,41 \pm 1,76$ . No observando diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( $p=0,137$ ; Mann-Whitney).

#### 4.1.3.1.3 Índice A

Si valoramos solamente los dientes que faltaban, observamos que el número de ausencias (A) **se presentó significativamente más elevado en el grupo de pacientes con diabetes mellitus ( $p=0,012$ , Mann-Whitney)**, con una media de  $8,62 \pm 5,65$ , frente a una media de  $6,00 \pm 3,46$  en el grupo control.

#### 4.1.3.1.4 Índice O

La media de dientes obturados en el grupo diabético fue de  $5,47 \pm 4,43$  y de  $4,74 \pm 3,60$  en el grupo control no observándose diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0,592$  Mann-Whitney).

**Tabla 11.** Resumen del estado dental de los pacientes según la existencia o no de patología diabética.

	Grupo	N	Media	DE	Error típico	Estadístico de contraste	p-valor
CAOD	TOTAL	93	14,20	6,25	0,65		
	DM	47	16,21	5,963	0,870	-3,298 (t)	0,001*** (test t)
	SANOS	46	12,15	5,910	0,871		
C	TOTAL	93	1,77	2,16	0,22		
	DM	47	2,13	2,464	0,359	-1,488 (Z)	0,137 (MW)
	SANOS	46	1,41	1,758	0,259		
A	TOTAL	93	7,32	4,85	0,50		
	DM	47	8,62	5,647	0,824	-2,524 (Z)	0,012* (MW)
	SANOS	46	6,00	3,464	0,511		
O	TOTAL	93	5,11	4,03	0,42		
	DM	47	5,47	4,427	0,646	-0,537(Z)	0,592 (MW)
	SANOS	46	4,74	3,599	0,531		

DM: Diabetes mellitus; DE: Desviación estándar; MW: Mann-Whitney. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

### 4.1.3.2 PATOLOGÍA PERIODONTAL

#### 4.1.3.2.1 Índice de placa

Las diferencias entre los grupos para el índice de placa no fueron significativas ( $p=0,067$ ; Mann-Whitney). Mientras que el grupo de pacientes con DM presentó un índice de placa de  $0,61 \pm 0,48$ , la media para el grupo que no padecía DM fue de  $0,43 \pm 0,37$ .

### 4.1.3.2.2 Índice de cálculo

La medida del índice de cálculo en el grupo diabético fue de  $0,36\pm 0,47$  y en el grupo control fue de  $0,28\pm 0,33$ , no detectándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( $p=0,634$ ; Mann-Whitney).

### 4.1.3.2.3 Índice hemorragia

Las diferencias entre los grupos para el índice de hemorragia no fueron significativas ( $p=0,107$ ; Mann-Whitney). Mientras que el grupo de pacientes con DM presentó un índice de hemorragia de  $27,23\pm 18,66\%$ , el porcentaje para el grupo que no padecía DM fue de  $21,42\pm 16,92\%$ .

### 4.1.3.2.4 Profundidad de las bolsas

La profundidad media de las bolsas del grupo diabético fue de  $2,53\pm 0,96\text{mm}$  y de  $2,11\pm 0,59\text{mm}$  en el grupo control. Se empleó la prueba de Mann-Whitney con la que se obtuvo una **Z de -2,509 y un valor de p de 0,014; indicando que existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, siendo mayor la profundidad de las bolsas en el grupo diabético.**

### 4.1.3.2.5 Pérdida inserción

**La pérdida media de inserción de los 47 pacientes diabéticos fue significativamente mayor que en el grupo control ( $p=0,028$ , Mann-Whitney), con una media de  $3,13\pm 1,48\text{mm}$ . El grupo control obtuvo una media de  $2,37\pm 0,71\text{mm}$ .**

**Tabla 12.** Resumen del estado periodontal de los pacientes según la existencia o no de patología diabética.

	Grupo	N	Media	DE	Error típico	Estadístico de contraste (Z)	p-valor (MW)
Índice de placa	TOTAL	93	0,52	0,43	0,45		
	DM	47	0,61	0,48	0,07	-1,833	0,067
	SANOS	46	0,43	0,37	0,05		
Índice de cálculo	TOTAL	93	0,32	0,41	0,42		
	DM	47	0,36	0,47	0,07	-0,477	0,634
	SANOS	46	0,28	0,33	0,49		
Índice de hemorragia (%)	TOTAL	93	24,36	17,96	1,86		
	DM	47	27,23	18,66	2,72	-1,614	0,107
	SANOS	46	21,42	16,92	2,49		
Profundidad de bolsas (mm)	TOTAL	93	2,32	0,82	0,09		
	DM	47	2,53	0,96	0,14	-2,509	0,014*
	SANOS	46	2,11	0,59	0,09		
Pérdida de inserción (mm)	TOTAL	93	2,75	1,22	1,23		
	DM	47	3,13	1,48	0,22	-2,202	0,028*
	SANOS	46	2,37	0,71	0,10		

DM: Diabetes mellitus; DE: Desviación estándar; MW: Mann-Whitney. \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001.

#### 4.1.3.3 EXPLORACIÓN DEL FLUJO SALIVAL

La media de STRb (saliva total en reposo basal) fue significativamente inferior en el grupo diabético ( $p=0,019$ ; Mann-Whitney), con una media de  $0,18 \pm 0,16$ ... n en el grupo diabético, frente a una media de  $0,24 \pm 0,17$  n en el grupo control. En cuanto a las media de STEb (saliva total estimulada basal), STR120 (saliva total en reposo postpandrial) y STE120 (saliva total estimulada postpandrial), no se observaron diferencias entre los dos grupos ( $p<0,05$ ; Mann-Whitney). La media de STEb fue de  $0,88 \pm 0,63$  ml/min en el grupo diabético y de  $1,04 \pm 0,64$  ml/min en el grupo control. La de STR120 de  $0,26 \pm 0,22$  ml/min y  $0,29 \pm 0,18$  ml/min respectivamente. Y en el caso de la STE120, el grupo diabético presentó una media de  $0,89 \pm 0,64$  ml/min y el grupo control de  $1,09 \pm 0,64$  ml/min.

**Tabla 13.** Niveles de flujo salival según la existencia o no de patología diabética.

	Grupo	N	Media	DE	Error típico	Estad. de contraste(Z)	p-valor (MW)
STRb (ml/min)	TOTAL	93	0,21	0,17	0,02	-2,349	0,019*
	DM	47	0,18	0,16	0,024		
	SANOS	46	0,24	0,17	0,03		
STEb (ml/min)	TOTAL	93	0,96	0,64	0,07	-1,530	0,126
	DM	47	0,88	0,63	0,09		
	SANOS	46	1,04	0,64	0,09		
STR120 (ml/min)	TOTAL	93	0,27	0,20	0,02	-1,170	0,242
	DM	47	0,26	0,22	0,03		
	SANOS	46	0,29	0,18	0,03		
STE120 (ml/min)	TOTAL	93	0,99	0,65	0,07	-1,787	0,074
	DM	47	0,89	0,64	0,09		
	SANOS	46	1,09	0,64	0,09		

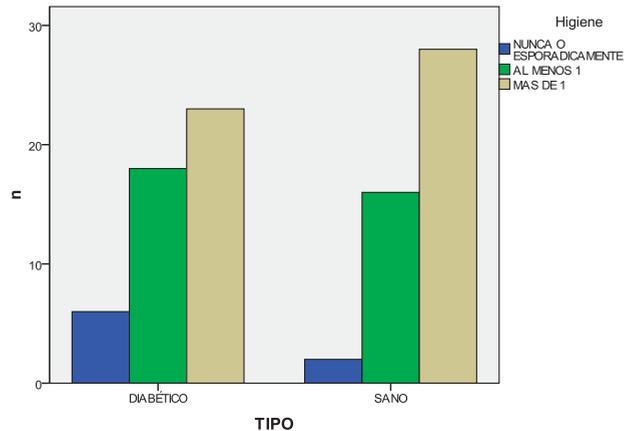
DM: Diabetes mellitus; DE: Desviación estándar; STRb: Saliva total en reposo basal; STEb: Saliva total estimulada basal; STR120: Saliva total en reposo postprandial; STE120: Saliva total estimulada postprandial; MW: Mann-Whitney. \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001.

#### 4.1.4. Relación entre diagnóstico y el índice de higiene, la presencia de alteraciones de la mucosa oral y la sensación de xerostomía.

En segundo lugar, se realizaron tablas de contingencia para evaluar las diferencias entre el grupo diabético y control, en cuanto a las variables **índice de higiene, presencia de alteraciones en la mucosa oral y la sensación de xerostomía.**

##### 4.1.4.1 HIGIENE ORAL

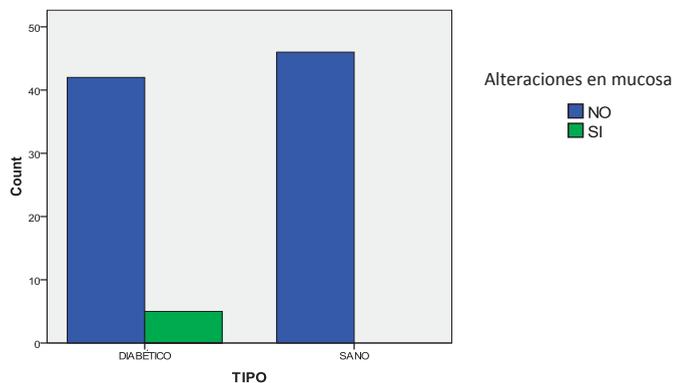
La higiene oral se catalogó como nula (cepillado escaso o nulo), moderada (todos los días al menos una vez) y buena (más de un cepillado diario). En el grupo diabético, 6 (12,8%) presentaban una higiene oral nula, 18 (38,3%) presentaban una higiene moderada y 23 (48,9%) presentaban buena higiene. De los 46 individuos del grupo control, 2 (4,3%) presentaban mala higiene, 16 (34,8%) presentaban higiene moderada y 28 (60,9%) buena higiene. Utilizamos el  $\chi^2$  de Pearson para estudiar si los hábitos de de higiene oral eran diferentes entre en los dos grupos, concluyendo que no existían diferencias significativas entre los dos grupos ( $p=0,273$ ).



**Figura 5.** Distribución de la población del grupo sano y diabético, según los hábitos de higiene oral.

#### 4.1.4.2 PATOLOGÍA MUCOSA ORAL

De los 47 pacientes diabéticos, 42 (89,4%) no presentaron ningún tipo de alteración a nivel de la mucosa, y 5 (10,5%) sí que presentaron alteraciones, tales como mucosa mordisqueada (3), lengua geográfica (1) y lengua fisurada (1). En el caso del grupo control, ninguno de ellos presentó ningún tipo de lesión. Cuando se empleó el test de Fisher se obtuvo una  $p$  de 0,030, por lo que se observó que el grupo diabético presentaba un aumento en la incidencia de patología mucosa respecto al grupo control. Sin embargo, si sólo tenemos en cuenta las alteraciones en mucosa que podrían ser representativas o como complicación propia de su enfermedad, en los pacientes diabéticos, no observamos en esta caso diferencias entre los grupos ( $p=0,495$ ).



**Figura 6.** Distribución de la población del grupo sano y diabético, según la presencia de patología en la mucosa.

## 4.RESULTADOS

### 4.1.4.3 XEROSTOMIA

Se realizaron 10 preguntas (x1-x10) a los pacientes para estudiar la sensación de xerostomía en ambos grupos. Respecto a las respuestas a las preguntas 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 y el resumen de Fox; no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p < 0,05$ ), siendo estos datos mostrados en la tabla 14. Sin embargo, sí se observaron diferencias significativas **entre los dos grupos respecto a la respuesta de la pregunta 5 ( $p=0,013$ ) y a la pregunta 10 ( $p=0,030$ )**. Dentro del grupo diabético 19 (40,4%), respondieron de forma negativa y 28 (59,6%) de forma positiva a la pregunta 5; en el grupo control 31 (67,4%) respondieron de forma negativa y 15 (32,6%) positivamente. Respecto a la pregunta número 10, 39 (83%) de los DM respondieron negativamente, mientras 8 (17%) lo hicieron de forma positiva; en el grupo control los porcentajes fueron de 97,8% y 2,2%, respectivamente.

**Tabla 14.** Resumen de las respuestas a las preguntas de xerostomía en función de la existencia o no de patología diabética.

	TOTAL		DIABÉTICOS		CONTROLES		p-valor (Fisher)
	NO	SI	NO	SI	NO	SI	
<b>X1</b>	86 (92,5%)	7 (7,5%)	41 (87,2%)	6 (12,8%)	45 (97,8%)	1 (2,2%)	0,111
<b>X2</b>	89 (95,7%)	4 (4,3%)	46 (97,9%)	1 (2,1%)	43 (93,5%)	3 (6,5%)	0,361
<b>X3</b>	89 (95,7%)	4 (4,3%)	44 (93,6%)	3 (6,4%)	45 (97,8%)	1 (2,2%)	0,617
<b>X4</b>	77 (82,8%)	16(17,2%)	36 (76,6%)	11 (23,4%)	41 (89,1%)	5 (10,9%)	0,169
<b>X5</b>	50 (53,8%)	43(46,2%)	19 (40,4%)	28 (59,6%)	31 (67,4%)	15 32,6%)	0,013*
<b>X6</b>	82 (88,2%)	11(11,8%)	40 (85,1%)	7 (14,9%)	42 (91,3%)	4 (8,7%)	0,523
<b>X7</b>	86 (92,5%)	7 (7,5%)	43 (91,5%)	4 (8,5%)	43 (93,5%)	3 (6,5%)	1,00
<b>X8</b>	72 (77,4%)	21(22,6%)	33 (70,2%)	14 (29,8%)	39 (84,8%)	7 (15,2%)	0,136
<b>X9</b>	92 (98,9%)	1 (1,1%)	47 (100%)	0 (0%)	45 (97,8%)	1 (2,2%)	0,495
<b>X10</b>	84 (90,3%)	9 (9,7%)	39 (83%)	8 (17%)	45 (97,8%)	1 (2,2%)	0,030*
<b>Resum. Fox</b>	74 (79,6%)	19(20,4%)	34 (72,3%)	13 (27,7%)	40 (87%)	6 (13%)	0,122

Resum. Fox: Resumen de Fox. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

#### 4.1.4.3.1 Relación entre la sensación de xerostomía y los niveles de flujo salival

Se valoró la relación entre los niveles de tasas de flujo salivar y la sensación de xerostomía de cada paciente, analizando pregunta a pregunta, y según el resumen de

Fox donde se catalogó a los pacientes en función de si tenían o no xerostomía (Tabla 15).

Se comprobó que tanto en la muestra total como por separado en el grupo diabético y en el control, los pacientes presentaban diferencias significativas entre los grupos, con y sin xerostomía “Resumen de Fox”, respecto a los niveles de STRb, con la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Estas mismas diferencias también se produjeron respecto a los niveles de STEb en la muestra total y en el grupo control. Además, se observó que existían diferencias entre los grupos en función de la respuesta a determinadas preguntas, de forma aislada, respecto a la STRb y STEb como se ve reflejado en la tabla 16.

**Tabla 15.** Resumen de los niveles de STRb y STEb en función de las preguntas sobre xerostomía.

		TOTAL					DIABÉTICOS					SANOS				
		STRb			STEb		STRb			STEb		STRb			STEb	
		N	Media	DE	Media	D.E	N	Media	DE	Media	DE	N	Media	DE	Media	DE
X1	NO	86	0,22	0,17	0,99	0,64	41	0,20	0,17	0,94	0,64	45	0,24	0,17	1,04	0,65
	SI	7	0,07	0,04	0,51	0,39	6	0,06	0,05	0,43	0,36	1	0,10		1,00	
X2	NO	89	0,21	0,17	0,97	0,65	46	0,18	0,16	0,88	0,64	43	0,25	0,17	1,07	0,64
	SI	4	0,11	0,07	0,59	0,36	1	0,02		0,76		3	0,13	0,04	0,53	0,42
X3	NO	89	0,21	0,17	0,98	0,64	44	0,19	0,16	0,90	0,65	45	0,24	0,17	1,06	0,64
	SI	4	0,09	0,08	0,47	0,23	3	0,06	0,07	0,56	0,18	1	0,18		,20	
X4	NO	77	0,24	0,17	1,02	0,66	36	0,21	0,17	0,93	0,69	41	0,26	0,17	1,10	0,64
	SI	16	0,08	0,05	0,63	0,36	11	0,07	0,06	0,69	0,38	5	0,10	0,02	0,50	0,31
X5	NO	50	0,26	0,19	1,12	0,68	19	0,25	0,18	1,12	0,75	31	0,27	0,19	1,12	0,65
	SI	43	0,15	0,12	0,77	0,53	28	0,14	0,13	0,71	0,49	15	0,18	0,10	0,88	0,61
X6	NO	82	0,22	0,17	0,99	0,65	40	0,20	0,16	0,91	0,65	42	0,25	0,17	1,07	0,65
	SI	11	0,11	0,07	0,71	0,48	7	0,08	0,12	0,70	0,51	4	0,17	0,09	0,73	0,51
X7	NO	86	0,21	0,17	0,97	0,65	43	0,18	0,16	0,88	0,65	43	0,24	0,17	1,05	0,65
	SI	7	0,18	0,17	0,85	0,52	4	0,14	0,17	0,83	0,54	3	0,25	0,19	0,87	0,61
X8	NO	72	0,23	0,18	0,98	0,65	33	0,20	0,17	0,93	0,67	39	0,26	0,18	1,01	0,63
	SI	21	0,14	0,12	0,89	0,63	14	0,14	0,14	0,74	0,54	7	0,15	0,08	1,17	0,73
X9	NO	92	0,21	0,17	0,96	0,64	47	0,18	0,16	0,88	0,63	45	0,24	0,17	1,05	0,64
	SI	1	0,18		0,42		0					1	0,18		0,42	
X10	NO	84	0,21	0,17	0,97	0,64	39	0,18	0,16	0,89	0,63	45	0,24	0,17	1,04	0,65
	SI	9	0,16	0,17	0,85	0,65	8	0,17	0,18	0,83	0,70	1	0,10		1,00	
Fox	NO	74	0,24	0,17	1,06	0,66	34	0,22	0,17	0,97	0,68	40	0,26	0,17	1,13	0,63
	SI	19	0,08	0,05	0,56	0,36	13	0,07	0,06	0,62	0,39	6	0,11	0,04	0,45	0,30

#### 4.RESULTADOS

**Tabla 16.** Resumen de las diferencias significativas de STRb y STEb según la presencia de xerostomía en la muestra total, en el grupo control y en el diabético.

	TOTAL (p-valor)		DIABÉTICOS (p-valor)		SANOS ( p-valor)	
	STRb	STEb	STRb	STEb	STRb	STEb
X1	0,002**	0,021*	0,020*	0,012*		
X2						
X3						
X4	0,000***	0,021*	0,002**		0,006**	0,027*
X5	0,001***	0,010**	0,021*	0,045*		
X6	0,009**		0,015*			
X7						
X8	0,017*					
X9						
X10						
Res. Fox	0,000***	0,001***	0,001***		0,008**	0,007**

Res.Fox: Resumen de Fox. \*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p<0,001 (Mann-Whitney).

## 4.2 CORRELACIONES BIVARIADAS

Se estudió la relación entre las diferentes variables cuantitativas. Al aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov se observó que sólo el índice CAOD seguía una distribución normal.

### 4.2.1 CORRELACIÓN DE LA EDAD CON LOS DISTINTOS PARÁMETROS ORALES.

Se analizó la relación de la edad con las variables dentales, periodontales y salivales. Se ha observado una fuerte correlación entre distintas variables, en la muestra total y según el diagnóstico (Spearman):

**Tabla 17.** Correlaciones significativas de la edad respecto a los parámetros dentales

		TOTAL				DIABÉTICOS		SANOS	
		CAO	A	Índice hemorragia	Pérdida de inserción	CAO	A	CAO	A
EDAD	Correlación	0,319**	0,602**	0,205*	0,248*	0,413**	0,676**		0,426**
	Sig	0,002	0,000	0,049	0,017	0,004	0,000		0,003

Correlación; Coeficiente de correlación; Sig:Significatividad. \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001. (Spearman).

### 4.2.2 CORRELACIONES ENTRE LOS DIFERENTES PARÁMETROS ORALES

#### Relación CAOD, C, A y O.

Analizamos la correlación entre las variables dentales con las variables periodontales, salivales y los niveles de glucosa en saliva. Las correlaciones significativas del número de caries, ausencias, obturaciones e índice CAOD, con las distintas variables cuantitativas, fueron las siguientes:

**Índice CAOD- Número de ausencias-**, al llevar a cabo el estudio de correlación de spearman se obtuvo un coeficiente de correlación (CC) de 0,754 y una p de 0,00, concluyendo que a medida que aumenta el índice CAOD el número de dientes ausentes también lo hará. **Índice CAOD- Número de obturaciones**, se obtuvo un CC de

#### 4.RESULTADOS

0,52 y una p de 0,00, concluyendo que a mayor Índice de CAOD mayor número de obturaciones.

**Número de caries-índice de placa**, se obtuvo un CC de 0,41 y una p de 0,000, por lo que cuantos más dientes con caries presentaban los pacientes mayor era el índice de placa.

**Número de ausencias- Índice de placa**, donde al aplicar el estudio de correlación de spearman se obtuvo un CC de 0,27 y una p de 0,010; concluyendo que a mayor número de ausencias, se observaba un mayor índice de placa.

**Número de obturaciones -Índice de placa**, el valor de CC fue de -0,28 y el de p de 0,006 indicando que a mayor número de obturaciones menor índice de placa.

Tabla 18. Correlaciones significativas del índice CAO, C, A y O.

		TOTAL				DIABÉTICOS				SANOS					
		CAO	A	O	lPlaca	CAO	A	O	lPlaca	CAO	C	A	O	lPlaca	STEb
CAO	Correlación		0,75**	0,52**			0,71**	0,35*			0,31*	0,76**	0,68**		
	Sig.		0,00	0,00			0,000	0,015			0,035	0,000	0,000		
C	Correlación				0,41**					0,31*				0,52**	-0,33*
	Sig.				0,000					0,035				0,000	0,028
A	Correlación	0,75**			0,27**	0,71**				0,76**				0,36*	
	Sig.	0,000			0,01	0,000				0,000				0,015	
O	Correlación	0,52**			-0,03**	0,35*			-0,37*	0,68**					
	Sig.	0,000			0,006	0,015			0,010	0,000					

Correlación; Coeficiente de correlación; Sig:Significatividad; lplaca:Índice de placa; STEb: Saliva total estimulada basal \*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p<0,001 (Spearman).

#### Parámetros periodontales

Las variables con correlaciones significativas fueron:

**Índice de placa- Índice de cálculo**, donde al aplicar el estudio de correlación se obtuvo un CC de 0,44 y una p de 0,00, concluyendo que a mayor índice de placa, se observó un mayor índice de cálculo. **Índice de placa- Índice de hemorragia**, el valor del CC fue de 0,59 y el valor de p 0,00, por lo que se observó que un mayor índice de placa se relacionaba con un mayor índice de hemorragia. **Índice de placa-Profundidad de sondaje**, se detectó que a mayor índice de placa mayor profundidad de sondaje, ya

que el valor del CC fue de 0,29 y el valor de p 0,005. **Índice de placa-Pérdida de inserción**, el CC adoptó un valor de 0,31 y una p de 0,003, con lo que se concluyó que a mayor índice de placa mayor pérdida de inserción.

**Índice de cálculo-Índice de hemorragia**, al llevar a cabo el estudio de correlación se obtuvo una CC de 0,55 y una p de 0,00, concluyendo que a mayor índice de cálculo mayor Índice de hemorragia. **Índice de cálculo- Profundidad de sondaje**, el valor del CC fue de 0,28 y el de p de 0,008, indicando que a mayor índice de cálculo mayor profundidad de sondaje. **Índice de cálculo-Pérdida de inserción**, se detectó un CC de 0,28 y un valor de p de 0,006, por lo que a mayor índice de cálculo mayor pérdida de inserción.

**Índice de hemorragia-Profundidad de sondaje**, se detectó que a mayor índice de placa mayor profundidad de sondaje, ya que el valor del CC fue de 0,66 y el valor de p 0,000. **Índice de hemorragia-Pérdida de inserción**, el CC adoptó un valor de 0,64 y una p de 0,00, con lo que se concluyó que a mayor índice de placa mayor pérdida de inserción.

Cómo se ha explicado en los apartados anteriores, existe una correlación estadísticamente significativa entre la **profundidad de sondaje, y los índices de placa, cálculo y hemorragia** debido a que todas las relaciones presentan un valor de  $p < 0,05$ , indicando que a mayor profundidad de las bolsas periodontales, mayores niveles de placa, cálculo y sangrado gingival. Cuando se relacionaban las variables **profundidad de sondaje y pérdida de inserción**, se vio que el valor de p fue de 0,00, por lo que esta relación fue muy significativa y cuando mayor profundidad tuviera de bolsas periodontales un paciente, también tendría mayor pérdida de inserción.

De igual manera, se ha citado la relación entre la **pérdida de inserción y los índices de placa, cálculo y hemorragia**; indicando que todas las correlaciones citadas presentaban un valor de p menor a 0,05; concluyendo que cuanto mayor fuera la pérdida de inserción de los dientes, mayores niveles placa, cálculo y sangrado gingival presentaban estos pacientes.

## 4.RESULTADOS

Tabla 19. Correlaciones significativas de los parámetros periodontales.

		TOTAL					DIABÉTICOS					SANOS				
		I Placa	ICálculo	Ihemor	Prof. bolsa	P. inserción	IPlaca	ICálculo	Ihemor	Prof. bolsa	P. inserción	IPlaca	ICálculo	Ihemor	Prof. bolsa	p. inserción
IPlaca	Correl.		0,44**	0,59**	0,29**	0,31**		0,46**	0,56**				0,41**	0,62**	0,31*	0,40**
	Sig.		0,000	0,000	0,005	0,003		0,001	0,00				0,005	0,000	0,035	0,006
ICálculo	Correl.	0,44**		0,55**	0,28**	0,28**	0,46**		0,56**	0,41**	0,32*	0,41**		0,54**		
	Sig.	0,000		0,000	0,008	0,006	0,001		0,00	0,004	0,027	0,005		0,000		
Ihemor	Correl.	0,59**	0,55**		0,66**	0,64**	0,56**	0,56**		0,69**	0,68**	0,62**	0,54**		0,61**	0,58**
	Sig.	0,000	0,000		0,000	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000
Prof. bolsa	Correl.	0,29**	0,28**	0,66**		0,89**		0,41**	0,69**		0,87**	0,31*		0,61**		0,91**
	Sig.	0,005	0,008	0,000		0,000		0,004	0,00		0,000	0,035		0,000		0,000
P. inserción	Correl.	0,31**	0,28**	0,64**	0,89**			0,32*	0,68**	0,88**		0,40**		0,58**	0,91**	
	Sig.	0,003	0,006	0,000	0,000			0,027	0,00	0,000		0,006		0,000	0,000	

Correl: coeficiente de correlación; Sig: Significatividad; Iplaca: Índice de placa; ICálculo: Índice de cálculo; Ihemor: Índice de hemorragia; Prof.bolsa: Profundidad de bolsa; P.inserción: Pérdida de inserción  
\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 (Spearman)

### Relación sialometrías.

Se analizó la correlación de los diferentes flujos de saliva con el índice CAOD, los diferentes parámetros periodontales y los niveles de glucosa en saliva.

En cuanto a las sialometrías se observó una correlación estadísticamente muy significativa entre los valores de **STRb, y los niveles de STEb, STR120, STE120**, ya que el valor del CC fue de (0,62; 0,78 y 0,59 respectivamente) y el valor de p fue de 0,000 en todos los casos; indicando que los pacientes con mayor STRb, presentaban también mayor STEb, STR120 Y STE120.

En cuanto a la **STEb**, se observó que existe una correlación estadísticamente significativa entre esta variable, y el **STRb, STR120 y STE120**, ya que el valor de p fue de 0,00 y el valor del CC 0,62; 0,56 y 0,91 respectivamente, por lo que se concluyó que los pacientes que presentaban mayores tasas de STEb, también lo hacían de STRb, STR120 y STE120.

Al analizar la **STR120**, se observó, como se ha indicado anteriormente, una correlación positiva con la **STRb** y la **STEb**, y además al relacionarlo con la **STE120**, se vio un valor del CC de 0,66 y una p de 0,000, por lo que a mayor tasa de STR120, mayor tasa de STE120.

**Tabla 20.** Correlaciones significativas de las sialometrías en la muestra total.

		STRb	STEb	STR120	STE120
STRb	Correlación		0,62**	0,78**	0,59**
	Sig		0,000	0,000	0,000
STEb	Correlación	0,62**		0,56**	0,90**
	Sig.	0,000		0,000	0,000
STR120	Correlación	0,78**	0,56**		0,66**
	Sig.	0,000	0,000		0,000
STE120	Correlación	0,59**	0,90**	0,66**	
	Sig.	0,000	0,000	0,000	

Correlación; Coeficiente de correlación; Sig:Significatividad; STRb: Saliva total en reposo basal; STEb: Saliva total estimulada basal; STR120: Saliva total en reposo postpandrial; STE120: Saliva total estimulada postpandrial \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 (Spearman).

En función del diagnóstico las correlaciones fueron:

**Tabla 21.** Correlaciones significativas de las sialometrías en función del diagnóstico

		DIABÉTICOS							SANOS					
		GLUSALE 120	IPlac a	lhemor	STRb	STEb	STR120	STE120	GLUSA LRB	C	STRb	STEb	STR120	STE120
STRb	Correl	0,36				0,6**	0,8**	0,57**				0,55**	0,75**	0,51**
	Sig	0,014				,000	,000	,000				,000	,000	0,000
STEb	Correl		-0,28	-0,38**	0,6**		0,61**	0,88**		-,32	0,55**		0,44**	0,91**
	Sig.		0,060	0,008	0,000		0,000	0,000		0,028	0,000		0,002	0,000
STR120	Correl				0,8**	0,61**		0,72**	-0,31*		0,75**	0,44**		0,57**
	Sig.				0,000	0,000		0,000	0,039		0,000	0,002		0,000
STE120	Correl			-0,32	0,57**	0,88**	0,71**				0,51**	0,91**	0,57**	
	Sig.			0,030	0,000	0,000	0,000				0,000	0,000	0,000	

Correlación; Coeficiente de correlación; Sig:Significatividad; GLUSALE120: Glucosa salival estimulada postpandrial; GLUSALRB: Glucosa salival en reposo basal; STRb: Saliva total en reposo basal; STEb: Saliva total estimulada basal; STR120: Saliva total en reposo postpandrial; STE120: Saliva total estimulada postpandrial \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 (Spearman).

### **4.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO E INFERENCIAL DE LA MUESTRA SEGÚN EL CONTROL METABÓLICO.**

Tras estudiar la homogeneidad de la muestra según el perfil demográfico, el control metabólico se recodificó en 3 grupos: grupo control, grupo diabético bien controlado con HbA1c <7% (BC) y grupo de mal control con HbA1c ≥7% (MC).

Se realizó una aproximación univariante para identificar aquellos indicadores dentales, periodontales, salivales y la presencia de alteraciones de la mucosa oral que, por separado, difirieron en los diferentes grupos según el control metabólico.

#### **4.3.1 PATOLOGÍA DENTAL: CAOD, C, A y O**

Los pacientes del grupo control (n=46) tuvieron una media del índice **CAOD** de  $12,15 \pm 5,91$ , los diabéticos BC una media de  $15,72 \pm 6,22$  y los MC de  $17,27 \pm 5,43$ . Se llevó a cabo la prueba de ANOVA, obteniendo un valor de  $p < 0,05$ , por lo que **se observaron diferencias significativas** entre los grupos en función del control metabólico, observando que tanto los diabéticos BC como los MC presentaban un aumento significativo del índice CAOD respecto al grupo control (Tabla 22).

Si consideramos únicamente el número de **dientes cariados (C)**. Observamos que los controles tuvieron una media del índice C de  $1,41 \pm 1,76$ ; los diabéticos BC de  $2,09 \pm 2,73$  y los MC presentaron una media del índice C de  $2,20 \pm 1,86$ ; no observándose diferencias significativas entre los tres grupos (Tabla 22).

En cuanto al número de **dientes ausentes (A)**, los controles, presentaban una media  $6 \pm 3,46$ , los diabéticos BC de  $8,19 \pm 6,01$  y los MC de  $9,53 \pm 4,84$ ; observándose un significativo aumento del número de ausencias en el grupo MC respecto al grupo control ( $p=0,005$ ).

Si contabilizamos el número de **dientes obturados (O)**, los controles presentaban una media de  $4,74 \pm 3,60$ , los BC de  $5,44 \pm 4,51$  y los MC de  $5,53 \pm 4,41$  no observándose diferencias estadísticamente significativas en el número de dientes obturados entre los diferentes grupos (Tabla 22).

**Tabla 22.** Resumen de los diferentes parámetros dentales según el control metabólico.

	n	SANOS n=46	DM BC n=32	DM MC n=15	p-valor
CAO	Media (DE)	12,15(5,910)	15,72(6,22)	17,27(5,43)	(a) 0,004(ANOVA)** (b) 0,029(TK)* (c) 0,013 (TK)* (d) 0,684 (TK)
C	Media (DE)	1,41(1,76)	2,09(2,73)	2,20(1,86)	(a) 0,250 (KW) (b) 0,308 (MW) (c) 0,114 (MW) (d) 0,468 (MW)
A	Media (DE)	6,00(3,46)	8,19(6,01)	9,53(4,84)	(a) 0,017 (KW)* (b) 0,098 (MW) (c) 0,005(MW)** (d) 0,203 (MW)
O	Media (DE)	4,74(3,60)	5,44(4,51)	5,53(4,41)	(a) 0,857(KW) (b) 0,657 (MW) (c) 0,661 (MW) (d) 0,845 (MW)

DE: Desviación estándar; DM BC: Diabéticos bien controlados; DM MC: Diabéticos mal controlados; TK:Tukey; KW:Kruskal-Wallis; MW:Mann-Whitney. \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001

- (a) p-valor entre los tres grupos
- (b) p-valor entre sanos y BC
- (c) p-valor entre sanos y MC
- (d) p-valor entre BC y MC

### 4.3.2 PATOLOGÍA PERIODONTAL

Tanto las medias del **índice de placa** como las del **índice de cálculo** del grupo de pacientes no diabéticos, diabéticos BC y MC se encuentran resumidos en la tabla 23, no encontrando diferencias significativas entre los tres grupos respecto al control metabólico.

La media del **índice de hemorragia** de los controles fue del 21,42±16,92%, en el grupo de diabéticos BC fue del 24,98±17,89% y los MC del 32,03± 19,98%, observando un aumento significativo de este índice en el grupo MC respecto al grupo no diabético.

#### 4.RESULTADOS

Se han observado diferencias estadísticamente significativas respecto a la **profundidad de las bolsas** entre el grupo MC y el grupo control función del control metabólico. Los datos de las medias de los diferentes grupos se sintetizan en la tabla 23.

La **pérdida de inserción** media de los 46 pacientes no diabéticos, de los 32 con DM bien controlada y de los 15 con control moderado se muestra resumida en la tabla 23, no encontrando diferencias significativas entre los tres grupos.

**Tabla 23.** Resumen de los diferentes parámetros periodontales según el control metabólico.

	n	SANOS n=46	DM BC n=32	DM MC n=15	p-valor
Índice de placa	Media (DE)	0,43 (0,37)	0,59 (0,44)	0,65 (0,57)	(a) 0,185 (KW) (b) 0,111 (MW) (c) 0,172 (KW) (d) 0,873 (MW)
Índice de cálculo	Media (DE)	0,28 (0,33)	0,32 (0,43)	0,42 (0,56)	(a) 0,601 (KW) (b) 0,951 (MW) (c) 0,348 (MW) (d) 0,355 (MW)
Índice de hemorragia (%)	Media (DE)	21,42(16,92)	24,98(17,89)	32,03(19,98)	(a) 0,122 (KW) (b) 0,374 (MW) (c) 0,040 (MW)* (d) 0,222 (MW)
Profundidad de bolsas (mm)	Media (DE)	2,11(0,59)	2,43(0,82)	2,73(1,20)	(a) 0,024 (ANOVA)* (b) 0,201 (TK) (c) 0,028(TK)* (d) 0,444 (TK)
Pérdida de inserción (mm)	Media (DE)	2,37(0,71)	2,94(1,30)	3,53(1,79)	(a) 0,075 (KW) (b) 0,070 (MW) (c) 0,070 (MW) (d) 0,438 (MW)

DE: Desviación estándar; DM BC: Diabéticos bien controlados; DM MC: Diabéticos mal controlados; TK:Tukey; KW:Kruskal-Wallis; MW:Mann-Whitney \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001.

- (a) p-valor entre los tres grupos
- (b) p-valor entre sanos y BC
- (c) p-valor entre sanos y MC
- (d) p-valor entre BC y MC

#### 4.3.3 EXPLORACIÓN DEL FLUJO SALIVAL

Los individuos del grupo control tenían una media de **sialometría total en reposo, en estado basal (STRb)** de 0,24±0,17 ml/minuto; los diabéticos BC de 0,17±0,18

ml/minuto y los MC de  $0,20 \pm 0,13$  ml/min. Para la **sialometría total estimulada estimulada, en estado basal (STEb)**, las medias para el grupo control, el de BC y el de MC fueron de  $1,04 \pm 0,64$ ,  $0,81 \pm 0,57$  y  $1,01 \pm 0,75$  ml/minuto, respectivamente; no observándose diferencias entre los diferentes grupos ni en los niveles de STRb ni en los de STEB según el control metabólico como muestra la tabla 24.

**Tabla 24.** Resumen de los niveles de flujo salival de los pacientes según el control metabólico.

	n	SANOS n=46	DM BC n=32	DM MC n=15	p-valor
STRb (ml/min)	Media (DE)	0,24 (0,17)	0,17 (0,18)	0,20 (0,13)	(a) 0,340 (KW) (b) 0,09 (MW) (c) 0,425 (MW) (d) 0,282 (MW)
STEb (ml/min)	Media (DE)	1,04 (0,64)	0,81 (0,57)	1,01 (0,75)	(a) 0,221 (KW) (b) 0,069 (MW) (c) 0,738 (MW) (d) 0,530 (MW)

DE: Desviación estándar; DM BC: Diabéticos bien controlados; DM MC: Diabéticos mal controlados; KW:Kruskal-Wallis; MW:Mann-Whitney \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

- (a) p-valor entre los tres grupos
- (b) p-valor entre sanos y BC
- (c) p-valor entre sanos y MC
- (d) p-valor entre BC y MC

#### 4.3.4 ALTERACIONES DE LA MUCOSA ORAL.

En lo que respecta a la distribución de la muestra en función de la presencia o no de alteraciones de mucosa, no se observan diferencias significativas entre los diferentes grupos, según el control metabólico. Los datos descriptivos se encuentran resumidos en la tabla 25.

#### 4.RESULTADOS

**Tabla 25.** Resumen de la presencia de alteraciones de la mucosa oral según el control metabólico.

	n	SANOS n=46	DM BC n=32	DM MC n=15	p-valor
Presencia de alt. en mucosa	n (%)	0 (0%)	1 (3,1%)	1 (6,7%)	(a) 0,210 (chi <sup>2</sup> ) (b) 0,246 (Fisher) (c) 0,410 (Fisher) (d) 0,541 (Fisher)

DM BC: Diabéticos bien controlados; DM MC: Diabéticos mal controlados; alt: alteraciones.\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001.

- (a) p-valor entre los tres grupos
- (b) p-valor entre sanos y BC
- (c) p-valor entre sanos y MC
- (d) p-valor entre BC y MC

#### 4.4 ANÁLISIS DE LOS MEDIADORES INFLAMATORIOS

##### 4.4.1 NIVELES DE PCR SEGÚN LA PRESENCIA O NO DE ENFERMEDAD DIABÉTICA, Y SU RELACIÓN CON LOS PARÁMETROS PERIODONTALES.

Los niveles de PCR ultrasensible (PCRhs) se encuentran significativamente más elevados en el grupo de pacientes con diabetes mellitus ( $p=0,005$ , Mann Whitney). La media de PCRhs en el grupo diabético fue de  $4,66 \pm 4,70\text{mg/l}$ , y la del grupo control de  $2,64 \pm 2,45\text{mg/l}$ .

**Tabla n°26.** Niveles de PCR según la existencia o no de patología diabética.

	Grupo	N	Media	DE	Error típico	Estadístico de contraste (Z)	p-valor (MW)
PCRhs (mg/l)	TOTAL	93	3,66	3,87	0,40		
	DM	47	4,66	4,70	0,69	-2,786	0,005**
	SANOS	46	2,64	2,45	0,36		

DM: Diabéticos; DE: Desviación estándar; MW: Mann-Whitney \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$ .

Se dividió al grupo diabético y control en función de si padecían o no enfermedad periodontal, no observándose diferencias entre los grupos respecto a los niveles de PCR en suero (Tabla 27). Se clasificaron como pacientes con patología periodontal, aquellos que presentaban más de cuatro superficies con profundidad de bolsa mayores a 3 mm y más de 4 superficies con pérdida de inserción mayores a 3 mm (221).

**Tabla 27.** Niveles de PCR según la presencia o no de periodontitis en el grupo diabético y control

		Grupo	N	Media	DE	Error típico	Estadístico de contraste (Z)	p-valor (MW)
PCRhs (mg/l)	SANO	Periodontales	14	3,15	2,29	0,61	-1,588	0,112
		No periodontales	32	2,41	2,51	0,44		
	DM	Periodontales	27	5,42	5,56	1,07	-1,269	0,204
		No periodontales	20	3,64	3,05	0,68		

DM:Diabéticos; DE: Desviación estándar \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$ (Mann-Whitney).

#### 4.RESULTADOS

Las correlaciones entre los niveles séricos de PCR y los diferentes parámetros periodontales del grupo con patología periodontal se muestran en la tabla 28 (Spearman).

**Tabla 28.** Correlaciones entre los niveles de PCR y los diferentes parámetros periodontales en los pacientes con patología periodontal

			Índice de placa	Índice de cálculo	Índice de hemorragia	Profundidad de bolsa	Pérdida de inserción
PCRhs (mg/l)	SANOS	Coef. Correl.	0,035	0,218	0,169	0,270	0,415
		Sig.	0,905	0,455	0,563	0,350	0,140
		N	14	14	14	14	14
	DM	Coef. Correl.	0,179	0,344	0,344	0,059	0,207
		Sig.	0,370	0,079	0,079	0,770	0,301
		N	27	27	27	27	27

DM:Diabéticos; Coef. Correl.:Ceficiente de correlación; Sig.:Significatividad.\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 (Spearman)

#### 4.4.2 ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE IL-6 Y TNF- $\alpha$ Y SU RELACIÓN CON LOS PARÁMETROS PERIODONTALES EN LA MUESTRA DIABÉTICA.

Los niveles medios de IL-6 de los pacientes diabéticos fueron de  $3,42\pm 3,07$  pg/ml; y de TNF- $\alpha$  de  $5,13\pm 2,22$  pg/ml.

Se dividió el grupo diabético según si padecían o no patología periodontal, no observando diferencias en los niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$  entre los grupos (Tabla 29). Además, se analizó en el grupo periodontal si existía correlación entre los niveles de citoquinas y los diferentes parámetros periodontales, no observándose ninguna correlación significativa (Tabla 30).

**Tabla 29.** Niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$  según la presencia o no de periodontitis.

		Grupo	N	Media	DE	Error típico	Estad. de contraste (Z)	p-valor (MW)
DM	IL-6 (pg/ml)	Periodontales	14	4,13	3,50	0,94	-1,297	0,195
		No periodontales	8	2,17	1,66	0,59		
	TNF- $\alpha$ (pg/ml)	Periodontales	15	5,56	2,70	0,70	-0,666	0,506
		No periodontales	10	4,48	1,04	0,33		

DM:Diabéticos; DE: Desviación estándar; Estad.:Estadístico; MW:Mann-Whitney \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 (Mann-Whitney).

**Tabla 30.** Correlaciones entre los niveles de IL-6 Y TNF- $\alpha$  y los diferentes parámetros periodontales en el grupo diabético con patología periodontal.

		Índice de placa	Índice de cálculo	Índice de hemorragia	Profundidad de bolsa	Pérdida de inserción
IL-6	Coef. Correl.	0,020	0,134	0,266	0,284	0,358
	Sig.	0,946	0,648	0,358	0,325	0,208
	N	14	14	14	14	14
TNF- $\alpha$	Coef. Correl.	0,329	0,079	0,371	0,307	0,007
	Sig.	0,232	0,781	0,173	0,265	0,980
	N	15	15	15	15	15

Coef. Correl.:Ceficiente de correlación; Sig.:Significatividad \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 (Spearman).

## 4.5 ANÁLISIS DE LA GLUCOSA SALIVAL Y SÉRICA

### 4.5.1 GLUCOSA EN SALIVA EN FUNCIÓN DEL DIAGNÓSTICO

La **GLUSALRB** (glucosa salival en reposo basal) en pacientes diabéticos estuvo mucho más aumentada que en el grupo control, **siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0,023; Mann-Whitney)**. El grupo diabético presentaba una media de de 5,57±5,08 mg/dl y el grupo control de 3,73 ± 2,53mg/dl.

**Tabla 31.** Niveles de glucosa salival según la existencia o no de DM.

	Grupo	N	Media	DE	Error típico	Estadístico de contraste (Z)	p-valor (MW)
GLUSALRB (mg/dl)	TOTAL	93	4,66	4,11	0,43	-2,271	0,023*
	DM	47	5,57	5,08	0,74		
	SANOS	46	3,73	2,53	0,37		
GLUSALEB (mg/dl)	TOTAL	93	3,89	2,93	0,30	-1,441	0,150
	DM	47	4,31	3,08	0,45		
	SANOS	46	3,46	2,73	0,40		
GLUSALR120 (mg/dl)	TOTAL	93	4,88	3,92	0,41	-0,534	0,593
	DM	47	5,47	4,77	0,70		
	SANOS	46	4,27	2,74	0,40		
GLUSALE120 (mg/dl)	TOTAL	93	4,14	3,60	0,37	-2,663	0,008**
	DM	47	5,09	4,25	0,62		
	SANOS	46	3,16	2,48	0,37		

GLUSALRB: Glucosa salival en reposo basal; GLUSALEB: Glucosa salival estimulada basal; GLUSALR120: Glucosa salival en reposo postpandrial; GLUSALE120: Glucosa salival estimulada postpandrial; DE: Desviación estándar; MW: Mann-Whitney. \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001.

Las diferencias entre los grupos para la **GLUSALEB** (glucosa salival estimulada basal) y la **GLUSALR120** (glucosa salival en reposo a los 120 minutos) no fueron significativas (p=0,150 y 0,593 respectivamente; Mann-Whitney). La media de GLUSALEB de los 47 pacientes diabéticos fue de 4,31±3,08mg/dl y de los 46 individuos del grupo control 3,46±2,73mg/dl, y en el caso de la GLUSALR120, de 5,47±4,77mg/dl en el grupo diabético y 4,27 ± 2,74 mg/dl en el control.

La media de **GLUSALE120** (glucosa salival estimulada a los 120 minutos) **se presentó significativamente más elevada en el grupo de pacientes con diabetes mellitus (p=0,008, Mann-Whitney)**, con una media de 5,09 ± 4,25mg/dl, frente a una media de 3,16 ± 2,48 en el grupo control.

### 4.5.2 GLUCOSA EN SUERO EN FUNCIÓN DEL DIAGNÓSTICO

La GLUSUB (glucosa en suero basal) fue **significativamente más elevada en el grupo diabético, con una media** de 134,42±34,41 mg/dl que en el grupo control, el cual tuvo una media de 94,96±12,69 mg/dl (**p=0,000, Mann-Whitney**).

La media de **GLUSU120** (glucosa en suero a los 120 minutos) se **presentó significativamente más elevada en el grupo de pacientes con diabetes mellitus (p=0,000, Mann-Whitney)**, con una media de 196,42±72,55 mg/dl, frente a una media de 98,74±25,65 en el grupo control.

**Tabla 32.** Niveles de glucosa sérica según la existencia o no de DM.

	Grupo	N	Media	D.E	E. Típico	Estad. de contraste (Z)	p-valor (MW)
GLUSUB (mg/dl)	TOTAL	93	114,91	32,62	3,38		
	DM	47	134,42	34,41	5,02	-6,290	0,000***
	SANOS	46	94,96	12,69	1,87		
GLUSU120 (mg/dl)	TOTAL	93	148,11	73,24	7,60		
	DM	47	196,42	72,55	10,58	-6,947	0,000***
	SANOS	46	98,74	25,65	3,78		

GLUSUB:Glucosa en suero basal;GLUSU120:Glucosa sérica postpandrial.\*p<0,05;\*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001

### 4.5.3 CORRELACIONES BIVARIADAS ENTRE LOS NIVELES DE GLUCOSA SÉRICA Y SALIVAL.

En cuanto a la glucosa salival en reposo basal (GLUSALRB), se observó una correlación estadísticamente significativa entre los valores de **GLUSALRB, y los niveles de GLUSALEB, GLUSALR120, GLUSALE120**, ya que el valor del coeficiente de correlación fue de 0,29; 0,28; 0,44 respectivamente y el valor de p fue menor de 0,05 en todos los casos (Spearman); indicando que los pacientes con mayores niveles de GLUSALRB presentaban a su vez mayores niveles de GLUSALEB, GLUSALR120, GLUSALE120.

En cuanto a la relación de la **GLUSALRB y los niveles de glucosa en suero, GLUSUB y GLUSU120**, se **observó que existía una correlación estadísticamente significativa entre estos parámetros**, dado que el valor de la correlación fue de 0,32 y 0,26 respectivamente, y el valor de p 0,02 y 0,011, concluyendo que cuanto mayores son

#### 4.RESULTADOS

los niveles de GLUSALRB mayores son también los niveles de glucosa sérica basal (GLUSUB) (Figura nº7A) y de glucosa sérica postpandrial (GLUSU120).

En lo que respecta a la GLUSALR120, se ha observado una correlación estadísticamente muy significativa ( $p=0,000$ ) entre dicha variable y la GLUSALE120. Además, también se ha observado una **correlación estadísticamente significativa entre los niveles de GLUSALE120, y los niveles de glucosa en suero postpandrial GLUSU120 ( $p=0,003$ )**.

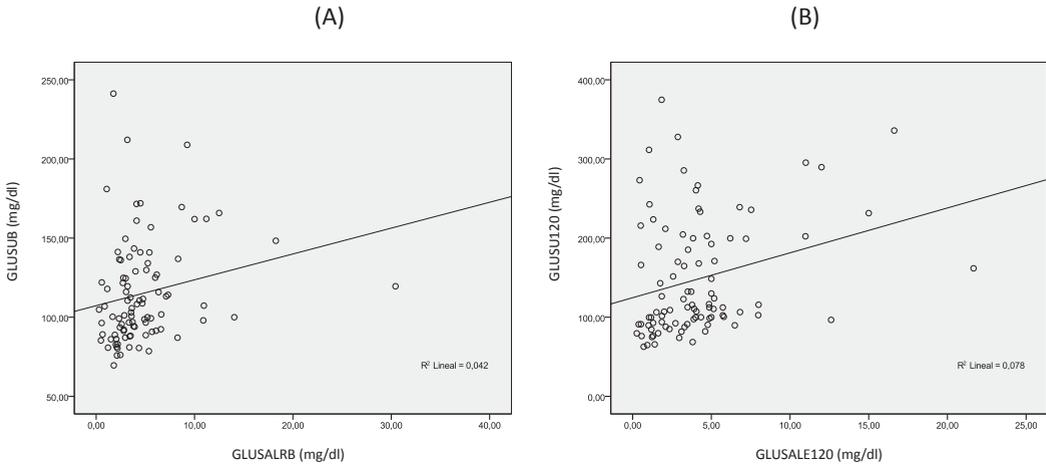
Por último, se ha observado la existencia de una correlación significativa entre los niveles de glucosa en suero a nivel basal GLUSUB y a nivel postpandrial GLUSU120 ( $P=0,000$ ). Dichas correlaciones se muestran en la tabla 33.

**Tabla 33.** Correlaciones significativas entre los niveles de glucosa saliva y sérica de la muestra total.

		GLUSALRB	GLUSALE B	GLUSALR 120	GLUSALE 120	GLUSUB	GLUSU120
GLUSALRB	Correlación		0,292**	0,277**	0,436**	0,321**	0,263*
	Sig		0,004	0,007	0,000	0,002	0,011
GLUSALEB	Correlación	0,292**					
	Sig.	0,004					
GLUSALR120	Correlación	0,277**			0,396**		
	Sig.	0,007			0,000		
GLUSALE120	Correlación	0,436**		0,396**			0,309**
	Sig.	0,000		0,000			0,003
GLUSUB	Correlación	0,321**					0,781**
	Sig.	0,002					0,000
GLUSU120	Correlación	0,263*			0,309**	0,781**	
	Sig.	0,011			0,003	0,000	

GLUSALRB: Glucosa salival en reposo basal; GLUSALEB: Glucosa salival estimulada basal; GLUSALR120: Glucosa salival en reposo postpandrial; GLUSALE120: Glucosa salival estimulada postpandrial; GLUSUB: Glucosa en suero basal; GLUSU120: Glucosa en suero postpandrial \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$ . (Spearman).

Las correlaciones existentes entre la GLUSALRB y la GLUSUB; y la GLUSALE120 y la GLUSU120, respectivamente, se muestran en la figura 7.



**Figura 7** .Gráficos de dispersión de la relación entre la glucosa en suero y saliva a nivel basal (A) y postprandrial (B). GLUSALRB: Glucosa salival en reposo basal; GLUSALE120: Glucosa salival estimulada postprandrial; GLUSUB: Glucosa en suero basal; GLUSU120:Glucosa en suero postprandrial \*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p<0,001.

Las correlaciones significativas entre las glucosas séricas y salivales, divididas según si los pacientes pertenecen al grupo diabético o control, se muestran en la tabla 34.

**Tabla 34.** Correlaciones significativas entre los niveles de glucosa saliva y sérica según el diagnóstico.

		DIABÉTICOS					SANOS						
		GLUSALRB	GLUSALEB	GLUSALR120	GLUSALE120	GLUSUB	GLUSU120	GLUSALRB	GLUSALEB	GLUSALR120	GLUSALE120	GLUSUB	GLUSU120
GLUSALRB	Correl.			0,303*	0,562**	0,389**							
	Sig.			0,039	0,000	0,002							0,430**
GLUSALEB	Correl.							0,324*					
	Sig.							0,028					
GLUSALR120	Correl.	0,303*			0,458**							0,403**	
	Sig.	0,039			0,001							0,005	
GLUSALE120	Correl.	0,562**		0,458**						0,403**			
	Sig.	0,000		0,001						0,005			
GLUSUB	Correl.	0,389**				0,759**	0,430**						0,480**
	Sig.	0,002				0,000	0,003						0,001
GLUSU120	Correl.					0,759**						0,480**	
	Sig.					0,000						0,001	

GLUSALRB: Glucosa salival en reposo basal; GLUSALEB: Glucosa salival estimulada basal; GLUSALR120: Glucosa salival en reposo postprandrial; GLUSALE120: Glucosa salival estimulada postprandrial; GLUSUB: Glucosa en suero basal; GLUSU120:Glucosa en suero postprandrial \*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p<0,001. (Spearman). \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 (Spearman)

#### 4.5.4. REGRESIÓN LINEAL DE LA GLUCOSA SÉRICA

Con el objetivo de predecir la glucosa en suero a partir de la salivar se estima un modelo de regresión lineal simple. Se calcula el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la asociación lineal y se atiende al coeficiente de determinación para evaluar la capacidad explicativa del modelo. El modelo ANOVA de la regresión concluirá sobre la aceptabilidad de la relación entre ambos parámetros o lo que es equivalente, se aportará la estimación de los coeficientes con su correspondiente intervalo de confianza al 95%. Se comprobarán las hipótesis teóricas del modelo mediante el estudio de los residuos (Tabla nº35).

**Tabla nº35.** Estimación de los coeficientes con su intervalo de confianza al 95%.

	Coeficientes no estandarizados	Coeficientes estandarizados	t	Sig	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típico			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	107,290		21,257	0,000	97,264	117,316
GLUSALRB	1,634	0,206	2,007	0,048	0,017	3,251

Básicamente indica **que la medida en saliva está relacionada linealmente con la equivalente en suero.**

El coeficiente estimado para la pendiente es estadísticamente significativo ( $b=1,63$ ;  $p=0,048$ ) lo que sugiere que se ha de aceptar la hipótesis de correlación. Concretamente, por cada incremento unitario (1 mg/dl) de azúcar en saliva se espera un aumento de 1,63 mg/dl en sangre. Notar cómo el intervalo de confianza excluye al cero (implica significatividad) y cifra sus extremos en (0,017 3,251). Es decir, aunque el impacto se ha estimado en 1,63, con confianza 95% estará realmente en esos valores.

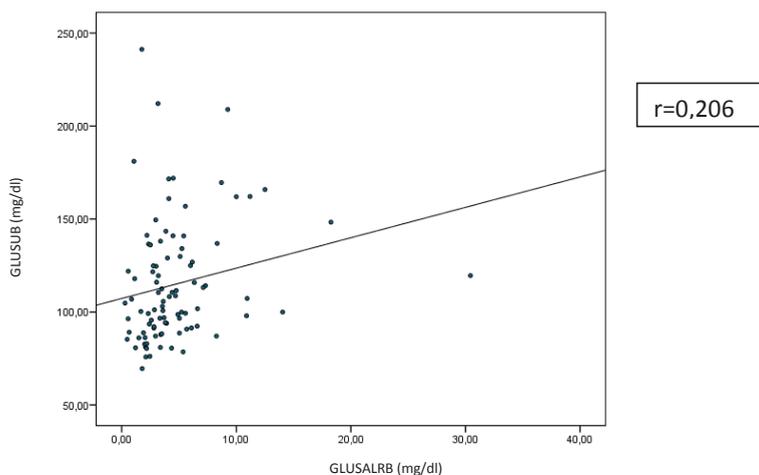
Por otra parte, el coeficiente para la constante también es significativo ( $p<0,001$ ), lo que implica que la recta de regresión no cruza por el par (0, 0) de valores de glucosa salivar y sanguínea.

La recta de regresión puede escribirse como:

$$\text{Glucosa suero} = 107,20 + 1,63\text{glucosa salival}$$

El coeficiente de determinación  $R^2$  toma el valor 0,042, lo que se interpreta como que sólo el 4,2% de la variabilidad inherente a las medidas sanguíneas puede explicarse por el valor de las obtenidas en saliva. Se trata, por tanto, de una calidad de ajuste muy pobre. **El valor en saliva está débilmente relacionado con el de la sangre; pero en absoluto puede utilizarse para establecer predicciones fiables.**

Como bien se observa en el gráfico de dispersión ya presentado anteriormente (figura 8), la correlación lineal ( $r=0,206$ ) es escasa y el ajuste por la recta muy discutible:



**Figura 8.** Gráfico de dispersión de la relación entre la glucosa en suero y saliva a nivel basal.

Por último, se han comprobado las hipótesis de normalidad, incorrelación y homocedasticidad de residuos, para dar validez al modelo obtenido.



## **5.DISCUSIÓN**



## **5.1 ESTUDIO DE LOS PARÁMETROS BUCODENTALES DE LA POBLACIÓN DIABÉTICA VERSUS POBLACIÓN CONTROL.**

### **5.1.1 Relación entre diagnóstico y parámetros dentales, periodontales y salivales.**

#### **5.1.1.1 PATOLOGÍA DENTAL. ÍNDICE DE CARIES: CAOD, C, A y O.**

La caries dental es una enfermedad infecciosa de etiología multifactorial, la cual se ve influenciada por diversos factores relacionados con el tipo de dieta, el huésped (el diente), los microorganismos orales y la capacidad inmunitaria del individuo, pudiendo verse afectada por la presencia de ciertas enfermedades como la DM (110).

Multitud de estudios han analizado la prevalencia de caries en los pacientes con DM, ya sea de tipo 1 (110-112,121,222-232), de tipo 2 (26,113,114,233-243) o de ambos tipos conjuntamente (66,74,244-246), encontrando resultados contrapuestos.

En nuestro estudio analizamos el índice CAOD, el número de ausencias, caries y obturaciones, comparando el grupo diabético con el control, analizando las relaciones entre estos parámetros y otras variables relacionadas con la salud oral, como el flujo salival o el índice de placa.

Se observó un aumento significativo del **índice CAOD** en los pacientes diabéticos. Este hallazgo fue similar al de otros autores (236,238,244,246); sin embargo, otros estudios no encontraron diferencias entre ambos grupos (74,113).

Este aumento en los niveles de CAOD en los pacientes con DM podría ser causado por la reducción que se produce en las tasas de secreción salival (225,246). Collin y cols. (113) observaron que aunque la función antimicrobiana de la saliva no estaba afectada en los pacientes con DM, las propiedades protectoras frente a la caries de la saliva podrían ser menos efectivas provocando una mayor tendencia a la aparición de caries.

Diversos autores encontraron un similar número de dientes **cariados** entre los pacientes con DM tipo 2 y el grupo control (74,113,114,244), coincidiendo con

nuestros resultados. De manera opuesta, Cherry-Peppers y Ship (247) observaron un aumento del índice de caries en los pacientes con DM, mientras Bharateesh y cols. vieron una disminución (66). En los pacientes con DM tipo 1, también existe controversia respecto a la prevalencia de caries, hallando estudios donde no existen diferencias entre pacientes con o sin patología diabética (224,225,232), mientras otros discrepan con esta idea (110,112). Con lo que no se pueden establecer conclusiones firmes sobre la relación hiperglucemia y caries dental (248).

El hecho de que los pacientes con DM presentaran mayor concentración de glucosa en saliva y un nivel de flujo salival menor que los controles, hacía presagiar, como indicaron Lalla y D'Ambrosio (57) un aumento en el número de caries, pero no fue así, ya que aunque el índice de caries fue mayor en el grupo diabético, el resultado no llegó a ser significativo. Este hecho podría deberse a que los dientes dañados con caries podrían ser extraídos ante la imposibilidad, en algunos casos, de ser restaurados, explicando ésto el aumento significativo del número de ausencias en el grupo diabético. O bien debido al hecho, de que al tener nuestros pacientes diabéticos un peor estado periodontal, podría ser más probable la extracción de los dientes cariados, por tener mal pronóstico, aún cuando se pudiera realizar su obturación. Además, el hecho de que ambos grupos presentaran similares niveles de higiene oral y frecuencia de cepillado, así como que un 68,1% de los pacientes con DM tuviera un control metabólico aceptable hace pensar en la posibilidad de que estos pacientes tengan un autocuidado dental y metabólico aceptable, especialmente a nivel dietético, pudiendo explicar que no hubieran diferencias en la incidencia de caries entre los grupos.

Coincidiendo con nuestros hallazgos, Akpata y cols. (224), no observaron relación entre los niveles de glucosa salival y la presencia de lesiones cavitadas o precavitadas; al contrario que Twetman y cols. (111), los cuales demostraron que el aumento en los niveles de glucosa salival en el grupo diabético, estaba relacionado con el aumento del número de caries, posiblemente debido al hecho de que al generarse un biofilm rico en azúcares podría mejorarse el crecimiento de la placa y favorecer la acción de bacterias acidógenas como el *Lactobacillus* (249). En esta línea Siudikiene y cols. (250) encontraron un incremento de la caries en los pacientes con DM relacionado con un aumento tanto en los niveles de glucosa salival como de albúmina. Estudios como el de

Kampoo y cols. (238), observaron una asociación entre la elevada incidencia de caries en pacientes con DM tipo 2, y los niveles elevados de *Streptococcus* y *Lactobacillus*, los cuales tienen un gran potencial cariogénico; hallando, además, niveles más elevados de *Streptococcus* en saliva y placa, así como de *Lactobacillus* en placa en los pacientes con DM. Sin embargo, estos hallazgos no fueron compartidos por otros estudios (113,234) donde no se observaron diferencias en los niveles salivares de *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus*, entre los pacientes con y sin patología diabética.

Aunque en nuestro estudio analizamos conjuntamente, las caries coronales y radiculares, diversos estudios pusieron especial atención a la presencia de caries radiculares (113,235,251,252). Un aumento de la prevalencia de caries radiculares en los adultos mayores podría estar causado por diversas causas como el mayor uso de fármacos xerostomizantes, la mayor exposición de superficies radiculares por periodontitis y el aumento de azúcares refinados en la dieta (253). Estudios como Collin y cols. (113) y Lin y cols. (114) no observaron diferencias entre el grupo diabético y el control respecto al número de caries radiculares; sin embargo, otros autores sí observaron mayor prevalencia en este tipo de pacientes (235,242). Hintao y cols. (235) demostraron una mayor prevalencia de caries radiculares en el grupo diabético, aunque no en caries coronales.

El grupo diabético presentó un aumento significativo del número de dientes **ausentes** por caries. Gran número de autores coinciden con nuestros resultados con sus hallazgos (74,114,244). Por el contrario autores como Zielinski y cols, no hallaron diferencias en el número de ausencias entre el grupo diabético y control (243).

Observamos, una correlación significativa entre el número de ausencias y el índice de placa, en consonancia con autores como Tanwir y cols. (254), los cuales observaron un mayor índice de ausencias en pacientes con DM tipo 2 en una población con mala higiene, no observándose dicha relación en poblaciones que mantienen una buena higiene bucodental (240). Además el número de ausencias guardaba una correlación positiva con la edad, así que a mayor edad mayor número de ausencias dentales.

Pese a que la media del número de **obturaciones** fue mayor en los pacientes con diabetes mellitus, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, al

igual que otros autores (74,235,243). Hintao y cols. (235) tampoco observaron diferencias en lo respectaba a las obturaciones de caries coronales. Por el contrario autores como Miko y cols. (255) y Akpata y cols. (224) comprobaron que los pacientes con diabetes tipo 1 sí que presentaban un mayor número de obturaciones que los pacientes no diabéticos. Por el contrario, Lin y cols. (114) observaron un descenso significativo en el número de obturaciones de los pacientes con diabetes tipo 2 respecto a un grupo control, especialmente aquellos que presentaban un peor control metabólico.

### **5.1.1.2 PATOLOGÍA PERIODONTAL**

La periodontitis es una infección crónica de origen bacteriano que afecta a las estructuras de soporte de los dientes, siendo la respuesta del huésped determinante en la extensión y severidad de esta enfermedad. La diabetes es una de las causas capaces de alterar dicha respuesta (256), por lo que Løe llamó a la periodontitis la sexta complicación de la DM (5).

En la literatura existen gran cantidad de investigaciones que estudian la prevalencia de la enfermedad periodontal en los pacientes con patología diabética, bien sea la diabetes mellitus tipo 1 (257-260) , tipo 2 (88,240,242,243,261-266) o bien sin concretar el tipo o incorporando ambos tipos (267-269).

En nuestro estudio los pacientes con patología diabética presentan un peor estado periodontal que los pacientes sanos, observándose diferencias significativas entre ambos grupos en lo que respecta a la profundidad de las bolsas y la pérdida de inserción. En lo que respecta al índice de placa, de cálculo y de hemorragia, pese a que la media en los pacientes diabéticos fue mayor que en los controles, las diferencias no fueron significativas.

De manera similar al presente estudio, Campus y cols. (88), en un estudio realizado en 212 individuos con DM tipo 2 y 141 controles, de edades similares a los analizados por nosotros, encontraron una mayor susceptibilidad en el colectivo diabético a padecer una enfermedad periodontal más severa, viéndose al igual que en nuestros hallazgos que los pacientes diabéticos presentaban un mayor número de bolsas periodontales

mayores de 4mm y de pérdida de inserción, aunque en este último caso sí que se encontraron también diferencias en el índice de placa y de sangrado .

Estudios como Zielinski y cols. (243) y Miralles y cols. (110) no observaron mayores **niveles de placa** entre los pacientes con DM, coincidiendo con nuestros resultados, de manera contraria a otros autores (235,240,242,258). Sandberg y cols. (240) en un estudio sobre 102 pacientes con DM tipo 2 y 102 sanos, observaron que el grupo diabético presentaba más superficies con placa bacteriana que el grupo control, así como un mayor índice de hemorragia. Pudiendo producirse este hecho debido a que al producirse una elevación en los niveles de glucosa en saliva y fluido crevicular, se crea una capa rica en azúcar que favorece el crecimiento de la placa (242). Este hecho, también fue apreciado por autores como Lalla y cols. (259) los cuales demostraron que los pacientes con diabetes melitus tipo 1 presentaban un índice de placa mayor que los sanos, observando además un mayor daño de las estructuras de soporte. En nuestro estudio los niveles de placa y el índice de higiene no mostraron diferencias entre los pacientes con y sin patología diabética, por lo que el aumento en la severidad de la enfermedad periodontal que muestra nuestro estudio (mayor profundidad de sondaje y pérdida de inserción) podría ser debido al impacto negativo que tiene la diabetes sobre la enfermedad periodontal produciéndose una mayor vulnerabilidad en este tipo de pacientes.

No observamos diferencias significativas entre los dos grupos en lo que respecta al **índice de cálculo**. Collin y cols. (270), apoyando este hallazgo, demostraron que el porcentaje de superficies con cálculo era similar entre diabéticos y sanos, no coincidiendo con el resultado de otros autores (263,266). Novak y cols. (263) mostraron un mayor cálculo supra y subgingival, debido a posibles cambios en la saliva, fluido crevicular o por la colonización de bacterias (263), acompañado de una mayor pérdida de inserción.

En lo que respecta al **índice gingival**, Arrieta y cols. (267) al contrario que nuestro estudio, observaron un mayor índice gingival (sangrado al sondaje) en los pacientes diabéticos. Observando también una mayor pérdida de inserción en este grupo, pero sin diferencias en lo que respecta a la profundidad de las bolsas. En esta línea, Kapella

y Slade (269) también observaron, tras realizar un ajuste por edad, que los pacientes con DM presentaban un mayor índice de hemorragia y de placa que los controles.

Negrato y cols. (271) realizaron una revisión exhaustiva, para explicar la relación entre la DM y la enfermedad periodontal, observando que 27 de los 29 artículos consultados mostraban el impacto negativo de la DM sobre el estado periodontal. Así, confirmando nuestros hallazgos, diferentes autores mostraron una mayor severidad periodontal en los pacientes con DM, en lo que respectaba a la **profundidad de sondaje** (88,264,266,272), contradiciendo los resultados de Zielinski y cols. (243), los cuales observaron que no existían diferencias en el estado periodontal entre los pacientes con y sin DM, ni en la profundidad de sondaje ni en lo que respectaba al índice de higiene, cálculo ni la severidad de la enfermedad periodontal, debido posiblemente a que la muestra explorada tenía un buen control metabólico.

Confirmando nuestros resultados, Khader y cols. (273) demostraron que los pacientes con DM presentaban mayor **pérdida de inserción** que los no diabéticos, al igual que otros autores (235,267,274,275). Hintao y cols. (235) observaron en el grupo diabético una mayor pérdida de soporte, profundidad de bolsas, sangrado al sondaje en el grupo con DM tipo 2 que en los sujetos sanos. No obstante, autores como Collin y cols. (270) y Borges-Yañez y cols. (276), no compartieron estos resultados.

Existen diversas revisiones y metaanálisis que estudian la patología periodontal del colectivo diabético, entre las que destaca Taylor y Borgnakke (86) y Khader y cols. (277). Taylor y Borgnakke (86) realizaron una revisión sobre los efectos de la diabetes en la enfermedad periodontal, observando que de los 10 artículos que analizaban dicha relación en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, 7 de ellos mostraban una peor salud periodontal en el grupo diabético respecto a su grupo control (88,240,264,266,272,278,279), mientras los otros 3 no observaron dicho hallazgo (243,265,276).

Por otra parte, Khader y cols. (277) realizaron un metaanálisis para comparar la higiene oral, el estado gingival y periodontal entre individuos con y sin patología diabética, comprobando que los pacientes diabéticos mostraban una mayor severidad de la enfermedad periodontal demostrado por unos niveles más elevado en la profundidad

de las bolsas , pérdida de soporte e índice gingival, pero sin observarse diferencias en la extensión de superficies afectadas por la enfermedad periodontal.

Las discrepancias en los resultados podrían ser debidos a las diferencias entre los diferentes estudios en lo que respecta a la edad, el control metabólico y la duración de la enfermedad. Así como a las diferentes metodologías empleadas para objetivar la enfermedad periodontal.

Al igual que nuestro estudio, multitud de autores, han observado la relación existente entre la diabetes y la enfermedad periodontal (61,77,79,84,89,280,281),mostrando como la diabetes puede favorecer un estado inflamatorio crónico con la aparición o perpetuación de infecciones orales como la periodontitis, y cómo cuando ésta está establecida, puede exacerbar la inflamación local y la enfermedad diabética (6,69,70,70-76,78,80-83,85-87), mostrando que la diabetes es un factor de riesgo para desarrollar periodontitis. (69,88).

La hiperglucemia propia de la diabetes provoca un aumento de los AGEs. La unión de estos productos sobre receptores de las células mono y polimorfonucleares (PMN) inhibiendo su quimiotaxis y su capacidad fagocítica, produce una hiperrespuesta frente a los antígenos bacterianos, liberando una mayor cantidad de citoquinas como IL-6 y TNF- $\alpha$  y mediadores de la inflamación, generando una mayor destrucción del periodonto (71,82). Por otro lado, los fibroblastos en la diabetes sufren alteraciones produciendo cambios en la formación del colágeno, que acompañados de un aumento en las colagenasas impedirá una buena cicatrización y favorecerá el desarrollo de la periodontitis (69,75).

### **5.1.1.3 EXPLORACIÓN DEL FLUJO SALIVAL**

La DM tipo 2 puede ocasionar alteraciones en el sistema inmunitario, cardiovascular, renal y oftálmico, pudiendo afectar también a las glándulas salivales ya sea de forma directa o indirecta (282).

La DM puede provocar alteraciones tanto en el flujo salival como en la composición de la saliva humana, aunque los resultados son contradictorios (224,283,284), pudiendo ocasionar problemas orales como la tendencia en el aumento de sufrir infecciones y la incidencia de caries dental (224,236).

En nuestro estudio observamos un descenso de los niveles de flujo salival en el grupo con DM, tanto en los niveles de flujo salival total en reposo (STR) como de forma estimulada (STE), a nivel basal, aunque sólo se vieron diferencias significativas en el caso de la STR.

Apoyando nuestros resultados, multitud de estudios han mostrado una disminución en las tasas de saliva, en reposo y estimulada, tanto en la DM tipo 1 como en la tipo 2, (112,121,209,212,227,229,236,246,282,285-287) mientras otros no han mostrado diferencias entre los pacientes con o sin patología diabética (25,29,110,224,232,258,284,288,289).

Por otra parte, distintos autores han abordado el tema de los cambios bioquímicos encontrados en la saliva de los pacientes con DM; describiéndose alteraciones en proteínas totales, lisozima, peroxidasas, electrolitos, amilasa, IgA (26,229,236,246,282,283,285,290). Pero los resultados difieren de un estudio a otro. Mata y cols. (285) observaron que los pacientes diabéticos presentaban una mayor concentración en saliva de proteínas totales y de calcio que los no diabéticos, mientras que los niveles de magnesio, de zinc y potasio se encontraban disminuidos. Prathibha y cols. (282) por el contrario, observaron en un estudio reciente que los niveles de potasio y los de calcio se encontraban aumentados en el colectivo diabético, pero coincidían en que estos pacientes presentaban un aumento significativo de proteínas totales y sodio. Además observaron una disminución de las concentraciones de amilasa salival, al contrario de autores como Malathi y cols. (290), que encontraron sus valores aumentados en los pacientes con DM. Panchbai y cols. (29) en un estudio

realizado sobre un grupo de 80 individuos con DM y 40 sanos, donde se llevó a cabo el análisis salival de los niveles de glucosa, amilasa y proteínas salivales, se observó que sólo la glucosa salival se veía influenciada por la presencia de la enfermedad (DM).

Tanto las diferencias en la función como en la composición de la saliva pueden ser debidas a la utilización de distintos tipos de saliva (estimulada o no estimulada), el estado de la enfermedad diabética, el grado de control metabólico, la técnica de recogida de saliva y el uso de medicación xerostomizante (246).

El descenso en la secreción salival puede ser debido a diversas causas como la infiltración grasa de las glándulas salivales o las alteraciones de las células mucosas como consecuencia de la deshidratación debida a la poliuria o a la enfermedad microvascular, la inflamación local e irritación de la cavidad oral, infecciones, desordenes metabólicos, y neuropatías que afectan a las glándulas salivales; o bien debido al uso de fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes u otras causas (29).

El hecho de que la secreción salival esté controlada por el sistema nervioso autónomo, simpático y parasimpático, hace posible que la neuropatía propia de la enfermedad diabética pueda producir cambios tanto en el flujo como a nivel protéico, en función del sistema nervioso afectado (214). Sin embargo estos resultados son contradictorios. Por una parte encontramos autores como Newrick y cols. que observaron un descenso del flujo salival en aquellos pacientes con neuropatía (292), mientras que autores como Lamey y cols. (293) observaron que los diabéticos con neuropatía parasimpática o aquellos que combinaban neuropatía simpática y parasimpática presentaban mayores niveles de saliva parotídea que los no diabéticos, diabéticos que no sufrían neuropatía o diabéticos con una disfunción parasimpática temprana.

El papel de la saliva en la protección frente a la caries se puede concretar en cuatro aspectos: dilución y eliminación de los azúcares y otros componentes, capacidad tampón, equilibrio desmineralización/remineralización y acción antimicrobiana (150). Así un descenso en los niveles de saliva podría conllevar una mayor aparición de caries (224), aunque autores como Collin y cols. (113) no observaron una mayor incidencia

de caries en los pacientes con DM. En nuestro estudio no se observó una correlación positiva entre los niveles de saliva y el índice de caries.

### **5.1.2 Relación entre diagnóstico y el índice de higiene, la presencia de alteraciones de la mucosa oral y la sensación de xerostomía.**

#### **5.1.2.1 HIGIENE ORAL.**

No se observaron diferencias significativas respecto a la **higiene bucal** entre el grupo diabético y el grupo control. Coincidiendo con nuestros hallazgos encontramos autores como Hintao y cols. (235) los cuales, tras estudiar a una población de 105 pacientes con DM tipo 2 y 103 no diabéticos, encontraron que el porcentaje de pacientes que cepillaba sus dientes al menos dos veces al día era similar entre ambos grupos. Bassir y cols. (222), tampoco hallaron diferencias respecto a la higiene oral, pero en este caso se trató de diabéticos tipo 1. Sin embargo, estos hallazgos no fueron compartidos por autores como Kanjirath y cols.(245) los cuales demostraron que los diabéticos cepillaban sus dientes menos frecuentemente que los no diabéticos, observando además, que aquellos diabéticos que no cepillaban sus dientes tenían una peor salud periodontal y mayor prevalencia de caries.

En nuestro estudio, el 12,8% del grupo diabético presentó higiene nula, el 38,8% moderada y el 48,9% buena, demostrando que la higiene oral de este grupo no era excesivamente adecuada en comparación al estudio de Commisso y cols. (261) donde se observó que un 72% del grupo diabético cepillaba sus dientes dos o tres veces al día, mientras que el 4,6% presentaba una higiene nula. Por otro lado, Apoorva y cols. (294) mostraron que sólo un 10,87% de los pacientes diabéticos presentaban una buena higiene oral.

Kneckt y cols. (295) comprobaron que existía una correlación positiva entre el cuidado dental y el autocuidado de la enfermedad diabética, incluyendo los niveles de HbA1c, por lo que sería necesario enseñar a los pacientes diabéticos la importancia de una óptima salud oral para minimizar el desarrollo de posibles complicaciones orales.

### **5.1.2.2 PATOLOGÍA MUCOSA ORAL.**

Al igual que en nuestro estudio, otros autores no encontraron en la cavidad oral lesiones representativas de las descritas en la DM (232,296,297). Sousa y cols. (297) observaron que las alteraciones de la mucosa oral no estaban relacionadas con la diabetes y que estaban presentes independientemente del caso de tener o no DM tipo 2. Guggenheimer y cols. (147), de forma opuesta, observaron una mayor predisposición de los pacientes diabéticos a presentar lesiones de los tejidos blandos, con una prevalencia del 44,4% frente al 25% del grupo control.

No se encontró ningún caso de lesión por liquen plano oral (LPO). Estudios como Bagán y cols. (298), Borghelli y cols. (299), Sousa y cols. (297) y Van Dis y Parks. (137) no observaron diferencias significativas entre el grupo diabético y control en la prevalencia de este tipo de lesiones, aunque en estos casos su presencia fue mayor a la hallada en nuestro estudio. En contraposición, otros autores observaron la existencia de una relación entre la patología diabética y la presencia de liquen plano oral (133,134,148,300), siendo la forma de presentación más frecuente la atrófico erosiva (134). Atefi y cols. (301), encontraron una gran prevalencia de patología diabética (20%), en un estudio realizado sobre 80 pacientes diagnosticados de LPO. De manera similar, Romero y cols. (302), analizaron un grupo de 62 pacientes españoles con LPO, observando que un 27,4% de estos presentaba diabetes mellitus, sugiriendo la existencia de una posible asociación entre ambas patologías. Sin embargo, la evidencia actual parece desmentir la existencia de una asociación entre estos procesos.

De igual modo, no se observó ningún caso de leucoplasia oral. Diversos autores mostraron una mayor prevalencia de esta lesión en el grupo diabético (148,149,303,304). Dikshit y cols. (304) observaron un aumento del riesgo a desarrollar leucoplasia en los pacientes con diabetes, aunque solo en el caso del sexo femenino. Dietrich y cols. (303) encontraron que la probabilidad de sufrir leucoplasia oral era el triple en pacientes con diabetes que sin diabetes, al igual que Albretch y cols. (148) los cuales observaron una prevalencia del 6,2% en diabéticos comparado con el 2,2% que presentaba el grupo control.

No existió ningún caso de candidiasis en la muestra estudiada, debido posiblemente al buen o moderado control metabólico de la muestra (128). Al igual que en nuestro estudio, Sousa y cols. (297) no observaron una asociación entre la diabetes tipo 2 y la aparición de candidiasis oral, aún siendo mayor el número de pacientes con niveles reducidos de saliva que en el grupo control. A diferencia de estos resultados, Guggeneimer y cols. (128) observaron que los sujetos con diabetes tenían 5 veces más riesgo de presentar candidiasis que los no diabéticos, mostrando diferencias entre el grupo diabético y control respecto a la glositis romboidal media y la estomatitis protética, siendo la quelitis tres veces más frecuente en el grupo diabético aunque sin diferencias significativas. Este hecho estaría en consonancia con autores como Soysa y cols. (305) los cuales mostraron que niveles elevados de glucosa en saliva favorecerían el crecimiento de candidas.

Los pacientes con DM presentaron más lesiones linguales que los controles, aunque de forma no significativa, en concreto 1 caso de lengua geográfica y 1 caso de lengua fisurada. Busato y cols. (227), al igual que en nuestro estudio, observaron que la presencia de alteraciones en mucosa era baja, siendo la lesión más frecuente en el grupo diabético la lengua fisurada, aunque en este caso los pacientes padecían DM tipo 1. A diferencia de nuestro estudio, Collin y cols. (288) sí encontraron diferencias significativas en la prevalencia de lesiones linguales entre ambos grupos, observando una afectación del 42,2% del grupo diabético, frente al 15,6% del grupo control ( $p=0,001$ ). De igual forma, Guggenheimer y cols. (147), vieron un aumento significativo de la presencia de lengua fisurada en el grupo diabético.

En cuanto a otras lesiones, encontramos 3 casos de mucosa mordisqueada en la población diabética (6,38%) y ninguna en el grupo control. Autores como Zielinski y cols. (243) tampoco observaron un gran número de alteraciones en la mucosa oral, observando solo un caso de úlcera traumática por prótesis en el grupo diabético. Por otro lado, Guggenheimer y cols. (147) identificaron una mayor prevalencia de fibromas irritativos y úlceras traumáticas en la población diabética, posiblemente por la sensación de xerostomía que suelen padecer estos pacientes (240).

### **5.1.2.3 XEROSTOMÍA.**

La xerostomía se define como la sensación subjetiva de boca seca (306), pero cuando constatamos una disminución, subjetiva, de las tasas de flujo salival por debajo de 0,1-0,2ml/min en la STR y por debajo de 0,4-0,7ml/min en la STE hablamos de hiposialia (307). El flujo salival suficiente para producir xerostomía, varía entre individuos (308).

En cuanto a la sensación de xerostomía en general que padecieron nuestros pacientes, encontramos que fue algo mayor en los diabéticos, encontrando que 13 pacientes con DM padecían xerostomía, frente a sólo 6 controles, aunque las diferencias no fueron significativas. Sin embargo, sí que se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la sensación de boca seca por la noche o al levantarse, y en cuanto a la sensación de quemazón en la lengua, comprobando que un mayor porcentaje de diabéticos manifestaban estas molestias.

Existen diversos estudios, que al igual que el nuestro, no observan una mayor incidencia de xerostomía en general en los pacientes diabéticos (209,243); mientras otros, sin embargo, sí la observaron (240,288).

Estudios como Zielinski y cols. (243) comprobaron que de los 32 pacientes diabéticos estudiados, el 50% presentaban xerostomía, frente a un 30% de los sanos, aunque estas diferencias no llegaron a ser significativas. Sin embargo, Sandberg y cols. (240), sí que corroboraron un aumento significativo de xerostomía en el grupo diabético, aunque el porcentaje de diabéticos fue similar al estudio de Zielinski (243), observando claramente que los diabéticos con mejor control metabólico tenían menos sensación de boca seca. En esta línea, Collin y cols. (288) encontraron que el 56% de los diabéticos tipo 2 padecían boca seca y el 18% glosodinia.

El porcentaje de afectación por xerostomía en los pacientes con DM difiere de un estudio a otro. En nuestro estudio se encontró una afectación similar dentro del colectivo diabético que el estudio de Arrieta y cols. (74) los cuales encontraron una afectación del 26,3%, aunque en este caso el estudio incluía pacientes con diabetes tipo 1 y 2. A excepción del estudio de Vasconcelos y cols. (209) que presentó un 12,5% de afectación en el colectivo diabético, nuestro estudio presentó un porcentaje menor de diabéticos con xerostomía que la mayoría de estudios consultados, observando que

mientras encontramos que un 27,7% de los pacientes con DM padecía xerostomía, estudios como Carda y cols. (26), Sreebny y cols. (286) y Ben-aryeh y cols. (309) presentaban un porcentaje de afectación del 76,4%, 43% y 31% respectivamente.

El estudio que observó un mayor porcentaje de diabéticos con xerostomía fue el realizado por Ivanovsky y cols. (310) sobre DM tipo 1, con un 80% de afectación, sugiriendo que este gran porcentaje podía ser debido al efecto negativo que tiene la DM sobre el sistema nervioso simpático y parasimpático, el cual tiene un papel esencial en la secreción salival. Además, los cambios hormonales y la deshidratación que suelen padecer los pacientes con DM, podrían también afectar a la hiposalivación de estos pacientes.

Al igual que Moore y cols. (121), realizamos un cuestionario exhaustivo sobre la sensación de xerostomía de los pacientes realizando preguntas individuales sobre si padecían problemas al tragar, se levantaban para beber agua, entre otras cuestiones; y mediante el resumen de Fox se catalogaba a los pacientes según padecían o no xerostomía, observando que en el caso de Moore y cols. (121) los pacientes con DM sí que padecían más xerostomía que los sanos, mientras que en nuestro estudio los resultados no fueron significativos.

Contradiendo nuestros hallazgos, Dodds y Dodds. (214) tras realizar el cuestionario sobre un grupo de 250 individuos formado por diabéticos tipo 2 y sanos, comprobaron que los pacientes con DM presentaban, de forma significativa, más problemas a la hora de saborear los alimentos que los controles, observando, además, mayor sensación de boca seca al comer y problemas al tragar, aunque en estos casos los resultados no fueron del todo concluyentes aunque estuvieron cerca de ser significativos.

Un 17% de los pacientes diabéticos analizados en nuestro estudio presentaron quemazón en la lengua frente al 2,2% de los controles ( $p=0,030$ ), siendo nuestros porcentajes superiores a los encontrados en el estudio de Arrieta y cols. (74) donde se observó quemazón bucal en el 4,28% de los pacientes diabéticos y en el 4,05% de los controles, indicando que esa sensación de ardor podría ser debida a un descenso del flujo salival y a una mayor irritación de la mucosa oral.

### **5.1.2.3.1 Relación entre la sensación de xerostomía y los niveles de flujo salival.**

La xerostomía suele resultar de un descenso en la secreción salival, pero también puede producirse ante niveles de flujo normales (176). Eliaarsoon y cols. (311) observaron una correlación significativa entre los niveles bajos de saliva total y la sensación de xerostomía, en un grupo de 142 individuos no diabéticos, de entre 18 y 82 años, observando también que un número elevado de pacientes con niveles anormalmente bajos de flujo salival no padecían sensación de xerostomía, mientras otros con flujos normales sí la padecían.

En nuestro estudio observamos que existía relación entre los niveles bajos de saliva y la sensación de xerostomía, tanto en la muestra total como estudiando por separado el grupo experimental y el grupo control en lo que respecta a los niveles de STRb ( $p < 0,05$ ). Respecto a la STEb también se observó dicha relación significativa en la muestra total y en el grupo control, y una gran tendencia en el grupo diabético ( $p = 0,087$ ).

En esta línea Busato y cols. (312) observaron en un grupo de 51 pacientes con DM tipo 1 y 51 sanos, que las alteraciones en la STE y en la composición bioquímica de la saliva estuvieron asociados a la presencia de xerostomía. Además Sreebny y cols. (286) establecieron que la sensación de boca seca era una molestia común en el colectivo diabético y que estaba fuertemente asociada tanto con niveles bajos de flujo salival como con otros síntomas relacionados con la deshidratación. Así, un 88% de los pacientes diabéticos que presentaban xerostomía, presentaban un flujo de STR inferior a 0,1ml/min.

Por el contrario, existen otros estudios que discrepan con esta hipótesis (115,119). En un estudio llevado a cabo sobre 24 DM tipo 2 y 15 sanos, de edades comprendidas entre los 54-90 años, se observó que pese a que los pacientes diabéticos presentaban flujos salivales menores de saliva, éstos no padecían más sensación de xerostomía que los controles (119). Chavez y cols. (115), en otro estudio, no encontraron diferencias en la sensación de xerostomía en relación con el control metabólico ni en los niveles de flujo salival en los pacientes adultos con DM tipo 2, estando en consonancia con

diversos estudios donde tampoco se observó que los pacientes adultos padecieran mas xerostomía, aunque la saliva estuviera reducida (109,313), pudiendo ser explicado por el hecho de que estos pacientes puedan utilizar mecanismos compensatorios para mejorar la sensación de boca seca. Además, hay que recordar que los cambios que se producen en los barorreceptores y las alteraciones en la mucosa oral podrían contribuir al descenso de la sensación de xerostomía en los pacientes adultos (109,313).

Además, estas discrepancias podrían ser debidas a la utilización de distintos tipos de saliva (estimulada o no estimulada), el tiempo de desarrollo de la enfermedad diabética, el grado de control metabólico y la técnica de recogida de saliva (246).

## **5.2 ESTUDIO DE LOS PARÁMETROS BUCODENTALES DE LA POBLACIÓN EN FUNCIÓN DEL CONTROL METABÓLICO.**

El análisis de la HbA1c permite determinar el estado de la glucosa en sangre de los 30-90 días previos a la recolección de una muestra sanguínea (314,315). Como la glucosa circula por el torrente sanguíneo, se une a una porción de la molécula de hemoglobina en los glóbulos rojos. Así, cuanto más elevados son los niveles plasmáticos de glucosa, mayor es el porcentaje de hemoglobina glicosilada. El valor normal de la HbA1c es <6% y la ADA recomiendan que las personas con diabetes intenten mantener sus niveles de hemoglobina por debajo del 7% para tener un buen control metabólico minimizando así las complicaciones propias de la enfermedad diabética (314,316), planteándose la hipótesis de que un mal control metabólico, podría provocar, además, repercusiones a nivel de la cavidad oral, como podría ser el aumento de la caries dental, entre otros procesos (114).

### **5.2.1 PATOLOGÍA DENTAL: CAOD, C, A y O**

En nuestro estudio encontramos una correlación positiva y estadísticamente significativa, entre el empeoramiento del control metabólico, el aumento del índice CAOD y el número de ausencias. En el caso del número de caries y de obturaciones, también encontramos un aumento de la media a medida que era peor el control, pero en este caso, no existió significación estadística. Si comparamos los tres grupos entre sí (sanos, bien controlados (BC) y mal controlados (MC) observamos que dentro del índice CAOD sólo encontramos diferencias entre el grupo sano, y el grupo BC y MC, respectivamente, pero no entre los dos grupos con DM. Además, el número de ausencias, sólo se encontraba aumentado significativamente en el grupo MC respecto al grupo sano.

Lin y cols, (114) al igual que en nuestro estudio, observaron la prevalencia de caries comparando los pacientes no diabéticos, con los BC y los MC, aunque a diferencia de nuestro estudio catalogaron como MC aquellos con niveles de HbA1c superiores al 9%. El número de dientes ausentes por caries, en consonancia con nuestros resultados, aumentaba a medida que empeoraba el control metabólico de forma significativa. De

igual forma, en ambos estudios se produjo un aumento del número de caries en relación con el control, pero sin significación estadística. Así, en el estudio de Lin y cols. (114) los resultados relativos a la incidencia de caries fueron muy similares entre los pacientes sanos y los DM bien controlados. Estos resultados están en consonancia con Pohjamo y cols. (317), los cuales demostraron que los MC presentaban más ausencias y caries que los otros dos grupos.

Otros estudio llevado a cabo sobre 398 pacientes con DM tipo 2 y 395 controles, observó que un mal control de la glucemia, con el consiguiente incremento de los niveles de HbA1c, estaba asociado a un mayor número de caries dentales (237). Por el contrario, Collin y cols. (113) no encontraron asociación entre el control metabólico de la enfermedad y la caries dental. Arrieta y cols. (74), de manera similar a nuestro estudio presentaba un alto porcentaje de diabéticos con buen control metabólico (60%). En este estudio no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de caries, ausencias y obturaciones en función del control metabólico, sólo observándose diferencias en el índice CAOD en el grupo de pacientes con edades comprendidas entre 40-55 años ( $p < 0.05$ ).

En el caso de la diabetes tipo 1, diversos autores han observado un aumento en la incidencia de caries en los pacientes con peor control metabólico respecto a los pacientes bien controlados (111,318,319) debido posiblemente a las alteraciones en la respuesta del huésped provocadas por la hiperglucemia, así como a factores conductuales relativos al cuidado de la salud oral y general (295). Twetman y cols. (111) observaron que los pacientes MC presentaban mayores niveles de glucosa en suero y un mayor número de caries que los BC. Miko y cols. (255) realizaron un estudio sobre 259 pacientes con DM tipo 1 y 259 controles, comprobando que el número de caries era menor y el número de obturaciones mayor en los pacientes diabéticos con mejor control metabólico.

Sin embargo, Miralles y cols. (110) no encontraron relación entre el empeoramiento del control metabólico y la presencia de caries en los pacientes con DM. Tras analizar a un grupo de 90 pacientes con DM tipo 1 y 90 controles, bajo similares condiciones de higiene oral y flujo salival, comprobaron que aunque los pacientes diabéticos

presentaban una mayor prevalencia de caries que el grupo control, el control metabólico de la enfermedad no tenía influencia en la instauración de caries dental.

El hecho de que algunos estudios observen relación entre los niveles de caries y el control metabólico puede venir dado por diferentes causas. Por una parte el empeoramiento del control metabólico puede provocar un aumento de la glucosa salival, y por lo tanto podría aumentar el riesgo de caries (320). Además, existen ciertos factores conductuales que podrían provocar tanto un mal control metabólico como un mal cuidado oral, con peor higiene bucodental y el consiguiente aumento del número de caries. Así, autores como Syrjälä y cols. (223) defienden que los pacientes con una insuficiente preocupación sobre su patología diabética, tampoco siguen un correcto cuidado de boca, incluyendo además la ingesta de gran cantidad de carbohidratos en su dieta habitual.

### **5.2.1 PATOLOGÍA PERIODONTAL.**

Complicaciones micro y macrovasculares pueden aparecer o empeorarse por un mal control metabólico (279). Por este motivo multitud de estudios han intentado observar si el control metabólico también podría influir en la extensión y severidad de la enfermedad periodontal (4,86,88,279). Pudiendo producirse por alteraciones en el fluido crevicular, microangiopatías, alteraciones en el metabolismo del colágeno o la respuesta del huésped, alteraciones en la microflora subgingival y por una predisposición genética (279,321,322).

En nuestro estudio se observó un aumento en la profundidad de las bolsas periodontales, en relación con el empeoramiento del control metabólico, siendo significativas las diferencias entre el grupo control y de diabéticos MC. Resultados similares fueron hallados por otros autores (4,88,294), los cuales observaron que un pobre control metabólico era un factor asociado con una pobre salud periodontal. Campus y cols. (88) mostraron un aumento del número de bolsas periodontales mayores de 4 mm en los pacientes con DM, mostrando además una mayor pérdida de inserción que los controles, no existiendo diferencias entre los individuos sanos y los

bien controlados. Por otro de lado, Guzman y cols.(4) observaron una alta prevalencia de periodontitis en un grupo control, donde el 66% presentaba destrucción ósea y un 43% de éstos de tipo severa, observando que esta severidad aumentaba a medida que era peor el control metabólico. Apoorva y cols (294) mostraron que los diabéticos con peor control metabólico tenían una destrucción periodontal más severa que los pacientes con un control bueno o moderado. En el caso de Lim y cols. (94), esta mayor severidad, en los diabéticos mal controlados se comprobó por un aumento en la profundidad de las bolsas y en el índice de hemorragia.

Por el contrario, existen diversos autores que no observan una clara relación entre el control metabólico y la patología periodontal (267,268,323,324). Alpagot y cols.(268) analizaron los niveles de HbA1c de un grupo con diabetes mellitus tipo 1 y otro con diabetes mellitus tipo 2 no encontrando ninguna correlación significativa entre estos valores y el índice gingival, el índice de placa, la profundidad de las bolsas y la pérdida de soporte óseo. En lo que respecta al índice de hemorragia, de acuerdo con nuestros resultados, Arrieta y cols. (267) tampoco encontraron asociación entre el grado de control y el índice de hemorragia.

Taylor y Borgnakke (86) realizaron una exhaustiva revisión de artículos donde, además de analizar la prevalencia de la enfermedad periodontal en la población diabética, observaron cual era el efecto del control glucémico sobre ésta. En ésta, autores como Tsai y cols. (279), Lu y Yang (266), Campus y cols. (88), Jansson y cols. (262) y Peck y cols. (325) mostraron que un pobre control metabólico estaba asociado con una peor salud periodontal, mientras que otros como Chuang y cols. (265) y Sanderg y cols. (240) no compartieron dicho hallazgo. Además, diversos artículos que clasificaron el control metabólico en grupos observaron que el grupo de peor control metabólico era el que presentaba mayor severidad o presencia de problemas periodontales (4,88,262,266,279,325), aunque algunos no observaron esta situación (240,265).

Las discrepancias entre los diferentes estudios pueden venir dadas por las diferentes maneras de clasificar la periodontitis y el rango en el que se clasifica el buen/mal control metabólico, a la utilización o no de métodos radiográficos para determinar la

pérdida de soporte, así como al hecho de que al dicotomizar la muestra en diversos grupos de menor tamaño disminuye el poder para detectar cualquier asociación, debido a que valores de control muy similares se pueden encontrar en diferentes categorías.

Autores como Katagari y cols. (326), en un intento de clarificar la relación entre el control metabólico y el estado periodontal de los pacientes diabéticos, comprobaron que una mejora en el estado glucémico, sin llevar a cabo un tratamiento periodontal, podría producir cambios en las condiciones periodontales observando una disminución en el sangrado al sondaje aunque sin causar ningún cambio a nivel de la profundidad de bolsas.

Además, al ser bidireccional la relación diabetes-periodontitis y estudiarse la influencia del control de la diabetes sobre la enfermedad periodontal, diversos autores han analizado el efecto que produce el tratamiento periodontal sobre el control metabólico de la enfermedad (95-98,327), obteniendo resultados controvertidos. Mientras algunos observaron una mejora en dicho control tras realizar un adecuado tratamiento periodontal (99-102), otros no encontraron ningún efecto estadísticamente significativo (103-105,327). Teeuw y cols. (98) en un reciente metaanálisis observaron que tras el tratamiento periodontal se producía un descenso de un 0,40% en los niveles de HbA1c, con lo que se podrían ver reducidas las complicaciones diabéticas. Sin embargo, otros autores no encontraron resultados concluyentes sobre este tema (103,105).

### **5.2.3 EXPLORACIÓN DEL FLUJO SALIVAL**

En un pensamiento generalizado que el mal control metabólico de la enfermedad diabética favorece la aparición de complicaciones micro y macrovasculares. Diversos autores, han estudiado en esta línea si un empeoramiento en este control podría conllevar también cambios a nivel salival (112,212,227).

En nuestro estudio no se observó una relación significativa entre los niveles de flujo salival y el control metabólico al igual que otros autores (29,112,214,232,289).

Panchbai y cols. (29) tras comparar la función y composición salival entre un grupo de individuos sanos y de diabéticos BC y MC, observaron que no existían diferencias significativas entre los tres grupos ni en los niveles de STR ni en los de STE. Del mismo modo, Dodds y Dodds (214) no encontraron relación entre el nivel de control glucémico y los niveles de saliva parotídea, STR y la concentración de proteínas.

Sin embargo, diversos autores demostraron un descenso en los niveles de flujo salival a medida que empeoraba el control glucémico (115,121,212,227,286). Autores como Sashikumar y Kannan, (212) tras estudiar una población compuesta por 50 individuos con DM tipo 2 bien controlada, 50 mal controlada y 50 sanos, observaron que tanto los niveles de STR como los de STE eran menores cuanto peor era el control metabólico. De manera similar, Saes Busato y cols. (227) comprobaron que un control metabólico insuficiente en la DM tipo 1 contribuía a una disminución del flujo salival, observando que los pacientes con peor control metabólico presentaban menores niveles de STE que los diabéticos BC y los controles, observándose con estos últimos diferencias muy significativas. Moore y cols. (121), describieron que las pacientes con pobre control metabólico tenían asociados niveles bajos de STR Y STE, en consonancia con los resultados de autores como Chavez y cols. (115) y Sreebny y cols. (286) los cuales también observaron que los diabéticos peor controlados presentaban menores flujos salivales que los BC y los controles.

Incluso algunos estudios, apuestan que ante una normalización de los niveles de glucosa se produciría la restauración de los niveles normales de saliva (328,329).

### **5.2.4 ALTERACIONES DE LA MUCOSA ORAL.**

No se ha observado relación entre la aparición de alteraciones en la mucosa oral y el control metabólico del grupo estudiado, de manera similar a otros autores (147,232). Collin y cols. (288) comprobaron que el control metabólico tendía a ser más pobre en los pacientes que presentaban un mayor número de lesiones orales, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, otros estudios como el de Saes Busato y cols. (227) observaron que los pacientes diabéticos de mal control

metabólico presentaban más lesiones que los bien controlados y los sanos, aunque sólo se encontraron diferencias respecto al grupo control.

Aunque en nuestro estudio no se observó ningún caso de candidiasis, debido posiblemente al reducido tamaño de la muestra, existen autores como Guggenheimer y cols. (128) los cuales demostraron que la presencia de esta infección estaba relacionada con un pobre control metabólico, debido posiblemente al aumento de la glucosa en saliva que se produce en estos pacientes, aunque este hecho no es compartido por otros autores (330).

Por los resultados obtenidos podemos afirmar que no parece existir una mayor aparición de lesiones en la mucosa oral en estos pacientes cuanto peor es su control metabólico.

### **5.3 ESTUDIO DE LOS NIVELES DE PCR, IL-6 y TNF- $\alpha$ RESPECTO A LA PATOLOGÍA PERIODONTAL.**

La periodontitis es una enfermedad crónica de carácter inflamatorio caracterizada por la destrucción de las estructuras de soporte de los dientes a causa de una invasión bacteriana, especialmente de bacterias Gram negativas (71).

Los LPS producidos por bacterias como la *Porphyromonas gingivalis* inducen la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  y PGE2 (70) por parte de los monocitos y células T de la zona afectada, así como por fibroblastos, células epiteliales y endoteliales (331). En esta línea, diversos autores han observado el papel que desarrollan estas citoquinas en el desarrollo de la enfermedad periodontal (90,332-334). La IL-6 desarrolla un papel fundamental en la reabsorción ósea y la diferenciación de osteoclastos (335), así como inhibiendo la formación ósea; siendo una útil herramienta diagnóstica en periodoncia con la medición de sus niveles en fluido crevicular, sangre periférica y en el propio tejido gingival (78,90). El TNF- $\alpha$  estimula la adhesión molecular y la producción de mediadores inflamatorios, promueve la síntesis y actividad de osteoclastos (90), induce la expresión de metaloproteinasas (MMP) (331) y estimula la apoptosis celular, favoreciendo así la inflamación, la pérdida ósea, la destrucción del tejido conectivo y limitando la capacidad de reparación del periodonto (334).

Aunque anteriormente se pensaba que la periodontitis sólo producía alteraciones a nivel local, la evidencia reciente ha observado que esta infección oral podría tener efectos a nivel sistémico (12,78,336-340), pudiendo agravar el control metabólico de los pacientes diabéticos y la inflamación sistémica (11).

Se ha especulado que las bolsas periodontales inflamadas y ulceradas son una fácil puerta de entrada a la circulación general para las bacterias de la placa dental, los productos bacterianos como los LPS, así como para los mediadores inflamatorios locales (86). Células como los leucocitos, hepatocitos y las células endoteliales aumentan la producción de mediadores proinflamatorios en respuesta a la bacteriemia y los antígenos bacterianos diseminados (341). Este hecho puede provocar un

aumento en los niveles circulantes de IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  y PGE2 provocando efectos sistémicos y favoreciendo la producción hepática de las proteínas de fase aguda, especialmente por la IL-6, entre las que se encuentra la PCR (337,341,342).

Diferentes estudios, de manera similar al nuestro, analizaron la inflamación sistémica producida por la enfermedad periodontal, valorando los cambios en los niveles sistémicos de marcadores inflamatorios como IL-6, TNF- $\alpha$  y PCR, ya sea en pacientes sanos (92,221,343) o en pacientes con enfermedad diabética (8,10,344,345).

En nuestro estudio observamos los niveles de PCR en suero tanto en pacientes sanos como diabéticos; analizando la TNF- $\alpha$  y la IL-6, solamente, en el colectivo diabético.

Dentro del grupo *sin patología diabética* no se observaron diferencias en los niveles de PCR en función de si presentaban o no patología periodontal, así como tampoco se observó relación entre los distintos parámetros periodontales y los niveles de PCR en suero en el grupo con patología periodontal. En esta línea Craig y cols. (221) no encontraron diferencias significativas entre el grupo con periodontitis y sin ella, no existiendo relación entre la profundidad de las bolsas y los niveles de PCR, aunque sí demostraron que la progresión de la periodontitis guardaba relación con los niveles de PCR. En contraposición, Noack y cols. (337) observaron un aumento de los niveles de PCR en los sujetos con periodontitis frente a aquellos no periodontales, comprobando además que aquellos con mayor pérdida de inserción presentaban niveles más altos de PCR. De manera similar, Wu y cols. (92) demostraron una asociación entre los niveles de PCR y los índices de hemorragia y de cálculo.

En una revisión sistemática llevada a cabo por Paraskevas y cols. (336) los niveles sistémicos de PCR se encontraron claramente elevados en los pacientes con periodontitis, mostrando una modesta evidencia respecto al efecto del tratamiento periodontal en el descenso de estos niveles. Diversos estudios, con el fin de clarificar la relación entre la patología periodontal y el estado de inflamación sistémica, han observado los cambios en los niveles de PCR tras el tratamiento periodontal (346,347), observando que se puede producir un descenso en los niveles de PCR tras el tratamiento, especialmente si se combina con antibióticos.

En esta línea Yamazaki y cols. (348) analizaron los niveles en suero de TNF- $\alpha$ , PCR e IL-6 no observando diferencias, ni antes ni después del tratamiento periodontal entre los pacientes con y sin enfermedad periodontal. Respecto a los niveles de TNF- $\alpha$ , Gorska y cols. (343) observaron niveles más elevados en los pacientes periodontales, no encontrando relación entre estos niveles y parámetros periodontales como higiene oral, profundidad de las bolsas, pérdida de soporte e índice de hemorragia.

Al margen del efecto de la periodontitis en la inflamación sistémica hay que tener en consideración que la diabetes, por sí misma produce efectos, tanto en la inflamación periodontal (72) como en la inflamación general (83,349), sabiendo que la relación patofisiológica entre la diabetes y la enfermedad periodontal se produce a través de la capacidad de ambas condiciones para inducir una respuesta inflamatoria, ya sea a través de los AGEs o la acumulación bacteriana, respectivamente, lo que lleva a la producción de mediadores de la inflamación (6).

En cuanto a la relación entre la DM y la inflamación general, la evidencia científica muestra un aumento de los niveles de citoquinas en respuesta a la diabetes mellitus, especialmente de citoquinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  (350). Dicha elevación, de forma persistente en los pacientes con DM, provoca la liberación de proteínas de fase aguda como la PCR, provocando alteraciones en el metabolismo lipídico de los pacientes diabéticos y actuando sobre las células  $\beta$  pancreáticas. Además, el TNF- $\alpha$  es un potente inhibidor de la actividad de la tirosina kinasa de los receptores de insulina provocando así resistencia insulínica (95). Entre los motivos más importantes de esta hiperproducción de citoquinas, se encuentra la acumulación de AGEs propia de la diabetes (340).

En esta línea, encontramos que en nuestro estudio los niveles de PCR fueron mayores en los pacientes con patología diabética que en los controles ( $p=0,005$ ), coincidiendo con King y cols. (351). Diversos estudios prospectivos han demostrado una asociación entre niveles altos de inflamación y el desarrollo de DM tipo 2 (352,353), como en el caso de Bertoni y cols. (354) los cuales observaron que los individuos con niveles elevados de PCR e IL-6, tenían una incidencia mayor a desarrollar diabetes a corto plazo, pudiendo utilizarse estos mediadores para predecir el riesgo de diabetes.

En nuestro estudio, *en el grupo diabético*, no encontramos diferencias en los niveles de PCR séricos entre los pacientes con y sin patología periodontal. Además, tampoco observamos asociación entre los diferentes parámetros periodontales y los niveles de PCR en el grupo con periodontitis, aunque en el caso del índice de cálculo y de hemorragia hubo una tendencia a la significación. De igual forma tampoco se observó ninguna asociación significativa en los niveles de TNF- $\alpha$  e IL-6 del grupo con patología periodontal con respecto a los diferentes parámetros periodontales.

De manera similar a nuestros hallazgos, diversos estudios no encontraron una relación entre los niveles de mediadores inflamatorios en los pacientes con DM y la patología periodontal (10,344) mientras otros sí lo hicieron (9,355).

Takeda y cols. (10) encontraron que los AGEs, y no los mediadores inflamatorios como la PCR y el TNF- $\alpha$ , estaban relacionados significativamente con el deterioro de la enfermedad periodontal, no observando relación entre estos mediadores y parámetros periodontales como la profundidad de las bolsas, sugiriendo que la inflamación gingival en los pacientes con DM tipo 2 podría no estar asociada necesariamente con los cambios en la inflamación sistémica (PCR).

De manera opuesta, Lim y cols. (94) tras estudiar un grupo de 181 pacientes con DM concluyeron que los niveles sistémicos de PCR, estaban relacionados con un mayor porcentaje de lugares con bolsas periontales mayores o iguales a 5 mm. Engebretson y cols. (9) observaron una correlación positiva entre el TNF- $\alpha$  y la pérdida de inserción, pero no con la profundidad de las bolsas, el sangrado al sondaje y el índice de placa, en los pacientes con DM y periodontitis; concluyendo que la correlación entre la periodontitis crónica y los niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$  podría soportar la hipótesis de que la infección periodontal y la inflamación contribuyan a la resistencia insulínica, aunque en este estudio no se observaron correlación entre el TNF- $\alpha$  y los niveles de glucosa en suero y HbA1c. Andriankaja y cols. (350), por su parte, comprobaron una posible relación entre los niveles de IL-6 y el sangrado al sondaje, en los pacientes con DM, en consonancia con los resultados de Dağ y cols. (8) los cuales observaron asociación entre los niveles de TNF- $\alpha$  y el sangrado el sondaje y la profundidad de las

bolsas, soportando la idea de que la infección periodontal puede influir en la inflamación sistémica.

Diversos artículos han demostrado una asociación entre el control metabólico y los diferentes parámetros periodontales (86) en pacientes con DM, o la relación entre los parámetros periodontales y los niveles de marcadores inflamatorios (341), pero pocos han estudiado la relación entre los tres factores de forma simultánea (11).

Chen y cols. (11) contradiciendo nuestros hallazgos, demostraron en un grupo de 140 pacientes con periodontitis y DM tipo 2, que los pacientes con mayores niveles de profundidad de sondaje presentaban niveles más elevados de PCR, confirmando que la infección periodontal podría aumentar los niveles en suero de estos marcadores proinflamatorios en aquellos pacientes con DM pudiendo agravar así su control metabólico. Sin embargo, no existieron diferencias en los niveles de TNF- $\alpha$  entre los pacientes con y sin enfermedad periodontal, coincidiendo con nuestros resultados.

En esta línea, parece probable que el descenso en la inflamación gingival tras un tratamiento periodontal efectivo, pudiera ocasionar un descenso en las citoquinas proinflamatorias, frecuentes en el estado diabético, y mejorar su control glucémico y su resistencia a la insulina (355). Reforzando dicha hipótesis, Iwamoto y cols. (102) observaron una disminución de los niveles de TNF- $\alpha$  en suero tras la realización del tratamiento periodontal correlacionada con una disminución de HbA1c. Sun y cols. (345) demostraron un descenso de los niveles en suero de TNF- $\alpha$ , IL-6 y PCR en los pacientes diabéticos con patología periodontal tras el tratamiento periodontal, acompañados de un descenso en los niveles de HbA1c, en comparación con aquellos no tratados. De manera similar, tras un tratamiento periodontal no quirúrgico llevado a cabo en un grupo diabético con periodontitis moderada o severa se observó un descenso en los diferentes parámetros periodontales, demostrando un efecto a nivel sistémico de dicho tratamiento con la reducción de los niveles de PCR, no apreciándose dicho descenso en los niveles de TNF- $\alpha$  e IL-6 (356). Sin embargo, otros autores (357,358) no detectaron tal descenso en los diferentes marcadores inflamatorios. Llambés y cols. no encontraron una reducción en los niveles de la PCR tras el tratamiento periodontal no quirúrgico de un grupo con DM tipo 1, aunque sí

observaron relación entre la periodontitis avanzada y niveles elevados de PCR en sangre.

La gran diversidad de resultados entre unos estudios y otros radica, principalmente, en el reducido tamaño muestral de éstos (356), la gran heterogeneidad de criterios de inclusión utilizados y maneras de catalogar a los pacientes con periodontitis, dificultando que los resultados sean fácilmente comparables. No obstante, son necesarios más estudios que analicen la relación diabetes-enfermedad periodontal y la implicación de los mediadores de la inflamación en esta relación, ya que la reducción de la inflamación sistémica por medio del tratamiento periodontal podría contribuir en la mejora del estado glucémico de los pacientes con DM disminuyendo la posibilidad de padecer complicaciones propias de su enfermedad.

### **5.4 ESTUDIO DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN SUERO Y SALIVA**

La saliva podría ser utilizada como alternativa al suero ya que contiene diversos componentes provenientes de éste, ofreciendo la ventaja que su recogida es menos invasiva y más fácil de ejecutar (15). Puede ser usada para monitorizar los niveles sistémicos de diversos fármacos o drogas, servir en el diagnóstico de enfermedades infecciosas y autoinmunes; además, puede ofrecer información sobre ciertos desórdenes sistémicos como la diabetes mellitus (14,15,359).

Las aplicaciones diagnósticas de la saliva están en continuo desarrollo, por lo que es importante establecer los niveles normales de ciertos componentes en saliva, como es el caso de la glucosa, para poder diagnosticar si esas alteraciones pueden encontrarse relacionadas con condiciones patológicas sistémicas u orales (360).

Un número reducido de estudios han evaluado los niveles de glucosa salival en pacientes sanos (361-365). En el caso de la diabetes la literatura es más abundante, estudiando los niveles de glucosa salival y/o estableciendo comparaciones entre los niveles de glucosa en sangre y saliva, ya sea de manera aislada (28,30,366) o respecto a un grupo control (25,26,29,209-213,229,246,282,290,310,367-369).

En nuestro estudio se observó un aumento significativo de los niveles de glucosa en saliva en el grupo diabético respecto al grupo control tanto a nivel basal ( $p=0,023$ ) como postpandrial ( $p=0,08$ ). De manera similar, la mayoría de los autores, han encontrado un aumento de los niveles de glucosa en saliva en los pacientes diabéticos respecto a los no diabéticos (25,27,29,209-213,229,282,310,367,368,370,371). Amer y cols. (211), sólo observaron presencia de glucosa en saliva en el colectivo diabético.

En contraposición, Bakianian y cols. (246) en un estudio realizado sobre 40 diabéticos tipo 1, 40 diabéticos tipo 2 y 40 sanos, observaron que no existían diferencias significativas en los niveles de glucosa salival entre los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 y su respectivo grupo control. Por otra parte, Carda y cols. (26) sólo observaron un aumento de la glucosa en saliva en los diabéticos mal controlados metabólicamente. Estas diferencias podrían estar producidas, además de por la gran heterogeneidad observada entre los diferentes estudios, especialmente en factores como la edad de los individuos y el método de recogida de saliva, por el estado glucémico y el control

metabólico del paciente. Reuterving y cols. (30) mostraron un descenso en los niveles de glucosa en saliva cuando se producía una mejora en el control metabólico de los pacientes.

Nuestros resultados mostraron una correlación significativa entre los niveles de glucosa en suero y saliva tanto en la muestra total como, por separado, en el grupo diabético y control. Al igual que en nuestro estudio otros autores encontraron una correlación positiva entre la glucosa salivar y glucosa en sangre (30,211-213,366,368).

Satish y cols. (368) en un reciente estudio publicado en 2014 observaron una correlación significativa entre los niveles de glucosa sanguínea y salival en ayunas, tanto en el grupo con DM tipo 2 como en el grupo control. Abikshyeet y cols. (213) corroboraron dichos resultados, tras observar a 106 pacientes con DM tipo 2 y 15 controles, obteniendo una clara asociación entre los niveles de glucosa en saliva y en suero tanto en sanos como en pacientes diabéticos, siendo más significativa en el caso de los diabéticos. En el estudio de Amer y cols. (211) sólo se observó dicha relación en el colectivo diabético, coincidiendo con Borgnakke (371), el cual corroboró dicha asociación en el caso de los diabéticos mal controlados, específicamente entre los niveles de glucosa en sangre venosa y de saliva estimulada pero en este caso a nivel postpandrial.

Al igual que en nuestro estudio, Sashimukar y Kannan (212) analizaron los niveles de glucosa salival tanto en reposo como de manera estimulada. Nuestros resultados fueron significativos sólo en el caso de la saliva basal en reposo, tanto en la muestra total como, por separado, en el grupo diabético y control; así como en la saliva estimulada postpandrial, en el caso de la muestra total. Sin embargo, en su caso, observaron correlaciones positivas y significativas, tras efectuar la recogida de las muestras tras un desayuno, tanto en la saliva en reposo como en la estimulada en la muestra global, especialmente en el caso de la saliva estimulada, observando además que dicha correlación sólo se cumplía en el caso de los diabéticos mal controlados.

Otros autores, sin embargo, no encontraron relación entre los niveles de glucosa hallados en sangre y saliva (26,28,209,210,229,370,372,373). Vasconcelos y cols. (209) no observaron correlación entre la glucosa capilar y salivar en un estudio comparando

diabéticos y sanos, en ninguno de los dos grupos. Carda y cols. (26) no encontraron tampoco relación entre los niveles de glucosa en sangre y saliva, en este caso venosa, concretando además que sólo los pacientes diabéticos con gluemias por encima de 180 mg/dl y hemoglobina glicosilada por encima de 8% tenían una glucosa salival aumentada (4 pacientes, 23,5%). En el estudio de Forbat y cols. (28) la saliva no reflejaba las modificaciones de los niveles de gluemia en un grupo de 31 pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Nakamoto y cols. (373) estudiaron la relación tanto de los niveles de glucosa como de las proteínas glicosiladas en sangre y saliva, observando que mientras los niveles de fructosamina glicosilada guardaban una correlación significativa con los niveles de glucosa en suero, no se observaba una correlación entre los niveles de glucosa en sangre y saliva.

El aumento en los niveles de glucosa salival podría ser debido al aumento en la permeabilidad de la membrana basal en los pacientes diabéticos dando lugar a una mayor presencia de componentes derivados del suero en la saliva a través del surco gingival. Así, al ser la glucosa una molécula de pequeño tamaño podría difundir fácilmente a través de esa membrana semipermeable alcanzando la cavidad oral (372). Aunque según autores como Carda y cols. (26), sólo se produce un aumento de la glucosa en saliva cuando la glucosa en sangre está especialmente elevada. Esta observación, y el hecho de que la glucosa pueda sufrir una degradación rápida por parte de las bacterias y enzimas de la cavidad oral, o bien en su paso de la sangre a la saliva provocan una gran controversia ente los resultados de los diferentes autores (374).

Aunque nuestros resultados mostraron una correlación positiva entre los niveles de glucosa en sangre y saliva, el reducido valor de la  $r$  ( $r=0,206$ ) nos impide afirmar que la saliva en glucosa sea un predictor totalmente fiable de los niveles de glucosa sérica. En contraposición, Amer y cols. (211) encontraron una correlación significativa de  $r=0,78$  en los pacientes con DM tipo 2, sugiriendo que la saliva podría ser un método fiable para monitorizar la gluemia de los pacientes diabéticos, coincidiendo con otros autores (212,371). Borgnakke (371), indicó que sólo los diabéticos de mal control podrían ser monitorizados glucémicamente, aunque en este caso no se indica el valor de la correlación.

Son necesarios más estudios sobre la relación entre las concentraciones de glucosa en suero y saliva, tanto en individuos sanos como en pacientes diabéticos, con el fin de determinar si la glucosa salival podría servir como buen monitor de la glucemia, especialmente en el colectivo de pacientes con diabetes mellitus.



## **6.CONCLUSIONES**



Tras la valoración del estado bucodental, los niveles de glucosa y los mediadores proinflamatorios de 47 pacientes con DM tipo 2 y de 46 individuos sanos, de edad y sexo similares a las del grupo objeto de estudio, llegamos a las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes con diabetes mellitus presentaban un aumento significativo tanto del número de dientes ausentes como del índice CAOD respecto a los controles.
2. Desde el punto de vista periodontal, los pacientes diabéticos tenían una mayor profundidad de bolsas y de pérdida de inserción que los pacientes controles.
3. Los hábitos de higiene oral entre el grupo diabético y control fueron similares.
4. En cuanto a la presencia de patología en la mucosa oral, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.
5. Los niveles de saliva total en reposo en estado basal del grupo diabético se encontraron significativamente disminuidos respecto al grupo control.
6. No existieron diferencias entre la sensación subjetiva de xerostomía global del grupo diabético y control. No obstante, los pacientes con patología diabética mostraron mayor tendencia a padecer sensación de quemazón en la lengua y a sentir más sequedad oral por la noche o al levantarse por la mañana.
7. Tanto de manera conjunta, como analizando por separado el grupo diabético y el control, se observó que los pacientes con menores tasas de saliva total en reposo (STRb) mostraban un aumento en la sensación de xerostomía. Dicho hallazgo también se observó en el grupo control y en la muestra total al analizar los niveles de saliva total estimulada (STEb).
8. A medida que empeoraba el control metabólico aumentaba el índice CAOD, especialmente el número de ausencias dentales y la profundidad de las bolsas.
9. Los niveles de PCR se encontraron aumentados de manera significativa en el grupo diabético respecto al grupo control. En el grupo diabético, no encontramos diferencias en los niveles de PCR séricos entre los pacientes con y sin patología periodontal. Además, tampoco observamos asociación entre los diferentes parámetros periodontales y los niveles de PCR en el grupo con

periodontitis, aunque en el caso del índice de cálculo y de hemorragia hubo una tendencia a la significación estadística

10. No se observó ninguna asociación estadísticamente significativa entre los niveles de TNF- $\alpha$  e IL-6 del grupo con patología periodontal con respecto a los diferentes parámetros periodontales.
11. La glucosa hallada en saliva está relacionada, aunque débilmente, con la glucosa sérica, no pudiendo ser utilizada para establecer predicciones fiables del nivel de glucemia.

## **7.BIBLIOGRAFÍA**



## 7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Negrato CA, Tarzia O. Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:3.
- (2) Soell M, Hassan M, Miliauskaite A, Haikel Y, Selimovic D. The oral cavity of elderly patients in diabetes. *Diabetes Metab.* 2007;33:10-18.
- (3) Ship JA. Diabetes and oral health: an overview. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:4-10.
- (4) Guzman S, Karima M, Wang HY, Van Dyke TE. Association between interleukin-1 genotype and periodontal disease in a diabetic population. *J Periodontol.* 2003;74:1183-90.
- (5) Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993;16:329-34.
- (6) Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology.* 2006;94:10-21.
- (7) Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann Periodontol.* 2001;6:125-37.
- (8) Dağ A, Firat ET, Arikan S, Kadiroğlu AK, Kaplan A. The effect of periodontal therapy on serum TNF-alpha and HbA1c levels in type 2 diabetic patients. *Aust Dent J.* 2009;54:17-22.
- (9) Engebretson S, Chertog R, Nichols A, Hey-Hadavi J, Celenti R, Grbic J. Plasma levels of tumour necrosis factor-alpha in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Clin Periodontol.* 2007;34:18-24.
- (10) Takeda M, Ojima M, Yoshioka H, Inaba H, Kogo M, Shizukuishi S, et al. Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. *J Periodontol.* 2006;77:15-20.
- (11) Chen L, Wei B, Li J, Liu F, Xuan D, Xie B, et al. Association of periodontal parameters with metabolic level and systemic inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2010;81:364-71.
- (12) Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Periodontol.* 2013;84:113-134.
- (13) Nishimura F, Murayama Y. Periodontal inflammation and insulin resistance--lessons from obesity. *J Dent Res.* 2001;80:1690-4.
- (14) Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva--a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13:197-212.

- (15) Aps JK, Martens LC. Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Sci Int.* 2005;150:119-31.
- (16) Deepa T, Thirrunavukkarasu N. Saliva as a potential diagnostic tool. *Indian J Med Sci.* 2010;64:293-306.
- (17) Lawrence HP. Salivary markers of systemic disease: noninvasive diagnosis of disease and monitoring of general health. *J Can Dent Assoc.* 2002;68:170-4.
- (18) Hofman LF. Human saliva as a diagnostic specimen. *J Nutr.* 2001;131:1621-5.
- (19) Lima DP, Diniz DG, Moimaz SA, Sumida DH, Okamoto AC. Saliva: reflection of the body. *Int J Infect Dis.* 2010;14:184-8.
- (20) Navazesh M, Denny P, Sobel S. Saliva: a fountain of opportunity. *J Calif Dent Assoc.* 2002;30:783-8.
- (21) Streckfus CF, Bigler LR. Saliva as a diagnostic fluid. *Oral Dis.* 2002;8:69-76.
- (22) Tabak LA. A revolution in biomedical assessment: the development of salivary diagnostics. *J Dent Educ.* 2001;65:1335-9.
- (23) Baliga BS, Weinberger J. Diabetes and stroke: part one--risk factors and pathophysiology. *Curr Cardiol Rep.* 2006;8:23-8.
- (24) Kearney T, Dang C. Diabetic and endocrine emergencies. *Postgrad Med J.* 2007;83:79-86.
- (25) Belazi MA, Galli-Tsinopoulou A, Drakoulakos D, Fleva A, Papanayiotou PH. Salivary alterations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Paediatr Dent.* 1998;8:29-33.
- (26) Carda C, Mosquera-Lloreda N, Salom L, Gomez de Ferraris ME, Peydró A. Structural and functional salivary disorders in type 2 diabetic patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11:309-14.
- (27) Darwazeh AM, MacFarlane TW, McCuish A, Lamey PJ. Mixed salivary glucose levels and candidal carriage in patients with diabetes mellitus. *J Oral Pathol Med.* 1991;20:280-3.
- (28) Forbat LN, Collins RE, Maskell GK, Sönksen PH. Glucose concentrations in parotid fluid and venous blood of patients attending a diabetic clinic. *J R Soc Med.* 1981;74:725-8.
- (29) 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.

- (30) Reuterving CO, Reuterving G, Hägg E, Ericson T. Salivary flow rate and salivary glucose concentration in patients with diabetes mellitus influence of severity of diabetes. *Diabete Metab.* 1987;13:457-62.
- (31) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2012;35:64-71.
- (32) Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes.* 1979;28:1039-57.
- (33) Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1985;727:1-113.
- (34) Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997;20:1183-97.
- (35) 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;26:5-20.
- (36) Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:1108-12.
- (37) Mannucci E, De Bellis A, Cernigoi AM, Tortul C, Rotella CM, Velussi M. Further data on the comparison between World Health Organization and American Diabetes Association diagnostic criteria DIAINF Study Group. *Diabetes Care.* 1999;22:1755-7.
- (38) Somani BL, Bangar SS, Bhalwar R. American Diabetes Association criteria for diabetes diagnosis. Another perspective. *Diabetes Care.* 1999;22:366.
- (39) World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva:World Health Organization, 1999.
- (40) Gillett MJ. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327-1334. *Clin Biochem Rev.* 2009;30:197-200.
- (41) American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care.* 2014;37:5-13.
- (42) Littorin B, Sundkvist G, Nyström L, Carlson A, Landin-Olsson M, Ostman J, et al. Family characteristics and life events before the onset of autoimmune type 1 diabetes in young adults: a nationwide study. *Diabetes Care.* 2001;24:1033-7.

- (43) Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. 1999;22:345-54.
- (44) Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:989-97.
- (45) Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103:176-85.
- (46) Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
- (47) Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú 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.
- (48) Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. [Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population]. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:352-5.
- (49) Skamagas M, Breen TL, LeRoith D. Update on diabetes mellitus: prevention, treatment, and association with oral diseases. *Oral Dis*. 2008;14:105-14.
- (50) Menéndez Torre E, Lafita Tejedor FJ, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al. [Recommendations for the pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. Working Group for Consensus and Clinical Guidelines of the Spanish Diabetes Society.]. *Endocrinol Nutr*. 2011;58:112-20.
- (51) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
- (52) DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:541-9.
- (53) Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1028-32.
- (54) Garber AJ, Larsen J, Schneider SH, Piper BA, Henry D. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2002;4:201-8.
- (55) Donner T, Muñoz M. Update on insulin therapy for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1405-13.
- (56) Kidambi S, Patel SB. Diabetes mellitus: considerations for dentistry. *J Am Dent Assoc*. 2008;139:8-18.

- 
- (57) Lalla RV, D'Ambrosio JA. Dental management considerations for the patient with diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc.* 2001;132:1425-32.
- (58) Wilson MH, Fitzpatrick JJ, Mc Ardle NS, Stassen LF. Diabetes mellitus and its relevance to the practice of dentistry. *J Ir Dent Assoc.* 2010;56:128-33.
- (59) Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care.* 1998;21:1167-72.
- (60) Vernillo AT. Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:24-33.
- (61) Ponte E, Tabaj D, Maglione M, Melato M. Diabetes mellitus and oral disease. *Acta Diabetol.* 2001;38:57-62.
- (62) Chaudhari M, Hubbard R, Reid RJ, Inge R, Newton KM, Spangler L, et al. Evaluating components of dental care utilization among adults with diabetes and matched controls via hurdle models. *BMC Oral Health.* 2012;12:20.
- (63) Albert DA, Ward A, Allweiss P, Graves DT, Knowler WC, Kunzel C, et al. Diabetes and oral disease: implications for health professionals. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1255:1-15.
- (64) Al-Maskari AY, Al-Maskari MY, Al-Sudairy S. Oral Manifestations and Complications of Diabetes Mellitus: A review. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2011;11:179-86.
- (65) Hampton T. Studies probe oral health-diabetes link. *JAMA.* 2008;300:2471-3.
- (66) Bharateesh J, Ahmed M, Kokila G. Diabetes and Oral Health: A Case-control Study. *Int J Prev Med.* 2012;3:806-9.
- (67) Andriankaja OM, Sreenivasa S, Dunford R, DeNardin E. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Aust Dent J.* 2010;55:252-9.
- (68) Brown LJ, Oliver RC, Loe H. Evaluating periodontal status of US employed adults. *J Am Dent Assoc.* 1990;121:226-32.
- (69) Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol.* 2006;77:1289-303.
- (70) Kuo LC, Polson AM, Kang T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health.* 2008;122:417-33.
- (71) Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012;55:21-31.

- (72) Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol.* 2013;40:113-134.
- (73) Bjelland S, Bray P, Gupta N, Hirscht R. Dentists, diabetes and periodontitis. *Aust Dent J.* 2002;47:202-7.
- (74) Arrieta-Blanco JJ, Bartolomé-Villar B, Jiménez-Martínez E, Saavedra-Vallejo P, Arrieta-Blanco FJ. Bucco-dental problems in patients with Diabetes Mellitus (I) : Index of plaque and dental caries. *Med Oral.* 2003;8:97-109.
- (75) Bascones-Martínez A, Matesanz-Pérez P, Escribano-Bermejo M, González-Moles MÁ, Bascones-Ilundáin J, Meurman JH. Periodontal disease and diabetes-Review of the Literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16:722-9.
- (76) Chapple IL, Genco R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013;84:106-12.
- (77) Cullinan MP, Ford PJ, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic health: current status. *Aust Dent J.* 2009;54:62-9.
- (78) Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol.* 2000;71:1375-84.
- (79) Janket SJ, Jones JA, Meurman JH, Baird AE, Van Dyke TE. Oral infection, hyperglycemia, and endothelial dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105:173-9.
- (80) Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. The relationship between oral health and diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc.* 2008;139:19-24.
- (81) Marchetti E, Monaco A, Procaccini L, Mummolo S, Gatto R, Tete S, et al. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond).* 2012;9:88.
- (82) Mealey BL. Periodontal disease and diabetes. A two-way street. *J Am Dent Assoc.* 2006;137:26-31.
- (83) Nassar H, Kantarci A, Van Dyke TE. Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontol 2000.* 2007;43:233-44.
- (84) Graves DT, Liu R, Alikhani M, Al-Mashat H, Trackman PC. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis-impact on periodontal pathology. *J Dent Res.* 2006;85:15-21.

- 
- (85) Ryan ME, Carnu O, Kamer A. The influence of diabetes on the periodontal tissues. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:34-40.
- (86) Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis.* 2008;14:191-203.
- (87) Carramolino-Cuéllar E, Tomás I, Jiménez-Soriano Y. Relationship between the oral cavity and cardiovascular diseases and metabolic syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19:289-94.
- (88) Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol.* 2005;76:418-25.
- (89) Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000.* 1997;14:216-48.
- (90) Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 1997;14:112-43.
- (91) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336:973-9.
- (92) Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol.* 2000;151:273-82.
- (93) Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Spessot A, Qu W, et al. Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. *J Clin Invest.* 2000;105:1117-24.
- (94) Lim LP, Tay FB, Sum CF, Thai AC. Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2007;34:118-23.
- (95) Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. *J Periodontol.* 1997;68:713-9.
- (96) Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich SE, Krall-Kaye EA, McCoy LC, et al. Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol.* 2007;34:46-52.
- (97) 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.

- (98) 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.
- (99) Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdoğan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2005;32:266-72.
- (100) 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.
- (101) Rodrigues DC, Taba MJ, Novaes AB, Souza SL, Grisi MF. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol*. 2003;74:1361-7.
- (102) Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, et al. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol*. 2001;72:774-8.
- (103) Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones JA. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J Dent Res*. 2005;84:1154-9.
- (104) Christgau M, Palitzsch KD, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results. *J Clin Periodontol*. 1998;25:112-24.
- (105) Kinane D, Bouchard P. Periodontal diseases and health: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2008;35:333-7.
- (106) Twetman S, Aronsson S, Björkman S. Mutans streptococci and lactobacilli in saliva from children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Oral Microbiol Immunol*. 1989;4:165-8.
- (107) Canepari P, Zerman N, Cavalleri G. Lack of correlation between salivary *Streptococcus mutans* and lactobacilli counts and caries in IDDM children. *Minerva Stomatol*. 1994;43:501-5.
- (108) Jones RB, McCallum RM, Kay EJ, Kirkin V, McDonald P. Oral health and oral health behaviour in a population of diabetic outpatient clinic attenders. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1992;20:204-7.
- (109) Närhi TO, Meurman JH, Odont D, Ainamo A, Tilvis R. Oral health in the elderly with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Spec Care Dentist*. 1996;16:116-22.

- 
- (110) Miralles L, Silvestre FJ, Hernández-Mijares A, Bautista D, Llambes F, Grau D. Dental caries in type 1 diabetics: influence of systemic factors of the disease upon the development of dental caries. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11:256-60.
- (111) Twetman S, Johansson I, Birkhed D, Niderfors T. Caries incidence in young type 1 diabetes mellitus patients in relation to metabolic control and caries-associated risk factors. *Caries Res*. 2002;36:31-5.
- (112) Siudikiene J, Machiulskiene V, Nyvad B, Tenovuo J, Nedzelskiene I. Dental caries and salivary status in children with type 1 diabetes mellitus, related to the metabolic control of the disease. *Eur J Oral Sci*. 2006;114:8-14.
- (113) Collin HL, Uusitupa M, Niskanen L, Koivisto AM, 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.
- (114) Lin BP, Taylor GW, Allen DJ, Ship JA. Dental caries in older adults with diabetes mellitus. *Spec Care Dentist*. 1999;19:8-14.
- (115) Chavez EM, Taylor GW, Borrell LN, Ship JA. Salivary function and glycemic control in older persons with diabetes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;89:305-11.
- (116) Fox PC. Management of dry mouth. *Dent Clin North Am*. 1997;41:863-75.
- (117) von Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC, Daniels T, Jonsson R, Lockhart PB, et al. Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103:1-15.
- (118) Beikler T, Flemmig TF. Implants in the medically compromised patient. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14:305-16.
- (119) 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.
- (120) Lin CC, Sun SS, Kao A, Lee CC. Impaired salivary function in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus with xerostomia. *J Diabetes Complications*. 2002;16:176-9.
- (121) Moore PA, Guggenheimer J, Etzel KR, Weyant RJ, Orchard T. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;92:281-91.
- (122) Murrah VA, Crosson JT, Sauk JJ. Parotid gland basement membrane variation in diabetes mellitus. *J Oral Pathol*. 1985;14:236-46.

- (123) Sandberg GE, Wikblad KF. Oral dryness and peripheral neuropathy in subjects with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2003;17:192-8.
- (124) Manfredi M, McCullough MJ, Vescovi P, Al-Kaarawi ZM, Porter SR. Update on diabetes mellitus and related oral diseases. *Oral Dis*. 2004;10:187-200.
- (125) Nishimura F, Taniguchi A, Yamaguchi-Morimoto M, Soga Y, Iwamoto Y, Kokeguchi S, et al. Periodontal infection and dyslipidemia in type 2 diabetics: association with increased HMG-CoA reductase expression. *Horm Metab Res*. 2006;38:530-5.
- (126) Quirino MR, Birman EG, Paula CR. Oral manifestations of diabetes mellitus in controlled and uncontrolled patients. *Braz Dent J*. 1995;6:131-6.
- (127) Hill LV, Tan MH, Pereira LH, Embil JA. Association of oral candidiasis with diabetic control. *J Clin Pathol*. 1989;42:502-5.
- (128) 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.
- (129) McIntyre GT. Oral candidosis. *Dent Update*. 2001;28:132-9.
- (130) Ueta E, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T. Prevalence of diabetes mellitus in odontogenic infections and oral candidiasis: an analysis of neutrophil suppression. *J Oral Pathol Med*. 1993;22:168-74.
- (131) Vazquez JA, Sobel JD. Fungal infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am*. 1995;9:97-116.
- (132) Harrison GA, Schultz TA, Schaberg SJ. Deep neck infection complicated by diabetes mellitus. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1983;55:133-7.
- (133) Petrou-Amerikanou C, Markopoulos AK, Belazi M, Karamitsos D, Papanayotou P. Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus according to the type of diabetes. *Oral Dis*. 1998;4:37-40.
- (134) Bagán-Sebastián JV, Milián-Masanet MA, Peñarrocha-Diago M, Jiménez Y. A clinical study of 205 patients with oral lichen planus. *J Oral Maxillofac Surg*. 1992;50:116-8.
- (135) Sallay K, Kövesi G, Dóri F. Circulating immune complex studies on patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989;68:567-70.
- (136) Gorsky M, Raviv M, Moskona D, Laufer M, Bodner L. Clinical characteristics and treatment of patients with oral lichen planus in Israel. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996;82:644-9.

- (137) Van Dis ML, Parks ET. Prevalence of oral lichen planus in patients with diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;79:696-700.
- (138) Lundström IM. Incidence of diabetes mellitus in patients with oral lichen planus. *Int J Oral Surg.* 1983;12:147-52.
- (139) ADA Division of Communications; Journal of the American Dental Association. For the dental patient. Burning mouth syndrome. *J Am Dent Assoc.* 2005;136:1191.
- (140) Scala A, Checchi L, Montevecchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14:275-91.
- (141) Mese H, Matsuo R. Salivary secretion, taste and hyposalivation. *J Oral Rehabil.* 2007;34:711-23.
- (142) Shatzman AR, Henkin RI. Gustin concentration changes relative to salivary zinc and taste in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78:3867-71.
- (143) Stolbová K, Hahn A, Benes B, Andel M, Treslová L. Gustometry of diabetes mellitus patients and obese patients. *Int Tinnitus J.* 1999;5:135-40.
- (144) Perros P, MacFarlane TW, Counsell C, Frier BM. Altered taste sensation in newly-diagnosed NIDDM. *Diabetes Care.* 1996;19:768-70.
- (145) Abiko Y, Selimovic D. The mechanism of protracted wound healing on oral mucosa in diabetes. Review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10:186-91.
- (146) Saini R, Al-Maweri SA, Saini D, Ismail NM, Ismail AR. Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89:320-6.
- (147) Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. I. Prevalence and characteristics of non-candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;89:563-9.
- (148) Albrecht M, Bánóczy J, Dinya E, Tamás G Jr. Occurrence of oral leukoplakia and lichen planus in diabetes mellitus. *J Oral Pathol Med.* 1992;21:364-6.
- (149) Ujpál M, Matos O, Bíbok G, Somogyi A, Suba Z. [Stomato-oncological screening in diabetic patients]. *Fogorv Sz.* 2003;96:193-6.
- (150) Llana-Puy C. The rôle of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11:449-55.
- (151) Carranza M, Ferraris ME, Galizzi M. Structural and morphometrical study in glandular parenchyma from alcoholic sialosis. *J Oral Pathol Med.* 2005;34:374-9.

- (152) Mandel ID. A contemporary view of salivary research. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1993;4:599-604.
- (153) Veerman EC, van den Keybus PA, Vissink A, Nieuw Amerongen AV. Human glandular salivas: their separate collection and analysis. *Eur J Oral Sci.* 1996;104:346-52.
- (154) van Nieuw Amerongen A. Historisch overzicht. En: van Nieuw Amerongen A. *Speeksel, speekselklieren en mondgezondheid.*Houton: Bohn Stafleu Van Loghum, 2004. p. 17-22.
- (155) Silvestre Donat FJ. Disminución de la secreción salival por fármacos. En: Bagán JV, Jiménez Y, eds. *Fisiopatología de las glándulas salivales.* 1 ed. Valencia: Medicina Oral; 2010. p. 201-11.
- (156) Navazesh M, Kumar SK, University of Southern California School of Dentistry. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc.* 2008;139 Suppl:35-40.
- (157) Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;694:72-7.
- (158) Navazesh M. Salivary gland hypofunction in elderly patients. *J Calif Dent Assoc.* 1994;22:62-8.
- (159) de Almeida Pdel V, Grégio AM, Machado MA, de Lima AA, Azevedo LR. Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J Contemp Dent Pract.* 2008;9:72-80.
- (160) Dodds MW, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Dent.* 2005;33:223-33.
- (161) Sarrión MG, Margaix M. Componentes de la saliva. En: Bagán JV, Jiménez Y, eds. *Fisiopatología de las glándulas salivales.* 1ª ed. Valencia: Medicina Oral; 2010. p. 47-65.
- (162) Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* 2001;85:162-9.
- (163) Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, De Palo EF. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta.* 2007;383:30-40.
- (164) Amerongen AV, Veerman EC. Saliva--the defender of the oral cavity. *Oral Dis.* 2002;8:12-22.
- (165) López P. Técnicas de exploración salival: Sialometría. En: Bagán JV, Jiménez Y, eds. *Fisiopatología de las glándulas salivales.* 1 ed. Valencia: Medicina Oral; 2010. p. 67-79.

- (166) Hu S, Denny P, Denny P, Xie Y, Loo JA, Wolinsky LE, et al. Differentially expressed protein markers in human submandibular and sublingual secretions. *Int J Oncol.* 2004;25:1423-30.
- (167) Edgar WM. Saliva and dental health. Clinical implications of saliva: report of a consensus meeting. *Br Dent J.* 1990;169:96-8.
- (168) Mandel ID. Salivary diagnosis: more than a lick and a promise. *J Am Dent Assoc.* 1993;124:85-7.
- (169) George JR, Fitchen JH. Future applications of oral fluid specimen technology. *Am J Med.* 1997;102:21-5.
- (170) Bagán JV, Gavaldá C, Peñarrocha D. Etiología, diagnóstico y tratamiento de la disminución de la secreción salival. En: Bagán JV, Jiménez Y, eds. *Fisiopatología de las glándulas salivales.* 1 ed. Valencia: Medicina Oral; 2010. p. 189-200.
- (171) Boyce HW, Bakheet MR. Sialorrhea: a review of a vexing, often unrecognized sign of oropharyngeal and esophageal disease. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:89-97.
- (172) Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res.* 1987;66:648-53.
- (173) Ship JA. Diagnosing, managing, and preventing salivary gland disorders. *Oral Dis.* 2002;8:77-89.
- (174) Andrews N, Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 2. *Aust Dent J.* 2001;46:174-82.
- (175) Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis.* 2003;9:165-76.
- (176) Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:61-9.
- (177) Haeckel R, Hänecke P. The application of saliva, sweat and tear fluid for diagnostic purposes. *Ann Biol Clin (Paris).* 1993;51:903-10.
- (178) Yonamine M, Sanches LR, Paranhos BA, de Almeida RM, Andreuccetti G, Leyton V. Detecting alcohol and illicit drugs in oral fluid samples collected from truck drivers in the state of Sao Paulo, Brazil. *Traffic Inj Prev.* 2013;14:127-31.
- (179) Hubl W, Taubert H, Freymann E, Meissner D, Stahl F, Dörner G. A sensitive direct enzyme immunoassay for cortisol in plasma and saliva. *Exp Clin Endocrinol.* 1984;84:63-70.
- (180) McVie R, Levine LS, New MI. The biologic significance of the aldosterone concentration in saliva. *Pediatr Res.* 1979;13:755-9.

- (181) Walker RF, Wilson DW, Read GF, Riad-Fahmy D. Assessment of testicular function by the radioimmunoassay of testosterone in saliva. *Int J Androl.* 1980;3:105-20.
- (182) Frerichs RR, Silarug N, Eskes N, Pagcharoenpol P, Rodklai A, Thangsupachai S, et al. Saliva-based HIV-antibody testing in Thailand. *AIDS.* 1994;8:885-94.
- (183) Holmström P, Syrjänen S, Laine P, Valle SL, Suni J. HIV antibodies in whole saliva detected by ELISA and western blot assays. *J Med Virol.* 1990;30:245-8.
- (184) Emmons W. Accuracy of oral specimen testing for human immunodeficiency virus. *Am J Med.* 1997;102:15-20.
- (185) Malamud D. Oral diagnostic testing for detecting human immunodeficiency virus-1 antibodies: a technology whose time has come. *Am J Med.* 1997;102:9-14.
- (186) Tamashiro H, Constantine NT. Serological diagnosis of HIV infection using oral fluid samples. *Bull World Health Organ.* 1994;72:135-43.
- (187) Tess BH, Granato C, Parry JV, Santos VA, Lago TG, Newell ML, et al. Salivary testing for human immunodeficiency virus type 1 infection in children born to infected mothers in Sao Paulo, Brazil. The Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:787-90.
- (188) van der Eijk AA, Niesters HG, Götz HM, Janssen HL, Schalm SW, Osterhaus AD, et al. Paired measurements of quantitative hepatitis B virus DNA in saliva and serum of chronic hepatitis B patients: implications for saliva as infectious agent. *J Clin Virol.* 2004;29:92-4.
- (189) El-Medany OM, El-Din Abdel Wahab KS, Abu Shady EA, Gad El-Hak N. Chronic liver disease and hepatitis C virus in Egyptian patients. *Hepatogastroenterology.* 1999;46:1895-903.
- (190) Berroteran A, Perrone M, Correnti M, Cavazza ME, Tombazzi C, Goncalvez R, et al. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in the oral cavity and gastroduodenal system of a Venezuelan population. *J Med Microbiol.* 2002;51:764-70.
- (191) Byun R, Nadkarni MA, Chhour KL, Martin FE, Jacques NA, Hunter N. Quantitative analysis of diverse *Lactobacillus* species present in advanced dental caries. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3128-36.
- (192) Sánchez-García S, Gutiérrez-Venegas G, Juárez-Cedillo T, Reyes-Morales H, Solórzano-Santos F, García-Peña C. A simplified caries risk test in stimulated saliva from elderly patients. *Gerodontology.* 2008;25:26-33.
- (193) Lubin R, Schlichtholz B, Teillaud JL, Garay E, Bussel A, Wild CP. p53 antibodies in patients with various types of cancer: assay, identification, and characterization. *Clin Cancer Res.* 1995;1:1463-9.

- (194) Tavassoli M, Brunel N, Maher R, Johnson NW, Soussi T. p53 antibodies in the saliva of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Cancer*. 1998;78:390-1.
- (195) Jiang WW, Masayeva B, Zahurak M, Carvalho AL, Rosenbaum E, Mambo E, et al. Increased mitochondrial DNA content in saliva associated with head and neck cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11:2486-91.
- (196) Franzmann EJ, Reategui EP, Carraway KL, Hamilton KL, Weed DT, Goodwin WJ. Salivary soluble CD44: a potential molecular marker for head and neck cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:735-9.
- (197) Li Y, St John MA, Zhou X, Kim Y, Sinha U, Jordan RC, et al. Salivary transcriptome diagnostics for oral cancer detection. *Clin Cancer Res*. 2004;10:8442-50.
- (198) Streckfus C, Bigler L, Tucci M, Thigpen JT. A preliminary study of CA15-3, c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, cathepsin-D, and p53 in saliva among women with breast carcinoma. *Cancer Invest*. 2000;18:101-9.
- (199) Ben-Aryeh H, Spielman A, Szargel R, Gutman D, Scharf J, Nahir M, et al. Sialochemistry for diagnosis of Sjogren's syndrome in xerostomic patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1981;52:487-90.
- (200) Stuchell RN, Mandel ID, Baurmash H. Clinical utilization of sialochemistry in Sjogren's syndrome. *J Oral Pathol*. 1984;13:303-9.
- (201) Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Levartovsky D, Yaron M. Salivary and serum soluble interleukin-2 receptor in primary Sjogren's syndrome. *Arch Oral Biol*. 1999;44:305-8.
- (202) Grody WW. Cystic fibrosis: molecular diagnosis, population screening, and public policy. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123:1041-6.
- (203) Rigas B, Korenberg JR, Merrill WW, Levine L. Prostaglandins E2 and E2 alpha are elevated in saliva of cystic fibrosis patients. *Am J Gastroenterol*. 1989;84:1408-12.
- (204) Rujner J, Socha J, Barra E, Gregorek H, Madaliński K, Woźniewicz B, et al. Serum and salivary antigliadin antibodies and serum IgA anti-endomysium antibodies as a screening test for coeliac disease. *Acta Paediatr*. 1996;85:814-7.
- (205) Adam DJ, Milne AA, Evans SM, Roulston JE, Lee AJ, Ruckley CV, et al. Serum amylase isoenzymes in patients undergoing operation for ruptured and non-ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 1999;30:229-35.
- (206) Samaranyake L. Saliva as a diagnostic fluid. *Int Dent J*. 2007;57:295-9.
- (207) Lloyd JE, Broughton A, Selby C. Salivary creatinine assays as a potential screen for renal disease. *Ann Clin Biochem*. 1996;33:428-31.

- (208) Anzai-Kanto E, Hirata MH, Hirata RD, Nunes FD, Melani RF, Oliveira RN. DNA extraction from human saliva deposited on skin and its use in forensic identification procedures. *Braz Oral Res.* 2005;19:216-22.
- (209) Vasconcelos AC, Soares MS, Almeida PC, Soares TC. Comparative study of the concentration of salivary and blood glucose in type 2 diabetic patients. *J Oral Sci.* 2010;52:293-8.
- (210) Jurysta C, Bulur N, Oguzhan B, Satman I, Yilmaz TM, Malaisse WJ, et al. Salivary glucose concentration and excretion in normal and diabetic subjects. *J Biomed Biotechnol.* 2009;2009:430426.
- (211) Amer S, Yousuf M, Siddiqui PQ, Alam J. Salivary glucose concentrations in patients with diabetes mellitus--a minimally invasive technique for monitoring blood glucose levels. *Pak J Pharm Sci.* 2001;14:33-7.
- (212) Sashikumar R, Kannan R. Salivary glucose levels and oral candidal carriage in type II diabetics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109:706-11.
- (213) Abikshyeet P, Ramesh V, Oza N. Glucose estimation in the salivary secretion of diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012;5:149-54.
- (214) Dodds MW, Dodds AP. Effects of glycemic control on saliva flow rates and protein composition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83:465-70.
- (215) Fox PC, Busch KA, Baum BJ. Subjective reports of xerostomia and objective measures of salivary gland performance. *J Am Dent Assoc.* 1987;115:581-4.
- (216) Cortés-Martínicorena FJ. Medición de la salud y la enfermedad en odontología comunitaria. En: Cuenca E, Baca P, eds. *Odontología preventiva y comunitaria: principios, métodos y aplicaciones.* 3ªed. Barcelona: Masson; 2005. p. 337-69.
- (217) Cortés-Martínicorena FJ. Medición de la salud y la enfermedad en odontología comunitaria. En: Cuenca E, Baca P, eds. *Odontología preventiva y comunitaria: principios, métodos y aplicaciones.* 4ªed. Barcelona: Elsevier Masson; 2013. p. 47-60.
- (218) Silness J, Løe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation Between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand.* 1964;22:121-35.
- (219) Greene JC, Vermillion JR. The oral hygiene index: a method for classifying oral hygiene status. *J Am Dent Assoc.* 1960;61:172-9
- (220) Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975;25:229-35.

- (221) Craig RG, Yip JK, So MK, Boylan RJ, Socransky SS, Haffajee AD. Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. *J Periodontol.* 2003;74:1007-16.
- (222) Bassir L, Amani R, Khaneh MM, Ahangarpour F. Relationship between dietary patterns and dental health in type I diabetic children compared with healthy controls. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16:9684.
- (223) Syrjälä AM, Niskanen MC, Ylostalo P, Knuutila ML. Metabolic control as a modifier of the association between salivary factors and dental caries among diabetic patients. *Caries Res.* 2003;37:142-7.
- (224) Akpata ES, Alomari Q, Mojiminiyi OA, Al-Sanae H. Caries experience among children with type 1 diabetes in Kuwait. *Pediatr Dent.* 2012;34:468-72.
- (225) Alavi AA, Amirhakimi E, Karami B. The prevalence of dental caries in 5 - 18-year-old insulin-dependent diabetics of Fars Province, southern Iran. *Arch Iran Med.* 2006;9:254-60.
- (226) Tagelsir A, Cauwels R, van AS, Vanobbergen J, Martens LC. Dental caries and dental care level (restorative index) in children with diabetes mellitus type 1. *Int J Paediatr Dent.* 2011;21:13-22.
- (227) Saes Busato IM, Bittencourt MS, Machado MA, Grégio AM, Azevedo-Alanis LR. Association between metabolic control and oral health in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109:51-6.
- (228) El-Tekeya M, El TM, Fetouh H, Mowafy E, Abo KN. Caries risk indicators in children with type 1 diabetes mellitus in relation to metabolic control. *Pediatr Dent.* 2012;34:510-6.
- (229) López ME, Colloca ME, Páez RG, Schallmach JN, Koss MA, Chervonagura A. Salivary characteristics of diabetic children. *Braz Dent J.* 2003;14:26-31.
- (230) Orbak R, Simsek S, Orbak Z, Kavrut F, Colak M. The influence of type-1 diabetes mellitus on dentition and oral health in children and adolescents. *Yonsei Med J.* 2008;49:357-65.
- (231) Twetman S, Petersson GH, Bratthall D. Caries risk assessment as a predictor of metabolic control in young Type 1 diabetics. *Diabet Med.* 2005;22:312-5.
- (232) Miralles-Jorda L, Silvestre-Donat FJ, Grau Garcia-Moreno DM, Hernandez-Mijares A. Buccodental pathology in patients with insulin-dependent diabetes mellitus: a clinical study. *Med Oral.* 2002;7:298-302.
- (233) Hernández-Laguna E, Martínez-Torres J, Macías-Ortega GH, Ruiz-Salomón CA. [Dental caries and periodontal disease in type-2 diabetic patients]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006;44:239-42.

- (234) Hintao J, Teanpaisan R, Chongsuvivatwong V, Ratarasan C, Dahlen G. The microbiological profiles of saliva, supragingival and subgingival plaque and dental caries in adults with and without type 2 diabetes mellitus. *Oral Microbiol Immunol.* 2007;22:175-81.
- (235) Hintao J, Teanpaisan R, Chongsuvivatwong V, Dahlen G, Rattarasarn C. Root surface and coronal caries in adults with type 2 diabetes mellitus. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2007;35:302-9.
- (236) Jawed M, Khan RN, Shahid SM, Azhar A. Protective effects of salivary factors in dental caries in diabetic patients of Pakistan. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:947304.
- (237) Jawed M, Shahid SM, Qader SA, Azhar A. Dental caries in diabetes mellitus: role of salivary flow rate and minerals. *J Diabetes Complications.* 2011;25:183-6.
- (238) Kampoo K, Teanpaisan R, Ledder RG, McBain AJ. Oral bacterial communities in individuals with type 2 diabetes who live in southern Thailand. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80:662-71.
- (239) Marlow NM, Slate EH, Bandyopadhyay D, Fernandes JK, Salinas CF. An evaluation of serum albumin, root caries, and other covariates in Gullah African Americans with type-2 diabetes. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2011;39:186-92.
- (240) Sandberg GE, Sundberg HE, Fjellstrom CA, Wikblad KF. Type 2 diabetes and oral health: a comparison between diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;50:27-34.
- (241) Bajaj S, Prasad S, Gupta A, Singh VB. Oral manifestations in type-2 diabetes and related complications. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:777-9.
- (242) Mohamed HG, Idris SB, Ahmed MF, Bøe OE, Mustafa K, Ibrahim SO, et al. Association between oral health status and type 2 diabetes mellitus among Sudanese adults: a matched case-control study. *PLoS One.* 2013;8:82158.
- (243) Zielinski MB, Fedele D, Forman LJ, Pomerantz SC. Oral health in the elderly with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Spec Care Dentist.* 2002;22:94-8.
- (244) Ilgüy M, Ilgüy D, Bayirli G. Dental lesions in adult diabetic patients. *N Y State Dent J.* 2007;73:58-60.
- (245) Kanjirath PP, Kim SE, Rohr IM. Diabetes and oral health: the importance of oral health-related behavior. *J Dent Hyg.* 2011;85:264-72.
- (246) Bakianian VP, Vahedi M, Mortazavi H, Abdollahzadeh S, Hajilooi M. Evaluation of salivary glucose, IgA and flow rate in diabetic patients: a case-control study. *J Dent (Tehran ).* 2010;7:13-8.

- (247) Cherry-Peppers G, Ship JA. Oral health in patients with type II diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 1993;16:638-41.
- (248) Nakahara Y, Sano T, Kodama Y, Ozaki K, Matsuura T. Glycemic control with insulin prevents progression of dental caries and caries-related periodontitis in diabetic WBN/KobSlc rats. *Toxicol Pathol*. 2013;41:761-9.
- (249) van Houte J. Role of micro-organisms in caries etiology. *J Dent Res*. 1994;73:672-81.
- (250) Siudikiene J, Machiulskiene V, Nyvad B, Tenovuo J, Nedzelskiene I. Dental caries increments and related factors in children with type 1 diabetes mellitus. *Caries Res*. 2008;42:354-62.
- (251) Garton BJ, Ford PJ. Root caries and diabetes: risk assessing to improve oral and systemic health outcomes. *Aust Dent J*. 2012;57:114-22.
- (252) Tavares M, Depaola P, Soparkar P, Joshipura K. The prevalence of root caries in a diabetic population. *J Dent Res*. 1991;70:979-83.
- (253) Taylor GW, Loesche WJ, Terpenning MS. Impact of oral diseases on systemic health in the elderly: diabetes mellitus and aspiration pneumonia. *J Public Health Dent*. 2000;60:313-20.
- (254) Tanwir F, Altamash M, Gustafsson A. Effect of diabetes on periodontal status of a population with poor oral health. *Acta Odontol Scand*. 2009;67:129-33.
- (255) Miko S, Ambrus SJ, Sahafian S, Dinya E, Tamas G, Albrecht MG. Dental caries and adolescents with type 1 diabetes. *Br Dent J*. 2010;208:12.
- (256) Kinane DF, Marshall GJ. Periodontal manifestations of systemic disease. *Aust Dent J*. 2001;46:2-12.
- (257) Moore PA, Weyant RJ, Mongelluzzo MB, Myers DE, Rossie K, Guggenheimer J, et al. Type 1 diabetes mellitus and oral health: assessment of periodontal disease. *J Periodontol*. 1999;70:409-17.
- (258) Aren G, Sepet E, Ozdemir D, Dincağ N, Guvener B, Firatli E. Periodontal health, salivary status, and metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Periodontol*. 2003;74:1789-95.
- (259) Lalla E, Cheng B, Lal S, Tucker S, Greenberg E, Goland R, et al. Periodontal changes in children and adolescents with diabetes: a case-control study. *Diabetes Care*. 2006;29:295-9.
- (260) Tervonen T, Karjalainen K, Knuutila M, Huuonen S. Alveolar bone loss in type 1 diabetic subjects. *J Clin Periodontol*. 2000;27:567-71.
- (261) Commisso L, Monami M, Mannucci E. Periodontal disease and oral hygiene habits in a type 2 diabetic population. *Int J Dent Hyg*. 2011;9:68-73.

- (262) Jansson H, Lindholm E, Lindh C, Groop L, Bratthall G. Type 2 diabetes and risk for periodontal disease: a role for dental health awareness. *J Clin Periodontol.* 2006;33:408-14.
- (263) Novak MJ, Potter RM, Blodgett J, Ebersole JL. Periodontal disease in Hispanic Americans with type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2008;79:629-36.
- (264) Mattout C, Bourgeois D, Bouchard P. Type 2 diabetes and periodontal indicators: epidemiology in France 2002-2003. *J Periodontal Res.* 2006;41:253-8.
- (265) Chuang SF, Sung JM, Kuo SC, Huang JJ, Lee SY. Oral and dental manifestations in diabetic and nondiabetic uremic patients receiving hemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;99:689-95.
- (266) Lu HK, Yang PC. Cross-sectional analysis of different variables of patients with non-insulin dependent diabetes and their periodontal status. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2004;24:71-9.
- (267) Arrieta-Blanco JJ, Bartolomé-Villar B, Jiménez-Martínez E, Saavedra-Vallejo P, Arrieta-Blanco FJ. Dental problems in patients with diabetes mellitus (II): gingival index and periodontal disease. *Med Oral.* 2003;8:233-47.
- (268) Alpagot T, Silverman S, Lundergan W, Bell C, Chambers DW. Crevicular fluid elastase levels in relation to periodontitis and metabolic control of diabetes. *J Periodontal Res.* 2001;36:169-74.
- (269) Australian Research Centre for Population Oral Health. The relationship between diabetes and oral health among Australian adults. *Aust Dent J.* 2008;53:93-6.
- (270) Collin HL, Uusitupa M, Niskanen L, Kontturi-Närhi V, Markkanen H, Koivisto AM, et al. Periodontal findings in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1998;69:962-6.
- (271) Negrato CA, Tarzia O, Jovanović L, Chinellato LE. Periodontal disease and diabetes mellitus. *J Appl Oral Sci.* 2013;21:1-12.
- (272) Edean C, Roberts-Thomson K, Wooley S. Anangu oral health: the status of the Indigenous population of the Anangu Pitjantjatjara lands. *Aust J Rural Health.* 2004;12:99-103.
- (273) Khader YS, Rice JC, Lefante JJ. Factors associated with periodontal diseases in a dental teaching clinic population in northern Jordan. *J Periodontol.* 2003;74:1610-7.
- (274) Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, et al. The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study. *J Dent Res.* 2004;83:485-90.

- (275) Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1991;62:123-31.
- (276) Borges-Yañez SA, Irigoyen-Camacho ME, Maupomé G. Risk factors and prevalence of periodontitis in community-dwelling elders in Mexico. *J Clin Periodontol.* 2006;33:184-94.
- (277) Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2006;20:59-68.
- (278) Orbak R, Tezel A, Canakçi V, Demir T. The influence of smoking and non-insulin-dependent diabetes mellitus on periodontal disease. *J Int Med Res.* 2002;30:116-25.
- (279) Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2002;30:182-92.
- (280) 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.
- (281) Saito T, Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2007;43:254-66.
- (282) Prathibha KM, Johnson P, Ganesh M, Subhashini AS. Evaluation of Salivary Profile among Adult Type 2 Diabetes Mellitus Patients in South India. *J Clin Diagn Res.* 2013;7:1592-5.
- (283) Dodds MW, Yeh CK, Johnson DA. Salivary alterations in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and hypertension. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2000;28:373-81.
- (284) Tenovuo J, Lehtonen OP, Viikari J, Larjava H, Vilja P, Tuohimaa P. Immunoglobulins and innate antimicrobial factors in whole saliva of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Dent Res.* 1986;65:62-6.
- (285) Mata AD, Marques D, Rocha S, Francisco H, Santos C, Mesquita MF, et al. Effects of diabetes mellitus on salivary secretion and its composition in the human. *Mol Cell Biochem.* 2004;261:137-42.
- (286) Sreebny LM, Yu A, Green A, Valdin A. Xerostomia in diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1992;15:900-4.
- (287) Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B, Heegaard KM, Pedersen AM. Associations between labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2010;38:422-35.

- (288) Collin HL, Niskanen L, Uusitupa M, Töyry J, Collin P, Koivisto AM, et al. Oral symptoms and signs in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. A focus on diabetic neuropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90:299-305.
- (289) Meurman JH, Collin HL, Niskanen L, Töyry J, Alakuijala P, Keinänen S, et al. Saliva in non-insulin-dependent diabetic patients and control subjects: The role of the autonomic nervous system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;86:69-76.
- (290) Malathi L, Masthan KM, Balachander N, Babu NA, Rajesh E. Estimation of salivary amylase in diabetic patients and saliva as a diagnostic tool in early diabetic patients. *J Clin Diagn Res.* 2013;7:2634-6.
- (291) Yoon AJ, Cheng B, Philipone E, Turner R, Lamster IB. Inflammatory biomarkers in saliva: assessing the strength of association of diabetes mellitus and periodontal status with the oral inflammatory burden. *J Clin Periodontol.* 2012;39:434-40.
- (292) Newrick PG, Bowman C, Green D, O'Brien IA, Porter SR, Scully C, et al. Parotid salivary secretion in diabetic autonomic neuropathy. *J Diabet Complications.* 1991;5:35-7.
- (293) Lamey PJ, Fisher BM, Frier BM. The effects of diabetes and autonomic neuropathy on parotid salivary flow in man. *Diabet Med.* 1986;3:537-40.
- (294) Apoorva SM, Sridhar N, Suchetha A. Prevalence and severity of periodontal disease in type 2 diabetes mellitus (non-insulin-dependent diabetes mellitus) patients in Bangalore city: An epidemiological study. *J Indian Soc Periodontol.* 2013;17:25-9.
- (295) Knecht MC, Syrjälä AM, Laukkanen P, Knuuttila ML. Self-efficacy as a common variable in oral health behavior and diabetes adherence. *Eur J Oral Sci.* 1999;107:89-96.
- (296) Cristina de Lima D, Nakata GC, Balducci I, Almeida JD. Oral manifestations of diabetes mellitus in complete denture wearers. *J Prosthet Dent.* 2008;99:60-5.
- (297) Sousa MG, Costa AL, Roncalli AG. Clinical study of the oral manifestations and related factors in type 2 diabetics patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77:145-52.
- (298) Bagan Sebastian JV, Gisbert SC, Milian MA. [Pathology of the oral mucosa in patients with type I diabetes mellitus: study of 44 cases]. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1988;16:419-21.
- (299) Borghelli RF, Pettinari IL, Chuchurru JA, Stirparo MA. Oral lichen planus in patients with diabetes. An epidemiologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;75:498-500.

- 
- (300) Yamamoto T, Yoneda K, Ueta E, Osaki T. Cellular immunosuppression in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1990;19:464-70.
- (301) Atefi N, Majedi M, Peyghambari S, Ghourchian S. Prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting blood glucose in patients with Lichen Planus. *Med J Islam Repub Iran.* 2012;26:22-6.
- (302) Romero MA, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, Garcia-Pola MJ. Prevalence of diabetes mellitus amongst oral lichen planus patients. Clinical and pathological characteristics. *Med Oral.* 2002;7:121-9.
- (303) Dietrich T, Reichart PA, Scheifele C. Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol.* 2004;40:158-63.
- (304) Dikshit RP, Ramadas K, Hashibe M, Thomas G, Somanathan T, Sankaranarayanan R. Association between diabetes mellitus and pre-malignant oral diseases: a cross sectional study in Kerala, India. *Int J Cancer.* 2006;118:453-7.
- (305) Soysa NS, Samaranayake LP, Ellepola AN. Diabetes mellitus as a contributory factor in oral candidosis. *Diabet Med.* 2006;23:455-9.
- (306) Nederfors T. Xerostomia and hyposalivation. *Adv Dent Res.* 2000;14:48-56.
- (307) Silvestre-Donat FJ, Miralles-Jordá L, Martínez-Mihi V. Protocol for the clinical management of dry mouth. *Med Oral.* 2004;9:273-9.
- (308) Dawes C. How much saliva is enough for avoidance of xerostomia? *Caries Res.* 2004;38:236-40.
- (309) Ben-Aryeh H, Cohen M, Kanter Y, Szargel R, Laufer D. Salivary composition in diabetic patients. *J Diabet Complications.* 1988;2:96-9.
- (310) Ivanovski K, Naumovski V, Kostadinova M, Pesevska S, Drijanska K, Filipce V. Xerostomia and salivary levels of glucose and urea in patients with diabetes. *Prilozi.* 2012;33:219-29.
- (311) Eliasson L, Birkhed D, Carlén A. Feeling of dry mouth in relation to whole and minor gland saliva secretion rate. *Arch Oral Biol.* 2009;54:263-7.
- (312) Busato IM, Ignácio SA, Brancher JA, Moysés ST, Azevedo-Alanis LR. Impact of clinical status and salivary conditions on xerostomia and oral health-related quality of life of adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2012;40:62-9.
- (313) Ship JA, Fischer DJ. The relationship between dehydration and parotid salivary gland function in young and older healthy adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1997;52:310-9.

- (314) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2007. *Diabetes Care*. 2007;30:4-41.
- (315) Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2007;44:127-53.
- (316) Mealey BL. Commentary: managing patients with diabetes: first, do no harm. *J Periodontol*. 2007;78:2072-6.
- (317) Pohjamo L, Knuutila M, Tervonen T, Haukipuro K. Caries prevalence related to the control of diabetes. *Proc Finn Dent Soc*. 1988;84:247-52.
- (318) Twetman S, Nederfors T, Stahl B, Aronson S. Two-year longitudinal observations of salivary status and dental caries in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Dent*. 1992;14:184-8.
- (319) Karjalainen KM, Knuutila ML, Käär ML. Relationship between caries and level of metabolic balance in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Caries Res*. 1997;31:13-8.
- (320) Bakhshandeh S, Murtomaa H, Vehkalahti MM, Mofid R, Suomalainen K. Dental findings in diabetic adults. *Caries Res*. 2008;42:14-8.
- (321) Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol*. 1998;3:51-61.
- (322) Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 1997;14:173-201.
- (323) Bridges RB, Anderson JW, Saxe SR, Gregory K, Bridges SR. Periodontal status of diabetic and non-diabetic men: effects of smoking, glycemic control, and socioeconomic factors. *J Periodontol*. 1996;67:1185-92.
- (324) Rosenthal IM, Abrams H, Kopczyk A. The relationship of inflammatory periodontal disease to diabetic status in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Clin Periodontol*. 1988;15:425-9.
- (325) Peck T, Price C, English P, Gill G. Oral health in rural South African type 2 diabetic patients. *Trop Doct*. 2006;36:111-2.
- (326) Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Izumi Y, Kanazawa M, Matsuo A, et al. Effect of glycemic control on periodontitis in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *J Diabetes Investig*. 2013;4:320-5.
- (327) Llambés F, Silvestre FJ, Hernández-Mijares A, Guiha R, Caffesse R. The effect of periodontal treatment on metabolic control of type 1 diabetes mellitus. *Clin Oral Investig*. 2008;12:337-43.
- (328) Mandel ID. The diagnostic uses of saliva. *J Oral Pathol Med*. 1990;19:119-25.

- (329) Mandel ID. Sialochemistry in diseases and clinical situations affecting salivary glands. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1980;12:321-66.
- (330) Darwazeh AM, Lamey PJ, Samaranayake LP, MacFarlane TW, Fisher BM, Macrury SM, et al. The relationship between colonisation, secretor status and in-vitro adhesion of *Candida albicans* to buccal epithelial cells from diabetics. *J Med Microbiol.* 1990;33:43-9.
- (331) Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9:248-66.
- (332) Delima AJ, Oates T, Assuma R, Schwartz Z, Cochran D, Amar S, et al. Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2001;28:233-40.
- (333) Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol.* 1998;160:403-9.
- (334) Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* 2003;74:391-401.
- (335) Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y, et al. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol.* 1990;145:3297-303.
- (336) Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008;35:277-90.
- (337) Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De NE. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol.* 2001;72:1221-7.
- (338) Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *J Clin Periodontol.* 2007;34:931-7.
- (339) Beck JD, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 2005;76:2089-100.
- (340) Santos Tunes R, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho GR. Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *J Can Dent Assoc.* 2010;76:35.
- (341) Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol.* 2005;76:2106-15.

- (342) D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res.* 2005;84:269-73.
- (343) Górska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madaliński K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2003;30:1046-52.
- (344) Araya AV, Pavez V, Perez C, Gonzalez F, Columbo A, Aguirre A, et al. Ex vivo lipopolysaccharide (LPS)-induced TNF-alpha, IL-1beta, IL-6 and PGE2 secretion in whole blood from Type 1 diabetes mellitus patients with or without aggressive periodontitis. *Eur Cytokine Netw.* 2003;14:128-33.
- (345) Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Wu YM, Ren YZ, Qin GM. Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Intern Med.* 2011;50:1569-74.
- (346) Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J.* 2005;149:1050-4.
- (347) D'Aiuto F, Parkar M, Tonetti MS. Periodontal therapy: a novel acute inflammatory model. *Inflamm Res.* 2005;54:412-4.
- (348) Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshie H, et al. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J Periodontol Res.* 2005;40:53-8.
- (349) Badawi A, Klip A, Haddad P, Cole DE, Bailo BG, El-Sohemy A, et al. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2010;3:173-86.
- (350) Andriankaja OM, Barros SP, Moss K, Panagakos FS, DeVizio W, Beck J, et al. Levels of serum interleukin (IL)-6 and gingival crevicular fluid of IL-1beta and prostaglandin E(2) among non-smoking subjects with gingivitis and type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2009;80:307-16.
- (351) King DE, Mainous AG 3rd, Buchanan TA, Pearson WS. C-reactive protein and glycemic control in adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:1535-9.
- (352) Pradhan AD, Everett BM, Cook NR, Rifai N, Ridker PM. Effects of initiating insulin and metformin on glycemic control and inflammatory biomarkers among patients with type 2 diabetes: the LANCET randomized trial. *JAMA.* 2009;302:1186-94.

- (353) Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*. 2003;52:812-7.
- (354) Bertoni AG, Burke GL, Owusu JA, Carnethon MR, Vaidya D, Barr RG, et al. Inflammation and the incidence of type 2 diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*. 2010;33:804-10.
- (355) Nishimura F, Soga Y, Iwamoto Y, Kudo C, Murayama Y. Periodontal disease as part of the insulin resistance syndrome in diabetic patients. *J Int Acad Periodontol*. 2005;7:16-20.
- (356) Lalla E, Kaplan S, Yang J, Roth GA, Papapanou PN, Greenberg S. Effects of periodontal therapy on serum C-reactive protein, sE-selectin, and tumor necrosis factor-alpha secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study. *J Periodontal Res*. 2007;42:274-82.
- (357) Llambés F, Silvestre FJ, Hernández-Mijares A, Guiha R, Bautista D, Caffesse R. Effect of periodontal disease and non surgical periodontal treatment on C-reactive protein. Evaluation of type 1 diabetic patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17:562-8.
- (358) Talbert J, Elter J, Jared HL, Offenbacher S, Southerland J, Wilder RS. The effect of periodontal therapy on TNF-alpha, IL-6 and metabolic control in type 2 diabetics. *J Dent Hyg*. 2006;80:7.
- (359) Mandel ID. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *J Am Dent Assoc*. 1989;119:298-304.
- (360) Fox PC. Salivary monitoring in oral diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;694:234-7.
- (361) Akanji AO, Ezenwaka C, Adejuwon CA, Osotimehin BO. Plasma and salivary concentrations of glucose and cortisol during insulin-induced hypoglycaemic stress in healthy Nigerians. *Afr J Med Med Sci*. 1990;19:265-9.
- (362) Agha-Hosseini F, Dizgah IM, Amirkhani S. The composition of unstimulated whole saliva of healthy dental students. *J Contemp Dent Pract*. 2006;7:104-11.
- (363) Soares MS, Batista-Filho MM, Pimentel MJ, Passos IA, Chimenos-Küstner E. Determination of salivary glucose in healthy adults. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14:e510-e513.
- (364) Borg A, Birkhed D. Secretion of glucose in human parotid saliva after carbohydrate intake. *Scand J Dent Res*. 1988;96:551-6.
- (365) Di Gioia ML, Leggio A, Le PA, Liguori A, Napoli A, Siciliano C, et al. Quantitative analysis of human salivary glucose by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2004;801:355-8.

- (366) Karjalainen KM, Knuutila ML, Käär ML. Salivary factors in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Dent.* 1996;18:306-11.
- (367) Aydin S. A comparison of ghrelin, glucose, alpha-amylase and protein levels in saliva from diabetics. *J Biochem Mol Biol.* 2007;40:29-35.
- (368) Satish BN, Srikala P, Maharudrappa B, Awanti SM, Kumar P, Hugar D. Saliva: A tool in assessing glucose levels in Diabetes Mellitus. *J Int Oral Health.* 2014;6:114-7.
- (369) Borg AA, Birkhed D, Berntorp K, Lindgärde F, Matsson L. Glucose concentration in parotid saliva after glucose/food intake in individuals with glucose intolerance and diabetes mellitus. *Eur J Oral Sci.* 1998;106:931-7.
- (370) Ben-Aryeh H, Serouya R, Kanter Y, Szargel R, Laufer D. Autonomic neuropathy and salivary composition in diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 1996;10:226-7.
- (371) Borgnakke WS. Salivary glucose levels are unable to predict oral candidiasis or monitor diabetes. *J Evid Based Dent Pract.* 2010;10:237-40.
- (372) Kjellman O. Secretion rate and buffering action of whole mixed saliva in subjects with insulin-treated diabetes mellitus. *Odontol Revy.* 1970;21:159-68.
- (373) Nakamoto I, Morimoto K, Takeshita T, Toda M. Correlation between saliva glycated and blood glycated proteins. *Environ Health Prev Med.* 2003;8:95-9.
- (374) Sandham HJ, Kleinberg I. Utilization of glucose and lactic acid by salivary sediment. *Arch Oral Biol.* 1969;14:597-602.

## **8. ANEXOS**



## ANEXO 1

**ABREVIATURAS:**

<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>AGEs</b>	Productos finales de la glicosilación avanzada
<b>NDDG</b>	National Diabetes Data Group
<b>SOG</b>	Sobrecarga oral de glucosa
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glicosilada
<b>DPP-4</b>	Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4
<b>RAGEs</b>	Receptores para los AGEs
<b>PMN</b>	Polimorfonucleares
<b>IL-6</b>	Interleuquina 6
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>PCR</b>	Proteína C-reactiva
<b>LPS</b>	Lipopolisacáridos
<b>PGE2</b>	Prostaglandina e2
<b>SBA</b>	Síndrome de boca ardiente
<b>STRb</b>	Saliva total en reposo basal
<b>STEb</b>	Saliva total estimulada basal
<b>STR120</b>	Saliva total en reposo postpandrial
<b>STE120</b>	Saliva total estimulada postpandrial
<b>CC</b>	Coefficiente de correlación
<b>GLUSALRB</b>	Glucosa salival en reposo basal
<b>GLUSALEB</b>	Glucosa salival estimulada basal
<b>GLUSALR120</b>	Glucosa salival en reposo postpandrial
<b>GLUSALE120</b>	Glucosa salival estimulada postpandrial
<b>GLUSUB</b>	Glucosa en suero basal
<b>GLUSU120</b>	Glucosa en suero postpandrial
<b>BC</b>	Bien controlado
<b>MC</b>	Mal controlado
<b>STR</b>	Saliva total en reposo
<b>STE</b>	Saliva estimulada estimulada

**“ESTUDIO CLÍNICO DE LA CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN SANGRE Y SALIVA”.**

La diabetes es una enfermedad muy compleja y que ocasiona grandes repercusiones en la salud, por lo que es muy importante revisar los niveles de glucosa en sangre de estos pacientes.

Según algunos autores, la medición de la glucosa en muestras de saliva, es una alternativa a la medición de glucosa en sangre, y que además ofrece la ventaja de ser menos lesiva y más fácil de ejecutar.

Así este estudio trata de esclarecer la relación entre los niveles de glucosa en sangre y saliva, para determinar la idoneidad de esta última en la monitorización del estado de glucemia de los pacientes.

Por ello y de modo voluntario usted puede participar en este estudio que consiste en realizarle una exploración de la boca que nos llevará aproximadamente media hora y en la que se verá el estado de las mucosas orales, el número de caries y obturaciones y la existencia o no de enfermedad periodontal o piorrea. Tras esto se valorará la función de sus glándulas salivales mediante la recogida de saliva, y se le realizará un análisis de sangre, antes y después de la ingesta de una comida de prueba (Nestle Resource® Energy).

Además se le preguntará sobre sus datos personales, las enfermedades que sufre y se le entregará un formulario para que cumplimente, a cerca de la sensación de boca seca que pueda o no tener.

Si usted está de acuerdo en participar en el estudio, se le pedirá que firme un consentimiento informado por escrito que contiene una declaración de que usted ha sido informado sobre el estudio y de que ha comprendido completamente las explicaciones que le ha dado su médico u odontólogo.

Para la ejecución de este estudio, usted deberá acudir al centro hospitalario a primera hora de la mañana, en ayunas, sin haber comido, bebido ni haber realizado técnicas de higiene dental desde la noche anterior.

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

**NOMBRE:** Esther Carramolino Cuéllar

**TELÉFONO:** 618 150 672

Muchas gracias por su tiempo y colaboración.

ANEXO 3

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Para inclusión en el estudio observacional: **“Estudio clínico de la correlación de los niveles de glucosa en sangre y saliva”**.

Yo, .....

(Nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: ESTHER CARRAMOLINO CUÉLLAR.

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FECHA

FIRMA DEL PARTICIPANTE

## ANEXO 4.

INFORMACIÓN PERSONAL

- 
- |                        |                |
|------------------------|----------------|
| 1. Fecha:              | 2. N° paciente |
| 3. Nombre y apellidos: |                |
| 4. Fecha nacimiento:   | 5. Edad:       |
| 6. Sexo                |                |
| 7. Domicilio.          |                |
| 8. Teléfono            | 9. Móvil       |
- 

## HISTORIA MÉDICA GENERAL

1. ¿Tiene usted alguna enfermedad? \_\_\_\_\_

Diabetes

-Fecha inicio:

-Tratamiento y dosis

-HbA1c: \_\_\_\_\_

Complicaciones: \_\_\_\_\_

2. ¿Toma algún medicamento? Indique cuales.

Fármacos

Indicación

Dosis

Pauta

3. ¿Tiene alergia a algo? ¿A qué?

4. ¿Cuándo fue la última vez que acudió al dentista?

DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y CLÍNICOS

1.Talla
2. Peso
3.Cintura
4.Cadera
5. PAS
6.PAD

GLUCOSA Y FLUJO SALIVAL

	STR (ml/min)	STE (ml/min)
Flujo salival (basal)		
Flujo salival (postpandrial)		

	(mg/dl)
Glucosa sérica (basal)	
Glucosa salival (basal)	
Glucosa sérica (postpandrial)	
Glucosa salival (postpandrial)	

XEROSTOMIA

Responde a las preguntas marcando (Si o no) en la casilla correspondiente:

<b>1- ¿Sientes tu boca seca cuando comes? (X1)</b>	Si	No
<b>2- ¿Tienes dificultad para ingerir alimentos?(X2)</b>	Si	No
<b>3- ¿Necesitas beber para poder comer?(X3)</b>	Si	No
<b>4- ¿Sientes que la cantidad de saliva de tu boca es demasiado reducida la mayoría del tiempo?(X4)</b>	Si	No
<b>5-¿Sientes sequedad en tu boca por la noche o cuando te levantas? (X5)</b>	Si	No
<b>6-¿Sientes sequedad en tu boca a otras horas del día?(X6)</b>	Si	No
<b>7- ¿Tomas chicles o caramelos para mejorar tu sensación de sequedad bucal? (X7)</b>	Si	No
<b>8- ¿Te levantas durante la noche a beber agua?(X8)</b>	Si	No
<b>9- ¿Tienes problemas para saborear los alimentos?(X9)</b>	Si	No
<b>10- ¿Tienes sensación de quemazón en tu lengua?(X10)</b>	Si	No

**HIGIENE ORAL. NÚMERO DE CEPILLADOS/DÍA:**

- 1- Nula o escasa (nunca o esporádicamente)
- 2- Moderada (todos los días al menos 1)
- 3- Buena (más de una al día)

**ÍNDICE CAOD**

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

**EXPLORACIÓN PERIODONTAL**

-Índice de placa dental (Silness y Løe):

0: No presencia de placa

1: placa no visible, que puede extraerse del 1/3 gingival del diente con ayuda de una sonda

2: acumulación moderada de placa en el área gingival que es apreciada a simple vista

3: placa abundante en esta misma zona e incluso cubriendo el diente adyacente.

		1 8	1 7	1 6	1 5	1 4	1 3	1 2	1 1	2 1	2 2	2 3	2 4	2 5	2 6	2 7	2 8
Mx	v	<input type="checkbox"/>															
	p	<input type="checkbox"/>															
		4 8	4 7	4 6	4 5	4 4	4 3	4 2	4 1	3 1	3 2	3 3	3 4	3 5	3 6	3 7	3 8
Md	l	<input type="checkbox"/>															
	v	<input type="checkbox"/>															

-Índice de cálculo:

0: Ausencia de cálculo

1: Presencia de cálculo supragingival hasta 1/3 de la corona

2: Presencia de cálculo supragingival de 1/3 a 2/3 y/o depósitos aislados de cálculo subgingival

3: Presencia de cálculo supragingival en más de 2/3 de la corona y/o banda continua de sarro subgingival

Mx	V	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8	V
	P																	P

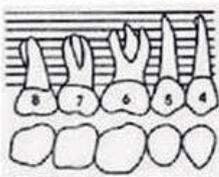
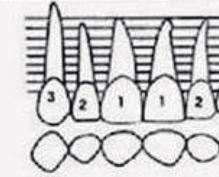
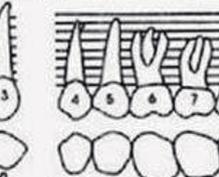
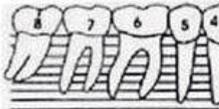
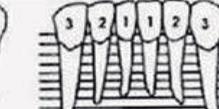
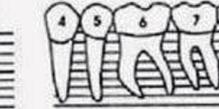
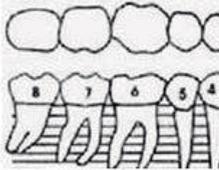
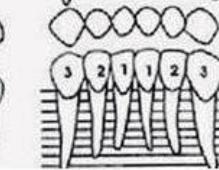
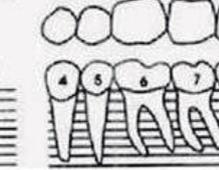
Md	L	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8	L
	V																	V

-Índice de hemorragia:

Mx	v	1	8	1	7	1	6	1	5	1	4	1	3	1	2	1	2	2	2	3	2	2	4	2	2	5	2	2	6	2	2	7	2	2	8	v
	p																																		p	

Md	I	4	8	4	7	4	6	4	5	4	4	4	3	4	2	4	1	3	3	1	3	3	3	3	4	3	3	5	3	3	6	3	3	7	3	3	8	I
	v																																				v	

-Índice periodontal:

**EXPLORACIÓN DE LA MUCOSA ORAL**

1. normal (0)
2. Alteraciones (1)

## ANEXO 5

**Resource® Energy**

Recursos Energy® es una bebida de 1,5 kcal/ml, utilizada como suplemento nutricional alto en energía. Es un alimento nutricionalmente completo para usos medicinales especiales utilizado bajo supervisión médica.

**Presentación**

Botella de 200 ml. Disponible en 6 sabores; albaricoque, Chocolate, vainilla, café, plátano, fresa - frambuesa.

**Indicaciones**

Indicaciones: enfermedades relacionadas con la malnutrición, síndrome del intestino corto, malabsorción intratable, fistulas intestinales, enfermedad intestinal inflamatoria, disfagia, preparación pre –operatoria de pacientes desnutridos y después de gastrectomía total. Solo para uso oral o enteral.

**Ingredientes**

Agua, jarabe de glucosa, proteínas de leche, aceites vegetales ( colza ,maíz, soja ), sacarosa , minerales ( cloruro de potasio, citrato de sodio, cloruro de magnesio , óxido de magnesio , sulfato ferroso, sulfato de zinc , sulfato de manganeso , sulfato de cobre, fluoruro de sodio, cloruro de cromo, molibdato de sodio, yoduro de potasio, selenato de sodio ), aromatizantes, estabilizantes ( E339 ), emulgente ( E471 ), vitaminas ( C , E, niacina, ácido pantoténico , B6, A, B1, B2, ácido fólico, K , biotina , D), espesante ( E407). Sin gluten, lactosa clínicamente nula.

**Administración y dosificación**

Debe ser utilizado bajo supervisión médica. Se recomienda servir frío. Agítese bien antes de usar. Adecuado como única fuente de nutrición o suplemento. Nutricionalmente completa para las mujeres en 940ml y para los hombres en 1000 ml. Dosis recomendada: 1-3 porciones por día o según lo recomendado por el médico si se utiliza como única fuente de la nutrición.

**Caducidad y almacenamiento**

10 meses. Sin abrir, almacenar entre 4°C - 25°C. Una vez abierta refrigerar y usar dentro de las 24 horas siguientes.

**Contraindicaciones y precauciones**

No apto para niños menores de 3 años de edad.

Utilizar con precaución en niños menores de 5 años de edad.

Valor medio	por 100ml	Por 200ml
General		
Energía kJ / Kcal	637/151	1274/303
Proteína( 15 % kcal ) g	5,6	11,2
Hidratos de carbono( 55 % kcal) g	21	42
de los cuales azúcares g	5,7	11,4
de los cuales la lactosa g	< 0.5	< 1.0
Grasa ( 30 % kcal ) g	5	10
de las cuales saturadas g	0,7	1,4
de los cuales monoinsaturados g	1,9	3,8
de los cuales ácidos grasos poliinsaturados g	2,3	4,6
Fibra ( 0 % kcal) g	0	0
Vitaminas y minerales		

