



Facultad de Odontología



Encomienda Orden
Civil de Sanidad

*Asociación entre la Diabetes y
la Pérdida de Dientes
Endodonciados:
Revisión sistemática y Meta-análisis*



Máster Oficial en
Odontología Restauradora, Estética y Funcional

DANIEL CABANILLAS BALSERA

Tutor:
Dr. Juan José Segura Egea

Junio 2018



Prof. Juan José Segura Egea
Catedrático de Patología y Terapéutica Dentales
Dpto. de Estomatología
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



Encomienda
Orden Civil de Sanidad

D. JUAN JOSÉ SEGURA EGEA, CATEDRÁTICO DE PATOLOGÍA Y TERAPÉUTICA DENTALES, DEL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA,

Como director del trabajo fin de **MÁSTER OFICIAL EN ODONTOLOGÍA RESTAURADORA, ESTÉTICA Y FUNCIONAL**.

CERTIFICA:

Que el presente trabajo titulado: “*Asociación entre la Diabetes y la Pérdida de Dientes Endodonciados: Revisión sistemática y Meta-análisis*” ha sido realizado por **DANIEL CABANILLAS BALSERA**, bajo mi dirección y cumple a mi juicio, todos los requisitos necesarios para ser presentado y defendido como trabajo de fin de máster.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firmo el presente certificado, en SEVILLA, a día 4 de JUNIO de 2018.

FDO.: D. JUAN JOSÉ SEGURA EGEA



C/ Avicena s/n, 41009 Sevilla Tef.: 954 48 11 46 Fax: 954 48 11 11

e-mail: segurajj@us.es

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVO DEL ESTUDIO	8
MATERIAL Y MÉTODO	8
Estrategia de búsqueda bibliográfica	8
Selección de Estudios y Criterios de Inclusión y Exclusión.....	10
Evaluación de Calidad y Extracción de Datos	10
Variables de Resultado y Análisis Estadístico.....	11
RESULTADOS	11
Características de Estudio	12
Meta-análisis	14
Interpretación y Evaluación de los Estudios Incluidos	18
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIÓN.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24

RESUMEN

Introducción. La influencia de la diabetes mellitus sobre el éxito del tratamiento endodóncico (TE) sigue siendo un interrogante. El objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática y un meta-análisis que analice la posible asociación entre la diabetes y el fracaso del tratamiento endodóncico, evaluado como la prevalencia de dientes endodonciados extraídos.

Métodos. La pregunta PICO planteada fue: ¿en pacientes adultos con dientes tratados endodóncicamente (problema e intervención), la ausencia o presencia de diabetes mellitus (comparación) influye en la prevalencia de extracción de dientes endodonciados (resultado)? Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en MEDLINE / PubMed, Wiley Online Database, Web of Science y Scopus. Se estableció la Odds Ratio (OR) para la prevalencia de dientes endodonciados extraídos de sujetos control y diabéticos como variable de resultado primaria. El estimador OR se calculó utilizando el método de DerSimonian-Laird con efectos aleatorios.

Resultados. Se identificaron trescientos títulos, y tres estudios que aportaron datos sobre la prevalencia de extracciones dentales asociadas a dientes endodonciados tanto en sujetos diabéticos como control, cumplieron los criterios de inclusión. Se analizaron los datos de 54,936 tratamientos endodóncicos, 50,301 en sujetos control no diabéticos y 4,635 en pacientes diabéticos. El estimador odds ratio calculado (OR = 2,44; IC del 95% = 1,54 - 3,88; p = 0,0001) indica que los pacientes diabéticos tienen una prevalencia de dientes endodonciados extraídos significativamente mayor que el grupo control.

Conclusiones. Los resultados de los estudios disponibles indican una asociación significativa entre la diabetes y una mayor prevalencia de pérdida de dientes endodonciados. La diabetes debe considerarse como un importante factor pronóstico preoperatorio en la terapia endodóntica.

ABSTRACT

Introduction. The influence of diabetes mellitus on the success of root canal treatment (RCT) stays doubtful. This study aims to conduct a systematic review and meta-analysis analyzing the possible association between diabetes and non-surgical root canal treatment (NSRCT) failure, assessed as the prevalence of extracted root filled teeth (RFT).

Methods. The PICO question to be answered was: in adult patients with endodontically treated teeth (problem and intervention), does the absence or presence of diabetes mellitus (comparison), influences the prevalence of RFT extraction (outcome)? A systematic MEDLINE/PubMed, Wiley Online Database, Web of Science and Scopus search was carried. Odds Ratio (OR) for the prevalence of extracted RFT of control and diabetic subjects was established as primary outcome variable. The pooled OR was calculated using the method of DerSimonian-Laird with random effects.

Results. Three hundred titles were identified, and 3 studies communicating data on the prevalence of tooth extraction associated to RFT both in diabetic and control subjects, achieved the inclusion criteria. Data from 54,936 root canal treatments, 50,301 in non-diabetic control subjects and 4,635 in diabetic patients, were analyzed. The calculated pooled odds ratio (OR = 2.44; 95% CI = 1.54 – 3.88; p = 0.0001), indicates that diabetic patients had significantly higher prevalence of extracted RFT than controls subject.

Conclusions. The results of available studies indicate a significant association between diabetes and a higher prevalence of non-retention of root filled teeth. Diabetes should be considered an important preoperative prognostic factor in endodontic therapy.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis apical (PA) se puede definir como un proceso inflamatorio y destructivo que afecta a los tejidos perirradiculares (1), consecutivo a la infección bacteriana del espacio pulpar del diente (2). No obstante, también puede producirse como consecuencia de otros daños a la pulpa dental, como el trauma físico o la iatrogenia (1)

Debido a la interrelación anatómica y funcional pulpo-periapical, las bacterias, metabolitos, toxinas y restos necróticos presentes en la pulpa dental infectada y/o necrosada avanzan por el conducto radicular hasta salir al periápice. En respuesta a esta invasión, el huésped desarrolla una respuesta defensiva mediante distintos tipos celulares, mensajeros intercelulares, anticuerpos y moléculas efectoras (3). Esto conlleva a una destrucción y aparición de diferentes tipos de lesiones periapicales, como granulomas reactivos o quistes, con el fenómeno concomitante de reabsorción del hueso que rodea las raíces de los dientes afectados (1,4). A pesar de esta respuesta defensiva, el organismo es incapaz de destruir los microorganismos presentes en el conducto radicular al estar fuera del alcance del sistema inmune (3).

La periodontitis apical (PA) se asocia con una lesión ósea caracterizada radiográficamente por una imagen radiolúcida alrededor del ápice de la raíz del diente afectado (5). La PA es un problema de salud notable, siendo una de las patologías más prevalentes en el mundo (6). La prevalencia de PA aumenta con la edad, afectando al 34-61% de los individuos (7,8). Encontramos signos radiográficos evidentes de inflamación periapical en el 2.8-5.1% de los dientes (9-12). En este mismo sentido, la incidencia de nuevos casos de PA durante un período de 24 años asciende hasta el 27-41%, dependiendo de la edad (7).

El tratamiento de conductos radiculares no quirúrgico o tratamiento endodóncico (TE) es el procedimiento de elección para dientes con periodontitis apical (13), consistente en eliminar y prevenir una nueva infección del conducto radicular mediante el sellado del mismo (3). La prevalencia del tratamiento endodóncico se estima entorno al 41-59% de los individuos y el 2% - 6.4% de los dientes (9-12). Un estudio realizado en EE.UU. mostraba que hasta un 10 % de los jóvenes reclutas militares presentaban al

menos un diente con tratamiento endodóncico (14).

El resultado del tratamiento endodóncico se ha estudiado tradicionalmente en base a los parámetros clínicos, la evaluación radiográfica del estado periapical y la evaluación histopatológica del tejido extirpado (15). De acuerdo con los criterios de evaluación clínico y radiográfico, los estudios de seguimiento mostraron tasas de éxito del 53-95% (16–18).

Cuando el tratamiento es satisfactorio, se produce la curación de la lesión periapical con la regeneración ósea, que se caracteriza radiográficamente por la reducción y resolución gradual de la radiolucidez periapical (3)

Los factores preoperatorios (afectaciones sistémicas, respuesta inmune deteriorada, fracturas de raíz, irregularidades anatómicas, enfermedades periodontales...) (19,20), los factores intraoperatorios (terapia inicial deficiente, control aséptico incompleto, instrumentación u obturación inadecuada) y los factores postoperatorios (fracturas de corona o sellado coronal inadecuado) determinan el pronóstico del tratamiento de conductos (18,21).

La periodontitis apical persistente indica el fracaso del tratamiento endodóncico, manteniéndose la lesión periapical sin la curación de estos tejidos. Los “eventos adversos” subsecuentes a este fracaso incluyen el retratamiento ortógrado, la cirugía apical y la extracción. La evaluación del resultado del tratamiento endodóncico se puede realizar mediante la cuantificación de la incidencia de estos eventos (15). El análisis de más de 100.000 dientes endodonciados mostró una incidencia global del 6,4% de eventos adversos, siendo un 3,6% de extracciones, un 1,9% de retratamientos ortógrados y un 1% había sido sometido a cirugía perirradicular (15). Otro estudio realizado en Taiwán encontró eventos adversos en el 9.7% de los dientes endodonciados después de 5 años de seguimiento, siendo el evento más común la extracción de dientes (71.1%) seguido del retratamiento ortógrado (24.1%) y la cirugía apical (4.8%) (22).

El porcentaje de retención de dientes endodonciados es un indicador que permite evaluar el resultado de la terapia endodóncica. Un estudio holandés realizado en 1983

evaluó el resultado del tratamiento endodóncico en los militares mostrando que el 55% de los dientes endodonciados se han conservado después de 17 años (23). La pérdida de dientes después del tratamiento de conductos se correlacionó con el número de contactos proximales, la edad, el historial de lesiones faciales, el número de dientes perdidos y el estado del pilar (24). Las extracciones de dientes endodonciados pueden deberse a causas protésicas (59%), periodontales (32%) y endodóncicas (9%) (21).

Uno de los aspectos más estudiados por la comunidad científica médica y odontológica es la posible conexión entre los procesos inflamatorios crónicos orales de origen infeccioso y la salud sistémica del paciente. De este modo, la “medicina endodóncica” se desarrolla evaluando la posible asociación entre el estado periapical y los desórdenes sistémicos.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad sistémica cuya posible asociación con la periodontitis apical ha sido sugerida (19,25). La DM representa un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos debido a la disfunción de las células β pancreáticas, con una deficiencia en la secreción de insulina y/o resistencia a la insulina en el hígado y el músculo, que dan como resultado una hiperglucemia (26,27). La DM afecta en la actualidad a más del 9 % de la población adulta, aumentando su prevalencia cada año (27). Existen dos tipos principales de diabetes mellitus:

- Tipo 1 (“diabetes insulino-dependiente”): es una enfermedad autoinmune caracterizada por la incapacidad de producir suficiente insulina debido a que el sistema inmunológico ataca y destruye las células β pancreáticas, productoras de insulina. Con el tiempo, se desarrolla una hiperglucemia crónica (28).
- Tipo 2 (“diabetes no insulino-dependiente”): Comienza como una resistencia a la insulina, en la cual las células del músculo, grasa e hígado no responden correctamente a la insulina, ocasionando un aumento de glucosa en sangre en lugar de ser absorbida en los tejidos (28). Esto conlleva a una pérdida de la capacidad de producción de insulina por parte del páncreas debido al aumento prolongado de la demanda de secreción causada por la resistencia a la misma, que se vuelve insuficiente para compensar dicha resistencia (27). La etiología

de este tipo 2 de DM es multifactorial, incluyendo como factores de riesgo la obesidad, la inactividad física, la historia familiar, el síndrome metabólico o los mecanismos inflamatorios (28,29).

Los pacientes diabéticos muestran un deterioro de la función de las células inmunes con un aumento de las citoquinas proinflamatorias de monocitos / leucocitos polimorfonucleares y una disminución de los factores de crecimiento de los macrófagos, que predisponen a la inflamación crónica y reducen la capacidad de reparación tisular (30). Además, el nivel de los productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs) se encuentra elevado en los pacientes diabéticos, lo que aumenta el estrés oxidativo tisular e incrementa la respuesta inflamatoria (31). Por otra parte, los pacientes diabéticos pobremente controlados muestran una mayor reducción de la respuesta inmune, disminución de la función leucocitaria y retraso de la cicatrización (30,32,33).

Un meta-análisis reciente ha demostrado una asociación significativa de la diabetes con la prevalencia de dientes endodonciados con lesiones radiolúcidas periapicales y la periodontitis apical persistente, de acuerdo con estudios que muestran una reparación periapical retardada en pacientes diabéticos (34).

En consecuencia, cabría esperar un mayor fracaso del tratamiento endodóncico con mayor probabilidad de pérdida de dientes endodonciados en pacientes diabéticos.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo de este estudio es llevar a cabo una revisión sistemática y un meta-análisis que analice la posible asociación entre la diabetes y el fracaso del tratamiento endodóncico, evaluado como la prevalencia de dientes endodonciados extraídos.

La pregunta clínica PICO a responder es: ¿en pacientes adultos con dientes tratados endodónticamente (problema e intervención), la ausencia o presencia de diabetes mellitus (comparación) influye en la prevalencia de extracción de dientes endodonciados (resultado)?

MATERIAL Y MÉTODO

Estrategia de búsqueda bibliográfica

De acuerdo con los procedimientos convencionales para desarrollar una revisión sistemática y meta-análisis (35,36), después de formular la pregunta PICO, se construyó la estrategia de búsqueda. Se definieron los criterios de inclusión y exclusión, se localizaron y seleccionaron los estudios, se evaluó su calidad y se extrajeron e interpretaron los datos (37).

La estrategia de búsqueda de la literatura fue la siguiente: Se realizaron búsquedas en MEDLINE / PubMed, Wiley Online Database, Web of Science y Scopus utilizando la siguiente combinación de palabras claves y términos MeSH: (Diabetes Mellitus OR Diabetes OR Diabetic OR Hyperglycemia) AND (Endodontic OR Endodontics OR Endodontic Treatment OR Root Canal Treatment OR Root Canal Preparation OR Root Canal Therapy OR Root Filled Teeth OR Endodontically Treated Teeth) AND (Extraction OR Retention OR Survival OR Success OR Failure OR Outcome) (Tabla 1).

Tabla 1. Palabras claves y términos MeSH combinadas para la estrategia de búsqueda.

((("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields]) OR ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields]) OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields]) OR Diabetic[All Fields] OR ("hyperglycaemia"[All Fields] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[All Fields])) AND (Endodontic[All Fields] OR ("endodontics"[MeSH Terms] OR "endodontics"[All Fields]) OR (Endodontic[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) OR (("dental pulp cavity"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "pulp"[All Fields] AND "cavity"[All Fields]) OR "dental pulp cavity"[All Fields] OR ("root"[All Fields] AND "canal"[All Fields]) OR "root canal"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) OR ("root canal preparation"[MeSH Terms] OR ("root"[All Fields] AND "canal"[All Fields] AND "preparation"[All Fields]) OR "root canal preparation"[All Fields]) OR ("root canal therapy"[MeSH Terms] OR ("root"[All Fields] AND "canal"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "root canal therapy"[All Fields]) OR (("plant roots"[MeSH Terms] OR ("plant"[All Fields] AND "roots"[All Fields]) OR "plant roots"[All Fields] OR "root"[All Fields]) AND Filled[All Fields] AND ("tooth"[MeSH Terms] OR "tooth"[All Fields] OR "teeth"[All Fields])) OR ("tooth, nonvital"[MeSH Terms] OR ("tooth"[All Fields] AND "nonvital"[All Fields]) OR "nonvital tooth"[All Fields] OR ("endodontically"[All Fields] AND "treated"[All Fields] AND "teeth"[All Fields]) OR "endodontically treated teeth"[All Fields])) AND (extraction[All Fields] OR ("retention (psychology)"[MeSH Terms] OR ("retention"[All Fields] AND "(psychology)"[All Fields]) OR "retention (psychology)"[All Fields] OR "retention"[All Fields]) OR ("mortality"[Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "survival"[All Fields]

También se realizó una búsqueda manual en varias revistas de impacto (Journal of Endodontics, International Endodontic Journal, Clinical Oral Investigations, Oral Diseases, Oral Surgery Oral Medicine Oral Radiology Oral Radiology and Endodontology, Endodontics and Dental Traumatology, and Australian Endodontic Journal) y en la bibliografía de todos los documentos y revisiones relevantes.

Selección de Estudios y Criterios de Inclusión y Exclusión

Los títulos y resúmenes de todos los artículos identificados en las búsquedas electrónicas y manuales fueron seleccionados. Los artículos que no cumplían con los criterios de inclusión fueron excluidos. Todos los artículos restantes se obtuvieron y se revisaron sus textos completos en base a los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Tipo de estudio: estudios epidemiológicos publicados desde enero de 1980 hasta febrero de 2018.
- 2) Estudios que comparan a pacientes adultos diabéticos y controles no diabéticos.
- 3) Estudios que valoran dientes endodonciados.
- 4) Estudios que establecen el resultado del tratamiento endodóncico y aportan datos sobre la prevalencia de extracción dental asociada a dientes endodonciados tanto en sujetos diabéticos como control.

Los criterios de exclusión incluyeron lo siguiente:

- 1) Tipo de estudio: estudios de cultivo de células en laboratorio o estudios en animales
- 2) Estudios que solo examinaron pacientes diabéticos.

Evaluación de Calidad y Extracción de Datos

Los textos de los estudios potencialmente relevantes fueron evaluados sistemáticamente. Los datos se extrajeron, sintetizaron y analizaron, y se evaluó la calidad de la metodología. Para cada estudio, se registraron los siguientes parámetros: nombres de los autores, fecha de publicación, diseño del estudio, tamaño de la muestra y dientes endodonciados incluidos, principales resultados sobre la asociación entre la diabetes y los dientes extraídos con tratamiento endodóncico, y nivel de evidencia, determinado según las directrices proporcionadas por “The Centre for Evidence-Based Medicine at Oxford” (38).

Variables de Resultado y Análisis Estadístico

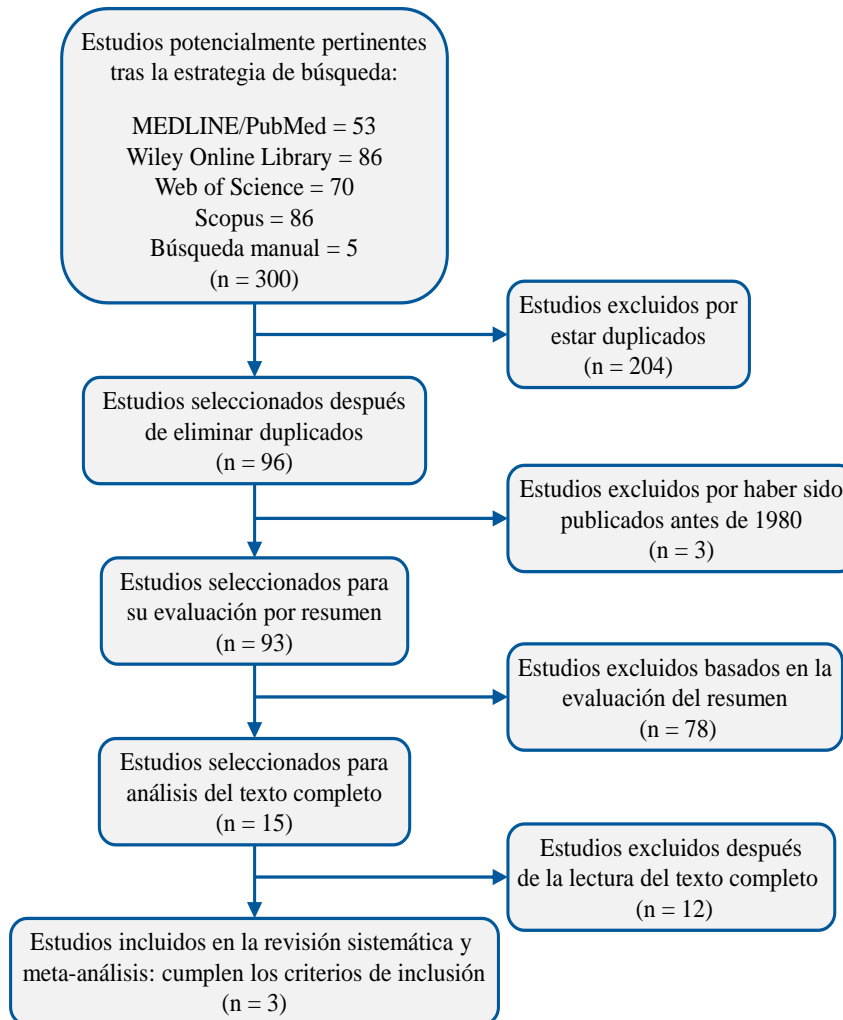
Se estableció el estimador Odds Ratio (OR) para la prevalencia de dientes endodonciados extraídos de sujetos control y diabéticos como variable de resultado primaria y medida del efecto. Se calculó la Odds Ratio (OR) utilizando el método de DerSimonian-Laird con efectos aleatorios, y se calcularon los intervalos de confianza al 95% para la OR. Para evaluar la heterogeneidad entre las OR calculadas, se utilizó la prueba de Breslow-Day (BDT) y la prueba de I^2 (39). Se empleó un L'Abbé plots (40) para probar la homogeneidad. Se utilizó un Forest Plot (41) para mostrar los resultados OR para cada estudio y la estimación global mediante DerSimonian-Laird. Se consideró un nivel de significación de $p < 0.05$ y el meta-análisis se llevó a cabo con el software StatsDirect (42).

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda se presenta en la Fig. 1. Se identificaron trescientos títulos después de la combinación de términos de las búsquedas electrónicas y manuales. Descartando las referencias duplicadas para ambas búsquedas (204 artículos) y los artículos publicados antes de 1980 (3 artículos), se obtuvieron 93 artículos. Posteriormente, se revisaron los títulos y resúmenes de los estudios seleccionados en este análisis preliminar, revelando 15 artículos para la lectura de texto completo.

En este nivel, se excluyeron 12 estudios por las siguientes razones: dos de ellos estudiaron la pérdida de dientes en pacientes periodontales (43,44), seis estudios solo proporcionaron datos sobre las lesiones periapicales (25,34,45–48) y otros cuatro no proporcionaron datos sobre la prevalencia de extracción dental después del tratamiento endodóncico en sujetos diabéticos y controles (49–52).

Figura 1. Proceso de selección de los estudios incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis



Características de Estudio

En el análisis final se incluyeron tres estudios, designados como Estudio 1 a 3, ordenados por orden cronológico: **1.** Mindiola *et al.* (2006) (53); **2.** Wang *et al.* (2011) (54); **3.** Ng *et al.* (2011) (18). La Tabla 2 resume el diseño del estudio, el tamaño de la muestra, los principales resultados y el nivel de evidencia (38).

Tabla 2. Estudios incluidos en la revisión sistemática. Diseño de estudio, sujetos y tamaño de la muestra, resultados principales sobre la asociación entre la diabetes y dientes endodonciados extraídos y nivel de evidencia.

Autores	Año	Diseño de estudio	Tratamiento Endodóncico	Asociación Diabetes - DE*Ext	Nivel de evidencia
1. Mindiola et al.	2006	Longitudinal (retrospectivo 10 años)	Controles: 3753 Diabéticos: 232	SI; $p < 0.00005$	C
2. Wang et al.	2011	Longitudinal (prospectivo 2 años)	Controles: 44976 Diabéticos: 4358	SI; $p < 0.0001$	C
3. Ng et al.	2011	Longitudinal (prospectivo 2-4 años)	1° TE: - Controles: 737 - Diabéticos: 22 2° TE: - Controles: 835 - Diabéticos: 23	SI; $p = 0.0005$	C

TE: Tratamiento Endodóncico; DE: Diente Endodonciado; DE*Ext: Diente Endodonciado Extraído.

Meta-análisis

Para cada artículo seleccionado, se extrajeron los resultados y se recompilaron en una tabla de evidencia, y se calcularon la estadística descriptiva y las Odds Ratios (Tabla 3). Cuando la OR es mayor que 1 indica que los pacientes diabéticos muestran una prevalencia mayor de dientes endodonciados extraídos que los sujetos control. La prueba de Breslow-Day (BDT) fue significativa (Breslow-Day = 7.03; df = 2; p = 0.03), indicando no homogeneidad entre las OR de los estudios incluidos (Fig. 2, L'Abbé plots). Además, el porcentaje de variación a través de los estudios debido a la heterogeneidad fue alta ($I^2 = 70,8\%$, IC del 95% = 0% a 89,3%). Considerando que había heterogeneidad entre los estudios incluidos, se utilizó el modelo de efectos aleatorios. El método de DerSimonian-Laird con efectos aleatorios se realizó y proporcionó un estimador OR = 2,44 (IC del 95% = 1,54 - 3,88; $\text{Chi}^2 = 14,40$; p = 0,0001), lo que indica que el estimador OR calculado difiere significativamente de 1. Un Forest Plot muestra las Odds Ratio para cada estudio y la OR global obtenida del meta-análisis (Fig. 3). Estos resultados indican que los pacientes diabéticos tienen una prevalencia significativamente mayor de extracción de dientes endodonciados que el grupo control.

Tabla 3. Resultados extraídos y recopilados, estadística descriptiva y odds ratios calculados

Autores	Año	N° DE	Controles no diabéticos		Pacientes diabéticos		Odds Ratio (IC 95%)	p
			DE*Ext / Total DE	DE*Ext	DE*Ext / Total DE	DE*Ext		
1. Mindiola et al.	2006	3985	145 / 3753	3.9%	24 / 232	10.3%	2.87 (1.74 – 4.56)	p < 0.00005
2. Wang et al.	2011	49334	1361 / 44976	3.0%	231 / 4358	5.3%	1.79 (1.55 – 2.07)	p < 0.0001
3. Ng et al.	2011	1617	69 / 1572	4.4%	7 / 45	15.6%	4.01 (1.46 – 9.52)	p = 0.0005
TOTAL		54936	1575 / 50301	3.1%	262 / 4635	5.7%	2.44 (1.54 – 3.88)*	p = 0.0001

DE: Diente Endodonciado. DE*Ext: Diente Endodonciado Extraído

* Fórmula de la varianza DerSimonian-Laird: $\text{Chi}^2 = 14,40$; $p = 0,0001$

Figura. 2. L'Abbé plot muestra los porcentajes de dientes endodonciados (DE) extraídos en los 3 estudios para la comparación de pacientes diabéticos y controles.

El tamaño del círculo es proporcional al tamaño de estudio.

Asignación de los estudios: 1. Mindiola et al. (2006); 2. Wang et al. (2011); 3. Ng et al. (2011).

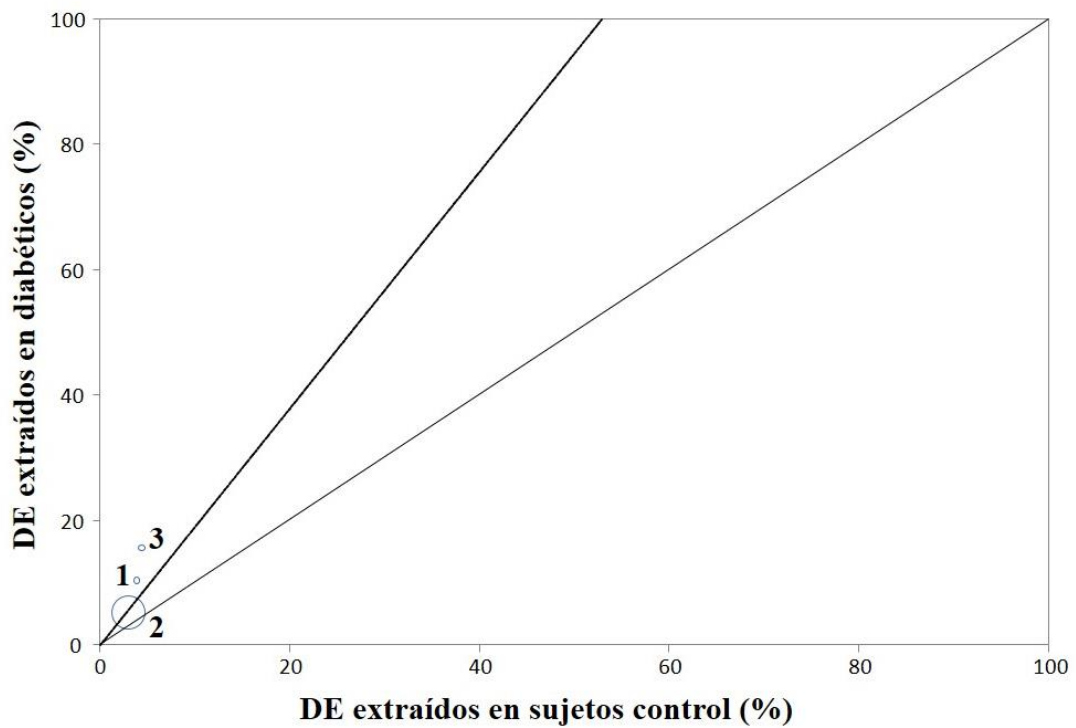
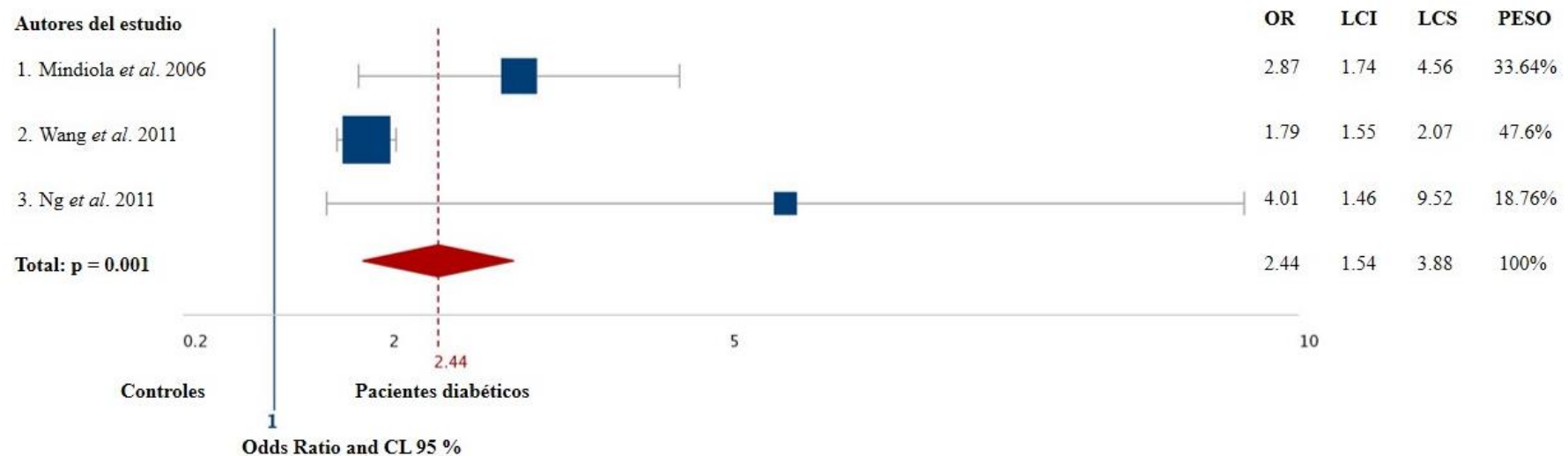


Figura 3. Forest plot de las odds ratios e intervalo de confianza del 95 % (IC) basado en los datos de los 3 estudios para la comparación de pacientes diabéticos y grupo control con respecto a la prevalencia de dientes endodonciados extraídos.

El tamaño de cada cuadrado es proporcional al tamaño total de la muestra para diabéticos / controles comparados en este estudio. Estimación global basada en los datos combinados de los 3 estudios. El tamaño del diamante es proporcional al peso del porcentaje de cada estudio, es decir, el tamaño combinado de la muestra para la comparación de diabético/control.

La línea azul continua indica una odds ratio de 1.0. La línea roja discontinua indica la odds ratio total.

OR: odds ratio; LCI: límite de confianza inferior; LCS: límite de confianza superior.



Interpretación y Evaluación de los Estudios Incluidos

El espacio de tiempo de publicación de los tres estudios fue desde 2006 a 2011 (Tabla 2). Uno de ellos fue un estudio longitudinal retrospectivo con 10 años de seguimiento (53), y los otros 2 fueron estudios prospectivos con un seguimiento de 2 a 4 años (18,54). Los estudios incluidos muestran datos de 54.936 dientes con tratamiento endodóncico, 50.301 en pacientes control y 4.635 en pacientes diabéticos.

En el estudio de Mindiola *et al.* (53), se evaluaron los factores asociados con la pérdida de dientes después del tratamiento endodóncico, manifestando que la presencia de diabetes aumentó la extracción de dientes con tratamiento de conductos (10,3%) en comparación con los pacientes no diabéticos (3,9%) (OR = 2,87; IC 95% = 1,74 - 4,56; $p < 0,00005$).

Wang *et al.* (54) investigaron 49334 dientes endodonciados, 4358 en pacientes diabéticos, encontrando un mayor riesgo de extracción dental después del tratamiento de conductos en pacientes con DM (5,3%; HR 1,70) que en pacientes sin DM (3,0%) durante un periodo de seguimiento de 2 años (OR = 1.79; IC del 95% = 1.55 - 2.07; $p < 0.0001$).

Finalmente, el estudio de Ng *et al.* (18) analizaron los factores que afectan los resultados de la terapia endodóncica, incluida la condición médica de los pacientes. Identificaron una mayor tasa de pérdida de dientes en pacientes con diabetes (15.6%) que en personas sanas (4.4%) (OR = 4.01, 95% CL = 1.46 - 9.52; $p = 0.0005$)

DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión sistemática y meta-análisis fue analizar la posible asociación entre la diabetes mellitus y el resultado del tratamiento endodóncico, evaluado como el porcentaje de dientes endodonciados extraídos. Los estudios incluidos en esta revisión sistemática representan la mejor evidencia disponible, incluyendo un estudio longitudinal retrospectivo, con 10 años de seguimiento (53), nivel de evidencia C; y 2 estudios prospectivos con seguimiento de 2 a 4 años (18,54), ambos también nivel de evidencia C. La homogeneidad de los tres estudios (Breslow-Day = 7.03; $df = 2$; $p = 0.03$ e $I^2 = 70.8\%$; IC del 95% = 0% a 89.3%) fue baja, suponiendo una limitación en los resultados y siendo aconsejable la realización de un modelo de meta-análisis de efectos aleatorios. La Odds Ratio calculada mediante el método DerSimonian-Laird, con efectos aleatorios, fue significativa (OR = 2,44; IC del 95% = 1,54 a 3,88; $p = 0,0001$), lo que indica que la diabetes está asociada a la prevalencia de dientes endodonciados extraídos. Por lo tanto, se puede concluir que la diabetes contribuye a una disminución en la retención de dientes con tratamiento endodóncico.

A pesar de que solo 3 estudios cumplieron los criterios de inclusión, este meta-análisis analizó un amplio tamaño de muestra, proporcionando datos de cerca de 55000 dientes con tratamiento endodóncico. Además, es importante el análisis del diseño de los estudios. Así, los artículos incluidos en esta revisión sistemática fueron estudios longitudinales, que permiten mostrar diferencias entre los sujetos diabéticos y control atendiendo al proceso de curación de la patología periapical.

Se ha investigado una probable asociación entre la DM y las infecciones endodóncicas en numerosos estudios en animales (55–64) y en humanos (5,18,45,49,51,53,54,65–70) a lo largo de más de 50 años, analizando la prevalencia de lesiones radiolúcidas periapicales (LRPs), la prevalencia del tratamiento endodóncico y el resultado del mismo como variables endodóncicas.

El éxito del tratamiento de conductos se ha evaluado como la prevalencia de lesiones radiolúcidas periapicales en dientes endodonciados, atendiendo a la curación de la lesión periapical (49,50,70–72). Aunque la evidencia científica disponible sugiere una

relación entre DM y una mayor prevalencia de LRPs, un mayor tamaño de LRP y la frecuencia de infecciones odontogénicas (19,25), los resultados no fueron concluyentes. Segura-Egea *et al.* (34) realizaron un meta-análisis que incluyó siete estudios (45,51,52,68,73–75) sobre la asociación de la diabetes con la prevalencia de lesiones radiolúcidas periapicales (LRPs) en dientes endodonciados (DE). Aunque individualmente, ninguno de ellos proporcionó una OR significativa con respecto a esta correlación, el estimador OR calculado del meta-análisis fue significativo (OR 1,42, IC del 95% = 1,11-1,80, $p = 0,006$), lo que indica que la diabetes está asociada a una mayor prevalencia de DE con LRPs. Estos resultados concuerdan con los del presente estudio, que muestran un OR = 2.44 ($p = 0.0001$), lo que indica que en los pacientes diabéticos hay dos y media veces más probabilidades de pérdida de dientes endodonciados. En conjunto, los resultados de ambos meta-análisis respaldan el concepto de que la diabetes está asociada a un aumento del fracaso del tratamiento de conductos. Por tanto, la diabetes mellitus se debe considerar como un importante indicador preoperatorio de un mayor riesgo de fracaso del tratamiento endodóncico.

La mayor prevalencia de LRPs en DE y la reparación periapical tardía encontrada en pacientes diabéticos (34,69), implicaría un aumento de eventos adversos después del tratamiento endodóncico, traducándose en una mayor medida de extracciones, retratamientos y cirugías apicales en pacientes con diabetes mellitus.

Aunque los mecanismos biológicos por los que la diabetes mellitus conduce al mayor fracaso endodóncico no se conocen con claridad, podrían estar relacionados con (Fig. 4) (19,31,76,77):

- a. Inmunidad innata deteriorada, con una disminución de la fagocitosis de neutrófilos y un aumento de macrófagos, conllevando a un incremento de la producción de citoquinas proinflamatorias
- b. Estado hiperglucémico, que provoca la apoptosis de osteoblastos y fibroblastos, la inhibición de la producción de colágeno y la inhibición de la proliferación y diferenciación de células osteoblásticas.
- c. Productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs), producidos por la hiperglucemia, se unen al colágeno y producen alteraciones en el metabolismo óseo, lo que reduce la formación ósea y la

diferenciación osteoblástica. Además, los AGEs interactúan con receptores específicos en macrófagos NF- κ B, aumentando el estrés oxidativo celular y regulando positivamente las citoquinas proinflamatorias.

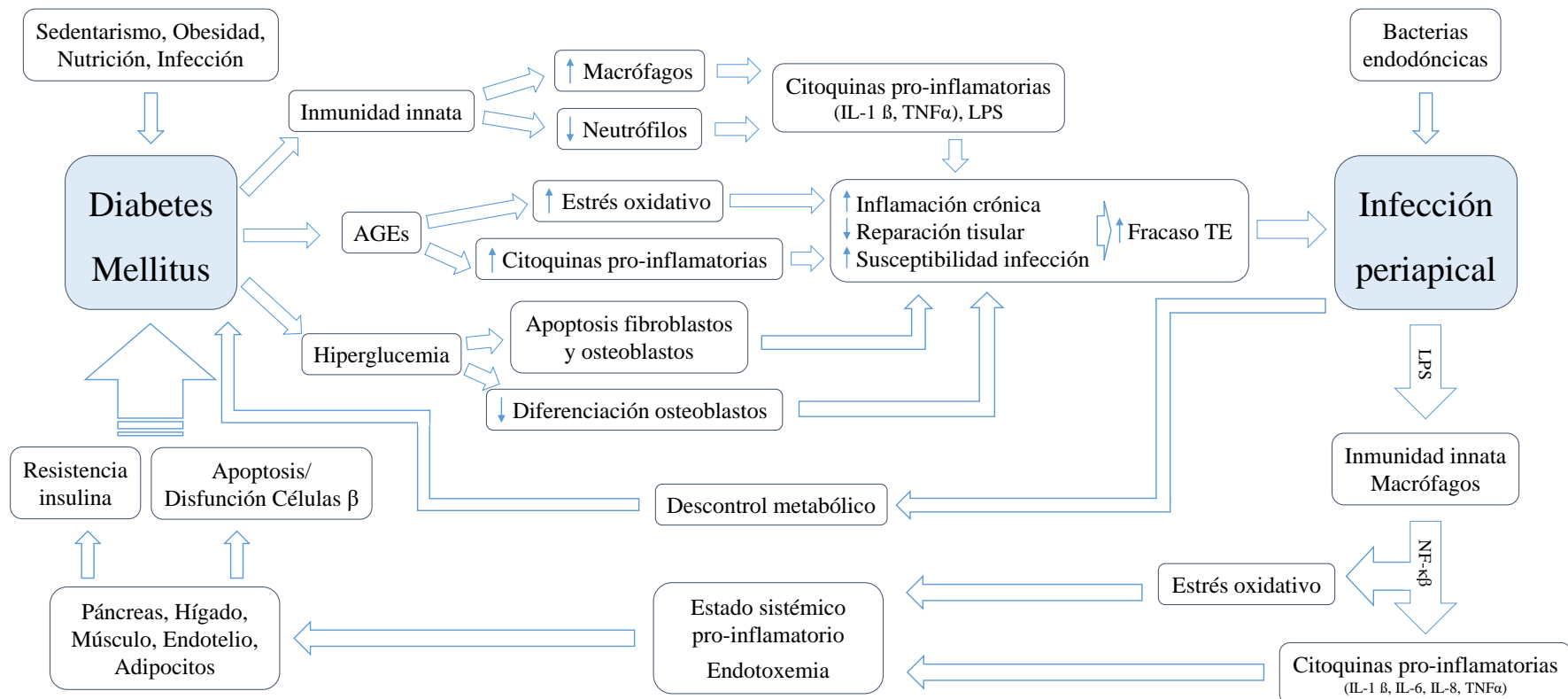
Esta condición inflamación crónica, disminución de la capacidad de reparación de los tejidos, mayor susceptibilidad a las infecciones y retraso de la cicatrización predispuesto por la DM, resultaría en los tejidos periapicales de dientes endodonciados en una inflamación crónica y un deterioro del recambio óseo y cicatrización de los tejidos, conllevando al fracaso del tratamiento endodóncico y al aumento de la prevalencia de la pérdida de dientes endodonciados (19).

Asimismo, la inflamación crónica periapical implica la activación del eje de la inmunidad innata. Los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias anaerobias gramnegativas que causan la periodontitis apical se unen a receptores específicos en las células inmunes y activan las vías intracelulares, específicamente el factor transcripcional NF- κ B, aumentando las citoquinas proinflamatorias, y contribuyendo al estado pro-inflamatorio sistémico de los diabéticos. La activación de estas vías inflamatorias en células inmunes, células endoteliales, adipocitos, páncreas, hepatocitos y células musculares podría promover un aumento en la resistencia a la insulina, alterando el control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que presentan periodontitis apical (Fig. 4) (19,25,69,78).

Por otra parte, podríamos pensar que las alteraciones biológicas a consecuencia de la diabetes mellitus pueden ser distintas dependiendo del tipo y, sobre todo, del grado de control metabólico de la misma. Esto conllevaría a diferencias en la resolución de las lesiones periapicales y por tanto en el éxito del tratamiento endodóncico según el paciente diabético presente un buen o mal control de la glucemia. Por tanto, se precisan nuevos estudios en los que se valoren los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) para determinar el riesgo de fracaso del tratamiento endodóncico según el grado de control de la diabetes.

Figura 4. Posible interacción entre la infección periapical de origen endodónico y la diabetes mellitus (19,25).

AGEs: Productos finales de la glucosilación avanzada. LPS: Lipopolisacárido. NF- κ B: factor nuclear κ B. TE: tratamiento endodónico



Por último, en vista de la asociación entre la diabetes y el resultado del tratamiento endodóncico (mayor tasa de periodontitis apical persistente (28) y retención disminuida de dientes endodonciados), y teniendo en cuenta que la diabetes mellitus es la tercera afección médica más prevalente en los pacientes dentales (79), los endodoncistas deben considerar esto en su práctica clínica. En este sentido, sería preciso investigar un posible estado diabético en pacientes que han perdido varios dientes endodonciados, indagando si han verificado recientemente sus niveles de glucosa en sangre, puesto que pueden ser pacientes con diabetes mellitus no diagnosticada.

CONCLUSIÓN

Los resultados de los estudios disponibles indican una asociación significativa entre la diabetes y una mayor prevalencia de pérdida de dientes endodonciados. De este modo, la diabetes mellitus debe considerarse un importante factor pronóstico preoperatorio en la terapia endodóntica. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos bien diseñados para determinar el incremento de riesgo de fracaso del tratamiento endodóntico en pacientes diabéticos y los mecanismos por los cuales ocurre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Graunaite I, Lodiene G, Maciulskiene V. Pathogenesis of apical periodontitis: a literature review. *J oral Maxillofac Res.* 2012 Jan;2(4):e1.
2. Siqueira JF, Rôças IN. Present status and future directions in endodontic microbiology. *Endod Top.* 2014;30(1):3–22.
3. Nair PNR. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004 Jan;15(6):348–81.
4. Stashenko P, Teles R, D’Souza R. Periapical inflammatory responses and their modulation. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998 Jan;9(4):498–521.
5. Bender IB, Seltzer S. Roentgenographic and direct observation of experimental lesions in bone: I. 1961. *J Endod.* 2003;29(11):702–6.
6. Figdor D. Apical periodontitis: a very prevalent problem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(6):651–2.
7. Buckley M, Spångberg LS. The prevalence and technical quality of endodontic treatment in an American subpopulation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;79(1):92–100.
8. Chen C-Y, Hasselgren G, Serman N, Elkind MS V, Desvarieux M, Engebretson SP. Prevalence and quality of endodontic treatment in the Northern Manhattan elderly. *J Endod.* 2007;33(3):230–4.
9. Eriksen HM. Epidemiology of apical periodontitis. In: Orstavik D, Ford TP, editors. *Essential Endodontology: Prevention and Treatment of Apical Periodontitis.* Blackwell Science; 1998. p. 179–91.
10. 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(11):996–1000.
11. Jiménez-Pinzón A, Segura-Egea JJ, Poyato-Ferrera M, Velasco-Ortega E, Ríos-Santos J V. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root-filled

- teeth in an adult Spanish population. *Int Endod J.* 2004;37(3):167–73.
12. López-López J, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, Castellanos-Cosano L, Martín-González J, Velasco-Ortega E, et al. Frequency and distribution of root-filled teeth and apical periodontitis in an adult population of Barcelona, Spain. *Int Dent J.* 2012;62(1):40–6.
 13. Orstavik D, Pitt Ford T. Apical periodontitis: microbial infection and host responses. In: Orstavik D, Pitt Ford T, editors. *Essential Endodontology: Prevention and Treatment of Apical Periodontitis.* 2nd ed. Wiley-Blackwell; 2007. p. 179–91.
 14. Winward BJ, Yaccino JM, Kirkpatrick TC. A panoramic survey of air force basic trainees: how research translates into clinical practice. *J Endod.* 2014;40(9):1332–7.
 15. Lazarski M, Walkeriiii W, Flores C, Schindler W, Hargreaves K. Epidemiological Evaluation of the Outcomes of Nonsurgical Root Canal Treatment in a Large Cohort of Insured Dental Patients. *J Endod.* 2001;27(12):791–6.
 16. Jokinen MA, Kotilainen R, Poikkeus P, Poikkeus R, Sarkki L. Clinical and radiographic study of pulpectomy and root canal therapy. *Scand J Dent Res.* 1978;86(5):366–73.
 17. Ingle J-I. *Endodontics.* 3er ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1985.
 18. Ng Y-L, Mann V, Gulabivala K. A prospective study of the factors affecting outcomes of non-surgical root canal treatment: part 2: tooth survival. *Int Endod J.* 2011;44(7):610–25.
 19. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J.* 2015;48(10):933–51.
 20. Marending M, Peters OA, Zehnder M. Factors affecting the outcome of orthograde root canal therapy in a general dentistry hospital practice. *Oral Surg*

- Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005;99(1):119–24.
21. Vire DE. Failure of endodontically treated teeth: Classification and evaluation. *J Endod.* 1991;17(7):338–42.
 22. Chen S-C, Chueh L-H, Hsiao CK, Wu H-P, Chiang C-P. First Untoward Events and Reasons for Tooth Extraction after Nonsurgical Endodontic Treatment in Taiwan. *J Endod.* 2008;34(6):671–4.
 23. Meeuwissen R, Eschen S. Twenty years of endodontic treatment. *J Endod.* Elsevier; 1983;9(9):390–3.
 24. Caplan DJ, Weintraub JA. Factors related to loss of root canal filled teeth. *J Public Health Dent.* 1997;57(1):31–9.
 25. Segura-Egea J-J, 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 y cirugía bucal.* 2012;17(2):e356-61.
 26. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2000;23 Suppl 1:S4-19.
 27. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol.* 2006;77(8):1289–303.
 28. Glascoe A, Brown R, Robinson G, Hailu K. Periodontics and Oral-Systemic Relationships: Diabetes. *J Calif Dent Assoc.* 2016 Jan;44(1):29–34.
 29. Montane J, Cadavez L, Novials A. Stress and the inflammatory process: a major cause of pancreatic cell death in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014 Jan;7:25–34.
 30. Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):125–37.
 31. Fouad AF, Huang GT-J. Chapter 9: Inflammation and Immunological Response. In: Rotstein I., editor. *Ingle’s Endodontics.* 7th ed. (In press); 2015.

32. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med.* 1997;14(1):29–34.
33. 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(8 Suppl):398–409.
34. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Cabanillas-Balsera D, Fouad AF, Velasco-Ortega E, López-López J. Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2016;20(6):1133–41.
35. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000;283(15):2008–12.
36. Bader JD. Systematic reviews and their implications for dental practice. *Tex Dent J.* 2004;121(5):380–7.
37. Pak JG, Fayazi S, White SN. Prevalence of periapical radiolucency and root canal treatment: a systematic review of cross-sectional studies. *J Endod.* 2012;38(9):1170–6.
38. Centre for Evidence Based Medicine. Critical Appraisal for Therapy Articles. University of Oxford. Medical Sciences Division. [Internet]. 2005. Available from: http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/04/RCT_Appraisal_sheets_2005_English.doc
39. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21(11):1539–58.
40. L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med.* 1987;107(2):224–33.
41. Lewis S, Clarke M. Forest plots: trying to see the wood and the trees. *BMJ.*

- 2001;322(7300):1479–80.
42. Freemantle N. CD: StatsDirect---Statistical Software for Medical Research in the 21st Century. *BMJ* 2000; 321(7275): 1536. <http://www.statsdirect.com/>.
 43. Faggion CM, Petersilka G, Lange DE, Gerss J, Flemmig TF. Prognostic model for tooth survival in patients treated for periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007;34(3):226–31.
 44. Dannewitz B, Zeidler A, Hüsing J, Saure D, Pfefferle T, Eickholz P, et al. Loss of molars in periodontally treated patients: results 10 years and more after active periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 2016;43(1):53–62.
 45. 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(4):449–52.
 46. Rudranaik S, Nayak M, Babshet M. Periapical healing outcome following single visit endodontic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Exp Dent. Medicina Oral S.L;* 2016;8(5):e498–504.
 47. Smadi L. Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in Patients with Type II Diabetes Mellitus: Comparative Cross-sectional Survey. *J Contemp Dent Pract.* 2017;18(5):358–62.
 48. Arya S, Duhan J, Tewari S, Sangwan P, Ghalaut V, Aggarwal S. Healing of Apical Periodontitis after Nonsurgical Treatment in Patients with Type 2 Diabetes. *J Endod.* 2017;43(10):1623–7.
 49. Doyle SL, Hodges JS, Pesun IJ, Baisden MK, Bowles WR. Factors affecting outcomes for single-tooth implants and endodontic restorations. *J Endod.* 2007;33(4):399–402.
 50. Lin P-Y, Huang S-H, Chang H-J, Chi L-Y. The effect of rubber dam usage on the survival rate of teeth receiving initial root canal treatment: a nationwide population-based study. *J Endod.* 2014;40(11):1733–7.
 51. Fouad AF, Burlison J. The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment

- outcome: data from an electronic patient record. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(1):43-51-8.
52. Marques-Ferreira M, Carrilho E, Carrilho F. Diabetes mellitus and its influence on the success of endodontic treatment: a retrospective clinical study. *Acta médica Port.* 2014;27(1):15–22.
53. 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. Elsevier;* 2006;32(9):828–32.
54. 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):1–5.
55. Kohsaka T, Kumazawa M, Yamasaki M, Nakamura H. Periapical lesions in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Endod.* 1996;22(8):418–21.
56. 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(1):8–16.
57. Bain JL, Lester SR, Henry WD, Naftel JP, Johnson RB. Effects of induced periapical abscesses on rat pregnancy outcomes. *Arch Oral Biol.* 2009;54(2):162–71.
58. Kodama Y, Matsuura M, Sano T, Nakahara Y, Ozaki K, Narama I, et al. Diabetes enhances dental caries and apical periodontitis in caries-susceptible WBN/KobSlc rats. *Comp Med.* 2011;61(1):53–9.
59. Astolpho RD, Curbete MM, Colombo NH, Shirakashi DJ, Chiba FY, Prieto AKC, et al. Periapical lesions decrease insulin signal and cause insulin resistance. *J Endod.* 2013;39(5):648–52.
60. Cintra LTA, da Silva Facundo AC, Azuma MM, Sumida DH, Astolpho RD, Bomfim SRM, et al. Pulpal and periodontal diseases increase triglyceride levels in diabetic rats. *Clin Oral Investig.* 2013;17(6):1595–9.

61. Cintra LTA, da Silva Facundo AC, Prieto AKC, Sumida DH, Narciso LG, Mogami Bomfim SR, et al. Blood profile and histology in oral infections associated with diabetes. *J Endod.* 2014;40(8):1139–44.
62. Pereira RF, de Oliveira da Mota MS, de Lima Coutinho Mattera MS, Tsosura TVS, Chiba FY, Garbin CAS, et al. Periapical lesions decrease Akt serine phosphorylation and plasma membrane GLUT4 content in rat skeletal muscle. *Clin Oral Investig.* 2016;20(7):1625–30.
63. 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(5):643–7.
64. Van Nice E. Management of multiple dental infections in a dog with diabetes mellitus. *J Vet Dent.* 2006;23(1):18–25.
65. 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.
66. Bender IB, Bender AB. Diabetes mellitus and the dental pulp. *J Endod.* 2003;29(6):383–9.
67. Mohamed HG, Idris SB, Ahmed MF, Bøe OE, Mustafa K, Ibrahim SO, et al. Association between oral health status and type 2 diabetes mellitus among Sudanese adults: a matched case-control study. *PLoS One.* 2013;8(12):e82158.
68. 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(3):198–206.
69. Sánchez-Domínguez B, López-López J, Jané-Salas E, Castellanos-Cosano L, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ. Glycated hemoglobin levels and prevalence of apical periodontitis in type 2 diabetic patients. *J Endod.* 2015;41(5):601–6.
70. 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(4):168–74.
71. Iqbal MK, Kim S. A review of factors influencing treatment planning decisions of single-tooth implants versus preserving natural teeth with nonsurgical endodontic therapy. *J Endod.* 2008;34(5):519–29.
 72. Ilgüy M, Ilgüy D, Bayirli G. Dental lesions in adult diabetic patients. *N Y State Dent J.* 2007;73(1):58–60.
 73. Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos J V, Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J.* 2005;38(8):564–9.
 74. 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(5):598–601.
 75. Marotta PS, Fontes T V, Armada L, Lima KC, Rôças IN, Siqueira JF. Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult Brazilian population. *J Endod.* 2012;38(3):297–300.
 76. Garber SE, Shabahang S, Escher AP, Torabinejad M. The effect of hyperglycemia on pulpal healing in rats. *J Endod.* 2009;35(1):60–2.
 77. Gurav AN. Advanced glycation end products: a link between periodontitis and diabetes mellitus? *Curr Diabetes Rev.* 2013;9(5):355–61.
 78. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(3):813–23.
 79. Dhanuthai K, Sappayatosok K, Bijaphala P, Kulvitit S, Sereerat T. Prevalence of medically compromised conditions in dental patients. *Med oral, Patol oral y cirugía bucal.* 2009;14(6):E287-91.