

# Diabetes mellitus: Su implicación en la patología oral y periodontal

## *Diabetes: oral and periodontal implications*

Sanz-Sánchez I\*, Bascones-Martínez A\*\*

### RESUMEN

*Introducción:* La diabetes es una enfermedad metabólica de alta prevalencia y con gran morbilidad, por lo que las medidas preventivas de las complicaciones derivadas y el control de la enfermedad son esenciales. Los objetivos son: a) diferenciar las rutas patogénicas que intervienen en la diabetes mellitus tipo 1 y 2; b) conocer cuáles son las complicaciones de la diabetes a nivel general y a nivel oral; c) hacer un repaso de la asociación entre la diabetes y la enfermedad periodontal.

*Material, métodos y resultados:* Para la realización de este trabajo se han analizado 36 artículos científicos y un libro de texto. Para la búsqueda se han empleado la base de datos MEDLINE y Cochrane.

*Discusión:* Existen dos rutas patogénicas que diferencian claramente la diabetes tipo 1 de la 2. Además, nos vamos a encontrar con un gran número de posibles complicaciones a largo plazo. Especial mención requiere la asociación existente entre la periodontitis y la diabetes.

**Palabras clave:** Diabetes, metabolic syndrom, insulin, autoimmunity, periodontitis, caries, oral disease.

### SUMMARY

*Introduction:* Diabetes is a high prevalent metabolic disease with a high morbidity. That is why preventive measurements of the linked complications and the control of the disease are essential. The objectives are: a) differentiate the pathogenic ways that take place in diabetes mellitus type 1 and 2; b) to know which are the general and oral complications of diabetes; c) make a summary of the association between diabetes and periodontal disease.

*Materials, methods and results:* For the preparation of this work, we employed 36 scientific articles and one text book. The MEDLINE and Cochrane databases have been used to make the search.

*Discussion:* We can find two clearly different pathways that differentiate diabetes type 1 from type 2 have been analysed. We can also find lots of long term complications. The association between diabetes and periodontal disease requires a special mention.

**Key words:** Diabetes, metabolic syndrom, insulin, autoimmunity, periodontitis, caries, oral disease.

**Fecha de recepción:** 17 de septiembre de 2008.

**Aceptado para publicación:** 22 de septiembre de 2008.

\* Estudiante de máster en Ciencias Odontológicas y de Periodoncia e implantes. Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid.

\*\* Catedrático en Medicina Oral y Periodoncia. Director del máster de Periodoncia e Implantes de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

Sanz-Sánchez I, Bascones Martínez A. Diabetes mellitus: Su implicación en la patología oral y periodontal. *Av. Odontoestomatol* 2009; 25 (5): 249-263.

## INTRODUCCIÓN

### DIABETES MELLITUS (DM)

#### 1. Concepto

Se denomina *diabetes* a cualquier exceso en la excreción de orina. Dentro de ella, se encuentran la *diabetes insípida*, caracterizada por un defecto en la hormona antidiurética; la *diabetes frágil*, difícil de controlar, y en la que existe oscilaciones inexplicables entre hipoglucemia y acidosis; y la *diabetes mellitus*. Esta última no es una entidad patológica aislada, sino un grupo de trastornos metabólicos cuya característica común es la hiperglucemia. La hiperglucemia en la diabetes es la consecuencia de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o, más frecuentemente, de ambos. La hiperglucemia crónica y la disregulación metabólica concomitante pueden asociarse con lesiones secundarias en múltiples órganos, especialmente los riñones, ojos, nervios y vasos sanguíneos.

Actualmente, la diabetes es considerada como un síndrome metabólico crónico de base genética, ocasionado por una deficiencia parcial o total de insulina que cursa con una disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono, hiperglucemia, glucosuria, polidipsia, polifagia, poliuria y alteración del metabolismo intermedio de lípidos y proteínas, entre otros. Debido a que la gravedad de la misma puede ir cambiando con el tiempo, se considera que la hiperglucemia es un marcador de severidad del estado metabólico subyacente más que la naturaleza del proceso en si misma (1).

#### 2. Clasificación

Aunque todas las formas de diabetes producen hiperglucemia como manifestación común, los procesos patogénicos implicados en la hiperglucemia varían ampliamente. Los esquemas de clasificación previos de la diabetes mellitus se basaban en la edad al inicio de la enfermedad o en el modo de tratamiento; en contraposición, la clasificación actual refleja el gran conocimiento de la patogénesis de cada variante. La inmensa mayoría de los casos de diabetes se encuadran en una de dos clases generales:

a) La diabetes tipo 1 se caracteriza por una deficiencia total de insulina causada por la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas. Representa aproximadamente el 10% de todos los casos de diabetes. Ha recibido diversos nombres, tales como diabetes insulino-dependiente o diabetes de inicio (1, 2).

Se distinguen dos subgrupos:

1. *DM inmune*. En estos sujetos existe una deficiencia absoluta en la secreción de insulina debido a un proceso autoinmune mediado celularmente que conlleva la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas (ADA, 2006). Este proceso posee una gran predisposición genética (ligamiento a los genes DQA y DQB e influenciada por los genes DRB) y está relacionada con factores ambientales aún poco conocidos. Los pacientes no suelen ser obesos, aunque la obesidad no es incompatible con el diagnóstico de este tipo de DM. El pico de incidencia se produce en la pubertad, en torno a los 10-12 años en las niñas y dos años después en los niños.
2. *DM idiopática*. Sólo una pequeña proporción de los pacientes con DM tipo 1 se encuentran dentro de esta categoría, siendo la mayoría africanos o de origen asiático. Presentan episodios de cetoacidosis con grados variables de déficit de insulina entre ellos.

Esta forma de DM suele ser hereditaria, carece de evidencia de autoinmunidad inmunológica y no está asociada a HLA.

b) La diabetes tipo 2 se debe a una combinación de resistencia periférica a la acción de la insulina y una respuesta secretora inadecuada de las células  $\beta$  pancreáticas. Constituye aproximadamente el 80-90% de los casos de diabetes.

Como podemos observar en la tabla 1, existe una variedad de causas monogénicas y secundarias responsables de los restantes casos. Aunque los dos tipos principales de diabetes obedecen a mecanismos patogénicos completamente diferentes, las complicaciones a largo plazo en riñones, ojos, nervios y vasos sanguíneos son similares, y constituyen las causas principales de morbilidad y muerte.

**TABLA 1.- CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS**

1. **Diabetes tipo 1** (destrucción de células  $\beta$  pancreáticas; conlleva a deficiencia absoluta de insulina). Puede ser inmunomediada o idiopática).
2. **Diabetes tipo 2** (resistencia a la insulina con deficiencia relativa de la misma).
3. **Defectos genéticos de función de la célula  $\beta$**  (diabetes juvenil con inicio en la madurez, causada por mutaciones en:
  - Factor nuclear  $4\alpha$  del hepatocito.
  - Glucocinasa.
  - Factor nuclear  $1\alpha$  del hepatocito.
  - Factor promotor de insulina (IPF-1).
  - Factor nuclear  $1\beta$  del hepatocito.
  - Factor 1 de diferenciación neurogénica.
  - Mutaciones del DNA mitocondrial.
4. **Defectos genéticos en el procesamiento o en la acción de la insulina**  
Defectos en la conversión de la proinsulina.
  - Mutaciones del gen de la insulina.
  - Mutaciones del receptor de la insulina.
5. **Defectos pancreáticos exocrinos**
  - Pancreatitis crónica.
  - Pancreatectomía.
  - Neoplasias.
  - Fibrosis quística.
  - Hemocromatosis.
  - Pancreatopatía fibrocalculosa.
6. **Endocrinopatías**
  - Acromegalia.
  - Síndrome de Cushing.
  - Hipertiroidismo.
  - Feocromocitoma.
  - Glucagonoma.
7. **Infecciones:** Citomegalovirus y virus Coxsackie B.
8. **Fármacos** Glucocorticoides, hormona tiroidea, interferón  $\alpha$ , inhibidores de proteasas, agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, tiazidas, ácido nicotínico y fenitoínas.
9. **Síndromes genéticos asociados a diabetes:** Síndrome de Down, de Klinefelter y de Turner.
10. **Diabetes mellitus gestacional.**

Además, la Asociación Americana de diabetes reconoce también un grupo intermedio de sujetos, que aunque sin cumplir los criterios de diabetes, poseen unos niveles de glucosa demasiado elevados para ser considerados normales. Se conoce con el nombre de “prediabetes”, por el alto riesgo de desarrollo de la enfermedad en los mismos. No son entidades clínicas por sí mismas, sino factores de riesgo para una diabetes futura así como para enfermedades cardiovasculares.

En función del criterio diagnóstico empleado se conocen dos procesos:

- *Impaired fasting glucosa* (IFG): Cuando los valores de glucosa plasmática en ayunas se encuentran entre 100 y 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l). Los valores normales deben ser inferiores a 100 mg/dl.
- *Impaired glucosa tolerance* (IGT): Cuando tras realizar el test de sobrecarga oral a la glucosa, los valores de la misma 2 horas después varían entre 140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/dl). Valores normales: <140 mg/dl.

### 3. Prevalencia

La prevalencia de la diabetes en la población general es difícil de establecer. Los valores suelen variar entre el 1 y el 6%, aunque el valor superior parece ser una sobreestimación de la incidencia de la DM tipo 2 debido a los test diagnósticos empleados (test de tolerancia oral a la glucosa). Valores entre el 1 y el 2% serían más razonables, con la DM tipo 1 aportando el 25% de los casos en pacientes de 20 años (3). En EE.UU. se calcula que la diabetes afecta a 16 millones de personas, la mitad de los cuales no están diagnosticados. Cada año unos 800.000 individuos desarrollan diabetes en este país, y 54.000 fallecen de causas relacionadas con la diabetes. Por otro lado, se ha observado que el riesgo de padecer este desorden metabólico es mayor en la población afroamericana, hispana y en comunidades nativas americanas, en comparación con los blancos no hispanos. A nivel mundial, más de 140 millones de personas padecen diabetes, lo que la convierte en una de las causas más frecuentes de enfermedades no declarables (4).

#### 4. Diagnóstico

Las concentraciones de glucosa en sangre se mantienen normalmente en un rango muy estrecho, usualmente entre 70 y 120 mg/dl. El diagnóstico de diabetes se establece al demostrar una elevación de la glucosa plasmática según cualquiera de los criterios siguientes (5):

- Poseer signos y síntomas de diabetes junto a una concentración ocasional de glucosa plasmática  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l); definiendo casual, como un momento cualquiera del día, independiente del tiempo transcurrido desde la última comida.
- Tener niveles de glucosa plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/l). Se considera ayunas cuando han pasado al menos 8 horas sin aporte calórico.
- Encontrar 2 horas después de haber realizado un test de tolerancia oral a la glucosa una carga de glucosa  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l). El test debe ser llevado a cabo siguiendo las normas de la OMS, empleando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 gramos de glucosa deshidratada disuelta en agua.

En caso de no existir una hiperglucemia inequívoca, los criterios deben ser confirmados tras repetición en un día posterior.

#### 5. Tratamiento

El tratamiento de la diabetes se basa en el control de la enfermedad y de las complicaciones derivadas de ella. En un primer lugar van a ser primordiales todos aquellos aspectos comportacionales del individuo. Los objetivos de nuestro tratamiento son:

- Conseguir niveles adecuado de glucosa en sangre.
- Conseguir niveles óptimos de lípidos.
- Dieta adecuada en calorías para conseguir un peso razonable, un crecimiento y desarrollo normales y un embarazo y lactancia adecuados.
- Evitar sedentarismo y tabaco.
- Mejorar la salud mediante una nutrición óptima (6, 7).

En el caso de la diabetes tipo 1 el tratamiento más común es la insulino terapia. El objetivo principal es aportar la hormona y conseguir una disminución de la hemoglobina glicosidada, la cual nos muestra el control metabólico del paciente en periodos de tiempo de hasta 3 meses. Según el tipo de diabetes, el momento de aparición y la severidad de la enfermedad, se emplean pautas diferentes en la administración subcutánea de insulina. En el inicio del tratamiento con insulina es preferible la pauta de 2 dosis al día (salvo en edades avanzadas). La dosis inicial sería de 0,50 U/kg/día, aumentando con prudencia a 2-4 U/día durante al menos 2 días. En la pauta inicial el reparto puede ser de 2/3 de la dosis antes del desayuno y 1/3 antes de la cena. Es importante saber que en pacientes de edad avanzada sólo se deberá administrar una dosis. En la tabla 2 podemos observar las diferentes pautas según las características de la enfermedad (8).

Cuando tratamos a pacientes con diabetes tipo 2, la principal opción terapéutica son los hipoglucemiantes orales. Existen diferentes fármacos con distinta función, cuyo objetivo final será disminuir los niveles plasmáticos de glucosa. Según la función que busquemos, podemos emplear los siguientes medicamentos:

- Sensibilizar cuerpo a insulina: Tiazolidinedionas o bisguanidas.
- Controlar la producción de glucosa hepática: Tiazolidinedionas o bisguanidas.
- Estimular al páncreas a producir más insulina: Meglitinidas o sulfonilureas.
- Retrasar la absorción de carbohidratos: inhibidores  $\alpha$ -glicosidasa.
- Aumentar la captación periférica de glucosa: insulina.

Además, en estos pacientes será necesario una monitorización de los siguientes parámetros: la pre-

**TABLA 2.- PAUTAS DE INSULINA SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD**

Diabetes I	0,5-0,75 U/kg/día
Pubertad	0,8-1,20 U/kg/día
Periodo remisión	< 0,5 U/kg/día

sión arterial y los pies en cada visita, y un examen de la microalbúmina, de los niveles de lípidos y de los ojos una vez al año.

Una vez que hemos visto como son las características generales de la enfermedad, los objetivos de esta revisión son los siguientes:

- a) Diferenciar las rutas patogénicas que intervienen en la diabetes mellitus tipo 1 y 2.
- b) Conocer cuales son las complicaciones de la diabetes a nivel general y a nivel oral.
- c) Hacer un repaso de la asociación entre la diabetes y la enfermedad periodontal.

## MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

Para la realización de esta revisión hemos analizado 36 artículos publicados en revistas científicas de odontología, medicina general y ciencias y un libro de texto.

Para la búsqueda hemos empleado las bases de datos MEDLINE en [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com) y Cochrane. Se han escogido como criterios de selección aquellos artículos que aportasen información sobre las características generales de la diabetes y sobre su relación con la odontología.

Las palabras clave que se han empleado son: diabetes, metabolic syndrom, insulin, autoimmunity, periodontitis, caries, oral disease.

## DISCUSIÓN

### 1. PATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS

#### a) Diabetes tipo 1

Esta forma de diabetes se debe a una carencia grave de insulina causada por la destrucción de células  $\beta$ -pancreáticas mediada inmunológicamente. Se desarrolla más frecuentemente en la infancia, comienza a manifestarse en la pubertad y progresa con la edad. Existe una variante idiopática en la que no nos centraremos. La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune en la que la destrucción de los islotes

está causada principalmente por linfocitos T que reaccionan contra antígenos de las células  $\beta$ . Primero describiremos los mecanismos de destrucción de las células  $\beta$  y después expondremos las hipótesis actuales sobre los factores que desencadenan el ataque autoinmune contra dichas células (5).

Aunque el inicio clínico de la diabetes tipo 1 es brusco, esta enfermedad, de hecho, es el resultado de un ataque autoinmune crónico sobre las células  $\beta$  que generalmente comienza muchos años antes de que la enfermedad se manifieste. Las manifestaciones clásicas de la enfermedad (hiperglucemia y cetosis) aparecen en etapas avanzadas de su evolución, cuando la destrucción afecta a más del 90% de las células  $\beta$ . Varios mecanismos contribuyen a la destrucción de estas células (9):

1. Los linfocitos T reaccionan contra los antígenos de las células  $\beta$ , provocando daño celular. Estas células T incluyen CD4+ y CD8+. Diversos estudios han implicado a una enzima de las células  $\beta$ , la descarboxilasa del ácido glutámico y a la propia insulina como autoantígenos, aunque las pruebas que apoyan su importancia son, en gran medida, circunstanciales o están basadas en modelos de ratón. Tampoco existe actualmente una respuesta a la cuestión clave de por qué falla la tolerancia a estos antígenos (10).
2. Producción local de citoquinas que dañan las células  $\beta$ . Entre las citoquinas implicadas en la lesión celular están el IFN- $\gamma$ , producido por las células T, y TNF- $\alpha$  e IL-1, producido por los macrófagos activados durante la reacción inmunitaria. Se ha demostrado que todas estas citoquinas inducen la apoptosis de células  $\beta$  en cultivos.
3. En la sangre del 70 al 80% de los pacientes también se detectan autoanticuerpos contra los islotes celulares y contra la insulina. Estos autoanticuerpos pueden participar en el desarrollo de la enfermedad o pueden ser el resultado de la lesión celular mediada por células T y la liberación de antígenos normalmente secuestrados (11).

Es probable que muchos de estos mecanismos inmunes actúen juntos para producir la progresiva destrucción de las células  $\beta$ , conduciendo al desarrollo de diabetes clínica. Los factores que predisponen a la autoinmunidad son los siguientes:

1. *Susceptibilidad genética:* La diabetes tipo 1 tiene un complejo patrón de asociación genética, y se han localizado supuestos genes de susceptibilidad al menos en 20 localizaciones (12). Muchas de estas asociaciones se dan en regiones cromosómicas, y los genes específicos afectados no se conocen aún. De las múltiples regiones asociadas con la enfermedad, con diferencia la más importante es el locus MHC clase II (HLA); de acuerdo con algunas estimaciones, el MHC contribuye aproximadamente en un 50% de la susceptibilidad genética, y el conjunto de los genes restantes la otra mitad (13). Dentro de los genes diferentes al MHC cabe destacar el gen de la insulina, cuyas repeticiones en tándem en la región promotora se asocian con la susceptibilidad a la enfermedad (14). Es posible que el polimorfismo asociado a la enfermedad haga que la proteína sea menos funcional o estable y, por lo tanto, comprometa la reserva funcional. Recientemente, otro gen se ha asociado con la enfermedad, codificando el receptor inhibitor de las células T CTLA-4. Los pacientes diabéticos muestran un aumento de frecuencia de un transcrito alternativo que puede alterar la capacidad normal de este receptor para mantener a los linfocitos T autorreactivos bajo control.
2. *Factores ambientales:* Hay evidencia de que los factores ambientales, especialmente las infecciones, están involucrados en el desencadenamiento de la autoinmunidad en la diabetes tipo 1 y en otras enfermedades autoinmunes. Los estudios epidemiológicos sugieren un papel de los virus, como son el coxsakievirus del grupo B, las paperas, el sarampión, el citomegalovirus, la rubéola o la mononucleosis infecciosa. Se han descrito dos posibilidades para mostrar la asociación entre las infecciones y la diabetes (15). La primera vía patogénica se basa en que las infecciones inducen lesión tisular e inflamación, provocando la liberación de antígenos de las células  $\beta$  y el reclutamiento y activación de linfocitos y otros leucocitos inflamatorios en los tejidos. La segunda posibilidad es que los virus produzcan proteínas que se asemejen a los autoantígenos y la respuesta inmune frente a estas proteínas ocasiona reacciones cruzadas frente a los tejidos propios (16).

## b) Diabetes tipo 2

A pesar de lo mucho que se ha aprendido en los últimos años, la patogenia de la diabetes tipo 2 sigue siendo enigmática. Los factores ambientales, tales como el estilo de vida sedentario y los hábitos dietéticos, desempeñan claramente un papel importante. Sin embargo, los factores genéticos son incluso más importantes que en la diabetes tipo 1. A diferencia de la diabetes tipo 1, la enfermedad no se relaciona con los genes implicados en la tolerancia y regulación inmunitaria, y no hay evidencia que sugiera una base autoinmune en la diabetes tipo 2.

Los dos defectos metabólicos que caracterizan la diabetes tipo 2 son: un descenso de la capacidad de los tejidos periféricos para responder a la insulina (resistencia a la insulina) y disfunción de las células  $\beta$  que se manifiesta por una secreción inadecuada de insulina en el contexto de resistencia a la insulina e hiperglucemia. En la mayoría de los casos, la resistencia a la insulina es el primer evento, seguida por grados crecientes de disfunción de las células  $\beta$ .

a) *Resistencia a la insulina:* Consiste en la resistencia a los efectos de la insulina sobre la captación, metabolismo o almacenamiento de la glucosa (17). Es un hecho característico de la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2, y casi un hallazgo universal en los diabéticos obesos. El papel de la resistencia a la insulina en la patogenia de la diabetes tipo 2 puede demostrarse por los siguientes hallazgos: 1) la resistencia a la insulina se detecta a menudo de 10 a 20 años del inicio de la enfermedad en pacientes predispuestos y, 2) en estudios prospectivos, la resistencia a la insulina es el mejor predictor de la subsiguiente progresión a diabetes (18). Esta resistencia conduce a un descenso en la captación de glucosa en el músculo y en el tejido adiposo, y a una incapacidad de la hormona para suprimir la neoglucogénesis hepática. Algunos de los mecanismos probables que intervienen en este aumento de la resistencia a la insulina son los siguientes:

1. *Defectos genéticos del receptor de insulina y de las vías de señalización de la insulina.* De los análisis realizados, parece extraerse que mientras que el riesgo poblacional asociado

con una variante genética determinada (polimorfismo) puede ser significativo, el incremento del riesgo de desarrollar diabetes para un individuo concreto portador de dicha variante es bajo en el menor de los casos. Basta con decir que mientras nadie cuestiona un componente genético en la resistencia a la insulina, la "impureza" de los resultados ha dificultado la identificación de los genes implicados (19). La base genética de la resistencia a la insulina, y por extensión a la diabetes tipo 2, sigue siendo, por tanto, un enigma.

2. *Obesidad y resistencia a la insulina.* Se ha comprobado que en los excesos de grasa existe una alteración de la señalización de la insulina, incluso en casos de obesidad simple no acompañada de hiperglucemia. El riesgo para desarrollar diabetes aumenta a medida que el índice de masa corporal lo hace. No es sólo la cantidad absoluta de grasa corporal sino también su distribución la que tiene efecto sobre la sensibilidad a la insulina (20). En este aumento de la resistencia a la insulina se han implicado distintos mecanismos, como son el exceso de ácidos grasos libres y su papel lipotóxico, diversas proteínas liberadas a la circulación sistémica por el tejido adiposo (adipocinas) o el papel del receptor gamma activado por el proliferador peroxisómico y tiazolidinedionas (21).
- b) *Disfunción de las células  $\beta$ :* Esta disfunción refleja la incapacidad de las células para adaptarse a las demandas a largo plazo de la resistencia a la insulina periférica y al incremento de la secreción de insulina. En los estados de insulinoresistencia, la secreción de insulina es inicialmente mayor para todos los niveles de glucosa que en los controles. Este estado de hiperinsulinismo es una compensación a la resistencia periférica, y a menudo puede mantener la glucosa plasmática en niveles normales durante años. Finalmente, sin embargo, la compensación de las células  $\beta$  comienza a ser inadecuada, y se produce la progresión a diabetes. La base subyacente a este fallo de adaptación de las células  $\beta$  se desconoce, aunque se especula que diversos mecanismos, incluyendo los efectos adversos de las altas concentraciones circulantes de ácidos grasos li-

bres o la hiperglucemia crónica, pueden desempeñar un papel. Nos vamos a encontrar con una disfunción cualitativa, en la que se produce una pérdida del patrón oscilante y pulsátil normal de la secreción de insulina y la atenuación de la fase inicial rápida de secreción de insulina desencadenada por una elevación de la glucosa plasmática, y por otro lado, una disfunción cuantitativa de las células  $\beta$ , que se refleja en un descenso en la masa celular, degeneración de los islotes y depósito de amiloide en los mismos.

## 2. COMPLICACIONES DE LA DIABETES

La diabetes mellitus es una enfermedad con gran morbilidad en el mundo actual.

Dentro de las complicaciones que nos podemos encontrar, cabe diferenciar las complicaciones agudas de las crónicas. Mientras las primeras requieren un tratamiento inmediato, las segundas se tratan de prevenir mediante un control estricto de la enfermedad. A continuación vamos a exponer las principales complicaciones con las que nos podemos encontrar (22):

- a) *Complicaciones agudas:* En los pacientes diabéticos los niveles de glucosa suben y bajan bruscamente, existiendo un mayor riesgo de sufrir episodios de hipoglucemia e hiperglucemia. El mayor riesgo de todos es que estos episodios desencadenen un coma. En la tabla 3 podemos observar las diferencias de signos y síntomas entre ambas entidades, así como las medidas de urgencia que debemos llevar a cabo. Cabe destacar que el coma hipoglucémico conlleva al paciente a un riesgo vital mucho mayor con lo que, ante la duda, tratar la emergencia como un coma hipoglucémico.
- b) *Complicaciones crónicas:* La diabetes se asocia a complicaciones microvasculares y macrovasculares a largo plazo que pueden afectar cualquier parte del cuerpo. La hiperglucemia produce una alteración en el metabolismo lipídico así como en la glicosilación no enzimática de proteínas, entre las que se encuentra el colágeno. La acumulación de las proteínas glicosiladas, conocidas como AGES (*advanced glycation end-*

**TABLA 3.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y MANEJO CLÍNICO DEL COMA HIPOGLUCÉMICO E HIPERGLUCÉMICO**

Coma hipoglucémico	Coma hiperglucémico
<p>Se produce por un exceso de insulina, ejercicio, alcohol o por comer poco.</p> <p><b>Signos:</b> Sudor caliente, taquicardia, pupilas dilatadas y reactivas, ansiedad, temor, agresividad, hormigueo en la boca, dolor de cabeza, disartria confusión, desorientación, inconsciencia, signos neurológicos focales.</p>	<p>Se produce por defecto de insulina, infecciones o infarto de miocardio.</p> <p><b>Signos:</b> Vómitos, hiperventilación, cetonuria, aliento a acetona, hipotensión, taquicardia, boca y piel secas, dolor abdominal.</p>
<p><b>SI ES POSIBLE, MEDIR LOS NIVELES DE GLUCOSA EN SANGRE</b></p>	
<p><b>Manejo clínico</b></p>	
<p>Si el paciente está <b>consciente</b> administrar 25 g de glucosa vía oral.</p> <p>Si el paciente está <b>inconsciente</b>, administrar glucagón 1 mg por vía intramuscular o 20 mg de dextrosa por vía intravenosa.</p>	<p>Rehidratación del paciente e insulina. Si es necesario, vía con suero.</p>
<p><b>LLAMAR A LA AMBULANCIA</b></p>	

products), aumentada en pacientes diabéticos da lugar a una alteración en la función de las membranas celulares y a cambios en las interacciones intercelulares y entre células y matriz. Como consecuencia se produce un incremento en el grosor de la pared de los vasos y una formación de ateromas y microtrombos en los grandes vasos por un lado, y alteraciones en la función de las células endoteliales y en la permeabilidad vascular a nivel de la microvasculatura.

Las complicaciones más frecuentes a nivel de los distintos sistemas del organismo son:

1. *Complicaciones cardiovasculares:* La arteriosclerosis constituye el principal riesgo como consecuencia de las complicaciones a nivel macrovascular.
2. *Complicaciones respiratorias:* Paro respiratorio.
3. *Complicaciones renales:* Nefropatía diabética. Tras un periodo de 15 años, aproximadamente un tercio de los pacientes con diabetes tipo 1 desarrollan enfermedad renal terminal, debido al

daño de la microvasculatura renal, incapaz de filtrar adecuadamente la sangre.

4. *Complicaciones oculares:* Retinopatía diabética, cataratas y glaucoma.
5. *Complicaciones neurológicas:* Polineuropatía periférica, mononeuropatías, neuropatías autonómicas (hipotensión postural). Consisten en desórdenes nervioso caracterizados por dolor, debilidad y pérdida o reducción de la sensación en los pies, y en algunos casos las manos. Puede incrementar la aparición de heridas de las que el paciente no es consciente y que por ello pueden evolucionar a úlceras que se infecten.
6. *Complicaciones en la cicatrización:* Los pacientes diabéticos tienen una cicatrización defectuosa. Existen varias teorías que tratan de explicar este suceso, entre ellas, la peor vascularización existente, la disminución en la actividad plaquetaria o las alteraciones en la síntesis de colágeno.
7. *Complicaciones orales:* La disminución de la quimiotaxis de polimorfonucleares neutrófilos, que reduce a su vez la resistencia inmunológica de los tejidos, y la disminución de la síntesis y



metabolismo del colágeno, hacen que los pacientes diabéticos tengan un mayor riesgo de padecer infecciones u otras patologías a nivel oral. Todo esto se va a producir, especialmente, si el paciente tiene un mal control de su enfermedad. Entre las patologías que se pueden ver relacionadas, destacan las siguientes (23):

- a) *Caries*: La incidencia debería ser menor por la baja ingesta de azúcares, sin embargo, se ha visto que aumenta la incidencia y la agresividad en pacientes mal controlados (Outi Swanlijung. *J. Dental Research* 1992).
- b) *Úlceras orales*: Los pacientes diabéticos desarrollan úlceras en la boca con mayor facilidad que los no diabéticos y la incidencia es mucho mayor.
- c) *Candidiasis oral*: Los pacientes diabéticos mal controlados pueden desarrollar esta patología. Aumenta la incidencia y se asocia a cambios atróficos en la lengua. Requiere un tratamiento con antifúngicos. En casos más graves puede ocurrir una mucormicosis, que cursa con cefalea intensa, exoftalmos, oftalmoplejía y suele ocurrir en pacientes con muy deficiente control metabólico. Esta última se caracteriza porque tiene gran mortalidad.
- d) *Glositis*: Pueden aparecer alteraciones de las papilas filiformes acompañadas de una sensación de boca ardiente, muchas veces en ausencia de cambios físicos perceptibles.
- e) *Xerostomía*: Se produce una alteración tanto cualitativa como cuantitativa de la saliva, una neuropatía autonómica y/o alteraciones en la flora bacteriana. Es más frecuente en pacientes con diabetes tipo II y en ocasiones puede acompañarse de inflamación de las glándulas salivares (sialosis)
- f) *Liquen plano, leucoplasia y reacciones liquenoides*: Se ha visto que aumenta la incidencia por inmunosupresión y/o los fármacos que empleamos para el tratamiento de la diabetes. También puede desarrollarse un síndrome de Grinspan, que cursa con diabetes, liquen plano e hipertensión.
- g) *Alteraciones en el desarrollo dental*: Pueden darse una aceleración o enlentecimiento, dependiendo de la edad de inicio de la diabetes mellitus. También se ha descrito una mayor incidencia de paladar hendido en neonatos

de madres diabéticas con mal control metabólico.

- h) *Enfermedad periodontal*: Lo veremos en el siguiente apartado de la discusión.

A la hora de manejar un plan de tratamiento en un paciente diabético, existen una serie de medidas que hemos de adoptar en la clínica dental, como son: asegurarse que el paciente tiene una buena educación diabetológica, tras tener controlada la glucemia se pueden planificar cirugías, RAR e instrucciones en higiene oral, las citas deben darse a primera hora de la mañana para reducir riesgo de hipoglucemia, sería conveniente tener un fotocolorímetro que permita determinar la glucemia capilar al instante (hipo/hiperglucemia), es esencial recoger en la historia clínica cualquier complicación sistémica, en especial las nefropatías para el manejo de la antibioterapia, tratar de controlar la hemoglobina glicosidada, pues un valor de HbA<sub>1c</sub> <7% indica un buen control en los últimos 3 meses, 7-9% control regular y >9% mal control metabólico y, por último, planificar visitas en periodos no mayores de 3 meses (24).

### 3. DIABETES Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

La evidencia científica actual refleja que existe una relación bidireccional entre la diabetes y la periodontitis; de tal modo, que se considera que la diabetes está asociada a un incremento en la incidencia y progresión de la periodontitis, y que a su vez, la infección periodontal está asociada con un escaso control glucémico en diabéticos (3, 25-27).

Para poder demostrar esta asociación, se emplean los criterios de Bradford Hill, que pretenden analizar cada secuencia de la asociación y los distintos aspectos de la misma. Al analizar la bibliografía, hemos encontrado la siguiente información sobre cada uno de los criterios de Bradford Hill acerca de la asociación entre diabetes mellitus y enfermedad periodontal:

- a) *Asociación. Fuerza de asociación y relación temporal*:
  - *Periodontitis como factor de riesgo para la diabetes*: los estudios que examinan los efectos de la enfermedad periodontal en la diabe-

tes se limitan a aquellos que se centran en el efecto del tratamiento periodontal en el control metabólico (3). Para determinar la prevalencia de la diabetes en los sujetos con y sin periodontitis debemos centrarnos en los datos aportados por el NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) III. Los análisis indican que: 1) de 1.293 pacientes con periodontitis, el 12,5% tenían diabetes; 2) de 12.178 sujetos sin periodontitis, sólo el 6,3% tenían diabetes ( $p < 0,0001$ ). La prevalencia de diabetes en los pacientes con periodontitis es estadísticamente superior (casi 2 veces) que la de los paciente sin periodontitis. Además, de los 928 sujetos con diabetes, el 17,3% tenía periodontitis; de los no diabéticos, el 9% tenía periodontitis ( $p < 0,0001$ ). Así pues, existe evidencia epidemiológica de que la periodontitis es más prevalente en diabéticos (28, 29).

— *Diabetes como factor de riesgo para periodontitis:* La relación entre diabetes y periodontitis ha sido extensamente estudiada (tablas 4 y 5) y se ha demostrado que la presencia de diabetes incrementa la prevalencia, incidencia y severidad de la periodontitis (25). Analizando la prevalencia de la sujetos con

pérdida de inserción  $\geq 5$  mm, se observa un incremento en la prevalencia de periodontitis según aumenta la edad hasta los grupos de 45 a 54 años, con valores superiores en los sujetos diabéticos. De tal modo, que en los grupos de edad inferiores (15 a 24 años) los sujetos diabéticos sufren 4,8 veces más periodontitis que los no diabéticos; mientras que en aquellos de 25 a 34 años, la diferencia es de 2,3 veces. En cuanto a la severidad de la destrucción estimada en pérdida de inserción media, es de nuevo superior en los sujetos diabéticos entre los 15 y los 55 años, con valores que aparecen duplicados frente a los sujetos no diabéticos en el grupo de edad entre 15 y 24 años. A partir de los 55 años, las diferencias entre diabéticos y no diabéticos se diluyen, probablemente debido al alto índice de obesidad de esa población que altera por sí misma la resistencia a la insulina. Los valores correspondientes a pérdida ósea radiográfica se correlacionan con lo expresado para pérdida de inserción. Se puede concluir por tanto que existe evidencia epidemiológica suficiente para afirmar que los sujetos diabéticos no sólo presentan una mayor incidencia de periodontitis que los no diabéticos, si no que

**TABLA 4.- POBLACIÓN ESTUDIADA: NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1**

Autor, año	Diseño	Nº sujetos	Exposure	Outcome
Ringelberg, 1977	Transversal	56/41	—(DM tipo 1)	IG, IGM (severidad)
Faulconbridge, 1981	Transversal	94/94	Duración de DM	IG (severidad)
Cianciola, 1982	Transversal	263/208	Duración DM	IG, PI, Pérdida ósea rx (seve y prev)
Goteiner, 1986	Transversal	169/80	—(DM tipo 1)	IG (s), PI (Prev/Sev)
Harrison, 1987	Transversal	30/30	Control glicémico	IG (sev), PI (prev)
Novaes, 1991	Transversal	30/30	—(DM tipo 1)	IG, PS, P ósearx (s)
De Pommereau, 1992	Transversal	85/38	Control glicémico Duración DM	IG (ext). PI, pérdida ósea rx (sev/ext/prev)
Pinson, 1995	Transversal	26/24	Control glicémico Duración DM	IG (s), PS, PI (s)
Firatli, 1996	Transversal	77/77	Duración DM	IG (s), PS, PI (s).
Firatli, 1997	Prospectivo	44/20	Control glicémico Duración DM	IG y PS(sev), PI (sev)

**TABLA 5.- POBLACIÓN ESTUDIADA: NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1**

Autor, año	Diseño	Nº sujetos	Exposure	Outcome
Nelson, 1990	Prospectivo	720/1.553	—(DM tipo2)	Pérdida ósea rx (progresión, incid)
Shlossman, 1990	Transversal	736/2.483	—(DM tipo 2)	PI (prev), pérdida ósea rx (prev)
Emrich, 1991	Transversal	254/1.088	—(DM tipo 2)	PI, pérdida ósea rx (prev, sev)
Morton, 1995	Transversal	24/24	—(DM tipo 2)	IG (prev), PS, PI (s)
Novaes, 1996	Prospectivo	30/30	Control glicémico	PS, PI (sev, prog)
Taylor, 1998.	Prospectivo	24/338	—(DM tipo 2)	Pérdida ósea rx (progresión, incid)
Taylor, 1998.	Prospectivo	21/338	Control glicémico	Pérdida ósea rx (progresión, incid)
Sandberg, 2000	Transversal	102/102	Control glicémico Duración de DM	IG, PS (e), pérdida ósea rx (prev)

además, la forma de presentación de la misma es más severa que la de los no diabéticos, aunque la extensión parece ser similar.

b) *Asociación. Dosis-respuesta:* Existe suficiente evidencia para afirmar la existencia de una relación dosis-respuesta entre la periodontitis y la diabetes, de tal modo, que un empeoramiento del control glucémico supone un incremento en los efectos adversos de la diabetes en la enfermedad periodontal, y viceversa (26). En general, se considera que existe un buen control diabético cuando los valores de HbA1c son menores al 7%; control moderado cuando los valores del HbA1c se encuentran entre el 7 y el 8%; y pobre cuando los valores de HbA1c superan el 8% (27).

— *Efecto del control glucémico sobre la periodontitis:* La evidencia científica confirma que un peor control glucémico contribuye a un peor estado periodontal (25, 26). La revisión sistemática de Taylor, 2001 estudia este tema y concluye que de los cinco estudios que evalúan la asociación entre el control glucémico y la periodontitis en sujetos con DM tipo 2, cuatro encuentran que un pobre control glucémico es un factor asociado significativamente con un peor estado periodontal. Es importante considerar también la duración de la enfermedad, ya que, a mayor tiempo de eva-

luación, mayor prevalencia y severidad de sus complicaciones (26).

— *Efecto de la periodontitis sobre el control glucémico:* La mayor evidencia en relación a este campo proviene de estudios de tratamiento (se estudiarán en el apartado de causalidad) y de estudios observacionales. Los resultados conjuntos nos permiten confirmar la existencia del efecto de la periodontitis en el control glucémico de los pacientes diabéticos. Un estudio longitudinal referente en este campo, es el de Taylor et al, 1996, sobre la población de Indios Pima (28). Durante los años 1982 a 1989 realizan exploraciones a los sujetos con una periodicidad de 2 años. Los datos de pérdida ósea disponibles son de 88 sujetos con al menos un periodo, de los cuales 17 tienen dos periodos. Observan que los sujetos con periodontitis severa tienen aproximadamente *6 veces más probabilidad de tener peor control glucémico (HbA1c)* en el seguimiento. Al considerar el efecto de la edad, observan como existe una disminución del efecto de la periodontitis en el control glucémico a medida que afecta la edad. De tal modo que para el grupo de edad de 25 años en baseline, el OR es de 13,57, frente a 0,71 para el grupo de 50 años. Se observa por tanto la importan-

cia de un buen control del estado periodontal de los pacientes diabéticos para conseguir mantener adecuados valores de glucemia.

c) *Plausibilidad biológica*: A lo largo de los años se han propuesto múltiples mecanismos que tratan de explicar la asociación entre diabetes y periodontitis. Podrían dividirse en tres grandes grupos: los que se centran en un efecto directo de la diabetes sobre la periodontitis; los que enfocan la relación contraria, es decir, el efecto directo de la periodontitis sobre la diabetes; y por último, los que proponen la existencia de una vía patológica común a ambas enfermedades, lo que determinaría la existencia de un huésped susceptible a ellas.

— *Relación directa causal*: Se ha visto que la diabetes puede ser un factor de riesgo para la periodontitis, puesto que modificaría la expresión de la periodontitis en cuanto a la producción de los AGE's y de la apoptosis celular, ambos aumentados en el paciente diabético. La consecuencia de este conjunto de procesos explicaría el aumento en la susceptibilidad a las infecciones, los cambios vasculares y la dificultad para la curación presente en los pacientes diabéticos (29,30).

— *Periodontitis como factor de riesgo para la diabetes*: El alto grado de vascularización del tejido periodontal inflamado lo convierte en una fuente de mediadores de inflamación. Ha sido demostrado que estos mediadores tienen un efecto importante sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, especialmente tras infecciones agudas o trauma. TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 han demostrado ser antagonistas de la acción de la insulina. Hasta el momento, la mayor parte de los estudios se han centrado en los efectos de las infecciones agudas, sin embargo, es necesario comprobar si estos resultados se van a mantener al tratarse de una infección crónica como es la periodontitis.

— *Vía patológica común*: Existiría un huésped susceptible a ambas enfermedades. Intervienen mecanismos genéticos e inmunológicos. En cuanto a los primeros, tanto la diabetes como la periodontitis tienen un patrón de herencia familiar muy fuerte, existiendo en ambas una asociación entre la susceptibilidad

genética y el genotipo HLA. Parece por tanto posible proponer que una combinación determinada de alelos HLA puede resultar en un huésped susceptible a ambas enfermedades. Por otro lado, ambas enfermedades pueden ser consideradas respuestas inadecuadas del sistema inmune a factores ambientales que actúan sobre un huésped predispuesto. En el caso de la periodontitis, dichos factores serían la placa bacteriana, el tabaco y el estrés. Para la DM tipo 1 serían los virus, micobacterias, agentes tóxicos, estrés emocional y constituyentes de las comidas, y para el tipo 2, el exceso de comida y el ejercicio físico (3).

d) *Modelos experimentales*: Son múltiples los estudios con animales de experimentación realizados en este campo. Con ellos se ha demostrado el efecto de la diabetes en la respuesta inflamatoria a *P. gingivalis* en el tejido conectivo de un modelo de ratón diabético tipo 2 (31) y tipo 1 (32). Siguiendo con el esquema del trabajo, también hay que considerar los estudios sobre animales de experimentación realizados para comprobar el efecto de la periodontitis sobre el control glucémico de la diabetes semanas. Las ratas con diabetes y periodontitis desarrollan un 30% más de intolerancia a la glucosa que las ratas diabéticas sin periodontitis. En cuanto a la pérdida ósea, las ratas diabéticas con periodontitis obtienen valores de pérdida superiores a los de las ratas no diabéticas con periodontitis (33). Por tanto, los estudios de experimentación permiten comprobar en modelos animales, lo que había sido demostrado anteriormente en los estudios epidemiológicos en humanos, aportando con ello mayor evidencia científica y mayor fuerza a la relación bidireccional existente entre diabetes y periodontitis.

e) *Causalidad. Estudios de intervención*: El metaanálisis que se llevó a cabo muestra como el tratamiento periodontal supone una disminución del 0,38% de HbA1c, con diferencias no estadísticamente significativas con respecto al grupo control. Al separar los estudios en función del tipo de diabetes, se observó que en el caso de la diabetes tipo 2 el efecto del tratamiento periodontal era mayor, con una reducción del 0,57% de HbA1c (no estadísticamente significativa). En cuanto al tipo de tratamiento, la terapia mecáni-

ca por si sola cuenta con una reducción del 0,4%, frente a la del tratamiento antibiótico en diabéticos tipo 2, que aporta una reducción ligeramente superior (0,7%) (34). En nuevos estudios que se han llevado a cabo, estas reducciones han sido todavía mayores (2-10% de reducción) (35-37).

## CONCLUSIONES

Tras la revisión de la literatura que hemos llevada a cabo, podemos concluir lo siguiente:

1. La diabetes tipo 1 y tipo 2 son claramente diferenciables a la hora de hablar de la etiopatogenia, encontrándonos una implicación más inmunológica-genética en la primera y ambiental-adaptativa en la segunda.
2. La diabetes es una enfermedad que está sujeta a numerosas complicaciones a largo plazo, con lo que la prevención resulta fundamental.
3. El paciente diabético bien controlado no presenta ninguna contraindicación para ser tratado en la clínica dental, aunque es conveniente seguir ciertas recomendaciones.
4. Los estudios epidemiológicos, experimentales y de causalidad aportan evidencia científica suficiente para confirmar la existencia de una relación bidireccional entre la diabetes y la periodontitis.
5. La periodontitis es considerada actualmente la sexta complicación de la diabetes y, por tanto, resulta claro el papel del control de la diabetes en una adecuada respuesta al tratamiento periodontal por parte de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29Suppl 1:S43-8.
2. Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, Schmidt AM. Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation end products: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontology* 2000;23:50-62.
3. Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol* 2001;6:91-8.
4. Narayan KM. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003;290(14):1884-90.
5. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2002;25(suppl 1):S5-S20.
6. Lalla E, Lamster IB, Stern DM, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation end products, inflammation, and accelerated periodontal disease in diabetes: mechanisms and insights into therapeutic modalities. *Ann Periodontol* 2001;6: 113-8.
7. Huber MA, Drake AJ. Pharmacology of the endocrine pancreas, adrenal cortex, and female reproductive organ. *Dent Clin North Am* 1996;40 (3):753-77.
8. Keene JR, Kaltman SI, Kaplan HM. Treatment of patients who have type 1 diabetes mellitus: physiological misconceptions and infusion pump therapy. *J Am Dent Assoc* 2002; 133(8): 1088-92.
9. Mathis D, Vence L, Benoist C. Beta-cell death during progression to diabetes. *Nature* 2001;414 (6865):792-8.
10. Bach JF, Chatenoud L. Tolerance to islet autoantigens in type 1 diabetes. *Ann Rev Immunol* 2001;19:131-61.
11. Pietropaolo M, Eisenbarth GS. Autoantibodies in human diabetes. *Curr Dir Autoimmun* 2001;4: 252-82.
12. Todd JA, Wicker LS. Genetic protection from the inflammatory disease type 1 diabetes in human and animal models. *Immunity* 2001;15 (3):387-95.
13. McDevitt H. The role of MHC class II molecules in the pathogenesis and prevention of type 1 diabetes. *Adv Exp Med Biol* 2001;490:59-66.

14. Ueda H. Association of the T cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003;423(6939):506-511.
15. Horwitz MS, Sarvetnick N. Viruses, host response, and autoimmunity. *Immunol Rev* 1999;169:241.
16. Benoist C, Mathis D. Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry? *Nat Immunol* 2001;2(9):797-801.
17. Saltiel AR. Series introduction: the molecular and physiological basis of insulin resistance: emerging implications for metabolic and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106(2):171-6.
18. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106(2):171-6.
19. Elbein SC. Perspective: the search for genes for type 2 diabetes in the post-genome era. *Endocrinology* 2002;143(6):2012-8.
20. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2002; 106(4):473-81.
21. Stepan CM. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409(6818):307-2.
22. Scully, Cawson. *Medical problems in dentistry*. Ed Elsevier. 5 edición.
23. Levin JA, Muzycza BZ, Glick M. Dental management of patients with diabetes mellitus. *Comp Cont Educ* 1996;17(1):82-6.
24. Maeley BL. Impact of advances in diabetes care on dental treatment of the diabetic patient. *Comp Cont Educ* 1998;19(1):41-60.
25. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiological perspective. *Ann Periodontol* 2001;6:99-112.
26. Navarro Sánchez AB, Faria Almeida, R, Bascones Martínez, A. Relación entre diabetes mellitus y enfermedad periodontal. *Avances en Periodoncia*, Abril 2002;14(1):9-19.
27. Sanz-Sánchez I, Bascones-Martínez A. Otras enfermedades periodontales: I: Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas. *Avances en Periodoncia*, Abril 2008;20(1):59-66.
28. Pérez-Salcedo, L, Bascones-Martínez A. Revisión de la periodontitis Crónica: Evolución y su aplicación clínica. *Avances en Periodoncia*, Abril 2008;20(1):27-37.
29. Escudero-Castaño N, Perea-García MA, Bascones-Martínez A. Otras enfermedades periodontales: I: Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas. *Avances en Periodoncia*, Abril 2008;20(1):59-66.
30. 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.
31. Llambés F, Silvestre FJ, Hernández Mijares A, Guiha R, Caffesse R. Effect of non-surgical periodontal treatment with or without doxycycline on the periodontium of type 1 diabetic patients. *J Clin Periodontol* 2005;32:915-20.
32. Taylor GW, Burt BA, Becker MP et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996; 67:1085-93.
33. Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, Schmidt AM. Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation end products: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontology* 2000;23:50-62
34. Lalla E, Lamster IB, Stern DM, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation end products, inflammation, and accelerated periodontal disease in diabetes: mechanisms and insights into therapeutic modalities. *Ann Periodontol* 2001;6:113-8.

35. Naguib G, Al-Mashat H, Desta T, Graves D. Diabetes prolongs the inflammatory response to a bacterial stimulus through cytokine dysregulation. *J Invest Dermatol* 2004;123:87-92.
37. Graves DT, Naguib G, Lu H, Leone C, Hsue H, Krall E. Inflammation is more persistent in Type 1 diabetes mice. *J Dent Res* 2005;84:324-8.
37. He H, Liu R, Desta T, Leone C, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes causes decreased osteoclastogenesis, reduced bone formation, and enhanced apoptosis of osteoblastic cells in bacteria stimulated bone loss. *Endocrinology* 2004;145:447-52.
38. Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones, JA. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J Dent Res* 2005;12:1154-9.
39. Faria-Almeida R, Navarro A, Bascones A. Clinical and metabolic changes after conventional treatment of type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2006;77:59-8.
40. Kiran M, Arpak N, Ünsal E, Erdorgan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2005;32:266-72.
41. Kadher YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha. Periodontal status of diabetics compared with non-diabetics: a meta-analysis. *Journal of Diabetes and its Complications* 2006;20:59-68.

#### **CORRESPONDENCIA**

I. Sanz-Sánchez  
ignaciosanz@mac.com