



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

***ASOCIACIÓN ENTRE EL ESTADO
PERIAPICAL Y ENDODÓNCICO Y LA
DIABETES MELLITUS TIPO II.***

Tesis Doctoral

BENITO SÁNCHEZ DOMÍNGUEZ

SEVILLA, JUNIO 2015

D. JUAN JOSE SEGURA EGEA, Doctor en Medicina y Cirugía, Catedrático de Patología y Terapéutica Dentales del Departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla, y D^a. LIZETT CASTELLANOS COSANO, Doctor en Odontología con acreditación como Profesor Ayudante Doctor,

HACEN CONSTAR QUE: D. **Benito Sánchez Domínguez**, Licenciado en Odontología por la Facultad de Odontología de Sevilla, ha realizado bajo su tutela y dirección el trabajo de investigación titulado “**ASOCIACIÓN ENTRE EL ESTADO PERIAPICAL Y ENDODÓNCICO Y LA DIABETES MELLITUS TIPO II**”, con el que opta al Grado de Doctor en Odontología.

Sevilla, junio del 2015

Fdo.: Juan J. Segura Egea

Fdo.: Lizett Castellanos Cosano

Agradecimientos

A mi familia, a mi padre, a mi madre que ya no nos acompaña, a mi hermana y su familia, a mi pareja, sin ellos y sin su apoyo incondicional no hubiera sido posible este trabajo, fruto de años de perseverancia. El cariño recibido y los ánimos a lo largo de toda mi vida han logrado que hoy sea como soy, lo que soy y por todo ello le doy gracias a Dios.

Al Profesor Dr. Juan José Segura Egea, por haber confiado en mí y darme la oportunidad de pertenecer a su equipo de trabajo estos últimos años, brindándome la oportunidad de ir creciendo profesionalmente junto a grandísimos profesores y compañeros que no dudan en compartir su sabiduría.

A la Profesora Dra. Lizett Castellanos Cosano, por su encomiable labor como Codirectora de esta tesis y por su incansable espíritu de trabajo y sacrificio. No solo le debo a ella mi tesis sino también una gran amistad y admiración que le proceso y que nos unirá por siempre.

A todos mis compañeros de trabajo del equipo de investigación CTS-941 en Sevilla y en Barcelona, del equipo docente de PTD de nuestra facultad, del Master de Endodoncia y del Hospital Universitario Virgen del Rocío, sin ellos y sin lo que cada uno me aporta no hubiera conseguido ésta y otras metas.

A mis amigos y a los que me quieren, en todos y cada uno de los ámbitos de mi vida, por poder contar con ellos siempre, mis más sinceras Gracias.

ÍNDICE

Agradecimientos.....	3
INDICE DE ABREVIATURAS.....	6
INTRODUCCIÓN	8
1.1 Concepto de endodoncia	8
1.2 Salud oral y patología sistémica	8
1.3 Medicina periodontal.....	10
1.4 Endodoncia y patología sistémica: medicina endodóncica.....	11
1.5 DIABETES MELLITUS.....	13
1.6 ASOCIACIÓN ENTRE LA DIABETES MELLITUS Y LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	15
1.6.1 MECANISMOS PATOGENICOS.....	16
1.6.2 ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS	18
1.7 ASOCIACIÓN ENTRE LA DIABETES MELLITUS Y LA PATOLOGÍA Y TRATAMIENTO ENDODÓNCICOS	23
1.7.1 ESTUDIOS EN ANIMALES.....	24
1.7.2 ESTUDIOS EN HUMANOS.....	26
PLANTEAMIENTO DEL TEMA E HIPÓTESIS DE PARTIDA	29
OBJETIVOS	31
MATERIAL Y MÉTODOS	33
RESULTADOS	43
3.1 Características generales de la muestra.....	43
3.2 Antecedentes médicos de la muestra.	46
3.3 Antecedentes odontológicos	56
3.4 Prevalencia de periodontitis apical	60
3.4 Prevalencia de tratamiento endodóncico.	63
3.6 Valores de HbA1c según la muestra.	67
DISCUSIÓN	72
CONCLUSIONES.....	84
BIBLIOGRAFÍA	85

INDICE DE ABREVIATURAS

DM: Diabetes Mellitus

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

EHO: Educación higiene oral

RAR: Raspado y alisado radicular

HbA1c: hemoglobina glucosilada

GP: glucosa en plasma

PCR proteína c reactiva

FIB: fibrinógeno

IL: interleuquina

FNT- α : factor de necrosis tumoral alfa.

ETS: enfermedad de transmisión sexual

Enf: Enfermedad

PA: Periodontitis apical

LRP: Lesión radiolúcida periapical

TE: Tratamiento endodóncico

TE-PA: Tratamiento endodóncico con lesión radiolúcida periapical

CRT: Corona de recubrimiento total.

1. INTRODUCCIÓN.

INTRODUCCIÓN

1.1 Concepto de endodoncia

La Endodoncia es la rama de la odontología que estudia las enfermedades del órgano dentino-pulpar, así como la consecuente afección de los tejidos periodontales circundantes (Canalda 2006). La American Association of Endodontists (AAE) la define así: *“Endodontics is the branch of dentistry concerned with the morphology, physiology and pathology of the human dental pulp and periradicular tissues”* (AAE 2012). Por su parte, la European Society of Endodontology señala que *“Endodontology is concerned with the study of the form, function and health of, injuries to, and diseases of the dental pulp and periradicular region, their prevention and treatment”*.

Si bien el diagnóstico y el tratamiento iniciales están relacionados con el estado de la pulpa, el objetivo biológico final del tratamiento ya no es la preservación de la pulpa sino la prevención y erradicación de la infección en el sistema de conductos radiculares que ayudaría a curar la periodontitis apical (Orstavik 2007). Por ello, desde el punto de vista terapéutico, el tratamiento endodóncico tiene como objetivo último prevenir y, en su caso, curar la periodontitis apical.

1.2 Salud oral y patología sistémica

Uno de los aspectos más interesantes a los que en la actualidad se enfrenta la comunidad científica médica y odontológica es la posible conexión entre los

procesos inflamatorios crónicos orales de origen infeccioso y el estado de salud sistémico.

Miller en 1894 fue el primero en demostrar científicamente la presencia de bacterias en la pulpa dental enferma. Cuando William Hunter (1900) planteó la teoría de que los microorganismos presentes en la cavidad oral podían difundir a todo el cuerpo y provocar enfermedades sistémicas, la profesión médica se interesó por la patología pulpo-periapical. Los doctores Davis (1912), Billings (1914) y Rosenow (1914) publicaron artículos de investigación sobre el efecto que los tejidos infectados, incluidos los tejidos orales, podrían tener a nivel sistémico. Otros investigadores (Daland y Dilmer en 1916, Hunter en 1921 y Thompson en 1925) plantearon la idea de que la difusión sanguínea de microorganismos o sus toxinas a partir de un foco de infección circunscrito a un tejido en particular, podría iniciar o exacerbar la enfermedad sistémica o provocar el daño de un tejido distante. Este concepto se conoció como la Teoría de la Infección Focal.

Rhoads y Dick (1932) consideraban a todos los dientes sin pulpa, como probables focos de infección y determinaron que la extracción dentaria en varios individuos mejoraba su estado de salud. Rhein (1926) sugirió que la extracción de los dientes sanos era justificable en la prevención de la infección focal. En América, la reacción en contra del tratamiento endodóncico fue tan fuerte que la enseñanza de las técnicas clínicas en endodoncia se detuvieron por completo en la mayoría de las instituciones a favor de las extracciones dentales. Por lo tanto los avances en el tratamiento de los conductos

radiculares, todavía en sus inicios, se restringieron severamente por más de 40 años.

En 1940, Reimann & Havens sugirieron que la opinión expresada por Hunter 30 años antes había sido mal interpretada. Afirmaron que Hunter había señalado como culpable de la enfermedad sistémica a los “*malos dientes postizos y coronas, y no a los abscesos apicales de las pulpas dentales*”. En revisiones de la literatura y de los experimentos que habían realizado, Reimann & Havens concluyeron que “*la eliminación de las infecciones locales con la esperanza de influir en los síntomas a distancia o generales, y la enfermedad, todavía tenían que considerarse como un procedimiento experimental no exento de riesgos*”.

El desarrollo de la teoría de la infección focal durante las primeras décadas del siglo 20 se debió tanto a factores sociales y económicos como a la validez científica de la época (Dussault & Sheiham 1982). En la década de 1940 ya existían suficientes datos científicos disponibles para desacreditar la teoría de la infección focal, y aunque la Junta Dental de Reino Unido mantuvo su apoyo a la teoría, ya se habían conseguido los objetivos acordados a la profesión y la teoría había perdido su popularidad.

1.3 Medicina periodontal

Uno de los aspectos más interesantes a los que en la actualidad se enfrenta la comunidad científica médica y odontológica es la posible conexión entre los procesos inflamatorios crónicos orales de origen infeccioso (periodontitis apical

crónica y enfermedad periodontal) y el estado de salud sistémico. En la última década la “*medicina periodontal*” se ha ido desarrollando como una medicina que se centra en las relaciones entre la enfermedad periodontal (EP) y las patologías sistémicas o generales, estudiándolas en grupos humanos y/o en modelos animales (Seymour 2009). 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 (Soskolne & Klingler 2001; Katz 2001), la cardiopatía isquémica y el infarto de miocardio (Beck *et al.* 1996; Janket *et al.* 2003; Dörfer *et al.* 2004; Grau *et al.* 2004), el parto prematuro y/o de recién nacidos de bajo peso (Jeffcoat *et al.* 2003; Marín *et al.* 2005), enfermedades respiratorias (Scannapieco *et al.* 2003), la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas (Bullón *et al.* 2005) y la pérdida prematura de memoria y de capacidad para el cálculo (Noble *et al.* 2009). La evidencia de la asociación entre la enfermedad periodontal y estas patologías sistémicas ha conllevado 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.

1.4 Endodoncia y patología sistémica: medicina endodóncica

Como resultado de la constatación científica de la relación existente entre la enfermedad periodontal y diferentes patologías sistémicas, recientemente el tema de la infección focal y la posible influencia de las infecciones endodóncicas sobre la salud general ha vuelto a resurgir una vez más con la

publicación de trabajos de revisión científica (Hughes *et al.* 1994; Newman *et al.* 1996).

Meinig, en su libro editado en 1986 (Murray & Saunders 2000), vuelve a centrarse en la periodontitis apical y su posible repercusión sistémica, preguntándose si la profesión dental había elegido ignorar un concepto bastante importante e investigado en relación con la salud general de la población (Meinig 1986), poniendo en duda el papel del tratamiento endodóncico y su importancia en el efecto a largo plazo en la salud de un individuo.

La periodontitis apical es la inflamación aguda o crónica del tejido periradicular, consecutiva a la infección bacteriana de la pulpa dental (endodonto) (Eriksen 1998). La periodontitis apical se produce, en más del 90% de los casos, como secuela de la caries dental, una vez que ésta alcanza la pulpa dentaria provocando pulpitis y/o necrosis pulpar. El contenido polimicrobiano y/o antigénico del conducto radicular sale por el foramen apical, o por conductos laterales, e invade el tejido conectivo periapical o periradicular desencadenando una respuesta inflamatoria e inmune. La periodontitis apical puede ser aguda y sintomática o crónica y asintomática. La periodontitis apical aguda cursa con dolor y mínima reabsorción ósea, pudiendo, en ocasiones, ser reversible. La periodontitis apical crónica es una consecuencia de la necrosis pulpar y es, por ello, irreversible. Puede presentarse con cuatro cuadros anatomopatológicos: granuloma apical, absceso apical crónico, quiste apical y osteítis condensante (Pumarola & Canalda 2006). Las lesiones osteolíticas periapicales o periradiculares, observables radiológicamente, son consecuencia

de la destrucción ósea que conlleva el proceso inflamatorio crónico periapical o periradicular. La prevalencia de la periodontitis apical es muy alta en la población general, llegando en España al 61% de los individuos y al 4% de los dientes estudiados (Jiménez-Pinzón *et al.* 2004).

El tratamiento de elección para los dientes con periodontitis apical 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 sellador endodóncico. Cuando este tratamiento fracasa, el diente endodonciado continua presentando signos radiográficos y/o clínicos de patología periapical (periodontitis apical crónica persistente). La prevalencia de tratamiento endodóncico en España se estima entorno al 41% de los individuos y al 2% de los dientes, con signos radiológicos de periodontitis apical crónica persistente en el 65% de los dientes endodonciados (Newman *et al.* 1996).

1.5 DIABETES MELLITUS

Bajo el término diabetes mellitus (DM) 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 (diabetes no insulino-dependiente). En esta investigación nos centraremos en los pacientes que presentan diabetes mellitus tipo 2 (la forma más prevalente). La diabetes tipo 2 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 puede considerar firme cuando se produce cualquiera de las situaciones descritas por la American Diabetes Association (Executive Summary, 2010). Los diabéticos tienen mayor mortalidad que los no diabéticos, siendo una de sus complicaciones, la enfermedad isquémica cardíaca, la principal causa de la misma. Se estima que la prevalencia de DM tipo 2 (DM2) en España varía entre el 4,8 y el 18,7%, 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 (Ruiz-Ramos *et al.* 2006).

El control de la glucemia es clave en el tratamiento del enfermo diabético. Una de las pruebas más útiles para dicho control es la determinación de la hemoglobina glucosilada (HbA1c), una heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la Hb con carbohidratos libres. Durante la vida del hematíe (120 días) las moléculas de glucosa reaccionan con la hemoglobina, formando la hemoglobina glucosilada. Una vez que la molécula de hemoglobina es glucosilada, permanece así hasta la muerte del glóbulo rojo, por lo que la hemoglobina glucosilada dentro del eritrocito refleja el nivel medio de glucosa a la que se ha expuesto durante su ciclo de vida. De esta forma, la hemoglobina glucosilada evalúa la efectividad del tratamiento informando sobre la regulación de la glucemia a largo plazo. El nivel de HbA1c es proporcional a la media de la

concentración de glucosa en sangre en el periodo de las cuatro semanas hasta tres meses anteriores.

La determinación de la HbA1c es una prueba de laboratorio muy utilizada en la diabetes para saber si el control que realiza el paciente sobre la enfermedad ha sido bueno durante los tres meses. Como el 50% del resultado depende de las cuatro a seis últimas semanas, realmente la prueba refleja el perfil glucémico de los 2 últimos meses. Estudios como el Diabetes Control and Complications Trial and Follow-up Study (DDCT, 1983-1993) han establecido que una hemoglobina glucosilada menor del 7% reduce considerablemente el riesgo de padecer las complicaciones microangiopáticas específicas de la DM (retinopatía, nefropatía), así como las macroangiopáticas (equivalentes a la aterosclerosis) y neuropáticas. El estudio ACCORD (2008) demuestra que la disminución de la hemoglobina glucosilada mejora el pronóstico de los pacientes y disminuye el riesgo de sufrir enfermedades micro y macrovasculares con respecto al grupo control.

1.6 ASOCIACIÓN ENTRE LA DIABETES MELLITUS Y LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

La evidencia científica apunta actualmente hacia una relación bidireccional entre la diabetes mellitus y la EP, jugando un papel importante las interacciones sinérgicas entre ambas en el eje inflamación-estrés oxidativo (Allen *et al.* 2009).

1.6.1 MECANISMOS PATOGENICOS

La diabetes mellitus induce cambios en la función inmunitaria celular, sobrerregula las citoquinas proinflamatorias procedentes de monocitos/leucocitos polimorfonucleares e infrarregula factores de crecimiento procedentes de macrófagos, predisponiendo a la inflamación crónica, a la destrucción progresiva del tejido y disminuyendo la capacidad reparadora del tejido (Iacopino 2001). Este fenotipo inmunitario conlleva a las complicaciones orales de la DM, entre las que se encuentran la xerostomía, retraso en la cicatrización de la mucosa oral, candidiasis, aumento de la incidencia y severidad de la caries, infecciones pulpo-periapicales, enfermedad periodontal y síndrome de la boca seca (Little *et al.* 1997). La evidencia científica ratifica que la DM es un factor de riesgo incremental en la severidad de la enfermedad periodontal, tanto la gingivitis como la periodontitis (Salvi *et al.* 2008). Una de las complicaciones crónicas de la DM, la microangiopatía, podría conllevar a un descenso del flujo sanguíneo y por tanto a una disminución de nutrientes y oxígeno a los tejidos periodontales, facilitando la progresión de la EP, pérdida de soporte, aumento de las bolsas periodontales, movilidad y peor respuesta al tratamiento periodontal. (Thomson *et al.* 2004). Un peor control de la DM y la hiperglucemia a largo plazo disminuirían la respuesta inmune, con disminución de la respuesta linfocitaria y retraso en la curación de la herida, estando asociadas con formas agresivas de EP (Delamaire *et al.* 1997, Iacopino 2001, Salvi *et al.* 2008).

Por su parte, la EP es un proceso inflamatorio crónico, provocado por las bacterias de la placa dental (biofilm), que afecta al periodonto de protección

(encía: gingivitis) y/o al periodonto de inserción (periodontitis). Cuando el proceso inflamatorio afecta a este último, se produce la destrucción del hueso alveolar y del ligamento periodontal, con pérdida del soporte dentario, formación de bolsas periodontales, movilidad dentaria y, al final, pérdida dentaria. La EP provoca una agresión patógena e inflamatoria continua a nivel sistémico, por la gran cantidad de superficie de epitelio de las bolsas que permite, a través de 3 mecanismos, el paso de bacterias y sus productos al organismo (Mealey *et al.* 2004): 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 biofilm, 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. Además, en el caso de la DM, 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, como ocurre en la diabetes (Saremi *et al.* 2005).

Santos *et al.* (2012) realizaron un estudio clínico aleatorizado donde analizaron 34 pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad periodontal crónica generalizada, a los cuales subdividieron en dos grupos, un grupo al que realizaron raspado y alisado radicular completo, RARC (2 citas) y un grupo al

que realizaron raspado y alisado radicular parcial, RARP (4 citas). Los resultados mostraron a los 3 y 6 meses en ambos grupos, una mejora de las variables periodontales, profundidad de bolsa y nivel de inserción ($p < 0,05$). Respecto a las variables inflamatorias metabólicas estudiadas no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, aunque si encontraron un incremento significativo respecto a los niveles iniciales de RANKL, OPG, IFN- γ e IL-4 ($p < 0,05$), mientras que se redujo la IL-13 ($p < 0,05$), y se mantuvieron constantes el FNT- α y la IL-23 ($p > 0,05$).

Recientemente un estudio realizado por Longo *et al.* (2014) en pacientes con/sin diabetes controlada evaluada mediante los niveles de HbA1c y con/sin enfermedad periodontal, encontraron que no había diferencias estadísticamente significativas para los marcadores IL-6, IL-8, MCP-1, aunque si encontraron que en los pacientes diabéticos la enfermedad periodontal era más severa.

1.6.2 ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Diversos estudios se han realizado intentando conocer si existe una conexión entre la terapia o tratamiento periodontal y el control glucémico, siendo numerosos los trabajos que han encontrado una mejora del control glucémico tras el tratamiento periodontal:

Moeintaghavi *et al.* (2012) realizaron un estudio clínico aleatorizado donde estudiaron 40 pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad periodontal de tipo moderada/severa, que subdividieron en un grupo de estudio (EHO, raspado y alisado radicular) y un grupo control (EHO), ambos posteriormente revisados a los tres meses. Los resultados del estudio encontraron una mejora significativa

del estado periodontal en el grupo de estudio respecto al grupo control en todas las variables periodontales estudiadas ($p < 0,05$). Respecto a los valores metabólicos encontrados, el grupo de estudio obtuvo una disminución significativa ($p < 0,05$) de la glucosa en plasma y de la HbA1c, a los 3 meses de haber sido realizado el tratamiento periodontal. Sin embargo en el grupo control, obtuvieron un aumento de los valores de glucosa en plasma, mientras que la HbA1c no se modificó durante los 3 meses.

Correa *et al.* (2010) analizaron en una muestra de 23 pacientes diabéticos tipo 2 con periodontitis crónica, la presencia de marcadores inflamatorios como el fibrinógeno (FIB), IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 y FNT- α . El estado metabólico lo estudiaron analizando los niveles de HbA1c y de glucosa en plasma. Todos los pacientes recibieron EHO y RAR. El estado periodontal y resto de variables comentadas fueron evaluadas al inicio del estudio y a los 3 meses. Los resultados encontrados concluyeron que todos los pacientes habían mejorado su estado periodontal de manera significativa. Los marcadores inflamatorios en general se redujeron, pero no de manera significativa, excepto para el FNT- α y el FIB que si se redujeron de manera significativa en las regresiones logísticas univariantes pero no en las multivariantes. Resultados similares se obtuvieron para la HbA1c y para la glucosa en plasma, donde ambas se redujeron respecto a los valores iniciales aunque no de manera significativa.

Katagiri *et al.* (2009) estudiaron una muestra poblacional de 49 sujetos diabéticos tipo 2 con periodontitis (presencia de 2 o más bolsas periodontales de más de 4 mm). La muestra fue dividida en dos grupos, un grupo de estudio a los que se les realizó tratamiento periodontal con posterior aplicación de

minociclina en las bolsas tratadas y un grupo control a los cuales no se les realizó ningún tipo de intervención, solo EHO. Los pacientes fueron revisados tras un periodo de 1 mes, 3 meses y 6 meses. Los valores estudiados comprendieron glucosa en plasma, HbA1c y proteína c reactiva. Los resultados encontrados mostraron una mejora significativa del estado periodontal en ambos grupos tras las revisiones realizadas respecto al estado inicial; aunque el grupo de estudio obtuvo una mejora significativa del estado periodontal respecto al grupo control en la revisión del mes, mejora que se mantuvo a lo largo de todo el estudio. Respecto a los valores evaluados sobre el control metabólico se observó una reducción estadísticamente significativa en la HbA1c del grupo de tratamiento respecto al grupo control durante el primer mes y que se mantuvo a lo largo del estudio, aunque a los 3 y 6 meses esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En relación a la PCR no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos estudiados, ni en el mismo grupo a lo largo de las revisiones realizadas, aunque en la regresión logística multivariante encontraron una asociación estadísticamente significativa entre el índice de masa corporal, la variabilidad de los valores de PCR y de la HbA1c.

Jones *et al.* (2007) llevaron a cabo un estudio clínico multicéntrico a doble ciego, aleatorizado sobre el efecto del tratamiento periodontal en los valores glucémicos de pacientes veteranos con una diabetes mal controlada. De la muestra final estudiada, en total 132 pacientes, encontraron que los pacientes que fueron sometidos al tratamiento periodontal presentaban a los 4 meses del tratamiento inicial, una ligera reducción de la HbA1c aunque no de manera significativa.

Promshudti *et al.* (2005) estudiaron una muestra poblacional final de 52 pacientes diabéticos tipo 2 con periodontitis crónica. La muestra fue dividida en un grupo de estudio a los que se les realizó (EHO, raspado y alisado radicular y administración sistémica de doxiciclina) y en un grupo control (a los cuales no se les realizó ningún tipo EHO, tratamiento periodontal, o administración sistémica de antibióticos). Se evaluaron el estado periodontal y el estado metabólico mediante el estudio de la HbA1c y la glucosa en plasma, tomándose muestras al inicio del estudio y a los 3 meses. Los resultados revelaron que a los 3 meses los pacientes del grupo de estudio habían obtenido una mejora del estado periodontal y una mejora del estado glucémico pero no de manera significativa.

Raman *et al.* (2014) estudiaron una muestra poblacional final de 30 malasio diabéticos tipo 2 con enfermedad periodontal crónica moderada a severa, que se subdividió en un grupo de estudio (a los cuales se les realizó raspado y alisado radicular) y un grupo control (se realizó enseñanza higiene oral). Los resultados mostraron que no había diferencias estadísticamente significativas en los niveles de HbA1c entre el grupo de estudio y el grupo control, entre el inicio y la revisión a los 3 meses. Aunque si se encontró una mejora significativa en los niveles de HbA1c entre la primera visita del grupo de estudio y la visita final a los 3 meses ($p=0,038$).

Mientras que otros trabajos publicados no reportaron ningún tipo de asociación positiva entre la realización del tratamiento periodontal y un mejor estado glucémico:

Schjetlein *et al.* (2014) estudiaron el estado periodontal en una muestra poblacional de 62 pacientes diabéticos de la zona de Nuuk, Groenlandia. Encontraron una prevalencia del 21% de enfermedad periodontal, donde el 42% de la muestra presentaba menos de 20 dientes en boca. Los pacientes con EP fueron tratados mediante raspado y alisado radicular y enseñanza higiene oral y reevaluados tras 3 revisiones dentales, encontrando una reducción del 100% ($p < 0,001$) en la prevalencia de EP, mejorando el índice de sangrado y el índice periodontal aunque no encontraron una reducción en los niveles de HbA1c ($p > 0,440$).

Gay *et al.* (2014) estudiaron los niveles de HbA1c en una muestra poblacional mexicana con diabetes mellitus tipo 2 con enfermedad periodontal. De los 126 individuos que constituyeron la muestra final, conformaron un grupo de estudio (a los cuales se les realizó raspado y alisado radicular) y un grupo control (a los cuales se les realizó enseñanza de higiene oral). Los resultados obtenidos revelaron que no había diferencias estadísticamente significativas respecto a los niveles de HbA1c entre los sujetos del grupo control y el grupo de estudio, aunque si hubo una mejora estadísticamente significativa en el estado periodontal.

Engelbreton *et al.* (2014) realizaron un estudio clínico randomizado durante los años 2009-2012 donde estudiaron una muestra poblacional de 514 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (valores de HbA1c entre 7-9%) y con enfermedad periodontal sin tratar. El grupo de estudio consistió en pacientes a los que se les realizó raspado y alisado radicular con enjuague con CHLX, siendo revisados a los 3 y a los 6 meses, mientras que el grupo control no recibió

tratamiento alguno durante un período de 6 meses. Los resultados del estudio reportaron que no había diferencias estadísticamente significativas respecto a los niveles de HbA1c en el grupo de estudio y el grupo control, aunque si hubo mejora del estado periodontal en los pacientes pertenecientes al grupo de estudio tanto a los 3 meses como a los 6 meses ($p < 0,001$).

López *et al.* (2014) llevaron a cabo un estudio de casos clínicos controlados estudiando 26 pacientes con DM2 con enfermedad periodontal y 26 pacientes sin DM2 con EP, a los que se les llevo a cabo un estudio periodontal y profilaxis dental, encontrando que los niveles de HbA1c no se encontraron estadísticamente asociados con la realización de profilaxis dental.

Ambas patologías tienen factores genéticos y alteraciones microbiológicas e inmunológicas en común. La evidencia no es del todo concluyente pero apunta a que la glucemia se estabiliza después del tratamiento periodontal, donde los brotes agudos de enfermedad periodontal pueden producir una desestabilización de la glucemia.

1.7 ASOCIACIÓN ENTRE LA DIABETES MELLITUS Y LA PATOLOGÍA Y TRATAMIENTO ENDODÓNCICOS

La interrelación endodoncia – diabetes mellitus se ha investigado tanto en modelos animales como en estudios epidemiológicos y experimentales en humanos (Castellanos-Cosano *et al.* 2011).

1.7.1 ESTUDIOS EN ANIMALES

Por lo que a los estudios en modelos animales se refiere, Kohsaka *et al.* (1996) observaron mayor inflamación periapical y lesiones periapicales de mayor tamaño en las ratas diabéticas comparadas con las controles. Fouad *et al.* (2002) 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.* (2003) observaron mayor reabsorción ósea y mayores lesiones periradiculares en ratas diabéticas con hiperglucemia. Días-Astolphi *et al.* (2013) compararon ratas sanas con o sin lesión periapical, encontrando que las ratas con lesión periapical presentaban mayores niveles plasmáticos de FNT- α , y alteraciones tanto en los procesos de señalización y sensibilidad a la insulina, probablemente causado por el aumento del FNT- α . Wolle *et al.* (2013) evaluaron el desarrollo de lesiones periapicales en ratas con diabetes tipo 2 y las posibles acciones del agente antioxidante tempol en las lesiones periapicales y encontraron que no había diferencias estadísticamente significativas en el análisis histológico y radiográfico de las lesiones peripapicales entre las ratas control y las ratas diabéticas tipo 2 y que las lesiones periapicales no curaban con el tratamiento antioxidante sistémico. Britto *et al.* (2003) señalaron la diabetes tipo 2 como un factor de complicación para el tratamiento de endodoncia, asociado con cambios de la microbiota (Iwama *et al.* 2006) y al aumento de los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular y la proteína ósea morfogenética-2 en ratas diabéticos tipo 2 (Ilic *et al.* 2012). Liu *et al.* (2012) encontraron que la administración de metformina como medicación intraconducto reducía el número de osteoclastos

e inhibía la reabsorción ósea alveolar en las lesiones periapicales de ratas sanas. Sano *et al.* (2011) encontraron una mayor incidencia y severidad de lesiones periapicales en ratas diabéticas tipo 2 que en ratas no diabéticas, las cuales en este estudio prácticamente no presentaron periodontitis apical. Cintra *et al.* (2014a) encontraron un mayor infiltrado inflamatorio en las lesiones periapicales y mayor reabsorción ósea en las lesiones periodontales en ratas diabéticas respecto a las ratas control, donde los valores elevados de HbA1c en las ratas diabéticas fueron independientes a la presencia de periodontitis apical o de enfermedad periodontal respecto a las ratas control, aunque la presencia de estas infecciones en las ratas sanas y en las diabéticas, sí aumentaba la concentración de glucosa en sangre pero no de manera significativa. Posteriormente, Cintra *et al.* (2014b) encontraron que las ratas diabéticas presentaban mayores lesiones radiolúcidas periapicales y periodontales en comparación con las ratas control. Otro de los resultados encontrados fue que las ratas con patología oral (PA+EP) presentaban un aumento significativo de IL-17 en comparación con las ratas que no presentaban patología oral. Recientemente Cintra *et al.* (2014c) investigaron la relación entre el perfil sanguíneo e histológico tanto en la PA como en la EP asociado con la diabetes en ratas Wistar. Concluyeron que la diabetes aceleraba el desarrollo y la progresión de la PA y la EP, causando un incremento en la media celular eritrocitaria, así como en el leucocitaria y en el recuento de neutrófilos. Donde ambas infecciones orales aumentaban el número total de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y las concentraciones de glucosa en ratas con DM.

1.7.2 ESTUDIOS EN HUMANOS

Los estudios en humanos se remontan a los años 60', cuando Bender *et al.* (1963) plantearon 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 & Bender (2003) encontraron una elevada tasa de infecciones dentarias asintomáticas en diabéticos con peor estado glucémico de causa desconocida, concluyendo que “estudios clínicos y radiográficos por otros investigadores habían demostrado que existe una mayor prevalencia de lesiones periapicales en diabéticos que en no-diabéticos”. En ese sentido, numerosos estudios epidemiológicos han comparado la prevalencia de periodontitis apical en pacientes diabéticos y no-diabéticos.

Falk *et al.* (1989) llevaron a cabo un estudio clínico y radiológico analizando la prevalencia de lesiones periapicales en diabéticos tipo 1. Analizaron el número de dientes, lesiones cariosas, dientes endodonciados y lesiones periapicales en 94 pacientes diabéticos de larga evolución, 86 pacientes diabéticos de corta duración y 86 pacientes no diabéticos. 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.* (1993) enfocaron su estudio en la prevalencia de DM en pacientes con infecciones odontogénicas. Encontraron un porcentaje desproporcionadamente alto de infecciones clínicas severas, tanto pulpo-periapicales como periodontales, en pacientes diabéticos. De los 21 pacientes con infecciones odontogénicas severas; DM estuvo presente en 5 casos,

concluyendo que la diabetes es una condición predisponente para las infecciones odontogénicas.

Sampedro *et al.* (1996) comunicaron una mayor prevalencia de edentulismo en los pacientes diabéticos comparados con pacientes controles.

Fouad *et al.* (2003) observaron una mayor frecuencia de lesiones periapicales en pacientes diabéticos, así como de reagudizaciones y fracasos tras el tratamiento endodóncico.

Britto *et al.* (2003) estudiaron la prevalencia de lesiones periapicales en pacientes con y sin DM. Hallaron uno ó más dientes con periodontitis apical en el 97% de los pacientes diabéticos, comparado al 87% de los sujetos control.

Segura-Egea *et al.* (2005), en un estudio trasversal, 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% ($p = 0.007$).

Su & Ye (2009) han propuesto la administración de vitamina D a los pacientes diabéticos para mejorar el pronóstico del tratamiento endodóncico.

López-López *et al.* (2011) estudiaron una muestra poblacional barcelonesa en la que encontraron una mayor prevalencia de dientes con periodontitis apical en los pacientes diabéticos tipo 2 que en los no diabéticos (odds ratio = 3.9, $P = 0.002$) y un mayor número de pacientes con al menos un tratamiento endodóncico en el grupo diabético que en el control (odds ratio = 2.3, $P = .043$).

La regresión logística multivariante concluyó que la probabilidad de padecer PA

era casi 4 veces mayor en los pacientes diabéticos comparados con los pacientes no diabéticos (OR = 3.9; $p < 0.01$)

Marotta *et al.* (2012) analizando series periapicales completas y el criterio de Strindberg's para el diagnóstico de la PA (Strindberg 1956), también encontraron que la PA era estadísticamente significativa más común en dientes de pacientes diabéticos (15%) que en los pacientes control (12%) ($p=0,05$). La diferencia estadística fue causada principalmente debido a la prevalencia de PA en dientes no tratados siendo mayor en los pacientes diabéticos (10%) en comparación con los no diabéticos (7%) ($p=0,03$).

Ferreira *et al.* (2014) compararon el ratio de éxito del tratamiento endodóncico mediante análisis clínicos y radiográficos en dos grupos de 23 pacientes, un grupo control y un grupo diabético. No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con el índice periapical ($p > 0,05$)

PLANTEAMIENTO DEL TEMA E HIPÓTESIS DE PARTIDA

Aunque existen diferencias entre la inflamación crónica periodontal y la periodontitis apical crónica de origen endodóncico, ambas tienen tres similitudes notables (Segura Egea *et al.* 2012) 1) ambas son infecciones crónicas de la cavidad oral, 2) en su etiopatogenia, una y otra comparten una microbiota común, siendo infecciones polimicrobianas con predominio de las bacterias anaerobias Gram negativas (Sundqvist *et al.* 1992), y 3) en su fisiopatología, ambas conllevan 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 los tejidos periapicales en la periodontitis apical) que pueden repercutir sobre los niveles sistémicos (Caplan *et al.* 2006).

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.

En los últimos años se han publicado varios trabajos que analizan la asociación entre la patología y terapéutica endodóncicas y diferentes estados y enfermedades sistémicos (Caplan *et al.* 2006; Segura Egea *et al.* 2008), pero son numerosas las patologías sistémicas cuya asociación con la inflamación periapical crónica y con el tratamiento endodóncico sigue sin estudiarse o sin estar suficientemente clara (JOE editorial board 2008). Inicialmente realizamos una revisión exhaustiva sobre la vinculación de la patología periodontal y

periapical, centrándonos en la diabetes como patología sistémica, artículo que sentó las bases para el planteamiento de todo el proyecto (Segura Egea *et al.* 2012).

En definitiva, siguiendo el criterio de la analogía para la formulación de hipótesis descrito por Stuart Mill (1843), es plausible suponer que *la periodontitis apical crónica y el tratamiento endodóncico se asocien también a las mismas alteraciones sistémicas a las que se asocia la enfermedad periodontal*, siendo ésta nuestra hipótesis de partida.

Por el contrario, las hipótesis nulas de las que partimos son dos:

a) No existe relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y las prevalencias de periodontitis apical o de tratamiento de conductos.

b) No hay correlación entre el control glucémico del paciente, determinado mediante la HbA1c, y el estado periapical y/o endodóncico, determinados mediante la prevalencia de periodontitis apical y de tratamiento de conductos.

OBJETIVOS

Los objetivos que pretendemos conseguir con este trabajo de investigación son los siguientes:

1º- Determinar la prevalencia de patología periapical en la muestra de diabéticos tipo 2.

2º- Determinar la prevalencia de tratamiento endodóncico en la muestra de diabéticos tipo 2.

3º- Analizar la posible asociación entre el control de la diabetes y el estado periapical y endodóncico, correlacionando los niveles de HbA1c con la prevalencia de lesiones periapicales y de tratamiento endodóncico.

2. MATERIAL Y MÉTODO.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la consecución de los objetivos, se ha diseñado el siguiente **estudio epidemiológico descriptivo trasversal (*cross-sectional study*)**.

2.1) Población de referencia: adultos españoles

2.2) Muestra poblacional:

Ha estado constituida por los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en la Clínica Universitaria de la Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona y Sevilla.

Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años.
- Al menos 10 dientes en boca (sin contar terceros molares).

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad periodontal en estado activo (Armitage 1999).
- Pacientes no diabéticos tipo 2.

2.3) Cálculo del tamaño de la muestra:

Para determinar el tamaño de la muestra se ha utilizado la fórmula modificada propuesta por Wayne Daniels:

$n = \frac{N p(1-p)}{(N-1)\left(\frac{LE^2}{4}\right) + p(1-p)}$	
n = media del tamaño de la muestra.	104
N = tamaño de la población	1500000
p = proporción de la variable bajo estudio	0,07
LE = límite de error para estudios con pacientes	0,05

Se tomo como referencia una población de 1.500.000 personas.

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 se ha estimado en el 7% a partir de estudios previos llevados a cabo en muestras de población española:

Autores	Año	Comunidad Autónoma	n	Edad (Años)	Prevalencia de DM2 (%)
DRECA	1991-1993	Andalucía	2733	5-59	4,2
Franch	1992	León	572	≥ 18	5,6
Bayo	1993	Vizcaya	862	> 30	6,4
Tamayo	1997	Aragón	935	10-74	6,1
Castell	1999	Cataluña	3839	30-89	10,3

Tomando un límite de error de 0.5, el tamaño muestral mínimo calculado es de 104 pacientes, que se refiere al tamaño que ha de tener la muestra que se analice al final del estudio. Teniendo en cuenta que es un estudio descriptivo transversal no se han tenido en cuenta las pérdidas o abandonos.

2.4) Selección de la muestra

Se ha realizado un muestreo aleatorio simple entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en la Clínica Universitaria de la Universidad de Barcelona y Sevilla.

Para el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se han seguido los criterios actuales para el diagnóstico de DM (Executive Summary 2010): HbA1c > 6.5%; glucosa en plasma en ayunas 126 mg/dl (7.0 mmol/l); 2-h glucosa en plasma de 200 mg/dl (11.1 mmol/l) durante test de tolerancia a la glucosa; paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia con valores de glucosa en plasma de 200 mg/dl (11.1 mmol/l).

2.5) Evaluación radiográfica

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

2.6) Diagnóstico de la patología periapical.

El estado periapical fue evaluado siguiendo el método descrito previamente por Segura-Egea *et al.* (2004), quienes utilizaron el índice PAI (Índice de registro Periapical), propuesto por Orstavik *et al.* (1986). Antes de la aplicación del PAI,

el observador se sometió a un curso de calibración para el PAI utilizando para ello 100 radiografías periapicales suministradas por el Prof. Dag Ørstavik, conteniendo tanto dientes endodonciados como sin endodonciar. El observador debía asignar a cada diente una puntuación del PAI (1-5) tomando como referencia las radiografías propuestas por el Prof. Ørstavik (Figura 1).

Tras la asignación de puntuaciones a los dientes, los resultados se compararon con el “gold standard atlas”, del Dr. Ørstavik y se calculó la concordancia con el test Kappa de Cohen, obteniéndose unos valores comprendidos entre 0,79 – 0,87. La reproducibilidad intra-observador se determinó repitiendo la puntuación de 20 pacientes elegidos al azar dos meses después de la primera valoración obteniéndose unos valores comprendidos entre 0,82 - 0,93, habiéndose recalibrado el observador, se obtuvo la concordancia intraexaminador y los valores K obtenidos oscilaron entre 0,80 - 0,89.

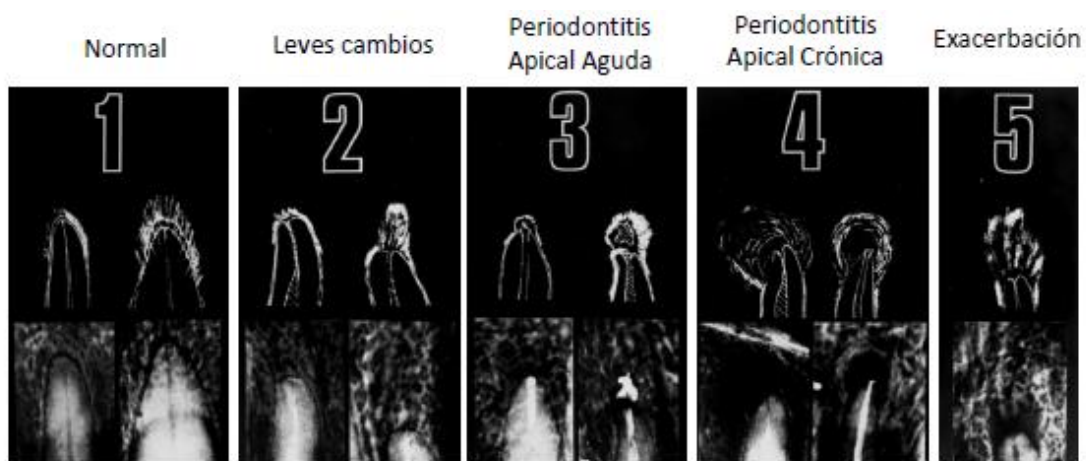


Fig.1 Índice Periapical (PAI). Referencias radiográficas de material autopsico del estudio de Brynolf (1967).

Una puntuación superior a 2 en el PAI ($PAI \geq 3$) se ha considerado como indicativa de patología periapical (Ørstavik *et al.* 1986), incluyendo así tanto la periodontitis apical aguda como la periodontitis apical crónica, ya sea granuloma, absceso o quiste apical (Kirkevang *et al.* 2001).

2.7) Diagnóstico y evaluación de los tratamientos endodóncicos.

Se diagnosticó como diente endodonciado a todo aquel que presentara evidencia radiográfica de material radiopaco en el interior de los conductos radiculares. Todas las endodoncias evaluadas habían sido finalizadas como mínimo 1 año antes del presente estudio. De esta forma se respeta el margen de tiempo considerado adecuado para las evaluaciones postoperatorias de los tratamientos endodóncicos (6 meses a 4 años).

- Longitud de la obturación: Se valoró la distancia de la obturación de los conductos con respecto al ápice radiográfico (Figura 2).

Adecuada:

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

Corta:

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

Larga:

- Material de obturación fuera del ápice radiográfico. Sobreobturación.

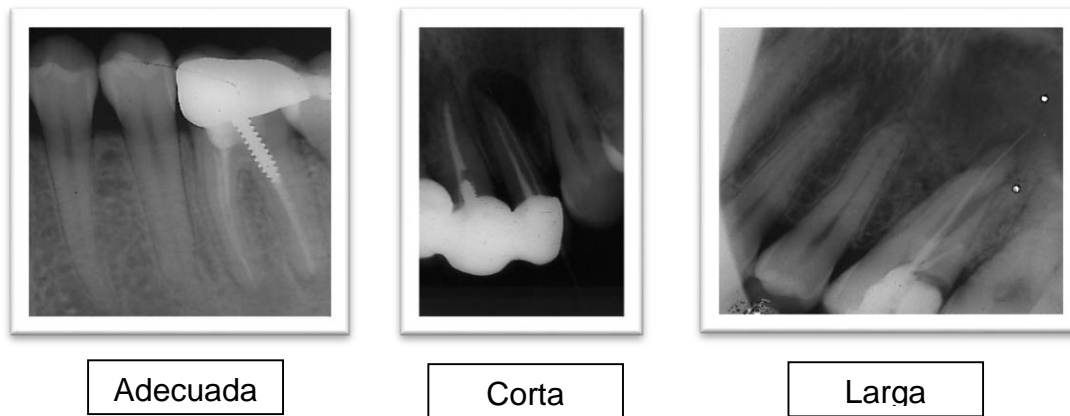


Figura 2.- Ejemplos de longitud de obturación adecuada /corta/ larga.

- Calidad de la obturación: Se valoró la presencia de poros en la obturación y la falta de homogeneidad de la misma (Figura 3).

Adeuada:

- Correcta obturación en tercio cervical, medio y apical

Regular:

- Incorrecta obturación de alguno de los tercios cervical, medio y/o apical.

Mal:

- Incorrecta obturación de los tres tercios cervical, medio y apical.

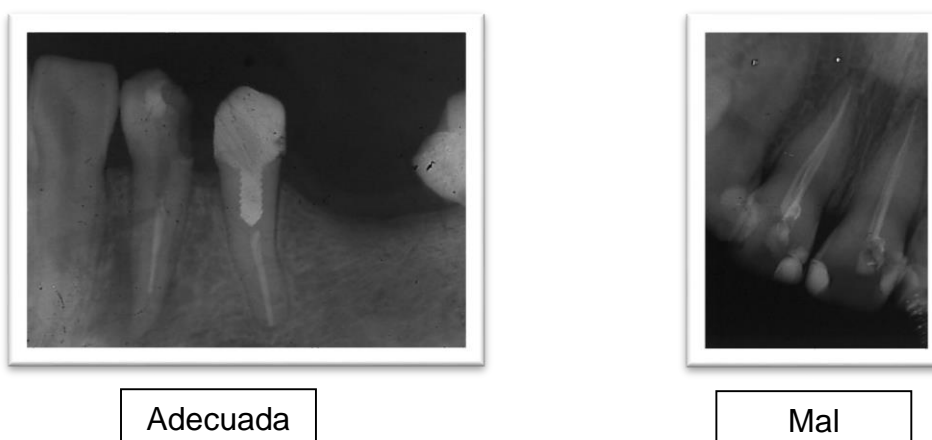


Figura 3. Ejemplos de calidad de la obturación adecuada / mal.

- **Restauración coronal:** Se valoró el correcto sellado radiográfico marginal de la obturación coronal o de la corona de recubrimiento total (CRT) y la ausencia de poros en el interior de la obturación coronal (Figura 4).

Adecuada:

- Correcto sellado radiográfico marginal y ausencia de poros en el interior de la obturación coronal.

Regular:

- Correcto sellado radiográfico marginal de la restauración pero presencia de poros en el interior de la obturación coronal.

Mal:

- Incorrecto sellado radiográfico marginal.

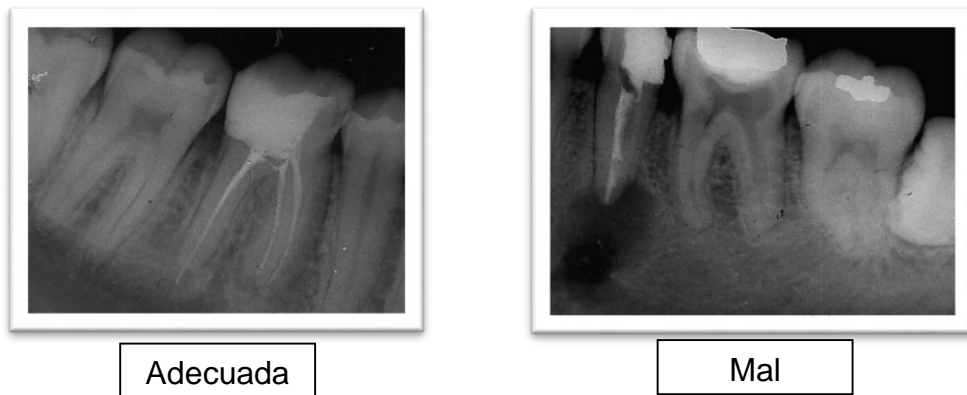


Figura 4. Ejemplos de obturación coronal adecuada / mal.

2.8) Variables explicativas.

Se realizó un registro de la patología específica que padecían los pacientes y se registraron las siguientes variables:

- Sexo.
- Edad.

- Número de dientes presentes, ausentes, sanos, obturados, cariados, con lesiones periapicales (PA), con tratamiento endodóncico (TE), prótesis fija (PPF)
- Número de dientes con patología periapical ($PAI \geq 3$).
- Número de dientes con tratamiento endodóncico.
- Número de dientes con tratamiento endodóncico y patología periapical.
- Valoración de los dientes endodonciados.
- Calidad de la obturación coronal.
- Calidad de la obturación de los conductos: relleno y longitud.

2.9) Análisis epidemiológico y estadístico:

Los datos se introdujeron en el programa Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Se calcularon las frecuencias de dientes con periodontitis apical y de dientes endodonciados. El test de la Chi-cuadrado y el ANOVA se utilizaron para determinar la significación estadística de las diferencias observadas entre los grupos en las variables cualitativas, mientras que el test de la t de Student se utilizó para comparar las variables cuantitativas. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. La reproducibilidad inter-observador e intra-observador se determinó mediante el test Kappa de Cohen, considerando una reproducibilidad aceptable un valor del estadístico $K > 0,70$.

Para medir la fuerza de la asociación entre la presencia de patología periapical y tratamiento endodóncico con la patología sistémica, se determinaron los valores de “odds ratio” (OR), con sus intervalos de confianza del 95%,

mediante análisis de regresión logística univariante y multivariante, ajustado para la presencia de diferentes covariables.

2.10) Variables explicativas médicas:

Para cada uno de los sujetos se registraran determinadas variables socio – económicas y algunas de las enfermedades generales más frecuentes en la población, a continuación se ejemplifica el cuestionario que se realizará a los pacientes con diabetes Mellitus tipo 2.

- Hombre/Mujer: 1-Hombre/ 0-Mujer.
- Alcohol.
- Tabaquismo: fumador / no fumador/ exfumador.
- Diabetes: diabético / no diabético.
- Niveles de HbA1c.
- Niveles de glucemia
- Antecedentes metabólicos-endocrinos (si/no, especifique)
- Antecedentes hemopáticos (si/no, especifique)
- Antecedentes digestivos (si/no, especifique)
- Antecedentes patología respiratoria (si/no, especifique)
- Antecedentes cardiovasculares (si/no, especifique)
- Antecedentes neoplásicos (si/no, especifique)
- Antecedentes reumáticos (si/no, especifique)
- Antecedentes locomotores (si/no, especifique)
- Antecedentes cutáneomucosos (si/no, especifique)
- Antecedentes psiquiátricos (si/no, especifique)
- Antecedentes ginecológicos (si/no, especifique)
- Antecedentes infecciosos (si/no, especifique)

2.11) Comité ético



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

INFORME DE LA SUBCOMISIÓN DE ÉTICA SANITARIA

La Subcomisión de Ética Sanitaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, según consta en el acta nº 01/2010 ha valorado el proyecto de investigación presentado por el **Dr. Juan José Segura Egea** titulado:

“IMPLICACIONES SISTÉMICAS DE LA PATOLOGÍA Y TERAPÉUTICA ENDODÓNICAS: ESTUDIO DE SU ASOCIACIÓN CON LA DIABETES Y EL SÍNDROME METABÓLICO”

Se emite **INFORME FAVORABLE.**

En Sevilla, a 4 de Febrero del 2010.

EL PRESIDENTE

Fdo. Alfonso Soto Moreno





Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

INFORME DE LA SUBCOMISIÓN DE INVESTIGACIÓN SANITARIA

La Subcomisión de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, según consta el acta nº 1/2010, ha valorado el proyecto de investigación presentado por el **Dr. Juan José Segura Egea** titulado:

“IMPLICACIONES SISTÉMICAS DE LA PATOLOGÍA Y TERAPÉUTICA ENDODÓNICAS: ESTUDIO DE SU ASOCIACIÓN CON LA DIABETES Y EL SÍNDROME METABÓLICO”

Se emite **INFORME FAVORABLE**.

En Sevilla, a 4 de febrero del 2010.

EL PRESIDENTE

Fdo. Alfonso Soto Moreno

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Dña _____, de ____ años de edad y con DNI nº _____, manifiesta que ha sido informado/a sobre el Proyecto de Investigación titulado **IMPLICACIONES SISTÉMICAS DE LA PATOLOGÍA Y TERAPÉUTICA ENDODÓNCICAS**, cuyo investigador principal es el Dr. Juan J. Segura Egea.

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: _____

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Sevilla, a ____ de ____ de 2011.

Fdo. D/Dña _____

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: *IMPLICACIONES SISTÉMICAS DE LA PATOLOGÍA Y TERAPÉUTICA ENDODÓNICAS.*

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Juan José Segura Egea

CENTRO: Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

INTRODUCCION:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y se lleva a cabo con respeto a los principios enunciados en la declaración del Helsinki y a las normas de buena práctica clínica.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

El estudio tiene como objetivos:

- a) Determinar, mediante radiografías panorámicas, la prevalencia de patología periapical y tratamiento endodóncico en pacientes con diferentes patologías sistémicas.
- b) Identificar los factores de riesgo asociados a la patología periapical en pacientes con diferentes patologías sistémicas.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Al tratarse de un estudio meramente observacional, en el que no se va a intervenir modificando tratamientos ni utilizando medicamentos, no existe riesgo alguno para usted. Las radiografías que se van a tomar servirán para ayudar al diagnóstico de patologías bucodentales y usted podrá conocer así el estado de su salud en lo referente a las mismas. Además, el control de sus enfermedades bucodentales podrá repercutir favorablemente en su salud y en el control de su enfermedad de base (diabetes / síndrome metabólico).

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, en cualquier momento puede abandonarlo.

IMPLICACIONES ETICAS

La utilización de ortopantomografías (6 por cada paciente) no implica riesgo significativo.

Por el contrario, el seguimiento del estado de salud periapical de los pacientes permitirá detectar y tratar patologías que, de otra forma, podrían permanecer ignoradas.

Además, los resultados del estudio permitirán establecer protocolos de control de patología pulpo-periapical en pacientes diabéticos o con síndrome metabólico que implicarán una mejoría significativa de su estado de salud general.

3. RESULTADOS.

RESULTADOS

3.1 Características generales de la muestra

La muestra final constituida fue de 106 pacientes, siendo la edad media total de la muestra de 66,7 años de edad, de los cuales 51 eran hombres con una edad media de 67,2 años de edad y 55 mujeres con 65,5 años de edad, sin existir diferencias estadísticamente significativa respecto a la edad entre ambos grupos (Tabla 1).

El número total de dientes de la muestra fue de 2085, con una media total de dientes por paciente de 19,6 con una desviación estándar de 7,37. Entre los hombres que componían la muestra y las mujeres del estudio, no hubo diferencias estadísticamente significativas en relación al número de dientes presentes en boca. (Tabla 1)

Respecto al hábito tabáquico, del total de la muestra, solo presentaban antecedentes tabáquicos 30 pacientes (28,3%), de los cuales 22 eran hombres y 8 mujeres, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0.0001$) (Tabla 1).

Entre los antecedentes médicos a destacar y que serán analizados posteriormente, la presencia de enfermedad coronaria tuvo una alta prevalencia en la muestra con un total de 85 pacientes, de los cuales el 60% eran hombres y el 40% mujeres, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos ($p < 0.0001$) (Tabla1).

En relación al número de dientes con lesiones radiolúcidas (166; 7,9%) o al número de dientes endodonciados (68; 3,2%), o a los antecedentes de enfermedad periodontal (93 pacientes; 87,7%) no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos géneros (Tabla 1).

Los valores medios de hemoglobina glucosilada en la muestra fueron de 6,3 con una desviación estándar de 0,2; mientras que en el grupo masculino fue de $6,5 \pm 0,5$ y en el grupo femenino de $6,2 \pm 0,36$, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Esta diferencia estadística se ratificó para el análisis de los valores de glucosa en plasma ($p < 0.0001$) (Tabla 1).

Tabla 1. Características y estado dental de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en relación al sexo. Resultados están expresados como media \pm desviación estándar.

	Hombres (n = 51; 48.1%)	Mujeres (n = 55; 51.9 %)	Total (n = 106; 100%)
Edad	67.2 \pm 10.8	65.5 \pm 10.6	66.7 \pm 10.6*
Nº Dientes	1038 (49.7)	1047 (50.2%)	2085
Media \pm DS	20.35 \pm 7.36	19.03 \pm 7.47	19.06 \pm 7.37*
Hábito tabáquico			
Si	22 (73.3%)	8 (26.7%)	30(28.3%)**
no	29 (38.2%)	47(61.8%)	76 (71.7%)
Enf. Coronaria			
Si	51 (60.0%)	34 (40.0%)	85 (80.2%)**
No	0 (0 %)	21 (100%)	21 (19.9%)
Algún Diente LRP			
Si	34 (51.5%)	32 (48.4%)	66 (62.3%)*
No	17 (42.5%)	23 (57.5%)	40 (37.7%)
Nº Dientes LRP	79 (47.5%)	87 (52.4)	166 (7.9%)
Media \pm DS	1.5 \pm 2.2	1.7 \pm 2.2	1.7 \pm 2.2*
Algún Diente TE			
Si	13 (38.2%)	21 (61.8%)	34 (32%)*
No	38 (52.8%)	34 (47.2%)	72 (66.7%)
Nº Dientes TE	31 (45.5%)	37 (54.4%)	68 (3.2%)
Media \pm DS	0.6 \pm 1.4	0.67 \pm 0.98	0.64 \pm 1.19*
Enf. Periodontal			
Si	45 (48.4%)	48 (51.6%)	93 (87.7%)*
no	6 (46.1%)	7 (53.8%)	13 (12.3%)
HbA1c	6.5 \pm 0.5	6.2 \pm 0.36	6.3 \pm 2.6**
Glucosa plasma	131.3 \pm 2.52	117.1 \pm 2.8	123.9 \pm 67.7**

*p > 0.05; ** p < 0.0001

3.2 Antecedentes médicos de la muestra.

En relación a los antecedentes médicos todos los datos quedan reflejados en sus respectivas tablas. Antecedentes alérgicos (Tabla 3.1), tabáquicos (Tabla 3.2), neoplásicos (Tabla 3.3), hemopáticos (Tabla 3.4), metabólicos-endocrinos (Tabla 3.5), digestivos (Tabla 3.6), cardiovasculares (Tabla 3.7), respiratorios (Tabla 3.8), locomotores (Tabla 3.9), reumáticos (Tabla 3.10), genitourinarios (Tabla 3.11), ginecológicos (Tabla 3.12), infecciosos (Tabla 3.13), enfermedades de transmisión sexual (Tabla 3.14), cutáneomucosos (Tabla 3.15), neuropsiquiátricos (Tabla 3.16) y los antecedentes farmacológicos de la muestra en la tabla (3.17).

Cabe destacar la prevalencia de patología cardiovascular (85%), artrosis, (51%), hipercolesterolemia (28,3%), obesidad (35,8%) y la elevada ingesta de medicación antihipertensiva (73,5 %) y antidiabéticos orales (75,4%).

Antecedentes médicos de la muestra

Tabla 3.2.1. Antecedentes alérgicos.

ALERGIAS:	Nºpacientes (%)
No	92 (86.7)
Farmacológicas (penicilina).	14 (13.2)
Sulfamidas.	1 (1)

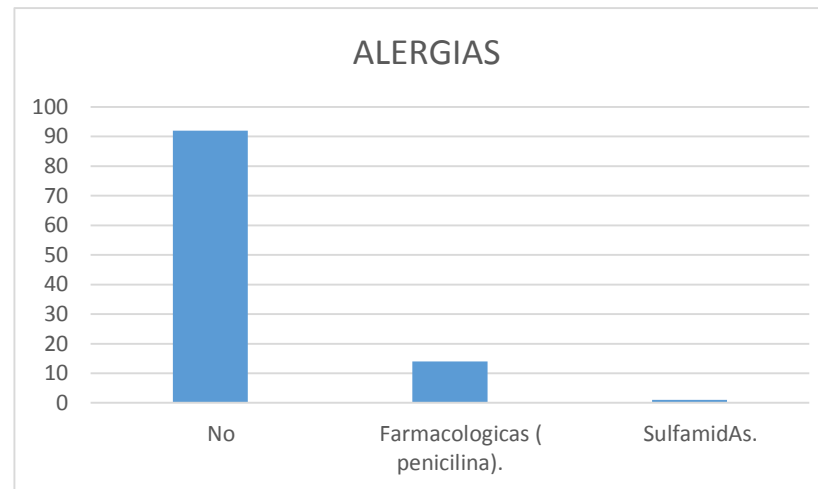


Tabla 3.2.2 Antecedentes toxicos.

HABITOS TOXICOS:	Nºpacientes (%)
No	56 (52,8)
Tabaco	26 (24,5)
Alcohol	20 (18,9)
Ex fumador	2 (1,9)
Dependencia al consumo de alcohol y tabaco.	2 (1,9)

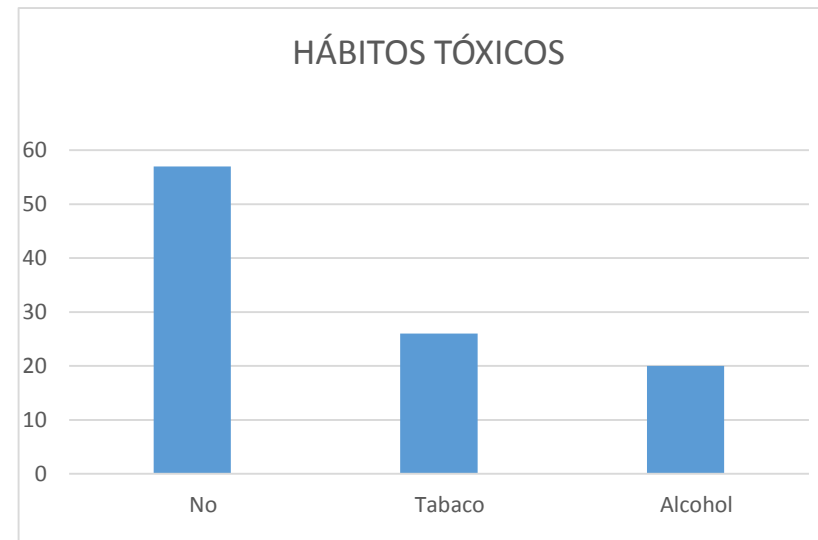


Tabla 3.2.3. Antecedentes neoplásicos.

NEOPLASIA:	Nºpacientes (%)
No	87 (82)
Si	19 (17.9)

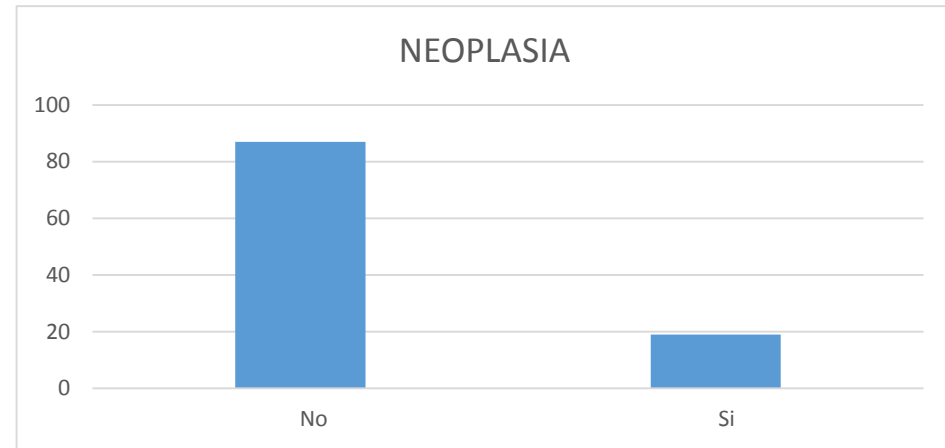


Tabla 3.2.4. Antecedentes hemopáticos.

HEMOPATIAS:	Nºpacientes (%)
No	82 (77,3)
Anemia	7(6,6)
Ferropenia	5(4,7)
Anticoagulantes orales	4 (3,7)
Plaquetopenia	2 (1,8)
Leucemia	1 (1)
Otros transtornos de leucocitos	2 (1,8)

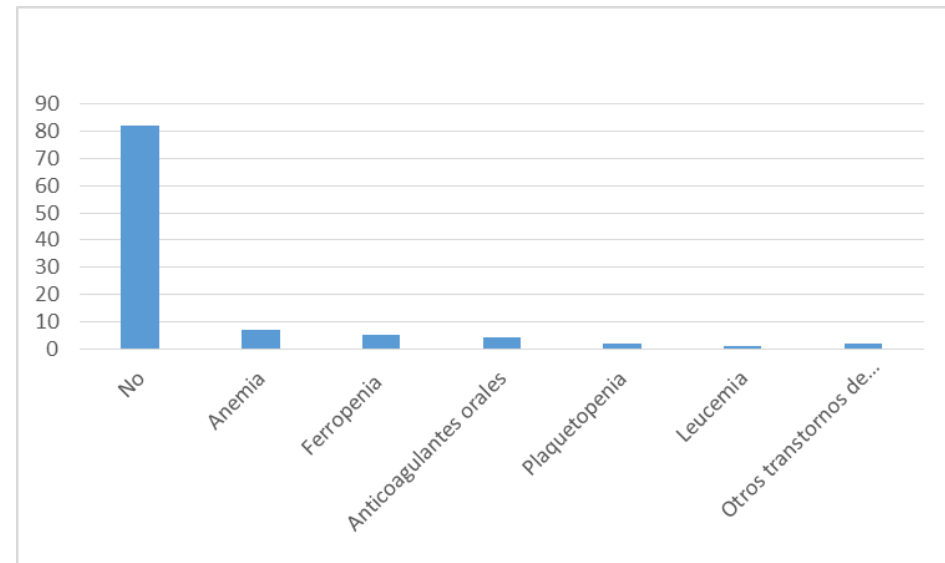


Tabla 3.2.5 Antecedentes metabólicos y endocrinos.

TRASTORNOS METABOLICOS Y ENDOCRINOS:	Nºpacientes (%)
No	0
Hiperglicemia	106 (100)
Trastorno en el metabolismo de las lipoproteinas	5 (4,7)
Hipercolesterolemia	30(28.3)
Rinopatía Diabetica	19 (17,9)
Hipotiroidismo	3 (2,8)
Poliponeuropatía Diabética	6 (5,6)
Obesidad	38 (35,8)

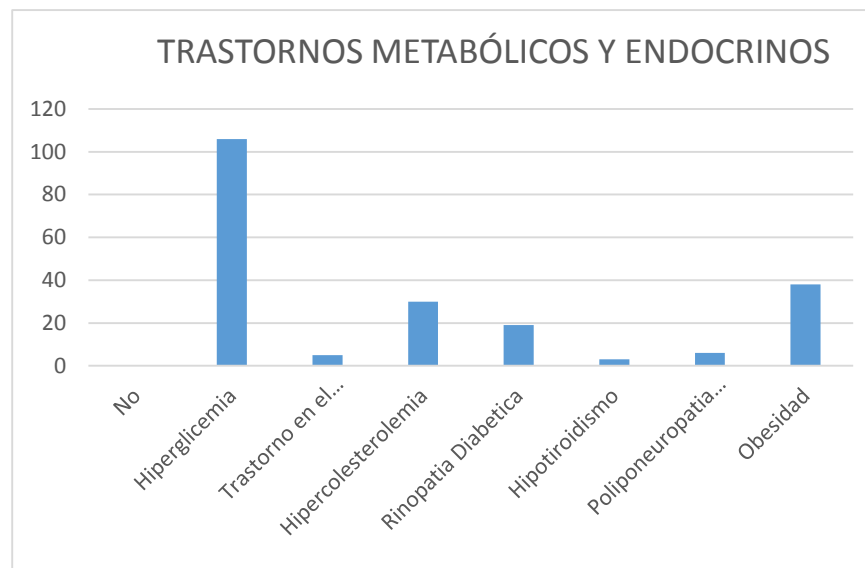


Tabla 3.2.6 Antecedentes digestivos.

DIGESTIVAS:	Nºpacientes (%)
No	68 (64)
Colélitiasis	8 (7,5)
Síndrome del colon irritable	3 (2,8)
Reflujo gastroesofagico	3 (2,8)
Hernia Inguinal	3 (2,8)
Estreñimiento	5 (4,7)



Tabla 3.2.7 Antecedentes cardiovasculares

CARDIOVASCULAR:	Nºpacientes (%)
No	21 (19,8)
Insuficiencia Cardíaca	66 (62,2)
Angor	3 (2,8)
Infarto Agudo de Miocardio	1 (1)
AVC	2 (1,8)
Aneurisma Cardíaco	1 (1)
Efisema	1 (1)
Isquemia silent de Miocardio	2 (1,8)
Ataque de Isquemia Cerebral transitoria	6 (5,6)
Arteriopatía periférica	4(3,7)
Embolia arterial	2 (1,8)
HTA	10 (9,4)
Otras miocardiopatias hipertróficas	3 (2,8)

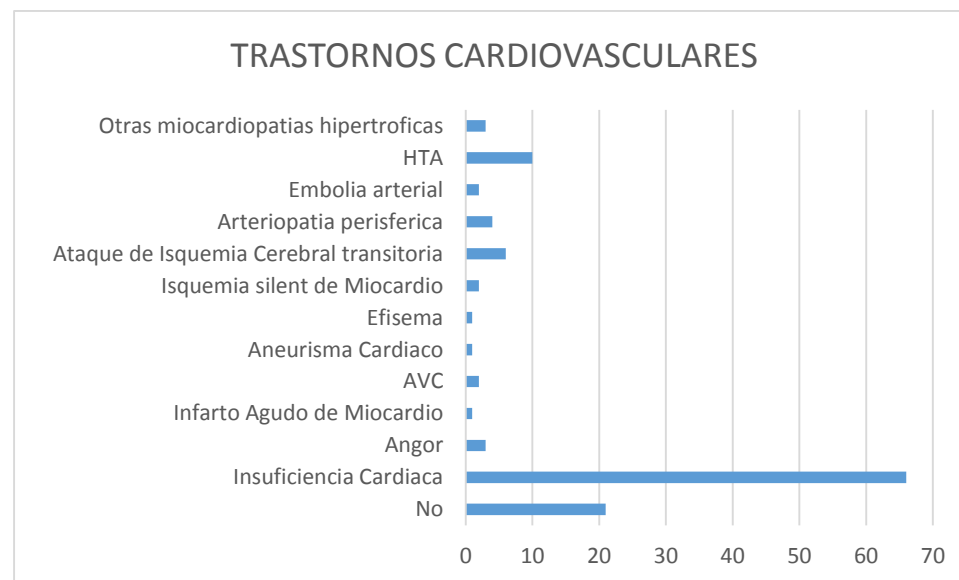


Tabla 3.2.8 Antecedentes respiratorios.

RESPIRATORIOS:	Nºpacientes (%)
No	86 (81,1)
Rinitis	4 (3,7)
EPOC	6 (5,6)
Otras enfermedades pulmonares obstructivas	4 (3,7)
Asma	4 (3,7)

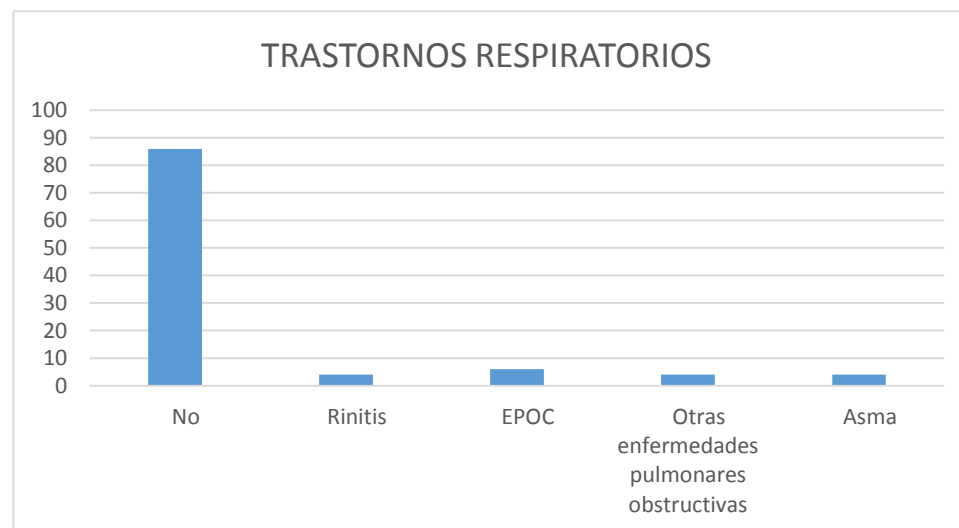


Tabla 3.2.9 Antecedentes locomotores

LOCOMOTORES:	Nºpacientes (%)
No	54 (51%)
Gonoartrosis	10 (9,4)
Artrosis	54 (51%)
Síndrome del tunel carpiano	13 (12,2)
Capsulitis adhesiva	11 (10,3)
Fractura del cuello del fémur	1 (1)

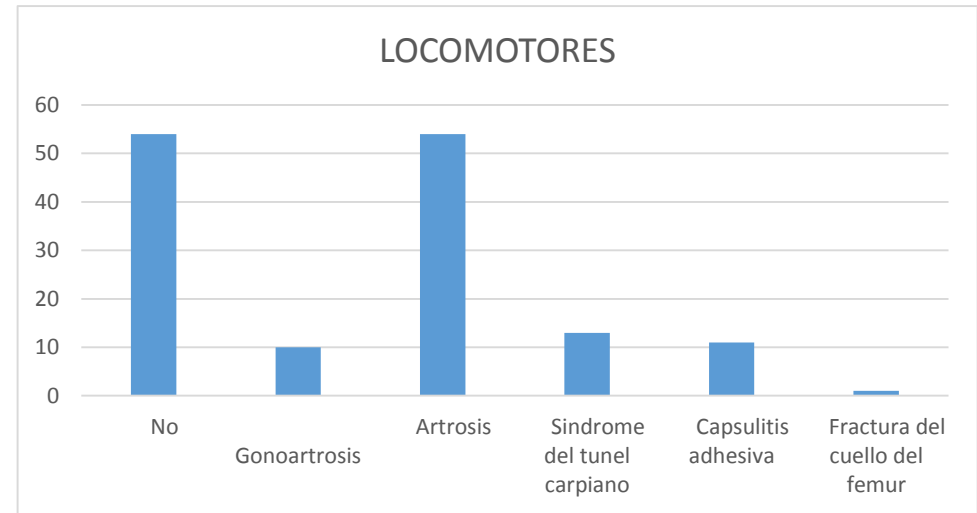


Tabla 3.2.10 Antecedentes reumáticos

REUMATISMO:	Nºpacientes (%)
No	72 (68)
Cervicalgia	7 (6,6)
Escoliosis	2 (1,8)
Lumbalgia	15 (14,1)
Coxartrosis	3 (2,8)
Espondilosis	7 (6,6)
Osteoporosis	1 (1)
Tendinitis	2 (1,8)

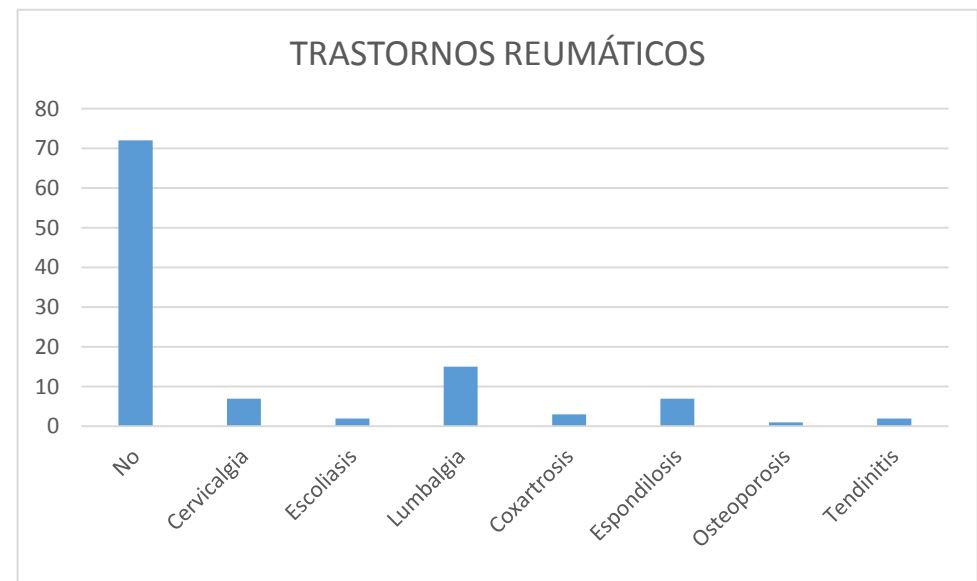


Tabla 3.2.11 Antecedentes genitourinarios

GENITOURINARIO:	Nºpacientes (%)
No	72 (68)
Insuficiencia renal crónica	14 (13,2)
Litiasis renal	1 (1)
Incontinencia urinaria	11 (10,3)
Nefropatía Diabética	1 (1)
Colecistitis aguda	2 (1,8)
Hemorragia de ano y recto	3 (2,8)
Insuficiencia urinaria	0

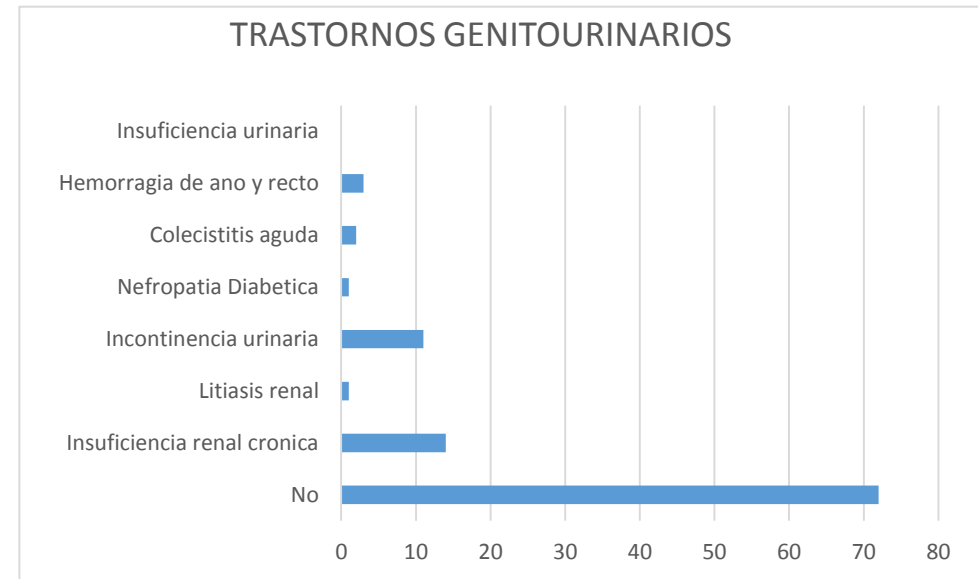


Tabla 3.2.12 Antecedentes ginecológicos

GINECOLOGICOS:	Nºpacientes (%)
No	90 (84,9)
Menopausia prematura	2 (1,8)
Vaginitis Aguda	9 (8,4)
Hipertrofia de próstata	1 (1)
Hiperplasia de próstata	1 (1)
Disfunción erectil	1 (1)

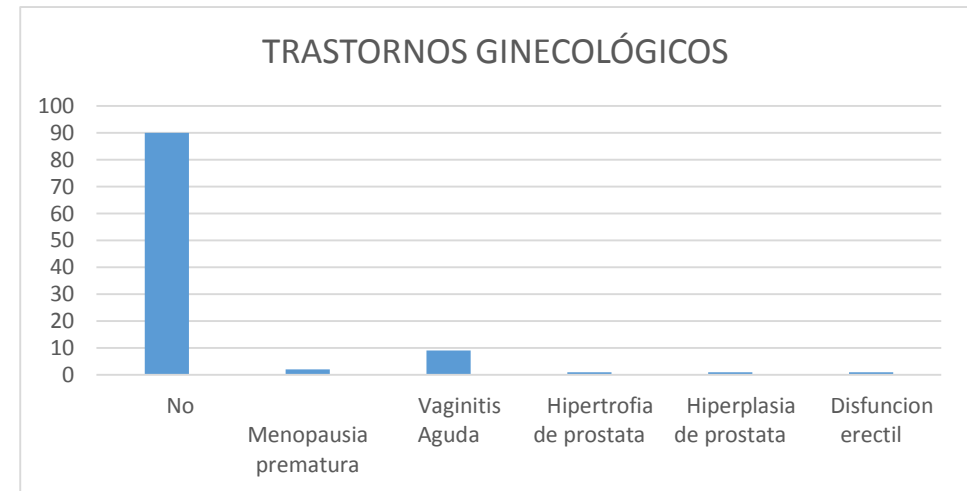


Tabla 3.2.13 Antecedentes infecciosos

ENFERMEDADES INFECCIOSAS:	Nºpacientes (%)
No	103
Hepatitis tipo C crónica	3

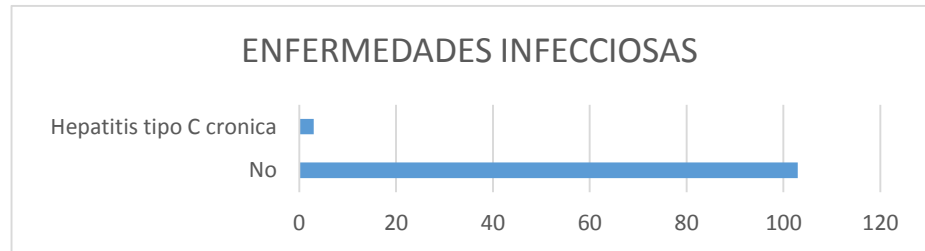


Tabla 3.2.14 Antecedentes ETS

ETS:	Nºpacientes (%)
No	103 (97,1)
Herpes Genital	1 (1)

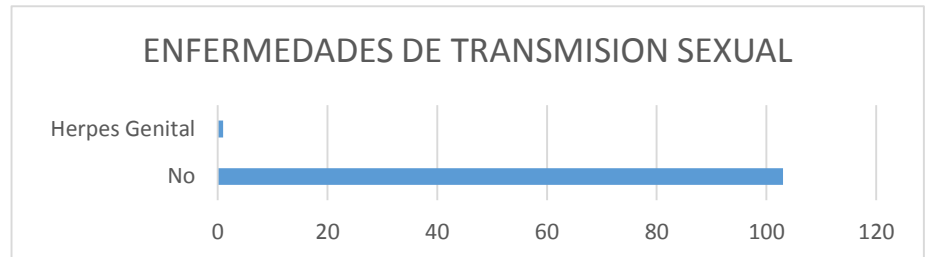


Tabla 3.2.15 Antecedentes cutaneomucosos

CUTANEOMUCOSA:	Nºpacientes (%)
No	89 (83,9)
Alergia	2 (1,8)
Queratosis Actínica	2 (1,8)
Psoriasis	1 (1)

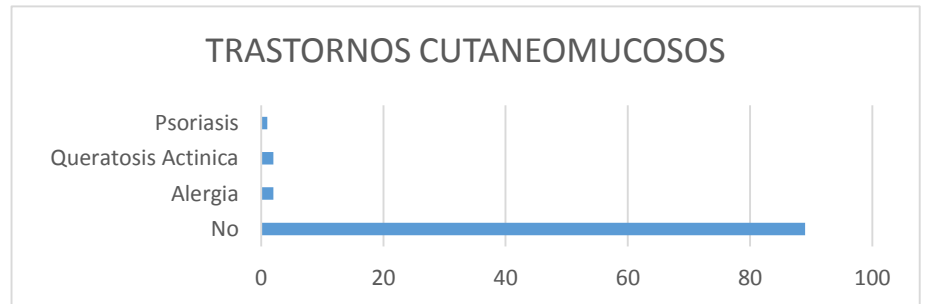


Tabla 3.2.16 Antecedentes Neuropsiquiátricos.

NEUROPSIQUIATRICAS:	Nºpacientes (%)
No	79 (74,2)
Depresion	14 (13,2)
Trastorno mixto de ansiedad y depresion	2 (1,8)
Epilepsia	8 (7,5)
Migraña	1 (1)
Cefalea	4 (3,7)
Insomnio	4 (3,7)
Ansiedad	3 (2,8)

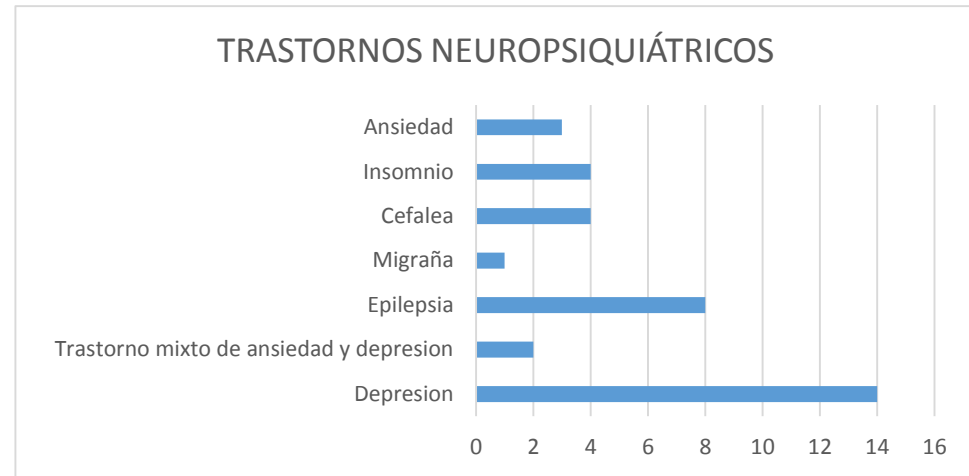
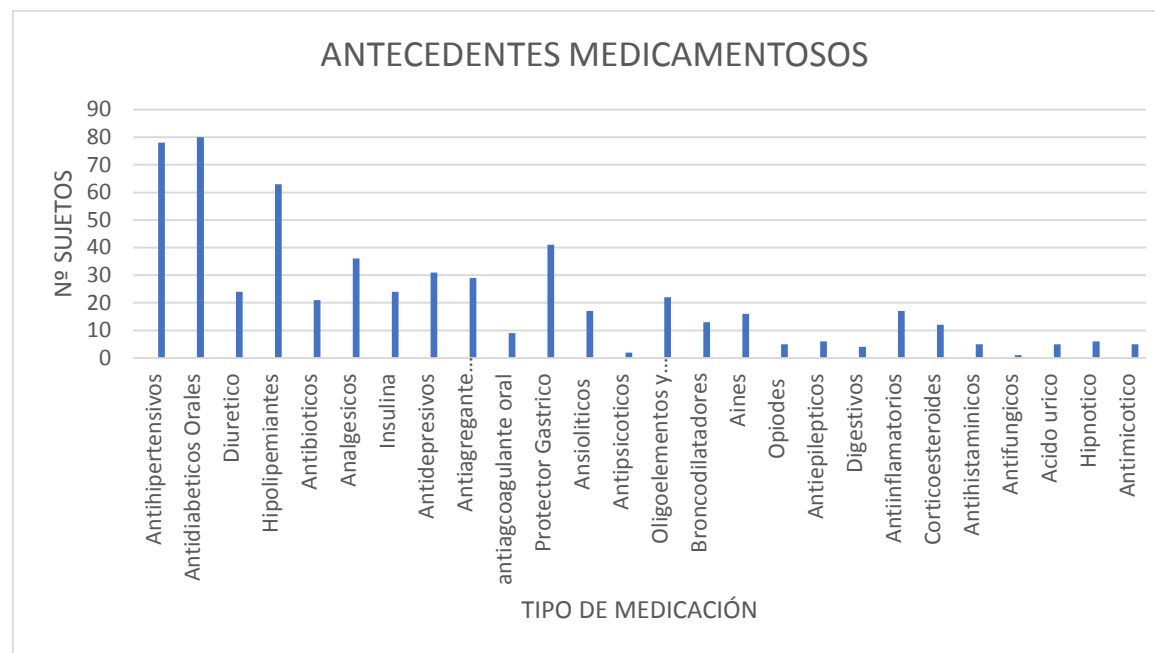


Tabla 3.2.17 Antecedentes farmacológicos

MEDICACION	Nºpacientes (%)
Antihipertensivos	78 (73,5)
Antidiabéticos Orales	80 (75,4)
Diurético	24 (22,6)
Hipolipemiantes	63 (59,4)
Antibióticos	21 (19,8)
Analgésicos	36 (34)
Insulina	24 (22,6)
Antidepresivos	31 (29)
Antiagregante plaquetario	29 (27,3)
Anticoagulante oral	9 (8,4)
Protector Gástrico	41 (38,6)
Ansiolíticos	17 (16)
Antipsicóticos	2 (1,8)
Oligoelementos y vitaminas	22 (20,7)
Broncodilatadores	13 (12,3)
Aines	16 (15)
Opiodes	5 (4,7)
Antiepilépticos	6 (5,6)
Digestivos	4 (3,7)
Antiinflamatorios	17 (16)
Corticoesteroides	12 (11)
Antihistamínicos	5 (4,7)
Antifúngicos	1 (1)
Ácido úrico	5 (4,7)
Hipnótico	6 (5,6)
Antimicótico	5 (4,7)



3.3 Antecedentes odontológicos

Respecto a los antecedentes odontológicos de la muestra, las piezas ausentes con mayor frecuencia en boca fueron los molares superiores (27,2%) e inferiores (30%), y la pieza incluida con mayor frecuencia fue el molar superior (50%).

El 26,8% de los dientes presentes en boca se encontraban obturados siendo los molares superiores (25,3%), los molares inferiores (22,7%), y los premolares inferiores (24%) las piezas más frecuentemente obturadas.

La presencia de caries se observó en el 9% de los dientes presentes en boca, observándose con mayor frecuencia en los molares inferiores (30%), incisivos inferiores (32%), incisivos superiores (13,8%) y caninos (13,8%). Los molares superiores fueron los dientes con mayor presencia de restos radiculares (39,6%).

De los dientes presentes en boca, el 3,2% (68 dientes) se encontraba endodonciado y con presencia de imagen radiolúcida periapical el 7,9% (166 dientes).

El resto de variables estudiadas se encuentran en la Tabla 3.3.1. La distribución de patologías en el maxilar superior se encuentra en la Tabla 3.3.2 y en el maxilar inferior en la Tabla 3.3.3.

Tabla 3.3.1. Antecedentes odontológicos de la muestra.

Nº DIENTES	MAXILAR SUPERIOR				MAXILAR INFERIOR				TOTAL
	MOLAR	PM	C	ANT	ANT	CAN	PM	MOLAR	
Presentes	277	239	169	337	336	179	302	246	2085
Ausente	346	180	41	86	87	31	117	383	1271
Incluido	10	1	2	1	-	-	-	6	20
Sano	65	104	111	253	271	133	119	50	1106
Obturado	142	84	15	26	20	11	135	127	560
Obturado Cariado	9	3	1	5	1	1	7	14	41
Cariado	19	13	17	26	34	26	21	32	188
Resto radicular	23	14	5	3	1	-	3	9	58
CRT	3	2	-	3	2	2	4	-	16
CRT cariado	-	-	3	1	-	-	-	-	4
Pilar de PPF	8	8	7	5	6	4	4	2	44
Pontico	-	2	-	-	-	-	1	-	3
Endodonciado	3	3	3	3	-	-	4	5	21
Endonciado obturado	2	2	1	3	-	-	-	5	13
Endodonciado CRT	3	6	6	9	1	1	5	2	33
Pilar de PPF endodonciado	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Implante	3	2	-	-	1	2	4	1	13

Tabla 3.3.2. Antecedentes odontológicos de la muestra en el maxilar superior.

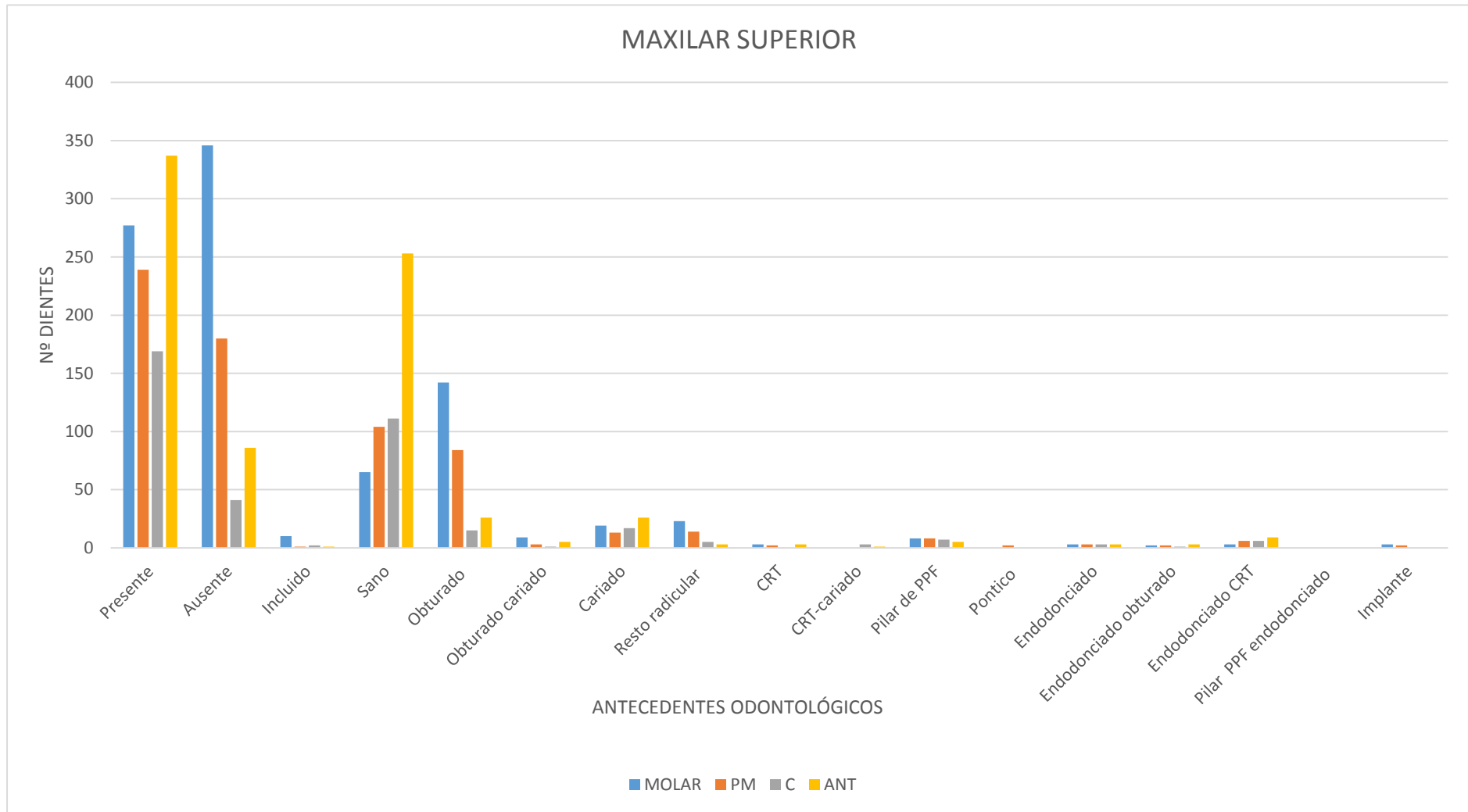
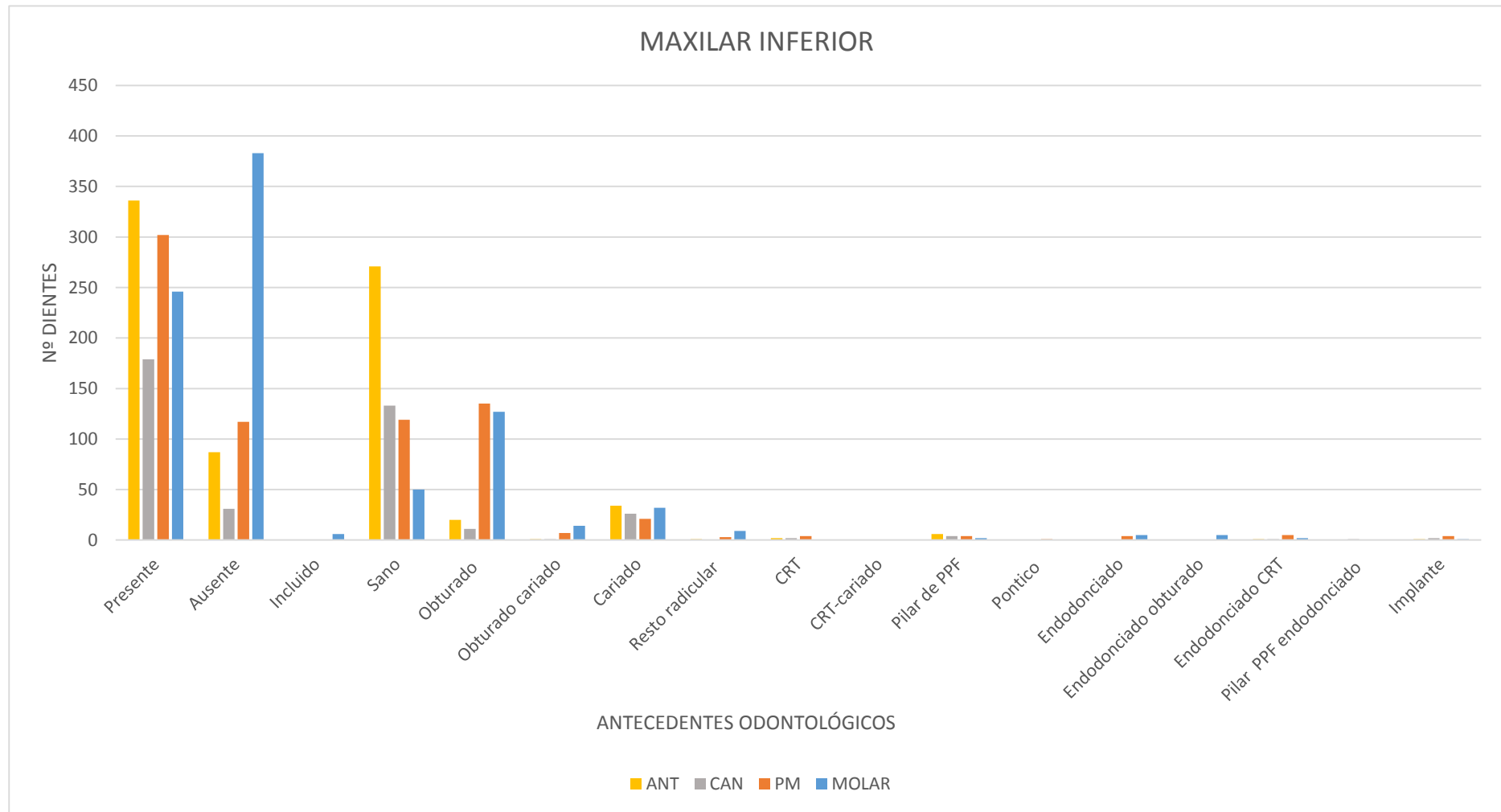


Tabla 3.3.3. Antecedentes odontológicos de la muestra en el maxilar inferior.



3.4 Prevalencia de periodontitis apical

De la muestra total constituida de 106 pacientes, al menos 66 pacientes presentaban al menos una lesión radiolúcida (62,2%).

En relación al número de dientes con lesiones radiolúcidas constituye el 7,9% de los dientes presentes en boca. Los dientes con mayor presencia de lesión radiolúcida fueron los molares inferiores (20%), superiores (19%) y los incisivos inferiores (16%). Dientes con una clasificación PAI ≥ 3 se encontró en el 5% de los dientes presentes en boca (105 dientes), con PAI ≥ 4 el 2% (44 dientes) y con PAI ≥ 5 un 1% (17 dientes) (Tabla 3.4.1).

La distribución de la clasificación PAI según el maxilar superior e inferior se encuentra en la Tabla 3.4.2 y Tabla 3.4.3, respectivamente. La distribución según la disposición total se encuentra en la gráfica 3.4.5.

Tabla 3.4.1 Clasificación PAI

CLASIFICACIÓN	MAXILAR SUPERIOR				MAXILAR INFERIOR				TOTAL DIENTES
	MOLAR	PM	C	ANT	ANT	CAN	PM	MOLAR	
1	191	184	121	276	282	141	240	150	1585 (76%)
2	51	38	31	40	24	26	44	57	311 (15%)
3	21	8	12	15	15	6	10	18	105 (5%)
4	8	5	2	2	9	4	3	11	44 (2%)
5	2	3	1	3	2	0	2	4	17 (1%)
PAI ≥ 3	31 (19%)	16 (10%)	15 (9%)	20(12%)	26 (16%)	10 (6%)	15 (9%)	33 (20%)	166 (8%)

Tabla 3.4.2 Clasificación PAI maxilar superior

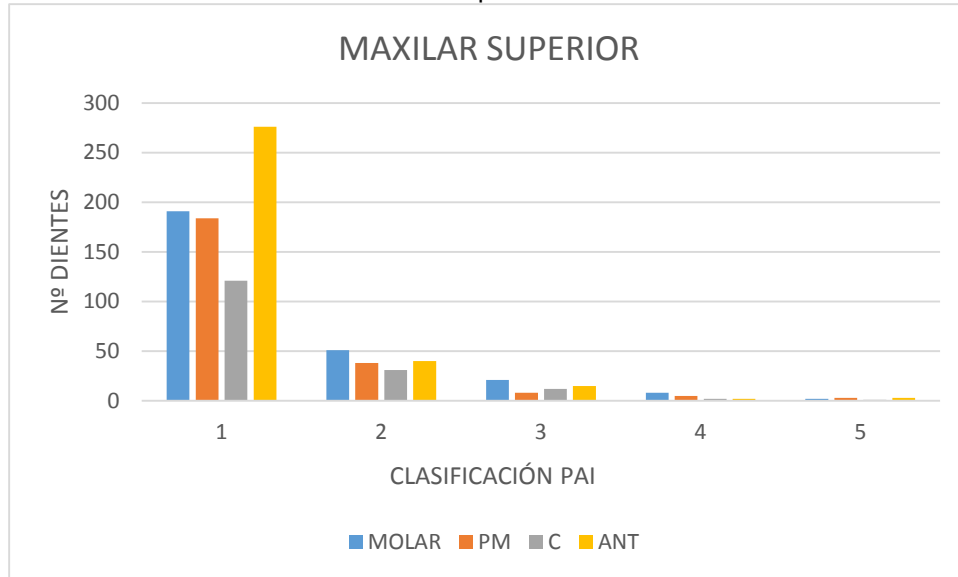


Tabla 3.4.3 Clasificación PAI maxilar inferior

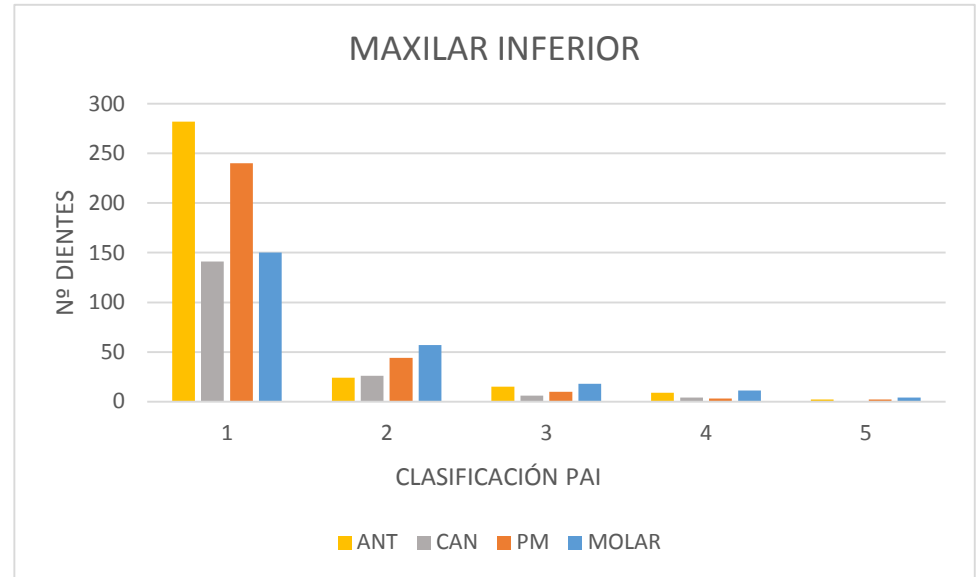
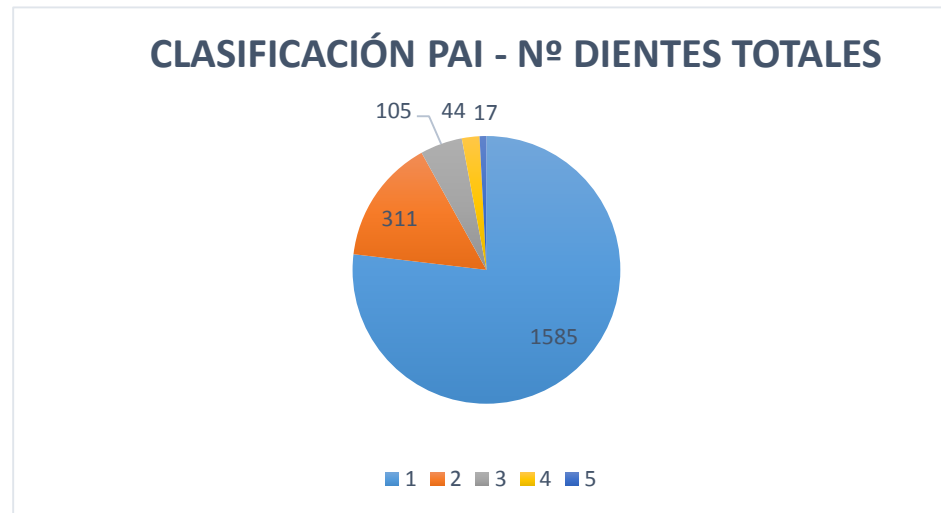


Tabla 3.4.5 Clasificación PAI total.



3.4 Prevalencia de tratamiento endodóncico.

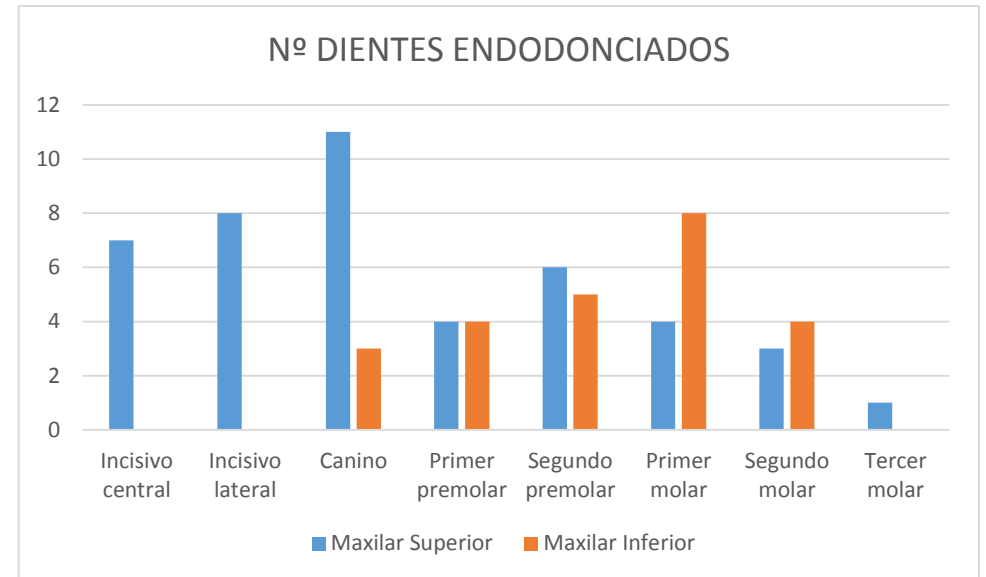
De la muestra total constituida de 106 pacientes, al menos 34 pacientes presentaban en boca un tratamiento endodóncico realizado (32,1%) y 8 pacientes seguían presentando algún TE con presencia de lesión radiolúcida periapical (7,5%).

El número total de dientes endodonciados fueron 68 (3,2%). El diente con mayor frecuencia de tratamiento endodóncico fue el canino con un total de 14 dientes (20,6%). En el maxilar superior el diente con mayor frecuencia de TE siguió siendo el canino con 11 dientes (16,2%), mientras que en el maxilar inferior fue el primer molar con 8 dientes (11,8%). En el maxilar superior se endodonciaron un total de 44 dientes (64,7%), mientras que en el maxilar inferior fueron 24 (35,3%) (Tabla 3.5.1)

En relación a la calidad del tratamiento endodóncico de los 68 dientes endodonciados, solo 8 dientes (11,8%) seguían presentando una lesión radiolúcida periapical. El porcentaje de dientes con un adecuado TE con correcta longitud radicular, correcto relleno y correcta restauración coronal fue del 45,5% (31 dientes). De los 8 dientes que presentaban TE-PA solo 2 dientes cumplían los requisitos de correcta longitud radicular, correcto relleno y correcta restauración coronal. Todas las variables estudiadas en relación a la calidad del relleno y la obturación del tratamiento endodóncico se pueden observar en la tabla 3.5.2 y tabla 3.5.3.

Tabla 3.5.1 Prevalencia de tratamiento endodoncico por diente.

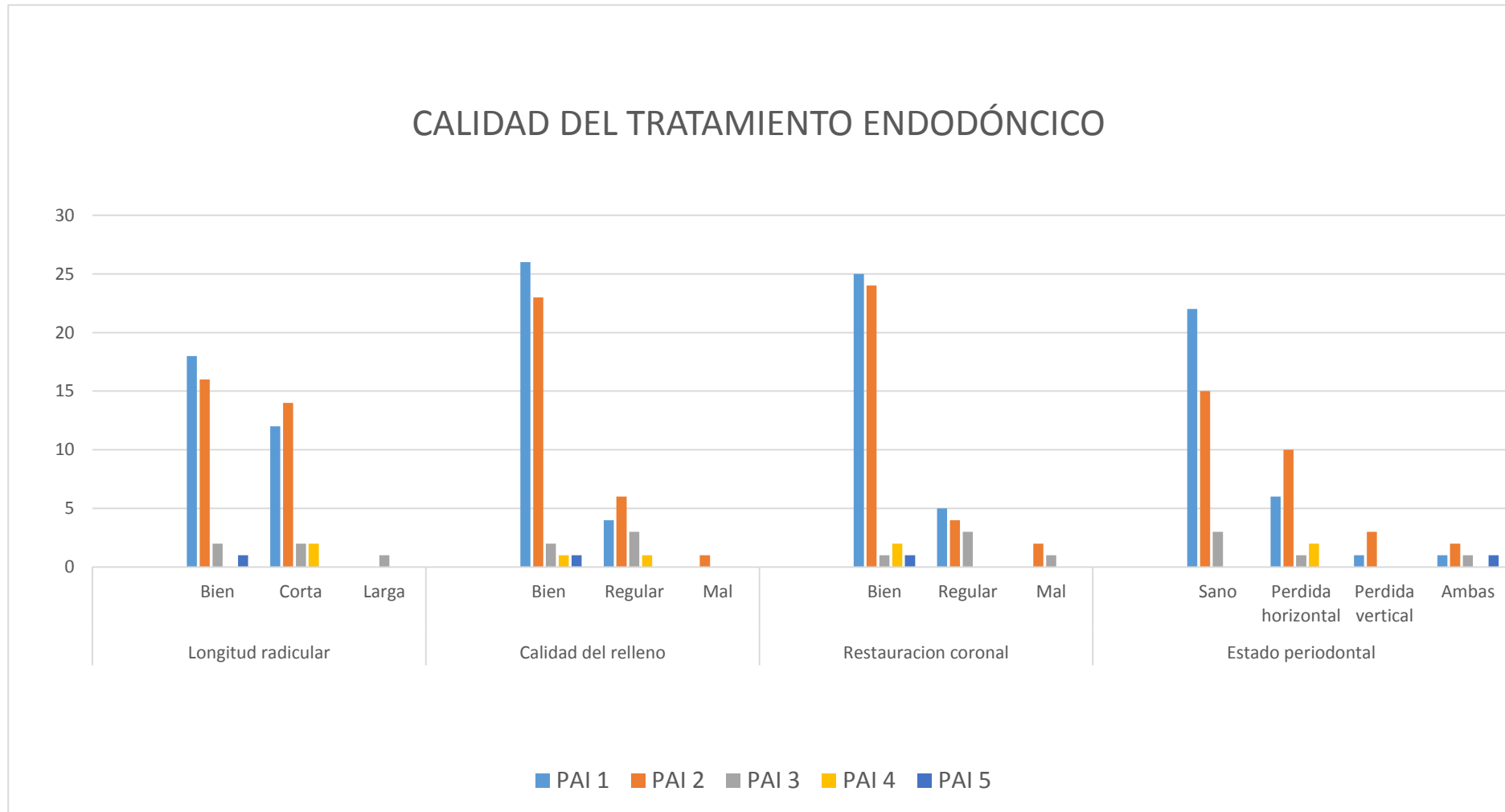
DIENTE ENDODONCIADO	MAXILAR SUPERIOR	MAXILAR INFERIOR	TOTAL
Incisivo central	7 (10.3%)	-	7 (10.3%)
Incisivo lateral	8 (11.8%)	-	8 (11.8%)
Canino	11 (16.2%)	3 (4.4%)	14 (20.6%)
Primer premolar	4 (5.8%)	4 (5.8%)	8 (11.8%)
Segundo premolar	6 (8.8%)	5 (7.3%)	11 (16.2%)
Primer molar	4 (5.8%)	8 (11.8%)	12 (17.6%)
Segundo molar	3 (4.4%)	4 (5.8%)	7 (10,2%)
Tercer molar	1 (1.5%)	-	1 (1.5%)
TOTAL	44 (64.7%)	24 (35.3%)	68 (100%)



3.5.2 Evaluación de la calidad del tratamiento endodóncico, analizando longitud radicular del relleno y calidad del mismo, la restauración coronal y el estado periodontal.

VARIABLES ENDODONCICAS		PAI 1	PAI 2	PAI 3	PAI 4	PAI 5	TOTAL
Longitud radicular							
	Adecuada	18 (60%)	16 (53.3%)	2 (40%)	-	1 (100%)	37 (54.4%)
	Corta	12 (40%)	14 (46.7%)	2 (40%)	2 (100%)	-	30 (44.1%)
	Larga	-	-	1 (20%)	-	-	1 (1.4%)
Calidad del relleno							
	Adecuado	26 (87%)	23 (33.8%)	2 (2.9%)	1 (50%)	1 (100%)	53 (78%)
	Regular	4 (13.3%)	6 (76.7%)	3 (60%)	1 (50%)	-	14 (20.5%)
	Mal	-	1 (3.3%)	-	-	-	1 (1.5%)
Restauración coronal							
	Adecuado	25 (83.3%)	24 (80%)	1 (20%)	2 (100%)	1 (100%)	53 (78%)
	Regular	5 (16.7%)	4 (13.3%)	3 (60%)	-	-	12 (17.6%)
	Mal	-	2 (6.7%)	1 (20%)	-	-	3 (4.4%)
Estado periodontal							
	Sano	22 (73.3%)	15 (50%)	3 (60%)	-	-	40 (58.8%)
	Perdida horizontal	6 (20%)	10 (33.3%)	1 (20%)	2 (100%)	-	19 (27.9%)
	Perdida vertical	1 (3.3%)	3 (10%)	-	-	-	4 (5.9%)
	Ambas	1 (3.3%)	2 (6.7%)	1 (20%)	-	1 (100%)	5 (7.4%)
TOTAL		30 (44.1%)	30 (44.1%)	5 (7.4%)	2 (2.9%)	1 (1.5%)	68 (100%)

Tabla 3.5.3. Presentación grafica de los datos estudiados en la tabla 3.5.2



3.6 Valores de HbA1c según la muestra.

De los 106 pacientes estudiados, solo 41 pacientes presentaban una hemoglobina glucosilada controlada (38,7%), mientras que 65 pacientes presentaban una HbA1c \geq 6,5% (61,3%). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables dentales analizadas. en relación a los niveles de HbA1c, los datos obtenidos se pueden observar en la Tabla 3.6.1. Los resultados se encuentran expresados como media \pm desviación estándar. El resultado de las regresiones logísticas univariantes realizadas se expresaron como: *p > 0.05; **p < 0.0001.

En la regresión logística multivariante llevada a cabo analizando las variables explicativas edad, sexo, número de dientes, hábito tabáquico, enfermedad coronaria, estado periapical, estado endodóncico y estado periodontal, según la variable independiente HbA1c, no se mostraron resultados estadísticamente significativos (Tabla 3.6.2)

Sin embargo al realizar la regresión logística multivariante acotando a las variables explicativas estado periodontal, estado periapical y estado endodóncico, según la variable independiente HbA1c, se mostró una asociación marginalmente significativa entre el estado periapical y la HbA1c (p = 0.0567) (Tabla 3.6.3).

Tabla 3.6.1 Características y el estado dental de la muestra de pacientes con DM2 en relación a los niveles de HbA1c.

	HbA1c < 6.5% (n = 41; 38.7%)	HbA1c ≥ 6.5% (n = 65; 61.3%)	TOTAL (n = 106; 100%)
Edad	67.5 ± 11.8	66.1 ± 10.3	66.7 ± 10.6*
NºDientes	18.5 ± 7.9	20.4 ± 6.9	19.06 ± 7.3*
Sexo			
Hombres	19 (46.3%)	32 (49.2%)	51 (48.1%)*
Mujeres	22 (53.7%)	33 (50.8%)	55 (51.9%)
Hábito tab.			
Si	9 (22.0%)	21 (32.3%)	30 (28.3%)*
No	32 (78.0%)	44 (67.7%)	76 (71.7%)
Enf. Coronaria			
Si	35 (85.4%)	50 (77.0%)	85(80.2%)*
No	6 (14.6%)	15 (23.0%)	21 (19.8%)
LRP			
Si	21 (51.2%)	45 (69.2%)	66 (62.3%)*
No	20 (48.8%)	20 (30.8%)	40 (37.7%)
Estado Endo			
Si	12 (29.3%)	22 (33.8%)	34 (32.1%)*
No	29 (70.7%)	43 (66.2%)	72 (67.9%)
Enf. periodontal			
Si	39 (95.1%)	55 (84.6%)	94 (88.7%)*
No	2 (4.9%)	10 (15.4%)	12 (11.3%)
HbA1c	4.0 ± 2.8	7.7 ± 1.2	6.3 ± 2.6 **
Glucosa plasma	79.9 ± 58.8	154.2 ± 54.8	123.9 ± 67.7**

Tabla 3.6.2 Regresión logística multivariante analizando las variables explicativas (edad, sexo, número de dientes, hábito tabáquico, enfermedad coronaria, estado periapical, estado endodóncico y estado periodontal) según la variable independiente HbA1c.

Variables Explicativas	B	p	Odds Ratio	I. C 95% Límite Inf	I. C. 95% Límite Sup
Edad	0.0066	0.7586	1.0066	0.9650	1.0501
Nº Dientes	0.0342	0.2678	1.0348	0.9740	1.0994
Sexo	0.1823	0.7230	1.1999	0.4379	3.2880
Hábito tabáquico	0.5590	0.2748	1.7488	0.6413	4.7693
Enf. coronaria	-0.8040	0.2012	0.4475	0.1304	1.5355
Estado periapical	0.6515	0.1359	1.9184	0.8148	4.5168
Estado endodóncico	0.2232	0.6309	1.2500	0.5030	3.1066
Estado periodontal	-1.4523	0.0815	0.2340	0.0457	1.1992

Tabla 3.6.3 Regresión logística multivariante analizando las variables explicativas (estado periodontal, estado periapical y estado endodóncico) según la variable independiente HbA1c.

Variables Explicativas	B	p	Odds Ratio	I. C 95% Límite Inf	I. C. 95% Límite Sup
Estado periodontal	-1.3394	0.1000	0.2620	0.0531	1.2927
Estado periapical	0.8021	0.0567	2.2301	0.9774	5.0884
Estado endodóncico	0.1811	0.6841	1.1985	0.5010	2.8671

Ajuste del modelo completo: Chi cuadrado= 6.9895; df=3; p= 0.0722

DISCUSIÓN.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que se ha realizado sobre el estado de salud oral de una muestra de pacientes diabéticos tipo 2, analizando el estado glucémico mediante la evaluación de la HbA1c y los niveles de glucosa en plasma. Otros trabajos si se han llevado a cabo comparando el estado de salud oral de pacientes diabéticos en comparación con pacientes sanos (Segura-Egea *et al.* 2005; López-López *et al.* 2011; Marotta *et al.* 2012).

Los individuos incluidos en nuestro estudio eran pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, que acudían por primera vez (no de urgencias) a ser atendidos en la Clínica Universitaria de la Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona y Sevilla. El reclutamiento se hizo de la misma forma que en otros estudios realizados (Segura-Egea *et al.* 2005; López-López *et al.* 2011;) de manera que la muestra resultante no es representativa de la población española y por tanto los resultados obtenidos deben extrapolarse a la población general con precaución.

La media de dientes registrados en este estudio fue de 19,06 dientes por individuo, ligeramente menor que la encontrada por Segura-Egea *et al.* (2005), López-López *et al.* (2011) y Marotta *et al.* (2012).

La prevalencia de enfermedad periodontal en la muestra fue bastante elevada (88,7%). Estos resultados concuerdan con estudios previos realizados en los que se establece una asociación entre la EP y la DM (Katz *et al.* 2001). Además se ha demostrado que la presencia de enfermedad periodontal en estado activo están correlacionados con un peor control glucémico con el

transcurrir del tiempo, elevando los niveles de HbA1c (Caplan *et al.* 2006). No obstante, en nuestro trabajo tanto el grupo con la hemoglobina glucosilada controlada como el grupo con HbA1c $\geq 6,5\%$ presentaban valores similares de prevalencia, por lo que no interfería en los resultados generales como un factor de riesgo.

Aunque el cáncer oral, la caries o la enfermedad periodontal han sido objeto de estudios epidemiológicos desde hace más de 50 años, la epidemiología de la periodontitis apical sólo ha sido investigada desde hace relativamente poco tiempo. De hecho, los primeros estudios de prevalencia de periodontitis apical se realizaron a finales del siglo XX. Los valores de prevalencia encontrados en diversas poblaciones van desde el 46,8% en Suecia (Bergström *et al.* 1987), al 26,3% en Portugal (Marques *et al.* 1998) y hasta el 70% en Lituania (Sidarivicius *et al.* 1999).

La prevalencia de una enfermedad (la periodontitis apical) o de un tratamiento (el tratamiento de conductos) se determinan mediante estudios epidemiológicos trasversales (*cross-sectional studies*). Estos estudios no proporcionan información en el momento de los hechos, sino que describen la exposición y el estado de la enfermedad en el momento de la investigación (Kirkevang *et al.* 2006). Por ello, en este tipo de estudios no es posible saber si la exposición precedió a la enfermedad o si la enfermedad precedió a la exposición (Rothman & Greenland 1998).

En las lesiones periapicales apreciables radiográficamente es imposible determinar cuál de ellas está curando. Petersson *et al.* (1991) encontraron que después de un período de 10 años el número de lesiones periapicales curadas

era igual al número de lesiones recién desarrolladas, lo que indica la fiabilidad de los estudios transversales en la evaluación del éxito a largo plazo de los tratamientos endodóncicos. Resultados que fueron corroborados por Hugoson *et al.* (1995). No obstante, Kirkevang *et al.* (2006) encontraron, en un estudio longitudinal, un mayor porcentaje de dientes endodonciados cuyas lesiones periapicales habían curado, y un menor porcentaje de dientes endodonciados inicialmente sin PA que habían llegado a desarrollar lesiones periapicales durante el período de observación. Esto es importante ya que el tiempo es un factor crucial en la valoración de las tasas de éxito del tratamiento endodóncico en la población. Por lo que se ha tener una precaución extrema cuando analizamos el éxito/fracaso de un tratamiento endodóncico basándonos en estudios transversales.

Hemos de recordar que las lesiones periapicales no son siempre detectables radiográficamente. Las lesiones que se limitan a hueso esponjoso son casi imposibles de detectar con técnicas radiográficas convencionales (Le Quire *et al.* 1977, Bender 1982, van der Stelt 1985), incluyendo las radiografías panorámicas. Bender (1982) determinó que un 7,1% de pérdida ósea mineral era el mínimo establecido para detectar una lesión en una radiografía *in vitro*. La pérdida ósea mineral *in vivo* se estimó en $30 \pm 50\%$, debido a la superposición de tejido y fluido. Por lo que la prevalencia de lesiones radiolúcidas periapicales podría estar subestimada respecto a la realidad. Sin embargo, la radiografía digital directa generalmente provoca un aumento en los falsos positivos, debido a una mayor sensibilidad en comparación con la radiografía convencional (Kullendorff *et al.* 1997) que puede resultar en una

lectura mayor en cuanto a la prevalencia de la periodontitis apical. Por lo tanto, se puede considerar que estos factores afectan a la lectura en ambas direcciones, lo que resultaría en una buena estimación de la situación real de la periodontitis apical (Al-Omari *et al.* 2011).

Varios estudios han utilizado el PAI (índice periapical) como guía diagnóstica radiográfica de la periodontitis apical (Marques *et al.* 1998; Sidarivicius *et al.* 1999; Kirkevang *et al.* 2001; Dugas *et al.* 2003; Jiménez-Pinzón *et al.* 2004; Loftus *et al.* 2005; Skudutyte-Rysstad & Eriksen 2006). El PAI se basa en un estudio realizado por Brynolf en 1967, con el fin de revelar en qué medida los cambios histológicos se reflejaban radiográficamente, comparando la apariencia histológica y radiográfica de los cambios periapicales en tejidos de autopsia humanos. El PAI consiste en cinco categorías, cada una representa una etapa en la escala ordinal de tejido periapical sano a periodontitis apical severa. Uno o dos radiografías de las originales Brynolf representan cada uno de los cinco grupos, y estas radiografías fueron utilizadas como referencias visuales (Fig. 1) (Ørstavik *et al.* 1986). Cada diente en el estudio debe asignarse a una de las cinco categorías de la escala visual del PAI. Si se pone en duda en que categoría ha de asignarse un diente, se escoge la categoría de mayor puntuación. Esta regla se basa en que los resultados histológicos revelan siempre mayor alteración que la detectable por el examen radiográfico (Brynolf 1967).

La prevalencia de periodontitis apical aumenta con la edad, de tal manera que a los 50 años de edad, es muy probable que 1 de cada 2 individuos padezca la enfermedad (Kirkevang *et al.* 2001, Jiménez-Pinzón *et al.* 2004, Georgopoulou

et al. 2005; Tsuneishi *et al.* 2006; Sunay *et al.* 2007). La edad media en este estudio fue 66,7 años de edad con una prevalencia de PA del 62,3%. Estos resultados coinciden con estudios realizados en individuos mayores de 60 años, en los que se encontró que la prevalencia de periodontitis apical se elevaba al 62% (Eriksen *et al.* 1998), otros han encontrado una prevalencia de 85,6% en el mismo rango de edad (Kabak & Abbott 2005). En este trabajo la prevalencia de tratamiento endodóncico fue del 32% por paciente, estos resultados son similares a los estudios que han encontrado que con el incremento de la edad también se observa un aumento en la prevalencia de tratamiento endodóncico (Kirkevang *et al.* 2001; Georgopoulou *et al.* 2005). Esta elevada prevalencia de periodontitis apical y tratamiento endodóncico en las personas mayores, podría deberse a un mayor tiempo de exposición a enfermedades dentarias, a diversos tratamientos dentales y al desgaste dentario, factores que aumentan el riesgo de daño pulpar e infección. Puesto que la tendencia actual en la población es intentar conservar la dentición, cada vez más nos encontramos con personas mayores con un mayor número de dientes naturales en boca (Kirkevang *et al.* 2001), y una mayor demanda de necesidades de tratamiento, lo que deriva cada vez más en tratamientos más sofisticados y complicados.

En relación a la comparación de prevalencia de periodontitis apical entre hombres y mujeres, en este estudio no se ha encontrado ninguna diferencia estadísticamente significativa. Estos resultados concuerdan a los publicados por varios estudios en los que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas (Kirkevang *et al.* 2001; Jiménez-Pinzón *et al.*

2004; Georgopoulou *et al.* 2005; Kamberi *et al.* 2011) en cambio otros sí han encontrado una mayor prevalencia de PA en hombres respecto a mujeres (Gulsahi *et al.* 2008). Algunos estudios han encontrado una mayor prevalencia de TE en mujeres respecto a hombres (Kirkevang *et al.* 2001; Loftus *et al.* 2005; Gulsahi *et al.* 2008) o viceversa, mayor prevalencia de TE en hombres respecto a mujeres (Kamberi *et al.* 2011), en nuestro estudio no se ha encontrado ninguna asociación estadísticamente significativa entre la prevalencia de TE y ser hombre o mujer.

La prevalencia de periodontitis apical en esta muestra poblacional de pacientes con DM2 fue del 62,3% en los pacientes y del 7,9% en los dientes. Si comparamos estas prevalencias de PA en pacientes diabéticos, con los estudios de casos y controles previamente publicados en la literatura, podría considerarse que nuestra muestra presenta una menor prevalencia de PA en pacientes que la obtenida por Marotta *et al.* (2012) (30 pacientes DM2, prevalencia PA por paciente del 80%), Segura Egea *et al.* (2005) (38 pacientes DM2, prevalencia PA por paciente 81,3%) y López-López *et al.* (2011) (50 pacientes DM2, prevalencia PA por paciente 74%). Teniendo en cuenta que a diferencia de Segura Egea *et al.* (2005) y López-López *et al.* (2011), Marotta *et al.* (2012) utiliza el criterio de Strindberg para la clasificación de la lesión periapical. Si analizamos la prevalencia de PA por diente con los resultados obtenidos en los estudios previos de casos y controles publicados en la literatura, se puede observar que nuestra prevalencia de PA es similar a la obtenida por Segura Egea *et al.* (2005) (38 pacientes DM2, prevalencia PA por diente 7%) mientras que puede considerarse menor si los comparamos con los

resultados obtenidos por Marotta *et al.* (2012) (30 pacientes DM2, prevalencia de PA por diente del 15%).

Los dientes con mayor presencia de lesión radiolúcida fueron los molares inferiores (20%), superiores (19%) y los incisivos inferiores (16%). Dientes con una clasificación PAI ≥ 3 se encontró en el 5% de los dientes presentes en boca (105 dientes), con PAI ≥ 4 el 2% (44 dientes) y con PAI ≥ 5 un 1% (17 dientes). Estos resultados no son comparables la literatura científica, ya que no hay ningún estudio que estudie estas variables en pacientes con DM2.

Una razón por la que la periodontitis apical podría no haber recibido un mayor interés radicaría en la elevada tasa de éxito del tratamiento endodóncico, considerada del orden del 87% ya a finales del siglo XX (Eriksen *et al.* 1998). De hecho, la única alternativa viable a la opción indeseable de la pérdida dentaria consecutiva a la periodontitis apical es el control de la infección mediante el tratamiento de conductos radiculares.

Sobre la base de un número promedio de 2,2 tratamientos endodóncicos por persona adulta Eriksen *et al.* (1991) estimaron que había 25 millones de dientes endodonciados en Australia y más de 420 millones de dientes endodonciados en los EE.UU. Se estima que en el año 1990 en los EE.UU se realizaron 14 millones de tratamientos de conductos (ADA *et al.* 1994).

Sin embargo, algunos estudios relacionan la alta prevalencia de periodontitis apical con tratamientos endodóncicos mal realizados (Friedman *et al.* 1998). Varias investigaciones epidemiológicas han demostrado que la tasa de éxito del tratamiento endodóncico realizado por dentistas generales es modesta, con

un promedio de éxito del 70%, mientras que los endodoncistas especializados y las instituciones de enseñanza con frecuencia alcanzan el 90% de éxito. Esta diferencia parece estar relacionada con la calidad técnica de la obturación de los conductos radiculares (Eckerbom *et al.* 1987; Ødesjø *et al.* 1990; Eriksen & Bjertness 1990; Imfeld 1991; de Cleen *et al.* 1993; Buckley & Spångberg 1995).

De la muestra total constituida de 106 pacientes, al menos 34 pacientes presentaban en boca un tratamiento endodóncico realizado (32,1%) y el número total de dientes endodonciados fue 68 (3,2%). Si comparamos estas prevalencias de TE en los pacientes diabéticos, con los estudios de casos y controles previamente publicados en la literatura, podría considerarse que nuestra muestra presenta una menor prevalencia de TE en pacientes que la obtenida por Marotta *et al.* (2012) (30 pacientes DM2, prevalencia TE por paciente del 77%), López-López *et al.* (2011) (50 pacientes DM2, prevalencia TE por paciente 70%), pero similar a la obtenida por Segura Egea *et al.* (2005) (38 pacientes DM2, prevalencia TE por paciente 31%). Si analizamos la prevalencia de TE por diente con los resultados obtenidos en los estudios previos de casos y controles publicados en la literatura, se puede observar que nuestra prevalencia de TE es menor que la obtenida por Marotta *et al.* (2012) (30 pacientes DM2, prevalencia TE por diente 13%) pero similar a la obtenida por Segura Egea *et al.* (2005) (38 pacientes DM2, prevalencia TE por diente 2%).

Entre los pacientes que presentaban TE, al menos 8 pacientes seguían presentando una lesión radiolúcida periapical (23,5%), y de los 68 dientes endodonciados el 11,8% seguían presentado una lesión radiolúcida periapical.

Si comparamos estas prevalencias de TE-PA en los pacientes diabéticos, con los estudios de casos y controles previamente publicados en la literatura, podría considerarse que nuestra muestra presenta una menor prevalencia de TE-PA en pacientes que la obtenida por Marotta *et al.* (2012) (30 pacientes DM2, prevalencia TE-PA por paciente del 53%), Segura Egea *et al.* (2005) (38 pacientes DM2, prevalencia TE-PA por paciente 70%) y López-López *et al.* (2011) (50 pacientes DM2, prevalencia TE-PA por paciente 46%). Si analizamos la prevalencia de TE-PA por diente con los resultados obtenidos en los estudios previos de casos y controles publicados en la literatura, se puede observar que nuestra prevalencia de TE-PA es menor que la prevalencia obtenida por Marotta *et al.* (2012) (30 pacientes DM2, prevalencia TE-PA por diente del 46%) y Segura Egea *et al.* (2005) (38 pacientes DM2, prevalencia TE-PA por diente 83%)

El diente con mayor frecuencia de tratamiento endodóncico fue el canino con un total de 14 dientes (20,6%). En el maxilar superior el diente con mayor frecuencia de TE siguió siendo el canino con 11 dientes (16,2%), mientras que en el maxilar inferior fue el primer molar con 8 dientes (11,8%). En el maxilar superior se endodonciaron un total de 44 dientes (64,7%), mientras que en el maxilar inferior fueron 24 (35,3%). Estos resultados no son comparables con literatura científica, ya que no hay ningún estudio que estudie estas variables en pacientes con DM2.

En relación a la calidad del tratamiento endodóncico de los 68 dientes endodonciados el 45,5% (31 dientes) presentaban un adecuado TE (correcta longitud radicular, correcto relleno y correcta restauración coronal). De los 8

dientes que presentaban TE-PA solo 2 dientes presentaban un adecuado TE (6,4%). El único estudio publicado que ha analizado la calidad del tratamiento endodóncico en pacientes diabéticos fue el estudio de casos y controles de Marotta *et al.* (2012) (30 pacientes DM2; donde el 20 % de los dientes presentaban un adecuado TE, de los cuales el 35% presentaban PA) por lo que podemos observar que en nuestra muestra de estudio se obtiene una mejor calidad del tratamiento endodóncico.

En todas las comparaciones previas se ha de tener en cuenta que a diferencia de Segura Egea *et al.* (2005) y López-López *et al.* (2011), Marotta *et al.* (2012) utiliza el criterio de Strindberg para la clasificación de la lesión periapical.

La estimación de los niveles de hemoglobina glucosilada nos aporta una información precisa de los niveles de glucosa en sangre entre los 30-90 días previos a la toma de la muestra. Los niveles de HbA1c se encuentran incrementados en el paciente diabético debido a la formación no enzimática de un enlace covalente entre la glucosa y otros azúcares y la molécula de hemoglobina, el cual es directamente proporcional a las concentraciones de glucosa en sangre. Las personas no diabéticas presentan unos valores de HbA1c menores del 6% mientras que los diabéticos no controlados presentan niveles superiores al 6,5% y pueden llegar a alcanzar concentraciones del 20%. En el presente estudio 41 pacientes diabéticos presentaban unos niveles de HbA1c controlados (<6.5%) y conformaron el grupo de buen control glucémico (38,7%). El grupo con la diabetes mal controlada y valores de HbA1c superior al 6,5% fue conformado por 65 pacientes (61,3%). Los resultados no mostraron una asociación estadísticamente significativa en relación al sexo, edad,

antecedente tabáquico, antecedentes enfermedad coronaria, el estado periapical, el estado endodóncico, el estado periodontal, y los niveles de HbA1c tanto en las regresiones logísticas univariantes como multivariantes ($P > 0,05$). No obstante si acotamos a las variables explicadas, estado periodontal, estado periapical y estado endodóncico, se obtiene una asociación marginalmente significativa entre el estado periapical y el control glucémico del paciente, determinado mediante la HbA1c ($p = 0.0567$).

En este estudio descriptivo transversal la primera hipótesis nula se ha corroborado: ya que no se ha encontrado asociación entre la diabetes mellitus tipo 2 y las prevalencias de periodontitis apical o de tratamiento de conductos; en relación a la segunda hipótesis nula, aunque si se ha encontrado una asociación marginalmente significativa entre el estado periapical y el control glucémico del paciente, determinado mediante la HbA1c, y el estado periapical determinados mediante la prevalencia de periodontitis apical, esta correlación no se ha encontrado para el estado endodóncico, determinado mediante la prevalencia de tratamiento de conductos.

CONCLUSIONES.

CONCLUSIONES

1º) La prevalencia de patología periapical en la muestra de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue del 62,2% en los pacientes y del 7,9% en los dientes.

2º) La prevalencia de tratamiento endodóncico en la muestra de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue del 32,1% en los pacientes y del 3,2% en los dientes.

3º) Una asociación marginalmente significativa se observó entre el control de la diabetes y el estado periapical, correlacionando los niveles de HbA1c con la prevalencia de lesiones periapicales ($p = 0.0567$).

BIBLIOGRAFÍA

- ACCORD. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes. *New Eng J Med*. 2008; 358. <http://search.nejm.org/search?w=accord>
- Al-Omari MA, Hazaa A, Haddad F. Frequency and distribution of root filled teeth and apical periodontitis in a Jordanian subpopulation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;111:e59-e65.
- American Association Endodontits (AAE). Glossary of Endodontic Terms . 8th edition. 2012. <http://www.nxtbook.com/nxtbooks/aae/endodonticglossary/>
- Ahlqvist M, Halling A, Hollender L. Rotational panoramic radiography in epidemiological studies of dental health. Comparison between panoramic radiographs and intraoral full mouth surveys. *Swed Dent J*. 1991;10:79–84.
- 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.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4:1-6.
- Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM, Vázquez JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). *Med Clin (Barc)*. 1993;101:609-12.
- 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.
- Bender IB. Factors influencing the radiographic appearance of bony lesions. *J Endod*. 1982;8:161±70.
- Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S: Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*. 1996;67:1123-1137.
- Bergström J, Eliasson S, Ahlberg KF. Periapical status in subjects with regular dental care habits. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987;15:236-9.
- Bergström J, Babcan J, Eliasson S. Tobacco smoking and dental periapical condition. *Eur J Oral Sci* .2004;112:115–20.
- 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.
- Brynolf I. A histological and roentgenological study of the periapical region of human upper incisors (Thesis). *Odontologisk Revy*. 1967;18:3–140.
- Buckley M, Spångberg LSW. The prevalence and technical quality of endodontic treatment in an American subpopulation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Endod*. 1995;79:92-100.
- Bullón P, Goberna B, Guerrero JM, Segura-Egea JJ, Perez-Cano R, Martinez-Sahuquillo A: Serum, saliva, and gingival crevicular fluid osteocalcin: their relation to periodontal status and bone mineral density in postmenopausal women. *J Periodontol*. 2005;76:513-519.

- Canalda, SC. Técnicas clínicas y bases científicas, 2da edición. España. Editorial Masson 2006.
- 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.
- Castell C, Tresseras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;43:33-40.
- Castellanos-Cosano L, Martín-González J, Calvo-Monroy C, López-Frías FJ, Sánchez-Domínguez B, Llamas-Carreras JM, *et al.* Association between diabetes mellitus and chronic oral infectious processes of endodontic origin. *Av Odontoestomatol.* 2011;27:259-266
- Chen CY, Hasselgren G, Serman N, Elkind MSV, Desvarieux M, Engebretson SP. Prevalence and Quality of Endodontic Treatment in the Northern Manhattan Elderly. *J Endod.* 2007;33:230–234.
- Cintra LT, Samuel RO, Facundo AC, Prieto AK, Sumida DH, Bomfim SR, *et al.* Relationships between oral infections and blood glucose concentrations or HbA1c levels in normal and diabetic rats. *Int Endod J.* 2014a;47:228-37.
- Cintra LT, Samuel RO, Azuma MM, Ribeiro CP, Narciso LG, de Lima VM, *et al.* Apical periodontitis and periodontal disease increase serum IL-17 levels in normoglycemic and diabetic rats. *Clin Oral Investig.* 2014b;18:2123-8.
- Cintra LT, da Silva Facundo AC, Prieto AK, Sumida DH, Narciso LG, Mogami Bomfim SR, *et al.* Profile and histology in oral infections associated with diabetes. *J Endod.* 2014c;40:1139–44.
- 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.
- De Cleen MJH, Schuurs AHB, Wesselink PR, Wu M-K. Periapical status and prevalence of endodontic treatment in an adult Dutch population. *Int Endod J.* 1993;26:112-9.
- De Moor RJG, Hommez GMG, De Boever JG, Delmé KIM, Martens GEI. Periapical health related to the quality of root canal treatment in a Belgian population. *Int Endod J.* 2000;33:113–20.
- Delamaire M, Maugeudre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med.* 1997; 14:29-34.
- Dias-Astolphi R, Machado-Curbete M, Colombo NH, Shirakashi DJ, Yamamoto-Chiba F, Carrara Prieto AK, *et al.* Periapical Lesions Decrease Insulin Signal and Cause Insulin Resistance. *J Endod.* 2013; 39:648–652.
- 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.
- Dugas NN, Lawrence HP, Teplitsky PE, Pharoah MJ, Friedman S. Periapical health and treatment quality assessment of root-filled teeth in two Canadian populations. *Int Endod J.* 2003;36:181–92.
- Eckerbom M, Andersson J-E, Magnusson T. Frequency and technical standard of endodontic treatment in a Swedish population. *Endod Dent Traumatol.* 1987;3:245-8.

Eckerbom M, Flygare L, Magnusson T. A 20-year follow-up study of endodontic variables and apical status in a Swedish population. *Int Endod J.* 2007;40:940–948.

Ehnevid H, Jansson L, Lindskog S, Blomlof L. Periodontal healing in teeth with periapical lesions. A clinical retrospective study. *J Clin Periodontol* 1993; 20:254 – 8.

Engelbreton SP, Hyman LG, Michalowicz BS, Schoenfeld ER, Gelato MC, Hou W, *et al.* The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2523-32.

Eriksen HM, Bjertness E. Prevalence and quality of endodontic treatment in 50-year-old Norwegian adults. *Endod Dent Traumatol.* 1990;7: 1-4.

Eriksen HM. Endodontology—epidemiologic considerations. *Endod Dent Traumatol.* 1991;7:189-95.

Eriksen Hm, Berset Gp, Hansen Bf, Bjertness E. Changes in endodontic status (1973–93) among 35-year-olds in Oslo, Norway. *Int Endod J.* 1995;28:129–32.

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. 179-191.

Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33:S4-S10.

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.

Ferreira MM, Carrilho E, Carrilho F. Diabetes mellitus and its influence on the success of endodontic treatment: a retrospective clinical study. *Acta Med Port.* 2014;27:15-22.

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.

Fouad A, 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.

Franch J, Álvarez-Torices JC, Álvarez-Guisasola F, Diego-Domínguez F, Hernández-Mejía R, Cueto-Espinar A. Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. *Med Clin (Barc).* 1992;98:607-11.

Friedman S. Expected outcomes in the prevention and treatment of apical periodontitis. In: Ørstavik D, Pitt Ford T, editors. *Essential Endodontology.* Oxford, UK: Blackwell Munksgaard Ltd; 2008. p. 408–469.

Gay IC, Tran DT, Cavender AC, Weltman R, Chang J, Luckenbach E, *et al.* The effect of periodontal therapy on glycaemic control in a Hispanic population with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2014;41:673-80.

Georgopoulou MK, Spanaki-Voreadi AP, Pantazis N, Kontakiotis EG. Frequency and distribution of root filled teeth and apical periodontitis in a Greek population. *Int Endod J.* 2005;38:105–111.

Gratt BM. Panoramic radiography. In: Goaz PW, White SC, eds. *Oral Radiography; Principles and Interpretation.* St Louis, Toronto, London: CV Mosby, 1982; pp. 261–85.

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.

Gulsahi K, Gulsahi A, Ungor M, Genc Y. Frequency of root-filled teeth and prevalence of apical periodontitis in an adult Turkish population. *Int Endod J*. 2008;41:78–85.

Hughes RA. Focal infection revisited. *Br J Rheumatol*. 1994;33:370-7.

Hugoson A, Koch G, Bergendal T, Hallonsten AL, Slotte C, Thorstensson B, *et al.* Oral health of individuals aged 3±80 years in Jönköping, Sweden in 1973, 1983, 1993. *Swed Dent J* 1995;19:243-60.

Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann Periodontol*. 2001;6:125-37.

Ilic J, Radovic K, Roganovic J, Brković B, Stojić D. The levels of vascular endothelial growth factor and bone morphogenetic protein 2 in dental pulp tissue of healthy and diabetic patients. *J Endod*. 2012; 38:764–8.

Imfeld TN. Prevalence and quality of endodontic treatment in an elderly, urban population of Switzerland. *J Endod*. 1991;17:604-7.

Iwama A, Nishigaki N, Nakamura K, Imaizumi I, Shibata N, Yamasaki M, *et al.* The effect of high sugar intake on the development of periradicular lesions in rats with type 2 diabetes. *J Dent Res*, 2003; 82:322-325.

Iwama A, Morimoto T, Tsuji M, Nakamura K, Higuchi N, Imaizumi I, *et al.* Increased number of anaerobic bacteria in the infected root canal in type 2 diabetic rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 101:681–6.

Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003; 95:559-569.

Jansson L, Ehnevid H, Lindskog S, Blomlof L. The influence of endodontic infection on progression of marginal bone loss in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1995;22: 729 –34.

Jeffcoat MK, Hauth JC, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Hodgkins PM, *et al.* Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *J Periodontol*. 2003;74:1214-1218.

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; 37:167-173.

JOE Editorial Board. Relationship between systemic diseases and endodontics: An online study guide. *J Endod*. 2008;34:e195-200.

Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich SE, Krall-Kaye EA, McCoy LC, *et al.* Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veteran Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol*. 2007;34:46–52.

Kabak Y, Abbott PV. Prevalence of apical periodontitis and the quality of endodontic treatment in an adult Belarusian population. *Int Endod J*. 2005;38:238–245.

Kamberi B, Hoxha V, Stavileci M, Dragusha E, Kuçi A, Kqiku L. Prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in a Kosovar adult population. *BMC Oral Health*. 2011;11:32.

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.
- Katz J. Elevated blood glucose levels in patients with severe periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2001;28:710-12.
- Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2005;32:266–272.
- Kirkevang LL, Hörsted-Bindslev P, Ørstavik D, Wenzel A. Frequency and distribution of endodontically treated teeth and apical periodontitis in an urban Danish population. *Int Endod J.* 2001;34:198–205.
- Kirkevang LL, Væth M, Hörsted-Bindslev P, Wenzel A. Longitudinal study of periapical and endodontic status in a Danish population. *Int Endod J.* 2006;39:100–107.
- Kohsaka T, Kumazawa M, Yamasaki M, Nakamura H. Periapical lesions in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Endod.* 1996; 22:418-2.
- Kullendorff B, Petersson K, Rohlin M. Direct digital radiography for the detection of periapical bone lesions: a clinical study. *Endod Dent Traumatol* 1997;13:183-9.
- Langland OE, Langlais RP. *Principles of Dental Imaging*, 1st edn. Baltimore, MD, USA: Williams and Wilkins Publications 1997.
- Le Quire AK, Cunningham CJ, Pelleu GB. Radiographic interpretation of experimentally produced osseous lesions of the human mandible. *J Endod.* 1977;3: 274±6.
- 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.
- Liu L, Zhang C, Hu Y, Peng B. Protective effect of metformin on periapical lesions in rats by decreasing the ratio of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin. *J Endod.* 2012; 38:943–7.
- Loftus JJ, Keating AP, McCartan BE. Periapical status and quality of endodontic treatment in an adult Irish population. *Int Endod J.* 2005;38:81–86.
- López NJ, Quintero A, Casanova PA, Martínez B. Routine prophylaxes every 3 months improves chronic periodontitis status in type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2014 Jul;85(7):e232-40.
- López-López J, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, Velasco-Ortega E, Martín-González J, Segura-Egea JJ. Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: a cross-sectional study. *J Endod.* 2011;37:598-601.
- Marín C, Segura-Egea JJ, Martínez-Sahuquillo A, Bullón P. Correlation between infant birth weight and mother's periodontal status. *J Clin Periodontol.* 2005;32:299-304.
- Marotta PS, Fontes TV, Armada L, Lima KC, Rôças IN, Siqueira JF Jr. Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult Brazilian population. *J Endod.* 2012;38:297-300.
- Marques MD, Moreira B, Eriksen HM. Prevalence of apical periodontitis and results of endodontic treatment in an adult, Portuguese population. *Int Endod J.* 1998;31:161-5.
- Matijević J, Čižmeković T, Prpić G, Anić I, Šljaj M, Jukić S. Prevalence of apical periodontitis and quality of root canal fillings in population of Zagreb, Croatia: a cross-sectional study. *Croat Med J.* 2011;52: 679-87.
- Mealey B, Koekkevoold P: *Medicina Periodontal*. En: Carranza. *Periodontología Clínica*. 9 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2004. pp.243- 60.

- Meinig G. Root Canal Cover-Up. California, USA: Bion Publishing 1986.
- Moeintaghavi A, Arab HR, Bozorgnia Y, Kianoush K, Alizadeh M. Non-surgical periodontal therapy affects metabolic control in diabetics: a randomized controlled clinical trial. *Aust Dent J*. 2012;57:31–37.
- Molander B, Ahlqwist M, Gröndahl HG. Panoramic and restrictive intraoral radiography in comprehensive oral radiographic diagnosis. *Europ J Oral Scien* 1995;103:191–8.
- Muhammed AH, Manson-Hing LR. A comparison of panoramic and intraoral radiographic surveys in evaluating a dental clinic population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982;54:108–17.
- Murray CA and Saunders WP. Root canal treatment and general health: a review of the literature. *Int Endod J*. 2000;33:1-18.
- Newman HN. Focal Infection. *Journal of Dental Research* 1996;75:1912-9.
- Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN, Elkind MS, Scarmeas N, Wright CB. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES-III. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:1206-11.
- Ödesjö B, Hellden L, Salonen L, Langeland K. Prevalence of previous endodontic treatment, technical standard and occurrence of periapical lesions in a randomly selected adult general population. *Endod Dent Traumatol* 1990;6:265-72.
- Orstavik D, Kerekes K, Eriksen HM. The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. *Endod Dent Traumatol*. 1986;2:20-34.
- Orstavik D, Pitt Ford TR. Apical periodontitis: microbial infection and host responses. In: Ørstavik D, Pitt Ford TR, editors. *Essential Endodontology. Prevention and treatment of apical periodontitis*. 2nd edition. London, UK: Wiley-Blackwell; 2007; pp. 179-91.
- Özbaş H, Aşci S, Aydın Y. Examination of the prevalence of periapical lesions and technical quality of endodontic treatment in a Turkish subpopulation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112: 136-142.
- Peters LB, Lindeboom JA, Elst ME, Wesselink PR. Prevalence of apical periodontitis relative to endodontic treatment in an adult Dutch population: a repeated cross-sectional study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;111:523-528.
- Petersson K, Håkansson R, Håkansson J, Olsson B, Wennberg A. Follow-up study of endodontic status in an adult Swedish population. *Endod Dent Traumatol*. 1991;7:221-5.
- Promsudthi A, Pimapan Sri S, Deerochanawong C, Kanchanasavita W. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Dis*. 2005;11:293–298.
- Pumarola J, Canalda C: *Patología de la pulpa y del periápice en: Canalda C, Brau E. Endodoncia*. Editorial Masson, 2006.
- Raman RP, Taiyeb-Ali TB, Chan SP, Chinna K, Vaithilingam RD1. Effect of nonsurgical periodontal therapy versus oral hygiene instructions on type 2 diabetes subjects with chronic periodontitis: a randomised clinical trial. *BMC Oral Health*. 2014;25:14:79.
- Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference. In: Rothman KJ, Greenland S, eds. *Modern Epidemiology*. Philadelphia, US: Lippincott – Raven 1998: pp. 7–28.
- 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; 20:15-24.
- 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.

- Sampedro C, Segura Egea JJ, Llamas R, Lapetra J. La diabetes como factor de riesgo de edentación en la población geriátrica. *Atención Primaria*, 1996; 18:182-185.
- Sano T, Matsuura T, Ozaki K, Narama I. Dental caries and caries-related periodontitis in type 2 diabetic mice. *Vet Pathol*. 2011 Mar;48(2):506-12.
- 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.
- Saunders WP, Saunders EM, Sadiq J, Cruickshank E. Technical standard of root canal treatment in an adult Scottish population. *Brit Dent J* 1997 183, 383–6.
- Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003;8:54-69.
- Scavo R, Martinez R, Zmener O, DiPietro S, Grana D, Pameijer CH. Frequency and distribution of teeth requiring endodontic therapy in an Argentine population attending a specialty clinic in endodontics. *Int Dent J*. 2011;61:257–260.
- Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Poyato-Ferrera M, Velasco-Ortega E, Ríos-Santos JV. Periapical status and quality of root fillings and coronal restorations in an adult Spanish population. *Int Endod J*. 2004;37:524-530.
- Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos JV., Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera MM. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J*. 2005; 38:564-569
- 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;41:310–316.
- Segura-Egea JJ, Castellanos-Cosano L, Machuca G, López-López J, Martín-González J, Velasco-Ortega E, *et al*. Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17:e356-61.
- Servicio Andaluz de Salud. Estudio DRECA: dieta y riesgo de enfermedades cardiovasculares en Andalucía. Sevilla: Consejería de Salud; 1993.
- Seymour RA. Is gum disease killing your patient? *Br Dent J*. 2009;206:551-2.
- Sidaravicius B, Aleksejuniene J, Eriksen HM. Endodontic treatment and prevalence of apical periodontitis in an adult population of Vilnius. *Endod DentTraumatol*. 1999;15:210–5.
- Skudutyte-Rysstad R, Eriksen HM. Endodontic status amongst 35-year-old Oslo citizens and changes over a 30-year period. *Int Endod J*. 2006;39:637–642.
- Soikkonen KT. Endodontically treated teeth and periapical findings in the elderly. *Int Endod J*. 1995;28:200–203.
- Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol*. 2001;91:263-270.
- Stuart Mill J. *System of logic* 1843.
- Su Y, Ye L: Can vitamin D intake assist in improving the outcome of endodontic treatment for diabetic patients? *Med Hypotheses*, 2010;74:673-5.
- Sunay H, Tanalp J, Dikbas I, Bayirli G. Cross-sectional evaluation of the periapical status and quality of root canal treatment in a selected population of urban Turkish adults. *Int Endod J*. 2007;40:139–145.
- Sundqvist G: Ecology of the root canal flora. *J Endod*. 1992;18:427-430.

Tamayo B, Faure E, Roche MJ, Rubio-Calvo E, Sánchez-Oriz E, Salvador-Oliván JA. Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance in Aragón, Spain. *Diabetes Care*. 1997;20:534-6.

The Diabetes Control and Complications Trial and Follow-up Study. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control>.

Tsuneishi M, Yamamoto T, Yamanaka R, Tamaki N, Sakamoto T, Tsuji K, *et al*. Radiographic evaluation of periapical status and prevalence of endodontic treatment in an adult Japanese population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100:631-5.

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.

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.

Van der Stelt PF. Experimentally produced bone lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;59:306-12.

Wayne Daniels: *Bioestadística, Base para el análisis de las ciencias de la salud*. Editorial Limusa; Edición: 4ta. ISBN-10: 9681861647. ISBN-13: 978-9681861643.

Weiger R, Hitzler S, Hermle G, Löst C. Periapical status, quality of root canal filling and estimated endodontic treatment needs in an urban German population. *Endod Dent Traumatol*. 1997;13:69–74.

Wolle CFB, Zollmann LA, Bairros PO, Etges A, Leite CE, Morrone FB, *et al*. Outcome of Periapical Lesions in a Rat Model of Type 2 Diabetes: Refractoriness to Systemic Antioxidant Therapy. *J Endod*. 2013; 39:643–647

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 deficiente 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-

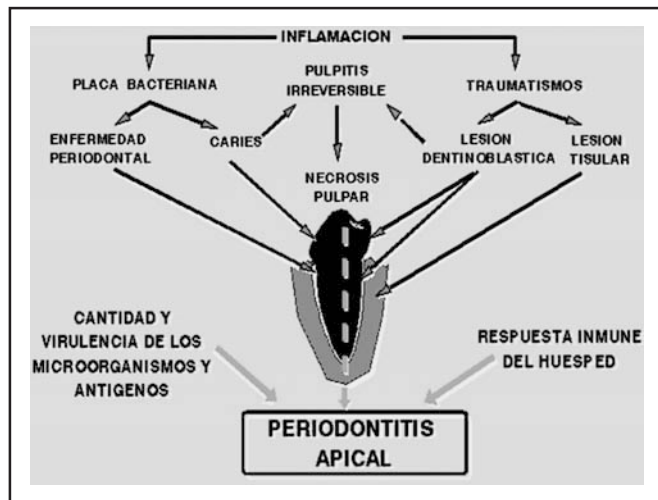


Fig. 1. Etiopatogenia de la periodontitis apical. La pulpitis consecutiva a la infección pulpar provocada por la caries, un traumatismo o la enfermedad periodontal, conduce a la necrosis pulpar. El paso de sustancias antigénicas desde el conducto radicular al tejido periapical estimula una reacción inflamatoria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

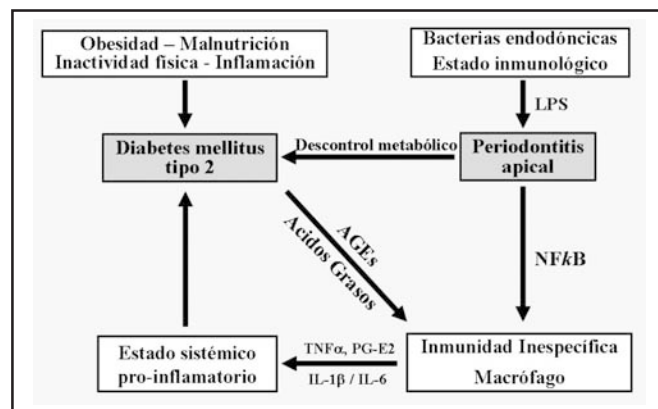


Fig. 2. Inmunidad inespecífica, periodontitis apical y diabetes mellitus tipo 2. El lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas anaerobias causantes de la periodontitis apical, activa las vías intracelulares (factor nuclear kappa B, NF- κ B) de los macrófagos y los neutrófilos, estimulando 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

Journal section: Endodontics
 Publication Types: Review

doi:10.4317/medoral.17452
<http://dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.17452>

Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome

Juan J Segura-Egea ¹, Lizett Castellanos-Cosano ¹, Guillermo Machuca ², Jose López-López ³, Jenifer Martín-González ¹, Eugenio Velasco-Ortega ², Benito Sánchez-Domínguez ¹, Francisco J López-Frías ¹

¹ Department of Endodontics, School of Dentistry, University of Sevilla, C/ Avicena s/n, 41009 Sevilla, Spain

² Department of Stomatology, School of Dentistry, University of Sevilla, C/ Avicena s/n, 41009 Sevilla, Spain

³ Department of Odonto-stomatology, School of Dentistry, University of Barcelona, Campus d Bellvitge, C/ Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet, Barcelona, Spain

Correspondence:

Dpto. Estomatología, Universidad de Sevilla
 C/ Avicena s/n
 41009 Sevilla (SPAIN)
seguraji@us.es

Received: 26/12/2010
 Accepted: 20/02/2011

Segura-Egea J J, Castellanos-Cosano L, Machuca G, López-López J, Martín-González J, Velasco-Ortega E, Sánchez-Domínguez B, López-Frías F J. Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012 Mar 1;17 (2):e356-61.
<http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v17i2/medoralv17i2p356.pdf>

Article Number: 17452 <http://www.medicinaoral.com/>
 © Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - pISSN 1698-4447 - eISSN: 1698-6946
 eMail: medicina@medicinaoral.com

Indexed in:

Science Citation Index Expanded
 Journal Citation Reports
 Index Medicus, MEDLINE, PubMed
 Scopus, Embase and Emcare
 Índice Médico Español

Abstract

The possible connection between chronic oral inflammatory processes, such as apical periodontitis and periodontal disease (PD), and systemic health is one of the most interesting aspects faced by the medical and dental scientific community. Chronic apical periodontitis shares important characteristics with PD: 1) both are chronic infections of the oral cavity, 2) the Gram-negative anaerobic microbiota found in both diseases is comparable, and 3) in both infectious processes increased local levels of inflammatory mediators may have an impact on systemic levels. One of the systemic disorders linked to PD is diabetes mellitus (DM); is therefore plausible to assume that chronic apical periodontitis and endodontic treatment are also associated with DM. The status of knowledge regarding the relationship between DM and endodontics is reviewed. Upon review, we conclude that there are data in the literature that associate DM with a higher prevalence of periapical lesions, greater size of the osteolytic lesions, greater likelihood of asymptomatic infections and worse prognosis for root filled teeth. The results of some studies suggest that periapical disease may contribute to diabetic metabolic dyscontrol.

Key words: Apical periodontitis, diabetes mellitus, endodontics, root canal treatment.

Introduction

Apical periodontitis (AP) is an acute or chronic inflammatory lesion around the apex of a tooth caused by bacterial infection of the pulp canal system. Periradicular lesions consecutive to AP result from a periapical inflammatory response provoked by polymicrobial irritants from root canals. AP is a remarkably prevalent

problem (1). In Europe, the prevalence of AP rises 61%, increasing with patients age (2). When apical periodontitis has occurred treatment is aimed at restoring the periradicular tissues to health: this is usually carried out by root canal treatment, occasionally in combination with surgical endodontics. In Europe, the prevalence of endodontic treatment is estimated around 41% (2).

Although the periradicular infectious process produces a variety of local tissue responses with the likely purpose to confine and limit the spreading of the infectious elements, AP may not exclusively be a local phenomenon. In its non-balanced acute stage, spreading of the infection and the inflammatory process to nearby tissue compartments is possible and may bring about severe, but fortunately rare, fatal inflammatory conditions. Moreover, considering the increasing awareness of a potential relationship between persistent, inflammatory disorders of the oral cavity and disease conditions in other organs of the body, acute and chronic manifestations of AP may also be implicated (3).

The possible connection between chronic oral inflammatory processes of infectious origin, i.e. chronic apical periodontitis and periodontal disease (PD), and systemic health is one of the most interesting aspects faced by the medical and dental scientific community. In the two last decades several epidemiological studies have investigated the association between systemic health and PD. Thus, PD has been associated to diabetes mellitus (DM) (4,5), coronary heart disease (CHD) (6) and acute myocardial infarction (AMI) (7), preterm-low birth weight (8), respiratory diseases (9) and osteoporosis in post-menopause women (10). The evidence of the association between PD and systemic diseases has increased the attention at the diagnosis and treatment of PD, improving, consequently, the patient's oral and systemic health (11).

Although some differences are evident between chronic periodontal and periapical inflammatory processes, both show three important resemblances: 1) both are chronic infections of the oral cavity, 2) both are polymicrobial infections sharing a common microbiota with predominance of Gram-negative anaerobic bacteria (12), and 3) elevated cytokine levels may be released systemically from acute and chronic manifestations of both disease processes (e.g., increased concentrations of inflammatory mediators have been detected both in the gingival crevicular fluid of subjects with periodontal disease and in the periapical tissues of endodontically involved teeth) (13). Likewise, it can be assumed that AP is linked with the same systemic disorders associated to PD (3). Consequently, numerous investigations have been conducted to study the relationship between AP and coronary heart disease (13,14), hypertension (15-17), and smoking (18). Moreover, several studies have analyzed the possible association between AP and DM, a clinically and genetically heterogeneous group of disorders affecting the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins, in which hyperglycaemia is a main feature. In this paper, the current status of knowledge regarding the relationship between AP and DM is reviewed.

Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) is a group of complex multisystem metabolic disorders due to a deficiency in insulin secretion caused by pancreatic β -cell dysfunction and/or insulin resistance in liver and muscle. Diabetes affects more than 9% of the adult population and has a dramatic impact on the health care system through high morbidity and mortality among affected individuals (19).

Type 1 diabetes results from cellular-mediated autoimmune destruction of pancreatic β -cells, which usually leads to total loss of insulin secretion; in contrast, type 2 diabetes is caused by resistance to insulin combined with a failure to produce enough additional insulin to compensate for the resistance. Type 2 diabetes is commonly linked to obesity, which contributes to insulin resistance through elevation of circulating levels of free fatty acids derived from the adipocytes; these free fatty acids inhibit glucose uptake, glycogen synthesis and glycolysis. In many obese individuals, insulin resistance is compensated by increased insulin production. However, in one-third of obese individuals, β -cell mass is reduced by a marked increase in β -cell apoptosis, which results in inadequate production of insulin (20).

Association between diabetes mellitus, periapical status and the outcome of root canal treatment

DM affects many functions of the immune system and is associated with delayed healing and compromised immune responses (21). DM-induced changes in immune cell function produce an inflammatory immune cell phenotype (up-regulation of pro-inflammatory cytokines from monocytes / polymorphonuclear leukocytes and down-regulation of growth factors from macrophages). This predisposes to chronic inflammation, progressive tissue breakdown, and diminished tissue repair capacity (22). Evidence has consistently indicated that diabetes is a risk factor for increased severity of gingivitis and periodontitis (23). So, it is plausible to hypothesize that DM predisposes to oral infection and could also act as a risk factor for AP, increasing the rate of root canal treatment failure. Several studies have tried to answer this hypothesis.

Animal studies

The relationship between endodontic infections and DM has been investigated in animal models. Kohsaka et al. (24) studied histologically and histometrically the changes in pulpal and periapical tissues after pulpal exposure in streptozotocin-induced diabetic rats. In experimental rats, inflammation in the apical periodontal ligament and root resorption and alveolar bone resorption were more severe than that in control rats. Fouad et al. (25) induced periapical lesions in first molars of female nonobese diabetic (NOD) mice and measured periapical lesion size histomorphometrically, finding a more severe response in diabetic mice compared with controls. Iwama et al.

(26) evaluated the effects of type 2 diabetes on the development of periradicular lesions after exposure of the pulp in the left mandibular first molar through the occlusal surface in Goto-Kakizaki (GK) rats with spontaneous non-insulin-dependent diabetes mellitus and Wistar rats (controls). Four weeks after pulp exposure, histologic analysis showed that alveolar bone resorption was most severe and the periradicular lesions were largest in diabetic rats given a sucrose solution, suggesting that the metabolic conditions produced by type 2 diabetes enhance the development of periradicular lesions in rats. Recently, Garber et al. (27) have studied the effect of hyperglycaemia on pulpal healing in exposed rat pulps capped with mineral trioxide aggregate. Two groups of 11 rats received injections of saline (control group) or streptozotocin to induce hyperglycaemia (DM group). The pulps of the maxillary first molars of all rats were exposed and capped. Intact teeth and teeth with exposed pulps without restorations served as positive and negative controls, respectively. Dentin bridge formation was inhibited in diabetic rats ($p = 0.029$) along with more inflammation in these pulps ($p = 0.005$). There was an inverse association between dentin bridge formation and inflammatory cell infiltration ($p = 0.001$). Based on these results, the authors conclude that it appears that hyperglycemia adversely affects pulpal healing in rats.

Human studies

The literature on the pathogenesis, progression, and healing of AP in diabetic patients is scarce. Bender et al. (28) reported that, in cases of poorly controlled DM, periapical radiolucencies tend to develop during treatment but, if DM is under therapeutic control, periapical lesions heal as readily as in non-diabetics. Cheraskin & Ringsdorf (29) monitored radiographically the healing of periradicular lesions following root canal treatment in twelve patients with low plasma glucose and thirteen patients with high glucose. After thirty weeks, the periradicular radiolucencies in the low glucose groups were reduced by an average of 74 percent compared with a reduction of only 48 percent for the high glucose group. Bender & Bender (30) found a high rate of asymptomatic tooth infections in diabetics exhibiting poor glycaemia levels of an unclear cause. Falk et al. (31) conducted a clinical and radiographic investigation showing a greater prevalence of periapical lesions in type 1 diabetics. They observed that women with long diabetes duration exhibited more root-filled teeth with periapical lesions than women with short diabetes duration and women without diabetes. Long duration diabetics exhibited teeth with more periapical lesions than the other groups. Ueta et al. (32) studied the prevalence of DM in odontogenic infections reporting that patients with DM had a disproportionately high percentage of clinically severe pulpal or periodontal infections (24% of all cases), but had a much lower percentage of moderate infections

(2.3%), concluding that DM was a predisposing condition for endodontic infections. Fouad et al. (25) described the association of *Porphyromonas gingivalis* and *Porphyromonas endodontalis* isolated in samples from root canals with necrotic pulp and a history of diabetes mellitus (OR > 2), but the sample was too small to establish any definitive association.

Fouad & Burleson (33) investigated endodontic diagnostic and treatment outcome data in patients with and without diabetes. A multivariate analysis showed that patients with diabetes have increased periodontal disease in root-filled teeth and have a reduced likelihood of success of root canal treatment in cases with preoperative periradicular lesions. Britto et al. (34) investigate the prevalence of radiographic periradicular radiolucencies in root-filled teeth and untreated teeth in patients with and without diabetes. Results showed that men with type 2 diabetes who had root canal treatments were more likely to have residual lesions. In a retrospective cohort study, Segura-Egea et al. (35) determined radiographically the prevalence of AP in patients with and without type 2 diabetes mellitus. Results showed that apical periodontitis in at least one tooth was found in 81.3% of diabetic patients and in 58% of control subjects ($p = 0.036$; OR = 3.2, 95% C.I. = 1.1 - 9.4). Amongst diabetic patients 7% of the teeth had AP, whereas in the control subjects 4% of teeth were affected ($p = 0.007$; OR = 1.8, 95% C.I. = 1.2 - 2.8). Mindiola et al. (15) carried out an epidemiological study of a regional population of Native Americans identifying factors affecting the retention of root-filled teeth and to determine frequencies of endodontic care. The results suggested that diabetes contributes to decreased retention of root-filled teeth. Doyle et al. (36), in a retrospective study, evaluated whether diabetes was associated with the outcome of patients undergoing non-surgical root canal treatment, finding a borderline significantly association ($p = 0.063$). Wang et al. (17) analyzed the long-term prognosis of teeth receiving non-surgical root canal treatment (NSRCT) in patients with DM to elucidate the impact of DM on the risk of tooth extraction after NSRCT. Results showed that DM was a significant risk factor for tooth extraction after NSRCT ($p < 0.001$; OR = 1.8). A recent prospective epidemiologic study, using self-reported history of root canal therapy, concluded that diabetes was more prevalent among patients with CHD with 24 or fewer teeth reporting never having had endodontic treatment (14).

Since diabetes is the third most prevalent condition in medically compromised patients seeking dental treatment (37), dentists should be aware of the possible relationship between endodontic infections and diabetes and take it into account in the attention to diabetic patients.

Possible effect of periapical infection on diabetes mellitus

It has been stated that PD can have a significant im-

pact on the metabolic state in diabetes. The presence of periodontitis increases the risk of worsening of glycaemic control over time (11). It has been proposed that PD could initiate or propagate insulin resistance in a similar manner to that of obesity, by enhancing activation of the overall systemic immune response initiated by cytokines (5). Several biologically plausible mechanisms could be proposed to explain the interactions between diabetes and PD. Type 2 diabetes is a manifestation of the host's inflammatory response, because an ongoing cytokine-induced acute-phase response (a low-grade inflammation that occurs through activation of the innate immune system) is closely involved in the pathogenesis of this disease (20). Likewise, the mechanisms of the host-mediated response in PD involve activation of the broad axis of innate immunity, specifically by up-regulation of proinflammatory cytokines from monocytes and polymorphonuclear leukocytes. Thus, chronic gram-negative periodontal infections may induce or perpetuate an elevated chronic systemic inflammatory status, contributing to increased insulin resistance and poor glycaemic control (11). As it has been exposed previously, there are important

similitudes between PD and AP. So, it could be hypothesized that chronic periapical inflammatory processes can also contribute to the pathogenesis of DM, being a risk factor for worsening glycaemia control among diabetic patients. Some investigations have analyzed this topic. Bender et al. (28) reported that inflammatory periapical reactions are greater in diabetic states, and the increased local inflammation causes an intensification of diabetes with a rise in blood glucose, placing the patient in an uncontrolled diabetic state. This often requires an increase in insulin dosage or therapeutic adjustment. Removal of the inflammatory state usually creates a need for a lesser amount of insulin for diabetic control. Thus, it becomes axiomatic to remove all infections including those of the dental pulps. Schulze et al. (38) described the effects of an acute focal dental inflammation and subsequent root canal treatment on the required insulin dosage of a 70-year-old man who had moderately controlled diabetes. This case report shows a highly relevant correlation between insulin resistance and a local dental inflammation of endodontic origin. The mechanisms of the effect of chronic periapical infections on diabetic patients must be similar to that exist-

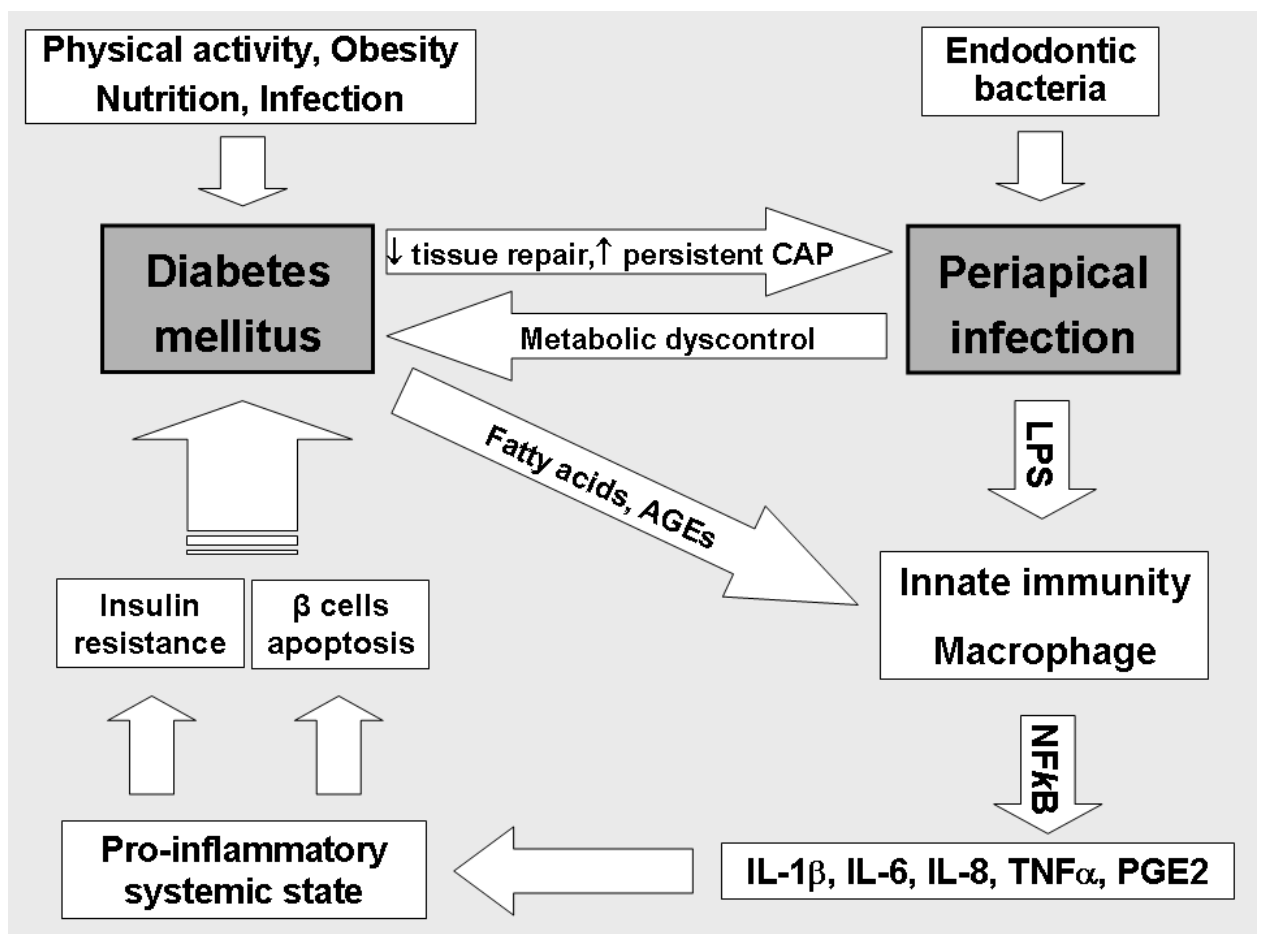


Fig. 1. Interaction between endodontic infection and diabetes mellitus. LPS: lipopolysaccharide; NF-κβ: nuclear factor kappaβ; CAP: chronic apical periodontitis.

ting between PD and DM (Fig. 1) (20). Chronic inflammation through the action of inflammatory mediators is mainly associated with the development of insulin resistance, which is influenced by genetically modified environmental factors, including decreased physical activity, poor nutrition, obesity and infection (39). Chronic apical periodontitis involves activation of the broad axis of innate immunity. The lipopolysaccharide (LPS) from anaerobic gram-negative bacteria causing apical periodontitis activates intracellular pathways (nuclear factor kappa B, NF- κ B) on macrophages and neutrophils, upregulating pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6, IL-8, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and prostaglandin E2 (PGE2). These locally produced cytokines move into the systemic circulation (36), where they interact with the free fatty acids and advanced products of glycosylation (AGEs), characteristic of type 2 DM. The activation of these inflammatory pathways in immune cells (monocytes or macrophages), endothelium cells, adipocytes, hepatocytes and muscle cells could promote an increase in the overall insulin resistance, altering the metabolic control in patients with both type 2 diabetes and chronic apical periodontitis. The results of studies conducted so far are not conclusive, but suggest an association between DM and AP. There is evidence from the literature associating DM with higher prevalence of AP, greater size of the periapical osteolytic lesions, greater likelihood of asymptomatic periapical infections, and delay / arrest of periapical repair. The prognosis for root filled teeth is worse in diabetics, showing a higher rate of root canal treatment failure with increased prevalence of persistent chronic apical periodontitis. The results of some studies suggest that chronic periapical disease may contribute to diabetic metabolic dyscontrol. Prospective epidemiological studies are needed to deepen the relationship between DM and periapical inflammation.

References with links to Crossref - DOI

References

- Figdor D. Apical periodontitis: a very prevalent problem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94:651-2.
- Jiménez-Pinzón A, Segura-Egea JJ, Poyato-Ferrera M, Velasco-Ortega E, Ríos-Santos JV. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root-filled teeth in an adult Spanish population. *Int Endod J.* 2004;37:167-73.
- Joe Editorial Board. Relationship between systemic diseases and endodontics: An online study guide. *J Endod.* 2008;34 Suppl:e195-200.
- Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol.* 2001;6:91-8.
- Katz J. Elevated blood glucose levels in patients with severe periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2001;28:710-2.
- Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 1996;67:1123-37.
- 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.
- Marín C, Segura-Egea JJ, Martínez-Sahuquillo A, Bullón P. Correlation between infant birth weight and mother's periodontal status. *J Clin Periodontol.* 2005;32:299-304.
- Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003;8:54-69.
- Bullón P, Goberna B, Guerrero JM, Segura 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.
- Montoya-Carralero JM, Saura-Pérez M, Canteras-Jordana M, Morata-Murcia IM. Reduction of HbA1c levels following nonsurgical treatment of periodontal disease in type 2 diabetics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15:e808-12.
- Sundqvist G. Ecology of the root canal flora. *J Endod.* 1992;18:427-30.
- Caplan DJ, Chasen JB, Krall EA, Cai J, Kang S, Garcia RI, et al. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res.* 2006;85:996-1000.
- Caplan DJ, Pankow JS, Cai J, Offenbacher S, Beck JD. The relationship between self-reported history of endodontic therapy and coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Dent Assoc.* 2009;140:1004-12.
- 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 Endod.* 2006;32:828-32.
- Segura-Egea JJ, Jiménez-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.
- Wang CH, Chueh LH, Chen SC, Feng YC, Hsiao CK, Chiang CP. Impact of diabetes mellitus, hypertension, and coronary artery disease on tooth extraction after nonsurgical endodontic treatment. *J Endod.* 2011;37:1-5.
- 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;41:310-6.
- Manfredi M, McCullough MJ, Vescovi P, Al-Kaarawi ZM, Porter SR. Update on diabetes mellitus and related oral diseases. *Oral Diseases.* 2004;10:187-200.
- Santos Tunes R, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho Gda R. Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *J Can Dent Assoc.* 2010;76:a35.
- Delamaire M, Maugeudre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genet B. Impaired leukocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med.* 1997;14:29-34.
- Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann Periodontol.* 2001;6:125-37.
- 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.
- Kohsaka T, Kumazawa M, Yamasaki M, Nakamura H. Periapical lesions in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Endod.* 1996;22:418-21.
- 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.
- Iwama A, Nishigaki N, Nakamura K, Imaizumi I, Shibata N, Yamasaki M, et al. The effect of high sugar intake on the development of periradicular lesions in rats with type 2 diabetes. *J Dent Res.* 2003;82:322-25.
- Garber SE, Shabahang S, Escher AP, Torabinejad M. The effect of hyperglycemia on pulpal healing in rats. *J Endod.* 2009;35:60-2.
- 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.
- Cheraskin E, Ringsdorf WM Jr. The biology of the endodontic patient. 3. Variability in periapical healing and blood glucose. *J Oral Med.* 1968;23:87-90.

30. Bender IB, Bender AB. Diabetes mellitus and the dental pulp. *J Endod.* 2003;29:383–9.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos JV, Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J.* 2005;38:564-9.
36. 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.
37. Dhanuthai K, Sappayatosok K, Bijaphala P, Kulvitit S, Sereerat T. Prevalence of medically compromised conditions in dental patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14:E287-91.
38. Schulze A, Schönauer M, Busse M. Sudden improvement of insulin sensitivity related to an endodontic treatment. *J Periodontol.* 2007;78:2380-4.
39. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:813-23.

Glycated Hemoglobin Levels and Prevalence of Apical Periodontitis in Type 2 Diabetic Patients

Benito Sánchez-Domínguez, DDS,* José López-López, MD, DDS, PhD,[†]
 Enric Jané-Salas, MD, DDS, PhD,[†] Lizett Castellanos-Cosano, DDS, PhD,*
 Eugenio Velasco-Ortega, MD, DDS, PhD,* and Juan José Segura-Egea, MD, PhD, DDS*

Abstract

Introduction: The purpose of this investigation was to study the possible association between the prevalence of apical periodontitis (AP) and the glycemic control of type 2 diabetic patients. **Methods:** In a cross-sectional study, the radiographic records of 83 type 2 diabetic patients were examined. Glycemic control was assessed by the mean glycated hemoglobin (HbA1c level). AP was diagnosed as radiolucent periapical lesions (RPLs) using the periapical index score. The Student *t* test, chi-square test, and logistic regression analysis were used in the statistical analysis. **Results:** Based on the HbA1c levels, 2 groups of diabetic patients were established: the HbA1c good control group (GCG, *n* = 24, HbA1c <6.5%) and the HbA1c poor control group (PCG, *n* = 59, HbA1c ≥6.5%). In the total sample, RPLs in 1 or more teeth were found in 62.7%, and no significant differences between GCG and PCG groups were observed (*P* = .13). At least 1 root-filled tooth was found in 32.5% of diabetic patients; this percentage was comparable in both HbA1c groups (*P* = .68). The prevalence of RPLs in RFT (29.6%) was similar in the GCG compared with the PCG (*P* = .94). Multivariate logistic regression analysis showed that worse periapical status correlated significantly with HbA1c levels ≥6.5% in type 2 diabetic patients (odds ratio = 3.8; 95% confidence interval, 1.1–13.0; *P* = .03). **Conclusions:** HbA1c levels of diabetic patients are associated with periapical status. Data reported in the present study, together with the results of previous studies, further support a relationship between glycemic control and periapical inflammation in diabetic patients. (*J Endod* 2015;41:601–606)

Key Words

Apical periodontitis, diabetes mellitus, endodontics, glycemic control, glycosylated hemoglobin, periapical inflammatory response

From the *Department of Stomatology, School of Dentistry, University of Sevilla, Sevilla; and [†]Department of Odonto-stomatology, School of Dentistry, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

Address requests for reprints to Dr Juan J. Segura-Egea, Facultad de Odontología, Universidad de Sevilla, 41009-Sevilla, Spain. E-mail address: segurajj@us.es
 0099-2399/\$ - see front matter

Copyright © 2015 American Association of Endodontists.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2014.12.024>

Apical periodontitis (AP) is an acute or chronic inflammatory lesion around the apex of a tooth caused by bacterial infection of the pulp canal system (1). Periapical inflammatory response provokes a characteristic local periradicular osteolytic radiolucent lesion, but AP is not exclusively a locally limited phenomenon. Lipopolysaccharide from anaerobic gram-negative bacteria causing AP activates the broad axis of innate immunity interacting with Toll-like receptor 4 on macrophages and neutrophils (2), up-regulating proinflammatory cytokines such as interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, tumor necrosis factor α , and prostaglandin E₂ (PGE₂). These cytokines may be released into systemic circulation (3), inducing or perpetuating an elevated chronic systemic inflammatory status (4, 5).

Diabetes mellitus (DM) is a clinically and genetically heterogeneous group of disorders affecting the metabolism of carbohydrates, lipids, and proteins in which hyperglycemia is a main feature (6). Glycated hemoglobin (HbA1c) has been used as a “gold standard” for mean glycemia and as a measure of risk for the development of DM complications (4, 6). The American Association of Clinical Endocrinologists considers HbA1c levels ≤6.5% as a goal for optimal glycemic control in diabetic patients (7).

DM is caused by a deficiency in insulin secretion caused by pancreatic β -cell dysfunction and/or insulin resistance in liver and muscle (8). It has been shown that proinflammatory status resulting from the activation of innate immunity pathways contributes to insulin resistance (9, 10). Therefore, it has been suggested that the ongoing cytokine-induced acute-phase response, a low-grade inflammation that occurs through activation of the innate immune system in chronic oral inflammatory processes such as periodontal (4) and endodontic diseases (11), could contribute to increased insulin resistance and poor glycemic control in diabetic patients.

Some studies have investigated the association between periodontal disease and diabetes-related inflammatory status (4, 12, 13). Moreover, the relationship of HbA1c levels with periodontal disease has been extensively analyzed, and several studies have been conducted to assess the possible effect of nonsurgical periodontal treatment on serum glycated hemoglobin in diabetic patients (13, 14). In the case of AP, several investigations have studied, both in animals (15, 16) and humans (17–24), the possible association between AP and DM, with inconclusive results (11). However, as far as we know, no study has investigated whether AP is connected to the metabolic control of diabetic patients, analyzing the correlation of HbA1c levels with the periapical status of diabetic patients.

The purpose of this investigation was to study the possible association between the prevalence of AP, diagnosed as radiolucent periapical lesions (RPLs), and the glycemic control of type 2 diabetic patients assessed by the mean HbA1c level. We tested the null hypothesis that “AP is not associated with glycemic control in diabetic patients.”

Materials and Methods

Patients

Participants were recruited among patients presenting consecutively seeking routine dental care (not emergency care) at the University of Barcelona dental clinic between the years 2011 and 2013. Subjects reporting a history of type 2 DM, diagnosed according to the criteria of the American Diabetes Association (2010) (6), were asked to voluntarily participate. Inclusion criteria were as follows: patients older than 18 years

having at least 8 remaining teeth with HbA1c levels recorded in the last week who agreed to a radiologic examination. Exclusion criteria were patients younger than 18 years old, patients having less than 8 remaining teeth, patients without HbA1c levels recorded in the last week, and patients who did not agree to a radiologic examination. A total of 83 subjects (66.0 ± 10.6 years), 41 men (49.4%) and 42 women (50.6%), who agreed and met the inclusion/exclusion criteria were included in the study. Questionnaires were filled out for each patient, eliciting information on medical and dental history, the most recent measurement of HbA1c levels, smoking status, periodontal status, and coronary heart disease.

The criteria used to determine the presence of periodontal disease were those previously established by Machtei et al (25); patients showing more than 5% gingival bleeding with clinical attachment loss higher than 6 mm in 2 or more sites and with 1 or more sites with a probing depth ≥ 5 mm were diagnosed as having periodontal disease.

The ethics committee of the faculty of dentistry approved the study, and all the patients provided written informed consent. The research was conducted in full accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki.

Glycemic Control Assessment

To determine the metabolic control status of diabetic patients, HbA1c was registered. Adequate glycemic control was defined according to the American Association of Clinical Endocrinologists as HbA1c $< 6.5\%$ (7) using the most recent HbA1c measurement before the visit date obtained from the patient's record on the public health service. Based on the HbA1c levels, 2 groups were established: the HbA1c good control group (GCG) (HbA1c $< 6.5\%$) and the HbA1c poor control group (PCG) (HbA1c $\geq 6.5\%$).

Radiographic Examination and Evaluation

Radiographic periapical status was diagnosed on the basis of examination of digital panoramic radiographs of the jaws. Two trained radiographic technicians, with over 10 years of experience, took the panoramic radiographs using a digital orthopantomograph machine (Promax, Planmeca, class 1, type B, 80 KHz; Planmeca, Helsinki, Finland).

All teeth, excluding third molars, were recorded. Teeth were categorized as root-filled teeth (RFTs) if they had been filled with a radiopaque material in the root canal(s). For each subject, the number of teeth present, the number and location of RFTs, and the number and location of teeth having identifiable RPLs were recorded.

The periapical status was assessed using the periapical index (PAI) score (26) as described previously (27). A score greater than 2 (PAI ≥ 3) was considered to be a sign of AP. The worst score of all roots was taken to represent the PAI score for multirrooted teeth.

Observer Calibration

Three observers with extensive clinical experience in endodontics examined the radiographs. Before evaluation, the observers participated in a calibration course for the PAI system, which consisted of 100 radiographic images of teeth, some root filled and some not, kindly provided by Dr. Ørstavik. Each tooth was assigned to 1 of the PAI scores by using visual references (also provided by Dr. Ørstavik) for the 5 categories within the scale. After scoring the teeth, the results were compared with a "gold standard atlas," and a Cohen kappa was calculated (0.79–0.87).

Intraobserver reproducibility was evaluated for each examiner. Every observer scored the panoramic radiographs of 20 patients (10 in each group, randomly selected). Then, 1 month after this first exam-

ination, the observer was recalibrated in the PAI system and repeated the scoring of the radiographs of the same 20 patients. The intraobserver agreement test on PAI scores on the 20 patients produced a Cohen kappa ranging from 0.82 to 0.93.

Finally, intraobserver reproducibility was also determined by comparing the PAI scores on the 20 radiographs provided by each observer. The agreement test produced a Cohen kappa ranging from 0.84 to 0.91. The Cohen kappa for interobserver variability ranged from 0.80 to 0.89. The consensus radiographic standard was the simultaneous interpretation by the 3 examiners of the panoramic radiograph of each patient.

Statistical Analysis

The minimal sample size (adjusted $n = 72$) was calculated for the comparison of proportions with nQuery Advisor (version 7.0; Statistical Solutions Ltd, Cork, Ireland), taking into account a 2-sided significance level of 5% ($\alpha = 0.05$, $Z\alpha = 1.960$) and an 80% statistical power ($\beta = 0.20$, $Z\beta = 0.842$) to detect a hypothesized difference between groups of 25 points and a 15% dropout rate.

Raw data were entered into Excel (Microsoft Corp, Redmond, WA). All analyses were performed in an SPSS environment (version 11; SPSS, Inc, Chicago, IL). Data are reported as mean \pm standard deviation. The Student *t* test and chi-square test were used to determine the significance of differences between groups. Logistic regression analysis was performed to measure the strength of the association between HbA1c levels and the presence of RPLs, adjusting for the presence of covariates. A value of $P < .05$ was considered significant.

Results

The characteristics and dental status of diabetic type 2 patients in relation with their HbA1c levels are shown in Table 1. In the total sample, 49% were men and 51% were women, and the mean age was 66.6 ± 10.6 years. The average number of teeth per subject was 21.1 ± 6.1 , and the mean number of RFTs and teeth with RPLs per subject was 0.7 ± 1.3 and 1.7 ± 2.2 , respectively. Twenty patients (24.1%) were smokers, 67 (80.7%) had coronary heart disease, and 72 (86.7%) had periodontal disease. According to HbA1c levels, patients were classified into 2 groups: 24 (28.9%) were included in the HbA1c GCG (HbA1c $< 6.5\%$), and 59 (71.1%) were classified in the HbA1c PCG (HbA1c $\geq 6.5\%$). No statistically significant differences between the 2 groups were observed in age, sex, smoking habits, coronary heart disease, periodontal status, number of teeth, number of RFTs, or number of teeth with RPLs ($P > .05$).

The relationship between glycemic control of diabetic patients, assessed as HbA1c levels, and radiographic periapical status was analyzed (Table 2). RPLs in 1 or more teeth were found in 52 diabetic patients (62.7%); 40 patients (67.8%) showed at least 1 RPL in the PCG, whereas this percentage was only 50.0% in the GCG (odds ratio = 2.1; 95% confidence interval [CI], 0.8–5.5; $P = .13$). The frequency of root canal treatment was 32.5% (27 diabetic patients) in the total sample, and no statistically significant differences between the PCG and GCG were observed (odds ratio = 1.2; 95% CI, 0.4–3.5; $P = .68$). Finally, among diabetic patients with RFTs, 8 (29.6%) had at least 1 RFT showing RPL, but the prevalence of RPLs was not significantly higher in the PCG compared with the GCG (odds ratio = 1.2; 95% CI, 0.2–7.5; $P = .94$).

Multivariate logistic regressions were run with age, sex, smoking habits, number of teeth, periodontal status, periapical status, and endodontic status as independent explanatory variables and HbA1c levels as the dependent variable (0 = HbA1c $< 6.5\%$; 1 = HbA1c $\geq 6.5\%$)

TABLE 1. Characteristics and Dental Status of Diabetic Patients in Relation with Their HbA1c Levels

	GCG HbA1c <6.5% (n = 24, 28.9%)	PCG HbA1c ≥6.5% (n = 59, 71.1%)	Total (N = 83, 100%)
Age (y)	67.2 ± 10.8	65.5 ± 10.6	66.6 ± 10.6*
Sex, n (%)			
Male	12 (50.0)	29 (49.0)	41 (49.0)*
Female	12 (50.0)	30 (51.0)	42 (51.0)*
Smoking habits, n (%)			
Yes	3 (12.5)	17 (28.8)	20 (24.1)*
No	21 (87.5)	42 (71.2)	63 (75.9)
Coronary heart disease, n (%)			
Yes	18 (75.0)	49 (83.1)	67 (80.7)*
No	6 (25.0)	10 (16.9)	16 (19.3)
Number of teeth	19.9 ± 6.3	21.5 ± 6.0	21.1 ± 6.1*
Number of RFTs	0.5 ± 1.3	0.7 ± 1.3	0.7 ± 1.3*
Number of teeth with RPLs	1.5 ± 2.2	1.7 ± 2.2	1.7 ± 2.2*
Periodontal disease, n (%)			
Yes	23 (95.8)	49 (83.1)	72 (86.7)*
No	1 (4.2)	10 (16.9)	11 (13.3)
HbA1c levels	6.0 ± 0.5	7.8 ± 1.3	7.3 ± 1.4†

GCG, good control group; HbA1c, glycated hemoglobin; PCG, poor control group; RPLs, radiolucent periapical lesions.

Results are expressed as mean ± standard deviation.

*P > .05.

†P < .0001.

(Table 3). In the multivariate analysis including all of the previously described factors as covariates, the presence of an RPL in at least 1 tooth correlated, in a marginally significant manner, with higher HbA1c levels (odds ratio = 3.6; 95% CI, 1.0–13.0; P = .049), whereas all other factors were not statistically associated with glycemic control. To avoid the model becoming too stressed, in the final regression only 3 explanatory variables were included: endodontic status, periodontal status, and periapical status (Table 4), with periapical status correlation with HbA1c levels in a clearly significant manner (odds ratio = 3.8; 95% CI, 1.1–13.0; P = .03).

Discussion

In this cross-sectional study, the possible association between the prevalence of radiographic AP and HbA1c levels in diabetic patients has

TABLE 2. Distribution of Radiolucent Periapical Lesions (RPLs), Root-filled Teeth (RFTs), and RFTs with RPLs (RFT-RPL) in Both Groups of Diabetic Patients

	GCG (HbA1c <6.5%)	PCG (HbA1c ≥6.5%)	Total
At least 1 RPL, n (%)	12 (50.0)	40 (67.8)	52 (62.7)
No RPLs, n (%)	12 (50.0)	19 (32.2)	31 (37.3)
Total	24	59	83
Odds ratio	1.0	2.1*	
95% CI		0.8–5.5	
At least 1 RFT, n (%)	7 (29.2)	20 (33.9)	27 (32.5)
No RFTs, n (%)	17 (70.8)	39 (66.1)	56 (67.5)
Total	24	59	83
Odds ratio	1.0	1.2*	
95% CI		0.4–3.5	
At least 1 RFT-RPL, n (%)	2 (28.6)	6 (30.0)	8 (29.6)
No RPLs, n (%)	5 (71.4)	14 (70.0)	19 (70.4)
Total	7	20	27
Odds ratio	1.0	1.1*	
95% CI		0.2–7.5	

CI, confidence interval; GCG, good control group; HbA1c, glycated hemoglobin; PCG, poor control group.

*Chi-square test, P > .05.

been analyzed. The null hypothesis tested (ie, that AP is not associated with glycemic control in diabetic patients) has been refused. The results of the final logistic regression model reveal a significantly higher prevalence of AP in type 2 diabetic patients, with HbA1c levels ≥6.5% (P = .03). This is the first report showing an association between periapical status and glycemic control in diabetic patients.

The recruitment method of the patients was similar to that used in previous studies (19–21) (ie, subjects presenting consecutively seeking routine dental care [not emergency care] at the dental service of the faculty of dentistry). Diabetes was diagnosed according to the current criteria for the diagnosis of diabetes (6, 7). The estimation of blood level of HbA1c provides an accurate and objective measure of blood glucose levels in the previous 30 to 90 days. Glycated hemoglobin levels are increased in diabetic patients by the slow nonenzymatic covalent attachment of glucose and other sugars (glycation), with the rate of formation of HbA1c directly proportional to blood glucose concentrations. Nondiabetic subjects have HbA1c values of less than 6%, whereas levels in poorly controlled patients are ≥6.5% and can be as great as 20% (28). In the present study, only 24 diabetic patients (28.9%) had well-controlled HbA1c levels (<6.5%) and were included in the GCG. The other type 2 diabetics (n = 59, 71.1%) had HbA1c levels ≥6.5% and were included in the PCG. The results did not show statistically significant differences between the 2 groups in age, sex, smoking habits, coronary heart disease, number of teeth, number of RFT, or number of teeth with RPLs (P > .05).

The prevalence of periodontal disease in the total sample was high (86.7%). This result agrees with the well-established association between periodontal disease and diabetes mellitus (29). Moreover, it has been shown that the presence of periodontal disease correlated with worse glycemic control over time, increasing HbA1c levels (4). Taking into account that in the present study both groups, the GCG and the PCG, showed similar frequency of periodontal disease (P < .05), periodontal disease is not acting as a confounding factor.

To assess the presence of AP, panoramic radiographs and the PAI (26) were used. It has been reported that an underestimation of lesions occurred when panoramic radiography was used (30), but the difference with periapical radiography was not statistically significant (31). Although both periapical and panoramic radiography have been used to assess the periapical status in experimental and epidemiologic

TABLE 3. Multivariate Logistic Regression Analysis of the Association of the Independent Variables Age, Sex, Smoking, Number of Teeth, Periodontal Status, Periapical Status, and Endodontic Status on the Dependent Variable HbA1c Levels

Explanatory variable	B	P	Odds ratio	CI 95% inf limit	CI 95% sup limit
Age	-0.0137	.6219	0.9864	0.9339	1.0417
Sex	-0.4676	.3995	0.6265	0.2111	1.8593
Smoking	1.1626	.1254	3.1982	0.7231	14.1448
Teeth number	0.0250	.5840	1.0253	0.9375	1.1214
Periodontal status	-1.7329	.1366	0.1768	0.0180	1.7312
Periapical status	1.2841	.0492	3.6116	1.0043	12.9882
Endodontic status	1.1883	.0952	3.2813	0.8127	13.2495

B, B coefficient in logistic regression; CI, confidence interval; HbA1c, glycated hemoglobin; inf, inferior; sup, superior.

Overall model fit: $\chi^2_7 = 11.6, P = .12$. For sex, 0 = women and 1 = men; for smoking, 0 = nonsmoker and 1 = smoker; for periodontal status, 0 = absent periodontal disease and 1 = present periodontal disease; for periapical status, 0 = no tooth with radiolucent periapical lesion and 1 = 1 or more tooth with radiolucent periapical lesion; for endodontic status, 0 = no root-filled teeth and 1 = 1 or more root-filled teeth; and for HbA1c levels, 0 = HbA1c <6.5% and 1 = HbA1c ≥6.5%.

studies, the fact that all teeth can be seen on 1 panoramic radiograph, the relatively low exposure to ionizing radiation (considering that the radiation dose from a panoramic radiograph approximately corresponds to 2–4 intraoral radiographs, the dose reduction is 40%–50%) (31), the convenience of panoramic radiographs and the speed with which they can be obtained are advantageous when compared with full-mouth periapical radiographs (32). Thus, panoramic radiography is a highly viable tool to implement studies in a rapid fashion (33), and many epidemiologic studies have been performed using panoramic radiographs (22–24, 27, 34, 35). On the other hand, although the PAI score system was first described for periapical radiographs (26), it has been used in many epidemiologic studies for panoramic radiographs (22, 24, 27, 36–39). The possibility of comparisons among studies performed with calibrated observers makes this system attractive (40) in order to better standardize the evaluations and to allow the comparison with the result of other investigators. However, PAI was based on radiographic and histologic findings in the periapical region of maxillary incisors (25). So, the validity of its use for all tooth positions might be questionable, taking into account that the thickness of the cortical bone and the position of the root tip in relation with the cortex vary with tooth position (41). This is a limitation of the present study.

The simultaneous interpretation of the panoramic radiograph of each patient by 3 examiners was the consensus radiographic standard (42, 43). The intra- and interobserver reproducibility, evaluated by the Cohen kappa test, was moderate to strong (44). Taking into account that periapical areas of all the teeth, excluding only third molars, were radiographically evaluated, the results show the periapical status of the diabetic patients. Other studies have excluded teeth with absent or defective coronal restorations, teeth with their periradicular tissues near radiolucent anatomic structures, or RFT with inadequate root canal treatment (20). However, these exclusions necessarily alter the results and do not allow us to know the real periapical status of the subjects.

In the present study, 62.7% of diabetic patients showed AP, diagnosed as RPLs, in 1 or more teeth. Although this percentage was higher in the PCG (67.8%) compared with the GCG (50.0%), the difference

was not statistically significant ($P = .13$). However, adjusting for age, sex, smoking habits, number of teeth, periodontal status, periapical status, and endodontic status as covariates, multivariate logistic regression analysis showed that the association between periapical status and HbA1c levels was marginally significant (odds ratio = 3.6, $P = .049$), with periapical status being the only significant explanatory variable. Moreover, in the final regression model, including only endodontic status, periodontal status, and periapical status as explanatory variables, periapical status became significant (odds ratio = 3.8; 95% CI, 1.1–13.0; $P = .03$).

Few studies have investigated the possible association of pulpal and periapical inflammation with the glycemic control of diabetic patients. In animal models, Iwama et al (15) evaluated the effects of type 2 diabetes on the development of periradicular lesions, suggesting that the metabolic conditions produced by type 2 diabetes enhance the development of periradicular lesions in rats. Garber et al (45) investigated the effect of hyperglycemia on pulp healing in exposed rat pulps capped with MTA and found that hyperglycemia adversely affects pulp healing in rats. Recently, Cintra et al (46) measured HbA1c in a diabetic model to investigate the effect of AP and periodontal disease on long-term glycemic control, concluding that oral infections affect glycemic conditions in diabetic rats and increase HbA1c levels in normoglycemic or diabetic rats. In human studies, Bender et al (17) reported that in poorly controlled diabetic patients periapical radiolucencies tend to develop during treatment. Chronic periapical inflammation in diabetic patients promotes a rise in blood glucose, worsening the metabolic state, and, vice versa, a high rate of asymptomatic tooth infections in diabetics exhibiting poor glycemia levels of an unclear cause is found (47). Schulze et al (48) described a case report showing a highly relevant correlation between insulin resistance and local dental inflammation of endodontic origin.

Numerous epidemiologic and clinical studies have been performed analyzing the relationship between DM, periapical status, and the outcome of root canal treatment (11, 21, 22). Some of these studies suggest that diabetes contributes to root canal treatment failure, decreasing the retention of RFTs (3, 49, 50). Checking

TABLE 4. Multivariate Logistic Regression Analysis of the Association of the Independent Variables Periodontal and Endodontic Status on the Dependent Variable HbA1c Levels

Explanatory variable	B	P value	Odds ratio	CI 95% inf limit	CI 95% sup limit
Periodontal status	-1.8769	.0953	0.1531	0.0169	1.3888
Periapical status	1.3350	.0335	3.7999	1.1103	13.0053
Endodontic status	0.9966	.1359	2.7090	0.7309	10.0402

B, B coefficient in logistic regression; CI, confidence interval; HbA1c, glycated hemoglobin; inf, inferior; sup, superior.

Overall model fit: $\chi^2_3 = 8.03, P = .0454$. For periodontal status, 0 = absent periodontal disease and 1 = present periodontal disease; for periapical status, 0 = no tooth with radiolucent periapical lesion and 1 = 1 or more tooth with radiolucent periapical lesion; for endodontic status, 0 = no root-filled teeth and 1 = 1 or more root-filled teeth; and for HbA1c levels, 0 = HbA1c <6.5% and 1 = HbA1c ≥6.5%.

radiographically the healing of periradicular lesions after endodontic treatment for 30 weeks, Cheraskin and Ringsdorf (51) found a higher percentage of reduction of periradicular radiolucencies in patients with low glucose groups. Fouad and Burleson (19) found that diabetic patients have a reduced likelihood of success of endodontic treatment in cases with preoperative periradicular lesions. Lima et al (52) has hypothesized, based on a literature review and clinical evidence, that periapical lesions in patients with DM present some particularities that affect the success rates of root canal treatment, increasing the rate of endodontic failure and persistent AP (17, 20). On the contrary, the results of the present study did not show a significant association between glycemic control in diabetic patients and the frequency of root canal treatment or radiographic endodontic failure and does not support that statement. There was no significant difference between the percentages of subjects having at least 1 RFT affected with AP in both groups ($P > .05$). The result of the present study is in agreement with previous reports that also found no association between persistent AP and diabetic status (21, 22, 53). López-López et al (22) studied the periapical and endodontic status of a sample of well-controlled type 2 diabetic patients ($HbA1c = 6.6 \pm 0.6$) and determined that type 2 DM was significantly associated with an increased prevalence of AP and endodontic treatment but not with a higher prevalence of RFT with AP. However, in the present study, the quality of root canal filling and coronal restoration, which have been shown to be associated with the prevalence of persistent AP, have not been considered when evaluating the presence of periapical radiolucencies and could act as a confounding factor.

Although it is not the purpose of this investigation, some considerations can be made regarding the mechanisms by which periapical status and glycemic control could be associated. It has been stated that hyperglycemia, impairing collateral circulation, can cause diverse alterations in pulp and periapical structures (47, 52). High glucose levels can inhibit macrophage function, resulting in an inflammatory state that impairs host cellular proliferation and delays wound healing of pulp and periapical tissues (45). Moreover, hyperglycemia in inflammatory response can be associated with a reduction in IL-4 and osteoprotegerin (54) and an up-regulation in IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor α , and the receptor activator of the nuclear factor kappa B ligand (52, 55). The up-regulation activity of differentiated osteoclast cells in hyperglycemic conditions has been shown, suggesting that hyperglycemia increases bone resorption (56).

On the other hand, the action of inflammatory mediators released in periapical inflammation is associated with the development of insulin resistance, which is influenced by genetically modified environmental factors, including decreased physical activity, poor nutrition, obesity, and infection (11, 57). AP involves activation of the broad axis of innate immunity. Lipopolysaccharide from anaerobic gram-negative bacteria causing AP, through activation of intracellular pathways on inflammatory cells, up-regulates proinflammatory cytokines (58, 59). These locally produced cytokines can move into systemic circulation (3) where they interact with free fatty acids and advanced products of glycosylation, characteristic of type 2 DM. The activation of these inflammatory pathways in immune cells (monocytes or macrophages), endothelium cells, adipocytes, hepatocytes, and muscle cells could promote an increase in the overall insulin resistance, altering the metabolic control in patients with both type 2 diabetes mellitus and chronic apical periodontitis (58, 59). Thus, it can be proposed that AP, in a similar manner to that of obesity, could initiate or propagate insulin resistance by enhancing activation of the overall systemic immune response initiated by inflammatory cytokines.

The data reported in the present study, together with the results of studies conducted so far, further support a relationship between glyce-

mic control and periapical inflammation in diabetic patients. Clinical and prospective epidemiologic studies are needed to deepen the connection between inflammatory disease of endodontic origin and type 2 diabetes mellitus.

Acknowledgments

The authors deny any conflicts of interest related to this study.

References

- Eriksena HM. Epidemiology of apical periodontitis. In: Ørstavik D, Pitt Ford TR, eds. *Essential Endodontology: Prevention and Treatment of Apical Periodontitis*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1998:179–91.
- Henderson B, Wilson M. Cytokine induction by bacteria: beyond lipopolysaccharide. *Cytokine* 1996;8:269–82.
- Doyle SL, Hodges JS, Pesun JJ, et al. Factors affecting outcomes for single-tooth implants and endodontic restorations. *J Endod* 2007;33:399–402.
- Montoya-Carralero JM, Saura-Pérez M, Canteras-Jordana M, Morata-Murcia IM. Reduction of HbA1c levels following nonsurgical treatment of periodontal disease in type 2 diabetics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15:e808–12.
- Caplan DJ, Chasen JB, Krall EA, et al. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res* 2006;85:996–1000.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;23(suppl 1):S4–19.
- Gionfriddo MR, McCoy RG, Lipska KJ. The 2013 American Association of Clinical Endocrinologists' diabetes mellitus management recommendations: improvements needed. *JAMA Intern Med* 2014;174:179–80.
- Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol* 2006;77:1289–303.
- Garg R, Tripathy D, Dandona P. Insulin resistance as a pro-inflammatory state: mechanisms, mediators, and therapeutic interventions. *Curr Drug Targets* 2003;4:487–92.
- Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol* 2010;72:219–46.
- Segura-Egea JJ, Castellanos-Cosano L, Machuca G, et al. Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;17:e356–61.
- Faria-Almeida R, Navarro A, Bascones A. Clinical and metabolic changes after conventional treatment of type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2006;77:591–8.
- Navarro-Sanchez AB, Faria-Almeida R, Bascones-Martinez A. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007;34:835–43.
- Mauri-Obradors E, Jané-Salas E, Sabater-Recolons MM, et al. Effect of nonsurgical periodontal treatment on glycosylated hemoglobin in diabetic patients: a systematic review. *Odontology* 2014 Jul 26; <http://dx.doi.org/10.1007/s10266-014-0165-2> [Epub ahead of print].
- Iwama A, Nishigaki N, Nakamura K, et al. The effect of high sugar intake on the development of periradicular lesions in rats with type 2 diabetes. *J Dent Res* 2003;82:322–5.
- Wolle CF, Zollmann LA, Bairros PO, et al. Outcome of periapical lesions in a rat model of type 2 diabetes: refractoriness to systemic antioxidant therapy. *J Endod* 2013;39:643–7.
- 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.
- 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.
- 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.
- Britto LR, Katz J, Guelmann M, Hefi M. Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:449–52.
- Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos JV, et al. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J* 2005;38:564–9.
- López-López J, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, et al. Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: a cross-sectional study. *J Endod* 2011;37:598–601.
- Marotta PS, Fontes TV, Armada L, et al. Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult Brazilian population. *J Endod* 2012;38:297–300.

24. López-López J, Jané-Salas E, Martín-González J, et al. Tobacco smoking and radiographic periapical status: a retrospective case-control study. *J Endod* 2012;38:584–8.
25. Machtei EE, Christersson LA, Grossi SG, et al. Clinical criteria for the definition of “established periodontitis”. *J Periodontol* 1992;63:206–14.
26. Ørstavik D, Kerekes K, Eriksen HM. The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. *Endod Dent Traumatol* 1986;2:20–34.
27. Castellanos Cosano L, Machuca Portillo G, Sánchez Domínguez B, et al. High prevalence of radiolucent periapical lesions amongst patients with inherited coagulation disorders. *Haemophilia* 2013;19:e110–5.
28. Manfredi M, McCullough MJ, Vescovi P, et al. Update on diabetes mellitus and related oral diseases. *Oral Dis* 2004;10:187–200.
29. Katz J. Elevated blood glucose levels in patients with severe periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001;28:710–2.
30. Eriksen HM, Bjertness E. Prevalence of apical periodontitis and results of endodontic treatment in middle-aged adults in Norway. *Endod Dent Traumatol* 1991;7:1–4.
31. Molander B, Ahlqvist M, Gröndal H-G. Panoramic and restrictive intraoral radiography in comprehensive oral radiographic diagnosis. *Eur J Oral Sci* 1995;103:191–8.
32. Gulsahi K, Gulsahi A, Ungor M, Genc Y. Frequency of root-filled teeth and prevalence of apical periodontitis in an adult Turkish population. *Int Endod J* 2008;41:78–85.
33. Gutmann JL, Baumgartner JC, Gluskin AH, et al. Identify and define all diagnostic terms for periapical/periradicular health and disease states. *J Endod* 2009;35:1658–74.
34. Willershausen B, Kasaj A, Willershausen I, et al. Association between chronic dental infection and acute myocardial infarction. *J Endod* 2009;35:626–30.
35. Gomes MS, Hugo FN, Hilgert JB, et al. Validity of self-reported history of endodontic treatment in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Endod* 2012;38:589–93.
36. Skudutyte-Rysstad R, Eriksen HM. Endodontic status amongst 35-year-old Oslo citizens and changes over a 30-year period. *Int Endod J* 2006;39:637–42.
37. Persić R, Kqiku L, Brumini G, et al. Difference in the periapical status of endodontically treated teeth between the samples of Croatian and Austrian adult patients. *Croat Med J* 2011;52:672–8.
38. Kamberi B, Hoxha V, Stavileci M, et al. Prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in a Kosovar adult population. *BMC Oral Health* 2011;11:32.
39. Toliás D, Koletsi K, Mamai-Homata E, et al. Apical periodontitis in association with the quality of root fillings and coronal restorations: a 14-year investigation in young Greek adults. *Oral Health Prev Dent* 2012;10:297–303.
40. Huuonen S, Ørstavik S. Radiological aspects of apical periodontitis. *Endod Topics* 2002;1:3–25.
41. Wu MK, Shemesh H, Wesselink PR. Limitations of previously published systematic reviews evaluating the outcome of endodontic treatment. *Int Endod J* 2009;42:656–66.
42. Flint DJ, Paunovich E, Moore WS, et al. A diagnostic comparison of panoramic and intraoral radiographs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;8:31–5.
43. Rushton VE, Horner K, Worthington HV. Screening panoramic radiography of new adult patients: diagnostic yield when combined with bitewing radiography and identification of selection criteria. *Br Dent J* 2002;9:275–9.
44. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)* 2012;22:276–82.
45. Garber SE, Shabahang S, Escher AP, Torabinejad M. The effect of hyperglycemia on pulpal healing in rats. *J Endod* 2009;35:60–2.
46. Cintra LT, Samuel RO, Facundo AC, et al. Relationships between oral infections and blood glucose concentrations or HbA1c levels in normal and diabetic rats. *Int Endod J* 2014;47:228–37.
47. Bender IB, Bender AB. Diabetes mellitus and the dental pulp. *J Endod* 2003;29:383–9.
48. Schulze A, Schönauer M, Busse M. Sudden improvement of insulin sensitivity related to an endodontic treatment. *J Periodontol* 2007;78:2380–4.
49. Mindiola MJ, Mickel AK, Sami C, et al. Endodontic treatment in an American Indian population: a 10-year retrospective study. *J Endod* 2006;32:828–32.
50. Wang C-H, Chueh L-H, Chen S-C, et al. Impact of diabetes mellitus, hypertension, and coronary artery disease on tooth extraction after nonsurgical endodontic treatment. *J Endod* 2011;37:1–5.
51. Cheraskin E, Ringsdorf WM Jr. The biology of the endodontic patient: 3. Variability in periapical healing and blood glucose. *J Oral Med* 1968;23:87–90.
52. Lima SMF, Grisi DC, Kogawa EM, et al. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review. *Int Endod J* 2013;46:700–9.
53. Fouad AF. Diabetes mellitus as a modulating factor of endodontic infections. *J Dent Educ* 2003;67:459–67.
54. Duarte PM, Miranda TS, Lima JA, et al. Expression of immune-inflammatory markers in sites of chronic periodontitis in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2012;83:426–34.
55. García-Hernández A, Arzate H, Gil-Chavarria I, et al. High glucose concentrations alter the biomineralization process in human osteoblastic cells. *Bone* 2012;50:276–88.
56. Dienelt A, zur Nieden NI. Hyperglycemia impairs skeletogenesis from embryonic stem cells by affecting osteoblast and osteoclast differentiation. *Stem Cells Dev* 2011;20:465–74.
57. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:813–23.
58. Segura Egea JJ, Martín-González J, Sánchez Domínguez B, et al. Respuesta inmune innata pulpar frente a la caries: mecanismos efectoros. *Endodencia* 2014;32:85–96.
59. Segura Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L, et al. Respuesta inmune pulpar frente a la caries: mecanismos de reconocimiento inespecífico de antígenos bacterianos. *Endodencia* 2013;31:84–90.