



VNIVERSITAT  VALÈNCIA
Departament d'Estomatologia

Programa de doctorado:
Fisiopatología del Aparato Estomatognático

TESIS DOCTORAL
**ESTUDIO DEL ESTADO DE SALUD ORAL Y
SALIVAL EN RELACIÓN CON LAS
COMPLICACIONES DE DIÁBETICOS TIPO 1**

Presentado por:

ESTELA HONTANILLA ESTRUCH

Dirigida por:

Prof. Dr. JOSÉ VICENTE BAGÁN SEBASTIÁN

Dr. JUAN CARLOS FERRER GARCÍA

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

Tesis Doctoral

**ESTUDIO DEL ESTADO DE SALUD ORAL Y
SALIVAL EN RELACIÓN CON LAS
COMPLICACIONES DE DIÁBETICOS TIPO 1**

Presentado por:

Estela Hontanilla Estruch

Dirigida por:

Prof. Dr. José Vicente Bagán Sebastián

Dr. Juan Carlos Ferrer García

Prof. Dr. JOSÉ VICENTE BAGÁN SEBASTIÁN, Catedrático de Estomatología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universitat de València,

CERTIFICO:

Que Dña. ESTELA HONTANILLA ESTRUCH, Licenciada en Odontología, ha efectuado bajo mi dirección la presente tesis Doctoral, titulada “ESTUDIO DEL ESTADO DE SALUD ORAL Y SALIVAL EN RELACIÓN CON LAS COMPLICACIONES DE DIÁBETICOS TIPO 1” para optar al Grado de Doctor.

Para que así conste, firmo la presente en Valencia, a 29 de Septiembre de dos mil catorce.

Fdo.: Prof. Dr. J. V. Bagán Sebastián

Dr. JUAN CARLOS FERRER GARCÍA, Médico Adjunto del Servicio de Endocrinología del Hospital General Universitario de Valencia,

CERTIFICO:

Que Dña. ESTELA HONTANILLA ESTRUCH, Licenciada en Odontología, ha efectuado bajo mi dirección la presente tesis Doctoral, titulada “ESTUDIO DEL ESTADO DE SALUD ORAL Y SALIVAL EN RELACIÓN CON LAS COMPLICACIONES DE DIÁBETICOS TIPO 1” para optar al Grado de Doctor.

Para que así conste, firmo la presente en Valencia, a 29 de Septiembre de dos mil catorce.

Fdo.: Dr. Juan Carlos Ferrer García

Son muchos los motivos diarios que tengo para no perder nunca la ilusión ni la sonrisa. Gracias por enseñarme a vivir, no a sobrevivir, y por enseñarme a disfrutar cada tarea que emprendo. Gracias por hacer que me sienta importante y completa. Sólo espero ser capaz de contagiar siempre esto que siento...

AGRADECIMIENTOS:

A mis directores de Doctorado, el Prof. Dr. José Vicente Bagán Sebastián, por el esfuerzo personal que ha realizado para conseguir que pueda cumplir mi proyecto, por su ánimo, por las palabras de aliento y por los valores que me ha transmitido desde que nos conocemos.

Al Dr. Juan Carlos Ferrer García, por su apoyo y gran implicación.

A mi familia, a mis padres Juan y María Teresa, por darme la vida, por apoyar cada paso que doy, por quererme tanto y por estar de forma incondicional a mi lado. A mi hermano Juan y a mi cuñada Patricia, por apoyarme en este proyecto. A coco por estar a mi lado. A los otros miembros de mi familia y a aquellos que, aunque no vea con frecuencia, llevo conmigo. A los que no están y a los que están por llegar, cuyo recuerdo me hace sonreír y vivir con ilusión. Os quiero.

A mis amigos, por entenderme y animarme a cumplir mis metas. A todos, gracias.

A María, por apoyarme y ayudarme tanto en este trabajo.

A mis profesores de Licenciatura y de Máster y a todos los compañeros, que se han convertido en mis amigos y de los que he aprendido tanto.

A todos los pacientes, pues sin su colaboración no habría sido posible este trabajo.

Al equipo de enfermería que me ha ayudado colaborando con ánimo e ilusión.

A Victoria, por transmitirme tanta alegría e ilusión y por el apoyo constante.

ÍNDICE

1) INTRODUCCIÓN: Diabetes Mellitus	17
1.1. Concepto	19
1.2. Clasificación	22
1.3. Etiopatogenia	27
1.4. Clínica y complicaciones de la diabetes	32
1.5. Consecuencias y complicaciones de la hiperglucemia	35
1.6. Diagnóstico de diabetes	38
1.7. Tratamiento de diabetes	40
1.8. Relación diabetes y manifestaciones orales	44
1.8.1. Enfermedad periodontal	44
1.8.2. Candidiasis	64
1.8.3. Caries	66
1.8.4. Infección dental y lesión periapical	72
1.8.5. Cáncer	73
1.8.6. Diabetes y osteonecrosis	74
1.9. Relación diabetes y tasas de saliva	75
 2) JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	 83
 3) MATERIAL Y MÉTODO	 87
3.1. Criterios de inclusión	89
3.2. Criterios de exclusión	89
3.3. Pacientes y controles	90
3.4. Metodología empleada	92
3.4.1. Parámetros de exploración en el sillón dental	93
3.4.2. Procesado de las muestras	96
3.5. Método estadístico	99

4) RESULTADOS	101
4.1. Resultados comparativos entre las poblaciones de estudio en ambos grupos	104
4.1.1. Parámetros generales	104
4.1.2. Comparación entre ambos grupos en los índices del estado de salud bucodental	106
4.1.3. Comparación en los valores de sialometría entre ambos grupos	111
4.2. Correlación entre las variables del estudio bucodental y salival en el grupo de diabéticos	113
4.3. Complicaciones en la diabetes	115
4.4. Resultados de regresión logística para valorar la influencia de los diversos factores analizados en las complicaciones de la diabetes	116
4.5. Apéndice	123
5) DISCUSIÓN	131
5.1. Parámetros de salud bucal	134
5.1.1. Índice de placa, sangrado y recesiones gingivales	134
5.1.2. Índice CAOD	141
5.1.3. Caries	142
5.1.4. Enfermedad periodontal	144
5.2. Saliva	155
5.3. Complicaciones de la diabetes	158
6) CONCLUSIONES	161
7) BIBLIOGRAFÍA	165
8) ANEXOS	193

8.1. Anexo 1	195
8.2. Anexo 2	201
9) LIMITACIONES DE LA TESIS	205

1) INTRODUCCIÓN

1. LA DIABETES MELLITUS

1.1. Concepto

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades con mayor impacto sociosanitario en nuestro país y en todo el mundo. De hecho, según Goday (1), esta situación no sólo afecta por su alta prevalencia, sino además por la gran cantidad de complicaciones crónicas que produce y su elevada tasa de mortalidad. Este tipo de complicaciones crónicas pueden ser micro y macrovasculares y Goday (2) describe en estudios anteriores que van a afectar considerablemente a la calidad de vida de las personas que padecen la enfermedad. Tanto es así, que hay autores como Colagiuri (3) que afirman que cada 5 segundos alguien en el mundo es diagnosticado de diabetes y cada 10 segundos alguien muere en el mundo a consecuencia de esta enfermedad. Desgraciadamente, la diabetes es una enfermedad que sigue en aumento, estimándose una prevalencia global de un 6,6% de la población en el año 2010 y siguiendo dicha cifra en aumento según los resultados de este autor (3).

En diversos países, la prevalencia de DM tipo 1 está en aumento, siendo la de Finlandia la más alta del mundo. Además, autores como Heikkinen y colaboradores (4) describen hoy en día que la incidencia se ha cuadruplicado en comparación con los años 1950, y la morbilidad ha aumentado un 3% cada año.

Según autores como Wild y colaboradores (5), la prevalencia mundial de diabetes en todos los grupos de edad se estimó en 2,8% en el año 2000 y se espera un 4,4% para el año 2030. Es por ello que, siguiendo este aumento significativo, se prevé que la población diabética pase de ser 171 millones de personas en el año 2000 a 366 millones de personas en el 2030. Además, según sus estudios, observan que esta prevalencia es mayor en hombres que en mujeres. En países desarrollados se espera que se duplique la prevalencia desde el año 2000 al 2030,

siendo importante para ello la variable demográfica de tener una edad mayor a 65 años, lo que haría que también la enfermedad pudiera tener un tiempo mayor de evolución como consecuencia del incremento de la esperanza de vida. Todos estos hallazgos epidemiológicos indican que la diabetes sigue siendo un problema presente y futuro.

Todas las previsiones demostraron haber sido demasiado optimistas cuando en 2012 se publicó el estudio más importante de prevalencia de diabetes en España (6). Según dicho estudio, el 13,8% de la población española es diabética y, de ellos, algo más del 6% desconoce la presencia de la enfermedad.

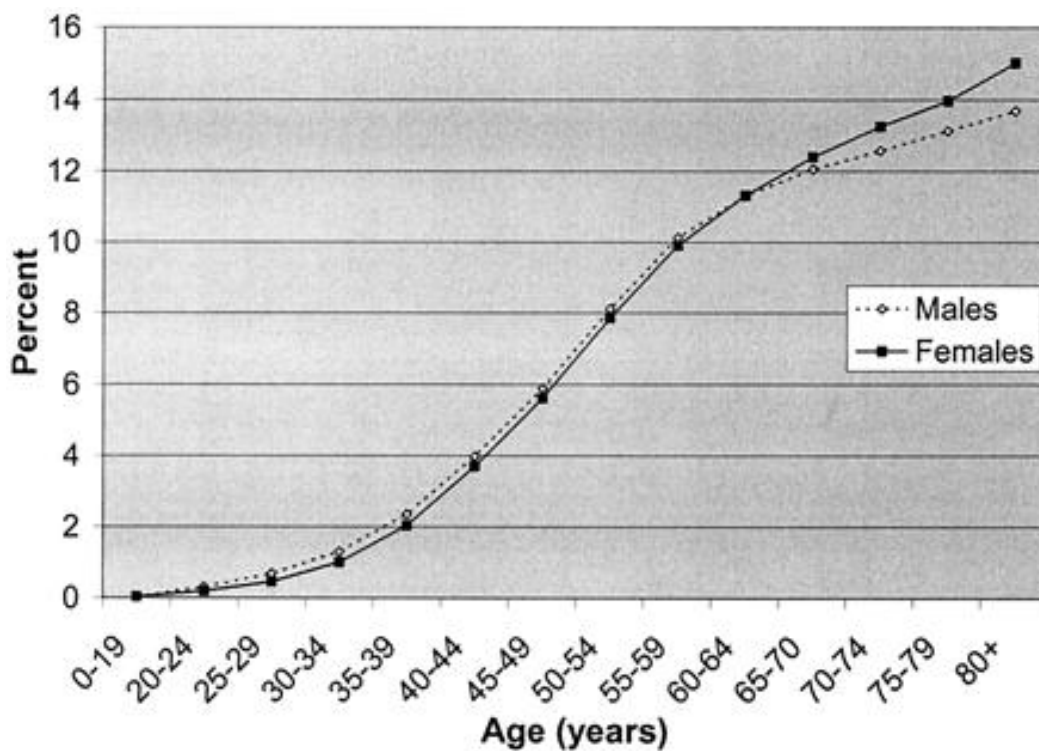


Fig. 1: Prevalencia de diabetes en hombres y mujeres según grupos de edad (5).

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.

La diabetes es una enfermedad crónica de base genética que se caracteriza más frecuentemente por un síndrome metabólico, alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas, y finalmente complicaciones vasculares. Autores como Gómez-Marcos (7) explican en sus estudios que estas manifestaciones derivadas del déficit absoluto o relativo en la acción de la insulina se presentan como hiperglucemia y, si ésta es marcada, se acompaña de glucosuria, polifagia, polidipsia y poliuria.

Las complicaciones vasculares de la diabetes se dividen en macro y microangiopáticas, pudiendo afectar a numerosos órganos, pero especialmente, por su mayor frecuencia e importancia, al corazón, a la circulación cerebral y periférica, a los riñones y a la retina. Cuando la microvascularización afecta al sistema nervioso, se presenta como un síndrome neuropático que puede ser autónomo y/o periférico.

La primera descripción de esta enfermedad se encuentra en el papiro de Ebers (1.550 a. de C.). En este documento, que se encuentra en la Universidad de Leipzig, aparecen descripciones y tratamientos de diversas enfermedades, entre las que se incluye la diabetes, que se describe como una enfermedad caracterizada por una abundante emisión de orina. En su anverso aparece un párrafo que fecha el papiro en el año 8 del reinado de Amenhotep I. Hacia el año 600 a. de C. en la India, se descubren comentarios sobre enfermos que tenían mucha sed, adelgazaban mucho, perdían fuerza y producían una orina que “atrae las hormigas por su sabor dulce”. Autores como King (8), explican en sus estudios, que inicialmente se consideraba la diabetes como un problema alimenticio, pero posteriormente se catalogó como una enfermedad crónica sistémica. Fue después cuando se relacionó al páncreas como órgano "diana" donde aparecía el problema y a continuación se observó el papel de la insulina, cuyos estudios por parte de Frederick Banting y John Macleod les llevó al premio Nobel en 1923 por su revolucionario descubrimiento.



Fig. 2: Imagen del papiro de Ebers (8).

King KM, Rubin G. A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin. Br J Nurs. 2003 9-22;12:1091-5.

1.2. Clasificación

En función de los mecanismos etiopatogénicos de la diabetes, según la Asociación Americana de Diabetes (ADA-97) (9), podemos clasificar esta enfermedad en:

- La Diabetes Mellitus (DM) tipo 1, debida a una destrucción de la célula β pancreática de origen autoinmune, que lleva al paciente a un déficit absoluto de insulina. Se caracteriza por aparecer generalmente en personas jóvenes, tener un inicio relativamente brusco, mostrar tendencia a la cetosis y precisar rápidamente de tratamiento con insulina, aunque en los últimos años se han descrito presentaciones atípicas en sujetos de mayor edad. Según autores como Oliver (10),

este tipo representa aproximadamente el 10% de los diabéticos, siendo, por lo tanto, mucho menos frecuente que el siguiente tipo de DM tipo 2.

- La Diabetes Mellitus tipo 2, debida a una alteración de la secreción de insulina, con déficit relativo y progresivo, sobre la base de resistencia a la insulina. Según autores como Gómez Marcos y colaboradores (7), suele afectar a personas obesas y mayores de 40 años, siendo más prevalente en el contexto del llamado síndrome metabólico, acompañando a hipertensión arterial, dislipemia (caracterizada sobre todo por el aumento de triglicéridos, la reducción del colesterol HDL y partículas de colesterol LDL más pequeñas y densas), hiperuricemia, obesidad abdominal (que por sí misma puede producir resistencia insulínica) y otros procesos menos frecuentes como microalbuminuria o síndrome de ovario poliquístico. Normalmente, también expresan dichos autores que puede controlarse con dieta y agentes orales o inyectables no insulínicos, no requiriendo en general insulina hasta estadios más avanzados. Generalmente, el síndrome metabólico se asocia a la diabetes tipo 2 pero, tal y como expresan autores como Chillarón (11), también es frecuente en pacientes con diabetes tipo 1 y se asocia en estos casos con complicaciones microvasculares, pudiendo llegar a tener una prevalencia de un 31,9% con igual distribución por sexos.

Según autores como Hussien (12), y tal y como ya se ha comentado, no tienen por qué cumplirse estrictamente las características anteriores, pudiendo variar la presentación de la forma de diabetes y observar casos de DM tipo 1 que se inician después de los 40 años o formas de DM tipo 2 en personas relativamente jóvenes. En el caso de DM tipo 1 se ha descrito su relación con factores medioambientales.

Otras formas de presentación de la diabetes, aunque no tan frecuentes, son:

- La diabetes gestacional: es un tipo de diabetes que acontece según autores como Figuerola (13) en un 2-3% de mujeres embarazadas, apareciendo hacia el tercer trimestre y resolviéndose en muchas

ocasiones tras el parto. Se asocia a una resistencia hacia la insulina, tal y como acontece con la Diabetes tipo 2, y suele conllevar mayores tasas de morbilidad y mortalidad perinatales. Está asociada a la edad de la madre, a la obesidad y a factores genéticos. Precisamente por estos factores su prevalencia está incrementándose en los últimos años. En la mayoría de los casos, la regulación de la glucosa vuelve a ser normal tras el parto. Sin embargo, autores como Genuth (14) explican que las mujeres que han tenido una diabetes durante el embarazo tienen un alto riesgo de desarrollar una diabetes tipo 2 posteriormente, ya que un 50% de estos casos pueden acabar en diabetes no gestacional a los 10 años. La prevalencia de este tipo de diabetes varía según autores y puede presentarse tal y como comentan Negrato y colaboradores (15), incluso en un 17,8% de las mujeres embarazadas, predisponiendo a malformaciones en el feto y en su crecimiento. La madre puede presentar en el futuro distintas complicaciones crónicas como retinopatía o neuropatía o acelerarse el desarrollo evolutivo de éstas si ya la diabetes estaba presente antes de la gestación.

- Las diabetes secundarias o asociadas a fármacos, monogénicas, etc. son, no obstante, menos prevalentes y conllevan un menor coste socio-sanitario.
- Las diabetes secundarias a un exceso hormonal, como pueden ser el glucagón, las catecolaminas, el cortisol o la hormona del crecimiento, pueden causar DM en el contexto de otras enfermedades endocrinas. También en personas que tengan algún defecto preexistente en la secreción de insulina por enfermedad pancreática (por pancreatitis, tumores, fibrosis quística, traumatismos del páncreas, pancreotomía, etc.). La hiperglucemia suele resolverse

cuando desaparece el exceso hormonal, en el primer caso, o necesitar tratamiento con insulina, en el segundo (16).

- Las diabetes secundarias asociadas a fármacos como glucocorticoides (en pacientes reumatológicos), p.ej. interferon alfa, hormonas tiroideas, ácido nicotínico, etc., tal y como expresan autores como Angelopoulos y colaboradores (17).
- Las diabetes secundarias a infecciones por ciertos virus como el citomegalovirus, coxsackievirus, rubeola congénita, etc. A lo largo de la historia se ha estudiado el papel de los virus, principalmente en relación con la patogénesis de la diabetes tipo 1. Los estudios iniciales se basaban en asociaciones epidemiológicas entre el aumento de la incidencia de diabetes y los virus que afectaban al páncreas por causas autoinmunes, aunque posteriormente se observó la relación con la rubeola congénita y por ello se le dio un papel más importante al propio efecto del virus. En 1974 se expresó que dentro de la patogénesis de la DM tipo 1 influía una o más respuestas autoinmunes genéticas asociadas con el antígeno mayor de histocompatibilidad HLA-A8, que producía una respuesta alterada de linfocitos T. Esta respuesta genética del huésped podía impedir la eliminación de determinados virus como el Coxsackie B4 y otros que podrían empezar a destruir las células beta pancreáticas "diana" y generar una respuesta autoinmune contra el órgano infectado, según autores como Oikarinen y colaboradores (18). Tras el avance en ingeniería genética y el estudio de los mecanismos de acción, podríamos explicar que los virus actúan como cofactores creando el escenario perfecto para la respuesta autoinmune, modificando la actividad de las células y contribuyendo a esta progresión en determinados pacientes. Actualmente, diversos autores como Gale (19) constatan que el papel de los virus tiene

mayor relación con promover o precipitar la enfermedad, pero no tienen un papel decisivo en el desarrollo de la autoinmunidad. Recientemente se han relacionado otros factores etiológicos posibles como el *Mycobacterium avium* que podría transmitirse por contagio alimentario a través de leche y otros productos contaminados por rumiantes infectados, ya que sobrevive a la pasteurización según afirman Wu y colaboradores (20).

- Las diabetes secundarias a un síndrome genético como el síndrome de Down, Klinefelter, Turner, etc., que reflejan Stephenson y colaboradores y Lalla y colaboradores en sus investigaciones (21, 22).
- Otra forma especial denominada “hiperglucemia de estrés”, que se trata de pacientes sin antecedentes de diabetes mellitus que presentan una hiperglucemia mantenida durante una situación de estrés concreta que tiende a normalizarse posteriormente, tal y como afirma Sanz en sus estudios (23).

1.3. Etiopatogenia de la diabetes

En la DM tipo 1 parece existir una predisposición genética y metabólica que produce una alteración en los antígenos de superficie de los linfocitos T (participación del sistema de histocompatibilidad HLA), que ante un desencadenante ambiental que los active, como puede ser una infección vírica, producen de forma progresiva la destrucción de las células beta pancreáticas. Autores como Notkins (24), describen que parece que el factor ambiental tiene aquí mucha importancia, ya que se han realizado estudios con gemelos homocigóticos y sólo desarrollan la enfermedad en un 30-50% de casos.

Tal y como describen autores como Siafarikas (25), la diabetes tipo 1 suele darse con mayor frecuencia, aunque no de forma exclusiva, en gente joven (menores de 30 años), de complexión normal o delgada, y tiene un inicio brusco al detenerse la producción de insulina. Esto puede causar un cuadro grave de cetoacidosis diabética que en algunos casos puede llevar a un fatal desenlace, puesto que sin tratamiento, podría incluso producir la muerte del paciente. Generalmente, dicha muerte se produce por edema cerebral, que aparece en un 0,4-3,1% de pacientes, según los estudios que realizaron en 2012, aunque afortunadamente se ha reducido su prevalencia en nuestro medio. La insulina es la hormona producida por las células beta pancreáticas de los islotes de Langerhans que tiene un papel fundamental en el metabolismo de los carbohidratos y grasas. La célula beta es un objetivo para los antígenos en la destrucción autoinmune de estos islotes, siendo el detonante de autoanticuerpos y linfocitos T. Autores como Culina y colaboradores (26) explican que la expresión de la insulina no sólo ocurre en el páncreas, sino también en el timo, donde juega un papel importante en los mecanismos de tolerancia central de dicha hormona.

Hoy por hoy, basándonos en el punto de vista etiopatogénico, siguiendo la clasificación propuesta por Eisenbarth y colaboradores (27) en el 2008, podríamos subdividir este tipo 1 de diabetes en tres grupos, según la forma de presentación:

autoinmune, idiopática y doble. El grupo autoinmune está representado por el tipo 1A clásico, que es el grupo más frecuente (un total del 80-90% de casos); la diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), que aparece a partir de los 35 años y tiene un comienzo menos brusco, y el tercer subtipo, que incluye los tipos de diabetes 1 en el contexto de síndromes poliglandulares autoinmunes con una mayor carga genética. Estos autores explican que en el subgrupo de diabetes idiopática o de tipo 1B se presentan las mismas características clínicas del tipo 1A pero no se puede detectar el componente autoinmune. Coincidiendo con esta clasificación, autores como A Dib S (28) apuntan que hay otra especie de diabetes tipo 1B que es la diabetes fulminante, descrita sobre todo en personas asiáticas, fundamentalmente en japoneses, chinos y coreanos. Se caracteriza por muy pocas manifestaciones clínicas antes de la primera descompensación metabólica, por la destrucción de células alfa y beta pancreáticas y no tiene ninguna etiología autoinmune. Por último, describen la forma mixta, 1,5 o doble cuando existe en el mismo individuo una diabetes tipo 1 que en su transcurso coincide con una diabetes tipo 2 (obesidad, resistencia a la insulina, dislipemia).

En la diabetes tipo 2 parece existir un componente genético importante. Se ha demostrado en algunos estudios que entre gemelos homocigóticos hay una probabilidad de desarrollar diabetes de un 90%, como describen autores como Newman o Fava (29, 30). Según estos estudios, los factores que más influyen en el desarrollo de esta forma de diabetes son la obesidad y el sedentarismo, aunque esta implicación familiar hace pensar en un origen inmunológico.

La diabetes tipo 2 es la forma de diabetes más frecuente y suele diagnosticarse en adultos, sobre todo obesos. Aquí el páncreas sigue produciendo insulina en mayor o menor medida, y por eso las manifestaciones iniciales pueden ser más leves. Según afirma Figuerola (13), es muy raro que aparezca en estos pacientes el cuadro descrito anteriormente de cetoacidosis aguda.

	TIPO 1 ó DMID	TIPO 2 ó DMNID
Sexo	V=M	M>V
Edad diagnóstico	< 30 años	> 40 años
Aparición	brusca	solapada
Estado nutricional	catabólico	obeso (80%)
Periodo de remisión	excepcional	raro
Coincidencia en gemelos homocigóticos	40-50%	90%
Genética	asociada a antígeno HLA	polimorfismo
Anticuerpos	50-70%	< 10%
Insulinitis inicial	50-70%	
Niveles de insulina	disminuidos	variables
Propensión a la cetosis	sí	no
Control de la diabetes	difícil	variable
Tratamiento dietético	esencial	sí
Tratamiento insulínico	imprescindible	no requerido inicialmente
Tratamiento con antidiabéticos orales	ineficaz	sí
Complicaciones vasculares y neurológicas	muy frecuentes	frecuentes

Tabla 1: Principales diferencias entre la diabetes mellitus tipo 1 o insulino dependiente (DMID) y diabetes mellitus tipo 2 o no insulino dependiente (DMNID).

Pero, ¿cuál es el papel que tiene la insulina en esta enfermedad? La insulina es una hormona secretada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas que tiene una función muy importante, ya que se encarga de que las células aprovechen los hidratos de carbono. La insulina va a facilitar el paso a las células de la mayor parte de la glucosa que éstas utilizan para su metabolismo energético (la cantidad de glucosa que puede pasar a las células por difusión es muy escasa) y a activar las rutas anabólicas que permiten su almacenamiento. Su secreción basal es de unas 0,5 Unidades Internacionales (U.I.) y tras la ingesta aumenta para compensar el efecto hiperglucemiante. En el páncreas de las personas no enfermas hay cerca de un millón de islotes de Langerhans, donde observamos, tal y como expresan autores como Noguchi (31), cuatro tipos diferentes de células. Por un lado, tenemos las células beta, que secretan la insulina y que se localizan en una disposición central en los islotes. También tenemos las células alfa pancreáticas, que secretan glucagón; las células delta, que secretan somatostatina y las células que secretan polipéptido pancreático (PP) (Tabla 2).

<i>Tipo</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Contenido hormonal</i>	<i>Gránulos de secreción</i>
Alfa (α)	8-15	Glucagón, glicentina, GLP-1, TRH, endorfina, CCK	Núcleo electrodenso, halo periférico claro
Beta (β)	60-80	Insulina, amilina. (TRH en islotes perinatales)	Cristaloides, pleomórficos.
Delta (δ)	4-10	Somatostatina. Metencefalina, CGRP	Homogéneos, baja densidad, estructura de membrana
PP	4-15	Polipéptido pancreático. Metencefalina	Alargados, densos.
D1 (δ_1)	<1	VIP	Tamaño pequeño
Enterocromafines	<1	Serotonina	Mayor tamaño
G1	<1	Gastrina, otros.	

Tabla 2: Características de los tipos celulares del islote pancreático. Modificado de: P. Felig 1995, y Robbins 1989. GLP-1: glucagón-like péptido tipo 1, TRH: hormona liberadora de TSH, CCK: colecistokinina, GGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina, VIP: péptido intestinal vasoactivo.

La insulina es una hormona peptídica compuesta por 51 aminoácidos que se sintetiza inicialmente como preproinsulina en los ribosomas del retículo endoplasmático rugoso. La preproinsulina pasa a proinsulina, que llega al aparato de Golgi de la célula y se sintetiza en gránulos. En la diabetes tipo 1 disminuyen las células beta pancreáticas y comienza el proceso autoinmune. Inicialmente aparece una secreción excesiva de glucagón, pero Hassan y colaboradores (32) explican también que, mientras sigue el proceso destructivo de las células pancreáticas, con el paso del tiempo disminuye también la síntesis de esta sustancia, induciendo a que los pacientes puedan tener más hipoglucemias.

La insulina circulante interacciona con receptores específicos presentes en todas las células del organismo. De esta manera, Yamazaki y colaboradores (33) explican que esta interacción desencadena una serie de reacciones intracelulares (básicamente fosforilaciones) que activan los mecanismos que toman la glucosa del torrente sanguíneo y la transforman en productos de reserva, glucógeno en el músculo e hígado y triglicéridos en los adipocitos. Es por ello que estos mecanismos son los que permiten mantener una glucemia media de entre 75-115 mg/dl, y la secreción de insulina responde a las necesidades del organismo. Además, estos autores explican que estos requerimientos por parte del organismo aumentan no sólo tras la ingesta, sino también cuando disminuye la sensibilidad de los receptores para la insulina en los tejidos diana.

En la DM, tal y como reflejan diversos autores como Collopy (34), la no producción o la escasa producción de insulina (DM tipo 1) o la resistencia a la insulina circulante por parte de los tejidos (DM tipo 2) son la causa de que la glucosa no pase al compartimento intracelular, con lo que, al no poder ser utilizada como fuente de energía por parte de las células, éstas van a recurrir a los triglicéridos almacenados, descomponiéndolos en ácidos grasos y elevando los cuerpos cetónicos. Esto puede conducir a una cetoacidosis diabética como complicación aguda de la DM tipo 1, que es la insulinopénica, y más raramente en algunas situaciones de DM tipo 2. Por otra parte, según este autor y sus

colaboradores, al no poder ser utilizada por las células, la glucosa se acumularía en sangre resultando en una hiperglucemia.

1.4. Clínica y complicaciones de la diabetes

Las complicaciones de la diabetes y sus manifestaciones clínicas se deben a la hiperglucemia mantenida en el tiempo. Hay autores como Birrer (35) que explican que esta hiperglucemia lleva a una glicosilación de proteínas y a una oxidación de los lípidos que va a alterar la pared de los capilares (microcirculación) y de grandes vasos (macrocirculación). Además, esta alteración va a producir un fallo en la irrigación y por tanto en la función de los órganos correspondientes. De esta manera, la hiperglucemia tiene una influencia tóxica directa sobre la pared arterial por el aumento de la acumulación irreversible de los productos finales de la glicosilación que, secundariamente, provoca la disfunción endotelial. Autores como Drzewoski y Wautier (36, 37) hacen referencia a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que producirá a nivel endotelial la estimulación del sistema monocito-macrófago y un aumento de factores inflamatorios como citoquinas y factores de crecimiento. La inflamación, según estos autores, podría causar un aumento del grosor de las paredes de los vasos y con ello facilitar que se formen placas de ateroma y trombos. Además, por otro lado, también afirman que la glucosa se une al grupo amino de las proteínas dando lugar a una proteína glicosilada que es un compuesto reversible (si disminuye la glucemia, vuelve a valores normales). En el caso de que se mantenga la hiperglucemia, las proteínas glicosiladas sufren una reestructuración química interna y originan proteínas de glicosilación avanzada o "advanced glycation end products" (AGEs), que son compuestos muy estables y causan el acúmulo por diferentes zonas del organismo, pudiendo dañar órganos diana como la retina, los

riñones, el corazón y también las extremidades inferiores. En relación a lo descrito por estos autores, otros investigadores como Dettoraki (38) afirman que la glicosilación no enzimática se lleva a cabo por la hiperglucemia, a partir de la cual los grupos amino de los aminoácidos que componen las proteínas reaccionan con los grupos carbonilo de la glucosa, añadiendo radicales de oxígeno y alterándolos estructuralmente en un periodo de horas. Se ha descrito otra vía de formación, ya que los AGEs son un grupo heterogéneo de proteínas: sobre todo destaca el grupo de N ϵ -(carboxymetil) lisina (CML), que es uno de los mayores grupos de AGEs detectados in vivo descritos por este autor y sus colaboradores.

Autores como Kroner y colaboradores (39) describen que los AGEs son productos que se acumulan más en pacientes diabéticos y todavía más a medida que pasa el tiempo y se tiene más edad. De hecho, relacionan este acúmulo a nivel neurológico con la aparición de enfermedad de Alzheimer, llamada también por algunos autores "diabetes tipo 3", siendo considerada como una enfermedad neuroendocrina. A pesar de esto, hay mucha variabilidad entre pacientes diabéticos respecto al acúmulo de los AGEs, hecho que explica que pacientes que llevan un mal control metabólico tengan menos complicaciones que otros que llevan mayor regulación, aunque esto no sea lo frecuente. Esta reacción afecta tanto a las proteínas estructurales de los tejidos (predominantemente el colágeno, con especial severidad en las membranas basales) como a las proteínas circulantes (hemoglobina glicosilada o HbA1c). El colágeno, como componente básico de la matriz extracelular del organismo, va a tener un papel importante en la presencia de complicaciones a nivel de los vasos sanguíneos. Al acumularse el colágeno glicosilado en las paredes de los vasos y no poder ser degradado, se produce una estenosis de la luz de los mismos. La membrana basal de los vasos también aumenta de grosor, alterando el intercambio homeostático de sustancias a través suyo. Además, el colágeno glicosilado tiene mayor afinidad por las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que discurren por el torrente sanguíneo y se captan

formando un enlace covalente con el colágeno glicosilado, adheriéndose a la pared de grandes vasos y estimulando así la formación de placas de ateroma.

Las proteínas con glicosilación avanzada (AGEs) también pueden unirse a receptores presentes en la membrana de ciertas células (RAGEs) y modificar funciones de las mismas. De hecho, autores como Dettoraki (38) explican en sus estudios que estos receptores se identifican en la superficie de algunas células de pacientes adultos (células endoteliales, monocitos-macrófagos, linfocitos, células de músculo liso, células epiteliales glomerulares o podocitos y neuronas). Cuando los AGEs se unen a sus receptores RAGEs en las células del músculo liso aumenta la proliferación de dichas células dentro de las paredes de los vasos, produciéndose una estenosis en ellos. De esta manera, autores como Fang (40) afirman que cuando se unen a células endoteliales producen un aumento en la permeabilidad de estas células, así como un aumento de la capacidad para estimular fenómenos de coagulación en la superficie de la célula, lo que causará un aumento en la formación de trombos. Este autor y sus colaboradores explican también que, una vez un RAGE está ocupado en el tejido, sigue una perturbación cíclica del ligando-RAGE, lo que conduce al daño crónico en el tejido y a la supresión de los mecanismos de reparación. La unión de los AGEs a los monocitos-macrófagos conlleva un aumento en la producción de mediadores inflamatorios (citoquinas), como la interleuquina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF), así como mayor producción de ciertos factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). También afirman que todas estas citoquinas y factores de crecimiento están relacionados con la inflamación crónica, que podría contribuir a la formación de placas de ateroma sobre la pared de los vasos.

1.5. Consecuencias y complicaciones que derivan de la hiperglucemia

La hiperglucemia es la responsable de los síntomas y signos clásicos de la DM descritos por autores como Liu y colaboradores (41). Por un lado tendrá lugar la tríada clásica de poliuria, polidipsia y polifagia, pudiéndose desarrollar otros síntomas como debilidad muscular, fatiga, pérdida de peso, visión borrosa e irritabilidad, así como cetoacidosis en algunos casos de DM tipo 1. Como los niveles de glucosa llegan a ser elevados, la glucosa se excreta en la orina, teniendo lugar una poliuria por la diuresis osmótica. El hecho de tener una pérdida de líquidos aumentada conduce a una deshidratación y, por tanto, se acentúa la sensación de sed o polidipsia. Como las células son privadas de glucosa, el paciente experimenta una gran sensación de hambre o polifagia que, paradójicamente, cursa con una pérdida de peso, ya que las células son incapaces de aprovechar la glucosa. A medida que pasa el tiempo pueden ir apareciendo de forma progresiva las complicaciones asociadas a la diabetes, tanto de carácter microvascular (la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética), como de carácter macrovascular (la vasculopatía periférica y las enfermedades cerebro y cardiovasculares). Estos pacientes tienen también mayor facilidad para sufrir infecciones debido a la dificultad de paso de granulocitos a través de la membrana basal. Autores como Fera (42) han descrito, por ejemplo, una mayor susceptibilidad a infecciones por *Arcobacter* en pacientes diabéticos tipo 2 y pacientes adultos aunque lleven una regulación aceptable de su nivel de glucemia. Aunque sea menos prevalente la Diabetes tipo 1, son mucho más frecuentes las complicaciones crónicas microvasculares en este grupo de pacientes. Según autores como Rodrigues (43), se estima que en 11 años de seguimiento hay un 66,6% de pacientes que pueden desarrollar algún grado de retinopatía diabética, pudiendo acercarse al 100% a los 20 años de control en determinadas circunstancias. La retinopatía diabética se subdivide en retinopatía no proliferativa y retinopatía proliferativa. Existen dos complicaciones que afectan a la visión del paciente que

son: el edema macular diabético y la retinopatía proliferativa diabética, nombrada anteriormente. Lo que ocurre en esta retinopatía proliferativa es que los nuevos capilares formados en la retina, por existir previamente una isquemia en la zona, son muy frágiles. Al romperse, se van formando otros nuevos, con la consiguiente hemorragia y cicatrización, lo que produce mayor dificultad en la visión. Hay autores como Kollias (44) que describen que los factores de riesgo principales para que se desarrolle esta retinopatía diabética son el tiempo de evolución de la diabetes y el mal control glucémico y de la tensión arterial. Según autores como Chatziralli y colaboradores (45), además de estos factores, existe mayor predisposición en los hombres a sufrir una severa retinopatía diabética. La diabetes es una de las principales causas de ceguera en los países desarrollados. Además, la visión del diabético puede verse agravada por presentar con mayor frecuencia cataratas, glaucoma y neurooftalmopatía. Para ello, autores como Sender (46) inciden en que la exploración oftalmológica que se realiza a estos pacientes debe incluir la agudeza visual, medición de presión intraocular (PIO) y exploración del fondo de ojo.

Otra de las complicaciones que sufren estos pacientes es la nefropatía diabética, enfermedad que ha ido en aumento los últimos años llegando en su situación más extrema a tener que tratar con diálisis a muchos pacientes (47). La nefropatía es una de las complicaciones que aparece con frecuencia en diabéticos tipo 2 y que lleva a un fallo renal completo, existiendo un 40% de nuevos casos cada año. Este fallo renal se produce, según autores como Yeo y colaboradores (48), por la acumulación de colágeno en la membrana basal del glomérulo renal y en la membrana de los capilares glomerulares, cuyo aumento de grosor hace que disminuya la superficie de filtración glomerular. Se está estudiando el papel de algunos mediadores de tipo inflamatorio, como el factor de necrosis tumoral (FNT-alfa), la interleucina-6 (IL-6) y la proteína C reactiva (PCR) como productores de reactividad vascular endotelial e inflamación crónica que exacerba el daño

renal. También la hipertensión arterial, muy frecuente en estos pacientes, acelera la progresión de la enfermedad renal crónica.

La neuropatía es otra de las complicaciones muy frecuente en estos pacientes y aparece con mayor frecuencia a medida que se va desarrollando la enfermedad. En ocasiones puede presentarse con dolor, aunque normalmente la primera manifestación es la alteración sensitiva, como el hormigueo o adormecimiento de los dedos de los pies que poco a poco afecta a las extremidades. Esta disminución en la percepción sensitiva puede acompañarse en ocasiones de alteraciones motoras. Suele favorecer que se produzcan ulceraciones y el desarrollo de infecciones que, al no producir dolor, pueden pasar desapercibidas y que desembocan en el pie diabético, cuya evolución sin control conduce a la gangrena del miembro y a su amputación. Autores como Kjersti y Elhwuegi (49, 50) han visto que hasta un 85% de amputaciones en diabéticos empiezan como úlceras en los pies, siendo factores de riesgo los siguientes: edad del paciente, tiempo de evolución de la diabetes, mal control glucémico, tabaquismo, retinopatía, HTA, obesidad, hiperlipemia y microalbuminuria. Dentro de las complicaciones macrovasculares, los pacientes pueden desarrollar angina de pecho e infarto agudo de miocardio con mucha mayor prevalencia que los pacientes que no padecen diabetes, según estudios realizados por Andersson (51), siendo los principales factores precipitantes de dicha situación la dislipemia, la hipertensión arterial (HTA), la obesidad y la obesidad abdominal, que provocan que el infarto de miocardio sea la causa más frecuente de muerte entre diabéticos tipo 2, tal y como observaron autores como Wang (52). La coexistencia con neuropatía diabética puede hacer que la presentación clínica de la angina o el infarto curse sin dolor o con dolor atípico.

1.6. Diagnóstico de diabetes

Las pruebas más importantes para establecer el diagnóstico de la diabetes mellitus se establecen a partir de la anamnesis, datos clínicos y pruebas de laboratorio. Clínicamente, el paciente puede presentar como signos y síntomas más importantes los descritos con anterioridad: la polidipsia, la poliuria y la polifagia, que pueden venir acompañadas en ocasiones de fatiga, cambios en la visión, debilidad muscular e irritabilidad. Estos factores aparecen en el debut de la DM tipo 1; sin embargo, la presentación de la DM tipo 2 es, con mucha frecuencia, un hallazgo casual. Según autores como Martín Luján (53), las pruebas más significativas para el diagnóstico son la glucemia basal plasmática en ayunas y la sobrecarga oral de glucosa (SOG) o prueba de tolerancia a la glucosa oral. En la primera se evalúa el nivel de glucosa en sangre tras realizar un periodo de ayuno nocturno de 8-12 horas. La segunda se realiza administrando una dosis oral de glucosa y practicando extracciones secuenciales de sangre para determinar la glucemia. El comité de expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (54) aprobó en el año 2003 los siguientes criterios diagnósticos de la diabetes:

1. Síntomas típicos de la diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso no atribuible a otra situación) y una glucemia igual o superior a 200 mg/dl (11.1 mmol/L) en cualquier momento del día.
2. Glucemia basal igual o superior a 126 mg/dl (7 mmol/L) tras realizar un ayuno de 8 horas.
3. Glucemia igual o superior a 200 mg/dl (11.1 mmol/L) a las 2 horas de la sobrecarga con 75 g de glucosa disueltos en agua. Anteriormente, según los criterios de la OMS del año 1985, el nivel crítico de la glucemia basal era de 140 mg/dl. Al haberse reducido la cifra a 126mg/dl de glucemia basal en las posteriores recomendaciones, se ha aumentado la prevalencia de la diabetes.

Recientemente se ha incorporado al diagnóstico de la diabetes la determinación de la Hemoglobina glicosilada (HbA1c), de tal modo que una HbA1c $\geq 6,5\%$ es diagnóstica de la enfermedad, mientras que niveles de 5,7-6,4 se consideran de riesgo alto de padecer diabetes (55).

Existen otros métodos de estudio que resultan de interés, aunque no son diagnósticos. Estos son la glucosuria, la cetonuria, la fructosamina, la insulina inmunorreactiva y el péptido C. También han aparecido recientemente estudios propuestos para el diagnóstico rápido de individuos de alto riesgo mediante el test de aliento, que valora la resistencia a la insulina tal y como describen autores como Mizrahi (56) en sus estudios. Entre todos estos métodos de seguimiento y control del paciente diabético, el más importante es la determinación de la HbA1c, que va a reflejar la cifra de la glucemia media en un período aproximado de unas 4-8-12 semanas previas a su determinación. Sus resultados se expresan como porcentaje del total de la hemoglobina. Según las recomendaciones del Comité Internacional de Expertos, se considera que la determinación de fracción A1c de la HbA1c es un método adecuado de medición de la glucemia crónica que se correlaciona bien con las complicaciones diabéticas y que ofrece ventajas en relación a otros métodos. Según la ADA, se aconsejan cifras en el paciente diabético de $<7\%$ para considerar que lleva un buen control, si bien hay que considerar factores individuales que pueden hacer diferente dicho objetivo. También estipula que es necesario repetir la prueba para confirmar el diagnóstico, excepto en sujetos sintomáticos con glucemia mayor de 200mg/dl. Si la determinación de HbA1c no es posible, son aceptables los métodos diagnósticos previamente descritos por la ADA, tal y como describen autores como Llanes de Torres (57) en sus estudios.

Los dispositivos de autocontrol de la glucosa en sangre que llevan estos pacientes diabéticos (glucómetros) son muy útiles para conocer en cualquier momento su glucemia de forma rápida y sencilla, previniendo en muchas ocasiones la aparición de crisis hipoglucémicas y permitiendo tratar adecuadamente dichas variaciones.

Según los resultados obtenidos, el paciente realiza el control de su glucemia y varía o no las dosis de insulina para su tratamiento. En este aspecto hay autores como Vlasselaers y colaboradores (58) que afirman que existen diferencias al comparar las mediciones de distintos glucómetros, tendiendo en algunos casos a la infra o sobrestimación del nivel de glucemia del paciente, pero explican que actualmente tanto unos como otros dan respuesta a las necesidades de control y, por lo tanto, son métodos efectivos.

1.7- Tratamiento de la diabetes

El objetivo del tratamiento en estos pacientes es conseguir y mantener unos niveles de glucosa en sangre lo más próximos a la normalidad como sea posible, es decir, conseguir un buen control metabólico de la DM o una HbA1c dentro de los valores deseados, para así prevenir en la medida de lo posible la aparición de complicaciones o intentar retrasar su progresión. Para ello, como se comentó con anterioridad, la ADA propone como cifras en el paciente diabético una HbA1c <7%, valor que es bastante complicado de conseguir en muchos de estos pacientes, tal y como expresan autores como Shogbon (59), no sólo por la necesidad de autocontrol frecuente de glucemia, sino también por la aparición frecuente de hipoglucemias, que son una limitación para la optimización metabólica.

Para presentar un control aceptable de la enfermedad nos vamos a basar en un tratamiento multidisciplinar en el cual habrá que combinar la realización de una dieta adecuada, la práctica de ejercicio físico y el tratamiento farmacológico mediante antidiabéticos orales y/o inyección de insulina. Aunque con ciertas limitaciones en algunos pacientes, autores como Corrêa-Giannella y colaboradores (60) han descrito también el trasplante de células pancreáticas para restablecer la

secreción endógena de insulina en diabéticos tipo 1, generando una mejora considerable en el control glucémico y disminuyendo la cantidad de crisis hipoglucémicas.

El control de la dieta se realiza sobre la cantidad de carbohidratos, grasas y proteínas para proporcionar las cantidades adecuadas de macronutrientes sin producir sobrepeso. Autores como Aase (61) explican que, por una parte, se debe controlar muy bien la ingesta de carbohidratos simples de rápida absorción para evitar un ascenso brusco de glucosa en sangre y, por otra, que debe realizarse también un buen control proteico para no inducir una sobrecarga para la función renal.

Respecto a la práctica de ejercicio físico, ésta es una medida fácil de prescribir y de llevar a cabo por el paciente, debiéndose dedicar una media de 30 minutos a 1 hora al día al menos 5 días por semana. Se debe intentar motivar a los pacientes a llevarla a la práctica e intentar que la conviertan en un hábito, aunque resulte difícil al principio. Autores como Goodwin (62) afirman que el ejercicio es recomendable porque facilita la absorción de glucosa por los tejidos y, por tanto, el paciente puede reducir las dosis de insulina exógena necesarias para controlar la glucemia.

La insulina se utiliza en el tratamiento de los pacientes diabéticos tipo 1 y se convierte en un tratamiento necesario para algunos pacientes con diabetes tipo 2. Hay distintos tipos de insulina: las ultrarrápidas, la regular o simple (clásicamente denominada como "rápida"), las insulinas lentas (llamadas NPH) y ultralentas o de larga acción. Según Garg y colaboradores (63), las insulinas ultrarápidas que tienen una acción muy rápida y una duración más corta, evitan la aparición de hipoglucemias. Aunque la insulina ultralenta tarda más en actuar, su efecto es más duradero; sin embargo, Aschner y colaboradores (64) explican que se utiliza con menor frecuencia, ya que ha sido sustituida por los nuevos análogos de acción lenta (glargina y detemir).

Una de las pautas más empleadas de insulinoterapia es la administración de 1 ó 2 dosis de insulina basal (NPH, glargina o detemir), a las que se suele asociar insulina prandial de acción rápida (para el control de la glucosa post-comidas). Existen también las bombas de perfusión continua de insulina, que funcionan con insulina de acción rápida y que realizan una perfusión basal programada y bolos antes de las comidas. Estas bombas funcionan con batería e inyectan la insulina al paciente vía subcutánea. Su uso es seguro y se están utilizando en muchos pacientes con DM tipo 1.

Respecto al tratamiento con antidiabéticos orales, es el que se suele utilizar en los pacientes con diabetes tipo 2. Es frecuente además la combinación de distintos tipos de fármacos, ya que éstos tienen mecanismos de acción diferentes. Las sulfonilureas de primera y segunda generación son fármacos que aumentan la secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas. Son los únicos medicamentos que producen hipoglucemia si la ingesta de comida no se adecua al aumento de insulina que produce el fármaco. Otro grupo de fármacos lo forman la repaglinida y la nateglinida, que tienen un mecanismo de acción similar, pero que son secretagogos no sulfonilureicos con una acción rápida y con facilidad para disminuir la glucemia posprandial de forma importante al administrarlos antes de cada comida, proporcionando, según autores como Chandler y colaboradores (65), un riesgo de hipoglucemia más bajo.

Pese a la existencia de todos estos fármacos, el considerado como primer escalón para el tratamiento de la DM tipo 2 es la metformina, habitualmente pautada tras verificar que los cambios en el estilo de vida no han sido lo suficientemente efectivos. Dentro de sus efectos, Matsui y colaboradores (66) explican que, gracias a su mecanismo de acción, es neutro sobre el peso o incluso puede reducirlo, a la vez que mejora la tolerancia a la glucosa. Por otro lado tenemos a la acarbosa, cuyo mecanismo principal es la disminución de la absorción de carbohidratos a nivel intestinal, lo que hace que disminuya la glucemia. Este fármaco no se absorbe, por lo que no tiene efectos secundarios graves, aunque frecuentemente

ocasiona problemas gastrointestinales. Kato y colaboradores (67) afirman que es un fármaco efectivo para tratar pacientes con diabetes tipo 2 que no se controlan bien con las medidas dietéticas, que tienen glucemia basal sólo moderadamente elevada, pero con importantes hiperglucemias posprandiales.

Tanto la pioglitazona como la rosiglitazona se han utilizado en pacientes con sobrepeso y diabetes tipo 2, combinadas con insulina, metformina o sulfonilureas, cuando la dieta, el ejercicio físico o un solo agente antidiabético no han sido suficientes, tal y como explican Norris y colaboradores (68) en sus estudios, autores que dudan sobre su seguridad a largo plazo, por lo que han acabado retirando la rosiglitazona.

Los nuevos fármacos con acción incretínica (inhibidores de la dipeptilpeptidasa-4 y análogos de GLP-1) han sido bien recibidos por la comunidad científica porque permiten mejorar el control metabólico mediante un mecanismo glucosa-dependiente que evita el hiperinsulinismo y las hipoglucemias. Además, los análogos de GLP-1 tienen como ventaja la pérdida de peso añadida por un efecto saciante sobre el vaciamiento gástrico. Como desventajas, son fármacos caros y que se administran mediante inyección subcutánea.

Las últimas moléculas en aparecer para el tratamiento de la diabetes son los inhibidores del co-transportador de Na-glucosa en túbulo renal, que reducen la reabsorción renal de glucosa produciendo glucosuria y, secundariamente, pérdida de peso. Entre ellas están la dapagliflozina o la canagliflozina. Su seguridad a largo plazo es todavía incierta.

1.8. Relación diabetes y manifestaciones orales

1.8.1. Enfermedad periodontal

A pesar de que hay algunos autores que no observan ninguna relación entre la enfermedad periodontal y la diabetes, esta asociación ha sido muy estudiada a lo largo de los años.

Las diversas formas de las enfermedades gingivales y del periodonto aquejan al ser humano desde comienzos de la historia, tal y como explican en sus estudios autores como Gulati (69). Describen que hay estudios paleontológicos que indican que la enfermedad periodontal destructiva afectó a los primeros seres humanos de culturas tan distintas como el antiguo Egipto y la América precolombina arcaica. Los registros históricos más antiguos sobre temas médicos revelan una conciencia sobre la enfermedad periodontal y la necesidad de atenderla. A menudo se consideraba la existencia de un nexo entre el sarro y la enfermedad periodontal y, por lo general, se postuló que algún padecimiento sistémico subyacente causaba trastornos periodontales. Sin embargo, no se realizaron análisis terapéuticos metódicos hasta los tratados árabes sobre cirugía en la Edad Media.

El tratamiento moderno no se desarrolló hasta la época de Pierre Fauchard. En las civilizaciones antiguas, alrededor del año 3000 a.C., los sumerios ya practicaban la higiene bucal. Los babilonios y asirios, al igual que los antiguos sumerios, sufrieron padecimientos de enfermedad periodontal. En aquel periodo se mencionaba un tratamiento que consistía en un masaje gingival combinado con diversas hierbas. El papiro de Ebers cita varias veces la enfermedad gingival y ofrece algunas recetas para fortalecer los dientes y la encía, que consistían en emplear una pasta con miel, goma vegetal o residuos de cerveza como vehículo. Diversos autores como Seiler (70) han realizado recientemente estudios mediante tomografía computerizada a una momia del año 3300 a.C. y así han podido observar la presencia de enfermedad periodontal ya presente en el hombre del Neolítico, además de otras patologías como la caries

dental con afectación pulpar y el bruxismo.

La periodontitis es un proceso inflamatorio que aparece en las encías como respuesta a antígenos bacterianos de la placa dental que se acumula en el margen gingival. Alves (71) explica en sus trabajos que la placa es un biofilm formado por bacterias, proteínas salivales y células epiteliales descamadas. La manifestación inicial de la periodontitis es la gingivitis, que se caracteriza por hiperemia, edema, recesión y sangrado gingival, y que evoluciona, si no se trata, a periodontitis. Describe también que la periodontitis se presenta clínicamente con la formación de bolsas periodontales al perderse la inserción de los dos tercios de los tejidos periodontales que soportan al diente. Cuando la enfermedad periodontal progresa o es de carácter más agresivo puede afectar a estructuras más profundas, causando, según Alves (71), reabsorción de las fibras colágenas del ligamento periodontal, reabsorción del hueso alveolar, abscesos, aumento de la profundidad de las bolsas, mayor movilidad dental y la consecuente pérdida de los dientes.

La etiopatogénesis de la enfermedad periodontal comienza cuando las bacterias producen factores de virulencia (Ej.: lipopolisacárido-LPS, ácido lipoteicoico) y éstos entran en contacto con las células del epitelio del surco, aunque, según Botero (72), tienen mayor importancia las células del epitelio de unión (EU) y las que producen defensinas y citoquinas proinflamatorias. Explica que las defensinas son péptidos antimicrobianos que dañan la superficie de las bacterias, permitiendo su eliminación. Es de gran importancia la producción de IL-1 y TNF, que genera cambios a nivel vascular, incrementa el calibre de los vasos sanguíneos e induce la expresión de proteínas de adhesión celular. Adicionalmente, produce IL8, una citoquina con actividad quimiotáctica para las células polimorfonucleares (PMNs). De esta forma, los PMNs son atraídos al sitio donde se acumulan las bacterias, salen de los vasos sanguíneos y se acumulan en el tejido conectivo adyacente al surco, alterando el tejido conectivo adyacente al EU. Muchos PMNs se abren paso por los espacios intercelulares del EU y salen al surco, donde se degranulan, liberando consigo reactivos del oxígeno (ROIs) y enzimas como la catepsina G, la lactoferrina, las

defensinas, la mieloperoxidasa, las metaloproteinasas (MMP-8) y las serin proteasas. Si bien todos estos reactivos biológicos son nocivos para las bacterias, Botero (72) también afirma que lo pueden ser para los tejidos periodontales, pudiendo producir daños tisulares observables microscópicamente. No obstante, el agente infeccioso se controla en la mayoría de casos, el estímulo disminuye y se establece un balance de la respuesta inmune. Después de que la respuesta inmune innata sea estimulada, se desencadena la respuesta inmune adaptativa y aparecen en el tejido conectivo linfocitos T CD4 y linfocitos B, que ayudan a resolver el proceso inflamatorio. La estimulación de linfocitos tarda entre 5 y 7 días en alcanzar su mayor activación. Por lo tanto dicho autor afirma en sus estudios que una buena respuesta innata es fundamental para mantener la salud periodontal. Los linfocitos T CD4 producen citoquinas (IFN, IL-2), que promueven una mejor actividad de macrófagos y coestimulan a los linfocitos B a producir anticuerpos tipo IgG e IgA neutralizantes. El resultado es una respuesta inmune que controla los microorganismos que se hayan ido acumulando en el surco periodontal de forma silenciosa y sin expresar signos clínicos inflamatorios evidentes a simple vista. A medida que progresa el proceso inflamatorio, éste se vuelve crónico y comienza la degradación de los tejidos de soporte, dando como resultado la formación de la bolsa periodontal, pérdida de inserción clínica y pérdida ósea.

La enfermedad periodontal tiene una alta prevalencia y puede afectar hasta el 90% de la población mundial. La gingivitis, que es la forma más leve, está causada por el acúmulo de placa dental en los dientes junto a las encías. Pese a ello, al tratarse de una forma más temprana y de carácter reversible, no afecta a las estructuras de soporte. Según Pihlstrom (73), la periodontitis en sí ya afecta a estas estructuras de soporte y es la causa principal de pérdida de dientes en adultos. Además de esta etiología infecciosa por parte de los microorganismos, este autor explica que hay una serie de factores medioambientales que influyen en su desarrollo, como pueden ser el consumo de tabaco, además de causas genéticas, dermatológicas, hematológicas, autoinmunes, granulomatosas o neoplásicas.

La primera vez que se relacionó la asociación entre la diabetes y la enfermedad periodontal fue en los estudios de Gruner. En 1928, Williams (148) afirmó que la gingivitis y la periodontitis era más prevalente en pacientes diabéticos que en el resto. Posteriormente, en 1946, Glickman encontró que no había diferencias histológicas en animales diabéticos con enfermedad periodontal y, por tanto, no era una entidad única, tal y como describen Gulati (69) y Rajkumar (74).

Respecto a la prevalencia de la enfermedad periodontal en pacientes diabéticos, Bravo y colaboradores (75) estudiaron dicha asociación en España. En el periodo compartido entre 1993 y 2000, se observó una reducción de la prevalencia de gingivitis, así como de la presencia de cálculo en las edades jóvenes. En efecto, mientras en 1993 tan solo el 25% de los adolescentes de 15 años estaban periodontalmente sanos, en el 2000 el 55% no presentaba ni sangrado ni cálculo, según estos estudios. En el periodo 2000-2005 se observó una estabilización de la enfermedad. Cuando se estudió el grupo de 35-44 años y se analizó la prevalencia de bolsas periodontales (ya fueran moderadas o severas), estos autores observaron unas cifras totalmente superponibles a las halladas en la anterior encuesta de 2000 (25,4% en el 2005 versus 25,6% en el 2000). Las cifras que obtuvieron estos autores para la encuesta de 1993 fueron del 49,2%. Por lo tanto, y después de una clara mejoría en el periodo 1993-2000, en este periodo 2000-2005 parece que la situación se estabilizó. Cuando analizaron la prevalencia de bolsas en el grupo de 65-74 años (ya fueran moderadas o severas), también encontraron unas cifras similares para las dos últimas encuestas (38% en el 2005 versus 44% en el 2000).

En general, ni el nivel social ni el tipo geográfico (urbano, periurbano, rural) intervinieron en la prevalencia de los procesos periodontales, como tampoco influyeron en los resultados de la Encuesta de 2000. Este hecho es de gran relevancia en términos de salud pública, ya que, por una parte, se trata de un proceso muy prevalente (aunque en estadios iniciales, por lo que es imprescindible interceptarlo a tiempo) y, por otra parte, es un proceso muy sensible a tratamientos básicos, sencillos y de bajo coste, con una clara repercusión en lo que a recursos humanos y a

planificación sanitaria se refiere.

Bravo y colaboradores (75) insisten en que los esfuerzos para la prevención y tratamiento de estas enfermedades deberían continuar dirigiéndose a la concienciación de la población sobre la necesidad de la higiene oral y el diagnóstico precoz de las mismas, así como a la formación de profesionales, odontólogos e higienistas para tratar formas moderadas muy prevalentes de periodontitis. Vuelve a reafirmarse que tan solo una mínima parte de la población desarrolla formas más severas de procesos periodontales, cuya prevalencia podemos situar entre el 4-11% en la actualidad.

Según algunos autores como Chi y colaboradores (76), es importante evaluar la existencia de determinadas enfermedades sistémicas, como en este caso la diabetes, cuando tenemos pacientes que presentan un peor estado periodontal y/o gingival. Explican que, si se observa esa mayor relación de inflamación gingival y periodontal en pacientes diabéticos, este indicador podría servirnos de guía para conocer si un paciente puede ser diabético. Algunos autores como Andelski-Radicević y colaboradores (77) o Hogoson (78) han observado que la enfermedad periodontal es más prevalente en pacientes diabéticos, incluso tres veces más, presentando bolsas periodontales más profundas y un mayor índice de placa relacionándose con la edad (más de 50 años), el tiempo de duración de la diabetes (más de 20 años) y la mala higiene oral. Además, estas circunstancias implican que los pacientes diabéticos presenten un mayor índice de pérdidas dentarias y que por lo tanto deban llevar un control más exhaustivo por parte de los profesionales, tal y como explica Sensorn (79) en sus estudios. Otros factores que influyen en la agresividad de la enfermedad periodontal pueden ser la edad del paciente (más agresiva durante y después de la pubertad) y un mal control metabólico de la diabetes. Una vez que la microbiota periodontal es similar en pacientes diabéticos y no diabéticos juegan parte otros factores como la hiperglucemia y la anormalidad en la respuesta inmune del huésped frente a las infecciones bucales que pueden ser responsables, según autores como

Alves (71), de la mayor prevalencia de complicaciones en pacientes diabéticos.

Es importante destacar que la enfermedad periodontal se desarrolla con más frecuencia cuando el paciente diabético lleva un mal control glucémico, afirmación que postulan distintos autores como Lakschevitz (80) o Xavier (81) en sus estudios. Además, esta situación conduce a que, si no se trata la enfermedad periodontal, pueda empeorar el estado bucal, tal y como explican Kinane y colaboradores (82).

Respecto a los objetivos que se pretenden alcanzar en el tratamiento de pacientes diabéticos con enfermedad periodontal y gingivitis, se encuentran la eliminación de la infección al remover la placa y el sarro, la disminución de la respuesta inflamatoria y el mantenimiento del control glucémico. Es por ello que el manejo de estos pacientes debe acompañarse de limpiezas dentales regulares cada seis meses por parte de un profesional y de un cuidado diario con cepillado y seda dental por parte del paciente, siendo muy influyentes según Kranz (83), los hábitos que adquirimos desde la niñez y la supervisión de los padres. Al comparar la eficacia de los diversos tipos de cepillos (manual, oscilante y sónico) en distintos estudios se observa que la forma de cepillarse los dientes influye en cómo aumenta la placa interproximal, siendo los cepillos oscilantes y sónicos los más efectivos, según autores como Costa y colaboradores (84) o Brothwell (85). Moore (86) expone que la Asociación Dental Americana (ADA) recomienda al respecto cepillarse los dientes un mínimo de dos veces al día (generalmente por la mañana y por la noche) y usar la seda dental como mínimo una vez al día. También recomienda reemplazar los cepillos dentales cada 3-4 meses, cambiar con mayor asiduidad los cepillos de los niños (siendo importante mantener un control más exhaustivo en pacientes con diabetes) e intentar evitar el hábito tabáquico. Además, existen múltiples enjuagues que pueden ayudar al control y reparación del tejido gingival dañado como el Listerine®, el gluconato de clorhexidina (Peridex®) y el triclosán, aunque autores como Cosyn y colaboradores (87) explican que no obtienen mayores beneficios en sus estudios al utilizarlos, siempre y cuando el paciente lleve un correcto cepillado. A medida que avanza la enfermedad periodontal, normalmente el tratamiento que se debe llevar a cabo es

más agresivo, incluyendo la cirugía periodontal y agentes antimicrobianos locales o sistémicos o una combinación de estas dos medidas, tal y como explica Janet (88) en sus estudios. Este autor afirma que en pacientes diabéticos se deben tratar de inmediato los episodios agudos de infección oral y dar antibióticos apropiados lo antes posible. El antibiótico más usado para tratar infecciones orales agudas es la amoxicilina así como la clindamicina para pacientes alérgicos a la penicilina. Para evitar el desarrollo de resistencias bacterianas se debe dar la mínima dosis efectiva, siendo para la amoxicilina de 250 mg tres veces al día durante 7 días y para la clindamicina de 300 mg cuatro veces al día durante 7 días. En pacientes que tengan la diabetes mal controlada puede que sea necesario dar dosis mayores y durante un periodo de tiempo mayor para obtener una respuesta adecuada y, si son pacientes con enfermedad periodontal crónica, deben llevar un seguimiento riguroso por parte del profesional.

Otros autores como Schara y colaboradores (89) han analizado esta relación observando también que un mal control glucémico en diabéticos tipo 1 predispone a la enfermedad periodontal, siendo los gérmenes más relacionados y presentes en bolsas periodontales profundas el *T. forsythia* y *T. denticola*. Además, autores como Miller (90) explican que los pacientes diabéticos tipo 1 con periodontitis tienen una flora subgingival compuesta mayormente por *Capnocytophaga*, *vibrios anaeróbicos* y especies de *Actinomyces*. Por otra parte, algunos patógenos como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Actinomyces actinomycetemcomitans* que están presentes en pacientes no diabéticos, se encuentran en menor medida en pacientes diabéticos, tal y como afirman estos autores.

Según autores como Lovegrove (91), entre 3 y 12 semanas tras el inicio de formación de la placa supragingival, en relación con lo descrito por autores anteriores, aparece una microflora donde predominan los gram negativos, bacterias anaerobias y especies móviles. La adhesión bacteriana ocurre en diferentes superficies, como en los dientes, el surco gingival y el epitelio de las bolsas periodontales, presentando las bacterias especificidad por unas localizaciones u otras (mediante receptores

específicos en la superficie de los dientes, en el epitelio o en las células del huésped, además de en las propias bacterias). Estudios recientes describen complejos bacterianos presentes en la placa subgingival y que forman parte del biofilm. En la supervivencia bacteriana actúan múltiples interacciones entre las distintas especies, que pueden favorecer la proliferación bacteriana al facilitar la adhesión de otras especies bacterianas. En otras ocasiones, las relaciones entre ellas son antagónicas ya que compiten por los nutrientes y los sitios de unión y adhesión o producen sustancias que limitan o previenen el crecimiento de otras especies.

En los últimos 30-40 años se sugiere como factor etiológico primario la presencia de bacterias para que se desarrolle la enfermedad periodontal. No obstante, en los años 1950-1960, el tratamiento periodontal se basaba en la hipótesis de la placa no específica, que llevó a que en estudios posteriores se relacionara y sugiriera que no todos los microorganismos presentes en esa placa producían destrucción periodontal, sino que había microorganismos específicos. El estudio de los microorganismos específicos de las distintas formas clínicas de enfermedad periodontal ha resultado complejo, al tener que diferenciar las especies patogénicas de las no patogénicas. Las bacterias asociadas a distintas formas clínicas como gingivitis, periodontitis agresiva, GUNA, periodontitis asociada a VIH e implantitis son predominantemente bacterias anaerobias gram negativas, como los *Actinomyces actinomycetemcomitans*, *Porphyromona gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *B. forsythus*, *C. rectus*, *E. nodatum*, *P. micros*, *S. intermedius* y *Treponema sp.*

Autores como Papapanou y colaboradores (92) estudiaron también la relación de los microorganismos orales con el estado de salud oral, la presencia de aterosclerosis o de bolsas periodontales de más de 4 mm. En estos estudios observaron que tanto en pacientes con periodontitis moderada como en controles la microbiota era diferente, apareciendo un descenso de las bacterias comensales al aumentar las bacterias oportunistas en la cavidad oral. Además, los pacientes con aterosclerosis presentaban también bolsas periodontales mayores, aunque no tenían pérdida clínica de inserción periodontal, lo que podría estar relacionado con efectos acumulativos

de procesos inflamatorios repetitivos en los que se daña el epitelio gingival y se destruyen las superficies de soporte dentales, acumulándose depósitos bacterianos en las superficies dentales. Los autores mencionados concluyen que la periodontitis puede contribuir al desarrollo de la aterosclerosis en pacientes en los que se combine con otros factores de riesgo, como el hábito tabáquico, la tensión arterial alta y un índice de masa corporal (IMC) elevado.

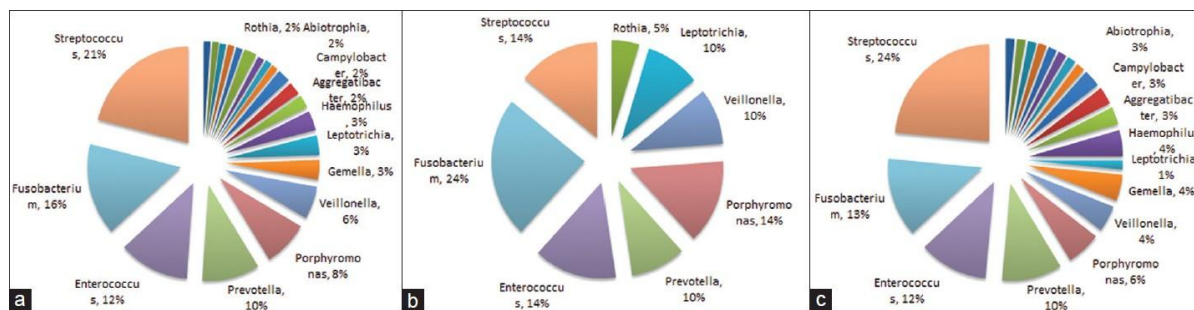


Fig.3: La imagen "a" corresponde a individuos con aterosclerosis, la "b" a pacientes con bolsas periodontales de más de 4 mm, y la "c" a individuos sanos controles (92).

Papapanou PN. Epidemiology of periodontal diseases: an update. J Int Acad Periodontol, 1999, 1:110 -116.

Según autores como Matei (93), podemos considerar la periodontitis como la sexta complicación de la diabetes, siendo la complicación más frecuente de la cavidad oral. Para estos autores, el riesgo de periodontitis es mayor si la diabetes está descontrolada.

A pesar de que muchos autores describen esta relación, también hay estudios realizados por autores como Sjödin y colaboradores (94) en los que no se observan diferencias ni en la microflora periodontal ni en el tipo de alteración periodontal al comparar pacientes jóvenes diabéticos mal controlados y bien controlados con

pacientes control. Además de tener relación con el estado periodontal, el grado de control metabólico también influye en otros factores, como el desarrollo dental, siendo según autores como Orbak y colaboradores (95) más acelerado en niños diabéticos de 10 años al compararlo con el desarrollo de niños no diabéticos, y siendo este desarrollo más lento al pasar esta edad, prolongándose el periodo de intervalo edéntulo en los niños diabéticos.

Según autores como Bissett y colaboradores (96), la periodontitis severa afecta aproximadamente al 10% de adultos, mientras que la moderada afecta a un 40-60% de la población, siendo estas patologías asintomáticas, lo que ocasiona que puedan progresar rápidamente a estadios más avanzados. Coincidiendo con otros estudios llevados a cabo por Ruppert y colaboradores (97), existen meta-análisis que confirman una reducción de la HbA1c al llevar a cabo un tratamiento periodontal efectivo. En esta línea, en una revisión de estudios realizada en 2010 por Simpson y colaboradores (98) se estudió la relación entre la periodontitis y el control glucémico de pacientes diabéticos, observándose una reducción de la HbA1c del 0,40% al pasar 3-4 meses tras recibir tratamiento periodontal. Probablemente la razón de que aparezca esta disminución sea una reducción sistémica de la inflamación, que se manifiesta con un descenso en la cantidad de factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) y de interleucina 6 (IL-6) en suero. Además, el hecho de que se reduzca la HbA1c está relacionado, según estos autores, con la menor frecuencia de complicaciones.

Autores como Stratton (99) describieron que una reducción del 1% en la HbA1c está asociada a una disminución de un 21% de muertes por diabetes, a una reducción de un 14% de riesgo de padecer un infarto de miocardio (IAM) y a un 37% menos de probabilidad de tener complicaciones microvasculares. Pese a que hay autores que relacionan la periodontitis con el mal control glucémico y con la presencia de complicaciones producidas por la diabetes, otros autores, como Salvi y colaboradores (100), no observan un aumento en la extensión o severidad de la periodontitis en pacientes diabéticos controlados, por lo que no relacionan el tratamiento antibiótico o no de la periodontitis con la mejoría en el control glucémico o en marcadores

inflamatorios.

En 2013, Li y colaboradores (101) evaluaron el estado periodontal de 103 pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio para identificar si la periodontitis está asociada a esta enfermedad, comparándolo con una muestra de 52 pacientes sanos. Valoraron distintos parámetros, como el índice de placa, el índice de hemorragia al sondaje, la profundidad de bolsa, el nivel de inserción y los dientes ausentes. Realizaron exámenes clínicos y cuestionarios para valorar los hábitos tóxicos y las condiciones generales de dichos pacientes. Estos autores observaron que en el grupo de pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio las cifras de glucemia eran mayores que en los controles, aunque el resto de parámetros metabólicos, como el índice de masa corporal, el colesterol total, los triglicéridos, así como los niveles de educación o los hábitos tóxicos, no revelaban diferencias entre ambos grupos. También encontraron que la presencia de periodontitis era mayor en pacientes diabéticos que habían sufrido un infarto agudo de miocardio que en pacientes sanos, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, sí que concluyeron que el estado periodontal era peor en pacientes que habían sufrido un infarto que en los sanos, siendo una pérdida de inserción ≥ 4.00 mm un factor de riesgo independiente para sufrir infarto agudo de miocardio.

Por su parte, Gómez-Díaz y colaboradores (102) sí encontraron diferencias, pues observaron relación entre los fenómenos ateroscleróticos, la periodontitis y el peor estado bucodental con la diabetes tipo 1. Analizaron en 69 pacientes distintos aspectos clínicos médicos, como la HbA1c, el perfil lipídico, el tiempo de tratamiento y la dosis diaria de insulina. También realizaron unos cuestionarios sobre datos sociodemográficos y medidas antropométricas. Todos los pacientes fueron sometidos a observación mediante Doppler por medio de un radiólogo para valorar la amplitud de los vasos carotídeos. Se observó que los pacientes con una mayor HbA1c y, por tanto, con un peor control metabólico, presentaban más patología periodontal gingival y caries, así como un mayor porcentaje de *Streptococos mutans* y *Cándida albicans*. También se observó que estos pacientes peor controlados

mostraban una mayor disminución de la luz de los vasos carotídeos, con adelgazamiento de las capas carotídeas íntima y media, lo que sugiere una mayor presencia de aterosclerosis.

Los pacientes diabéticos se vuelven propensos a la inflamación y a las infecciones, lo que puede afectar a su condición de salud oral y periodontal. Es por ello que anteriores estudios, como los llevados a cabo por Oliver y colaboradores (103) o por autores como Sora y colaboradores (104), indican una alta prevalencia de periodontitis en pacientes con DM tipo 2 y un riesgo 2,6 veces mayor de padecerla cuando se comparan con sujetos no diabéticos. Otros estudios, como los de Taylor (105) y Moore (106), resaltan también la relación entre cualquier tipo de diabetes y la enfermedad periodontal, especialmente en cuanto a la duración y el control de la glucemia. Por otra parte, sugieren que la periodontitis puede agravar la condición sistémica de los pacientes, al asociarse un incremento en la pérdida de inserción periodontal con un mal control de la glucemia de los diabéticos. En esta línea, autores como Iacopino y colaboradores (107) o Grossi (108) sugieren que probablemente la infección oral predispone a tener o empeorar una condición sistémica. Es por ello que, según estos autores, existen mecanismos celulares y moleculares responsables de que exista esta asociación cíclica. Por tanto, hay que estudiar los cambios fisiológicos que asocian la diabetes y la periodontitis, produciéndose una sinergia entre ambas cuando coexisten las dos situaciones. Algunos de los mecanismos que las relacionan son: la presencia de inflamación, específicamente de células inmunitarias, el nivel de lípidos en suero y la homeostasis tisular. La diabetes induce cambios en la función de las células del sistema inmune (sobrerregulación de citoquinas proinflamatorias por los macrófagos y leucocitos polimorfonucleares e infrarregulación de factores de crecimiento por parte de los macrófagos). Esto predispone a inflamación crónica, ruptura epitelial progresiva y disminución en la capacidad de reparación epitelial, tal y como observan en sus estudios. Los tejidos periodontales manifiestan estos cambios con frecuencia, ya que constantemente son dañados por sustancias que provienen de los biofilms

bacterianos. Los pacientes diabéticos son propensos a tener elevadas las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos (TGS), aunque los niveles de glucosa en sangre estén bien controlados. Este hecho es importante, ya que se observa que la hiperlipemia puede ser uno de los factores asociados a la diabetes con alteraciones celulares inmunitarias. En este aspecto, dichos autores también relacionan la periodontitis con un nivel elevado de lípidos en suero. Hay evidencias de que la periodontitis puede por sí misma llevar a un aumento de LDL y TGS. Se ha observado que la periodontitis inducida por bacteriemia o endotoxemia ocasiona un aumento sérico de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina 1 beta (IL-1 beta) y el factor alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa), lo que demuestra que desemboca en la producción de alteraciones en el metabolismo lipídico, produciendo hiperlipemia. En este contexto, la periodontitis podría contribuir a elevar las citoquinas proinflamatorias séricas y potenciar la enfermedad sistémica por la hiperlipemia crónica y/o el aumento de mediadores inflamatorios. Estas citoquinas pueden producir un síndrome de resistencia a la insulina similar al observado en la diabetes e iniciar la destrucción de células beta pancreáticas que llevan al desarrollo de esta enfermedad. Además, la periodontitis puede exacerbar la hiperlipemia producida por la diabetes, así como las alteraciones de las células inmunitarias, y disminuir la capacidad de renovación epitelial.

Otros autores, al estudiar la relación entre la periodontitis y la diabetes, encuentran relación entre el control glucémico y el nivel de IL-1 beta. En concreto, investigadores como Engebretson y colaboradores (109) estudiaron a 45 pacientes diabéticos tipo 2 que presentaban periodontitis crónica no tratada y analizaron en ellos el índice de placa, de hemorragia, la profundidad de bolsas periodontales, la pérdida de inserción clínica y muestras de fluido crevicular gingival para determinar los niveles de IL-1 beta mediante ELISA. También estudiaron mediante una analítica la glucosa sérica y la HbA1c. Observaron que la situación periodontal clínica (índice de placa, sangrado y bolsas periodontales) estaba en relación con el control glucémico de la diabetes y con los niveles en fluido crevicular de IL-1 beta. Es por ello que los pacientes que

presentaban unos niveles de HbA1c iguales o superiores al 8% mostraban también un mayor nivel de IL-1 beta en fluido crevicular. Así, estos autores concluyen que un mal control glucémico está asociado a niveles elevados de IL-1 beta en fluido crevicular gingival y, por lo tanto, consideran que la hiperglucemia contribuye a aumentar la respuesta inflamatoria, sugiriendo una relación entre hiperglucemia y destrucción periodontal.

Sin embargo, en otros estudios llevados a cabo por investigadores como Rylander, Hayden o Ide (110-112) no se encuentra asociación entre la enfermedad periodontal y la diabetes, por lo que se crea controversia al respecto. La prevalencia de la enfermedad periodontal se encuentra en los rangos del 22 al 68% para la gingivitis y del 25 al 98% para la periodontitis en sujetos diabéticos, tanto tipo 1 como tipo 2, tal y como expresan autores como Pavez, Mattout, Preshaw o Linares-Vieyra (113-116) en sus estudios. En relación con este tema, otros autores como Ochoa y colaboradores (117) analizaron la condición periodontal respecto a la pérdida dental en un grupo de 110 sujetos diabéticos a los que controlaban cada tres meses los valores de glucemia en ayunas y la HbA1c, así como parámetros periodontales como la profundidad de bolsas (mm), la pérdida de inserción clínica (mm), el porcentaje de sitios con sangrado a la sonda (%), el índice de placa bacteriana (%) y el número de dientes presentes y ausentes. También registraron durante la primera cita con el paciente la duración de la diabetes, la historia familiar de la diabetes, los medicamentos usados (insulina, hipoglucemiantes orales y otros), los hábitos de higiene oral y la frecuencia de complicaciones sistémicas relacionadas con la diabetes. Tras este estudio, no obtuvieron diferencias de los parámetros clínicos entre los pacientes con DM tipo 1 y los de tipo 2. Más del 70% de los pacientes presentaron periodontitis crónica. Se relacionaron también los fármacos que tomaban estos pacientes, resultando que un 81,5% eran hipoglucemiantes orales, que más del 60% de los pacientes consumía diariamente medicamentos para el control del colesterol y que un 47% tomaba diariamente ácido acetilsalicílico. El 34% de los sujetos tomaba al menos un medicamento para el control de la hipertensión arterial y, de la misma

manera, ésta fue la complicación sistémica más frecuente reportada por los pacientes (51,3%), seguida por la enfermedad oftalmológica (20,2%).

Autores como Noma y colaboradores (118) tampoco encuentran en sus estudios relación entre el control metabólico de la diabetes y la enfermedad periodontal, aunque sí que relacionan la enfermedad periodontal con la severidad de la progresión de complicaciones producidas por la diabetes, como la retinopatía, siendo el riesgo de desarrollar retinopatía proliferativa mucho mayor cuando el paciente presenta enfermedad periodontal. En este aspecto también se ha relacionado la periodontitis con la mayor severidad y progresión de la insuficiencia renal y de complicaciones cardiovasculares en pacientes diabéticos, por lo que autores como Thorstensson y colaboradores (119) proponen una relación próxima entre los odontólogos, los estomatólogos y los endocrinos. Autores como Gümüş (120) encuentran diferencias entre los tipos de diabetes y afirman, en la comparación de pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2 y no diabéticos, que los diabéticos tipo 2 presentaban menos dientes y más sitios con bolsas periodontales mayores de 4 mm que los diabéticos tipo 1. Así pues, la periodontitis puede considerarse como una posible complicación de la diabetes en determinados pacientes, siendo 3 veces mayor el riesgo de desarrollar periodontitis en aquellos pacientes que llevan un mal control de su enfermedad. Además, esta falta de control de la diabetes puede hacer que incrementen las enfermedades oportunistas, como la candidiasis, y puede producir xerostomía, lo que ocasiona mayor predisposición a la caries, úlceras e infecciones, tal y como observan autores como Yuen y Tao y colaboradores (121, 122) en sus estudios.

Hay autores como Miralles-Jorda y colaboradores (123) que han comparado la situación a nivel periodontal de pacientes diabéticos tipo 1 y no diabéticos y han podido constatar que el grupo de pacientes control tenía un índice de placa mayor que los pacientes diabéticos, aunque el índice de hemorragia era similar entre ambos. Por otro lado, observaron una mayor alteración a nivel periodontal en el grupo de pacientes diabéticos tipo 1, a pesar de llevar un mayor control de la higiene oral.

Estos mismos autores afirman en sus estudios que los diabéticos en general tienen una mayor prevalencia de enfermedad periodontal que la población sana y señalan una relación clara entre diabetes mellitus y enfermedad periodontal para varios parámetros clínicos. Estudiaron en un grupo de pacientes diabéticos controlados la relación periodontal, que fue mayor para el grupo de diabéticos que en sujetos no diabéticos, a pesar de que los diabéticos tenían un mayor control higiénico de la boca. Por tanto, estos autores explican que el grupo de pacientes diabéticos, a pesar del control metabólico de su enfermedad, debe estar vigilado a nivel bucal.

Al realizar una revisión de diversos estudios epidemiológicos, autores como Navarro y colaboradores (124) comprobaron que, aunque existen marcadas diferencias en los protocolos, los diabéticos insulino-dependientes presentan mayor prevalencia de periodontitis y mayor severidad, ya que las profundidades del sondaje, la pérdida ósea y la pérdida de inserción clínica resultó mayor que en los controles. Además, en los estudios longitudinales que llevaron a cabo se pudo observar que los diabéticos mal controlados presentaban una periodontitis más severa en comparación con los que estaban bien controlados.

Existen evidencias de que el estado de hiperglucemia pone en marcha la síntesis de fibroblastos a nivel gingival, dando como resultado una pérdida de fibras periodontales y del soporte óseo alveolar. Además, el acúmulo de AGE'S en el periodonto afecta la acción fagocítica y a la actividad de leucocitos polimorfonucleares, que llevan a un cambio en la flora subgingival, siendo ésta más patogénica y creando daño a ese nivel, por lo que el grupo de investigadores de Choi y colaboradores (125) observó que realmente sí hay una clara relación entre la periodontitis y la diabetes tras estudiar a un grupo de pacientes estadounidenses. También observaron que determinados factores estudiados en los participantes del quinto quintil, presentaban más dientes ausentes, eran más fumadores, tenían más propensión al sobrepeso, mayor porcentaje de grasa central abdominal, eran menos activos físicamente y visitaban con menor frecuencia al dentista que los del primer

quintil.

De la misma manera, se ha evidenciado, en estudios llevados a cabo por profesionales como Hodge y Ainamo (126, 127), un peor estado periodontal en pacientes diabéticos tipo 1 que en controles al comparar 34 pacientes diabéticos bien controlados ($HbA1c \leq 7.5\%$), 169 mal controlados y 112 no diabéticos. Estos autores relacionan este peor estado periodontal con los pacientes diabéticos, que presentaban bolsas mayores y pérdidas de inserción mayores, estuvieran o no bien controlados. Afirman incluso que la pérdida ósea a nivel periodontal es patognomónica de altos niveles de glucosa en sangre.

Otros autores, como Khader y colaboradores (128), hacen hincapié en la importancia del mal control glucémico del paciente diabético para entender la mayor predisposición a la gingivitis y periodontitis que presentan, siendo importante también la asociación de ese descontrol del tratamiento con el consumo de tabaco. En sus estudios, valoraron a 603 pacientes de edades entre los 15 y los 65 años para identificar en ellos posibles factores que relacionaran la periodontitis y la diabetes. Realizaron mediciones de la profundidad de bolsas periodontales, del nivel de inserción, así como una valoración de la recesión gingival y de las pérdidas dentales. Para ello entrevistaron a los pacientes mediante un cuestionario y llevaron a cabo las valoraciones clínicas observando que una edad más avanzada, un alto índice de placa, la presencia de la diabetes y el hábito tabáquico presente durante más de 15 años están relacionados con un mayor porcentaje de bolsas periodontales, una mayor pérdida de inserción y una mayor recesión gingival. Además, comprobaron que un buen control mediante el cepillado dental disminuía la profundidad de las bolsas y la cantidad de dientes perdidos, aunque relacionaron el cepillado repetitivo más de una vez al día con una mayor presencia de recesión gingival. Otros factores relacionados fueron el uso de seda dental y la hipertensión arterial, que producían un aumento del nivel de inserción clínico y una mayor recesión gingival. De la misma manera, observaron que la presencia de úlceras pépticas y de alergias estaban

asociadas únicamente a la pérdida de inserción clínica.

Otros autores, como Ainamo y colaboradores (129), relacionan también el hábito tabáquico como una de las condiciones que más puede empeorar el estado periodontal, así como el mal control glucémico de la diabetes por parte del paciente, siendo importante por tanto llevar un control exhaustivo de la enfermedad de base para prevenir complicaciones orales. En relación con el tabaco, existen estudios recientes llevados a cabo por Mohamed y colaboradores (130) sobre un porcentaje amplio de fumadores y no fumadores entre los 35 y 44 años de edad en los que los investigadores han constatado que los fumadores presentaban una mayor presencia de cálculo, más bolsas periodontales de 4-5 mm o más y más pacientes con pérdidas óseas entre 0 y 3 mm y 4-5 mm. Es por ello que éstos y otros autores como Ojima o Singh (131, 132) concluyen que el tabaco es uno de los factores de riesgo que contribuye a la aparición de la enfermedad periodontal.

Según autores como Matei, Mealey y Obradović (93, 133, 134), el estado de inflamación periodontal se asocia en pacientes diabéticos a un mayor riesgo de infarto, de eventos cardiovasculares, así como a otras urgencias (preeclampsia, niños prematuros y control glucémico alterado o deficiente). Este control deficiente produciría, según estos autores, un aumento de glucosa a nivel salival y una mayor predisposición a infecciones. Además, también afirman que el riesgo de pérdida ósea en pacientes diabéticos fumadores es 20 veces mayor que en diabéticos no fumadores. Se sugiere, por tanto, que la realización de un buen control del tratamiento de la inflamación periodontal conseguiría un impacto importante sobre el estado sistémico de salud y el control glucémico de la diabetes. Por ejemplo, muestran que personas adultas con diabetes que reciben un tratamiento de limpieza y curetaje con ultrasonidos combinado con tratamiento antibiótico con doxiciclina presentan, tras un periodo de 3 meses, una reducción en los niveles de HbA1c. La evidencia sugiere que la periodontitis causa una bacteriemia que favorece el aumento de citoquinas proinflamatorias en suero, lo que llevaría a una hiperlipemia, causando finalmente un síndrome de resistencia a la insulina y la destrucción de las células

betapancreáticas, por lo que tratar la enfermedad periodontal crónica es, para autores como Jonathan y colaboradores (135), esencial para el correcto manejo de los pacientes diabéticos.

En otros estudios, Obradović y colaboradores (136) analizaron otro tipo de terapias para el tratamiento de la periodontitis, como el uso de la terapia láser a baja potencia. Estudiaron un total de 300 pacientes, observando que la terapia con láser era beneficiosa para reducir la inflamación gingival, por lo que podría añadirse esta terapia láser al tratamiento periodontal convencional.

Por otra parte, otros autores han estudiado la relación que puede existir entre la enfermedad periodontal y la obesidad. Es interesante también analizar esta asociación, ya que la obesidad se relaciona directamente con diversas enfermedades o condiciones sistémicas tales como la enfermedad cardiovascular, algunos cánceres, enfermedades musculoesqueléticas y alteraciones endocrinas como la diabetes. La obesidad central es además un factor de riesgo para padecer un síndrome metabólico. Autores como Saito y colaboradores (137) han relatado que el síndrome metabólico aumenta el riesgo de periodontitis, al observar un aumento de la adiposidad segregada por el tejido adiposo en una población de mujeres japonesas. Valoraron distintas variables como la periodontitis, el índice de obesidad, la presencia del hábito tabáquico y la edad y compararon mujeres japonesas que tenían periodontitis con las que no la tenían. De esta manera concluyeron que las mujeres con periodontitis de mediana edad tenían un aumento en los niveles séricos de resistina que podía afectar a su salud global. Esta relación también se apoya en otros estudios realizados en pacientes coreanos por autores como Han y colaboradores (138). Estudios llevados a cabo por Salekzamani y colaboradores (139) concluyen que sí existe una asociación entre el índice de masa corporal de los hombres y diversas formas severas de enfermedad periodontal, relacionando por tanto la obesidad con una mayor prevalencia de periodontitis, tras comparar diversas situaciones de gravedad de enfermedad periodontal en 150 hombres.

Aunque existen resultados de estudios que indican una ausencia de periodontitis en pacientes diabéticos tipo 1, numerosos estudios, como los de Cianciola o Lalla (140, 141) revelan que la prevalencia de inflamación gingival y periodontitis en niños diabéticos tipo 1 es aproximadamente del 10%, en comparación con un 2% de prevalencia que puede haber en niños y adolescentes no diabéticos. Además, los resultados de numerosos estudios, como los de Watanabe (142), indican que la duración y la severidad de la diabetes tipo 1 pueden ser factores de riesgo para desarrollar periodontitis. Según los resultados de algunos estudios, como los de Rosenthal y colaboradores (143), la diabetes predispone a cetoacidosis, retinopatía y neuropatía, en comparación con pacientes que no tienen periodontitis. Además de estas relaciones, parece que la inflamación gingival severa también tiene mucha importancia en el desarrollo de complicaciones microvasculares, tal y como describen autores como Sadzeviciene (144). Adicionalmente, se ha asociado la presencia de periodontitis en estos pacientes con una mayor proteinuria y con enfermedades cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio (IAM), ataques isquémicos transitorios y angina de pecho, tal y como describen autores como Thorstensson y colaboradores (145). Autores como Noma y colaboradores (118) incluso han descrito la relación entre la periodontitis severa y la retinopatía diabética, siendo el riesgo de desarrollar una retinopatía diabética proliferativa mucho mayor en pacientes diabéticos tipo 1 con periodontitis.

Las conclusiones de estos estudios no son unánimes, ya que, a pesar de que algunos estudios, como los de Aldridge o Llambés y colaboradores (146,147), afirman que tratar la periodontitis no implica un mejor control metabólico de la diabetes, otros estudios prospectivos llevados a cabo por Miller, Williams, Wolf, Watanabe y colaboradores (90,148-150) indican que el tratamiento de la periodontitis y de la inflamación conduce a una reducción de las necesidades de insulina y a un mejor control metabólico, disminuyendo los niveles de H_{1c}.

1.8.2. Candidiasis

Dentro de las manifestaciones orales que pueden aparecer en relación con la diabetes se encuentra también la mayor predisposición a padecer candidiasis. La candidiasis oral es una de las infecciones oportunistas más frecuentes de la cavidad oral, siendo la especie más frecuente la *Cándida albicans*. Entre los factores más frecuentes que predisponen a padecer candidiasis se encuentran la edad, la xerostomía, la terapia antibiótica, el uso de dentaduras, el hipercortisolismo endógeno o farmacológico, la presencia de tumores, así como la inmunodepresión o la diabetes mellitus. En relación con la diabetes, las causas más frecuentes para desarrollar candidiasis, según autores como Al-Attas y colaboradores (151), suelen ser la edad, la duración de la diabetes y el grado de control de la misma. En algunos estudios como los de Williams (152) se han relacionado muchos factores que pueden favorecer la aparición de candidiasis, entre los que destacan las terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras, el uso de antibióticos de amplio espectro y las cirugías así como pacientes VIH positivos o que reciben tratamiento con corticoides.

La infección por *Cándida* puede ser más localizada (afectando a la piel, el pelo, las uñas o las membranas mucosas) o más generalizada (afectando a órganos importantes). La clasificación clínica de la misma, según Williams, se divide en forma aguda o forma crónica. La forma aguda puede presentarse como candidiasis pseudomembranosa o eritematosa aguda, mientras que la forma crónica puede ser eritematosa o hiperplásica. Además, la candidiasis también aparece como queilitis angular o comisural y como sobreinfección en la glositis romboidal media.

Hay autores, como Al-Attas o Soell y colaboradores (151, 153), que señalan que la colonización por *Cándida* se asocia también al tipo de diabetes, al mal control glucémico y al pH salival, produciendo mayor colonización en diabéticos tipo 2 y siendo las variedades de *Cándida* mucho más resistentes a derivados azólicos en el tratamiento. Sin embargo, otros autores, como Bagán y colaboradores (154), han

estudiado la aparición de candidiasis en diabéticos tipo 1 y también han observado una mayor predisposición que en pacientes no diabéticos.

La candidiasis mucocutánea crónica (CMC) es una inmunodeficiencia primaria que se caracteriza por infecciones candidiásicas persistentes o recurrentes en piel, uñas o membranas mucosas. Autores como Julián-González y colaboradores (155) afirman que la CMC puede asociarse con endocrinopatías, como hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison, hipotiroidismo, diabetes mellitus de tipo 1 o hipogonadismo, entre otras. Además, se caracteriza por poder presentar déficit de linfocitos T, así como déficit de citoquinas características de las células Th1, como interferón gamma e interleucina 2, por lo que la inmunidad mediada por células se considera esencial en la respuesta inmunitaria contra las infecciones candidiásicas mucocutáneas. Determinados autores, como Guggenheimer (156), observan en sus estudios un mayor número de lesiones orales en pacientes diabéticos, entre las que aparece la candidiasis, asociada en estos casos a un mal control glucémico, a la presencia del hábito tabáquico y al uso de prótesis removibles. De las diferentes especies de *Cándida*, es la *Cándida albicans* la más frecuente (58%), no observándose otras especies (p.ej. *Cándida dubliniensis*) en la cavidad oral de estos pacientes, tal y como afirman autores como Tekeli y colaboradores (157) en sus estudios. No obstante, existen autores como Bremenkamp (158) que no observan diferencias entre los diabéticos tipo 1 y tipo 2 en cuanto a la colonización de *Cándida* al compararlos con un grupo control.

Respecto a las enfermedades relacionadas con la mucosa de la cavidad oral, existe una mayor predisposición a candidiasis, que según autores como Imamura o Lamster (159, 160), afecta también a aquellos pacientes portadores de prótesis, denominándose en este caso "estomatitis protésica". Se ha observado una prevalencia del 58% de casos de pacientes diabéticos tipo 2 que presentan estomatitis protésica. Además de la posible irritación que puede aparecer debido al roce de la prótesis, también hay un cambio en la microflora y en el balance normal. La estomatitis protésica es un proceso inflamatorio que afecta a la mucosa palatina cubierta por una prótesis. Habitualmente

no cursa con sintomatología, aunque en ocasiones puede aparecer sequedad, escozor o ligero sangrado. Determinados autores, como Breustedt o Lacoste-Ferré (161, 162), explican en sus estudios que en esta entidad se utiliza la clasificación de Newton en función de la apariencia de la mucosa que está por debajo de la prótesis en lesiones punteadas, simple generalizada y papilar hiperplásica. Existen factores que favorecen la sobreinfección por *Cándida*, como son las enfermedades autoinmunes, las inmunodeficiencias, una disfunción de glándulas salivales, el uso continuado de la prótesis, la toma de medicamentos como antibióticos, los corticoesteroides, el tabaco, la mala higiene, los cambios hormonales como la menopausia, etc., por lo que la *Cándida* hace que se inicie el proceso, que se mantenga y que se pueda agravar.

De 110 pacientes con diabetes tipo 2 portadores de prótesis que estudiaron un grupo de investigadores dirigido por Dorocka-Bobkowska y colaboradores (163), se observó que un 57,3% presentaba estomatitis protésica junto con síntomas como sensación de ardor, xerostomía, queilitis angular y glositis. Además, se constató que estos síntomas coincidían con niveles de HbA1c más elevados en estos pacientes y que, por lo tanto, un descontrol de la diabetes puede favorecer la candidiasis, así como los síntomas que aparecen por la inflamación y las condiciones asociadas a ésta.

Según otros autores, como Sousa y colaboradores (164), que estudiaron también las lesiones que pueden aparecer en pacientes diabéticos y no diabéticos, parece más importante para la aparición de lesiones y de cambios en la mucosa de la cavidad oral el hecho de ser portadores de prótesis más que el hecho de que el paciente sea diabético.

1.8.3- Caries

La caries dental es una enfermedad multifactorial que requiere de la presencia de placa dental para su aparición y desarrollo. La placa dental es un concentrado de

microorganismos, mucopolisacáridos y otros componentes que forman esta compleja y dinámica estructura. Los microorganismos producen una acción enzimática sobre los carbohidratos procedentes de la dieta, lo que les permite producir ácidos que destruyen el esmalte, tal y como explican autores como Utreja y colaboradores (165) en sus estudios. Para que aparezca la caries dental deben confluir diversos factores, pues, además de los microorganismos y de los carbohidratos de la dieta que éstos usarán como fuente de energía, es necesario un huésped susceptible y un tiempo para que empiece la desmineralización.

Se han relacionado factores de tipo socioeconómico con un aumento en la frecuencia de la caries. En esta línea, diversos autores, como Simone y colaboradores (166), han revisado los estudios al respecto, atendiendo a factores como el nivel educacional, el nivel de ingresos, la ocupación laboral, el estatus socioeconómico y el índice comunitario. Algunas de las conclusiones realizadas por estos autores son que las personas de bajo nivel socioeconómico, con pocos ingresos y un bajo nivel educativo tienen menor acceso a los servicios de asistencia y a los productos de higiene oral, además de tener menos conocimientos sobre salud oral, lo que les conduce a un mayor índice de caries y a caries más severas. Además, estudios recientes, como los llevados a cabo por Akpata y colaboradores (167) en niños diabéticos tipo 1 de entre 12 y 15 años de edad, que fueron comparados con un grupo control, concluyen que éstos presentan un mayor número de lesiones incipientes de caries y de lesiones precavitadas, así como una cantidad menor de flujo salival. Coinciden también en este aspecto autores como Yeh y colaboradores (168), que estudiaron en un grupo de ratas la influencia que tenía la hiperglucemia y la disminución de la tasa de saliva, relacionando en animales diabéticos tipo 1 una mayor presencia de caries en aquellos que presentaban una glucemia más elevada y una menor cantidad de saliva. En esta línea de estudio, según estudios recientes, los pacientes diabéticos tienen en este aspecto una mayor predisposición a caries radicales. Garton y colaboradores (169) observaron que las caries radicales y cervicales tenían relación con el nivel de glucosa en sangre, pero que además una forma de poderlas controlar sería mediante muestras de fluido

crevicular, que estarían relacionadas con la glucemia. Es por ello que estos autores describen las muestras de fluido crevicular gingival como un método diagnóstico de pacientes con mayor propensión a desarrollar caries.

En adición a esa menor cantidad de saliva que describen muchos autores, otros autores como Rai y colaboradores (170) defienden que existen alteraciones también en cuanto a la composición de la misma, presentando un menor pH y mayores niveles de antioxidantes, observándose en pacientes diabéticos tipo 1 una mayor tasa de caries dental debido a estos factores. En la línea de estas investigaciones, autores como Edblad y colaboradores (171) estudiaron desde la infancia a 41 pacientes diabéticos tipo 1 de entre 18 y 24 años de edad y los compararon con no diabéticos de las mismas edades. En ellos analizaron distintos parámetros, entre los cuales están la glucemia, la HbA1c, la dosis diaria de insulina y el fondo de ojo para explorar la retina. Dividieron al grupo de pacientes diabéticos en bien o mal controlados según la HbA1c; realizaron pruebas de flujo salival y de la capacidad tampón de la misma, así como un recuento de *Streptococos mutans* y de *Lactobacilos*. En su estudio, constataron que los pacientes diabéticos tipo 1 presentaban un mayor número de caries incipientes que el grupo control, independientemente del grado de control metabólico de su enfermedad de base. No obstante, no obtuvieron diferencias significativas en cuanto a la cantidad de flujo salival, capacidad buffer de la saliva o *Streptococos* y *Lactobacilos*, por lo que, a pesar de no haber encontrado dicha relación, concluyeron que el grupo de diabéticos tipo 1 debía ser vigilado con mayor periodicidad por parte de los profesionales.

En contraposición con los autores anteriores, estudios como los de Ira o Jawed y colaboradores (172, 173) describen una mayor predisposición a la caries relacionada con alteraciones salivales que pueden producirse por la falta de control metabólico de la diabetes, aunque, según otros, como los de López del Valle y colaboradores (174), esta relación es difícil de valorar. Lo consideran así en primer lugar porque habitualmente los niños con diabetes mellitus tipo 1 suelen llevar una dieta más controlada en carbohidratos, lo que haría que pudieran presentar menos factores

predisponentes para producir caries que otros niños no diabéticos que pudieran llevar una dieta más rica en carbohidratos. Por otro lado, puede que los pacientes diabéticos tipo 2 sí lleven en su mayoría una dieta menos controlada y que presenten a largo plazo más predisposición a la caries, debido también a una disminución en el flujo salival.

Se ha estudiado poder tratar esta xerostomía mediante sustitutos salivales inmunológicamente activos y así observar si las condiciones orales tales como índice de placa, gingivitis y periodontitis mejoran en pacientes diabéticos. Para ello, un grupo de investigadores como Montaldo y colaboradores (175) realizó un estudio en 134 pacientes, a los cuales dividían en dos grupos: diabéticos y no diabéticos. Observaron que en el grupo de pacientes diabéticos las tasas de saliva eran menores y decidieron realizar un estudio dental y periodontal con este grupo de pacientes, en el cual constataron que aquellos diabéticos a los que les dieron tratamiento con sustituto salival inmunológicamente activo presentaron al cabo de seis meses mejores índices de placa, menos gingivitis y menos candidiasis.

Revisada la literatura al respecto, la asociación entre caries dental y DM tipo 1 sigue siendo controvertida. Algunos estudios demuestran una mayor prevalencia de caries, no sólo por presentar una menor cantidad de saliva, sino también por cambios en su composición, presentando mayor cantidad de glucosa, mayor acidez en la saliva o mayor viscosidad, además de alteraciones en las glándulas salivales. Hay autores que relacionan esta mayor prevalencia con la mayor presencia de *Streptococos mutans* en niños diabéticos tipo 1. En un estudio realizado por El-Tekeya y colaboradores (176) sobre 50 niños entre 6 y 9 años, se realizaron mediciones de su control glucémico, así como de parámetros orales tales como la cantidad de placa y la presencia de gingivitis. También se tomaron muestras de saliva para analizar en cultivos la *Cándida*, *Streptococos mutans* y *Lactobacilos*, observándose como únicas diferencias distintos parámetros sociales en cuanto a visitas al dentista, nivel socio-económico y educativo de los padres e higiene oral, relacionando únicamente la mayor presencia de

Streptococos mutans en los niños diabéticos, sin importar en control glucémico. En esta línea coinciden con los resultados de este estudio otros autores como Syrjälä y colaboradores (177), que defienden que la presencia de *Streptococos* y *Lactobacilos* en la saliva de pacientes diabéticos es mayor y sí que observan, además, una relación en cuanto a su control glucémico.

Algunos autores como Miralles (178) proponen que adicionalmente deberían realizarse estudios cualitativos de la saliva, pues sería importante destacar qué alteraciones moleculares pueden predisponer a la asociación entre una mayor prevalencia de caries y la diabetes tipo 1. Para ello estudiaron a 90 pacientes diabéticos tipo 1 y relacionaron el número de caries con su grado de control metabólico, de evolución de la enfermedad en años y de existencia de complicaciones como neuropatía y retinopatía. En este grupo de diabéticos la asociación era mayor que en un grupo control con similares condiciones de higiene oral, por lo que tanto los factores de control de la enfermedad, el tiempo de duración de la misma y las complicaciones microvasculares asociadas a ellos (neuropatía y retinopatía) podrían predisponer a ese aumento de caries.

Según otros estudios llevados a cabo por Sampaio y colaboradores (179), se demuestra una menor cantidad de caries en pacientes diabéticos tipo 1 debido sobre todo a la reducción en la ingesta de carbohidratos y azúcares. En esta línea trabajaron otros investigadores como do Amaral y colaboradores (180), que observaron que los niños diabéticos no tenían más caries que los pacientes controles, a pesar de fraccionar la comida más veces al día y de tener peor higiene. Además, no encontraron una relación directa en cuanto al grado de control metabólico de la enfermedad, aunque sí con los años de evolución de la diabetes, relacionando también un mayor índice CAO de caries (dientes careados, ausentes y obturados) con la presencia de retinopatía, aunque estos autores atribuyen este hallazgo a la posible ausencia de dientes por enfermedad periodontal, que estaría influida por la alteración de la microcirculación angiopática.

Hay autores que también encuentran una mayor asociación entre la diabetes y la enfermedad periodontal, pero no con la caries dental. Bharateesh y colaboradores (181) estudiaron a 300 diabéticos (186 hombres y 114 mujeres) de entre 35 y 74 años y los compararon con 300 no diabéticos (180 hombres y 120 mujeres) del mismo intervalo de edad. En este estudio observaron que la prevalencia de caries en los pacientes diabéticos fue del 13,6% y del 32,3 % en los no diabéticos, siendo por tanto mucho mayor en este grupo. También comprobaron que el porcentaje de al menos una obturación fue mucho mayor en pacientes no diabéticos (27%) que en los diabéticos (10%). Al igual que algunos autores mencionados, explican que puede que los diabéticos tengan un menor índice de caries, ya que tienen más ausencias por pérdidas periodontales, siendo la periodontitis en los diabéticos de un 92.6% y de un 83% en no diabéticos. El hecho de que haya una mayor pérdida de piezas dentarias explicaría, por tanto, que esos pacientes tuvieran un menor número de dientes susceptibles a lesiones cariosas. En contra de estos estudios, autores como Kanjirath y colaboradores (182) afirman que los pacientes diabéticos sí que tienen más superficies dentales con caries que los pacientes no diabéticos, así como otras condiciones de salud oral que requerirían que estos pacientes diabéticos tuvieran una mayor supervisión por parte de los profesionales. Entre las demás circunstancias que observaron en los diabéticos en los que empeoraban su estado de salud oral se encuentran la presencia de mayor movilidad dental, una mayor recesión gingival y más dientes con recesión en zonas estéticas, así como un mayor número de ausencias dentales. Además, uno de los factores que relacionaron fue la limpieza mediante cepillado dental, que era menos frecuente en el grupo de pacientes diabéticos, por lo que los anteriores hallazgos podrían tener relación con los hábitos higiénicos y no sólo con la diabetes.

Autores como Arrieta-Blanco y colaboradores (183) realizaron un estudio sobre la prevalencia de caries entre pacientes diabéticos y controles y no observaron diferencias en este aspecto, ni considerando la relación entre caries y diabetes de forma global, ni estudiándolo por grupos de edad. En cambio, sí que observaron una ligera diferencia

en cuanto a los dientes ausentes perdidos por caries, siendo de 10,5 en los diabéticos y de 7,3 en los controles, pero no siendo significativa. Tampoco encontraron diferencias significativas en cuanto al número de obturaciones entre la población diabética (2,4) y control (2,7). Además, el porcentaje de sujetos con al menos un diente obturado fue mayor en el grupo control que en los diabéticos (74,2% frente a un 67,3% en los controles). La diferencia entre los controles y los diabéticos en el CAOD tampoco fue significativa. Sí que es interesante recalcar que estos autores relacionaron el tiempo de evolución de la diabetes con las caries de los pacientes, apreciando que los pacientes que tenían menos años de evolución (5 años) tenían más caries que los que llevaban más años de evolución (más de 10 años). Además, también relacionaron que en aquellos pacientes que tenían complicaciones tardías de su diabetes, la media de caries fue de 1,3, de las ausencias 17,2 y de las obturaciones 0,9.

1.8.4. Infección dental y lesión periapical

En general los diabéticos presentan una mayor predisposición a infecciones oportunistas. Esta vulnerabilidad puede deberse al desorden circulatorio generalizado donde los vasos sanguíneos están dañados y con placas de ateroma. Además, en los capilares se adelgaza la membrana basal, lo que conduce a una respuesta leucocitaria. Algunos autores observan una mayor prevalencia de lesiones periapicales en pacientes diabéticos que en los no diabéticos. Como la pulpa dental tiene una circulación sanguínea limitada, tiene por ello mayor riesgo de infección. Al estudiar a 252 pacientes diabéticos con un mal control glucémico de su enfermedad, autores como Bender (184) observaron una tasa más elevada de infecciones dentales asintomáticas en los diabéticos que en los pacientes no diabéticos. Además, las respuestas inflamatorias fueron mayores en pacientes diabéticos, que tuvieron un aumento en la inflamación local que intensifica y aumenta la glucosa en sangre, haciendo que el paciente se des controle y necesite, según ellos, tasas mayores de ajuste en su tratamiento.

En los pacientes diabéticos parece existir una mayor xerostomía producida o bien por la poliuria o bien por alteraciones en la membrana basal de las glándulas salivales, situación que conlleva también la aparición de un mayor número de caries y una mayor predisposición a enfermedades infecciosas.

1.8.5. Cáncer

Otra de las situaciones asociadas a la diabetes es el cáncer de hígado, estómago, páncreas, colon, endometrio y riñón debido posiblemente a una disfunción mitocondrial que puede estar implicada en estos cambios hacia la malignidad. Según algunos autores como Saini y colaboradores (185), la diabetes puede considerarse un factor de riesgo de algunos tumores malignos y del desarrollo de lesiones precancerosas tales como la leucoplasia, la eritroplasia y el liquen plano oral. La relación entre diabetes y liquen plano se describe, según estos investigadores, porque la disfunción endocrina podría producir un defecto inmunológico que favoreciera la aparición del liquen plano. Al estudiar a 420 pacientes diabéticos y a 420 no diabéticos, se observó que las lesiones más frecuentes en pacientes diabéticos fueron la lengua fisurada, estomatitis protésica, lengua geográfica, queilitis angular y queratosis friccional, pero, aunque dos de los pacientes presentaban lesiones de liquen plano oral, no se apreciaron diferencias significativas con el grupo control respecto a la mayor predisposición de lesiones premalignas (leucoplasia, eritroplasia y liquen plano).

Además del liquen plano oral, también se ha relacionado con la DM la estomatitis aftosa recidivante, ambas debidas, según autores como Jonathan y colaboradores (135), a una inmunosupresión crónica. Otras situaciones observadas en pacientes diabéticos han sido las alteraciones del sentido del gusto, comprobándose que hasta un tercio de los pacientes diabéticos presentaban una disminución del sentido de gusto que les podía llevar, según estos autores, a una hiperfagia, a la obesidad y a una dieta

desequilibrada, con el consiguiente mal control metabólico. Por su parte, autores como Ogunbodede y colaboradores (186) no observaron diferencias en este aspecto, constatando que, al comparar 65 pacientes diabéticos bien controlados con 55 pacientes no diabéticos, no aparecían alteraciones del gusto, así como tampoco sensación de boca ardiente, queilitis comisural, glositis o estomatitis. Además de todas estas manifestaciones, se ha descrito por parte de autores como Girtan y colaboradores (187) el caso de una paciente diabética edéntula portadora de prótesis removible con la expresión del p53 en una zona hiperplásica de la mucosa, expresión que podría enlazar y tener algún tipo de relación con la condición de ser diabética.

Un grupo de autores dirigido por Cristina de Lima y colaboradores (188) estudió la posible relación entre la retención de la prótesis en pacientes diabéticos y no diabéticos. Estudiaron 30 pacientes de cada grupo y, aunque en el grupo de diabéticos las tasas fueron menores, no observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a distintas variables, como las cantidades de saliva, la retención de la prótesis, el pH salival o las lesiones mucosas de la cavidad oral.

1.8.6. Diabetes y osteonecrosis

La osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos es una situación emergente que aparece tras la administración de bisfosfonatos en determinados pacientes y bajo una serie de situaciones. Los bisfosfonatos son fármacos que se dan para tratar la hipercalcemia maligna, el mieloma múltiple, el cáncer de próstata y la metástasis, entre otros, siendo administrados vía endovenosa, o por vía oral en el caso de la osteoporosis o la enfermedad de Paget. Hay autores como Urade (189) que proponen que la diabetes puede favorecer esta condición, ya que produciría mayor isquemia en el hueso, dificultad en la cicatrización y disfunción endotelial, llevando a una mayor predisposición hacia la infección y a una peor resolución de este proceso. A pesar de ello, hay autores como Rocha y colaboradores (190) que han estudiado el proceso

contrario, es decir, el tratamiento de la enfermedad periodontal presente en pacientes diabéticos tipo 2 mediante un bisfosfonato como es el alendronato. Para ello colocaron el bisfosfonato de forma localizada en las bolsas periodontales una vez por semana durante un mes. Tras este tratamiento, estos autores observaron no sólo mejoría en el control de la enfermedad periodontal, sino también en el control metabólico de la diabetes.

1.9. Relación diabetes y tasas de saliva

Respecto a las cantidades de saliva, podemos medir la tasa de saliva de glándulas salivales mayores y de glándulas salivales menores. En las glándulas salivales mayores suele medirse la tasa de saliva total en reposo sin ningún tipo de estimulación, la tasa de saliva total estimulada mediante ácido cítrico o parafina (que son los métodos más empleados por los diversos autores) y la tasa de saliva parotídea, estimulada generalmente con ácido cítrico. Para la medición de la saliva de las glándulas salivales menores, autores como Dawes (191) utilizan la técnica de Eliasson y colaboradores que consiste en secar la mucosa con un algodón y tras aplicar una tira que se impregna, mantener una ligera presión. A continuación se quita la tira de la boca y se determina el volumen de saliva secretado mediante una máquina, llamada Periotron. La saliva es un fluido esencial para mantener y preservar el estado de salud oral, por lo que cualquier alteración en su cantidad o composición puede tener consecuencias importantes. Algunas de las alteraciones que se observan son la mayor predisposición a caries, alteraciones mucosas, dificultad para hablar y deglutir, cambios en el gusto y una mayor predisposición a enfermedades infecciosas.

Entre los factores que pueden producir disfunción de las glándulas salivales tenemos distintos medicamentos, la radiación, la quimioterapia o intervenciones o resecciones quirúrgicas, además de numerosas enfermedades sistémicas como el síndrome de

Sjögren. También se relaciona una menor tasa de saliva con el progreso de la edad, aunque diversos estudios muestran estabilidad en las tasas de saliva parotídea estimulada y no estimulada en pacientes sanos, independientemente de la edad. Respecto a la saliva submandibular, hay cierta controversia: algunos autores como Pedersen y colaboradores indican que sí es menor en función de la edad, aunque otros autores como Tylden y colaboradores no observan dichas diferencias, tal y como explica Jones (192) en sus estudios.

Existen muchos estudios, como los realizados por Siudikiene y colaboradores (193), que hablan de una disminución en la tasa de flujo salival y de cómo ésta puede contribuir a empeorar el estado de salud oral de pacientes diabéticos. Según estos autores, hay evidencias de una menor tasa de saliva total en reposo y de saliva total estimulada en pacientes diabéticos, aunque existen otros autores, como Panchbhai y colaboradores (194), que no encuentran ninguna diferencia en las tasas de saliva entre diabéticos y no diabéticos en los estudios que llevaron a cabo en 2010. Esta disminución descrita se relaciona con la edad y sobre todo con el consumo de fármacos para diferentes enfermedades sistémicas que parecen contribuir a esa disminución del flujo salival, siendo aún menor en las mujeres que en los hombres y relacionándose sobre todo con medicamentos para tratar enfermedades cardiovasculares (digitálicos, bloqueantes de los canales de calcio, anticoagulantes, etc.), así como con antidepresivos, fármacos para tratar enfermedades respiratorias y neurológicas y antidiabéticos orales. Según un estudio realizado por Wolff y colaboradores (195) en 246 pacientes a los que se les realizaron pruebas de saliva estimulada y no estimulada de las glándulas submandibulares y parótidas, se observó una menor cantidad de saliva parotídea no estimulada en aquellos pacientes que tomaban fármacos tranquilizantes o sedantes y una menor cantidad de saliva parotídea estimulada en aquellos pacientes que tomaban fármacos por problemas cardiovasculares o gastrointestinales. Respecto a la saliva no estimulada y estimulada de las glándulas submandibulares, se observó también una menor cantidad en pacientes que tomaban medicamentos antihistamínicos, tranquilizantes, sedantes o antidepresivos. Concluyen por ello que, cuantos más

fármacos toman los pacientes, más disminuyen las tasas de saliva de las glándulas salivales mayores. Además, esa reducción es mayor en las glándulas submandibulares que en las parótidas, según estos autores. Algunos autores, como Smidt y colaboradores (196), describen que bajo estas circunstancias existe hasta una reducción del 30-40% de la tasa de saliva total en reposo. Está descrito que un gran número de fármacos producen cambios en la saliva, ya sea en su menor producción o en su composición. Muchos de los medicamentos que se prescriben a las personas mayores ejercen una actividad anticolinérgica, producen una hiposalivación y muchas veces se desconocen los efectos que pueden producirse al darse varios medicamentos que pueden interactuar entre sí. De hecho, hay autores que explican que las tasas de flujo salival disminuyen a medida que aumentan las enfermedades sistémicas y los fármacos que toma el paciente, tal y como se afirma en los estudios de Eliasson (197). En un estudio realizado sobre 142 pacientes para valorar las tasas de saliva y la composición de la misma, así como la relación entre la edad y el sexo y las cantidades de saliva, estos autores observaron que la menor tasa de saliva corresponde con la saliva de las glándulas salivales menores del paladar. Tanto en hombres como en mujeres, la tasa de secreción de las glándulas salivales menores labiales fue más del doble que las del paladar y las bucales cinco veces más que las labiales. Las mujeres presentaban una tasa menor que los hombres en la secreción de las glándulas bucales y labiales y mucha más diferencia con relación a la edad. Respecto a las cantidades de saliva total, éstas fueron menores en mujeres que en hombres, aunque solamente fueron estadísticamente significativas en la saliva total estimulada y mostraron más diferencias en relación con la edad. Un grupo de estos pacientes presentaba diabetes y se relacionó también con una menor tasa de saliva estimulada total.

Hay autores como Siudikiene y colaboradores (198) que han estudiado esta disminución de saliva en niños de entre 10 y 15 años con diabetes tipo 1 y han observado una menor cantidad de saliva en reposo y estimulada, así como cambios proteicos salivales con una mayor cantidad de IgA y glucosa. Otros autores, sin embargo, no observan diferencias entre las tasas de flujo salival en pacientes no

diabéticos y diabéticos, así como tampoco cambios en las proteínas totales. Autores como Moreira (199) han estudiado las tasas de saliva en pacientes diabéticos tipo 1 y controles y han constatado que las tasas de saliva no estimulada de los diabéticos ha sido hasta dos veces menor que en los controles, aunque en las tasas de saliva estimulada las cantidades eran similares en ambos grupos. Por otra parte, autores como Aydin (200) sí observan un mayor número de glucosa salival y alfa amilasa en la saliva de los pacientes diabéticos.

La relación entre el control de la diabetes y las tasas de flujo salival es importante, según autores como Chávez y colaboradores (201, 202), ya que los pacientes diabéticos mal controlados presentan tasas de flujo salival menores que los pacientes no diabéticos o los diabéticos bien controlados. En varios estudios realizados por este autor también se ha podido observar que las personas que llevan un mal control de su diabetes tienen unas tasas de saliva parotídea estimulada menores que los pacientes diabéticos bien controlados o no diabéticos. Según estos autores, no se observan diferencias entre las molestias que refieren los pacientes de xerostomía y el control glucémico o entre esta xerostomía y las tasas de saliva que presentan. Otros investigadores, como Ogunbodede (186), han estudiado la cantidad de saliva en pacientes diabéticos bien controlados y en no diabéticos, observando una menor cantidad de saliva en los diabéticos, acompañada de xerostomía. Además de la menor tasa de saliva que aparece también en pacientes diabéticos tipo 2, autores como Dodds y colaboradores (203) han encontrado un cambio en su composición, destacando un aumento de las proteínas salivales como la lactoferrina, la mieloperoxidasa (MPO), la peroxidasa salival (SPO), la albúmina y la IgA, relacionándolo, por tanto, con la diabetes. Esta disminución de saliva se observa en pacientes con hiperglucemia, que producen una menor cantidad, aunque en su saliva se observa un aumento de los niveles de glucosa y una mayor cantidad de *Lactobacilos* y de *Cándida*, que tienen tendencia a aumentar en función del aumento de la glucemia. A pesar de esto, autores como Karjalainen y colaboradores (204) no hallan relación entre estas tasas de saliva y su composición y los niveles de HbA1c. Estas variaciones en las tasas de saliva y su

composición pueden afectar al desarrollo, los síntomas y la severidad de muchas enfermedades orales descritas entre pacientes diabéticos, tal y como expresan autores como Lacoste-Ferré (162) en sus estudios.

Autores como Tenovuo y colaboradores (205) estudiaron a un grupo de 35 pacientes diabéticos y los compararon con 35 pacientes controles. Las tasas de saliva estimulada fueron similares en ambos grupos y se observó que la composición de la saliva era también similar en cuanto a las proteínas totales, la amilasa, la lisozima, la lactoferrina y la mieloperoxidasa, aunque sí cambió respecto a la actividad de la peroxidasa salival. Adicionalmente, la ratio IdA/IgG fue significativamente mayor en diabéticos que en controles, no teniendo relación ninguno de estos parámetros ni con la edad de los pacientes, ni con la duración de la diabetes ni con el inicio de la enfermedad. Además de estos parámetros, se estudió también el estado de salud oral y se pudo observar que no había diferencias en cuanto a los parámetros que describen la salud dental y periodontal.

Algunos autores, como Wang y colaboradores (206), han estudiado la relación entre las tasas de saliva y distintas enfermedades sistémicas como la diabetes, observando menores cantidades de saliva en pacientes diabéticos. En cambio, hay autores como Dodds y colaboradores (207) que no observan diferencias en cuanto a la tasa de flujo salival, aunque sí en cuanto a las proteínas presentes, detectando una mayor cantidad de amilasa en la saliva parotídea de pacientes diabéticos, que disminuye en función del control glucémico que tengan dichos pacientes. Otro de los motivos que puede producir una reducción de las tasas de flujo salival es la ingesta alimenticia insuficiente y, por ello, una menor nutrición aportada a las glándulas salivales. Por esta razón, en los estudios llevados a cabo por Flinck (208) se ha relacionado la falta de hierro como uno de los factores que podría afectar al flujo de saliva. Se estudiaron distintos grupos de pacientes, realizando una valoración dental y salival mediante cuestionarios y tomando una analítica para valorar la ferritina sérica. En cuanto a las tasas de saliva no estimulada, estos investigadores dividieron a los pacientes en tres grupos en función de

las cantidades de saliva: muy baja, si eran $< 0,1\text{ml/min}$; baja, si era de $0,1$ a $0,2\text{ml/min}$, y normal, si era más de $0,2\text{ml/min}$. Posteriormente, trataron con hierro a un grupo de los pacientes que presentaban tasas de flujo salival no estimulado y ferritina séricas bajas, dándoles 60 mg de hierro dos veces al día durante tres meses. Al otro grupo de pacientes se le dio un placebo para poderlos comparar, no obteniendo mejoría después del tratamiento con hierro. Se observó que a partir de los 50 años, sobre todo en mujeres con menos de 20 dientes y que estuvieran tomando medicamentos que pueden causar xerostomía, las tasas de saliva no estimulada tendían a ser muy bajas. También detectaron diferentes tasas de saliva en función del momento de la recolección. Para ello, compararon un grupo de pacientes a los que les tomaban la saliva a las $7,30\text{h}$ de la mañana y otro al que se la tomaban a las $11,30\text{h}$, siendo mucho mayores las de este último grupo.

Según otros investigadores como Sreebny (209), al estudiar a un grupo de 40 pacientes diabéticos comparados con controles, un 43% de los pacientes diabéticos se quejaba de xerostomía, siendo ésta más prevalente en las mujeres. No pudieron relacionar la xerostomía ni con la edad ni con el tiempo de duración de la diabetes. Además, observaron unas menores cantidades de saliva orofaríngea, de lágrimas y de flujo genital en los pacientes diabéticos que se quejaban de xerostomía que en los que no la reportaban. De la misma manera, obtuvieron unas tasas de flujo salival menores en los pacientes diabéticos que en el grupo de los pacientes control, así como una relación inversa entre las tasas de flujo salival y los niveles de HbA1c , por lo que remarcan que el control glucémico de estos pacientes es muy importante para no producir cambios en las tasas de flujo salival.

De acuerdo con los estudios realizados por Busato y colaboradores (210), la presencia de xerostomía produce una reducción en la calidad de vida de pacientes adolescentes diabéticos. Al estudiar las cantidades de saliva y la presencia de xerostomía en 51 diabéticos tipo 1 , éstos mostraron hiposalivación en un $40,8\%$ de casos y xerostomía en un $52,9\%$. Otros autores, como Javed y colaboradores (211), también observaron esta disminución en la cantidad de saliva de pacientes diabéticos

tipo 1, sin tener relación alguna con el buen o mal control de su enfermedad. Afirmaron que la xerostomía es un signo frecuente en los pacientes diabéticos. Aunque la correlación entre la diabetes y la xerostomía es compleja y controvertida, hay autores como Arrieta-Blanco (183) que describen la relación entre ciertas complicaciones de la diabetes como son la angiopatía y la neuropatía y una disminución del flujo salival. Según estos autores, la sensación subjetiva de boca seca puede aparecer en un 26,3% de casos o incluso hasta en un 71%, según autores, siendo la tasa de saliva objetivamente inferior en un 31% de los pacientes.

2) JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Justificación e hipótesis de trabajo

En la actualidad está reconocido que la patogénesis de la diabetes está muy influenciada por una activación del sistema inmune y por un bajo grado de inflamación. Las principales citoquinas que participan en la patogénesis de la diabetes son la IL-1, el TNF-alfa y la IL-6. Además, algunos estudios recientes han demostrado que la inflamación, y más concretamente las citoquinas inflamatorias, son determinantes en el desarrollo de las complicaciones microvasculares de la diabetes: neuropatía, retinopatía y nefropatía. No menos importantes son las complicaciones macrovasculares de estos pacientes, entre las que se encuentran la cardiopatía isquémica o enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica, que es la principal causa de amputación en países desarrollados.

La enfermedad periodontal está considerada como una complicación más de la diabetes mellitus, presentando estos pacientes más problemas en el control de su salud oral. El mal control glucémico contribuye a empeorar la salud dental y periodontal y hace que este colectivo de pacientes deba llevar un mayor seguimiento de su estado de salud oral en las consultas dentales. También las alteraciones del flujo salival tienen una implicación oral. Es por ello, que con todos estos posibles factores que pueden relacionarse entre la diabetes y su control metabólico, nos planteamos una serie de parámetros a estudiar.

Objetivos

- Estudiar el estado bucodental de un grupo de pacientes con DM tipo 1, comparándolo con un grupo control de pacientes no diabéticos de similar edad y sexo mediante la determinación de índices de placa, hemorragia, media de bolsas y media de inserción.

- Analizar si existen diferencias entre el estudio cuantitativo de la saliva de los diabéticos tipo 1 comparada con un grupo control mediante la determinación de la saliva total en reposo (STR), la saliva total estimulada (STE) y la saliva parotídea estimulada (SPE).
- Identificar variables predictoras de la aparición de complicaciones en diabéticos tipo 1, según:
 - Edad
 - Años desde el diagnóstico de la diabetes
 - Fármacos que toman
 - Estado periodontal
 - Estado salival
 - Hábitos tóxicos como el tabaco y el alcohol
 - Existencia de complicaciones crónicas microvasculares (neuropatía, retinopatía y nefropatía) y macrovasculares (cardiopatía isquémica o enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica)

3) MATERIAL Y MÉTODO

El estudio se realizó en el Servicio de Estomatología, la Unidad de Diabetes y la Fundación del Consorcio del Hospital General Universitario de Valencia y en la Unidad de Medicina Bucal del Departamento de Estomatología de la Universitat de València, en un período comprendido entre los años 2009-2012.

Nuestra muestra estuvo compuesta por dos grupos de personas:

1. **Grupo A:** Grupo de pacientes diabéticos tipo 1 en *número de 66*
2. **Grupo B:** Grupo de pacientes control (personas no diabéticas) en *número de 35*

3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Se incluyó a aquellas personas con diagnóstico de DM tipo 1 desde más de 1 año antes y con péptido C basal (indicador de la reserva de insulina pancreática) inferior a 1 ng/mL (VN: 1-3). Por otra parte, se incluyó a aquellas personas diagnosticadas de padecer diabetes tipo 1 y personas no diabéticas que no cumplieran ningún criterio de exclusión en el grupo control.
2. Todos los incluidos adquirieron voluntariamente el compromiso de formar parte del estudio, tras comprender y firmar el consentimiento informado.

3.2- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Mujeres en periodo de gestación.
2. Pacientes cuyas facultades mentales pudieran dificultar o impedir la participación en el estudio.

3. Cualquier patología bucodental en fase aguda, excepto la enfermedad periodontal.
4. Pacientes que hubieran estado en tratamiento con antibióticos o antiinflamatorios durante el mes anterior por procesos agudos.

Se llevó a cabo un estudio observacional de casos-control que incluyó a pacientes diabéticos tipo 1 procedentes de la Unidad de Diabetes. El grupo control estuvo formado por sujetos no diabéticos, comparables en edad y sexo al grupo de diabéticos, incluidos de forma consecutiva y procedentes de las primeras visitas realizadas a la Clínica Odontológica (Fundación Lluís Alcanyís) de la Universitat de València. Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General Universitario de Valencia.

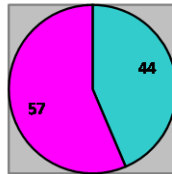
3.3. PACIENTES Y CONTROLES

La **edad** media de los pacientes del grupo de diabéticos tipo 1 fue de $37,6 \pm 14,4$ años, con un rango comprendido entre los 16 del más joven a los 76 del mayor, mientras que en los pacientes del grupo control fue de $39,9 \text{ años} \pm 5,35 \text{ años}$, con un error típico de 0,757, siendo por tanto grupos equiparables en cuanto a la edad media ($p < 0,05$). El rango de edad de los dos grupos de pacientes fue desde los 16 hasta los 79 años.

Respecto a la distribución por **sexo**, de los 101 pacientes totales hubo 44 varones y 57 mujeres. Dentro del grupo de pacientes con diabetes tipo 1 tuvimos 28 varones y 38 mujeres, siendo ésta una distribución muy equiparada, similar a la

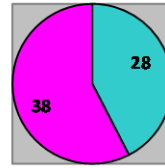
distribución del grupo control, donde vimos a 16 varones y 19 mujeres ($p < 0,05$). Se representan los datos en las figuras 4 y 5.

Distribución de sexo del total de pacientes



■ varones
■ mujeres

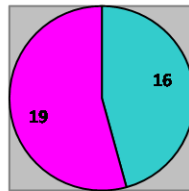
Distribución de sexo del grupo de diabéticos



■ varones
■ mujeres

Fig. 4. Distribución de sexo en el total de pacientes del estudio y en el grupo de estudio: diabéticos tipo 1.

Distribución de sexo del grupo control



■ varones
■ mujeres

Fig. 5. Distribución de sexo en el grupo de estudio control.

El **tiempo de evolución** desde el diagnóstico de la diabetes fue de $14,0 \pm 11,4$ años en promedio. También en promedio, cada individuo tomaba 3,8 medicamentos, si bien el 51,5% de la muestra tomaba dos a lo sumo.

La variable respuesta principal para el análisis de factores pronóstico fue la presencia de complicaciones, cuya distribución muestral es la siguiente:

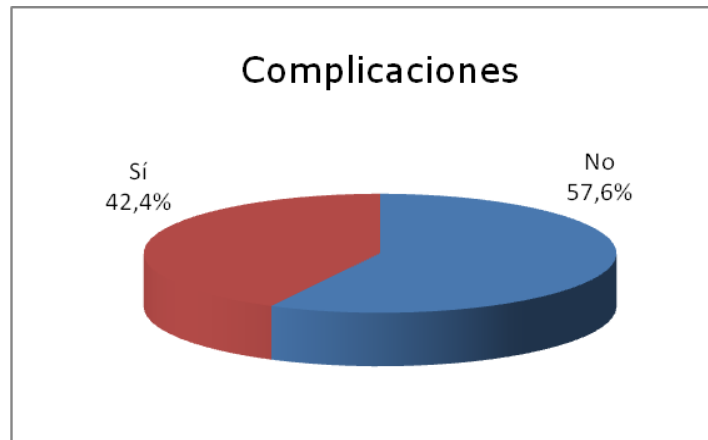


Fig. 6. Presencia de complicaciones en los pacientes diabéticos tipo 1 tras preguntar y comprobar en sus historias si presentaban o habían tenido las siguientes complicaciones: nefropatía, retinopatía, alteraciones nerviosas o arteriales (neuropatía, Infarto agudo de Miocardio (IAM), ictus o trombosis).

3.4. METODOLOGÍA EMPLEADA

En los dos grupos de pacientes llevamos a cabo los siguientes estudios:

- El estado de las mucosas orales
- El estado dental mediante el índice CAO_d (cariados/ausentes/obturados)
- El grado de higiene oral, cuantificado principalmente por el índice de placa.
- El estado periodontal, mediante el índice periodontal y la valoración de la pérdida de inserción.
- La fisiología de las glándulas salivales mediante pruebas de sialometría total en reposo, sialometría total estimulada con parafina y la sialometría parotídea estimulada con ácido cítrico al 2%.

También se realizó la extracción de sangre para determinar el grado de control metabólico de su enfermedad en los pacientes diabéticos.

Registramos en los 66 pacientes diabéticos tipo 1 si conocían la presencia de complicaciones de su enfermedad, tales como nefropatías, retinopatías, alteraciones nerviosas o arteriales, entre otras. Clasificamos las respuestas en ninguna complicación o una o más complicaciones, comprobando posteriormente las respuestas ofrecidas en los diagnósticos y resultados obtenidos mediante una búsqueda en sus historias médicas.

Los pacientes diabéticos fueron revisados en el Servicio de Estomatología del Hospital General Universitario de Valencia. Todos ellos acudieron en ayunas o, como mínimo, sin haber comido ni bebido desde 2 horas antes del estudio.

En primer lugar se les pasó una hoja informativa del motivo por el que se les realizaba la exploración y posteriormente firmaron un consentimiento informado (ANEXO 1), en los casos en los que aceptaron entrar en el estudio.

La primera parte de este protocolo consistió en realizar una historia clínica, preguntando a los pacientes por sus antecedentes médicos y farmacológicos, así como por las posibles complicaciones producidas por la diabetes. A continuación se comprobaron los datos en sus historias médicas.

El mismo día de la exploración realizamos una extracción de sangre para comprobar, en el grupo de pacientes diabéticos, los valores de glucemia basal y de HbA1c, y así estudiar el grado de control metabólico de su enfermedad. Además, se determinó el perfil lipídico y la función renal y hepática de estos pacientes.

3.4.1. Parámetros de exploración en el sillón dental:

- Estado de las mucosas orales: Las revisamos mediante inspección clínica, registrando la posible existencia de alguna patología de la mucosa oral. En el caso de existir, posteriormente se hicieron las pruebas complementarias necesarias para su diagnóstico y tratamiento, en aquellos casos en los que fue pertinente.

- Valoración de la higiene oral: Preguntamos al paciente la frecuencia con la que se cepillaba los dientes y también comprobamos con un espejo dental si esta higiene era eficaz, de manera que se catalogó en tres categorías: higiene nula o escasa (si no se cepillaba nunca), moderada (si se cepillaba todos los días una vez) y buena (cuando lo hacían más de una vez al día y de forma correcta). Además del cepillado, preguntamos al paciente si tenía otros hábitos higiénicos, como el uso de la seda dental, de cepillos interproximales o de colutorios, así como si tenía hábitos tóxicos como beber alcohol o fumar y, en caso afirmativo, las cantidades y tiempos de consumo.
- Valoración del índice CAO_d: Con ayuda de un espejo dental y de una sonda de exploración de caries realizamos la valoración del número de dientes cariados, ausentes por caries y obturados que presentaba el paciente. La suma de estos tres valores nos dio el resultado del índice CAO_d, como muestran autores como Arrieta-Blanco (183). En caso de presentar un diente obturado con caries recidivante, se consideró el diente como cariado. Los terceros molares fueron excluidos del estudio de este índice.
- Valoración de la profundidad de sondaje periodontal: Se realizó con la ayuda de un espejo dental y de una sonda periodontal. Cada diente que el paciente presentaba en boca fue valorado por la superficie vestibular y lingual/palatino, siendo a su vez cada superficie sondada en tres puntos (mesial, medio y distal). El valor promedio de profundidad de bolsa obtenido en cada paciente resultó de calcular la media aritmética, sumando todos los valores obtenidos de cada uno de los dientes explorados y dividiendo el resultado por el número total de superficies exploradas. Valoramos también el porcentaje de bolsas que existían entre 1-3 mm, entre 4-5 mm y de 6 o más milímetros, tal y como realizaron autores como Thornton-Evans y colaboradores (212) en sus estudios.

- Valoración de la pérdida de inserción: También fue valorada en todos los dientes que el paciente presentaba. El valor resultó de sumar a la profundidad de bolsa la distancia entre la unión amelocementaria y la encía marginal. Obtuvimos el promedio de los valores de pérdida de inserción en cada diente explorado. Al igual que la profundidad de sondaje, se expresó en milímetros, tal y como lo hacen los autores referidos en el punto anterior (212).
- Índice de placa: Se valoró con ayuda de un espejo dental y de una sonda periodontal. Se exploraron todos los dientes del paciente por la superficie vestibular y lingual/palatino y se catalogaron según el índice de Silness y Løe (213); **0**- No presencia de placa, **1**- No se visualiza placa, pero se recoge con sonda, **2**- Presencia de placa hasta 1/3 de la corona, **3**- Placa en más de 1/3 de la corona. El valor del índice de placa de cada paciente se calculó como la media aritmética de todos los valores obtenidos de cada uno de los dientes. Para ello, sumamos todos los valores y dividimos el total entre el número de dientes multiplicado por dos (dado que valoramos dos superficies).
- Índice de hemorragia: Se valoró la hemorragia al sondaje en todos los dientes presentes en tres puntos de cada superficie vestibular y lingual. Se expresó como un porcentaje, ya que se tomó en cuenta el número de superficies sangrantes respecto al número total de superficies existentes, tal y como lo expresan también autores como Rahman y colaboradores (214) en sus estudios.
- En los pacientes diabéticos se tomó analítica sanguínea de la siguiente forma: se realizó en ayunas, estando el paciente sentado, con el brazo relajado en hiperextensión. Se determinó la HbA1c, la glucosa plasmática basal, el perfil lipídico, la función renal y la hepática. Se practicó también un hemograma y la determinación del cociente microalbúmina/creatinina en una muestra de orina de la mañana.

3.4.2. Procesado de las muestras:

- Para la sangre se usaron tubos anticoagulados (morados, que contienen EDTA 10 ml) y de ellos se obtuvo el plasma, previa centrifugación y posterior conservación en una nevera a -80°C .
- Sialometría: Se llevó a cabo para valorar el funcionamiento de las glándulas salivales y sus componentes intrínsecos. Previamente se le solicitó al paciente que acudiera a la cita en ayunas, sin haber mascado chicle ni haberse cepillado los dientes desde la noche anterior, y sin haber fumado al menos desde diez minutos antes de la exploración.

Se procedió a realizar:

- Sialometría total en reposo (STR): El paciente guardó toda la saliva que fue formando en boca sin deglutirla, vertiendo dicho fluido en un tubo milimetrado a través de un embudo. A partir de este momento, vertió la saliva producida durante cada minuto hasta llegar a los 5 minutos. Durante el tiempo de recolección de la muestra, el paciente no podía hablar, para evitar la deglución involuntaria de parte de la saliva, y tenía que mantener la boca cerrada en posición de reposo fisiológico, de la misma forma que describen autores como Navazesh (215).
- Sialometría total estimulada (STE): La técnica es muy similar a la anterior. La única modificación fue que le dimos al paciente una porción de parafina sólida para que estimulase la secreción salival. Para ello, en primer lugar el paciente se introducía la pastilla de parafina en la boca y la mascaba durante dos minutos, desechándose la saliva producida en estos dos primeros minutos (el paciente podía tragarla o escupirla). Seguidamente, el paciente permanecía mascando la parafina durante 5 minutos y acumulando la saliva, vertiendo a cada minuto el fluido del mismo modo descrito en el apartado anterior, el seguido por Navazesh (215).

- Sialometría parotídea estimulada (SPE): Consistió en recoger la saliva parotídea a través de la desembocadura del conducto de Stenon, situada a nivel de la mucosa yugal delante de la cara vestibular del segundo molar superior. Para ello, se empleó la cápsula de Lashley, un dispositivo acrílico que consta de una cámara central que recoge la saliva drenada por el conducto por medio de un tubo de plástico hasta un recipiente graduado de medida (Fig. 7-10). Alrededor de esta cámara central, la cápsula de Lashley tiene una segunda cámara periférica en el lugar donde se hace vacío para sujetarse posicionada en la mucosa yugal, gracias a otro tubo de plástico que va conectado al sistema de aspiración del sillón dental. En el tiempo en que el paciente tuvo colocado este aparato, estimulamos la salivación cada 30 segundos mediante dos gotas de ácido cítrico al 2% en el suelo de la boca del paciente. Durante este procedimiento el paciente mantenía cerrada la boca en posición de reposo fisiológico, tal y como describe Ghezzi (216) en sus estudios.



Fig. 7 y 8. Recogida de saliva y cápsulas de Lashley

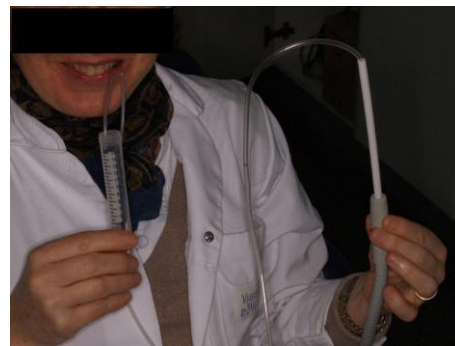
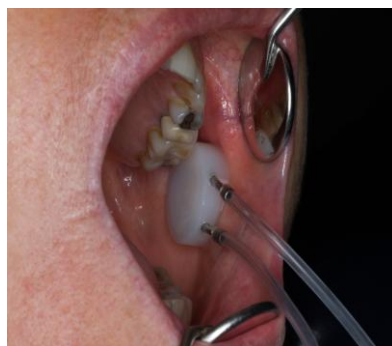


Fig. 9 y 10. Colocación de la cápsula de Lashley en boca y sistema de aspiración

Tan pronto recogimos la saliva en el tubo Falcon milimetrado, la colocamos en hielo para evitar la desnaturalización de la muestra. Se cuantificaron las muestras (del global de la espuma se midió solamente 1/3, añadiéndose al tamaño total). Más tarde las centrifugamos durante 10 minutos a 4400 rpm y a 4 grados centígrados. Se tomó el sobrenadante, rechazando el moco y el pellet, y se alicuotó para su almacenaje en 300 microlitros, colocándolo en los tubos Eppendorf correspondientes (3 tubos para cada técnica máximo).

Los datos se recogieron en el modelo de protocolo del ANEXO 2.

3.5. MÉTODO ESTADÍSTICO

Todos los resultados obtenidos fueron sometidos a un **análisis estadístico** mediante el programa informático SPSS versión 20.0, en el que se valoraron aspectos de estadística descriptiva como son:

- Media, desviación estándar, mínimo, máximo y mediana para las variables continuas
- Frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) para las variables categóricas

Se llevó a cabo una **estadística analítica** para comparar el grupo experimental con el grupo control, utilizando la t de Student para comparar variables cuantitativas y χ^2 de Pearson para las variables cualitativas:

- Test t de muestras independientes, para evaluar la igualdad de medias de parámetros de tipo continuo en los dos grupos definidos por la presencia de complicaciones. La mayoría de los parámetros continuos no siguen estrictamente una distribución normal (test de Kolmogorov); pero el tamaño de la muestra (N=66) permitió una aproximación paramétrica fiable.
- Test χ^2 de homogeneidad, para evaluar la asociación o dependencia entre variables de tipo categórico (complicaciones frente a resto). En tablas 2x2, se atendió al estadístico exacto de Fisher siempre que hubo más de una celda con frecuencia esperada inferior a 5 casos.

También se realizó un estudio mediante **regresión logística** para poder valorar variables dependientes dicotómicas en relación con variables independientes y de control. El hecho de llevar a cabo este tipo de estudio estadístico nos permitió

expresar la probabilidad de que ocurrieran determinadas circunstancias en relación con las distintas variables, para comprobar si son relevantes o influyentes. El diseño del estudio se correspondió con un caso-control retrospectivo, donde se identificaron factores cuya exposición estaba asociada a la presencia de complicaciones. El método de eliminación hacia atrás de las variables se basó en el estadístico de Wald, comprobándose en los pasos sucesivos que la exclusión de un factor no provocaba cambios en los coeficientes del resto superiores a un 10%. Se obtuvo estimaciones de los coeficientes y del odds ratio, con intervalos de confianza al 95%. Se obtuvo R^2 de Nagelkerke y test de Hosmer-Lemeshow para evaluar la bondad de ajuste.

Consideramos valores significativos si $p < 0,05$. Todos los resultados se expresan con la media \pm Desviación Estándar.

Para una prueba χ^2 , con un nivel de significatividad del 5%, y considerando unas proporciones de complicación de 0,5 y 0,75 en dos grupos independientes, la potencia alcanzada por el test es de 0,52 en una muestra como la actual ($n=66$).

Por tanto, las pruebas sólo detectaron diferencias significativas cuando el tamaño del efecto inducido por el factor fue importante.

4) RESULTADOS

ÍNDICE

4.1. RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE LAS POBLACIONES DE ESTUDIO EN AMBOS GRUPOS	104
4.2. CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO BUCODENTAL Y SALIVAL EN EL GRUPO DE DIABÉTICOS	113
4.3. COMPLICACIONES EN LA DIABETES	115
4.4. RESULTADOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA VALORAR LA INLUENCIA DE LOS DIVERSOS FACTORES ANALIZADOS EN LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES.....	116
4.5. APÉNDICE	123

4.1.- RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE LAS POBLACIONES DE ESTUDIO EN AMBOS GRUPOS

4.1.1. PARÁMETROS GENERALES

Respecto a la edad media y el sexo de los pacientes, no hubo diferencias entre ambos grupos, ya que era condición del estudio que fueran muestras equiparables (Tabla 3).

En cuanto a los hábitos tóxicos de los pacientes, vamos a hablar en primer lugar del **tabaco**. De los 101 pacientes, hubo un total de 61 que en la actualidad no fuma y de 40 que sí fuman. Desglosando este hábito dentro del grupo de pacientes diabéticos, hubo un 62,1% que no fumaba y un 37,9% que sí fumaba, de manera muy similar a lo que ocurrió con el grupo control, donde un 57,1% no fumaba y un 42,9% fumaba (Figura 11). En el grupo de pacientes diabéticos registramos una media de $6,75 \pm 9,17$ años de contacto con el tabaco. En el grupo control se obtuvo una media de los años en los que los pacientes habían estado fumando o llevaban fumando muy similar, aunque algo mayor, siendo de $8,85 \pm 10,82$ (Tabla 3).

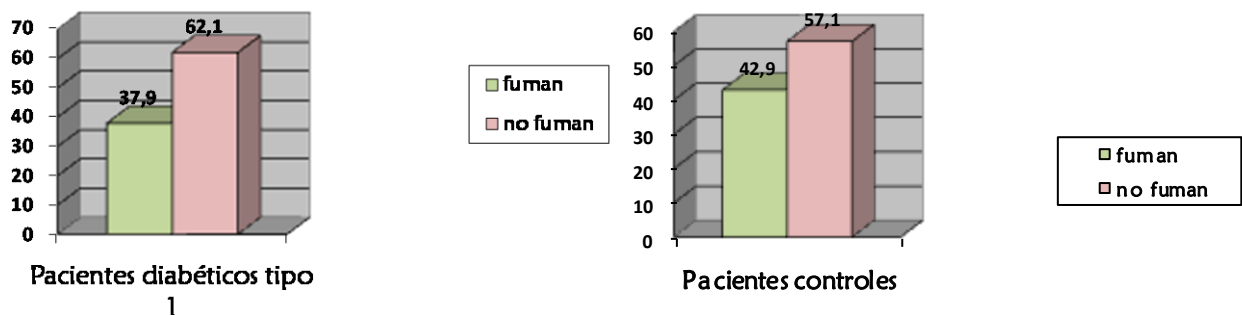


Fig. 11. Distribución en porcentajes de los pacientes que presentaban hábito de fumar tanto en el grupo de diabéticos tipo 1 como en el grupo control.

En cuanto al consumo de **alcohol** del total de los pacientes, preguntamos cuánto consumían diaria y semanalmente, estableciendo que había ausencia del hábito si no consumían nada y que existía presencia del mismo si consumían cualquier bebida alcohólica, aunque fuera en fin de semana. Observamos que, de los 101 pacientes, 88 no consumían alcohol y 13 pacientes sí lo hacían. En el grupo de pacientes diabéticos tipo 1 pudimos observar que un 90,9% no bebía, mientras que un 9,1% sí lo hacía. En el grupo control obtuvimos resultados muy similares, observando que un 80% de los pacientes no bebía, mientras que un 20% sí lo hacía (Figura 12).

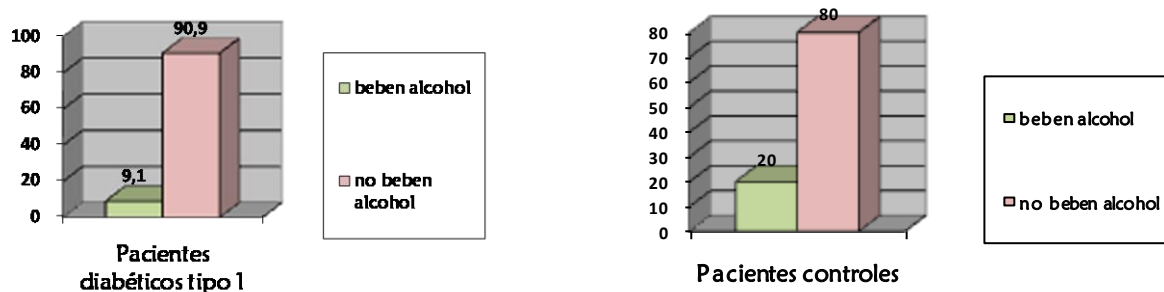


Fig. 12. Distribución en porcentajes de los pacientes que bebían alcohol tanto en el grupo de diabéticos tipo 1 como en el grupo control.

Dado que se trata de un grupo de pacientes diabéticos tipo 1, el 100% de los mismos estaba en tratamiento con insulina, en su mayor parte en régimen bolo-basal con glargina y análogo rápido y, en menor medida, con insulinas premezcladas (insulina NPH junto con análogo rápido). Un 3% tomaba antihipertensivos (sobre todo inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina -IECAS- y estatinas), un 1,5% de los pacientes tomaba fármacos como AAS o pregabalina, un 1,5% antidepresivos o ansiolíticos y levotiroxina, y otro 1,5% cortisona, ciclosporina y calcio para tratar otros procesos asociados.

En el grupo de pacientes control, un 2% estaba en tratamiento con aciclovir durante 6 meses, un 2% con estatinas, y un 2% con prednisona, levotiroxina, inhibidores de la bomba de protones y ansiolíticos.

	CONTROLES	DIABÉTICOS	Estadístico	P valor
N	35	66		
Edad media de los pacientes	37,94 años	37,59 años	t=-0,14	0,89
Sexo (varones/mujeres)	17/18	28/38	$\chi^2=0,35$	0,67
Hábito tabáquico	42,9 % fuman	37,9 % fuman	$\chi^2=0,23$	0,62
Cantidad de cigarrillos diarios	5,3 cigarros	5,4 cigarros	t=0,76	0,94
Años de contacto con el tabaco	8,85 años	6,75 años	t=-1,01	0,31
Hábito enólico	20 % beben	9,1 % beben	$\chi^2=2,42$	0,13

Tabla 3: Principales variables descriptivas en diabéticos tipo 1 y sujetos control.

4.1.2. COMPARACIÓN ENTRE AMBOS GRUPOS EN LOS ÍNDICES DEL ESTADO DE SALUD BUCODENTAL

En cuanto al índice **CAO**, la media para el grupo de pacientes diabéticos fue de $8,65 \pm 6,92$ y de $8,66 \pm 4,31$ para el grupo control, siendo dichos valores muy similares entre ambos grupos ($p > 0,05$)(Figura 13 y Tabla 4).

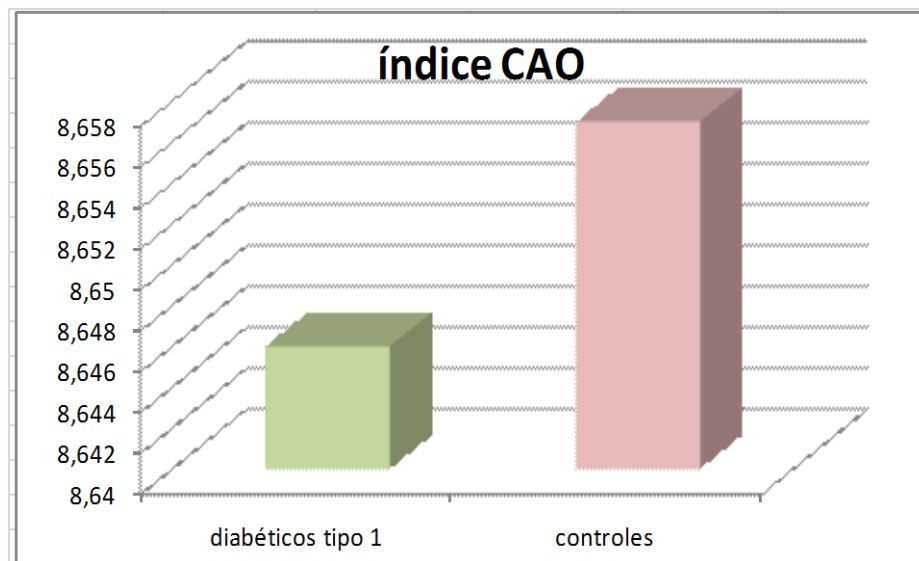


Fig. 13. Distribución de los valores del índice CAO tanto en el grupo de diabéticos tipo 1 como en el grupo control.

Respecto al **índice para valorar el sangrado** no hubo grandes diferencias entre los dos grupos, obteniendo una media de sangrado de $11,65 \pm 13,57$ en el grupo de pacientes diabéticos y algo mayor, de $15,14 \pm 10,74$, en el grupo control ($p > 0,05$) (Figura 14 y Tabla 4).

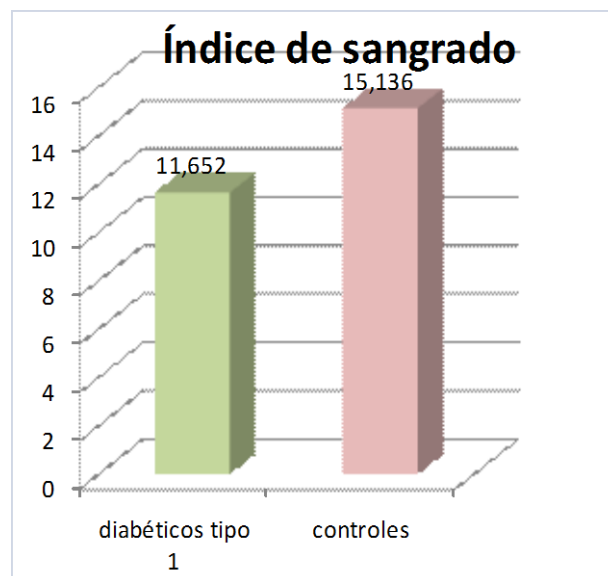


Fig. 14. Distribución de los valores del índice de sangrado, tanto en el grupo de diabéticos tipo 1 como en el grupo control.

En cuanto al **índice de placa**, obtuvimos resultados algo diferentes entre ambos grupos, siendo de $0,78 \pm 0,81$ en el grupo de pacientes diabéticos y un poco mayor en el grupo de pacientes control, con una media de $1,15 \pm 0,71$. Aquí las diferencias sí que fueron significativas estadísticamente ($p < 0,05$) (Figura 15 y Tabla 4).

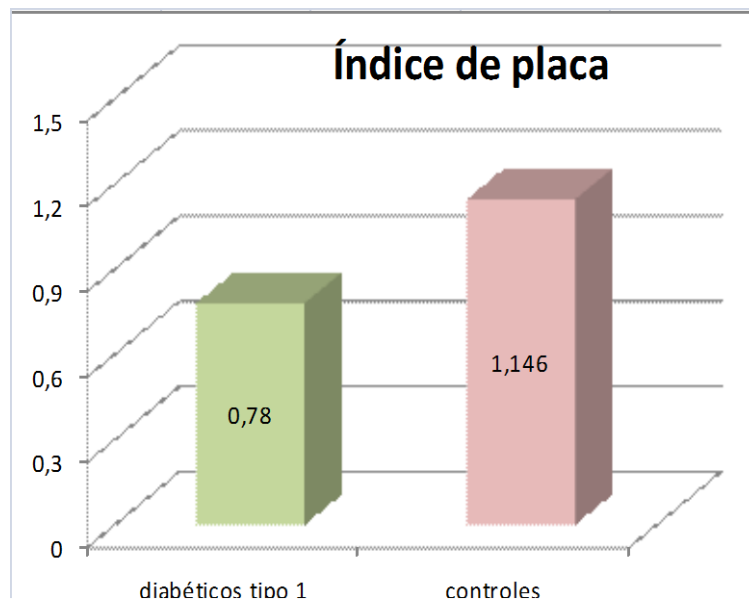


Fig. 15. Distribución de los valores del índice de placa tanto en el grupo de diabéticos tipo 1 como en el grupo control.

Si nos centramos en la **media de bolsas**, encontramos resultados muy similares al comparar los dos grupos, teniendo los diabéticos una media de bolsas de $1,95 \pm 0,61$ y siendo la media de bolsas para el grupo control de $2,02 \pm 0,55$ ($p > 0,05$) (Figura 16 y Tabla 4).

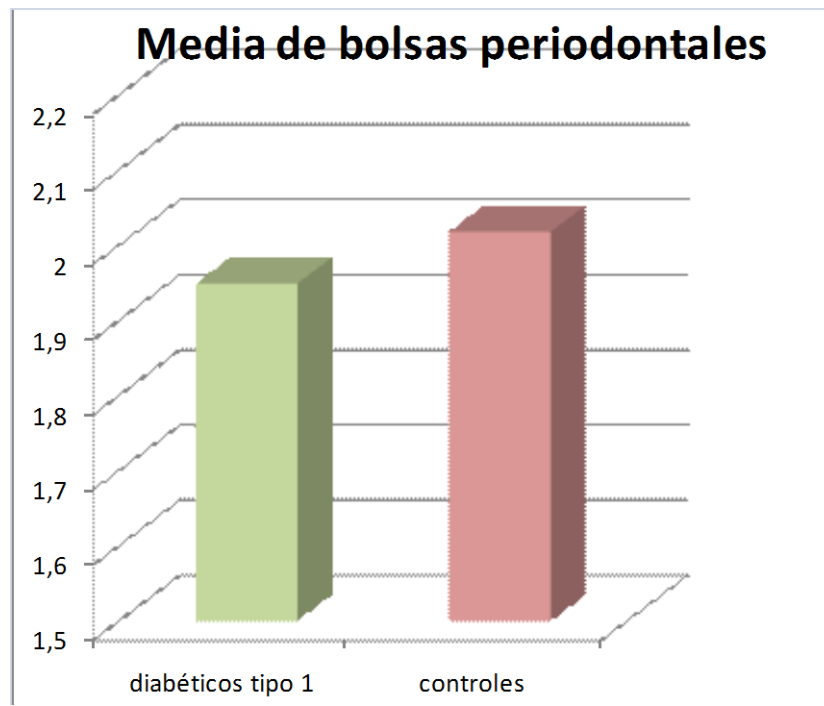


Fig. 16. Distribución de los valores de las medias de bolsas periodontales, tanto en el grupo de diabéticos tipo 1 como en el grupo control.

Respecto a la **media de inserción**, obtuvimos algunas diferencias entre los dos grupos, siendo ligeramente mayor la media en los diabéticos tipo 1, de $2,16 \pm 0,93$, y menor, de $2,05 \pm 0,57$, en el grupo control, pero sin ser significativas ($p > 0,05$) (Figura 17 y Tabla 4).

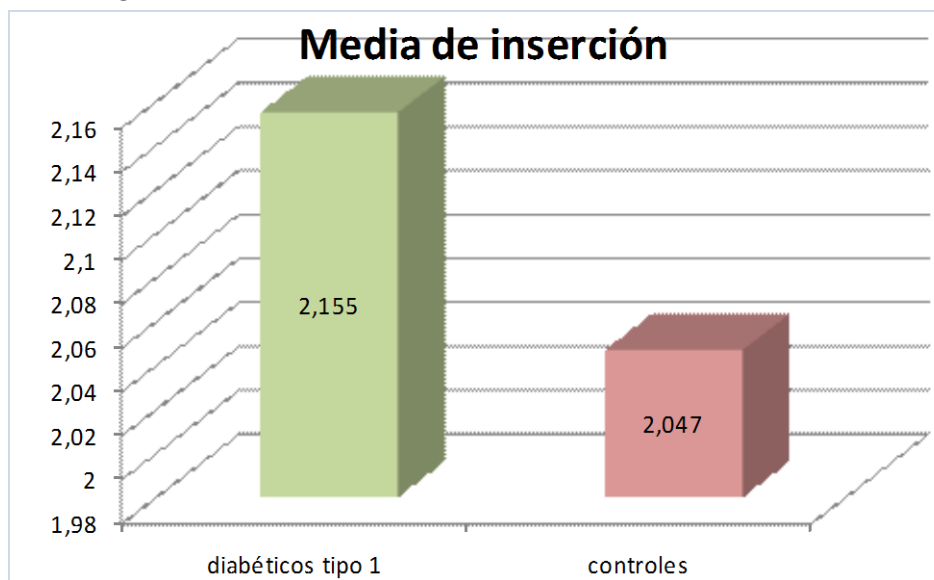
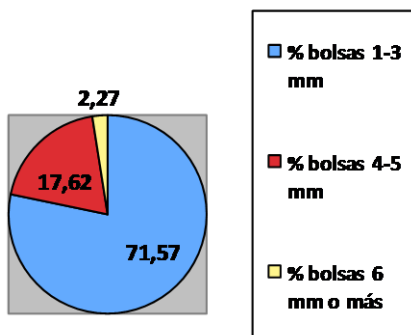


Fig. 17. Distribución de los valores de las medias de inserción, tanto en el grupo de diabéticos tipo 1 como en el grupo control.

Analizamos el porcentaje de **bolsas de 1-3mm**, observando resultados algo más altos en el grupo de pacientes diabéticos, de $80,83 \pm 28,61\%$, y de $78,74 \pm 22,03\%$ en el grupo control pero tampoco obteniendo diferencias significativas ($p > 0,05$) (Tabla 4).

En cuanto a las **bolsas de 4-5mm**, obtuvimos resultados más bajos en el grupo de pacientes diabéticos tipo 1, con un porcentaje de $15,26 \pm 22,39\%$, en comparación con un porcentaje de $19,04 \pm 20,08\%$ en el grupo control ($p < 0,05$). A medida que aumentamos en la profundidad de bolsa, pudimos observar que este menor porcentaje que mostraba el grupo de diabéticos iba siendo cada vez menor y más significativo, constatando que en las **bolsas de 6mm o más** el grupo de diabéticos tipo 1 tenía un porcentaje de $2,09 \pm 6,02\%$ y el grupo control de $2,32 \pm 4,31\%$, siendo por tanto ligeramente mayores los porcentajes en los controles que en el grupo de diabéticos sin obteniendo diferencias significativas ($p > 0,05$) (Figura 18 y Tabla 4).

Porcentaje de bolsas en grupo diabético



Porcentaje de bolsas en grupo control

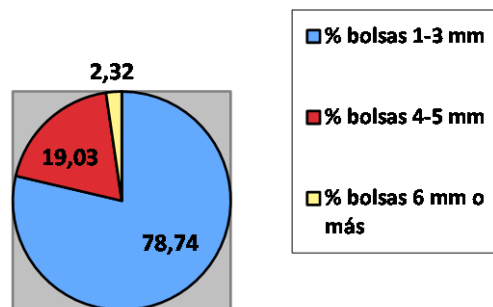


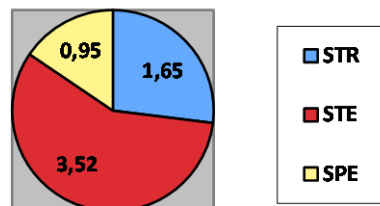
Fig. 18. Distribución de los porcentajes de bolsas periodontales de 1-3mm, de 4-5mm o más de 6mm tanto en el grupo de diabéticos tipo 1 como en el grupo control.

4.1.3. COMPARACIÓN EN LOS VALORES DE SIALOMETRÍA ENTRE AMBOS GRUPOS

Respecto a la cantidad de saliva total en reposo (**STR**) obtenida en los pacientes del grupo de diabéticos, la media fue de 1,65 ml \pm 1,43 ml, siendo menor que la de los pacientes del grupo control, donde se obtuvo una media de 2,47 ml \pm 1,76 (p<0,05). Observamos la misma tendencia respecto a la cantidad de saliva total estimulada (**STE**), que fue menor en el grupo de pacientes diabéticos, obteniendo una cantidad media de 3,52 ml \pm 2,52, a diferencia del grupo control, en el cual obtuvimos una cantidad de STE media de 4,79 ml \pm 3,17 (p<0,05)(p<0,05) (Figura 19 y Tabla 4).

En contraposición, por lo que respecta a la cantidad de saliva parotídea estimulada (**SPE**), encontramos unas cantidades similares en ambos grupos, siendo la media de SPE en el grupo de diabéticos de 0,95 ml \pm 0,77 y de 0,67 ml \pm 0,60 en el grupo control, observando por tanto cifras ligeramente superiores en el grupo de pacientes diabéticos, pero sin significación estadística (p>0,05) (Figura 19 y Tabla 4).

Porcentaje de la sialometría en el grupo diabético



Porcentaje de la sialometría en el grupo control

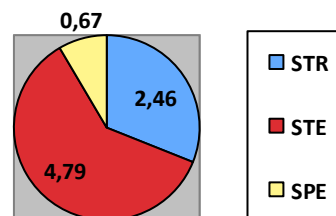


Fig. 19. Distribución de las cantidades de STR, STE Y SPE en el grupo de diabéticos tipo 1 y en el grupo control.

Estadísticos de grupo							
	Grupo	N	Media	Desviación tip.	Error típ. de la media	t student	Valor p
Edad	1	66	37,59	14,446	1,778	-,140	,889
	2	35	37,94	4,982	,842		
Cig día	1	66	5,409	8,0000	,9847	,076	,939
	2	35	5,286	7,1355	1,2061		
Tabaco años	1	64	6,750	9,1721	1,1465	-1,014	,313
	2	34	8,853	10,8212	1,8558		
Cepillado día	1	66	1,57	,968	,119	-1,021	,310
	2	35	1,76	,701	,118		
CAO	1	65	8,646	6,9224	,8586	-,009	,993
	2	35	8,657	4,3110	,7287		
Indice sangrado	1	66	11,652	13,5689	1,6702	-1,315	,192
	2	35	15,136	10,7444	1,8161		
Indice placa	1	66	,780	,8078	,0994	-2,235	,028
	2	34	1,146	,7080	,1214		
Media bolsas	1	66	1,949	,6095	,0750	-,558	,578
	2	35	2,018	,5489	,0928		
Media inserción	1	66	2,155	,9341	,1150	,626	,532
	2	35	2,047	,5660	,0957		
bolsas1o3mm	1	55	80,826	28,6106	3,8579	,367	,714
	2	35	78,741	22,0288	3,7236		
bolsas4o5mm	1	55	15,263	22,3887	3,0189	-,810	,420
	2	35	19,035	20,0767	3,3936		
bolsas6mm	1	55	2,091	6,0184	,8115	-,196	,845
	2	35	2,321	4,3047	,7276		
STR	1	66	1,652	1,4288	,1759	-2,505	,014
	2	35	2,465	1,7644	,2982		
STE	1	66	3,520	2,5248	,3108	-2,194	,031
	2	35	4,787	3,1676	,5354		
SPE	1	66	,947	,7714	,0950	1,817	,072
	2	35	,674	,6015	,1017		

Tabla 4. Comparación entre los dos grupos de las variables bucodentales y salivales analizadas.

4.2-CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO BUCODENTAL Y SALIVAL EN EL GRUPO DE DIABÉTICOS

Cuando correlacionamos los valores de las diferentes variables obtuvimos significación estadística en los siguientes (Tabla 5):

Edad: Con el CAO, Media de bolsas, STR y STE.

CAO: Con la media de bolsas y STR.

Índice de sangrado: Con la media de bolsas y la media de inserción periodontal.

Media de bolsas: Con el CAO, índice de sangrado y la media de inserción periodontal.

STR: Con el CAO y el STE.

STE: Con el CAO y el STR.

En lo referente al índice de placa no obtuvimos correlación con otras variables. Tampoco las obtuvimos en el caso de la SPE (saliva parotídea estimulada).

Tabla 5. Correlaciones entre las variables del estado bucodental y salivales.

Correlaciones										
		Edad	CAO	Indice sangrado	Indice placa	Mediabolsas	Media inserción	STR	STE	SPE
Edad	Correlación de Pearson	1	,476**	,061	-,020	-,028	,061	-,214	-,176	-,074
	Sig.		,000	,629	,872	,822	,624	,085	,157	,555
	N	66	65	66	66	66	66	66	66	66
CAO	Correlación de Pearson	,476**	1	,083	-,088	-,282*	-,195	-,301*	-,318**	,137
	Sig.	,000		,508	,488	,023	,119	,015	,010	,278
	N	65	65	65	65	65	65	65	65	65
Indicesangrado	Correlación de Pearson	,061	,083	1	,113	,368**	,247*	-,172	-,169	-,057
	Sig.	,629	,508		,365	,002	,045	,167	,175	,649
	N	66	65	66	66	66	66	66	66	66
Indiceplaca	Correlación de Pearson	-,020	-,088	,113	1	,190	,064	,095	,205	-,005
	Sig.	,872	,488	,365		,126	,610	,448	,098	,971
	N	66	65	66	66	66	66	66	66	66
Mediabolsas	Correlación de Pearson	-,028	-,282*	,368**	,190	1	,820**	-,035	-,060	,029
	Sig.	,822	,023	,002	,126		,000	,783	,634	,820
	N	66	65	66	66	66	66	66	66	66
Mediainserción	Correlación de Pearson	,061	-,195	,247*	,064	,820**	1	-,087	-,018	-,030
	Sig.	,624	,119	,045	,610	,000		,489	,888	,812
	N	66	65	66	66	66	66	66	66	66
STR	Correlación de Pearson	-,214	-,301*	-,172	,095	-,035	-,087	1	,586**	,112
	Sig.	,085	,015	,167	,448	,783	,489		,000	,369
	N	66	65	66	66	66	66	66	66	66
STE	Correlación de Pearson	-,176	-,318**	-,169	,205	-,060	-,018	,586**	1	,119
	Sig.	,157	,010	,175	,098	,634	,888	,000		,342
	N	66	65	66	66	66	66	66	66	66
SPE	Correlación de Pearson	-,074	,137	-,057	-,005	,029	-,030	,112	,119	1
	Sig.	,555	,278	,649	,971	,820	,812	,369	,342	
	N	66	65	66	66	66	66	66	66	66
**,La correlación es significativa a 0,01										
*, La correlación es significativa a 0,05										

4.3-COMPLICACIONES EN LA DIABETES

De los 66 pacientes diabéticos tipo 1 estudiados, observamos que había un porcentaje de un 42,42% que presentaba una o más complicaciones derivadas de la enfermedad, correspondiendo este porcentaje a 28 de los 66 pacientes. El resto de pacientes no había presentado hasta el momento complicaciones de su enfermedad. De los 28 pacientes, 12 presentaban retinopatía, 3 nefropatía, 6 polineuropatía periférica y 10 pacientes tenían complicaciones macroangiopáticas, mientras que tres pacientes presentaban simultáneamente dos complicaciones (Fig. 20).

Distribución de los tipos de complicaciones de los pacientes diabéticos

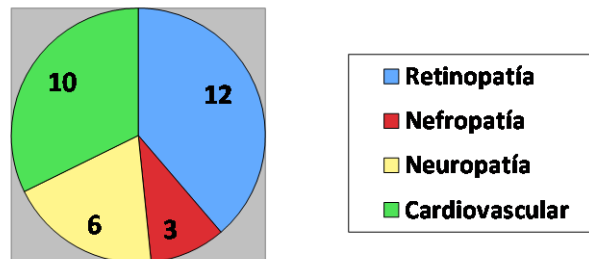


Fig. 20. Distribución de los tipos de complicaciones presentes en los 28 pacientes diabéticos.

De los 66 pacientes diabéticos, 33 pacientes tenían una HbA1c > 8 y los otros 33 presentaban cifras menores, siendo por tanto la mitad del grupo los que consideramos con un control razonable, si tomamos la cifra mencionada como corte (Fig. 21).

Diferencias en el control metabólico de los pacientes diabéticos

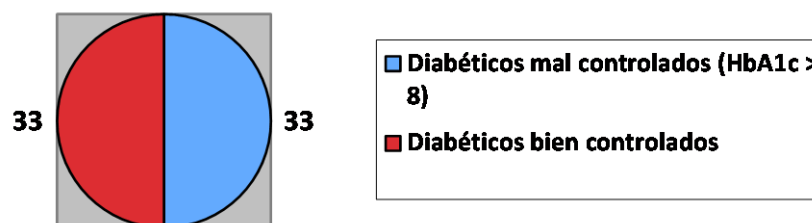


Fig. 21. Distribución de los diabéticos bien controlados ($HbA1c \leq 8$) y mal controlados ($HbA1c > 8$).

4.4- RESULTADOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA VALORAR LA INLUENCIA DE LOS DIVERSOS FACTORES ANALIZADOS EN LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES

La tasa de complicaciones en la muestra es del 42,4%, con un intervalo de confianza al 95% de límites (30,2 - 54,7). Las tablas T9 a T23 que se encuentran en el Apéndice, presentan toda la información descriptiva relativa al cruce entre existencia de complicaciones y el resto de factores.

La tabla siguiente resume los resultados obtenidos en las pruebas de asociación entre complicaciones y cada uno de los factores independientes:

	p-valor (test)
Sexo	0,658 (Chi ²)
Tabaquismo	0,756 (Chi ²)
Alcohol	0,508 (Fisher)
Edad	<0,001*** (t)
Núm. de medicamentos	0,001** (t)
Años con diabetes	<0,001*** (t)
CAO	0,012* (t)
Índice de sangrado	0,291 (t)
Índice de placa	0,837 (t)
Media de bolsas	0,537 (t)
Inserción media	0,204 (t)
STR	0,609 (t)
STE	0,132 (t)
SPE	0,049* (t)
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001	

Tabla 6. Resultados test de asociación entre presencia de complicaciones y factores independientes.

Como se observa en la tabla 6, se están detectando ciertas diferencias que implican a la edad del paciente, al número de medicamentos y a los años de progresión de la enfermedad, así como a los parámetros CAO y SPE.

Edad

La edad media de los pacientes que han experimentado complicaciones es significativamente superior ($p < 0,001$, test t) que la de aquéllos sin registro de las mismas. Las cifras de edad media para uno y otro grupo son de $45,2 \pm 14,3$ y de $32,0 \pm 11,8$ años, respectivamente.

Años desde el diagnóstico

Los pacientes con complicaciones presentan un período más largo de evolución de la diabetes ($21,5 \pm 12,2$ años) respecto a los que no las tuvieron ($8,4 \pm 6,7$ años). Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Número de medicamentos

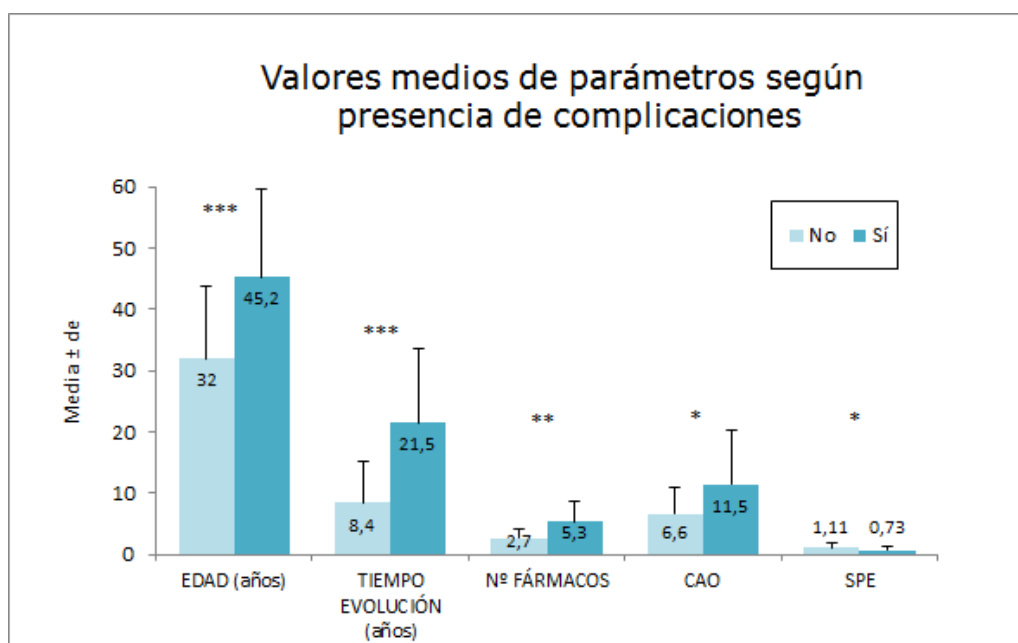
Los sujetos para los que se han referido complicaciones reciben tratamiento con un mayor número de fármacos ($5,3 \pm 3,5$) respecto a los no complicados ($2,7 \pm 1,4$), debido a que los pacientes con mayor número de complicaciones necesitan tomar una mayor cantidad de fármacos para tratarlas. El test t de igualdad de medias rechazó la homogeneidad ($p = 0,001$).

CAO

El CAO promedio de los individuos en el grupo con complicaciones es significativamente mayor al del grupo sin complicaciones ($11,5 \pm 8,7$ vs $6,6 \pm 4,4$, respectivamente; $p=0,012$).

SPE

Por último, el parámetro SPE también presenta valores medios significativamente distintos en los grupos de sujetos con y sin complicaciones ($0,73 \pm 0,58$ vs $1,11 \pm 0,86$, respectivamente; $p=0,049$). A la vista del p-valor obtenido, se trata de la asociación más débil entre las 5 mencionadas.



* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Fig. 22. Resumen de las diferencias que implican a estos 5 factores.

El resto de aspectos presentan un grado de asociación poco relevante con la existencia de complicaciones. El modelo logístico identificará factores que influyan sobre la probabilidad de complicaciones de entre los 5 referidos: edad, años de progresión, cantidad de medicación, CAO y SPE.

Resultados del modelo de regresión logística

El método de eliminación controlada hacia atrás de variables finaliza con la permanencia de dos en el modelo:

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	Inferior	Superior
Nº DE MEDICAMENTOS	,386	,167	5,342	1	,021	1,471	1,060	2,042	
AÑOS CON DIABETES	,158	,046	11,850	1	,001	1,171	1,070	1,282	
Constante	-3,863	,943	16,792	1	,000	,021			

Tabla 7. Estimación de coeficientes para el modelo de regresión logística sobre la presencia de complicaciones.

Ambos aspectos tienen un efecto perjudicial sobre la aparición de complicaciones (exhiben coeficientes de signo positivo).

- **El tiempo desde el diagnóstico de diabetes** influye significativamente sobre la probabilidad de complicaciones. El OR estimado para el factor es de 1,17 con IC95% (1,07 - 1,28), esto es, significativamente por encima de 1. Concretamente, por cada año adicional de evolución de la enfermedad, el odds o riesgo de complicaciones se eleva un 17,1%.

- También se observa cómo el **número de medicamentos** está relacionado de forma significativa con la presencia de complicaciones. La estimación del OR se cifra en 1,47 con IC95% (1,06 - 2,04), lo que sugiere una elevación del 47% en el riesgo por cada fármaco adicional que se administra. Sin embargo, esto es comprensible porque los pacientes que presentan mayor número de complicaciones son los que están siendo tratados para ellas con más medicamentos.

El modelo obtenido permite construir la ecuación que liga la probabilidad con los factores considerados relevantes:

$$\frac{p}{1-p} = 0,021 \cdot 1,17^{\text{años evol.}} \cdot 1,47^{\text{nº medicamentos}}$$

Sustituyendo los valores de tiempo de evolución y número de medicamentos es posible obtener una predicción o pronóstico de la probabilidad p de desarrollar complicaciones.

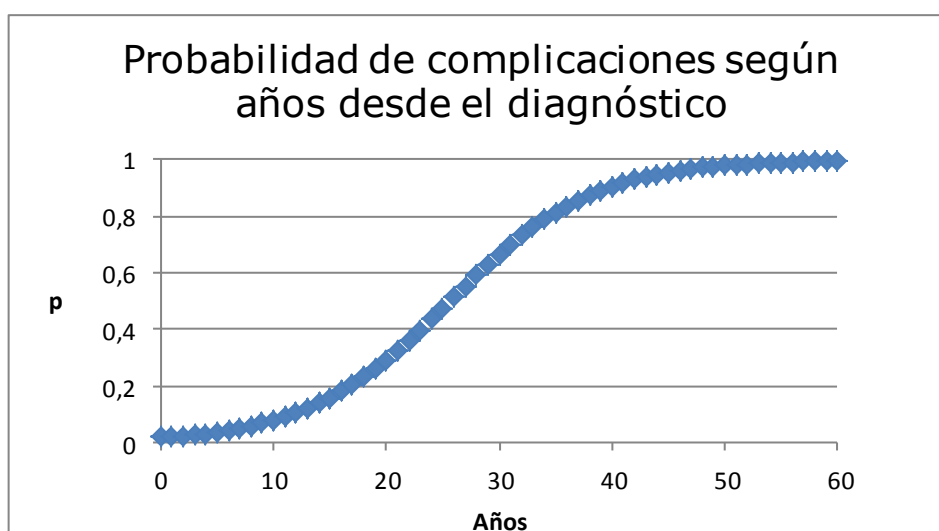


Fig. 23. La predicción de la probabilidad p en función del tiempo de evolución de la enfermedad se representa en el siguiente gráfico para un paciente con número de medicamentos igual a la media (3,8).

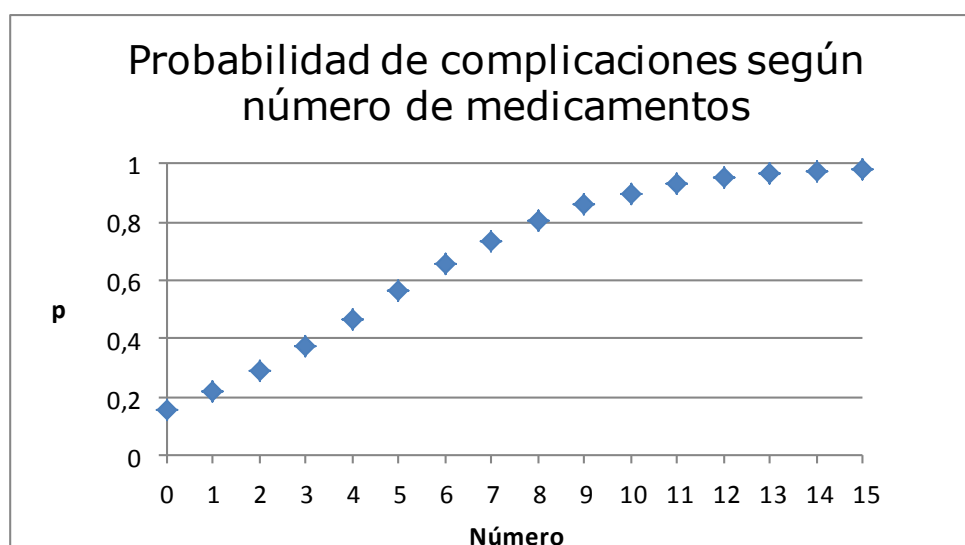


Fig. 24. Análogamente, para un valor específico del tiempo de evolución de la enfermedad (la media 14,0), puede visualizarse la función logística respecto al número de medicamentos.

La prueba de Hosmer-Lemeshow confirma que el modelo se ajusta favorablemente a los datos ($p=0,674$). Asimismo, el valor del R^2 de Nagelkerke toma el valor 0,543, lo que sugiere que un 54,3% de la varianza de la aparición de las complicaciones puede ser explicada por los factores años de evolución y número de medicamentos. Como hemos afirmado previamente, los pacientes que tienen más años la diabetes, tienen habitualmente más complicaciones y necesitan por ello tomar mayor número de medicamentos.

Es importante entender por qué otros factores como la edad del sujeto, el valor CAO o el SPE pierden la relevancia explicativa que antes parecía haberse demostrado. No se trata de una contradicción. El modelo construido está reconociendo que sabiendo el período de evolución y el número de medicamentos, ninguna otra variable aporta una mejora sustancial en la predicción de las complicaciones. En general, esto suele suceder cuando los factores independientes están muy relacionados entre sí. La capacidad predictiva de uno de ellos subyace también dentro del otro con el que se correlaciona.

Por ejemplo, aunque la edad de los pacientes era significativamente distinta en el grupo de complicaciones y no complicaciones (Ver tabla 8), guarda una notable correlación con los años de enfermedad ($r=0,547$, $p<0,001$) y con el número de medicamentos ($r=0,631$, $p<0,001$). Por tanto, en presencia de estos dos en el modelo, considerar la

edad es irrelevante. La matriz de correlaciones siguiente evidencia que existe bastante asociación entre los 5 factores independientes y que, por tanto, es totalmente lógica la simplificación del modelo multivariable logístico.

Correlaciones

		Edad	Años diabetes	Nº medicamentos	CAO	SPE
Edad	Correlación de Pearson	1	,547**	,631**	,476**	-,074
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,000	,555
	N	66	66	66	65	66
Años diabetes	Correlación de Pearson	,547**	1	,424**	,294*	-,164
	Sig. (bilateral)	,000		,000	,017	,189
	N	66	66	66	65	66
Nº medicamentos	Correlación de Pearson	,631**	,424**	1	,170	-,186
	Sig. (bilateral)	,000	,000		,177	,136
	N	66	66	66	65	66
CAO	Correlación de Pearson	,476**	,294*	,170	1	,137
	Sig. (bilateral)	,000	,017	,177		,278
	N	65	65	65	65	65
SPE	Correlación de Pearson	-,074	-,164	-,186	,137	1
	Sig. (bilateral)	,555	,189	,136	,278	
	N	66	66	66	65	66

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Tabla. 8. Ejemplo de las correlaciones entre las distintas variables.

4.5. APÉNDICE

T9. COMPLICACIONES DIABETES

	N	%
Total	66	100,0%
No	38	57,6%
Sí	28	42,4%

Tabla 9. Complicaciones de diabetes en el grupo de diabéticos tipo 1.

T10. EDAD (AÑOS) según COMPLICACIONES DIABETES

	COMPLICACIONES		
	Total	No	Sí
N	66	38	28
Media	37,6	32,0	45,2
Desviación típica	14,4	11,8	14,3
Mínimo	16,0	16,0	21,0
Máximo	76,0	61,0	76,0
Mediana	35,5	32,5	48,5

Tabla 10. Complicaciones de diabetes en el grupo de diabéticos tipo 1 según su edad ($p < 0,001$).

T11. AÑOS DIABETES según COMPLICACIONES DIABETES

	COMPLICACIONES		
	Total	No	Sí
N	66	38	28
Media	14,0	8,4	21,5
Desviación típica	11,4	6,7	12,2
Mínimo	0,3	0,3	2,0
Máximo	55,0	25,0	55,0
Mediana	11,0	7,5	20,5

Tabla 11. Relación entre complicaciones de diabetes y los años desde el diagnóstico ($p < 0,001$).

T12. COMPLICACIONES DIABETES según SEXO

	Sexo					
	Total		Varón		Mujer	
	N	%	N	%	N	%
Total	66	100,0%	28	100,0%	38	100,0%
No	38	57,6%	17	60,7%	21	55,3%
Sí	28	42,4%	11	39,3%	17	44,7%

Tabla 12. Complicaciones de diabetes en el grupo de diabéticos tipo 1 según su sexo.

T13. COMPLICACIONES DIABETES según FUMADOR

	Fumador					
	Total		No		Sí	
	N	%	N	%	N	%
Total	66	100,0%	41	100,0%	25	100,0%
No	38	57,6%	23	56,1%	15	60,0%
Sí	28	42,4%	18	43,9%	10	40,0%

Tabla 13. Complicaciones de diabetes en el grupo de diabéticos tipo 1 según su hábito tabáquico.

T14. COMPLICACIONES DIABETES según ALCOHOL

	Alcohol					
	Total		No		Sí	
	N	%	N	%	N	%
Total	66	100,0%	60	100,0%	6	100,0%
No	38	57,6%	35	58,3%	3	50,0%
Sí	28	42,4%	25	41,7%	3	50,0%

Tabla 14. Complicaciones de diabetes en el grupo de diabéticos tipo 1 según su hábito alcohólico.

T15. Nº DE MEDICAMENTOS según COMPLICACIONES DIABETES

	COMPLICACIONES		
	Total	No	Sí
N	66	38	28
Media	3,8	2,7	5,3
Desviación típica	2,8	1,4	3,5
Mínimo	1,0	1,0	2,0
Máximo	13,0	7,0	13,0
Mediana	2,0	2,0	4,5

Tabla 15. Complicaciones de diabetes en el grupo de diabéticos tipo 1 según los medicamentos que toman (p=0,001).

T16. CAO según COMPLICACIONES DIABETES

	COMPLICACIONES		
	Total	No	Sí
N	65	38	27
Media	8,6	6,6	11,5
Desviación típica	6,9	4,4	8,7
Mínimo	0,0	0,0	0,0
Máximo	28,0	18,0	28,0
Mediana	7,0	6,5	11,0

Tabla 16. Complicaciones orales (índice CAO) en el grupo de diabéticos tipo 1 (p=0,012).

T17. ÍNDICE SANGRADO según COMPLICACIONES DIABETES

	COMPLICACIONES		
	Total	No	Sí
N	66	38	28
Media	11,65	10,13	13,72
Desviación típica	13,57	11,86	15,58
Mínimo	0,00	0,00	0,00
Máximo	51,14	41,00	51,14
Mediana	6,46	6,25	8,54

Tabla 17. Complicaciones orales (índice de sangrado) en el grupo de diabéticos tipo 1.

T18. ÍNDICE PLACA según COMPLICACIONES DIABETES

	COMPLICACIONES		
	Total	No	Sí
N	66	38	28
Media	0,78	0,80	0,76
Desviación típica	0,81	0,88	0,72
Mínimo	0,00	0,00	0,00
Máximo	4,00	4,00	2,57
Mediana	0,53	0,52	0,53

Tabla 18. Complicaciones orales (índice de placa) en el grupo de diabéticos tipo 1.

T19. MEDIA BOLSAS según COMPLICACIONES DIABETES

	COMPLICACIONES		
	Total	No	Sí
N	66	38	28
Media	1,95	1,91	2,00
Desviación típica	0,61	0,47	0,76
Mínimo	0,00	1,24	0,00
Máximo	3,38	3,38	3,26
Mediana	1,89	1,83	1,93

Tabla 19. Complicaciones orales (media de bolsas) en el grupo de diabéticos tipo 1.

T20. MEDIA INSERCIÓN según COMPLICACIONES DIABETES

	COMPLICACIONES		
	Total	No	Sí
N	66	38	28
Media	2,16	2,03	2,33
Desviación típica	0,93	0,64	1,22
Mínimo	0,00	1,24	0,00
Máximo	6,87	4,33	6,87
Mediana	2,04	1,92	2,16

Tabla 20. Complicaciones orales (media de inserción) en el grupo de diabéticos tipo 1.

T21. STR según COMPLICACIONES DIABETES

	COMPLICACIONES		
	Total	No	Sí
N	66	38	28
Media	1,65	1,73	1,55
Desviación típica	1,43	1,35	1,55
Mínimo	0,00	0,00	0,10
Máximo	7,50	6,50	7,50
Mediana	1,25	1,40	1,15

Tabla 21. Cantidades de STR y comparación con las complicaciones del grupo de diabéticos tipo 1.

T22. STE según COMPLICACIONES DIABETES

	COMPLICACIONES		
	Total	No	Sí
N	66	38	28
Media	3,52	3,92	2,97
Desviación típica	2,52	2,62	2,33
Mínimo	0,30	1,00	0,30
Máximo	12,00	12,00	9,50
Mediana	2,63	3,00	2,20

Tabla 22. Cantidades de STE y comparación con las complicaciones del grupo de diabéticos tipo 1.

T23. SPE según COMPLICACIONES DIABETES

	COMPLICACIONES		
	Total	No	Sí
N	66	38	28
Media	0,95	1,11	0,73
Desviación típica	0,77	0,86	0,58
Mínimo	0,00	0,00	0,00
Máximo	3,50	3,50	2,00
Mediana	0,78	0,95	0,55

Tabla 23. Cantidades de SPE y comparación con las complicaciones del grupo de diabéticos tipo 1 (p=0,049).

5) DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos relacionado la diabetes mellitus con la salud periodontal y la saliva. Como se dijo en la introducción, la DM es una enfermedad crónica metabólica en la que existe una deficiencia absoluta o relativa de insulina. Esta deficiencia puede ser producida por un déficit en la producción de insulina por parte de las células beta pancreáticas o puede deberse a una alteración en los receptores de membrana y, en este caso, aunque la cantidad de insulina producida es normal, no puede ser utilizada. En función de esto, podemos distinguir fundamentalmente dos tipos principales de diabetes: la diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2.

La diabetes mellitus tipo 1 se debe a una destrucción de la célula beta pancreática de origen autoinmune, produce un déficit absoluto de insulina y es la enfermedad en la que hemos centrado nuestro estudio. Normalmente este tipo de diabetes aparece antes de los 30 años, presentándose por tanto en gente joven y con un inicio relativamente brusco, mostrando tendencia a la cetosis y precisando dichos pacientes de un rápido tratamiento con insulina. En nuestro estudio los pacientes tenían una media de edad de 37,59 años, presentando como tiempo de evolución de la enfermedad una media de $14,0 \pm 11,4$ años desde el diagnóstico lo que supone el debut de la enfermedad a una edad media de 23,5 años. Este tipo de diabetes suele ser menos prevalente que la diabetes tipo 2 y representa aproximadamente menos del 10% de los diabéticos, según Gómez-Marcos y colaboradores (7).

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por la resistencia a la acción de la insulina y suele afectar a personas obesas y mayores de 40 años, aunque también se observa en algunos pacientes más jóvenes. Es la forma más común y afecta a casi un 14% de la población mayor de 18 años en nuestro país, constituyendo más del 90% de pacientes diabéticos y siendo más prevalente debido a una alteración de la secreción de insulina, con déficit relativo y progresivo, sobre la base de resistencia a la insulina. Normalmente puede controlarse con modificaciones de la dieta y agentes orales, no requiriendo en general insulina hasta estadios más avanzados tal y como afirman autores como Heikkinen y colaboradores (4). Este tipo de diabetes suele cursar con niveles normales o

anormalmente altos de insulina y péptido C, a diferencia de la tipo 1, por lo que uno de los criterios de inclusión en el estudio fue precisamente la presencia de unos niveles de péptido C reducidos que indicaran diabetes tipo 1.

Las complicaciones micro y macrovasculares pueden aparecer tanto en la DM tipo 1 como 2. Generalmente el síndrome metabólico se asocia a la diabetes tipo 2, pero también podría aparecer en pacientes con diabetes tipo 1 si asocian sobrepeso u obesidad, en cuyo caso se incrementaría aún más el riesgo de complicaciones vasculares. La media del peso de nuestros pacientes diabéticos fue de 67,81 kg, teniendo el paciente de mayor peso 98,7 kg y el de menor peso 46 kg. En nuestros pacientes diabéticos tipo 1 observamos que un porcentaje del 42,4% presentaba complicaciones producidas por la diabetes, sobre todo de carácter microvascular. Además, estas complicaciones estaban favorecidas por circunstancias como la edad del paciente (a mayor edad, más complicaciones), el tiempo de evolución de la diabetes (a más tiempo de evolución, mayor riesgo) y la presencia de un índice CAO elevado. El hecho de tomar fármacos también se relaciona con las complicaciones de la diabetes, pero en este caso, probablemente, son las complicaciones las que obligan a la introducción de fármacos como IECAs o estatinas. Es por ello que, al ser las complicaciones micro y macrovasculares de gran importancia en la instauración de una mayor tasa de morbi-mortalidad en la población, su estudio y control es de vital importancia. Vamos a ir comparando los distintos parámetros observados, relacionándolos con los descritos y obtenidos por diversos autores.

5.1. PARÁMETROS DE SALUD BUCAL

5.1.1. Índice de placa, índice de sangrado y recesiones gingivales

Coincidimos con autores como Silvestre y colaboradores (217) en que no encontramos diferencias significativas entre pacientes diabéticos y pacientes control en cuanto a la valoración del índice de placa. Dichos autores, sin

embargo, encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al índice de sangrado al comparar pacientes diabéticos tipo 1 con sujetos control, resultado que no obtuvimos en nuestro estudio. También coincidimos con autores como Arrieta-Blanco y colaboradores (183), que en sus estudios no encontraron diferencias en cuanto al índice de placa en pacientes de hasta 56 años, aunque en personas de más edad si observaron diferencias significativas. Esto concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio, en los cuales la edad tiene relación como factor predictor de la aparición de complicaciones en diabéticos. El hecho de que nuestro grupo de pacientes diabéticos sea más joven podría explicar que no observemos resultados significativos respecto a este índice.

Otros autores, como Serrano y colaboradores (218), estudiaron el índice de placa y el de sangrado en un grupo de pacientes diabéticos tipo 2 que presentaban una media de edad de 52,2 años, observando valores más elevados en pacientes diabéticos cuando no llevaban un control higiénico eficaz. Esto contrasta y a su vez apoya nuestros resultados: podríamos decir que sí hay diferencias en este aspecto entre diabéticos tipo 1 y tipo 2 y también por la edad media de los mismos, y el grado de higiene, que en nuestro estudio era adecuado en los pacientes diabéticos y nuestros pacientes eran más jóvenes de media.

Por otro lado, otros autores, como Ruiz y colaboradores (219), evaluaron el estado oral de mujeres embarazadas, comparando tres grupos: con diabetes gestacional (80 pacientes), con diabetes tipo 1 (31 pacientes) y mujeres embarazadas no diabéticas (50 pacientes). A diferencia de nuestros resultados, observaron que tanto las mujeres con diabetes gestacional como las diabéticas tipo 1 presentaban mayor índice de placa, de sangrado, de recesión gingival, de movilidad dental y de pérdida ósea que las no diabéticas. Estos autores relacionaron fundamentalmente factores como la edad, el mayor índice de masa corporal y el grado de control metabólico de su enfermedad con esta situación de mayor alteración gingival y periodontal. Coinciden con estos resultados y observan también mayores índices de placa, sangrado y periodontitis en embarazadas otros autores como Guthmiller y colaboradores (220). Estos

resultados, aunque difieren de los nuestros, no son del todo comparables, ya que su grupo estaba integrado únicamente por mujeres que, además, estaban embarazadas, por lo que los factores hormonales podrían haber contribuido a que aparecieran mayores alteraciones en las pacientes.

Por su parte, autores como Lal y colaboradores (221) realizaron un estudio para valorar el índice de sangrado en 355 niños con diabetes tipo 1 de edades entre 6 y 13 años y lo compararon con un grupo de niños no diabéticos. Observaron que los niños con diabetes tipo 1 presentaban mayor índice de sangrado gingival tanto en dientes temporales como en permanentes y vieron que existía relación con el control metabólico (mayor media de HbA1c), con el índice de masa corporal y con el tiempo de duración de la enfermedad desde el diagnóstico. Sus estudios difieren de nuestros resultados, ya que concluyeron que los niños con diabetes tenían un mayor riesgo de sangrado gingival. Otra vez este estudio es orientativo, pero no comparable, dado que nuestro estudio fue realizado en pacientes adultos. No obstante, estos autores enfatizan la acción por parte de los profesionales en el control higiénico para prevenir futuras complicaciones a nivel periodontal.

En otro estudio llevado a cabo en 26 niños con diabetes tipo 1 de 10,3 años de edad media se observó un índice de sangrado del 10,91%, teniendo relación con la mayor cantidad de placa dental visible y con la mayor presencia de crisis hipoglucémicas, tal y como describen Costa y colaboradores (222). Según estos autores, el hecho de que los niños diabéticos tuvieran hipoglucemias leves frecuentes (considerando más de siete por semana) ejercería un papel protector frente al sangrado gingival. En cambio, cuando compararon el sangrado gingival con una glucemia en ayunas de 80-120 mg/dl o mayor, las cifras de sangrado también fueron mayores en estos niños. Para llevar a cabo dicha correlación, realizaron el control de la HbA1c el mismo día de la consulta odontológica, en la que valoraban también el sangrado al sondaje, obteniendo valores más bajos de sangrado si los niños tenían hipoglucemias de forma frecuente. La explicación sobre esta relación entre hipoglucemias y estado de salud bucal no ha sido bien

aclarada en el estudio, pero se hipotetiza que la frecuencia de hipoglucemias pueda reflejar un mejor grado de control metabólico.

También en niños recién diagnosticados de diabetes, un grupo de investigadores dirigido por Karjalainen (223) observó que se redujo el índice de sangrado a las dos semanas de iniciar el tratamiento con insulina e incluso se mantuvo un mes después llevando un buen control glucémico. De la misma manera, también investigaron a otro grupo de niños que tenían diabetes desde hacía seis años y observaron que aquellos que tenían menores valores de HbA1c tenían también menor sangrado gingival.

El riesgo de gingivitis que se manifiesta con un mayor índice de sangrado gingival ha sido un tema de discusión permanente en la literatura. En la línea de los estudios anteriores, y coincidiendo con los mismos, aunque discrepando con nuestros resultados, Gujjar y colaboradores (224) estudiaron a un grupo de 72 niños diabéticos tipo 1 y de 72 controles no diabéticos que tenían una media de edad de 10,8 años, en los que observaron que los índices de placa y los valores gingivales eran más altos en los diabéticos que en los controles, recomendando por ello un mayor control preventivo en dichos niños. En el mismo sentido, otro estudio reciente llevado a cabo por Al-Khabbaz y colaboradores (225) en 95 niños diabéticos tipo 1 comparados con 61 controles reveló también un mayor índice de placa y sangrado en los diabéticos que en los controles, relacionándolo con un tiempo mayor desde el diagnóstico de la diabetes y con la edad de los pacientes, al mostrar peores condiciones gingivales y periodontales los niños de mayor edad.

En nuestro estudio, el tiempo de evolución de la diabetes desde el diagnóstico fue de $14,0 \pm 11,4$ años, superior a la evolución media de los mencionados estudios, realizados además sobre la población pediátrica. El tiempo de evolución y la edad podrían influir en la mayor asociación con fármacos que tomaban nuestros pacientes y que facilitan una relación significativa con determinados parámetros de salud oral. Otros autores como Xavier y colaboradores (81) también analizaron la presencia de gingivitis y periodontitis en 168 niños diabéticos tipo 1 de una media de edad de 13 años, realizando

mediciones del índice de placa y del sangrado. Observaron una prevalencia de un 20,8 % de gingivitis y un 5,9 % de periodontitis, en relación básicamente con el mal control metabólico de su enfermedad. Concluyeron que la gingivitis en los niños diabéticos era más frecuente en el género masculino y, sobre todo, como mencionábamos anteriormente, en pacientes con un mal control metabólico. En nuestro trabajo no hemos constatado diferencias por género. Estos autores no observaron relación entre la higiene dental y el porcentaje de sitios con sangrado gingival, pero sí con el índice de placa, mostrando también los varones un índice de placa mayor. A pesar de dichos resultados, otros autores como Luczaj-Cepowicz y colaboradores (226) estudiaron también en niños las alteraciones gingivales y periodontales, pero obtuvieron resultados diferentes, más similares a los nuestros. Analizaron 50 niños diabéticos y los compararon con 50 no diabéticos, observando que los índices de placa y de sangrado eran similares en ambos grupos, lo que coincide con nuestros estudios, aunque, para ser totalmente comparables, deberían serlo también en cuanto a la edad.

Existen numerosos estudios cuyos resultados coinciden con los nuestros. Así por ejemplo, autores como Ervasti y colaboradores (227) realizaron un estudio comparativo con 50 pacientes adultos diabéticos y 53 pacientes controles no diabéticos en los que no observaron diferencias ni cambios a nivel gingival. Dividieron el grupo de diabéticos en tres, según llevaran un control de su diabetes bueno, moderado o malo. En estos subgrupos, y aquí estableciendo diferencias con nuestro trabajo, sí que observaron diferencias estadísticamente significativas, presentando un peor estado gingival aquellos pacientes diabéticos con un mal control de su enfermedad. Sin embargo, no observaron relación entre la duración, las complicaciones y la medicación para la diabetes y el sangrado gingival. Los autores concluyen afirmando que el mayor sangrado gingival en diabéticos mal controlados podría relacionarse debido a fenómenos inflamatorios o cambios vasculares a nivel de las encías.

También coinciden con nuestros resultados en que los diabéticos no tienen mayor índice de placa autores como Seppälä (228), que realizaron un estudio longitudinal durante dos años para comparar el estado de salud oral en

diabéticos y controles. Observaron, al estudiar a 38 pacientes que tenían diabetes tipo 1 como media diagnosticada hacía 18 años (más próximos a los años de evolución de nuestros pacientes, que fue de $14,0 \pm 11,4$ años), que no existían diferencias al cabo del periodo de tiempo examinado entre diabéticos y controles respecto al índice de placa o de recesiones gingivales, aunque tras el periodo de estudio sí que observaron un mayor índice de sangrado en los diabéticos, difiriendo en este último punto con nuestros resultados.

Autores como Sandholm y colaboradores (229) coinciden asimismo con nuestros resultados en que, al analizar a 85 diabéticos de entre 12 y 18 años de edad no observaron diferencias en cuanto al índice de placa. No obstante, sí que observaron que dichos pacientes presentaban un mayor índice de sangrado al compararlos con un grupo control de pacientes no diabéticos. En este trabajo, los pacientes diabéticos tampoco presentaban mayores bolsas periodontales que los controles, hecho que está en coincidencia con los resultados obtenidos en nuestro estudio. Patiño y colaboradores (230) también han realizado este tipo de observaciones en pacientes diabéticos tipo 1, tipo 2 y controles, no observando ninguna diferencia en cuanto a índice de placa, bolsas periodontales o recesiones gingivales entre diabéticos tipo 1 y controles. No obstante, es importante resaltar que nuestros sujetos controles habían solicitado una revisión bucodental en la clínica dental de la Universidad, por lo que podría ser que tuvieran algún problema previo a ser atendidos.

En relación a las **recesiones gingivales**, autores como Sarfati (231) estudiaron a 2.074 pacientes de entre 35 y 65 años para observar su extensión y severidad. De su muestra obtuvieron un total de un 84,6 % que al menos presentaba una recesión gingival, observando que estaban relacionadas con los factores que tradicionalmente también se relacionan con el inicio de la enfermedad periodontal, siendo la mayor edad del paciente, el hábito tabáquico, el mayor número de ausencias dentales y el mayor índice de sangrado los factores más relacionados. Por contra, y coincidiendo con nuestros resultados, no observaron ninguna relación entre la diabetes y las recesiones gingivales. En esta línea de estudio, autores como Pinson y colaboradores (232) analizaron también la

situación gingival de un grupo de 26 niños con diabetes con una media de 13 años de edad que compararon con un grupo control. Coincidieron con nuestros resultados en que no observaron un mayor número de recesiones gingivales, así como en que tampoco observaron diferencias en cuanto a los índices de placa o sangrado. Además, tampoco consiguieron relacionar el grado de control metabólico de la diabetes con el estado gingival de los pacientes, lo que coincide con los resultados de nuestro estudio.

Autores como Tavares (233) estudiaron en 88 pacientes diabéticos y 185 controles no diabéticos de 56 años de media de edad distintos parámetros bucales, observando que el número de superficies dentales con recesiones gingivales fue similar en ambos grupos, pero no observando tampoco diferencias en cuanto a la cantidad de superficies radiculares con caries, por lo que coincide nuevamente con nuestros resultados. Una vez más, deberíamos tener presente que nuestros sujetos controles habían solicitado revisión en la clínica, por lo que es lógico pensar que tuvieran algún problema bucodental, puesto que en nuestros criterios de inclusión podía formar parte del estudio cualquier paciente que adquiriera el compromiso voluntariamente y que no tuviera mermadas sus facultades mentales ni enfermedades en fase aguda, exceptuando la periodontitis.

Coincidiendo también con nuestro estudio y con los diversos autores anteriormente citados, el estudio llevado a cabo por Andronikaki-Faldami y colaboradores (234) constató que los pacientes diabéticos no presentaban diferencias al compararlos con pacientes no diabéticos en relación a las recesiones gingivales, así como tampoco con otros parámetros bucodentales, como las bolsas periodontales. Además, tampoco observaron ningún tipo de relación de estos parámetros con el tiempo de duración desde el diagnóstico de la enfermedad, la dosis de insulina o los niveles de glucemia de los pacientes.

5.1.2. Índice CAOD

Encontramos diferencias significativas en cuanto a dientes cariados, ausentes y obturados entre el grupo de diabéticos y el grupo control, siendo mayor en los diabéticos. Coincide con nuestros resultados un grupo de investigadores dirigido por Saes Busato (235), que analizó diferentes parámetros bucales de 51 pacientes diabéticos tipo 1 y de 51 controles. Observaron diferencias en el índice CAO_d, siendo mucho mayor en el grupo de pacientes diabéticos que en los controles, en relación sobre todo al mal control metabólico de la enfermedad. En nuestro estudio no observamos relación entre el índice CAO y el control glucémico de la enfermedad, lo que contrasta con los resultados de estos autores. Sin embargo, también existen trabajos como el de Miko y colaboradores (236) en el que no se encuentran diferencias, lo que coincide con nuestros resultados, aunque estos autores reflejan en sus estudios que si el paciente lleva un control glucémico y unas condiciones de higiene oral deficientes sí que podría ser más elevado este CAO_d.

Autores como do Amaral (180) concluyen en sus estudios con niños diabéticos que el índice CAO no es mayor, a pesar incluso de tener una mala higiene. Esto contrasta con nuestros resultados, donde obtuvimos un índice CAO más elevado en diabéticos, si bien otra vez habría diferencias entre poblaciones que no serían comparables. En cambio, coincidimos con autores como do Amaral en que los años de evolución de la enfermedad sí que tienen relación con un mayor índice CAO, aumentando éste también si los pacientes diabéticos presentaban complicaciones de la diabetes como la retinopatía.

En relación con el control glucémico, diversos autores, como Hilt (237), observaron que los niños diabéticos pueden presentar más alteraciones a nivel periodontal, aunque pueden no tener diferencias en cuanto al índice CAO, siendo el número de dientes careados, ausentes y obturados similares para pacientes diabéticos y no diabéticos. Estos resultados difieren de los observados en nuestro estudio, donde sí obtuvimos un índice CAO mayor en diabéticos, aunque estos autores analizaron estos valores únicamente en niños.

Arrieta-Blanco y colaboradores (183) tampoco observaron mayor cantidad de placa dental, aunque contradicen nuestros resultados y los de los demás autores, ya que no encontraron un mayor índice CAO en pacientes diabéticos respecto a los pacientes controles. En este aspecto, Bharateesh y colaboradores (238) no obtienen diferencias en cuanto a la mayor predisposición a la caries, pero sí a la pérdida o ausencia de dientes, razón por la cual podría aumentar el valor del índice CAO, no siendo por tanto la caries la principal causa de aumento en este índice.

5.1.3. Caries

La dieta, los hábitos higiénicos del paciente, así como la información dada respecto a su enfermedad, son parámetros que pueden modificar el desarrollo de la caries. Es indudable que la dieta del paciente con DM tipo 1 ha variado mucho en los últimos años. De una restricción de hidratos de carbono en los primeros tiempos se pasó a dietas prefijadas con la prohibición absoluta de azúcares simples. En los últimos años, la dieta se puede flexibilizar y adaptar a cada sujeto y a la situación concreta de su vida, siendo mucho más flexible. De forma general, sin embargo, se sigue recomendando una restricción de azúcares simples y un control de raciones de hidratos de carbono, además de una dieta cardiosaludable.

En los pacientes diabéticos tipo 1 controlados, un estudio realizado por Sampaio y colaboradores (179) refleja una menor cantidad de caries en diabéticos, lo que coincide también con los estudios de Orbak y colaboradores (95). Este hecho parece estar relacionado fundamentalmente con las modificaciones dietéticas y la ingesta de carbohidratos de rápida absorción y azúcares refinados. En relación con la cantidad de caries en niños, otros autores como Tagelsir y colaboradores (239) realizaron un estudio de 52 niños diabéticos, que compararon con 50 niños control, y observaron también que no existía mayor cantidad de caries en los diabéticos, aunque eran niños que acudían con menor regularidad al dentista y presentaban por ello un menor índice de obturaciones y tratamientos dentales.

En los estudios llevados a cabo por Miko y colaboradores (236), que no encontraban alteraciones en el índice CAO_d respecto a los valores de caries dental, se estudió a 259 adolescentes con diabetes tipo 1 que se compararon con otros 259 pacientes controles no diabéticos. Se observó que los diabéticos presentaban menos caries, aunque más dientes restaurados y obturados que los controles, y se relacionó el peor control glucémico y la mala higiene como factores que hacían aumentar el número de caries en este grupo de pacientes.

Por otro lado, autores como Ira o Jawed (172, 173) observaron una mayor cantidad de caries en pacientes diabéticos tipo 2, que podría corresponderse con una dieta menos controlada (azúcares refinados, carbohidratos de rápida absorción), así como con una disminución en el flujo salival (que puede estar relacionada con múltiples factores, como la edad o la administración simultánea de medicamentos que puedan alterar la cantidad de saliva).

Autores como Miralles (178) demostraron en sus estudios una mayor prevalencia de caries en diabéticos tipo 1 debido a cambios moleculares y cuantitativos a nivel salival relacionados con un mal control de la enfermedad, con un mayor tiempo de evolución de la misma y con las complicaciones microvasculares asociadas a este tipo de pacientes (neuropatía y retinopatía), presentando un CAO mayor no sólo por la caries, sino también por las ausencias dentales debidas a periodontitis. En nuestro estudio, la mitad de los diabéticos tenía una HbA_{1c} > 8%, lo que podría influir también en nuestros resultados y por ello coincidir con estos autores en este aspecto, aunque observamos que el grado de control glucémico no se consideró un factor relacionado.

Por su parte, autores como Busato (210) estudiaron a 102 pacientes, 51 diabéticos tipo 1 y 51 no diabéticos, observando que los pacientes diabéticos presentaban mayor xerostomía y mayor índice de caries. Por otro lado, autores como Rai y colaboradores (170) estudiaron a 200 niños, 100 diabéticos tipo 1 y 100 controles no diabéticos, observando también una relación entre las alteraciones en cuanto a la composición de la saliva, con un menor pH y mayores niveles de antioxidantes, y una mayor tasa de caries dental en pacientes diabéticos tipo 1 debido a estos factores. Por último, hay autores como

Siudikiene (198) que han estudiado esta disminución de saliva en niños de entre 10 y 15 años con diabetes tipo 1 y han observado una menor cantidad de saliva en reposo y estimulada, así como cambios proteicos salivales, con una mayor cantidad de IgA y glucosa que predisponen a la caries.

5.1.4. Enfermedad periodontal

La **enfermedad periodontal** es una de las manifestaciones más estudiadas en los sujetos con diabetes, de entre las relacionadas con la afectación de la cavidad bucal. De hecho, ya en 1928, Williams afirmó que la gingivitis y la periodontitis eran más prevalentes entre pacientes diabéticos. Posteriormente, Glickman (240) encontró en un estudio que realizó en animales diabéticos en 1946 que no habían diferencias histológicas en animales diabéticos con enfermedad periodontal y que, por tanto, no era una entidad única.

En nuestro estudio no encontramos diferencias entre los pacientes diabéticos tipo 1 y los controles, aunque podría ser debido a que los sujetos control se seleccionaban desde la clínica odontológica de la Universidad para revisión en una primera visita. Coincidimos con autores como Chávarry y colaboradores (241), que no establecen diferencias en pacientes diabéticos tipo 1, aunque sí que observan mayor prevalencia de enfermedad periodontal en pacientes con DM tipo 2. Otros autores, como Wood y colaboradores (242) observaron que los diabéticos tenían de dos a tres veces más probabilidad de desarrollar enfermedad periodontal, estando ésta en relación con el control deficiente de su enfermedad. Además de la relación con el estado periodontal, el grado de control metabólico también influye, según autores, en otros factores como el desarrollo dental, siendo más acelerado en niños diabéticos de 10 años al compararlo con el desarrollo de niños no diabéticos, siendo este desarrollo más lento al sobrepasar esta edad, prolongándose el periodo de intervalo edéntulo en los niños diabéticos. En este aspecto, no encontramos relación entre el grado de control metabólico de la enfermedad y la enfermedad periodontal, si bien nuestro estudio fue realizado exclusivamente en adultos.

Autores como Orbak y colaboradores (95) estudiaron a 50 niños diabéticos tipo 1 y los compararon con 50 niños controles no diabéticos, observando un mayor grado de inflamación gingival en los diabéticos y una mayor pérdida ósea, que aumentaba en relación con la edad de los pacientes.

También autores como Zhang (243) observaron que en pacientes diabéticos tipo 2 había mayor probabilidad de desarrollar enfermedad periodontal. En este aspecto, Williams afirmó en sus estudios que la gingivitis y periodontitis en pacientes diabéticos eran más prevalentes, aunque otros autores, como Glickman, concuerdan con nuestros resultados al afirmar que la enfermedad periodontal no era más prevalente ni tenía características histológicas únicas en diabéticos, influyendo en ella otros factores más clásicos, como el tabaco y la mala higiene oral.

La etiología de la enfermedad periodontal es multifactorial, influyendo múltiples factores de tipo medioambiental, como por ejemplo el hábito tabáquico, factores genéticos, dermatológicos, hematológicos, autoinmunes e incluso neoplásicos. Autores como Preshaw (244) describen en sus estudios más recientes la relación que observan entre la periodontitis y la diabetes. La diabetes se asocia como factor de riesgo para padecer periodontitis, teniendo relación con la hiperglucemia y siendo por lo tanto más probable que los pacientes diabéticos padezcan periodontitis, bien por mecanismos inmunitarios, por la actividad de los neutrófilos o por citoquinas inflamatorias.

Estos autores también observan que el grado de mortalidad por fallo cardiorrenal es tres veces mayor en pacientes diabéticos con periodontitis que sin periodontitis. En nuestro estudio no hemos podido relacionar esta asociación, ya que no hemos relacionado dichas variables. Sin embargo, sí hemos observado en nuestro estudio que la edad y el tiempo largo de evolución de la enfermedad favorecen las complicaciones de la diabetes y, dado que la enfermedad periodontal puede tener una aparición más tardía, sí que podría tener relación con las complicaciones a largo plazo. Aunque el control metabólico parece tener una importancia capital en algunos estudios, no observamos esa relación en nuestro estudio. Uno de los puntos importantes y que más puede explicar que en

nuestros resultados no haya diferencias en cuanto a la presencia de enfermedad periodontal es la edad. En nuestro estudio, el hecho de que la edad media de los pacientes diabéticos sea bastante joven ($37,6 \pm 14,4$), así como en el grupo control ($39,9 \text{ años} \pm 5,35$), podría influir en que no haya aparecido enfermedad periodontal. Esto concuerda con lo descrito por diversos autores en la literatura, como es el caso de Andelski-Radicević y Hogoson (77, 78), que relacionan la aparición de la enfermedad periodontal en pacientes de más edad (mayores de 50 años), también asociada al tiempo de evolución de la diabetes y a la mala higiene oral.

Diversos estudios, como los de Lakschevitz, Xavier o Schara (80, 81, 89), muestran una situación que no hemos observado en el nuestro, que es la mayor incidencia de enfermedad periodontal si hay un mal control metabólico de la diabetes. Explican también, que independientemente del tipo de diabetes, hay estudios que resaltan la relación entre ésta y la enfermedad periodontal, teniendo relación con la duración y el control de la glucemia, aunque en nuestro estudio la mitad de los pacientes diabéticos tenía una $\text{HbA1c} < 8\%$ (de media $6,96\%$) y, por lo tanto, presentaba un control admisible de la enfermedad. Sin embargo, el número reducido de pacientes, al dividir por grupos, limita los resultados. Incluso hay que tener en cuenta que la HbA1c es variable a lo largo de los años y que la determinación puntual hace referencia a los últimos tres meses, pero que ese paciente puede haber estado con mejor o peor control metabólico en años anteriores. Es, por tanto, otra limitación de nuestro estudio.

Otros autores como Navarro Sánchez y colaboradores (245) distan de nuestros resultados al observar que, aunque existen marcadas diferencias en los protocolos, los diabéticos tipo 1 presentan mayor prevalencia de periodontitis y mayor severidad, ya que las profundidades de sondaje, la pérdida ósea y la pérdida de inserción clínica resultaron mayores que en los controles en los estudios que llevaron a cabo. Además, observaron que los diabéticos mal controlados presentaban una periodontitis más severa en comparación con los que estaban bien controlados, aunque reseñamos nuevamente que en nuestro estudio los controles podían tener algún problema periodontal por el que

acudían a revisión; pero, en cualquier caso, no coincidimos con estos autores. En relación con ese mal control metabólico de la diabetes, autores como Matei y colaboradores (93) observan también que la periodontitis es más frecuente en este grupo de pacientes, describiéndola incluso como la sexta complicación de la enfermedad.

Tratamiento periodontal y control metabólico

Basándose en esta relación entre el control metabólico de la diabetes y la enfermedad periodontal, hay diversos autores que afirman que se puede reducir la HbA1c al llevar a cabo un tratamiento periodontal efectivo. En este aspecto, Bissett y colaboradores (96) y Ruppert y colaboradores (97), observaron una reducción de la HbA1c de 0,40% al pasar 3-4 meses tras recibir tratamiento periodontal, lo que relacionan con una reducción sistémica de la inflamación, manifestándose como disminución de la cantidad del factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) y de la interleucina 6 (IL-6) en suero. En nuestro estudio no llevamos a cabo dicho tratamiento periodontal en los pacientes, por lo que no sabemos si en dichas condiciones habría ocurrido esta disminución de la HbA1c. Además, en los estudios referidos se consiguió relacionar el hecho de que se reduzca la HbA1c con la menor frecuencia de complicaciones producidas por la diabetes. Algunos autores como Stratton y colaboradores (246) describieron que una reducción del 1% en la HbA1c está asociada a una disminución de un 21% de muertes por diabetes, a una reducción de un 14% de padecer un infarto de miocardio (IAM) y a un 37% menos de probabilidad de tener complicaciones microvasculares.

En relación con los procesos inflamatorios y con el control glucémico de la diabetes, autores como Engebretson y colaboradores (109) estudiaron a un grupo de pacientes diabéticos tipo 2 que presentaba periodontitis crónica no tratada y estudiaron en ellos distintos parámetros orales y muestras de fluido crevicular gingival para determinar los niveles de IL-1 beta mediante ELISA. También estudiaron mediante una analítica la glucosa sérica y la HbA1c. Observaron que la situación periodontal clínica (índice de placa, sangrado y bolsas periodontales) estaba en relación con el control glucémico de la diabetes y

correlacionada con los niveles de IL-1 beta en fluido crevicular. Es por ello que los pacientes que presentaban unos niveles de HbA1c iguales o superiores al 8% tenían también un mayor nivel de IL-1 beta en fluido crevicular. Así, estos autores concluyen que un mal control glucémico está asociado a niveles elevados de IL-1 beta en fluido crevicular gingival y, por lo tanto, la hiperglucemia contribuiría a aumentar la respuesta inflamatoria, sugiriendo la relación de la misma con la destrucción periodontal. No podemos comparar los resultados obtenidos por dichos autores, ya que en nuestra investigación no recolectamos las mencionadas muestras de fluido crevicular, pero distan de nuestros resultados en cuanto a la relación que observan entre la periodontitis y la diabetes.

En sus estudios, Orbak y colaboradores (95) explicaron que el grado de control metabólico influye, además de en la enfermedad periodontal, en el desarrollo dental de los niños diabéticos, siendo más acelerado en ellos, en los que también aumentaría el periodo edéntulo en el recambio dental. No hemos estudiado este tipo de relación en nuestra investigación, por lo que no podemos compararla, pero el hecho de adelantar y acelerar el desarrollo dental podría implicar que estos dientes estuvieran más tiempo en boca y que, por tanto, pudieran tener más caries o mayor predisposición a ser obturados o afectados por enfermedad periodontal, aumentando estas situaciones el índice CAO, lo que coincide con nuestros resultados.

Autores como Chi y colaboradores (76) han propuesto recientemente una relación inversa, explicando que la inflamación gingival y periodontal podrían servir de marcador predisponente a padecer diabetes. Estos autores se refieren a DM tipo 2 y nuestro estudio no estaba diseñado para evaluar dicha asociación, pero nos ayuda a establecer hipótesis de trabajo. Otros autores como Rylander, Hayden e Ide (110-112), tampoco encuentran asociación entre la enfermedad periodontal y la diabetes. En cambio, estos autores, al igual que ocurre en nuestro estudio, reflejan que los pacientes diabéticos toman en un alto porcentaje distintos tipos de medicamentos, además de la insulina, siendo éstos: hipoglucemiantes orales, estatinas para el control de la dislipemia y ácido acetilsalicílico, así como antihipertensivos, por lo que presentan en relación con

esta ingesta de fármacos complicaciones como la hipertensión arterial y enfermedades oftalmológicas. En este punto coincidirían con nuestros resultados, en que la toma de fármacos se relaciona significativamente con el riesgo de complicaciones, como pudimos observar al detallar nuestro estudio. Pero esta relación tiene un origen indeterminado, pues probablemente los fármacos se prescriben para un mejor control de las complicaciones y no se produce a la inversa.

Finalmente, diversos autores, como Papapanou (247) describen también una relación importante y significativa entre la periodontitis, la diabetes y complicaciones derivadas, como la aterosclerosis. Estos autores concluyen que la periodontitis puede contribuir al desarrollo de la aterosclerosis en pacientes en los que se combine con otros factores de riesgo, como el hábito tabáquico, la tensión arterial alta y un índice de masa corporal elevado (IMC).

Bolsas periodontales

Respecto a la posibilidad de que los pacientes diabéticos presenten mayor número de bolsas periodontales, también existen diferencias, según autores. Al comparar a pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, autores como Gümüş (120) establecieron que los pacientes diabéticos tipo 2 sí que presentaban más bolsas periodontales que los sujetos control. Según nuestros resultados, los diabéticos tipo 1 presentaban menor cantidad de bolsas.

A pesar de que en nuestro estudio no observamos diferencias entre diabéticos y controles respecto al índice de placa, hay autores como Miralles-Jorda y colaboradores (123) que observan que los pacientes controles incluso tienen un índice de placa mayor que los diabéticos. Los mismos autores coinciden con nuestros resultados en que el índice de hemorragia es similar para controles y diabéticos tipo 1. Sin embargo, ellos encuentran una mayor alteración a nivel periodontal en los diabéticos tipo 1 y también observan una mayor prevalencia de enfermedad periodontal en este colectivo, aunque llevaran un mayor control higiénico de su boca. Coinciden con estas afirmaciones autores como Hodge

(126), que también obtuvieron en sus estudios más bolsas y más profundas en pacientes diabéticos.

Para explicar la relación entre la periodontitis y la diabetes, autores como Choi y colaboradores (125) afirman que el estado de hiperglucemia pone en marcha la síntesis de fibroblastos a nivel gingival, dando como resultado una pérdida de fibras periodontales y del soporte óseo alveolar. Además, el acúmulo de AGE'S en el periodonto afecta a la acción fagocítica y a la actividad de leucocitos polimorfonucleares que llevan a un cambio en la flora subgingival, siendo ésta más patogénica y creando daño a ese nivel, por lo que estos autores obtuvieron una clara relación entre la periodontitis y la diabetes al estudiar a un grupo de pacientes estadounidenses. Es importante destacar que pueden existir diferencias con los resultados obtenidos en nuestro estudio, ya que la edad de los pacientes era mayor, y eran los pacientes de la quinta década de la vida los más afectados, presentando dientes ausentes, mayor frecuencia de hábito tabáquico, sobrepeso y sedentarismo, además de un pobre control de su estado bucal.

El hábito tabáquico no sólo influye en estos pacientes en su estado de salud oral, sino que también actúa como factor predisponente a determinadas complicaciones. Autores como Choi (125), Mealey (133), Matei (93) y Obradovic (134) aseveran que el hecho de controlar la inflamación periodontal mediante un adecuado tratamiento (limpiezas, curetajes, tratamientos antibióticos o terapia láser) conseguiría un impacto importante sobre el estado sistémico de salud y el control glucémico de la diabetes.

A pesar de que hay autores como Salvi y colaboradores (100) que relacionan la periodontitis con el mal control glucémico y con la presencia de complicaciones producidas por la diabetes, en pacientes diabéticos controlados no se observa un aumento en la extensión o severidad de la periodontitis, por lo que coincidirían en este aspecto con nuestros resultados, en los que la mitad de los diabéticos llevaba un control metabólico razonable. Además, estos autores dieron tratamiento médico antibiótico para mejorar el control de la periodontitis y no relacionaron el tratamiento antibiótico o no de la periodontitis con la mejoría en el control glucémico o en marcadores inflamatorios. Aunque, como hemos visto,

diversos autores establecen la relación entre la enfermedad periodontal y la diabetes, otros autores, como Sjödin y colaboradores (94) coinciden con nuestros resultados y no observan diferencias ni en la microflora periodontal ni en el tipo de alteración periodontal al comparar pacientes jóvenes diabéticos mal controlados y bien controlados con pacientes control.

Difiriendo con nuestros resultados, hay autores como Saito y colaboradores (137) o Han y colaboradores (138) que han relatado que la hiperglucemia aumenta el riesgo de periodontitis. Sin embargo, su estudio se realizó en el contexto de un síndrome metabólico, observándose un aumento de una adipoquina segregada por el tejido adiposo en una población de mujeres japonesas y en pacientes coreanos, que podrían ser por tanto factores que aumentarían el riesgo de periodontitis en pacientes diabéticos.

Coincidiendo con nuestro estudio, Watanabe y colaboradores (142) explican que existen resultados de estudios que no confirman una mayor prevalencia de periodontitis en pacientes diabéticos tipo 1. No obstante, afirman que la periodontitis podría estar en relación con la duración y severidad de la diabetes tipo 1, actuando éstas, por tanto, como factores de riesgo. Según estos autores, la diabetes predispone a los diabéticos a cetoacidosis, retinopatía y neuropatía en comparación con pacientes que no tienen periodontitis. En este aspecto, coincidimos con los autores mencionados en que no observamos diferencias entre diabéticos tipo 1 y controles en cuanto a la periodontitis, siendo el tiempo de evolución de la diabetes en nuestros pacientes de $14,0 \pm 11,4$ años.

Además de estas relaciones, parece que la inflamación gingival severa también tiene mucha importancia en el desarrollo de complicaciones microvasculares. De la misma manera, se ha asociado la presencia de periodontitis en estos pacientes con una mayor proteinuria y con enfermedades cardiovasculares, como el infarto agudo de miocardio (IAM), con el angor y con ataques cerebrales isquémicos transitorios. Adicionalmente, se ha descrito la relación entre la periodontitis severa y la retinopatía diabética, siendo el riesgo de desarrollar una retinopatía diabética proliferativa mucho mayor en pacientes diabéticos tipo 1 con periodontitis. En nuestro estudio, y en relación con las complicaciones micro y

macrovasculares de los pacientes diabéticos, coincidimos en que puede existir dicha asociación, aunque en nuestros pacientes el riesgo de desarrollar complicaciones se relacionó fundamentalmente con la edad elevada, con un tiempo evolutivo de la enfermedad largo, con la toma de múltiples fármacos y con un índice CAO elevado.

Otros autores como Li y colaboradores (101) evaluaron el estado periodontal de un grupo de pacientes que habían sufrido un IAM para identificar si la periodontitis estaba asociada a esta enfermedad, comparándolo con un grupo control. Estos autores observaron que en el grupo de pacientes que habían sufrido un IAM las cifras de glucemia eran mayores que en los controles, aunque el resto de parámetros metabólicos, como índice de masa corporal, el colesterol total, los triglicéridos, así como los niveles de educación o los hábitos tóxicos, no revelaban diferencias entre ambos grupos. También encontraron que la presencia de periodontitis era mayor en pacientes diabéticos que habían sufrido un infarto agudo de miocardio que en pacientes sanos, pero no siendo esta diferencia estadísticamente significativa, por lo que en este aspecto coincidirían con nuestros resultados, al no observar relación entre la periodontitis y las complicaciones macrovasculares que pueden padecer los pacientes diabéticos.

Distintos autores, como Gómez-Díaz y colaboradores (102), sí que encontraron diferencias al relacionar fenómenos ateroscleróticos y periodontitis y un peor estado bucodental con la diabetes tipo 1, lo que contrasta con nuestros resultados, ya que no observamos diferencias a nivel periodontal entre los diabéticos y los controles. Analizaron en un grupo de pacientes distintos aspectos clínicos médicos, como la HbA1c, el perfil lipídico, el tiempo de tratamiento y la dosis diaria de insulina. También realizaron unos cuestionarios sobre datos sociodemográficos y medidas antropométricas. A todos los pacientes les realizaron una ecografía Doppler para valorar la amplitud de los vasos carotídeos, con la evaluación por parte de un radiólogo con experiencia. Observaron que los pacientes con una mayor HbA1c y, por tanto, peor control metabólico, presentaban más patología periodontal gingival y caries, así como

un mayor porcentaje de *Streptococcus mutans* y *Candida albicans*. Asimismo, observaron que dichos pacientes peor controlados tenían una disminución mayor de la luz de los vasos carotídeos, con adelgazamiento de las capas carotídeas íntima y media, sugiriendo esto la mayor presencia de aterosclerosis. Estos resultados respecto a la mayor presencia de aterosclerosis no son comparables a los nuestros, ya que no realizamos las pruebas mencionadas a nuestros pacientes, pero es interesante observar que el mal control metabólico y la periodontitis pueden estar relacionadas con las complicaciones futuras de la enfermedad, como lo son los accidentes cerebrovasculares, la enfermedad vascular periférica o el IAM.

En relación con la aterosclerosis se encuentra también el perfil lipídico del paciente. Se sugiere que la periodontitis puede agravar la condición sistémica de los pacientes al asociarse un incremento en la pérdida de inserción periodontal con un mal control de la glucemia de los diabéticos. No obtuvimos dicha relación en nuestro estudio. En este caso, se sugiere que probablemente la infección oral predispone a tener o empeorar una condición sistémica. Es por ello que algunos autores refieren en sus estudios que existen mecanismos celulares y moleculares responsables de que exista esta asociación y que los cambios fisiológicos que asocian la diabetes y la periodontitis podrían producir una sinergia entre ellas cuando coexisten ambas situaciones. Algunos de los mecanismos que las relacionan son la presencia de inflamación, específicamente de células inmunitarias, el nivel de lípidos en suero y la homeostasis tisular. Según estos resultados, la diabetes induce cambios en la función de las células del sistema inmune (sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias por los macrófagos y leucocitos polimorfonucleares e hiperexpresión de factores de crecimiento por parte de los macrófagos). Esto predispondría a la inflamación crónica, a la ruptura epitelial progresiva y a la disminución en la capacidad de reparación epitelial. Los tejidos periodontales manifiestan estos cambios con frecuencia, ya que constantemente son dañados por sustancias que provienen de los biofilms bacterianos.

Autores como Iacopino y colaboradores (107) explican que los pacientes diabéticos son propensos a tener lipoproteínas (LDL) colesterol más pequeñas, oxidadas y aterogénicas y un mayor nivel de triglicéridos plasmáticos (TGS), a pesar de que los niveles de glucosa en sangre estén bien controlados. Esto es importante, ya que estudios recientes demuestran que la hiperlipemia puede ser uno de los factores asociados a la diabetes con alteraciones celulares inmunitarias. En nuestro estudio no relacionamos dichos niveles como complicaciones. En este aspecto, también estudios recientes relacionan la periodontitis con un nivel de lípidos en suero elevado. Hay evidencias de que la periodontitis puede llevar por sí misma a un aumento de LDL y de TGS. Se ha observado que la periodontitis inducida por bacteriemia o endotoxemia produce un aumento sérico de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina 1 beta (IL-1 beta) y el factor alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa), lo que demuestra que desemboca en la producción de alteraciones en el metabolismo lipídico, produciendo hiperlipemia. En este contexto, la periodontitis podría contribuir a elevar las citoquinas proinflamatorias séricas y a potenciar la enfermedad sistémica por la hiperlipemia crónica y/o el aumento de mediadores inflamatorios, a pesar de que no podamos confirmar estos resultados con nuestra investigación. Estas citoquinas pueden producir un síndrome de resistencia a la insulina similar al observado en la diabetes e iniciar la destrucción de células beta pancreáticas que llevan al desarrollo de la diabetes. Además, estos autores refieren que la periodontitis puede exacerbar la hiperlipemia producida por la diabetes, así como las alteraciones de las células inmunitarias, y disminuir la capacidad de renovación epitelial. Afortunadamente, la mayoría de pacientes diabéticos son tratados con estatinas, lo que tendría un efecto protector en este sentido.

Recientemente, autores como Devanoorkar y colaboradores (248) han publicado en la literatura que la diabetes puede favorecer la progresión de la periodontitis, identificando una citoquina proinflamatoria llamada resistina. Esta proteína podría servir como marcador diagnóstico, pues aumenta con la obesidad y actúa disminuyendo el efecto de la insulina. Es por ello que estos autores observan que los niveles séricos de resistina se reducen cuando los

pacientes son sometidos a tratamientos periodontales no quirúrgicos. No obstante, no podemos comparar esta relación, ya que no fue objeto de estudio en nuestro trabajo.

Por otra parte, existen tratamientos frecuentes en pacientes diabéticos, como las estatinas, que tienen, según autores como Jin y colaboradores (249), un papel protector sobre la pérdida ósea a nivel de los maxilares. En sus estudios con ratas probaron mediante tomografía computerizada que aquellas que recibían simvastatina tenían menor pérdida ósea a nivel periodontal que si no la tomaban, explicando que podría deberse al efecto antiinflamatorio de la misma. No obstante, no podemos extrapolar estos resultados a los nuestros, ya que están realizados en animales y en nuestro estudio no realizamos dicha asociación. También en relación con estos resultados, otros autores como Nakahara y colaboradores (250) observaron en ratas que el control glucémico con insulina prevenía la progresión tanto de la caries como de la enfermedad periodontal, teniendo mayor relación con las situaciones de hiperglucemia no controladas.

5.2- SALIVA

La saliva tiene un papel fundamental en diversos procesos fisiológicos, como la digestión, la deglución, así como el mantenimiento de la integridad de la mucosa oral y de los dientes. Por ello, cualquier alteración en su cantidad o composición puede tener consecuencias importantes. De entre las alteraciones más estudiadas que se observan cuando hay una menor cantidad de saliva, se encuentran la mayor predisposición a la caries, alteraciones mucosas, dificultad para hablar y deglutir, cambios en el gusto y una mayor prevalencia de enfermedades infecciosas. Entre los factores que pueden producir disfunción de las glándulas salivales, se describen en la literatura diversos grupos de medicamentos, así como la radiación, la quimioterapia o intervenciones o resecciones quirúrgicas de glándulas salivales, además de numerosas enfermedades sistémicas autoinmunes, como el síndrome de Sjögren. También diversos estudios han venido relatando a

lo largo de los años la presencia de una menor tasa de saliva según aumenta la edad, aunque otros muestran estabilidad en las tasas de saliva parotídea estimulada y no estimulada en pacientes sanos, independientemente de la edad.

Además, la saliva tiene una actividad antimicrobiana y controla el pH de la cavidad oral, tanto con sus compuestos inorgánicos (bicarbonato, fosfato), como orgánicos (urea, sales). Cuando hay un mal control glucémico en un paciente diabético, la deshidratación producida por la poliuria puede aumentar los gradientes osmóticos de los vasos sanguíneos relacionados con las glándulas salivales, por lo que se limitaría su secreción. Es por ello que, a pesar de discrepar con nuestros resultados, autores como Alves y colaboradores (251) observaron menores tasas de flujo salival en la saliva total en reposo no estimulada en pacientes diabéticos, coincidiendo así con autores como Busato y colaboradores (210), Moreira (199), Siudikiene (193) y López y colaboradores (174).

En cuanto a las cantidades de saliva total en reposo y de saliva total estimulada, existe mucha controversia en la literatura. En nuestro estudio no hallamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las cantidades de saliva total en reposo y de saliva total estimulada entre nuestros pacientes diabéticos tipo 1 y los controles, aunque sí observamos un menor flujo de saliva parotídea estimulada, lo que contrasta con lo descrito por autores como Pacheco y colaboradores (252), que observaron un descenso en la cantidad total de saliva en reposo, y autores como Khovidhunkit (253), que constataron una menor cantidad de saliva en pacientes diabéticos tipo 2, no siendo por tanto comparables estos resultados con los nuestros, ya que nosotros hemos trabajado sobre los diabéticos tipo 1.

Sin embargo, nuestros resultados concuerdan con los ofrecidos por autores como Panchbhai y colaboradores (254), que no encontraron ninguna diferencia entre las tasas de saliva de diabéticos y de no diabéticos, y con los de Chávez (201), que tampoco observan menor cantidad de saliva total estimulada en los diabéticos.

Busato y colaboradores (210) estudiaron el efecto de la influencia que producía la xerostomía y la hiposalivación en pacientes diabéticos, facilitando la presencia de peores condiciones orales en dichos pacientes. Por otro lado, autores como Miralles y colaboradores (178) y Edblad (171), no encontraron diferencias significativas en sus estudios entre diabéticos y controles, lo que coincide con nuestros resultados, al no observar diferencias ni entre la saliva estimulada ni en la no estimulada. Estos resultados difieren de los obtenidos por otros autores como Alves y colaboradores (251), que sí observaron diferencias entre los diabéticos y los no diabéticos, siendo las tasas de saliva menores en los diabéticos, relacionándolo con una mayor inflamación gingival que demostraron mediante sondajes gingivales.

La disminución de las tasas de saliva también se relaciona con la edad y con la toma de fármacos, como digitálicos, bloqueantes de los canales de calcio, anticoagulantes, antidepresivos, fármacos para tratar enfermedades respiratorias y neurológicas y antidiabéticos orales. Según un estudio realizado en un grupo de pacientes a los que se les realizaron pruebas de saliva estimulada y no estimulada de las glándulas submandibulares y parótidas, se observó una menor cantidad de saliva parotídea no estimulada entre aquellos pacientes que tomaban fármacos tranquilizantes o sedantes y una menor cantidad de saliva parotídea estimulada entre aquellos pacientes que tomaban fármacos por problemas cardiovasculares o gastrointestinales. Estos resultados coinciden con los nuestros en cuanto a las menores tasas de saliva parotídea estimulada. Uno de los factores que se relaciona en nuestro estudio con las complicaciones crónicas de la diabetes es la toma de fármacos. Muchos fármacos tienen un efecto xerostomizante y pueden reducir tanto las tasas de saliva total como, de forma más específica, de la parotídea. En este aspecto, coincidimos con Wolff y colaboradores (195), ya que en sus estudios constataron que cuantos más fármacos tomaban los pacientes, más disminuían las tasas de saliva de las glándulas salivales mayores. También coincidimos en la tasa de saliva parotídea, aunque no en el resto de tasas de flujo salival, con los resultados de los estudios llevados a cabo por Smidt y

colaboradores (196), que afirman que bajo estas circunstancias podría haber hasta una reducción del 30-40% de la tasa de saliva total en reposo.

5.3. COMPLICACIONES DE LA DIABETES

Los pacientes diabéticos pueden presentar a lo largo de su enfermedad una serie de complicaciones agudas, como son las crisis hipo e hiperglucémicas, así como de complicaciones crónicas, que se clasifican clásicamente en microangiopáticas o complicaciones específicas de la enfermedad (retinopatía, neuropatía y nefropatía diabética) y macroangiopáticas, como la enfermedad cerebrovascular, la cardiopatía isquémica que puede llevar al IAM y la vasculopatía periférica, con un aumento del riesgo de amputación de miembros inferiores. Determinados autores, como Picard y colaboradores (255) relacionan también la obesidad con mayores riesgos cardiovasculares en estos pacientes y, por ello, proponen un tratamiento médico multidisciplinar.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad tanto en diabéticos tipo 1 como tipo 2, afectando a lo largo de su vida al menos a la mitad de todos los diabéticos. Se estima que la prevalencia total entre diabéticos es del 55 % y en la población general entre un 2-4%. Además, la diabetes tipo 1 está considerada como uno de los mayores riesgos para desarrollar enfermedades coronarias, aumentando la incidencia con la edad, hecho que concuerda con los resultados observados en nuestro estudio, en los que la edad y el mayor tiempo de evolución de la diabetes predisponen a mayores complicaciones crónicas. Además, según afirman Matheus y colaboradores (256), las alteraciones cardiovasculares predisponen a dichos pacientes a sufrir un infarto agudo de miocardio.

Autores como Chillarón y colaboradores (257) realizaron un estudio en un grupo de pacientes diabéticos para observar la prevalencia de complicaciones debidas a alteraciones lipídicas. Observaron que había relación entre la edad de

los pacientes y la presencia de hipertrigliceridemia, mayores complicaciones microangiopáticas, mayor hipertensión y mayor resistencia periférica a la insulina. Estos hallazgos coinciden con nuestros resultados, ya que, cuanta más edad tenía el paciente, más complicaciones presentaron también nuestros pacientes diabéticos tipo 1.

Además de estas complicaciones clásicamente descritas y estudiadas, recientemente se han descrito otro tipo de complicaciones relacionadas con la diabetes, como el cáncer. Aunque la relación entre diabetes y cáncer aún está en estudio, se ha descrito por ejemplo una asociación con la mastopatía que predispone al cáncer de mama. Se relaciona, según Kirby y colaboradores (258) con pacientes mujeres postmenopáusicas que llevan tratamiento dependiente de insulina durante más de diez años y tiene una incidencia del 0,06 % al 0,34% como lesiones benignas. En la literatura se relaciona la edad del paciente, la susceptibilidad personal y el grado de control metabólico de la enfermedad como predisponentes a padecer estas complicaciones con mayor riesgo, sobre todo cuando se presentan oscilaciones importantes y no se mantiene una situación controlada de normoglucemia. A pesar de esto, hay controversia en la literatura, y no siempre se relacionan dichas complicaciones con la glucemia.

En nuestro estudio observamos que las complicaciones crónicas de los pacientes estuvieron en relación con la edad del paciente, pero también, y en mayor intensidad, con el número de medicamentos que tomaba el paciente. Pese a ello, no observamos diferencias en cuanto a otros parámetros bucales como la enfermedad periodontal, índice de placa o sangrado, aunque sí respecto a una menor tasa de saliva parotídea estimulada.

Discrepan respecto a nuestros resultados autores como Karjalainen y colaboradores (259), que sí que observaron en el estudio que llevaron a cabo sobre 26 pacientes diabéticos tipo 1 de 26 a 34 años de edad un mayor incremento de enfermedad periodontal, así como una relación con el mal control metabólico, el tabaco o la placa subgingival. Afirmaron que en su grupo de pacientes la retinopatía fue la complicación más frecuente. A pesar de ello, observaron que determinados pacientes que mostraban tasas controladas de

HbA1c, también podían presentar complicaciones al poco tiempo del diagnóstico.

6) CONCLUSIONES

1) Tras el estudio del estado bucodental del grupo de pacientes diabéticos al compararlo con el grupo control no observamos diferencias en cuanto a las variables de índice CAO, índice de sangrado, media de bolsas e inserción, aunque sí obtuvimos un índice de placa significativamente mayor en el grupo de pacientes diabéticos.

2) Tras realizar el estudio comparativo de la sialometría entre ambos grupos, no encontramos diferencias respecto a la cantidad de SPE, aunque sí obtuvimos cifras estadísticamente menores de STR y STE en el grupo de pacientes diabéticos.

3) La existencia de complicaciones se asocia a ciertos aspectos del perfil del paciente, de la patología diabética y del estado periodontal. Concretamente, una edad elevada, un largo tiempo de progresión de la enfermedad, una mayor cantidad de fármacos y un valor alto del índice CAO son circunstancias que se relacionan con la presencia de complicaciones. Por el contrario, una mayor cantidad de SPE tiene un efecto protector sobre aquella.

4) Desde un punto de vista multifactorial, el tiempo de evolución de la diabetes y la cantidad de medicación se revelan como los aspectos más importantes para explicar la probabilidad de complicaciones. Cada año adicional desde el diagnóstico incrementa el riesgo de complicaciones en un 17%, mientras que cada fármaco adicional lo hace en un 47%. Sin embargo, el uso de fármacos podría ser un sesgo, puesto que la presencia de complicaciones obliga a utilizar medicaciones.

7) BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Goday A. Epidemiology of Diabetes and its Non-Coronary Complications. Up-date. Rev Esp Cardiol. 2002;55:657-70.
- 2.- Goday A, Castell C, Treserras R, Taberner JL y Lloveras G. La Diabetes Mellitus tipo I en España. Estimación de casos anuales por comunidades autónomas y provincias. Endocrinología. 1994; 301-4.
- 3.- Colagiuri R. Diabetes: a pandemic, a development issue or both? Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2010; 8, 305–9.
- 4.- Heikkinen SM, Pitkaniemi JM, Kilpeläinen ML, Koskenvuo MJ. Does farm environment protect against type 1 diabetes mellitus? Diab Vasc Dis Res. 2013 Feb 26.
- 5.- 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.
- 6.- 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.
- 7.- Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Rodríguez-Sánchez E, Castaño-Sánchez Y, de Cabo-Laso A, Sánchez-Salgado B, et al. Central blood pressure and pulse wave velocity: relationship to target organ damage and cardiovascular morbidity-mortality in diabetic patients or metabolic syndrome. An observational prospective study. LOD-DIABETES study protocol. BMC Public Health. 2010;18;10:143.
- 8.- King KM, Rubin G. A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin. Br J Nurs. 2003 9-22;12:1091-5.
- 9.- American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997; 20:1183-97.
- 10.- Oliver RC, Tervonen T. Diabetes-A risk factor for periodontitis in adults? J Periodontol. 1994, 65: 530-8.

- 11.- Chillarón J, Flores-Le-Roux J, Goday A, Benaiges D, Carrera MJ, Puig J, et al. Síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 1: prevalencia y factores relacionados. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63:423-9.
- 12.- Hussen HI, Persson M, Moradi T. The trends and the risk of type 1 diabetes over the past 40 years: an analysis by birth cohorts and by parental migration background in Sweden. *BMJ Open*. 2013;3:e003418.
- 13.- Figuerola D, Reynals E. Diabetes mellitus. En: Farreras, Rozman. *Medicina interna*. Madrid Mosby-Doyma libros 13ª Edición, 1995: 1933-69.
- 14.- Genuth S : Classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 1982; 66: 1191.
- 15.- Negrato CA, Mattar R, Gomes MB. Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4:41.
- 16.- McCall AL, Farhy LS. Treating type 1 diabetes: from strategies for insulin delivery to dual hormonal control. *Minerva Endocrinol*. 2013;38:145-63.
- 17.- Angelopoulos TP, Tentolouris NK, Bertsias GK, Boumpas DT. Steroid-induced diabetes in rheumatologic patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2013.
- 18.- Oikarinen S, Tauriainen S, Hober D, Lucas B, Vazeou A, Khojine AS, et al. Virus Antibody Survey in Different European Populations Indicates Risk Association Between Coxsackievirus B1 and Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2013 Sep 5.
- 19.- Gale EA. Viruses and type 1 diabetes: ignorance acquires a better vocabulary. *Clin Exp Immunol*. 2012;168:1-4.
- 20.- Wu YL, Ding YP, Gao J, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors and primary prevention trials for type 1 diabetes. *Int J Biol Sci*. 2013;9:666-79.
- 21.- Stephenson E Jr, Haug RH, Murphy TA. Management of the diabetic oral maxillofacial surgery patient. *J Oral Maxillofac Surg*. 1995; 53: 175-82.
- 22.- Lalla RV, D' Ambrosio JA. Dental management considerations for the patient with diabetes mellitus. *JADA*. 2001; 132: 1425-32.
- 23.- Sanz París A. Diabetes y nutrición. *Nutr Hosp*. 2000; 15 (Supl. 1): 58-68.

- 24.- Notkins AL, Lernmark A. Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues. *J Clin Invest.* 2001;108:1247-52.
- 25.- Siafarikas A, O'Connell S. Type 1 diabetes in children - emergency management. *Aust Fam Physician.* 2010;39:290-3.
- 26.- Culina S, Brezar V, Mallone R. Insulin and type 1 diabetes: immune connections. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:R19-31.
- 27.- Eisenbarth GS, Jeffrey J. The natural history of type 1A diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52:146-55.
- 28.- A Dib S, Gomes MB. Etiopathogenesis of type 1 diabetes mellitus: prognostic factors for the evolution of residual β cell function. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2009, 1:25.
- 29.- Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD. Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia.* 1987; 30: 763-8.
- 30.- Fava D, Hawa M, Rowe R, Pyke DA, Leslie RD. Clinical hypoglycemia before diabetes is rare. A study of identical twins. *Diabetes Care.* 1997;20:678-9.
- 31.- Noguchi H. Pancreatic stem/progenitor cells for the treatment of diabetes. *Rev Diabet Stud.* 2010;7:105–111.
- 32.- Hassan GA, Sliem HA, Ellethy AT, Salama Mel-S. Role of immune system modulation in prevention of type 1 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:904-9.
- 33.- Yamazaki H, Zawulich KC, Zawulich WS. Physiologic Implications of Phosphoinositides and Phospholipase C in the Regulation of Insulin Secretion. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2010, 56:1-8.
- 34.- Collopy KT, Kivlehan SM, Snyder SR. Hyperglycemia and what to do about it. *EMS World.* 2013;42:68-77.
- 35.- Birrer M. Macroangiopathy in diabetes mellitus. *Vasa.* 2001; 30: 168-74.

- 36.- Drzewoski J, Kasznicki J, Trojanowski Z. The role of “metabolic memory” in the natural history of diabetes mellitus. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2009; 119;493-9.
- 37.- Wautier, JL, Schmidt AM: Protein glycation: a firm link to endothelial cell dysfunction. *Circ Res* 2004;233 -238.
- 38.- Dettoraki A, Rojas AP, Spiliotis BE. Association Between Serum Levels of the Soluble Receptor (sRAGE) for Advanced Glycation Endproducts (AGEs) and their Receptor (RAGE) in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2009; 22, 895-904.
- 39.- Kroner Z. The Relationship between Alzheimer’s Disease and Diabetes: Type 3 Diabetes? *Alternative Medicine*. 2009, 4: 373-9.
- 40.- Fang Yan S, Ramasamy R, Schmidt AM. Receptor for AGE (RAGE) & its Ligands – Cast into Leading Roles in Diabetes & the Inflammatory Response. *J Mol Med*. 2009; 87): 235–247.
- 41.- Liu SY, Tung YC, Lee CT, Liu HM, Peng SF, Wu MZ, et al. Clinical characteristics of central diabetes insipidus in Taiwanese children. *J Formos Med Assoc*. 2013;112:616-20.
- 42.- Fera MT, Russo GT, Di Benedetto A, La Camera E, Orlando A, Giandalia A, Ruffa VF, Lanza G, Lentini V, Perdichizzi G, Cucinotta D. High prevalence of arcobacter carriage in older subjects with type 2 diabetes. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:489784.
- 43.- Rodrigues TC, Pecis M, Canani LH, Schreiner L, Kramer CK, Biavatti K, et al. Characterization of patients with type 1 diabetes mellitus in southern Brazil: chronic complications and associated factors. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56:67-73.
- 44.- Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 ;107:75-83.

- 45.- Chatziralli IP, Sergentanis TN, Keryttopoulos P, Vatkalis N, Agorastos A, Papazisis L. Risk factors associated with diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus type 2. *BMC Res Notes*. 2010; 1;3:153.
- 46.- Sender Palacios MJ, Vernet Vernet M, Maseras Bové M, Salvador Playà A, Pascual Batlle L, Ondategui Parra JC, et al. Ophthalmic disease in diabetes mellitus: Management from primary health care. *Aten Primaria*. 2010 Apr 6.
- 47.- Atkins RC, Zimmet P. Diabetic kidney disease: act now or pay later. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010;21:217-21.
- 48.- Yeo ES, Hwang JY, Park JE, Choi YJ, Huh KB, Kim WY. Tumor necrosis factor (TNF-alpha) and C-reactive protein (CRP) are positively associated with the risk of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Yonsei Med J*. 2010;51:519-25.
- 49.- Kjersti Mørkrid, Liaquat Ali, and Akhtar Hussain. Risk factors and prevalence of diabetic peripheral neuropathy: A study of type 2 diabetic outpatients in Bangladesh. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2010; 30: 11–7.
- 50.- Elhwuegi AS, Darez AA, Langa AM, Bashaga NA. Cross-sectional pilot study about the health status of diabetic patients in city of Misurata, Libya. *Afr Health Sci*. 2012;12:81-6.
- 51.- Andersson C, Gislason GH, Weeke P, Hoffmann S, Hansen PR, Torp-Pedersen C, et al. Diabetes is associated with impaired myocardial performance in patients without significant coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2010; 18;9:3.
- 52.- Wang SH, Sun ZL, Ruan XZ, Guo YJ, Wang Y, Jin H, et al. Dyslipidaemia among diabetic patients with ischemic stroke in a Chinese hospital. *Chin Med J*. 2009; 122:2567-72.
- 53.- Martín Luján F, Costa Pinel B, Donado-Mazarrón Romero A, Basora Gallisà T, Basora Gallisà J, Piñol Moreso JL. ADA criteria undervalues the impact of diabetes in a high-risk Spanish population. *Aten Primaria*. 2000;26:517-24.
- 54.- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26: S5-S20.

- 55.- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–1334.
- 56.- Mizrahi M, Lalazar G, Adar T, Raz I, Ilan Y. Assessment of insulin resistance by a ¹³C glucose breath test: a new tool for early diagnosis and follow-up of high-risk patients. *Nutr J*. 2010;9:25.
- 57.- Llanes De Torres R. Glycated haemoglobin for the diagnosis of diabetes. A universal standard? *Aten Primaria*. 2010 Apr 6.
- 58.- Vlasselaers D, Herpe TV, Milants I, Eerdeken M, Wouters PJ, Moor BD, et al. Blood glucose measurements in arterial blood of intensive care unit patients submitted to tight glycemic control: agreement between bedside tests. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2:932-8.
- 59.- Shogbon AO, Levy SB. Intensive glucose control in the management of diabetes mellitus and inpatient hyperglycemia. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67:798-805.
- 60.- Corrêa-Giannella ML, Raposo do Amaral AS. Pancreatic islet transplantation. *Diabetol Metab Syndr*. 2009; 1:9.
- 61.- Aase S. Kidney friendly: what the National Kidney Disease Education Program strategic plan means for dietetic practice. *J Am Diet Assoc*. 2010, 110:346-51.
- 62.- Goodwin ML. Blood Glucose Regulation during Prolonged, Submaximal, Continuous Exercise: A Guide for Clinicians. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4:694-705.
- 63.- Garg S, Ampudia-Blasco FJ, Pfohl M. The use of Rapid-Acting insulin Analogs in Basal-Bolus Regimens in type 1 Diabetes. *Endocr Pract*. 2010:1-48.
- 64.- Aschner P, Horton E, Leiter LA, Munro N, Skyler JS. Global Partnership for Effective Diabetes Management. Practical steps to improving the management of type 1 diabetes: recommendations from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract*. 2010;64:305-15.

- 65.- Chandler C, Chou R, Helfand M. Drug Class Review on Oral Hypoglycemics: Final Report. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2005.
- 66.- Matsui Y, Hirasawa Y, Sugiura T, Toyoshi T, Kyuki K, Ito M. Metformin reduces body weight gain and improves glucose intolerance in high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *Biol Pharm Bull.* 2010;33:963-70.
- 67.- Kato T, Inoue T, Node K. Postprandial endothelial dysfunction in subjects with new-onset type 2 diabetes: an acarbose and nateglinide comparative study. *Cardiovasc Diabetol.* 2010;9:12.
- 68.- Norris SL, Carson S, Thakurta S, Chan BKS. Drug Class Review: Thiazolidinediones: Final Report Update 1. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2008. Drug Class Reviews.
- 69.- Gulati M, Anand V, Jain N, Anand B, Bahuguna R, Govila V, Rastogi P. Essentials of Periodontal Medicine in Preventive Medicine. *Int J Prev Med.* 2013;4:988-994.
- 70.- Seiler R, Spielman AI, Zink A, Rühli F. Oral pathologies of the Neolithic Iceman, c.3,300 BC. *Eur J Oral Sci.* 2013;121:137-41.
- 71.- Alves C, Andion J, Brandão M, Menezes R. Pathogenic aspects of the periodontal disease associated to diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:1050-7.
- 72.- Botero, JE, Beoya, E. Determinantes del diagnóstico periodontal. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral,* 2010, 2, 94-99.
- 73.- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 2005; 19;366:1809-20.
- 74.- Rajkumar D, Subramaniam G, Natarajan S, Mahalingam L, Thangavelu K. Diabetes and periodontal disease. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012; 4: S280–S282.
- 75.- Bravo-Pérez, M., Casals-Pedró, E., Cortés-Martínicorena, F.J. and Llodra-Calvo, J.C. 2006. Encuesta de Salud Oral en España 2005. *RCOE* 11, 409-456.

- 76.- Chi AC, Neville BW, Krayner JW, Gonsalves WC. Oral manifestations of systemic disease. *Am Fam Physician*. 2010;82:1381-8.
- 77.- Andelski-Radicević B, Zelić O, Mirković S, Todorović T. Periodontal condition in diabetics in Belgrade. *Vojnosanit Pregl*. 2008;65:799-802.
- 78.- Hogoson A. Periodontal condition in insulin dependant diabetes. *J Clin Periodontol*. 1992;16:215–23.
- 79.- Sensorn W, Chatrchaiwiwatana S, Bumrerraj S. Relationship between diabetes mellitus and tooth loss in adults residing in Ubonratchathani province, Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2012;95:1593-605.
- 80.- Lakschevitz F, Aboodi G, Tenenbaum H, Glogauer M. Diabetes and periodontal diseases: interplay and links. *Curr Diabetes Rev*. 2011;7:433-9.
- 81.- Xavier AC, Silva IN, Costa Fde O, Corrêa DS. Periodontal status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 ;53:348-54.
- 82.- Kinane DF, Chestnutt IG. Relationship of diabetes to periodontitis. *Curr Opin Periodontol*. 1997;4:29-34.
- 83.- Kranz AM, Rozier RG. Oral health content of early education and child care regulations and standards. *J Public Health Dent*. 2011;71:81-90.
- 84.- Costa MR, Marcantonio RA, Cirelli JA. Comparison of manual versus sonic and ultrasonic toothbrushes: a review. *Int J Dent Hyg*. 2007;5:75-81.
- 85.- Brothwell DJ, Jutai DK, Hawkins RJ. An update of mechanical oral hygiene practices: evidence-based recommendations for disease prevention. *J Can Dent Assoc*. 1998;64:295-306.
- 86.- Moore PA, Orchard T, Guggenheimer J, Weyant RJ. Diabetes and oral health promotion: a survey of disease prevention behaviors. *J Am Dent Assoc*. 2000;131:1333-41.
- 87.- Cosyn J, Princen K, Miremadi R, Decat E, Vaneechoutte M, De Bruyn H. A double-blind randomized placebo-controlled study on the clinical and microbial

effects of an essential oil mouth rinse used by patients in supportive periodontal care. *Int J Dent Hyg.* 2013;11:53-61.

88.- Janet H, George WT, Offenbacher S. Diabetes and Periodontal Infection: Making the Connection. *Clinical Diabetes* 2005, 23, 4. 171-178.

89.- Schara R, Skaleric E, Seme K, Skaleric U. Prevalence of periodontal pathogens and metabolic control of type 1 diabetes patients. *J Int Acad Periodontol.* 2013;15:29-34.

90.- Miller LS, Manwell MA, Newbold D, Reding ME, Rasheed A, Blodgett J, et al. The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: a report of 9 cases. *J Periodontol.* 1992; 63:843-8.

91.- Lovegrove JM. Dental plaque revisited: bacteria associated with periodontal disease. *J N Z Soc Periodontol.* 2004:7-21.

92.- Papapanou PN. Epidemiology of periodontal diseases: an update. *J Int Acad Periodontol*, 1999, 1:110 -116.

93.- Matei M, Nechita A. Histomorphometric study regarding the evolution under treatment of the changes appearing at the level of the gingival mucosa in diabetic children. *Rom J Morphol Embryol.* 2012;53:569-72.

94.- Sjödin B, Edblad E, Sondell K, Dahlén G. Minor manifestations of periodontal diseases in young adults with type 1 diabetes mellitus. Periodontal and microbiological findings. *Acta Odontol Scand.* 2012;70:589-96.

95.- 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.

96.- Bissett SM, Stone KM, Rapley T, Preshaw PM. An exploratory qualitative interview study about collaboration between medicine and dentistry in relation to diabetes management. *BMJ Open.* 2013;3.

- 97.- Ruppert M, Berres F, Marinello CP. Aggressive generalized severe periodontitis and brittle diabetes mellitus type 1. Diagnosis, treatment and report of a case. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2003; 113: 532-50.
- 98.- Simpson TC, Needleman I, Wild SH, et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD004714.
- 99.- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
- 100.- 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.
- 101.- Li P, He L, Sha YQ, Luan QX. Periodontal status of patients with post-acute myocardial infarction. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2013;45:22-6.
- 102.- Gómez-Díaz RA, Ramírez-Soriano E, Tanus Hajj J, Bautista Cruz E, Jiménez Galicia C, Villasis-Keever MA, et al. Association between carotid intima-media thickness, buccodental status, and glycemic control in pediatric type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2012;13:552-8.
- 103.- Oliver RC, Tervonen T. Periodontitis and tooth loss: Comparing diabetics with the general population. *J Am Dent Assoc*. 1993;124:71-6.
- 104.- Sora ND, Marlow NM, Bandyopadhyay D, Leite RS, Slate EH, Fernandes JK. Metabolic syndrome and periodontitis in Gullah African Americans with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2013;40:599-606.
- 105.- Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M. Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol*. 1998;3:30-9.
- 106.- 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.

- 107.- Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann Periodontol.* 2001;6:125-37.
- 108.- Grossi SG. Treatment of periodontal disease and control of diabetes: an assessment of the evidence and need for future research. *Ann Periodontol.* 2001;6:138-45.
- 109.- Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT, et al. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2004;75:1203-8.
- 110.- Rylander H, Ramberg P, Blohme G, Lindhe J. Prevalence of periodontal disease in young diabetics. *J Clin Periodontol.* 1987;14:38-43.
- 111.- Hayden P, Buckley LA. Diabetes mellitus and periodontal disease in an Irish population. *J Periodontal Res.* 1989;24:298-302.
- 112.- Ide R, Hoshuyama T, Wilson D, Takahashi K, Higashi T. Periodontal disease and incident diabetes: A seven-year study. *J Dent Res.* 2011;90:41-6.
- 113.- Pavez V, Araya V, Rubio A, Ríos L, Meza P, Martínez B. Periodontal health status in subjects with diabetes mellitus type 1, from 18 to 30 years-old, from Santiago de Chile. *Rev Med Chil.* 2002;130:402-8.
- 114.- Mattout C, Bourgeois D, Bouchard P. Type 2 diabetes and periodontal indicators: Epidemiology in France 2002-2003. *J Periodontal Res.* 2006;41:253-358.
- 115.- Preshaw PM, de Silva N, McCracken GI, Fernando DJ, Dalton CF, Steen ND, et al. Compromised periodontal status in an urban Sri Lankan population with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol.* 2010;37:165-71.
- 116.- Linares-Vieyra C, González-Guevara MB, Rodríguez-de Mendoza LE. Periodontal diseases and treatment needs in diabetes type 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2009;47:129-34.

- 117.- Ochoa SP, Ospina CA, Colorado KJ, Montoya YP, Saldarriaga AF, Miranda Galvis M, et al. Periodontal condition and tooth loss in diabetic patients. *Biomedica*. 2012;32:52-9.
- 118.- Noma H, Sakamoto I, Mochizuki H et al. Relationship between periodontal disease and diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 615.
- 119.- Thorstensson H, Kuylensstierna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol*. 1996;23:194-202.
- 120.- Gümüş P, Buduneli N, Cetinkalp S, Hawkins SI, Renaud D, Kinane DF, et al. Salivary antioxidants in patients with type 1 or 2 diabetes and inflammatory periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol*. 2009;80:1440-6.
- 121.- Yuen HK, Wolf BJ, Bandyopadhyay D, Magruder KM, Salinas CF, London SD. Oral health knowledge and behavior among adults with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;86:239-46.
- 122.- Tao RC, Chen B, Li YL, Ma F. Logistic regression analysis for the risk factors of oral candidosis among patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2010;28:41-4.
- 123.- 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.
- 124.- Navarro Sánchez AB, Faria Almeida R, Bascones Martínez A. Relación entre diabetes mellitus y enfermedad periodontal. *Av Periodon Implantol*. 2002; 14, 1: 9-19.
- 125.- Choi YH, McKeown RE, Mayer-Davis EJ, Liese AD, Song KB, Merchant AT. Association between periodontitis and impaired fasting glucose and diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:381-6.
- 126.- Hodge PJ, Robertson D, Paterson K, Smith GL, Creanor S, Sherriff A. Periodontitis in non-smoking type 1 diabetic adults: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol*. 2011.

- 127.- Ainamo J, Lahtine A, Uitto VJ. Rapid periodontal destruction in adult humans with poorly controlled diabetes. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 22-8.
- 128.- 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.
- 129.- Ainamo J, Ainamo A. Risk assessment of recurrence of disease during supportive periodontal care. Epidemiological considerations. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 232-9.
- 130.- Mohamed S, Janakiram C. Periodontal status among tobacco users in Karnataka, India. *Indian J Public Health*. 2013;57:105-8.
- 131.- Ojima M, Hanioka T, Shimada K, Haresaku S, Yamamoto M, Tanaka K. The role of tobacco use on dental care and oral disease severity within community dental clinics in Japan. *Tob Induc Dis*. 2013;11:13.
- 132.- Singh A, Agarwal V, Tuli A, Khattak BP. Prevalence of chronic periodontitis in Meerut: A cross-sectional survey. *J Indian Soc Periodontol*. 2012;16:529-32.
- 133.- Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Compend Contin Educ Dent*. 2008;29:402-8, 410, 412-3.
- 134.- Obradović R, Kesić LJ, Gasić J, Petrović M, Zivković N. Role of smoking in periodontal disease among diabetic patients. *West Indian Med J*. 2012;61:98-101.
- 135.- Jonathan A, Ship DMD. Diabetes and oral health: an overview. *J Am Dent Assoc* 2003;134:45-105.
- 136.- Obradović R, Kesić L, Mihailović D, Jovanović G, Antić S, Brkić Z. Low-level lasers as an adjunct in periodontal therapy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14:799-803.
- 137.- Saito T, Yamaguchi N, Shimazaki Y, et al. Serum levels of resistin and adiponectin in women with periodontitis: the Hisayama study. *Journal of Dental Research*. 2008;87:319–322.

- 138.- Han DH, Lim S, Paek D, Kim HD. Periodontitis could be related factors on metabolic syndrome among Koreans: a case-control study. *J Clin Periodontol*. 2011.
- 139.- Salekzamani Y, Shirmohammadi A, Rahbar M, Shakouri SK, Nayebi F. Association between Human Body Composition and Periodontal Disease. *ISRN Dent*. 2011;863847.
- 140.- Cianciola LJ, Park BH, Bruck E, Mosovich L, Genco RJ. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes) *J Am Dent Assoc*. 1982;104:653–60.
- 141.- Lalla E, Cheng B, Lal S, Tucker S, Greenberg E, GolaInd R, Lamster IB. Periodontal changes in children and adolescents with diabetes: a case-control study. *Diabetes Care*. 2006;29:295–299.
- 142.- Watanabe K. Prepubertal periodontitis: a review of diagnostic criteria, pathogenesis, and differential diagnosis. *J Periodontal Res*. 1990;25:31–48.
- 143.- 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;15:425–429.
- 144.- Sadzeviciene R, Paipaliene P, Zekonis G, Zilinskas J. The influence of microvascular complications caused by diabetes mellitus on the inflammatory pathology of periodontal tissues. *Stomatologija*. 2005;7:121–124.
- 145.- Thorstensson H, Kuylensstierna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol*. 1996;23:194–202.
- 146.- Aldridge JP, Lester V, Watts TL, Collins A, Viberti G, Wilson RF. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 1995;22:271–275.
- 147.- 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;12:337–343.

- 148.- Williams RC, Jr, Mahan CJ. Periodontal disease and diabetes in young adults. *J Am Med Assoc.* 1960;172:776–778.
- 149.- Wolf J. Dental and periodontal conditions in diabetes mellitus. A clinical and radiographic study. *Proc Finn Dent Soc.* 1977;73:1–56.
- 150.- Watanabe K. Periodontitis in diabetics: is collaboration between physicians and dentists needed? *Dis Mon.* 2011;57:206-13.
- 151.- Al-Attas SA, Amro SO. Candidal colonization, strain diversity, and antifungal susceptibility among adult diabetic patients. *Ann Saudi Med.* 2010;30:101-8.
- 152.- Williams DW, Kuriyama T, Silva S, Malic S, Lewis MA. Candida biofilms and oral candidosis: treatment and prevention. *Periodontol 2000.* 2011;55:250-65.
- 153.- Soell M, Hassan M, Miliauskaite A, Haïkel Y, Selimovic D. The oral cavity of elderly patients in diabetes. *Diabetes Metab.* 2007;33 Suppl 1:S10-8.
- 154.- Bagán J.V., Gisbert C., Milian M.A. Patología de la mucosa oral en el paciente diabético tipo I: Estudio de 44 casos. *Med Cut I.L.A* 1988; 16: 419-21.
- 155.- Julián-González RE, Valdebrán-Canales MA, Guidos-Morales HE. Chronic mucocutaneous candidiasis: Case report. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108:e37-40.
- 156.- 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.
- 157.- Tekeli A, Dolapci I, Emral R, Cesur S. Candida carriage and Candida dubliniensis in oropharyngeal samples of type-1 diabetes mellitus patients. *Mycoses.* 2004;47:315-8.
- 158.- Bremenkamp RM, Caris AR, Jorge AO, Back-Brito GN, Mota AJ, Balducci I, et al. Prevalence and antifungal resistance profile of Candida spp. oral isolates from patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *Arch Oral Biol.* 2011;56:549-55.

- 159.- Imamura Y, Izumikawa K, Kohno S. Candidiasis. *Nippon Rinsho*. 2008;66:2341-4.
- 160.- Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. The relationship between oral health and diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc*. 2008;139 Suppl:19S-24S.
- 161.- Breustedt A. Mucous membrane of the mouth and prostheses in old people. *ZFA*. 1976;31:415-20.
- 162.- Lacoste-Ferré MH, Hermabessière S, Jézéquel F, Rolland Y. Oral ecosystem in elderly people. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2013;11:144-50.
- 163.- Dorocka-Bobkowska B, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Wierusz-Wysocka B, Hedzelek W, Szumala-Kakol A, Budtz-Jørgensen E. Candida-associated denture stomatitis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90:81-6.
- 164.- Sousa MG, Costa Ade L, Roncalli AG. Clinical study of the oral manifestations and related factors in type 2 diabetics patients. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77:145-52.
- 165.- Utreja D, Tewari A, Chawla HS. A study of influence of sugars on the modulations of dental plaque pH in children with rampant caries, moderate caries and no caries. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2010;28:278-81.
- 166.- Simone M, Costa, Carolina C, Martins, Maria de Lourdes C, Bonfim, Lívia G, Zina, Saul M, Paiva, Isabela A, Pordeus, et al. A Systematic Review of Socioeconomic Indicators and Dental Caries in Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2012; 9: 3540–3574.
- 167.- 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.
- 168.- Yeh CK, Harris SE, Mohan S, Horn D, Fajardo R, Chun YH, et al. Hyperglycemia and xerostomia are key determinants of tooth decay in type 1 diabetic mice. *Lab Invest*. 2012;92:868-82.

- 169.- Garton BJ, Ford PJ. Root caries and diabetes: risk assessing to improve oral and systemic health outcomes. *Aust Dent J.* 2012;57:114-22.
- 170.- Rai K, Hegde AM, Kamath A, Shetty S. Dental caries and salivary alterations in Type I Diabetes. *J Clin Pediatr Dent.* 2011;36:181-4.
- 171.- Edblad E, Lundin SA, Sjödin B, Aman J. Caries and salivary status in young adults with type 1 diabetes. *Swed Dent J.* 2001;25:53-60.
- 172.- Ira B. Lamster, Evanthia Lalla, Wenche S, Borgnakke and George W Taylor. The Relationship Between Oral Health and Diabetes Mellitus. *J Am Dent Assoc* 2008;139:195-245.
- 173.- Jawed M, Shahid SM, Qader SA, Azhar A. Dental caries in diabetes mellitus: role of salivary flow rate and minerals. *J Diabetes Complications.* 2010, 26.
- 174.- López del Valle LM, Ocasio-López C. Comparing the oral health status of diabetic and non-diabetic children from Puerto Rico: a case-control pilot study. *P R Health Sci J.* 2011;30:123-7.
- 175.- Montaldo L, Montaldo P, Papa A, Caramico N, Toro G. Effects of saliva substitutes on oral status in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2010;27:1280-3.
- 176.- El-Tekeya M, El Tantawi M, Fetouh H, Mowafy E, Abo Khedr N. Caries risk indicators in children with type 1 diabetes mellitus in relation to metabolic control. *Pediatr Dent.* 2012;34:510-6.
- 177.- Syrjälä AH, Niskanen MC, Ylöstalo P, Knuuttila MLE. Metabolic Control as a Modifier of the Association between Salivary Factors and Dental Caries among Diabetic Patients. *Caries Res* 2003; 37: 142-7.
- 178.- 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:E256-60.

- 179.- Sampaio N, Mello S, Alves C. Dental caries-associated risk factors and type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2011;17:152-7.
- 180.- do Amaral FM, Ramos PG, Ferreira SR. Study on the frequency of caries and associated factors in type 1 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50:515-22.
- 181.- Bharateesh JV, Mansoor A, and Ganganna K. Diabetes and Oral Health: A Case-control Study. *Int J Prev Med.* 2012; 3: 806–809.
- 182.- Kanjirath PP, Kim SE, Rohr Inglehart M. Diabetes and oral health: the importance of oral health-related behavior. *J Dent Hyg.* 2011;85:264-72.
- 183.- 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.
- 184.- Bender IB, Bender AB. Diabetes mellitus and the dental pulp. *J Endod.* 2003;29:383-9.
- 185.- 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.
- 186.- Ogunbodede EO, Fatusi OA, Akintomide A, Kolawole K, Ajayi A. Oral health status in a population of Nigerian diabetics. *J Contemp Dent Pract.* 2005;15;6:75-84.
- 187.- Girtan M, Zurac S, Stăniceanu F, Bastian A, Popp C, Nichita L, et al. Oral epithelial hyperplasia in diabetes mellitus. *Rom J Intern Med.* 2009;47:201-3.
- 188.- 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.
- 189.- Urade M. Diabetes mellitus and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Clin Calcium.* 2009;19:1332-8.

- 190.- Rocha M, Nava L, Vázquez de la Torre C, Sánchez-Marín F, Garay-Sevilla ME, Malacara JM. Clinical and Radiological Improvement of Periodontal Disease in Patients with type 2 Diabetes Mellitus Treated with Alendronate: A randomized, Placebo-controlled Trial. *J Periodontol* 2001; 72: 204-9.
- 191.- Dawes C. Unstimulated flow rates from minor salivary glands in the buccal mucosa. *Eur J Oral Sci.* 2011;119:106.
- 192.- Jones RE, Ship JA. Major salivary gland flow rates in young and old, generally healthy African Americans and whites. *J Natl Med Assoc.* 1995;87:131-5.
- 193.- 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.
- 194.- 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.
- 195.- Wolff A, Zuk-Paz L, Kaplan I. Major salivary gland output differs between users and non-users of specific medication categories. *Gerodontology.* 2008;25:210-6.
- 196.- 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.
- 197.- Eliasson L, Birkhed D, Osterberg T, Carlén A. Minor salivary gland secretion rates and immunoglobulin A in adults and the elderly. *Eur J Oral Sci.* 2006;114:494-9.
- 198.- 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.

- 199.- Moreira AR, Passos IA, Sampaio FC, Soares MS, Oliveira RJ. Flow rate, pH and calcium concentration of saliva of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42:707-11.
- 200.- Aydin S. A comparison of ghrelin, glucose, alpha-amylase and protein levels in saliva from diabetics. *J Biochem Mol Biol.* 2007;40:29-35.
- 201.- 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.
- 202.- 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.
- 203.- 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.
- 204.- Karjalainen KM, Knuuttila ML, Käär ML. Salivary factors in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Dent.* 1996;18:306-11.
- 205.- 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.
- 206.- Wang D, Iwata F, Muraguchi M, Ooga K, Ohmoto Y, Takai M, et al. Correlation between salivary secretion and salivary AQP5 levels in health and disease. *J Med Invest.* 2009;56 Suppl:350-3.
- 207.- 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.
- 208.- Flink H. Studies on the prevalence of reduced salivary flow rate in relation to general health and dental caries, and effect of iron supplementation. *Swed Dent J Suppl.* 2007;3-50.

- 209.- Sreebny LM, Yu A, Green A, Valdin A. Xerostomia in diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1992;15:900-4.
- 210.- Busato IM, Ignácio SA, Brancher JA, Grégio AM, Machado MA, Azevedo-Alanis LR. Impact of xerostomia on the quality of life of adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;108:376-82.
- 211.- Javed F, Sundin U, Altamash M, Klinge B, Engström PE. Self-perceived oral health and salivary proteins in children with type 1 diabetes. *J Oral Rehabil*. 2009;36:39-44.
- 212.- Thornton-Evans G, Eke P, Wei L, Palmer A, Moeti R, Hutchins S, et al. Periodontitis among adults aged ≥ 30 years - United States, 2009-2010. *MMWR Surveill Summ*. 2013;62 Suppl 3:129-35.
- 213.- Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*. 1964;22:121-35.
- 214.- Rahman B, Kawas SA. The relationship between dental health behavior, oral hygiene and gingival status of dental students in the United Arab Emirates. *Eur J Dent*. 2013;7:22-7.
- 215.- Navazesh M, Kumar SK; University of Southern California School of Dentistry. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc*. 2008;139 Suppl:35S-40S.
- 216.- Ghezzi EM, Lange LA, Ship JA. Determination of variation of stimulated salivary flow rates. *J Dent Res*. 2000;79:1874-8.
- 217.- Silvestre FJ, Miralles L, Llambes F, Bautista D, Solá-Izquierdo E, Hernández-Mijares A. Type 1 diabetes mellitus and periodontal disease: relationship to different clinical variables. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14:E175-9.
- 218.- Serrano C, Pardo G, Barrera LA, Gamboa L, Másmela A, Zorro S. Relationship among metabolic control, oral parameters and self-efficacy in diabetic patients. *Acta Odontol Latinoam*. 2011;24:53-60.

- 219.- Ruiz DR, Romito GA, Dib SA. Periodontal disease in gestational and type 1 diabetes mellitus pregnant women. *Oral Dis.* 2011;17:515-21.
- 220.- Guthmiller JM, Hassebroek-Johnson JR, Weenig DR, Johnson GK, Kirchner HL, Kohout FJ, Hunter SK. Periodontal disease in pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2001;72:1485-90.
- 221.- Lal S, Cheng B, Kaplan S, Softness B, Greenberg E, Goland RS, et al. Gingival bleeding in 6- to 13-year-old children with diabetes mellitus. *Pediatr Dent.* 2007;29:426-30.
- 222.- Costa CC, Resende GB, Souza JM, Tavares SS, Almeida IC, Filho LC. Study of the oral manifestations in diabetic children and their correlation variables. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48:374-8.
- 223.- Karjalainen KM, Knuuttila ML. The onset of diabetes and poor metabolic control increases gingival bleeding in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 1996;23:1060-7.
- 224.- Gujjar KR, Khadija H, Suleiman MO, Amith HV. Gingival health status of 2- to 15-year-old Benghazi children with type-I diabetes mellitus. *J Dent Child (Chic).* 11;78:96-101.
- 225.- Al-Khabbaz AK, Al-Shammari KF, Hasan A, Abdul-Rasoul M. Periodontal health of children with type 1 diabetes mellitus in Kuwait: a case-control study. *Med Princ Pract.* 2013;22:144-9.
- 226.- Luczaj-Cepowicz E, Marczuk-Kolada G, Waszkiel D. Evaluation of periodontal status in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus (type 1). *Adv Med Sci.* 2006;51 Suppl 1:134-7.
- 227.- Ervasti T, Knuuttila M, Pohjamo L, Haukipuro K. Relation between control of diabetes and gingival bleeding. *J Periodontol.* 1985;56:154-7.
- 228.- Seppälä B, Seppälä M, Ainamo J. A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1993;20:161-5.

- 229.- Sandholm L, Swanljung O, Rytömaa I, Kaprio EA, Mäenpää J. Periodontal status of Finnish adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 1989;16:617-20.
- 230.- Patiño Marín N, Loyola Rodríguez JP, Medina Solis CE, Pontigo Loyola AP, Reyes Macías JF, Ortega Rosado JC, et al. Caries, periodontal disease and tooth loss in patients with diabetes mellitus types 1 and 2. *Acta Odontol Latinoam*. 2008;21:127-33.
- 231.- Sarfati A, Bourgeois D, Katsahian S, Mora F, Bouchard P. Risk assessment for buccal gingival recession defects in an adult population. *J Periodontol*. 2010;81:1419-25.
- 232.- Pinson M, Hoffman WH, Garnick JJ, Litaker MS. Periodontal disease and type I diabetes mellitus in children and adolescents. *J Clin Periodontol*. 1995;22:118-23.
- 233.- Tavares M, Depaola P, Soparkar P, Joshipura K. The prevalence of root caries in a diabetic population. *J Dent Res*. 1991;70:979-83.
- 234.- Andronikaki-Faldami A, Asimakopoulou G, Diamantikiptoti A, Papadopoulou-Markopoulou K, Thalassinou N. Diabetes mellitus and periodontium. 1. Prevalence of periodontal disease in young insulin-dependent diabetics. *Stomatologia (Athenai)*. 1990;47:73-86.
- 235.- 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.
- 236.- 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:E12.
- 237.- Hilt A, Filipińska-Skapska R. Oral health problems in type 1 diabetic children. *Przegl Lek*. 2007;64:78-80.
- 238.- Bharateesh J, Ahmed M, Kokila G. Diabetes and Oral Health: A Case-control Study. *Int J Prev Med*. 2012;3:806-9.

- 239.- Tagelsir A, Cauwels R, van Aken S, 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.
- 240- Glickman I. Periodontal disease. *N Engl J Med*. 1971;284:1071-7.
- 241.- Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent*. 2009;7:107-27.
- 242.- Wood N, Johnson RB, Streckfus CF. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Periodontol*. 2003;30:321-7.
- 243.- Zhang JQ, Pan YP, Ma L, Tan LS, Liu JB, Wei JJ. A survey on the periodontal status in type 2 diabetic patients. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2009;44:668-71.
- 244.- 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.
- 245.- Navarro Sánchez AB, Faria Almeida R, Bascones Martínez A. Relación entre diabetes mellitus y enfermedad periodontal. *Av Periodon Implantol*. 2002; 14, 1: 9-19.
- 246.- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
- 247.- Papapanou PN. Epidemiology of periodontal diseases: an update. *J Int Acad Periodontol*, 1999, 1:110 -116.

- 248.- Devanoorkar A, Kathariya R, Guttiganur N, Gopalakrishnan D, Bagchi P. Resistin: a potential biomarker for periodontitis influenced diabetes mellitus and diabetes induced periodontitis. *Dis Markers*. 2014;2014:930206.
- 249.- Jin J, Machado ER, Yu H, Zhang X, Lu Z, Li Y, et al. Simvastatin inhibits LPS-induced alveolar bone loss during metabolic syndrome. *J Dent Res*. 2014;93:294-9.
- 250.- 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.
- 251.- Alves C, Menezes R, Brandão M. Salivary flow and dental caries in Brazilian youth with type 1 diabetes mellitus. *Indian J Dent Res*. 2012;23:758-62.
- 252.- Pacheco ECM, Reis LL, Dutra SMV, Rocha RF, Mancini MNG: Effects of the diabetes mellitus types 1 and 2 on the saliva secretion and composition in humans. *Braz J Oral Sci*. 2005, 4:854.
- 253.- Khovidhunkit SO, Suwantuntula T, Thaweboon S, Mitirattanakul S, Chomkhakhai U, Khovidhunkit W. Xerostomia, hyposalivation, and oral microbiota in type 2 diabetic patients: a preliminary study. *Med Assoc Thai*. 2009;92:1220-8.
- 254.- 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.
- 255.- Picard F, dos Santos P, Catargi B. Diabetes, obesity and heart complications. *Rev Prat*. 2013;63:759-64.
- 256.- Matheus AM, Gomes B. Early aggressive macrovascular disease and type 1 diabetes mellitus without chronic complications: a case report. *BMC Res Notes*. 2013;6:222.
- 257.- Chillarón JJ, Sales MP, Flores Le-Roux JA, Castells I, Benaiges D, Sagarra E, et al. Atherogenic dyslipidemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)*. 2013. S0025-7753:00309-6.

258.- Kirby RX, Mitchell DI, Williams NP, Cornwall DA, Cawich SO. Diabetic mastopathy: an uncommon complication of diabetes mellitus. Case Rep Surg. 2013;198502.

259.- Karjalainen KM, Knuuttila ML, von Dickhoff KJ. Association of the severity of periodontal disease with organ complications in type 1 diabetic patients. J Periodontol. 1994;65:1067-72.

8) ANEXOS

8.1. ANEXO 1

IMPRESO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS SUJETOS A INCLUIR EN EL ESTUDIO

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Prof. Dr. D. José Vicente Bagán Sebastián, Dr. Juan Carlos Ferrer García.

OBJETIVOS:

Realizar un estudio salival en pacientes diabéticos tipo 1 para determinar las posibles alteraciones salivales y orales en estos pacientes y compararlas con sujetos sin diabetes. Se realizará también una analítica sanguínea a los pacientes diabéticos para valorar el grado de control de su enfermedad

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

- Se le va a realizar un estudio completo de la boca valorando el estado de sus dientes, es decir si presentan lesiones de caries, empastes, etc, y también el estado de sus encías. También se revisará el estado clínico de su mucosa oral y de su hueso, así como si existen zonas de infección o inflamación.

- También se le tomarán unas muestras de saliva.

- Se le realizará una analítica sanguínea para estudiar y analizar la composición plasmática.

Si Ud. esta de acuerdo, libremente firme el Anexo que para este fin se ha añadido en el impreso de autorización para la toma de saliva y el estudio de la cavidad oral.

Si Ud. esta de acuerdo, libremente firme el consentimiento de participación en este estudio que para este fin se ha añadido al final de este impreso.

RIESGOS Y BENEFICIOS

No existen riesgos asociados.

Con su participación en este estudio, usted va a ayudar a conocer qué factores aparecen modificados en pacientes con diabetes.

Según su condición clínica esta información podrá o no ser aprovechada en su propia salud.

PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y no recibirá remuneración alguna.

Como paciente, el rechazo a participar no supondrá ninguna penalización ni afectará en modo alguno a la calidad de la asistencia sanitaria que reciba.

CONFIDENCIALIDAD

Toda la información obtenida será confidencial, los datos recogidos se introducirán, por el Equipo investigador, en una base de datos para realizar el análisis estadístico pero su nombre no aparecerá en ningún documento del estudio, sólo se le asignará un número. En concreto, las muestras se identificarán con un número y se agruparán por patologías afines. En ningún caso se le identificará en las publicaciones que puedan realizarse con los resultados del estudio.

Puede ejercer su derecho de acceso y rectificación de sus datos. También, si así lo desea, puede ser informado de los resultados del estudio.

El estudio se realizará asegurando el cumplimiento de normas éticas y legales vigentes (Declaración de Helsinki).

Si tiene alguna duda o no entiende este texto consulte antes de firmar el documento con la Dra. Estela Hontanilla, que es la responsable de esta

investigación, en el nº de teléfono 963864787 y le puede preguntar cualquier duda o problema que tenga relacionado con este estudio, o consulte con sus familiares y, finalmente, si está de acuerdo firme este consentimiento. Se le entregará una copia.

Fdo.: José Vicente Bagán Sebastián

Investigador Principal del Proyecto

Servicio de Estomatología del HGUV

Tel: 963864175 Ext

CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE SUJETO DE ESTUDIO

ESTUDIO SALIVAL

Yo,

He leído la hoja de información anterior.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con la Dra. Estela Hontanilla y he entendido la explicación del estudio.

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.

Doy mi consentimiento para que este material aparezca en informes y artículos de revista de publicaciones médicas.

Entiendo que:

- Mi nombre no será publicado.
- El material no será utilizado para publicidad o embalaje.
- El material no será utilizado fuera de contexto.

Firmado

Fecha.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL.

ESTUDIO SALIVAL

Yo,

en calidad de:

de:

.....

He leído la hoja de información anterior.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con la Dra. Estela Hontanilla, y he entendido la explicación del estudio.

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarme del estudio:

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

Comprendo que este material aparezca en informes y artículos de revista de publicaciones médicas.

Entiendo que:

- Mi nombre no será publicado.
- El material no será utilizado para publicidad o embalaje.
- El material no será utilizado fuera de contexto.

En mi presencia se ha dado a

.....

toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que.....
participe en el estudio.

Firmado Fecha.....

8.2. ANEXO 2

ESTUDIO SALIVAL EN PACIENTES DIABÉTICOS

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA

1.- Datos:

Nombre: _____

NºHistoria: _____

Teléfono: _____

Edad: _____ Fecha: _____ Sexo 1) varón 2) mujer: _____

2.- Hábitos:

A.- Tabaco:

Fumador 1) No, 2) Si: Tipo de tabaco: Cantidad diaria:

Exfumador (Años que estuvo fumando):

Exfumador (Años que hace dejó de fumar):

B.- Alcohol:

Bebedor 1) No, 2) Si.: Tipo de alcohol: Cantidad diaria:

Exbebedor (Años que estuvo bebiendo):

Exbebedor (Años que hace dejó de beber):

C.- Higiene:

1. Excelente 2. Buena 3. Mala Cepillado/día: _____

Pasta dentífrica utilizada: _____ Enjuague utilizado: _____

Seda dental y/o cepillos interproximales: _____

3.- Antecedentes médicos de riesgo:

-Cardiopatías (HTA, angina, infarto, ictus)

-Enfermedades digestivas

-Enfermedades renales

- Enfermedades hepáticas
- Enfermedades infecciosas
- Inmunodeficiencias y/o inmunosupresión
- Alergias
- Otros:
- Valoración del estado de la diabetes:
 - Hgb glicosilada:
 - Glucemia basal:
 - Tratamiento que está recibiendo:

Complicaciones secundarias a la diabetes:				
Retinopatías	Nefropatías	Patología Nerviosa	Patología arterial	Otras

4.- Medicaciones:

Nombre	Dosis	Duración

5.- Exploración de la cavidad oral (no TEMPORALES)

*Lesiones intraorales o radiográficas:

Tipo (diagnóstico):

Localización y tamaño:

Tiempo de evolución

* Prótesis fija/removible: _____ *Otros hallazgos: _____

6.- Índice CAO

A.- Índice CAO: C: ____ A: ____ O: ____

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

(Corona se considera obturado y si hubiese C y O en mismo diente se apunta como CARIADO)

B.- Índice Sangrado:





























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

Resultado %: _____

C.- Índice Placa:

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

D.- Periodontograma:

MAXILAR	PALAT.														
	VESTIB.														
MANDÍBULA	VESTIB.														
	LINGUAL														

Examinadores:

7 .-Estudio salival CUANTITATIVO:

- S. T. R.
- S. T. E.
- S. T. P.

9) LIMITACIONES DE LA TESIS

1. La existencia de un grupo control que pueda tener sesgos, dado que procede de un medio sanitario donde habitualmente se consulta por problemas orales.
2. El hecho de que sea un estudio transversal impide ver la evolución de estos pacientes en el tiempo y, por tanto, obtener unas conclusiones de mayor fortaleza.
3. La evaluación del control metabólico de la diabetes mediante HbA1c, aún siendo el parámetro más frecuentemente empleado, tiene limitaciones, puesto que evalúa la glucemia media de los 3 meses previos. No obstante, puede no ser un reflejo fiel del control metabólico de sujetos que llevan varios años padeciendo diabetes.

