

Asociación entre la diabetes mellitus y las infecciones crónicas orales de origen endodóncico

Association between diabetes mellitus and chronic oral infectious processes of endodontic origin

Castellanos-Cosano L*, Martín-González J*, Calvo-Monroy C*, López-Frías FJ*, Sánchez-Domínguez B*, Llamas-Carreras JM*, Segura-Egea JJ**

RESUMEN

La evidencia científica disponible en la actualidad aporta abundantes datos a favor de la existencia de una relación entre la diabetes mellitus (DM) y dos infecciones crónicas orales de muy alta prevalencia, la enfermedad periodontal (EP) y la periodontitis apical crónica. Ambas infecciones crónicas orales comparten dos características importantes: 1) una microbiota anaerobia Gram negativa común y 2) en ambas aumentan los niveles locales de mediadores inflamatorios, pudiendo repercutir sobre los niveles sistémicos. La interrelación DM – infecciones crónicas orales se produciría a través del eje inflamación-estrés oxidativo. La DM se asocia a formas agresivas de enfermedad periodontal y a una mayor prevalencia de lesiones periapicales, a un mayor tamaño de las lesiones, a una mayor probabilidad de infecciones periapicales asintomáticas y a un peor pronóstico para los dientes tratados endodóncicamente. Por otra parte, la periodontitis apical crónica podría contribuir al descontrol metabólico del paciente diabético..

Palabras clave: Diabetes, endodoncia, enfermedad periodontal, periodontitis apical, tratamiento endodóncico.

SUMMARY

The literature provides evidence on the relationship between diabetes mellitus (DM) and two chronic oral infections of high prevalence: periodontal disease (PD) and chronic apical periodontitis. Both infectious processes of the oral cavity share two characteristics: 1) a common gram-negative anaerobic microbiota and 2) increased local levels of cytokines and inflammatory mediators, which may affect the systemic levels. The interaction between DM and chronic oral infections is based in the inflammation-oxidative stress axis. DM is associated to aggressive forms of PD, higher prevalence and greater sizes of periapical lesions, and to worse prognosis for endodontically treated teeth. The results of some studies suggest that apical periodontitis could contribute to metabolic dyscontrol on diabetic patients.

Key words: Diabetes, endodontics, periodontal disease, apical periodontitis, root canal treatment.

Fecha de recepción: Diciembre de 2010.

Aceptado para publicación: Diciembre de 2010.

* Grupo de Investigación en Endodoncia CTS-941. Departamento de Estomatología. Universidad de Sevilla. Sevilla. España.

Castellanos-Cosano L, Martín-González J, Calvo-Monroy C, López-Frías FJ, Sánchez-Domínguez B, Llamas-Carreras JM, Segura-Egea JJ. Asociación entre la diabetes mellitus y las infecciones crónicas orales de origen endodóncico. *Av. Odontoestomatol* 2011; 27 (5): 259-266.

INTRODUCCIÓN

Bajo el término “*diabetes mellitus*” se agrupa un conjunto de enfermedades metabólicas de base genética que se caracterizan fundamentalmente por la hiperglucemia. Las dos formas más importantes en la práctica clínica son la diabetes tipo 1 (insulino-dependiente) y la diabetes tipo 2 (no insulino-dependiente). La diabetes tipo 1 (10-15% de los casos) suele debutar con un cuadro metabólico de manera brusca o incluso aguda, en forma de poliuria intensa, polidipsia, polifagia, intensa pérdida de peso, astenia y cetoacidosis de presentación temprana, en general antes de los 30 años. Se debe a la destrucción de los islotes de Langerhans (habitualmente, por un mecanismo inmunológico). La diabetes tipo 2 (la forma más prevalente) suele presentarse de forma lentamente progresiva después de los 40 años, sin cuadro metabólico, sospechándose sobre todo por infecciones asociadas o complicaciones de la enfermedad. No tiende a la cetoacidosis y, con frecuencia, se asocia a obesidad. Resulta de una combinación de insulino-resistencia con secreción defectuosa de insulina. El diagnóstico de DM se realiza mediante las pruebas descritas por la American Diabetes Association (1). Se estima que la prevalencia de DM tipo 2 (DM2) en España varía entre el 4,8 y el 18,7%, según los grupos de edad y la DM tipo 1 (DM1) entre el 0,08 y el 0,2%. En cuanto a su incidencia anual, se estima entre 146 y 820 por 100.000 personas para la DM2 y de 10 a 17 nuevos casos por 100.000 personas para la DM1 (2). Uno de cada cinco pacientes no diabéticos atendidos en Atención Primaria, tienen riesgo de desarrollar diabetes (3).

Un aspecto interesante al que se enfrenta actualmente la comunidad científica médica y odontológica es la posible conexión entre los procesos inflamatorios crónicos orales de origen infeccioso (PA crónica y enfermedad periodontal) y patologías sistémicas como la diabetes. En la última década la “*medicina periodontal*” se ha desarrollado centrándose en las relaciones entre la enfermedad periodontal (EP) y las patologías sistémicas o generales, estudiándolas en grupos humanos y/o en modelos animales (4). Son numerosos los estudios epidemiológicos que han encontrado asociación entre el estado de salud general y la EP. Así, se ha descrito la asociación de la EP con la diabetes mellitus (DM) (3), la cardiopatía

isquémica y el infarto de miocardio (6, 7) el parto prematuro y/o recién nacidos de bajo peso (8) y la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas (9). La evidencia de la asociación entre la enfermedad periodontal y estas patologías sistémicas ha llevado a una mayor atención al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad periodontal en diversas situaciones clínicas, con la consiguiente mejora de la salud oral y sistémica de los pacientes.

A continuación, se revisan los antecedentes sobre la asociación entre la EP y la DM, así como el estado actual del conocimiento en lo referente a la posible conexión entre la patología y terapéutica endodóncicas y la DM.

INTERRELACIÓN ENFERMEDAD PERIODONTAL - DIABETES MELLITUS

Bajo la denominación “enfermedad periodontal” se agrupan las infecciones crónicas producidas por las bacterias de la placa subgingival caracterizadas por la afectación del periodonto de protección (gingivitis) y/o el periodonto de inserción o aparato de fijación del diente (periodontitis). Su prevalencia se estima entre el 30 y el 40 % de la población adulta (10).

El proceso inflamatorio crónico característico de la periodontitis conlleva la destrucción progresiva del hueso alveolar y del ligamento periodontal, con pérdida del soporte dentario, formación de bolsas periodontales, movilidad dentaria y, al final, pérdida dentaria. La gran cantidad de superficie de epitelio de las bolsas inflamado en la EP provoca una agresión inflamatoria continua a nivel sistémico, a través de 3 mecanismos (11):

1. Bacteriemia: los microorganismos ingresan al torrente sanguíneo, no son eliminados y se diseminan.
2. Daño metastásico: por las endotoxinas y lipopolisacáridos liberados y letales para las células.
3. Inflamación metastásica: por las reacciones antígeno anticuerpo y la liberación de mediadores químicos.

El paso continuo de lipopolisacáridos bacterianos (LPS), de bacterias gramnegativas viables del bio-

film, y de citoquinas proinflamatorias al torrente sanguíneo, sería la base de la influencia de la EP a nivel de la salud general y de la susceptibilidad a ciertas enfermedades.

El análisis de la evidencia científica demuestra una asociación bidireccional entre la DM y la EP, en la que estaría implicado el eje inflamación-estrés oxidativo (12). Por un lado, la DM mal controlada conlleva una respuesta inmunológica disminuida, con disminución de la función leucocitaria y retraso de la reparación tisular y de la curación de las heridas (13). Son estas alteraciones las que conducen a las complicaciones orales de la DM, que incluyen xerostomía, infecciones pulpo-periapicales, retraso en la cicatrización de las heridas de la mucosa oral, aumento de la incidencia y gravedad de la caries, candidiasis, síndrome de boca seca, gingivitis y, especialmente, EP (14). Concretamente, el mal control de la diabetes y los niveles altos de glucemia se asocian a las formas más agresivas de EP (5). La DM constituye, pues, un factor de riesgo conocido de EP, siendo una de sus complicaciones crónicas, la microangiopatía, la que provocaría una disminución del flujo sanguíneo, y con ello del aporte de nutrientes y de oxígeno a los tejidos periodontales, facilitando el avance de la EP, la pérdida de soporte, el aumento de las bolsas, el incremento de la movilidad y la peor respuesta al tratamiento periodontal (15).

De otra parte, en los pacientes diabéticos, la EP se convierte en factor de riesgo por la síntesis de productos finales de glucosilación avanzados (AGEs) que se unen con receptores de membrana de las células fagocíticas y sobrerregulan las funciones de los mediadores químicos proinflamatorios que mantienen una hiperglucemia crónica (16). De hecho, se ha descrito la mejoría de la DM con el tratamiento de la enfermedad periodontal. Así, tras el tratamiento periodontal de pacientes diabéticos tipo 2 se observa una reducción en los niveles séricos de TNF- α , fibrinógeno, HbA1c y hs-CRP (proteína C reactiva de alta sensibilidad) (17, 18). Por otra parte, ambas patologías tienen factores genéticos y alteraciones microbiológicas e inmunológicas en común. La evidencia es que la glucemia se estabiliza después del tratamiento periodontal y los brotes agudos de enfermedad periodontal producen desestabilización de la glucemia.

Sin embargo, conviene resaltar en este momento que la mayoría de los estudios epidemiológicos en los que se analiza la asociación DM - EP no controlan el estado periapical de los pacientes con EP, por lo que se desconoce en qué medida la patología inflamatoria periapical de origen endodóncico, sin duda presente en muchos de los pacientes estudiados, ha contribuido a los hallazgos y a las asociaciones que se han establecido entre la EP y la DM. Por ello, es obligado revisar los estudios que tratan de analizar la posible asociación entre los procesos inflamatorios crónicos periapicales (PA crónica) o el tratamiento endodóncico y la DM.

ASOCIACIÓN ENTRE LA DIABETES MELLITUS Y LA PATOLOGÍA Y TRATAMIENTO ENDODÓNCICOS

La caries dental no es más que el proceso destructivo de los tejidos duros del diente (esmalte, dentina y cemento) por la acción de los ácidos producidos por las bacterias de la placa a partir de los hidratos de carbono de la dieta. Si la lesión cariosa no se previene ni se trata, el resultado final será la invasión bacteriana de la pulpa dental (endodonto) y el desarrollo de un proceso inflamatorio séptico (pulpitis) que termina provocando la necrosis del tejido conectivo pulpar.

La necrosis pulpar séptica se caracteriza por la licuefacción y gangrena del tejido pulpar, quedando la cámara y el/los conducto/s radicular/es ocupados por bacterias y productos de degradación. Cuando este contenido polimicrobiano y antigénico atraviesa el foramen apical y las foraminas accesorias invadiendo los tejidos periapicales, desencadena una respuesta inflamatoria e inmune, la periodontitis apical (PA) (fig. 1). Podemos definir la PA como la inflamación de los tejidos periodontales que rodean el ápice de la raíz dentaria. En más del 95% de los casos su origen es la infección endodóncica (19), siendo una complicación o secuela de la pulpitis y/o necrosis pulpar secundarias a la caries dental.

La PA puede ser aguda y sintomática o crónica y asintomática. La PA cursa con dolor agudo e intenso y mínima reabsorción ósea. Por el contrario, la PA crónica es generalmente asintomática, pudiendo pre-

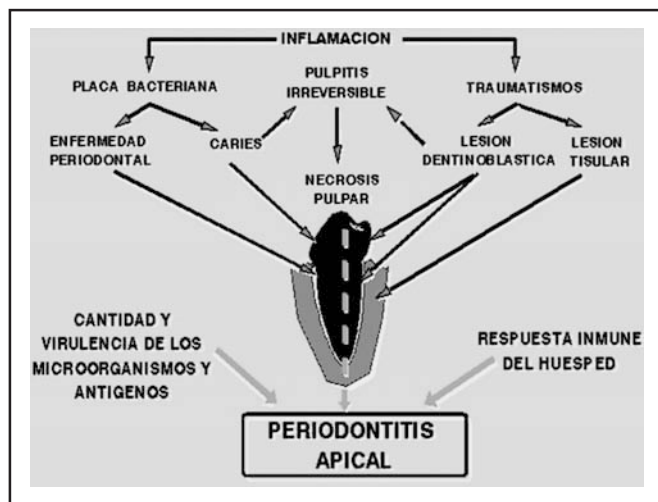


Fig. 1. Etiopatogenia de la periodontitis apical. La pulpitis consecutiva a la infección pulpar provocada por la caries, un traumatismo o la enfermedad periodontal, conduce a la necrosis pulpar. El paso de sustancias antigénicas desde el conducto radicular al tejido periapical estimula una reacción inflamatoria e inmune: la periodontitis apical.

sentarse con cuatro cuadros anatomopatológicos: granuloma apical, absceso apical crónico, quiste apical y osteítis condensante (20). Tanto el granuloma apical como el absceso y el quiste apical se acompañan de una gran destrucción ósea, evidenciable en la radiografía como una imagen radiolúcida periapical o perirradicular. La prevalencia de la PA es muy alta en la población general, llegando en España al 61% de los individuos y al 4% de los dientes estudiados (21).

La prevención y el tratamiento de la PA son los objetivos de la endodoncia, la parte de la odontología que estudia la patología pulpar y periapical. El tratamiento de elección para los dientes con PA crónica, con buen pronóstico periodontal y restaurador, es el tratamiento endodóncico o tratamiento de conductos: limpieza y desinfección del sistema de conductos radiculares y posterior obturación con gutapercha y pasta selladora endodóncica. Cuando este tratamiento fracasa, el diente endodonciado continua presentando signos radiográficos y/o clínicos de patología periapical (PA crónica persistente). La prevalencia de tratamiento endodóncico en España se estima en torno al 41% de los individuos y al 2% de los dientes, con signos radiológicos de PA crónica persistente en el 65% de los dientes endodonciados (21).

Aunque existen diferencias entre la EP y la periodontitis apical crónica de origen endodóncico, tienen tres similitudes notables: 1) ambas son infecciones crónicas de la cavidad oral, 2) en su etiopatogenia, comparten una microbiota común, siendo ambas infecciones polimicrobianas con predominio de las bacterias anaerobias gram negativas (22), y 3) en ambas se produce un aumento de los niveles locales de citoquinas y mediadores de la inflamación (en el fluido crevicular en el caso de la enfermedad periodontal y en tejidos periapicales en la PA) que pueden repercutir sobre los niveles sistémicos (23). Por ello, es plausible suponer que la PA crónica se asocia a las mismas alteraciones sistémicas a las que se asocia la enfermedad periodontal. La “medicina endodóncica” debería, pues, desarrollarse siguiendo la senda de la “medicina periodontal”: investigando la asociación entre la patología y terapéutica endodóncicas y las patologías sistémicas. Así, varios trabajos han analizado la relación de la patología endodóncica con la cardiopatía isquémica (23), con la hipertensión (24-26) y con el hábito tabáquico (27). Siguiendo este camino, en los últimos años son varias las investigaciones que han tenido como objetivo analizar la posible relación entre la DM y la endodoncia (PA y tratamiento endodóncico), tanto en modelos animales como en estudios epidemiológicos en humanos.

Por lo que a los estudios en modelos animales se refiere, Kohsaka *et al.* (28) observaron mayor inflamación periapical y lesiones periapicales de mayor tamaño en las ratas diabéticas comparadas con las controles. Fouad *et al.* (29) inocularon la pulpa expuesta de ratones con una mezcla de bacterias anaerobias y aerobias facultativas, encontrando una respuesta más grave en los ratones diabéticos comparados con los controles. Iwama *et al.* (30) observaron mayor reabsorción ósea y mayores lesiones perirradiculares en ratas diabéticas con hiperglucemia. Garber *et al.* (31) han estudiado en ratas la cicatrización de la pulpa expuesta y recubiertas con trióxido mineral, observando una asociación inversa entre la formación de puente dentinario y la infiltración de células inflamatorias, concluyendo que la hiperglucemia afecta negativamente la curación pulpar en ratas.

Los estudios en humanos se remontan a los años 60', cuando Bender *et al.* (32) concluyeron que la

falta de control de la diabetes podía retrasar la curación de las lesiones periapicales y que éstas incrementaban su tamaño incluso a pesar del tratamiento endodóncico. Bender y Bender (33) describen una tasa elevada de infecciones periapicales asintomáticas en pacientes diabéticos mal controlados, así como la asociación directa de la hiperglucemia con la inflamación periapical, a la vez que encuentran un mayor descontrol metabólico de la diabetes en los pacientes con mayor inflamación periapical. En 1989, Falk *et al.* (34) observaron que los diabéticos de larga evolución presentaban lesiones periapicales de mayor extensión que los diabéticos de corta duración y que los no diabéticos. Ueta *et al.* (35) encontraron un porcentaje desproporcionadamente alto de infecciones clínicas severas, tanto pulpo-periapicales como periodontales, en pacientes diabéticos. En 2003, Fouad *et al.* (36) observaron una mayor frecuencia de lesiones periapicales en pacientes diabéticos, así como de reagudizaciones y fracasos tras el tratamiento endodóncico, y Britto *et al.* (37) hallaron uno o más dientes con periodontitis apical en el 97% de los pacientes diabéticos, comparado al 87% de los sujetos control.

Segura-Egea *et al.* (38), en un estudio transversal, observaron que la prevalencia de patología periapical era 3 veces mayor en los diabéticos tipo 2 que en el grupo control ($p=0,036$; $OR=3,2$; C.I. 95%= 1,1 - 9,4); los diabéticos tipo 2 presentaban patología periapical en el 7% de los dientes, mientras que en el grupo control sólo la presentaban el 4% ($p=0,007$). Mindiola *et al.* (24) desarrollaron un estudio epidemiológico en nativos americanos identificando los factores de riesgo implicados en la pérdida de los dientes que habían sufrido tratamiento endodóncico, encontrando una mayor pérdida de dientes endodonciados en los pacientes con DM. Doyle *et al.* (39), en un estudio retrospectivo en el que analizaban el éxito/fracaso del tratamiento endodóncico, encontraron una menor tasa de éxito en pacientes diabéticos, aunque la asociación sólo fue marginalmente ($p=0,063$). Recientemente, Wang *et al.* (25) analizaron el pronóstico a largo plazo de los dientes endodonciados, hallando que la DM era un factor de riesgo significativo para la extracción de dientes endodonciados (fracaso del tratamiento) ($p<0,001$; $OR=1,8$). Recientemente, López-López *et al.* (40) han encontrado una asociación significativa entre las

variables endodóncicas y la diabetes mellitus tipo 2 en una muestra de la población catalana. Concretamente, el 74% de los diabéticos presentaban lesiones periapicales, mientras que sólo el 42% de los controles las mostraban ($OR=3,9$; $p=0,002$). Los mismos autores encuentran también una prevalencia de tratamiento endodóncico significativamente mayor en los diabéticos ($OR=2,3$; $p=0,043$) comparados con el grupo control.

Varios mecanismos biológicamente plausibles podrían explicar las interacciones entre la DM y la PA crónica. La DM tipo 2 puede considerarse una manifestación de la respuesta inflamatoria del huésped ya que la respuesta de fase aguda inducida por citoquinas (una inflamación de bajo nivel que se produce a través de la activación de la inmunidad inespecífica) está estrechamente involucrada en la patogenia de la enfermedad (fig. 2) (41). Asimismo, la respuesta inmune frente a la PA crónica implica la producción de citoquinas proinflamatorias por los monocitos y los leucocitos polimorfonucleares. Así, las infecciones crónicas por las bacterias endodóncicas gram

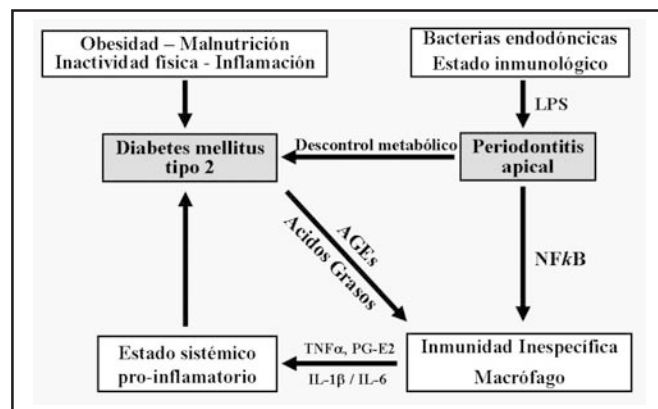


Fig. 2. Inmunidad inespecífica, periodontitis apical y diabetes mellitus tipo 2. El lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas anaerobias causantes de la periodontitis apical, activa las vías intracelulares (factor nuclear kappa B, NF- κ B) de los macrófagos y los neutrófilos, estimulando la producción y liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF α , PGE $_2$), responsables locales de la lesión osteolítica característica de la PA. El paso de estas citoquinas a la circulación sistémica permitiría su interacción con los ácidos grasos libres y los productos avanzados de la glicosilación (AGEs), todos ellos característicos de la DM tipo 2. El resultado sería un estado sistémico pro-inflamatorio que incrementaría la resistencia a la insulina y una mayor apoptosis de células β del páncreas, con el consiguiente empeoramiento y descontrol de la DM.

negativas pueden inducir o perpetuar un estado inflamatorio crónico sistémico que podría contribuir a la resistencia periférica a la insulina y a un mal control metabólico de la glucemia.

CONCLUSIONES

Los resultados de los estudios realizados hasta ahora no son concluyentes, pero sugieren una asociación entre la DM y la PA. Existen datos en la literatura científica que asocian la DM a una mayor prevalencia de lesiones periapicales, a un mayor tamaño de las lesiones osteolíticas (valoradas radiográficamente) y a una mayor probabilidad de infecciones periapicales asintomáticas. Así mismo, se ha descrito en los diabéticos el retraso/detención de la reparación periapical, con mayor probabilidad de fracaso del tratamiento endodóncico (periodontitis apical crónica persistente) en los diabéticos descontrolados, lo que implica un peor pronóstico para los dientes tratados endodóncicamente. Los resultados de algunos estudios indican que la patología periapical podría contribuir al descontrol metabólico del paciente diabético. Se necesitan estudios epidemiológicos prospectivos que profundicen en la interrelación entre la patología inflamatoria de origen endodóncico y la DM.

BIBLIOGRAFÍA

- Executive Summary. Standards of Medical Care in Diabetes - 2010. *Diabetes Care*. 2010;33:S4-S10; doi.10.2337/dc10-S004.
- Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. La diabetes mellitus en España. Mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit* 2006; 20(Supl 1)15-24.
- Salinero-Fort MA, Carrillo-de Santa Pau E, Abánades-Herranz JC, Dujovne-Kohan I, Cárdenas-Valladolid J, en nombre del Grupo MADIABETES. Riesgo basal de Diabetes Mellitus en Atención Primaria según cuestionario FINDRISC, factores asociados y evolución clínica tras 18 meses de seguimiento. *Rev Clin Esp* 2010; 210:448-53.
- Seymour RA. Is gum disease killing your patient? *Br Dent J* 2009; 206:551-2.
- Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol* 2001;91:263-70.
- Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Buggle F, Kaiser C, et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35:496-501.
- Dörfer CE, Becher H, Ziegler CM, Kaiser C, Lutz R, Jörss D et al. The association of gingivitis and periodontitis with ischemic stroke. *J Clin Periodontol* 2004;31:396-401.
- Marin C, Segura-Egea JJ, Martínez-Sahuquillo A, Bullon P. Correlation between infant birth weight and mother's periodontal status. *J Clin Periodontol* 2005;32:299-304.
- Bullón P, Goberna B, Guerrero JM, Segura-Egea JJ, Perez-Cano R, Martínez-Sahuquillo A. Serum, saliva, and gingival crevicular fluid osteocalcin. their relation to periodontal status and bone mineral density in postmenopausal women. *J Periodontol* 2005;76:513-9.
- Manual of the American Academy of Periodontology. Position Paper. Supportive periodontal Therapy. *J Periodontol* 1998;68:502-6.
- Mealey B, Koekkevoold P. *Medicina Periodontal*. En: Carranza. *Periodontología Clínica*. 9 ed. México. McGraw-Hill Interamericana. 2004; pp 243-60.
- Allen EM, Matthews JB, O'Connor R, O'Halloran D, Chapple IL. Periodontitis and type 2 diabetes. is oxidative stress the mechanistic link? *Scott Med J* 2009;54:41-7.
- Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabetes Medicine* 1997;14:29-34.
- Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Diabetes. In. *Dental management of the medically*

- compromised patient. 5th ed. St Louis. Mosby. 1997; p. 387-409.
15. Thomson WM, Slade GD, Beck JD, Elter JR, Spencer AJ, Chalmers JM. Incidence of periodontal attachment loss over 5 years among older South Australians. *J Clin Periodontol* 2004;31: 119-25.
 16. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:27-32.
 17. Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Uchimura I, Izumiyama H, Inagaki K et al. Multi-center intervention study on glycohemoglobin (HbA1c) and serum, high-sensitivity CRP (hs-CRP) after local anti-infectious periodontal treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83:308-15.
 18. Correa FO, Gonçalves D, Figueredo CM, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SR. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol.* 2010;37:53-8.
 19. Eriksen HM. Epidemiology of apical periodontitis. In: *Essential endodontology. prevention and treatment of apical periodontitis.* Ørstavik D, Pitt Ford TR, editors. Oxford. Blackwell Science Ltd 1998; pp 179-91.
 20. Pumarola J, Canalda C. Patología de la pulpa y del periápice en. Canalda C, Brau E. *Endodoncia.* Editorial Masson. 2006; pp 56-69.
 21. Jiménez-Pinzón A, Segura-Egea JJ, Poyato-Ferrera M, Velasco E, Ríos JV. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root-filled teeth in an adult Spanish population. *Int Endod J* 2004; 37:167-73.
 22. Sundqvist G. Ecology of the root canal flora. *J Endod*1992;18:427-30.
 23. Caplan DJ, Chasen JB, Krall EA, Cai J, Kang S, Garcia RI, Offenbacher F, Beck JD. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res* 2006;85:996-1000.
 24. Mindiola MJ, Mickel AK, Sami C, Jones JJ, Lalumandier JA, Nelson SS. Endodontic Treatment in an American Indian Population. A 10-Year Retrospective Study. *J Endodon* 2006; 32:828-32.
 25. Wang C-H, Chueh L-H, Chen S-C, Feng Y-C, Hsiao CK, Chiang C-P. Impact of diabetes mellitus, hypertension, and coronary artery disease on tooth extraction after nonsurgical endodontic treatment. *J Endod* 2011;37:1-5.
 26. Segura-Egea JJ, Jimenez-Moreno E, Calvo-Monroy C, Ríos-Santos JV, Velasco-Ortega E, Sánchez-Domínguez B *et al.* Hypertension and dental periapical condition. *J Endod* 2010;36:1800-4.
 27. Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos JV, Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera MM. High prevalence of apical periodontitis amongst smokers in a sample of Spanish adults. *Int Endod J* 2008;41:310-16.
 28. Kohsaka T, Kumazawa M, Yamasaki M, Nakamura H. Periapical lesions in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Endod* 1996;22:418-2.
 29. Fouad A, Barry J, Russo J, Radolf J, Zhu Q. Periapical lesion progression with controlled microbial inoculation in a type I diabetic mouse model. *J Endod* 2002. 28:8-16.
 30. Iwama A, Nishigaki N, Nakamura K, Imaizumi I, Shibata N, Nakamura H et al. The effect of high sugar intake on the development of periradicular lesions in rats with type 2 diabetes. *J Dent Res* 2003;82:322-5.
 31. Garber SE, Shabahang S, Escher AP, Torabinejad M. The effect of hyperglycemia on pulpal healing in rats. *J Endod.* 2009;35:60-2.
 32. Bender IB, Seltzer S, Freedland J. The relationship of systemic diseases to endodontic failures and treatment procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*1963;16:1102-15.

33. Bender IB, Bender AB. Diabetes mellitus and the dental pulp. *J Endod* 2003;29:383-9.
34. Falk H, Hugoson A, Thorstensson H. Number of teeth, prevalence of caries and periapical lesions in insulin-dependent diabetics. *Scand J Dent Res* 1989;97:198-206.
35. Ueta E, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T. Prevalence of diabetes mellitus in odontogenic infections and oral candidiasis. an analysis of neutrophil suppression. *J Oral Pathol Med* 1993; 22:168-74.
36. Fouad AF, Burleson J. The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome. data from an electronic patient record. *J Am Dent Assoc* 2003;134:43-51.
37. Britto LR, Katz J, Guelmann M, Heft M. Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96: 449-52.
38. Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos JV, Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J*. 2005;38:564-69.
39. Doyle SL, Hodges JS, Pesun IJ, Baisden MK, Bowles WR. Factors affecting outcomes for single-tooth implants and endodontic restorations. *J Endod* 2007;33:399-402.
40. López-López J, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, Velasco-Ortega E, Martín-González J, Segura-Egea JJ. Periapical and endodontic status of diabetic patients in Catalonia, Spain: cross-sectional study. *J Endod* 2011, en prensa.
41. Tunes RS, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho GR. Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *J Can Dent Assoc* 2010; 76.a35.

CORRESPONDENCIA

Juan José Segura Egea
Dpto. de Estomatología, Facultad de Odontología
Avicena, s/n
41009-Sevilla. España

Correo-e: segurajj@us.es