



Facultad de Odontología



Encomienda Orden
Civil de Sanidad

*Asociación entre la Diabetes y
la Prevalencia de las Lesiones
Radiolúcidas Periapicales en
Dientes Endodonciados:
Revisión sistemática y Meta-análisis*



Grado en Odontología

DANIEL CABANILLAS BALSERA

Tutor:
Dr. Juan José Segura Egea

Junio 2016



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,

HACE CONSTAR:

Que **D. DANIEL CABANILLAS BALSERA**, alumno de 5º curso del Grado en Odontología de la Universidad de Sevilla, ha realizado bajo su tutela y dirección el Trabajo titulado “*Asociación entre la Diabetes y la Prevalencia de las Lesiones Radiolúcidas Periapicales en Dientes Endodonciados: Revisión sistemática y Meta-análisis*”, como Trabajo Final del Grado, cumpliendo a su entender con los requisitos necesarios para ser presentado para su lectura y defensa.

Y para que conste, a los efectos oportunos, se firma el presente en Sevilla, a veintitrés de mayo de dos mil dieciséis.

Fdo.: 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

*Mi agradecimiento en primer lugar al Dr. D. Juan J. Segura Egea,
tutor de mi trabajo de fin de grado, por su profesionalidad, ayuda,
amabilidad y disponibilidad absoluta.*

*A mis padres, a mi hermano, y a María, por su
apoyo incondicional e inmenso cariño.*

ÍNDICE

RESUMEN	2
RESUMEN EN INGLÉS	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	11
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: Hay evidencias que indican una posible relación entre la diabetes mellitus y el resultado del tratamiento endodóncico (TE). El objetivo de esta revisión sistemática y meta-análisis es analizar las pruebas científicas disponibles sobre la asociación entre la diabetes y la presencia de lesiones radiolúcidas periapicales (LRP) en dientes endodonciados (DE).

Método: La pregunta PICO es: ¿en los pacientes adultos que tienen dientes con tratamiento endodóncico, la presencia o la ausencia de diabetes mellitus, puede causar un incremento de la prevalencia de LRP asociadas a DE? Se realiza una búsqueda sistemática en MEDLINE/PubMed, Wiley Online Database, Web of Science y Scopus usando los siguientes términos MeSH y palabras claves: Diabetes Mellitus OR Diabetes OR Diabetic OR Hyperglycemia, AND Endodontics, Periapical Periodontitis, Periapical Diseases, Apical Periodontitis, Periradicular Lesion, Periapical Radiolucency, Radiolucent Periapical Lesion, Root Canal Treatment, Root Canal Preparation, Root Canal Therapy, Root Filled Teeth, Endodontically Treated Teeth. Siete estudios que aportan datos sobre la prevalencia de LRP asociadas a DE tanto en el paciente diabético como control son incluidos.

Resultados: Después de la selección de estudios, siete estudios epidemiológicos cumplen los criterios de inclusión, representando datos de 1593 tratamientos endodóncicos, 1011 en sujetos control no diabéticos, y 582 en pacientes diabéticos. El estimador odds ratio calculado ($OR = 1.42$; $IC\ 95\ \% = 1.11 - 1.80$; $p = 0.0058$) indica que los pacientes diabéticos tienen una mayor prevalencia de DE con LRP que el grupo control.

Conclusión: La evidencia científica disponible indica que la diabetes se asocia significativamente a una mayor prevalencia de lesiones radiolúcidas periapicales en dientes endodonciados, siendo un supuesto factor pronóstico preoperatorio importante en el TE.

Relevancia clínica: Teniendo en cuenta que la diabetes es la tercera patología médica crónica más frecuente entre los pacientes odontológicos, los endodoncistas deberían ser conscientes de la relación entre el resultado del tratamiento endodóncico y la diabetes.

RESUMEN EN INGLÉS

Introduction: There are some evidences that indicates a possible association between diabetes mellitus and the outcome of root canal treatment (RCT). The aim of this systematic review and meta-analysis is to analyze scientific available evidence on the association between diabetes and the presence of radiolucent periapical lesions (RPL) in root-filled teeth (RFT).

Methods: The review question is: in adult patients who had endodontically treated teeth, does the absence or presence of diabetes, result in an increase in the prevalence of RPL associated to RFT? A systematic MEDLINE/PubMed, Wiley Online Database, Web of Science and Scopus search is conducted using the following MeSH and key words: Diabetes Mellitus OR Diabetes OR Diabetic OR Hyperglycemia, AND Endodontics, Periapical Periodontitis, Periapical Diseases, Apical Periodontitis, Periradicular Lesion, Periapical Radiolucency, Radiolucent Periapical Lesion, Root Canal Treatment, Root Canal Preparation, Root Canal Therapy, Root Filled Teeth, Endodontically Treated Teeth. Seven studies reporting data on the prevalence of RPL associated to RFT both in diabetic and control subjects are included.

Results: After the study selection, seven epidemiological studies fulfill the inclusion criteria, representing data from 1593 root canal treatments, 1011 in non-diabetic control subjects and 582 in diabetic patients. The calculated pooled odds ratio (OR = 1.42; 95% CL = 1.11 – 1.80; p = 0.0058) indicates that diabetic patients has higher prevalence of RFT with RPLs than controls.

Conclusion: Available scientific evidence indicates that diabetes is significantly associated to higher prevalence of periapical radiolucencies in endodontically treated teeth, being an important putative pre-operative prognostic factor in RCT.

Clinical relevance: Taking into account that diabetes is the third most prevalent chronic medical condition among dental patients, endodontic providers should be aware of the relationship between the outcome of endodontic treatment and diabetes.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis apical (PA) es un proceso inflamatorio y de destrucción de tejidos perirradiculares (1) posterior a la infección bacteriana del espacio pulpar del diente (2). Sin embargo, también puede ocurrir a consecuencia de otros daños a la pulpa dental, como el trauma físico o la iatrogenia (1).

Inicialmente, la pulpa del diente se infecta y necrosa por la flora microbiana normal oral. Debido a las condiciones del entorno, la flora se vuelve predominantemente anaerobia, formando comunidades o biofilms adaptadas a residir en el interior del canal radicular. Los microorganismos, o sus productos, avanzan por el canal 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 de tejido periapical, resultando en la formación de diferentes tipos de lesiones periapicales, siendo lo más común la formación de granulomas reactivos y quistes, con el fenómeno concomitante de reabsorción del hueso que rodea las raíces de los dientes afectados (1,4). A pesar de la respuesta defensiva, el organismo es incapaz de destruir las comunidades de microorganismos adheridas al conducto radicular al estar fuera del alcance del sistema inmune (3).

La lesión ósea asociada a la periodontitis apical se caracteriza radiográficamente por la presencia de una lesión radiolúcida periapical (LRP), es decir, una imagen radiolúcida que rodea el ápice de la raíz del diente afectado (5). La PA es un problema extraordinariamente prevalente (6). En EE.UU., los signos radiográficos de la enfermedad periapical se evidencian en un 4.1 – 5.1 % de todos los dientes (7,8). La incidencia de nuevos casos de periodontitis apical durante un periodo de 24 años en EE.UU. se extiende del 27-41 % dependiendo de la edad (9). En Europa, la prevalencia de PA se estima entre el 34-61% de los individuos y en un 2.8-4.2% de los dientes (10,11), incrementándose con la edad de los pacientes (12).

El tratamiento de los dientes con PA es el tratamiento endodóncico (TE) (13), consistente en eliminar y prevenir una nueva infección del conducto radicular mediante el sellado del mismo (3). En EE.UU., el 4.8% - 5.5% de los dientes han sido tratado endodóncicamente (7,8) y hasta el 10% de los jóvenes reclutas militares manifestaron tener TE actuales (14). En Europa, la prevalencia de tratamiento endodóncico se estima alrededor del 41-59% de individuos y en un 2 – 6.4% de dientes (10,11).

Cuando el tratamiento endodóncico 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 radioludez periapical (3).

Cuando el tratamiento endodóncico fracasa, no ocurre la resolución de la lesión periapical ni la curación completa de los tejidos periapicales, persistiendo la PA (15,16). La principal causa de periodontitis apical persistente es la presencia de bacterias previas al tratamiento, que no son eliminadas o controladas adecuadamente, y que resisten al mismo causando inflamación persistente periradicular (17). La periodontitis apical persistente (PAP) se caracteriza radiográficamente por una LRP asociada al diente tratado endodóncicamente (DE). La prevalencia de pruebas radiográficas con PA persistente es del 31-36 % en EE.UU (7,8) y del 24-65 % en países europeos (10,11,18). Los granulomas periapicales y quistes son las lesiones periapicales más comunes de origen endodóncico asociadas con la PAP. Sin embargo, parte de las LRPs asociadas a DE pueden no representar PAP, sino lesiones incompletamente curadas después del tratamiento del canal radicular, cicatrices periapicales de conectivo (19) o patologías no endodóncicas (20).

Los factores implicados en la PA persistente no son sólo intra-operatorios, como el control aséptico inadecuado, canales omitidos u olvidados, la instrumentación insuficiente o inadecuada, y la filtración de restauraciones temporales o permanentes (21); sino también factores sistémicos, como el estado pro-inflamatorio y la alteración de la respuesta inmune asociados a enfermedades sistémicas (18,22).

Uno de los aspectos más afrontados por la comunidad científica médica y odontológica es la posible conexión entre los procesos inflamatorios crónicos orales de origen infeccioso, como la PA crónica y la enfermedad periodontal (EP), y la salud sistémica (18).

La “medicina periodontal” se ha desarrollado como un área que enfoca la relación entre la EP y enfermedades sistémicas (18,23). Numerosos estudios asocian la EP con la diabetes mellitus (DM) (24,25), la enfermedad cardiovascular (ECV) e infarto agudo de miocardio (IAM) (26–29), recién nacidos de bajo peso (30,31), enfermedades respiratorias (32), osteoporosis en mujeres postmenopausia (33), síndrome metabólico (34) y pérdida temprana de memoria y capacidad para cálculo (35).

Los procesos inflamatorios crónicos periodontal y endodóncico tienen tres semejanzas importantes (18,36):

1. Ambos son infecciones crónicas de la cavidad bucal;
2. Ambos son infecciones polimicrobianas que comparten una microbiota común, con un predominio de bacterias anaerobias Gram-negativas (2);
3. Las manifestaciones agudas y crónicas de ambos procesos pueden liberar niveles elevados de citoquinas de forma sistémica. Se ha descubierto un aumento de la concentración de mediadores de la inflamación tanto en el fluido crevicular gingival de sujetos con enfermedad periodontal como en los tejidos periapicales de dientes con patología endodóncica (9,37).

Aunque también existen evidentes diferencias entre los procesos inflamatorios crónicos periodontal y periapical, se podría asumir que la periodontitis apical se asocia con los mismos desórdenes sistémicos que la enfermedad periodontal (18,36,38). Por tanto, la “medicina endodóncica” debe desarrollarse en el mismo camino que la “medicina periodontal”: evaluando la posible asociación entre la periodontitis apical y la salud sistémica.

Una de las enfermedades sistémicas cuya posible asociación con la PA ha sido investigada es la diabetes mellitus (DM) (18,36), un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos con hiperglucemia como característica principal (39). La DM es debida a una disfunción de las células β pancreáticas, con deficiencia en la secreción de insulina, y/o resistencia a la insulina en el hígado y el músculo (40). La diabetes afecta en la actualidad a más del 9 % de la población adulta, aumentando su prevalencia cada año (40). Existen dos tipos principales de diabetes:

- Tipo 1 (antes conocida como “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 (41).
- Tipo 2 (antes conocida como “diabetes no insulino-dependiente”): Por lo general, comienza como una resistencia a la insulina, en la que ciertas células, concretamente del músculo, grasa e hígado, no responden correctamente a la insulina. Esto ocasiona un aumento de glucosa en sangre en lugar de ser absorbida en los tejidos (41). Con el tiempo, el páncreas pierde capacidad de producción de insulina debido al aumento prolongado de la demanda de secreción causada por la resistencia a la misma, que se hace insuficiente para compensar dicha resistencia (40). La etiología de la DM tipo 2 es multifactorial, incluyendo como factores de riesgo la obesidad, la inactividad física, la historia familiar, el síndrome metabólico o los mecanismos inflamatorios (41,42).

Los pacientes diabéticos presentan una alteración de la función inmune celular. Las citoquinas pro-inflamatorias de monocitos/leucocitos polimorfonucleares están aumentadas, y los factores de crecimiento de macrófagos están disminuidos, predisponiendo a la inflamación crónica, al progresivo fallo tisular, y a la disminución de la capacidad de reparación de tejido (43). Además, los pacientes diabéticos presentan niveles incrementados de los productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs), que interactúan con receptores de superficie celular para aumentar el estrés oxidativo en los tejidos y aumentar la respuesta inflamatoria (44).

En los pacientes diabéticos mal controlados, la respuesta inmune está más disminuida, con la función leucocitaria mermada y retraso de la cicatrización (43,45,46). Por consiguiente, se esperaría un aumento del número y/o del tamaño de lesiones periapicales en los dientes endodonciados de los pacientes diabéticos.

Desde el pionero estudio de Bender et al. (47) en 1963, diversos estudios epidemiológicos han investigado el impacto de la diabetes sobre la salud periapical y el resultado del TE. La mayor parte de estos estudios eran transversales, empleando solo el examen radiográfico (18,36,48). Sin embargo, la pregunta de si la diabetes mellitus puede influir en el resultado del TE permanece confusa (18).

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática y un meta-análisis de la posible asociación entre la diabetes y el fracaso del TE, evaluando la prevalencia de lesiones radiolúcidas periapicales (LRP) en dientes endodonciados (DE). La pregunta clínica PICO para ser contestada es: ¿en los pacientes adultos que tienen dientes con tratamiento endodóncico (problema e intervención), la presencia o la ausencia de diabetes mellitus (comparación), puede causar un incremento de la prevalencia de LRP asociadas a DE (resultado)?

MATERIAL Y MÉTODO

Estrategia de búsqueda bibliográfica

Según los procedimientos convencionales para desarrollar una revisión sistemática y meta-análisis (49,50), en primer lugar, se formula la pregunta PICO, para la cual se construye la estrategia de búsqueda. Se definen los criterios de inclusión y de exclusión, se localizan y seleccionan los estudios, se evalúa su calidad, y se extraen e interpretan los datos (51).

La estrategia de la búsqueda bibliográfica es la siguiente. Se realiza una búsqueda en MEDLINE/PubMed, Wiley Online Database, Web of Science y Scopus utilizando la siguiente combinación de términos MeSH y palabras claves: (Diabetes Mellitus OR Diabetes OR Diabetic OR Hyperglycemia) AND (Endodontics OR Periapical Periodontitis OR Periapical Diseases OR Apical Periodontitis OR Periradicular Lesion OR Periapical Radiolucency OR Radiolucent Periapical Lesion OR Root Canal Treatment OR Root Canal Preparation OR Root Canal Therapy OR Root Filled Teeth OR Endodontically Treated Teeth) (Tabla 1).

Tabla 1. Términos MeSH y palabras clave 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 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 ((("endodontics"[MeSH Terms] OR "endodontics"[All Fields]) OR ("periapical periodontitis"[MeSH Terms] OR ("periapical"[All Fields] AND "periodontitis"[All Fields]) OR "periapical periodontitis"[All Fields]) OR ("periapical diseases"[MeSH Terms] OR ("periapical"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "periapical diseases"[All Fields]) OR ("periapical periodontitis"[MeSH Terms] OR ("periapical"[All Fields] AND "periodontitis"[All Fields]) OR "periapical periodontitis"[All Fields]) OR ("apical"[All Fields] AND "periodontitis"[All Fields]) OR "apical periodontitis"[All Fields]) OR (Periradicular[All Fields] AND Lesion[All Fields]) OR (Periapical[All Fields] AND Radiolucency[All Fields]) OR (Radiolucent[All Fields] AND Periapical[All Fields] AND Lesion[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]))

También se realiza una búsqueda manual en varias revistas de impacto (Journal of Endodontics; International Endodontic Journal; Clinical Oral Investigations; Oral Diseases; Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology; Endodontics and Dental Traumatology; y Australian Endodontic Journal) y en la bibliografía relevante.

Selección de Estudios y Criterios de Inclusión y Exclusión

Se seleccionan los títulos y los resúmenes de todos los artículos identificados en las búsquedas electrónicas y manual. Los artículos que no cumplen los criterios de inclusión se excluyen. Se obtienen todos los artículos restantes y se revisan sus textos completos basados en los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Tipo de estudio: estudios epidemiológicos publicados desde enero de 1980 a marzo de 2016.
- 2) Estudios que comparan a pacientes adultos diabéticos y control no diabéticos.
- 3) Estudios que valoran DE.
- 4) Estudios que establecen el estado periapical de DE y aportan datos sobre la prevalencia de LRP asociadas a DE tanto en el diabético como en el sujeto control.

Los criterios de exclusión incluyen lo siguiente:

- 1) Tipo de estudio: estudios de cultivo de células en laboratorio o estudios en animales.
- 2) Estudios que solo examinan a pacientes diabéticos.
- 3) Estudios sin evaluación radiográfica de la radiolucidez periapical.

Evaluación de Calidad y Extracción de Datos

Los textos de los estudios potencialmente relevantes se evalúan sistemáticamente. Se extraen, sintetizan y analizan los datos, y se evalúa la calidad de la metodología. Para cada estudio, se registran los siguientes parámetros: los nombres de los autores, la fecha de publicación, el diseño de estudio, el tamaño de la muestra y control incluidos y TEs, diagnóstico de LRPs, principales resultados sobre la asociación entre la diabetes y DE con LRPs, y el nivel de evidencia, determinado según las directrices proporcionadas por “The Centre for Evidence-Based Medicine at Oxford” (52).

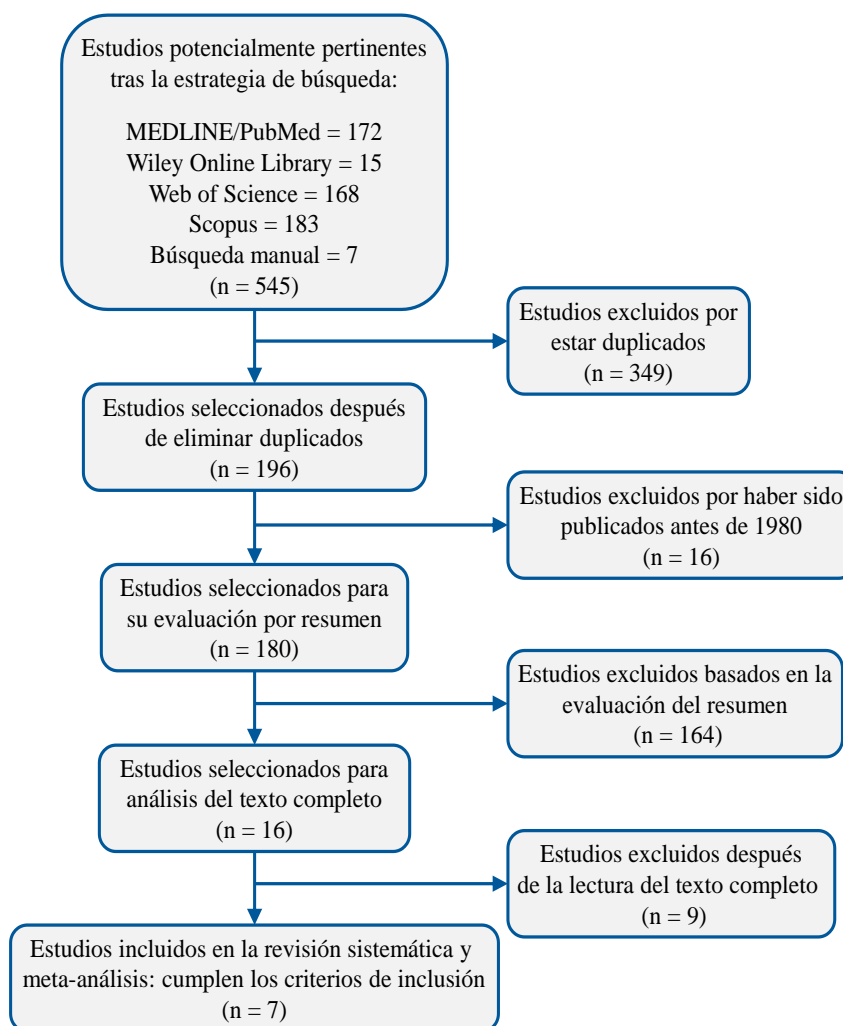
Variables de Resultado y Análisis Estadístico

Se establece el estimador Odds Ratio (OR) para la prevalencia de LRP en DE de sujetos control y diabéticos como la primera variable de resultado y medida del efecto. Se calcula la Odds ratio (OR) usando el método Mantel-Haenszel (MH) con efectos fijos, y el intervalo de confianza al 95 % para los valores de OR se calcula usando la fórmula de la varianza de Robins, Breslow y Greenland. El Breslow-Day Test (BDT) y el indicador I^2 (53) se utilizan para medir la heterogeneidad entre las ORs calculadas. Se usa un L'Abbé plots (54) para ilustrar la homogeneidad. Se emplea un Forest plot (55) para mostrar los resultados OR para cada estudio, con el indicador MH estimado. Se considera un nivel de significación de $p < 0.05$ y el meta-análisis se realiza con el software StatsDirect (56).

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda se presenta en la Fig. 1. Las combinaciones de los términos iniciales de las búsquedas electrónicas y manual identifican 545 títulos. Las referencias duplicadas (349 artículos) y los artículos publicados antes de 1980 (16 artículos) se descartan. Una búsqueda posterior en los títulos e introducción de los 180 títulos restantes, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, revela 16 artículos para la lectura de texto completo. En este nivel, 9 estudios se excluyen por los siguientes motivos: uno de ellos se refiere a la enfermedad periodontal (57), seis no proporcionan datos sobre la prevalencia de DE con LRPs en pacientes diabéticos y control (21,58–62), y otros dos solo proporcionan datos en cuanto a la permanencia en boca de DE en el diabético y control (63,64).

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



Características de Estudio

En el análisis final se incluyen siete estudios, designados como Estudio 1 a Estudio 7 (ordenados por orden cronológico): **1.** Falk et al. (1989) (65); **2.** Fouad y Burlison (2003) (66); **3.** Britto et al. (2003) (67); **4.** Segura-Egea et al. (2005) (68); **5.** López-López et al. (2011) (69); **6.** Marotta et al. (2012) (70); y **7.** Marques-Ferreira et al. (2014) (71). La tabla 2 resume el diseño de estudio, los sujetos y el tamaño de la muestra, el diagnóstico de LRPs, los resultados principales y el nivel de evidencia (52). Cuando los estudios proporcionan los criterios radiográficos utilizados para el diagnóstico de periodontitis apical, también se muestran en la tabla: dos estudios (67,70) usan los criterios de Strindberg (72), un estudio aporta datos longitudinales y usa el análisis clínico y radiográfico supervisado por endodoncistas (66), y otros tres (68,69,71) el índice periapical PAI (73).

Tabla 2. Estudios incluidos en la revisión sistemática. Diseño de estudio, sujetos y tamaño de la muestra, diagnóstico de lesión radiolúcida periapical, resultados principales sobre la asociación entre la diabetes y DE con LRP y nivel de evidencia.

Autores	Año	Diseño de estudio	Sujetos	Diagnóstico de Lesión Radiolúcida Periapical	Asociación Diabetes - DE*LRP	Nivel de evidencia
1. Falk et al.	1989	Transversal	Controles: 77 Diabéticos: 82	Radiografías periapicales	NO; p=0.20 Mujeres diabéticas SÍ; p<0.01	C
2. Fouad & Burleson	2003	Longitudinal (≥ 2 años)	Controles: 459 Diabéticos: 72	Radiografías periapicales	NO; p=0.42 LRP preoperatoria SÍ; p=0.0073	C
3. Britto et al.	2003	Transversal	Controles: 23 Diabéticos: 30 - Tipo 1: 11 - Tipo 2: 19	Radiografías periapicales Criterios Strindberg (52)	NO; p=0.82 Hombres con Tipo 2 SÍ; p<0.05	D
4. Segura-Egea et al.	2005	Transversal	Controles: 38 Diabéticos Tipo 2: 32	Radiografías periapicales Índice PAI (53)	NO; p=0.17	D
5. López-López et al.	2011	Transversal	Controles: 50 Diabéticos Tipo 2: 50 Bien controlados Apareados Edad / Sexo	Radiografías digitales panorámicas Índice PAI (53)	NO; p=0.09	D
6. Marotta et al.	2012	Transversal	Controles: 60 Diabéticos Tipo 2: 30 Apareados Edad / Sexo	Radiografías periapicales boca completa y panorámicas Criterios Strindberg (52)	NO; p=0.21	D
7. Marques-Ferreira et al.	2014	Transversal	Controles: 23 Diabéticos: 23 - Tipo 1: 4 - Tipo 2: 17	Radiografías periapicales y panorámicas Índice PAI (53)	NO; p=0.06	D

TE: Tratamiento Endodóncico; DE: Diente Endodonciado; DE*LRP: Diente Endodonciado con Lesión Radiolúcida Periapical; LRP: Lesión radiolúcida periapical.

Meta-análisis

Para cada artículo seleccionado, se extraen los resultados y se recopilan en una tabla de evidencia, y se calculan la estadística descriptiva y las Odds ratios (Tabla 3). Odds ratios mayor que 1 indican que la prevalencia de DE con LRPs es mayor en diabéticos comparados con el grupo control. El BDT no es significativo (Breslow-Day = 4.63; $df = 6$; $p = 0.59$), indicando homogeneidad entre las odds ratios de los estudios incluidos (Fig. 2, L'Abbé plot). Además, el porcentaje de variación entre los estudios debido a la heterogeneidad es muy bajo ($I^2 = 0\%$; IC 95 % = 0 % al 59 %). El método de Mantel-Haenszel y la fórmula de la varianza de Robins, Breslow y Greenland, con efectos fijos, proporcionan un estimador OR = 1.42 (IC 95 % = 1.11 - 1.80; $Chi^2 = 7.60$; $p = 0.0058$), indicando que el estimador OR calculado difiere significativamente de 1. Un Forest Plot muestra las ORs para cada estudio y la OR global obtenida del meta-análisis (Fig. 3). Estos resultados indican que los pacientes diabéticos tienen significativamente mayor prevalencia de DE con LRPs 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*LRP / Total DE	DE*LRP	DE*LRP / Total DE	DE*LRP		
1. Falk et al.	1989	518	50 / 233	21%	75 / 285	26%	1.31 (0.85 - 2.01)	0.20
2. Fouad & Burlison	2003	531	144 / 459	31%	26 / 72	36%	1.24 (0.70 - 2.13)	0.42
3. Britto et al.	2003	99	19 / 43	44%	26 / 56	46%	1.09 (0.46 - 2.63)	0.82
4. Segura-Egea et al.	2005	32	12 / 20	60%	10 / 12	83%	3.33 (0.48 - 37.93)	0.17
5. López-López et al.	2011	60	6 / 25	24%	16 / 35	46%	2.67 (0.76 - 10.06)	0.09
6. Marotta et al.	2012	291	78 / 206	38%	39 / 85	46%	1.39 (0.81 - 2.39)	0.21
7. Marques-Ferreira et al.	2014	62	5 / 25	20%	16 / 37	43%	3.05 (0.84 - 12.48)	0.06
TOTAL		1593	314 /1011	31%	208 /582	36%	1.42 (1.11 - 1.80)*	0.006

DE: Diente Endodonciado. DE*LRP: Diente Endodonciado con Lesión Radiolúcida Periapical.

*Mantel-Haenszel y fórmula de la varianza Robins-Breslow-Greenland: $\text{Chi}^2 = 7.60$ $p = 0.0058$.

Figura. 2. L'Abbé plot muestra los porcentajes de dientes endodonciados (DE) con lesiones radiolúcidas periapicales (LRPs) en los 7 estudios para la comparación de pacientes diabéticos y controles.

El tamaño del círculo es proporcional al tamaño de estudio.

Asignación de los estudios: 1. Falk et al. (1989); 2. Fouad y Burtleson (2003); 3. Britto et al. (2003); 4. Segura-Egea et al. (2005); 5. López-López et al. (2011); 6. Marotta et al. (2012); y 7. Marques-Ferreira et al. (2014).

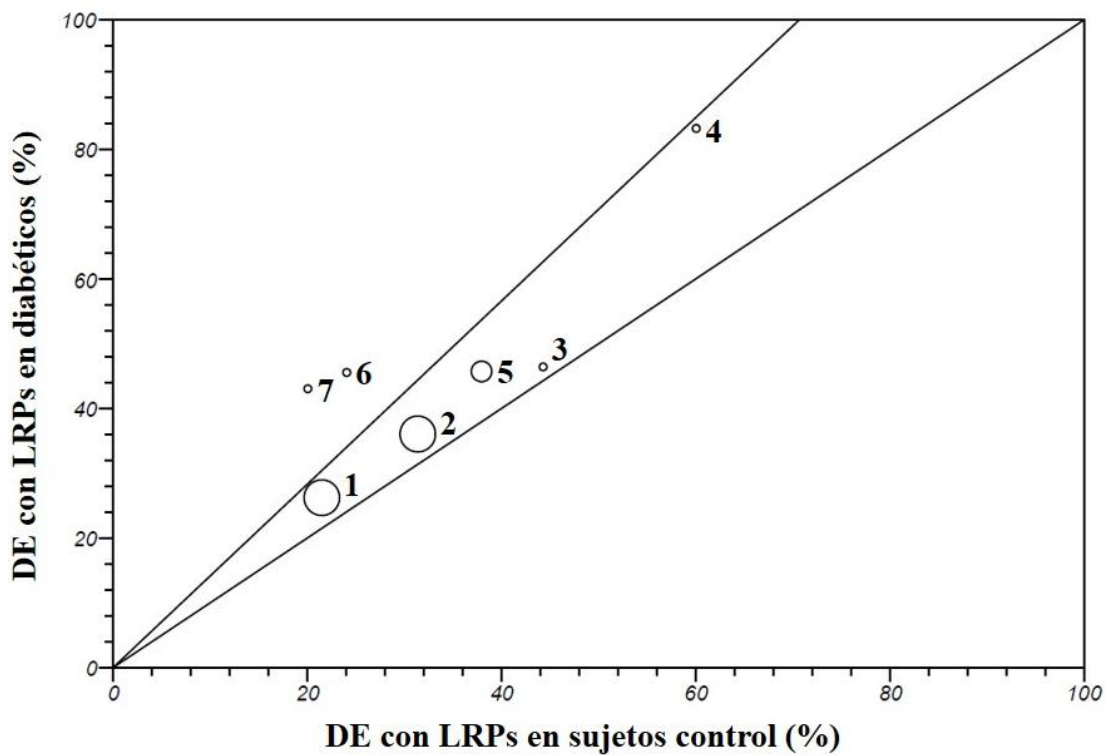
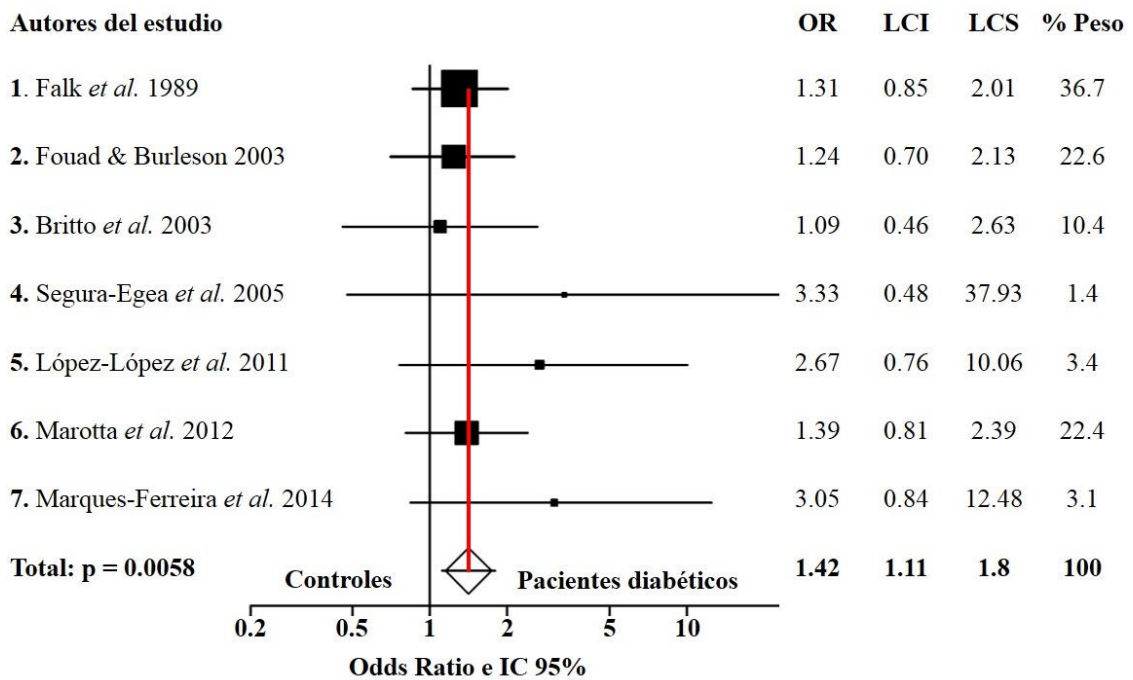


Figura 3. Forest plot de las odds ratios e intervalo de confianza del 95 % (IC) basado en los datos de los 7 estudios para la comparación de pacientes diabéticos y grupo control con respecto a la prevalencia de DE (dientes endodonciados) con LRPs (lesiones radiolúcidas periapicales).

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 7 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 negra indica una odds ratio de 1.0.

La línea roja 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 siete estudios es desde 1989 a 2014, sin embargo, seis de ellos han sido publicados entre 2003 y 2014 (Tabla 2). Uno es un estudio longitudinal con dos o más años de seguimiento, en el cual se compara el tratamiento exitoso frente al tratamiento incierto/fracasado (66), y los otros 6 son estudios transversales (65,67–71). Los estudios incluidos representan datos de 1368 sujetos, 730 controles y 319 pacientes diabéticos.

En el estudio de Falk et al. (65), los pacientes diabéticos de larga duración muestran una frecuencia más alta de DE con LRPs (26 %) comparado con los pacientes no diabéticos (21 %) (OR = 1.31; IC 95 % = 0.85 - 2.01; $p = 0.20$). Sin embargo, las mujeres diabéticas tienen significativamente más DE con LRPs que las mujeres de control ($p < 0.01$).

Fouad & Burleson (66) investiga 531 TE, 72 en pacientes diabéticos, encontrando un incremento de la probabilidad de LRPs en diabéticos, pero sin ser estadísticamente significativa (OR = 1.24; IC 95 % = 0.70 - 2.13; $p = 0.20$). Sin embargo, controlando las principales variables de confusión, la frecuencia de LRPs en DE de pacientes diabéticos con lesiones preoperatorias periradiculares es significativa comparada con el grupo control ($p = 0.007$) (66).

El estudio de Britto et al. (67), evalúa el estado periapical de 99 sujetos (56 diabéticos) usando radiografías periapicales y panorámicas. Se emplean los criterios de Strindberg (72) para diagnosticar las LRPs. Los resultados no encuentran diferencia significativa en el porcentaje de DE con LRPs entre el grupo control (44 %) y diabéticos (46%) (OR = 1.09; IC 95 % = 0.46 - 2.63; $p = 0.82$). Sin embargo, los hombres con diabetes tipo 2 poseen mayor probabilidad de tener LRPs residuales en sus DE ($p < 0.05$). La muestra de estudio en esta investigación revela una notable prevalencia de LRPs, encontrando uno o más dientes con LRPs en el 97 % y el 87 % de pacientes diabéticos y sujetos control, respectivamente.

Segura-Egea et al. (68) incluyen en su estudio 38 sujetos control y 32 pacientes diabéticos, usando radiografías periapicales y el índice periodontal PAI (73) para evaluar el estado periapical. Se encuentran LRPs en el 83 % de DE en el grupo diabético, mientras que sólo el 60 % de DE en el grupo de control tiene lesiones periapicales (OR = 3.33; IC 95 % = 0.48 - 37.93; $p = 0.17$).

El estudio de López-López et al. (69), compara la prevalencia de DE con LRPs en pacientes diabéticos bien controlados y sujetos control. En este estudio, los pacientes diabéticos y controles están apareados en edad y sexo, y los diabéticos presentan niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) ≤ 6.5 %. El estado periapical de DE se evalúa usando radiografías panorámicas digitales y el índice PAI (73). Los resultados muestran que el porcentaje de DE con LRPs es casi dos veces más alto en pacientes diabéticos (46 %) que en el grupo control (24 %), pero la diferencia no es estadísticamente significativa (OR = 2.67; IC 95 % = 0.76 - 10.06; p = 0.09).

Marotta et al. (70), en otro estudio transversal, usa radiografías periapicales y panorámicas y los criterios de Strindberg (72) para el diagnóstico de LRPs en DE de pacientes diabéticos y grupo control. Encuentran que las LRPs son significativamente más comunes en dientes no tratados de diabéticos (10 %) que en no diabéticos (7 %) (p = 0.03). Sin embargo, no hallan diferencia significativa en la prevalencia de LRPs asociadas a DE en diabéticos (46 %) y grupo control (38 %) (OR = 1.39; IC 95 % = 0.81- 2.39; p = 0.21).

Finalmente, el estudio conducido por Marques-Ferreira et al. (71) compara la tasa de éxito de DE en dos grupos de 23 pacientes, el grupo de control sano y el grupo diabético. El estado periapical se evalúa radiográficamente usando el sistema PAI (73). Los resultados no muestran diferencias significativas entre ambos grupos en la prevalencia de DE con LRPs (OR = 3.05; IC 95 % = 0.84 - 12.48; p = 0.06).

DISCUSIÓN

Desde mediados del siglo XX a hoy, numerosos estudios en animales (74–81) y humanos (5,47,48,61,66–71,82) han investigado la posible relación entre las infecciones endodóncicas y la DM. Las variables endodóncicas analizadas en los estudios con humanos han sido: la prevalencia de LRPs, la prevalencia de TE, y el resultado del TE, evaluado como el porcentaje de DE con o sin LRPs, o como la prevalencia de diente extraídos después del TE (18). Incluso aunque los resultados de estos estudios no sean concluyentes, las pruebas científicas sugieren una asociación entre la DM y una mayor prevalencia de LRPs, el mayor tamaño de LRPs, y la frecuencia de infecciones odontógenas (18,36).

Por el contrario, los datos existentes sobre la asociación de diabetes con la prevalencia de TE son escasos e inconcluyentes (18). Finalmente, varios estudios han investigado la potencial relación entre la diabetes mellitus y la supervivencia de dientes endodonciados, analizando la prevalencia de dientes extraídos después del TE (62–64). Tres de estos estudios (21,63,64) aportan una OR ($p < 0.01$) muy significativa en cuanto a una mayor pérdida por extracción de dientes endodonciados en diabéticos.

Cuatro estudios han aportado una evaluación longitudinal del éxito del tratamiento endodóncico (21,22,62,66). El estudio de Marending et al. (22) muestra que la diabetes es uno de los numerosos problemas médicos que influyen significativamente en los resultados. Los otros tres estudios (21,62,66) coinciden en que cuando se considera el tratamiento de todos los dientes, la diabetes no afecta el resultado. El estudio de Fouad y Burleson (66) muestra que cuando sólo se consideran los dientes con lesiones preoperatorias, y controlando las principales variables de confusión, los dientes de pacientes diabéticos se clasifican más como inciertos o fracasados, de forma significativa, después de 2 o más años del tratamiento.

El objetivo de esta revisión sistemática y meta-análisis ha sido analizar la potencial asociación entre la diabetes mellitus y el porcentaje de DE con o sin LRPs. Los estudios epidemiológicos observacionales incluidos son los resultados de la búsqueda, incluyendo 1 estudio longitudinal con seguimiento de dos o más años (66), nivel de evidencia 2, y 6 estudios transversales (65,67–71), nivel de evidencia 3 (52). La homogeneidad de los siete estudios (Breslow-Day = 4.63; $df = 6$; $p = 0.59$; y $I^2 = 0\%$; IC 95 % = 0 % a 59 %) es alta. Así, las variaciones entre los estudios son debidas a la casualidad más que a la heterogeneidad.

El razonable espacio de tiempo de publicación de los estudios incluidos en esta revisión (1989 a 2014) refuerza la posibilidad de comparación, descartando cambios importantes de conceptos dentales, materiales y/o tratamientos con el tiempo (83,84). El análisis del diseño de los estudios es también muy importante en una revisión sistemática como esta. La mayor parte de los estudios incluidos en la presente revisión son estudios transversales, demostrando diferencias en la prevalencia de PAP. Sin embargo, los estudios longitudinales podrían mostrar diferencias entre diabéticos y grupo control atendiendo al proceso de curación de la patología periapical.

Individualmente, ninguno de los estudios proporciona ORs significativas en cuanto a la asociación de la diabetes con la prevalencia de dientes endodonciados con lesiones periapicales. Sin embargo, el estimador OR realizado por el método MH, con efectos fijos, es significativo (OR = 1.42; IC 95 % = 1.11 - 1.80; p = 0.006), indicando que la diabetes se asocia a la prevalencia de DE con LRPs. En conclusión, la evidencia científica disponible apoya la asociación entre la diabetes y la PAP. Este resultado está de acuerdo con los estudios, mostrando que los pacientes diabéticos tienen retrasada la reparación periapical y una mayor probabilidad de pérdida de DE (21,63,64,66).

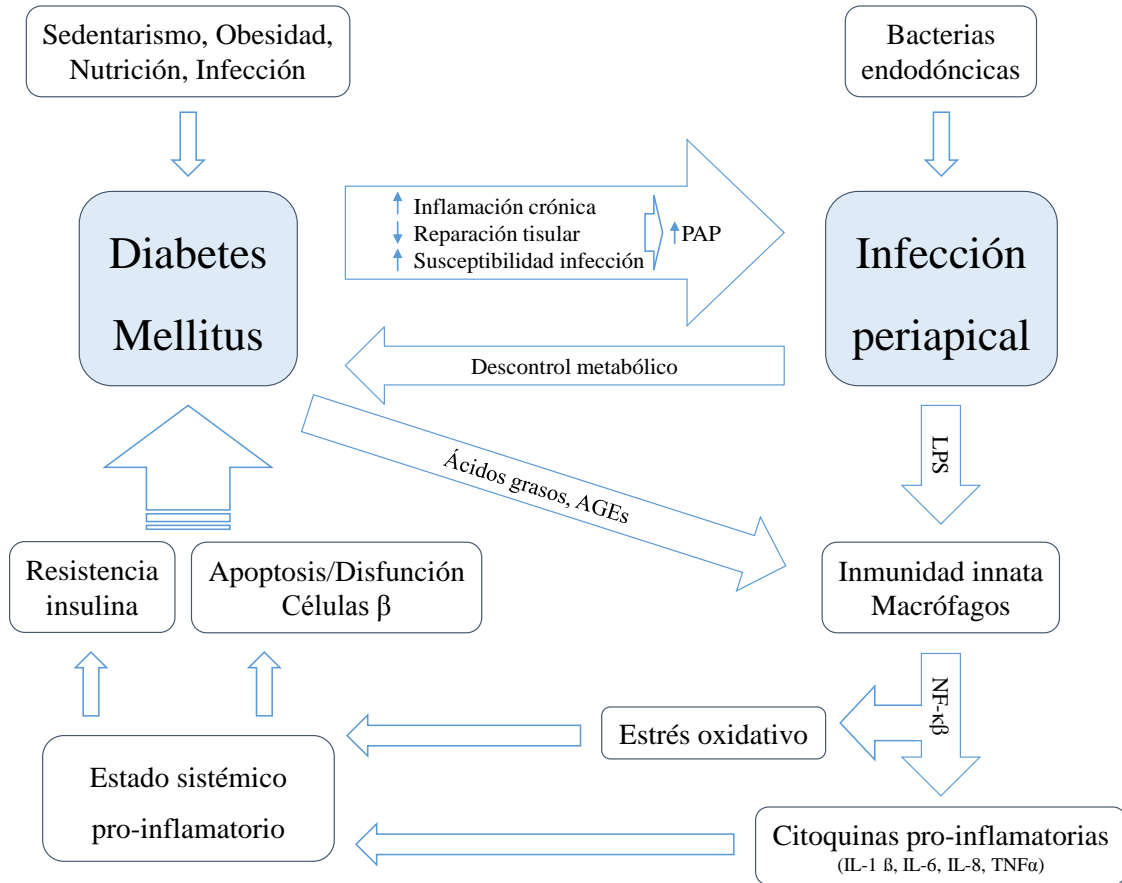
Los mecanismos biológicos que relacionan el estado periapical de DE y la diabetes mellitus podrían ser los siguientes: (18,44,85,86). (Fig. 4).

- 1) La diabetes predispone a la inflamación crónica
- 2) La diabetes reduce la capacidad de reparación de tejidos
- 3) La diabetes afecta la respuesta inmunitaria aumentando la susceptibilidad a infecciones
- 4) La diabetes afecta a la renovación del hueso y retrasa la cicatrización.

En los tejidos inflamados periapicales de dientes tratados endodóncicamente, la diabetes podría comprometer la respuesta inmune, aumentando la inflamación periapical y alterando la renovación ósea y la cicatrización, aumentando la prevalencia de periododontitis apical en dientes endodonciados (18).

Por otro lado, existen algunas investigaciones que señalan que los procesos inflamatorios crónicos periapicales podrían ser un factor de riesgo para el descontrol de la glucemia en los pacientes diabéticos (18,36,47,82). La inflamación local aumentada causaría resistencia periférica a la insulina, intensificando la diabetes. Esto provocaría una subida de la glucosa en sangre, colocando al paciente en un estado de diabetes incontrolado, y requiriendo con frecuencia un aumento de la dosificación de la insulina o un ajuste terapéutico (47).

Figura 4. Posible interacción entre la infección periapical de origen endodóncico y la diabetes mellitus (18,36). LPS: Lipopolisacárido. NF- κ B: factor nuclear κ B. PAP: Periodontitis apical persistente.



Finalmente, 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 prevalencia de LRP en DE 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 TE según el grado de control de la diabetes.

Considerando que la diabetes es la tercera patología médica crónica más prevalente entre los pacientes odontológicos (87), los endodoncistas deberían ser conscientes de la relación entre el resultado del tratamiento endodóncico y la diabetes, deberían tener datos actualizados sobre el estado diabético de sus pacientes, y deberían informar a los pacientes diabéticos de los posibles riesgos en la terapia endodóncica para ellos.

CONCLUSIÓN

La evidencia científica disponible indica que la diabetes se asocia significativamente a una mayor prevalencia de lesiones radiolúcidas periapicales en dientes endodonciados. Se requieren más estudios prospectivos bien diseñados, que promuevan la investigación de la asociación entre la diabetes y el resultado del TE, y determinen definitivamente el incremento de riesgo exacto de fracaso del tratamiento en pacientes diabéticos. Sin embargo, en este tiempo, la diabetes debe ser reconocida como un supuesto factor pronóstico preoperatorio importante en el tratamiento endodóncico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Graunaite I, Lodiene G, Maciulskiene V. Pathogenesis of apical periodontitis: a literature review. *J oral Maxillofac Res.* 2012;2:e1.
2. Siqueira JF, Rôças IN. Present status and future directions in endodontic microbiology. *Endod Top.* 2014;30:3-22.
3. Nair PNR. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15:348-81.
4. Stashenko P, Teles R, D'Souza R. Periapical inflammatory responses and their modulation. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9:498-521.
5. Bender IB, Seltzer S. Roentgenographic and direct observation of experimental lesions in bone: I. 1961. *J Endod.* 2003;29:702-6; discussion 701.
6. Figdor D. Apical periodontitis: a very prevalent problem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94:651-2.
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;79:92-100.
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;33:230-4.
9. 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.
10. 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;37:167-73.
11. 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;62:40-6.
12. Eriksen HM. Epidemiology of apical periodontitis. En: Orstavik D, Ford TP, editores. *Essential Endodontology: Prevention and Treatment of Apical Periodontitis.* Oxford: Blackwell Science; 1998:179-91.
13. Orstavik D, Pitt Ford T. Apical periodontitis: microbial infection and host responses. En: Orstavik D, Pitt Ford T, editores. *Essential Endodontology: Prevention and Treatment of Apical Periodontitis.* 2.^a ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2007:179-91.
14. Winward BJ, Yaccino JM, Kirkpatrick TC. A panoramic survey of air force basic trainees: how research translates into clinical practice. *J Endod.* 2014;40:1332-7.

15. Sundqvist G, Figdor D. Endodontic treatment of apical periodontitis. En: Orstavik D, Pitt Ford T, editores. *Essential Endodontology: Prevention and Treatment of Apical Periodontitis*. Oxford: Blackwell Science; 1998:242-77.
16. Nair PNR. On the causes of persistent apical periodontitis: a review. *Int Endod J*. 2006;39:249-81.
17. Siqueira JF, Rôças IN, Ricucci D, Hülsmann M. Causes and management of post-treatment apical periodontitis. *Br Dent J*. 2014;216:305-12.
18. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J*. 2015;48:933-51.
19. Love RM, Firth N. Histopathological profile of surgically removed persistent periapical radiolucent lesions of endodontic origin. *Int Endod J*. 2009;42:198-202.
20. Koivisto T, Bowles WR, Rohrer M. Frequency and distribution of radiolucent jaw lesions: a retrospective analysis of 9,723 cases. *J Endod*. 2012;38:729-32.
21. 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;44:610-25.
22. 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;99:119-24.
23. Seymour RA. Is gum disease killing your patient? *Br Dent J*. 2009;206:551-2.
24. Katz J. Elevated blood glucose levels in patients with severe periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2001;28:710-2.
25. Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol*. 2001;6:91-8.
26. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*. 1996;67:1123-37.
27. Janket S-J, Baird AE, Chuang S-K, 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;95:559-69.
28. 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.
29. Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Bugge F, Kaiser C, et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35:496-501.
30. 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;74:1214-8.

31. Marin 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.
32. 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.
33. Bullon P, Goberna B, Guerrero JM, Segura 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;76:513-9.
34. Shrestha D, Choi Y-H, Zhang J, Hazlett LJ, Merchant AT. Relationship between serologic markers of periodontal bacteria and metabolic syndrome and its components. *J Periodontol.* 2015;86:418-30.
35. Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN, Elkind MS V, 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.
36. 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:e356-61.
37. Caplan DJ. Epidemiologic issues in studies of association between apical periodontitis and systemic health. *Endod Top.* 2004;8:15-35.
38. Relationship between systemic diseases and endodontics: an online study guide. *J Endod.* 2008;34:e195-200.
39. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2000;23 Suppl 1:S4-19.
40. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol.* 2006;77:1289-303.
41. Glascoe A, Brown R, Robinson G, Hailu K. Periodontics and Oral-Systemic Relationships: Diabetes. *J Calif Dent Assoc.* 2016;44:29-34.
42. 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;7:25-34.
43. Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann Periodontol.* 2001;6:125-37.
44. Fouad AF, Huang GT-J. Chapter 9: Inflammation and Immunological Response. En: Rotstein I., editor. *Ingle's Endodontics.* 7th ed. (En prensa); 2016.
45. 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.

46. 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.
47. 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.
48. Bender IB, Bender AB. Diabetes mellitus and the dental pulp. *J Endod.* 2003;29:383-9.
49. 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;283:2008-12.
50. Bader JD. Systematic reviews and their implications for dental practice. *Tex Dent J.* 2004;121:380-7.
51. Pak JG, Fayazi S, White SN. Prevalence of periapical radiolucency and root canal treatment: a systematic review of cross-sectional studies. *J Endod.* 2012;38:1170-6.
52. Centre for Evidence Based Medicine. Critical Appraisal for Therapy Articles. University of Oxford. Medical Sciences Division. [Internet]. 2005. Recuperado a partir de: http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/04/RCT_Appraisal_sheets_2005_English.doc
53. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21:1539-58.
54. L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med.* 1987;107:224-33.
55. Lewis S, Clarke M. Forest plots: trying to see the wood and the trees. *BMJ.* 2001;322:1479-80.
56. Freemantle N. CD: StatsDirect---Statistical Software for Medical Research in the 21st Century. *BMJ* 2000;321:1536. <http://www.statsdirect.com/>.
57. 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:e82158.
58. 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;40:1733-7.
59. 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;34:519-29.
60. Ilgüy M, Ilgüy D, Bayirli G. Dental lesions in adult diabetic patients. *N Y State Dent J.* 2007;73:58-60.

61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Fouad AF, Burlison J. The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome: data from an electronic patient record. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:43-51;
67. 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.
68. 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;38:564-9.
69. 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.
70. 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;38:297-300.
71. 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;27:15-22.
72. Strindberg LZ. The dependence of the results of pulp therapy on certain factors. *Acta Odontol Scand.* 1956;14:1-75.
73. 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.
74. Kohsaka T, Kumazawa M, Yamasaki M, Nakamura H. Periapical lesions in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Endod.* 1996;22:418-21.

75. 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.
76. Bain JL, Lester SR, Henry WD, Naftel JP, Johnson RB. Effects of induced periapical abscesses on rat pregnancy outcomes. *Arch Oral Biol.* 2009;54:162-71.
77. 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;61:53-9.
78. 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;39:648-52.
79. 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;17:1595-9.
80. 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;40:1139-44.
81. Pereira RF, de Oliveira da Mota MS, de Lima Coutinho Mattered 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.* 2015. [Epub ahead of print]
82. 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;41:601-6.
83. Patel S. New dimensions in endodontic imaging: Part 2. Cone beam computed tomography. *Int Endod J.* 2009;42:463-75.
84. Walter C, Rodriguez FR, Taner B, Hecker H, Weiger R. Association of tobacco use and periapical pathosis - a systematic review. *Int Endod J.* 2012;45:1065-73.
85. Garber SE, Shabahang S, Escher AP, Torabinejad M. The effect of hyperglycemia on pulpal healing in rats. *J Endod.* 2009;35:60-2.
86. Gurav AN. Advanced glycation end products: a link between periodontitis and diabetes mellitus? *Curr Diabetes Rev.* 2013;9:355-61.
87. 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:E287-91.

Producción científica derivada de este trabajo

- Comunicación en formato Póster: “*Asociación entre Diabetes y Fracaso en el Tratamiento Endodóncico. Revisión sistemática y meta-análisis*” en XXI Congreso Nacional y VIII Internacional de la Sociedad Española de Odontología Conservadora (SEOC)
- Artículo “*Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis*”, en *Clinical Oral Investigations*. DOI: 10.1007/s00784-016-1805-4

ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES Y FRACASO EN EL TRATAMIENTO ENDODÓNCICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS.

Saúco Márquez JJ, Cabanillas-Balsera D, Martín-González J, Jiménez Sánchez MC, Segura-Egea JJ.

Master en Endodoncia. Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla.

OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión sistemática y meta-análisis es analizar las pruebas científicas disponibles sobre la asociación entre la diabetes y el fracaso del tratamiento endodóncico, evaluando la presencia de lesiones radiolúcidas periapicales en dientes endodonciados.

MATERIAL Y MÉTODOS

La pregunta PICO es: ¿la presencia o ausencia de diabetes mellitus en los pacientes adultos con tratamiento endodóncico, puede resultar en un incremento de la prevalencia de lesiones radiolúcidas periapicales asociadas a dientes endodonciados? Se realiza una búsqueda sistemática en MEDLINE/PUBMED, Wiley Online Database, Web of Science y Scopus usando los siguientes términos MeSH y palabras claves: Diabetes Mellitus OR Diabetes OR Diabetic OR Hyperglycemia, AND Endodontics, Periapical Periodontitis, Periapical Diseases, Apical Periodontitis, Periradicular Lesion, Periapical Radiolucency, Radiolucent Periapical Lesion, Root Canal Treatment, Root Canal Preparation, Root Canal Therapy, Root Filled Teeth, Endodontically Treated Teeth. Siete estudios que aportan datos sobre la prevalencia de lesiones radiolúcidas periapicales asociadas a dientes endodonciados tanto en el paciente diabético como control fueron incluidos.

RESULTADOS

Después de la selección de estudios, siete estudios epidemiológicos cumplen los criterios de inclusión, representando datos de 1593 tratamientos endodóncicos, 1011 en sujetos control no diabéticos, y 582 en pacientes diabéticos. El estimador odds ratio calculado (OR = 1,42; IC 95 % = 1,11 – 1,80; $p=0,0058$) indica que los pacientes diabéticos tienen una significativa mayor prevalencia de dientes endodonciados con lesiones radiolúcidas periapicales que el grupo control.

CONCLUSIONES

La evidencia científica disponible indica que la diabetes se asocia significativamente a una mayor prevalencia de lesiones radiolúcidas periapicales en dientes endodonciados, siendo un supuesto factor pronóstico preoperatorio importante en el tratamiento endodóncico. Teniendo en cuenta que la diabetes es la tercera condición crónica médica más frecuente entre los pacientes dentales, los endodoncistas deberían ser conscientes de la relación entre el resultado del tratamiento endodóncico y diabetes.



XXI Congreso Nacional y VIII Internacional de la
Sociedad Española de Odontología Conservadora

Otorga el presente diploma a D/Dña.:

Saúco Márquez JJ, Cabanillas-Balsera D, Martín-González J,
Jiménez Sánchez MC, Segura-Egea JJ

por su **PÓSTER**

ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES Y FRACASO EN EL TRATAMIENTO
ENDODÓNCICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS


presentado en el

XXI Congreso Nacional y VIII Internacional de la Sociedad Española de Odontología Conservadora
celebrado en Granada los días 19, 20 y 21 de mayo 2016.

Y para que así conste se expide el presente certificado en Granada, a 21 de mayo de 2016.

Santiago González López
Presidente de SEOC 2016

Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis

Juan J. Segura-Egea^{1,2}  · Jenifer Martín-González¹ · Daniel Cabanillas-Balsera¹ · Ashraf F. Fouad³ · Eugenio Velasco-Ortega⁴ · José López-López⁵

Received: 7 December 2015 / Accepted: 16 March 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Abstract

Introduction The question of whether diabetes mellitus can influence the outcome of root canal treatment (RCT) remains unclear. The aim of this systematic review and meta-analysis was to analyze scientific available evidence on the association between diabetes and the presence of radiolucent periapical lesions (RPLs) in root-filled teeth (RFT).

Methods The review question was as follows: in adult patients who had endodontically treated teeth, does the absence or presence of diabetes result in an increase in the prevalence of RPL associated to RFT? A systematic MEDLINE/PubMed, Wiley Online Database, Web of Science, and Scopus search was conducted using the following MeSH and keywords: Diabetes Mellitus OR Diabetes OR Diabetic OR Hyperglycemia, AND Endodontics, Periapical Periodontitis, Periapical Diseases, Apical Periodontitis, Periradicular Lesion, Periapical Radiolucency, Radiolucent Periapical Lesion, Root Canal Treatment, Root Canal Preparation, Root Canal Therapy, Root Filled Teeth, Endodontically Treated Teeth. Seven studies reporting data

on the prevalence of RPL associated to RFT both in diabetic and control subjects were included.

Results After the study selection, seven epidemiological studies fulfilled the inclusion criteria, representing data from 1593 root canal treatments, 1011 in non-diabetic control subjects, and 582 in diabetic patients. The calculated pooled odds ratio (OR = 1.42; 95 % CL = 1.11–1.80; $p = 0.0058$) indicates that diabetic patients have higher prevalence of RFT with RPLs than controls.

Conclusion Available scientific evidence indicates that diabetes is significantly associated to higher prevalence of periapical radiolucencies in endodontically treated teeth, being an important putative pre-operative prognostic factor in RCT.

Clinical relevance Taking into account that diabetes is the third most prevalent chronic medical condition among dental patients, endodontic providers should be aware of the relationship between the outcome of endodontic treatment and diabetes.

Keywords Diabetes mellitus · Meta-analysis · Periapical inflammation · Persistent apical periodontitis · Root canal treatment outcome · Root-filled teeth

✉ Juan J. Segura-Egea
segurajj@us.es

¹ Endodontic Section, Department of Stomatology, School of Dentistry, University of Sevilla, Seville, Spain

² Facultad de Odontología, Universidad de Sevilla, C/ Avicena s/n, 41009 Seville, Spain

³ Department of Endodontics, University of North Carolina, Chapel Hill, USA

⁴ Comprehensive Dentistry, Department of Stomatology, School of Dentistry, University of Sevilla, Seville, Spain

⁵ Oral Medicine, Department of Odontostomatology, School of Dentistry, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Introduction

Apical periodontitis (AP) is an inflammatory process around the apex of a tooth root, following the bacterial infection of the pulp space of the tooth [1]. The bone lesion associated with apical periodontitis is characterized radiographically by the presence of radiolucent periapical lesion (RPL), i.e., a radiolucent image surrounding the root apex of the affected tooth [2]. AP is an extraordinarily prevalent problem [3]. In the USA, radiographic signs of periapical disease are evident in

4.1–5.1 % of all teeth [4, 5]. The incidence of new cases of apical periodontitis over a 24-year period in the USA ranges from 27 to 41 % depending on age [6]. In Europe, the prevalence of AP is as high as 34–61 % of individuals and 2.8–4.2 % of the teeth [7, 8], increasing with patient's age [9]. The treatment for teeth with AP is root canal treatment (RCT) [10]. In the USA, 4.8–5.5 % of teeth have been endodontically treated [4, 5] and 10 % of young military recruits were shown to have existing RCT [11]. In Europe, the prevalence of endodontic treatment is estimated around 41–59 % of individuals and 2–6.4 % of teeth [7, 8].

When RCT fails, resolution of the periapical lesion and complete healing of periapical tissues do not occur, persisting AP [12, 13]. Persistent apical periodontitis (PAP) is characterized radiographically by a RPL associated with the root-filled tooth (RFT). The prevalence of radiographic evidence of persistent AP is 31–36 % in the USA [4, 5] and 24–65 % in European countries [7, 8, 14]. Periapical granulomas and cysts are the most common periapical lesions of endodontic origin associated with PAP. However, some of the RPL associated with RFT may not represent PAP, but incomplete healed lesions after root canal treatment, periapical connective scars [15], or non-endodontic pathosis [16].

Factors implicated in persistent AP are not only intra-operatives, such as inadequate aseptic control, missed canals, insufficient instrumentation, and leaking temporary or permanent restorations [17], but also systemic factors, such as pro-inflammatory status and impaired immune response associated with systemic diseases [14, 18].

One of the systemic diseases whose possible association with AP has been investigated is diabetes mellitus (DM) [14, 19], a heterogeneous group of metabolic disorders, with hyperglycemia as the main feature [20]. DM is due to pancreatic β -cell dysfunction, with deficiency in insulin secretion and/or insulin resistance in liver and muscle [21]. Diabetic patients have impaired immune cell function. Pro-inflammatory cytokines from monocytes/polymorphonuclear leukocytes are up-regulated, and growth factors from macrophages are down-regulated, predisposing to chronic inflammation, progressive tissue breakdown, and diminished tissue repair capacity [22]. In addition, diabetic patients have increased levels of advanced glycation end-products (AGEs), which interact with cell surface receptors for them to increase oxidative stress in tissues and upregulate the inflammatory response [23]. In poor controlled diabetics, the immune response is further diminished, with decreased leukocyte function and delay of wound healing [22–25]. Consequently, an increased number and/or size of periapical lesions would be expected in root-filled teeth of diabetic patients.

Since the pioneer study of Bender et al. [26] in 1963, several epidemiological studies have investigated the impact of diabetes on periapical health and RCT outcome. Mostly, these studies were cross-sectional and employed only radiographic

examination [14, 19, 27]. However, the question of whether diabetes mellitus can influence the outcome of RCT remains unclear [14].

Aim of the study

The purpose of this study was to conduct a systematic review and meta-analysis of the possible association between diabetes and RCT failure, assessed as the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth. The clinical PICO question to be answered was as follows: in adult patients who had endodontically treated teeth (problem and intervention), does the absence or presence of diabetes mellitus (comparison) result in an increase in the prevalence of RPL associated to RFT (outcome)?

Materials and methods

Literature search strategy

According to the conventional procedures to develop systematic review and meta-analysis [28, 29], firstly the PICO question was formulated, for which the search strategy was constructed. Inclusion and exclusion criteria were defined, the studies located and selected, their quality assessed, and the data extracted and interpreted [30].

The literature search strategy was as follows. A MEDLINE/PubMed, Wiley Online Database, Web of Science, and Scopus search was performed using the following combination of Mesh terms and keywords: (Diabetes Mellitus OR Diabetes OR Diabetic OR Hyperglycemia) AND (Endodontics OR Periapical Periodontitis OR Periapical Diseases OR Apical Periodontitis OR Periradicular Lesion OR Periapical Radiolucency OR Radiolucent Periapical Lesion OR Root Canal Treatment OR Root Canal Preparation OR Root Canal Therapy OR Root Filled Teeth OR Endodontically Treated Teeth) (Table 1).

Several journals (*Journal of Endodontics; International Endodontic Journal; Clinical Oral Investigations; Oral Diseases; Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology; Endodontics and Dental Traumatology; and Australian Endodontic Journal*) and the bibliography of all relevant papers and review papers were hand-searched.

Study selection and inclusion and exclusion criteria

Three investigators (J.M-G., D.C-B., and J.J.S-E.) screened the titles and abstracts of all articles identified in the electronic and manual searches. Articles that did not meet the inclusion

Table 1 Lists MeSH and key words combinations used for the search strategy

(("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 ("endodontics"[MeSH Terms] OR "endodontics"[All Fields]) OR ("periapical periodontitis"[MeSH Terms] OR ("periapical"[All Fields] AND "periodontitis"[All Fields]) OR "periapical periodontitis"[All Fields]) OR ("periapical diseases"[MeSH Terms] OR ("periapical"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "periapical diseases"[All Fields]) OR ("periapical periodontitis"[MeSH Terms] OR ("periapical"[All Fields] AND "periodontitis"[All Fields]) OR "periapical periodontitis"[All Fields]) OR ("apical"[All Fields] AND "periodontitis"[All Fields]) OR "apical periodontitis"[All Fields]) OR (Periradicular[All Fields] AND Lesion[All Fields]) OR (Periapical[All Fields] AND Radiolucency[All Fields]) OR (Radiolucent[All Fields] AND Periapical[All Fields] AND Lesion[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]))

criteria were excluded. All remaining articles were obtained and full-text reviewed independently by four reviewers (J.M-G., D.C-B., E.V-O., and J.J.S-E) based on the following inclusion criteria: (1) the type of study: epidemiological studies published from January 1980 to March 2016, (2) studies comparing adult diabetic patients and non-diabetic controls, (3) studies involving RFT, and (4) studies establishing the periapical condition of RFT and reporting data on the prevalence of RPL associated with RFT both in diabetic and control subjects.

Exclusion criteria included the following: (1) the type of study: cell culture laboratory studies or animal studies, (2) studies that only examined diabetic patients, and (3) studies without radiographic assessment of periapical radiolucency.

Cases of disagreement between reviewers were discussed until a consensus was reached.

Quality assessment and data extraction

The texts of the potentially relevant studies were systematically evaluated. Data were extracted, synthesized, and analyzed, and the quality of the methodology was assessed. For each study, the following parameters recorded: authors' names, date of publication, study design, sample size and included subjects and RCTs, diagnosis of RPLs, main results on association between diabetes and RFT with RPLs, and evidence level, determined according to guidelines provided by The Centre for Evidence-Based Medicine at Oxford [31].

Outcome variables and statistical analysis

The odds ratio (OR) for the prevalence of RPL in RFT of control and diabetic subjects was established as primary outcome variable and measure of the effect. The pooled OR was calculated using the method of Mantel-Haenszel with fixed effects, and 95 % confidence intervals for the OR were calculated using the Robins, Breslow, and Greenland variance formula. To test for heterogeneity among the ORs calculated, the Breslow-Day test (BDT) and the I^2 test [32] were used. L'Abbé plots [33] were used to illustrate the homogeneity. A forest plot [34] was used to display the OR results, along with the Mantel-Haenszel (MH) pooled estimate. Significance level of $p < 0.05$ was considered, and the meta-analysis was carried out with the StatsDirect software [35].

Results

The search strategy is presented in Fig. 1. The combinations of the initial electronic search terms and manual searches identified 545 titles. Duplicated references (349 items) and articles published before 1980 (16 items) were discarded. A subsequent search at the title and abstract level among the 180 remaining titles, taking into account the inclusion and exclusion criteria, revealed 16 articles for full-text reading. At this level, nine studies were excluded for the following reasons: one of them was referred to periodontal disease [36], six did not provide data about the prevalence of RFT with RPLs in diabetics and controls [37–41], and two others only provide data regarding retention of RFT in diabetic and controls [42, 43].

Study characteristics

In the final analysis, the following seven studies were included: (1) Falk et al. [44] [44]; (2) Fouad and Burleson [45] [45]; (3) Britto et al. [46] [46]; (4) Segura-Egea et al. [47] [47]; (5) López-López et al. [48] [48]; (6) Marotta et al. [49] [49]; and (7) Marques-Ferreira et al. [50] [50]. Table 2 summarizes the study design, subjects and sample size, diagnosis

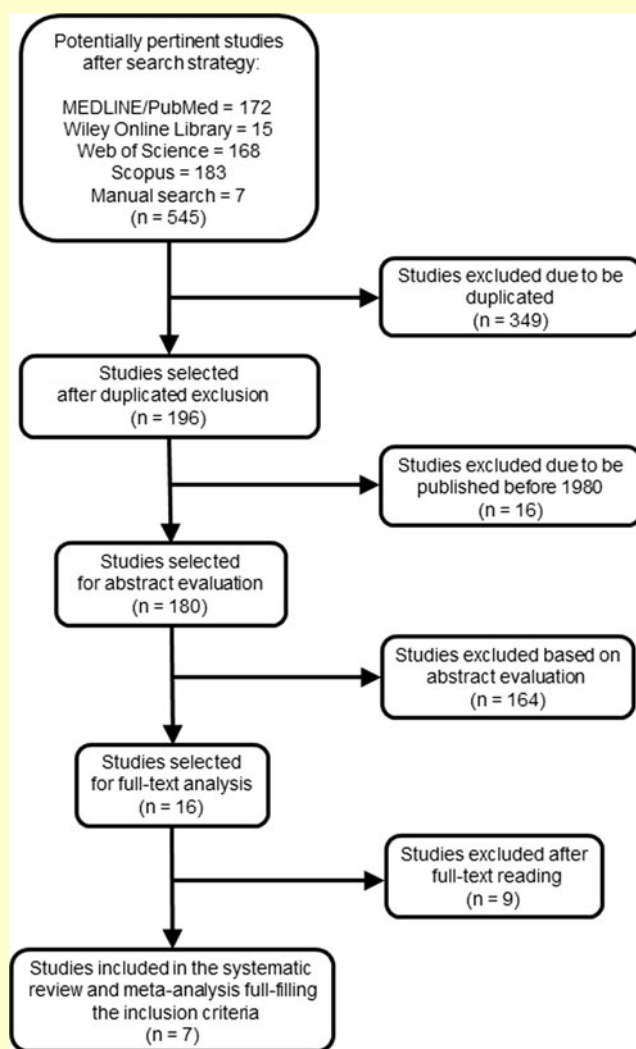


Fig. 1 Selection process of the studies included in the systematic review and meta-analysis

of RPLs, main results, and evidence level [31]. Radiographic criteria for the diagnosis of apical periodontitis, when are provided, are shown; two studies [46, 49] used the Strindberg's criteria [51], one study had longitudinal data and used clinical and radiographic analysis by supervising endodontists [45] and three others [47, 48, 50] the PAI system score [52].

Meta-analysis

For each selected article, the results were extracted and compiled into a table of evidence, and descriptive statistics and odds ratios calculated (Table 3). When the OR is greater than 1, it indicates that diabetic patients show higher prevalence of RFT with RPLs than control subjects. The BDT was non-significant (Breslow-Day = 4.63; $df = 6$; $p = 0.59$), indicating homogeneity among the ORs of the included studies (Fig. 2, L'Abbé plot). Moreover, the proportion of variation through studies due to heterogeneity was very low ($I^2 = 0\%$; 95 %

CI = 0 to 59 %). Mantel-Haenszel method and the Robins, Breslow, and Greenland variance formula, with fixed effects, provide a pooled OR = 1.42 (95 % CI = 1.11–1.80; $\chi^2 = 7.60$; $p = 0.0058$), indicating that the calculated pooled OR differs significantly from 1. Forest plot shows the ORs for each study and the overall OR calculated from the meta-analysis (Fig. 3). These results indicate that diabetic patients have significantly higher prevalence of RFT with RPLs than control subject.

Interpretation and assessment of the included studies

The time frame of publication of the seven studies was 1989 and 2014; however, six of them were published between 2003 and 2014 (Table 2). One was a longitudinal study with two or more years of follow-up, in which successful versus uncertain/failed treatments were compared [45], and the other six were cross-sectional studies [44, 46–50]. The included studies represent data from 1368 subjects, 730 controls, and 319 diabetic patients.

In the study of Falk et al. [44], long-duration diabetics showed higher frequency of RFT with RPLs (26 %) compared to non-diabetic patients (21 %) (OR = 1.31; 95 % CL = 0.85–2.01; $p = 0.20$). However, diabetic women had significantly more RFT with RPLs than control women ($p < 0.01$). Fouad and Burleson [45] investigated 531 RCT, 72 in diabetic patients, finding increased likelihood of RPLs diabetics, but without statistical significance (OR = 1.24; 95 % CL = 0.70–2.13; $p = 0.20$). Nevertheless, the frequency of RPLs in RFT of diabetic patients with preoperative periradicular lesions was significant compared to controls ($p = 0.007$) and when controlling for a number of confounding variables [45]. The study of Britto et al. [46] assessed the periapical status of 99 subjects (56 diabetics) using periapical and panoramic radiographs. Strindberg's criteria [51] were used to diagnose RPLs. The results did not find significant difference in the percentage of RFT with RPLs between controls [44 %] and diabetics [46] (OR = 1.09; 95 % CL = 0.46–2.63; $p = 0.82$). However, type 2 diabetic men were more likely to have residual RPLs in their RFT ($p < 0.05$). The study sample in this investigation showed a striking prevalence of RPLs, finding one or more teeth with RPLs in 97 and 87 % of diabetic patients and control subjects, respectively. Segura-Egea et al. [47] included in their study 38 control subjects and 32 diabetic patients, using periapical radiographs and PAI score system [52] to assess the periapical status. RPLs were found in 83 % of RFT in the diabetic group, whereas only 60 % of RFT in the control group had periapical lesions (OR = 3.33; 95 % CL = 0.48–37.93; $p = 0.17$). The study of López-López et al. [48] compared the prevalence of RFT with RPLs in well-controlled diabetic patients and control subjects. In this study, patients and controls were age- and sex-matched, and diabetic patients had glycated hemoglobin levels (HbA1c

Table 2 Studies included in the systematic review. Study design, subjects and sample size, diagnosis of radiolucent periapical lesions, and main results on association between diabetes and RFT with RPL and evidence level

Authors	Year	Study design	Subjects	Diagnosis of radiolucent periapical lesions	Association diabetes—RFT*RPL	Evidence level (31)
1. Falk et al.	[44]	Cross-sectional	Controls: 77 Diabetics: 82	Periapical radiographs	No; $p = 0.20$ Diabetic women Yes; $p < 0.01$	C
2. Fouad and Burleson	[45]	Longitudinal (≥ 2 years)	Controls: 459 Diabetics: 72	Periapical radiographs	No; $p = 0.42$ Preoperative RPL Yes; $p = 0.0073$	C
3. Britto et al.	[46]	Cross-sectional	Controls: 23 Diabetics: 30 Type 1: 11 Type 2: 19	Periapical radiographs Strindberg criteria (52)	No; $p = 0.82$ Men with type 2 Yes; $p < 0.05$	D
4. Segura-Egea et al.	[47]	Cross-sectional	Controls: 38 Type 2 diabetics: 32	Periapical radiographs PAI index (53)	No; $p = 0.17$	D
5. López-López et al.	[48]	Cross-sectional	Controls: 50 Type 2 diabetics: 50 Well controlled Age/sex-matched	Digital panoramic radiographs PAI index (53)	No; $p = 0.09$	D
6. Marotta et al.	[49]	Cross-sectional	Controls: 60 Type 2 diabetics: 30 Age/sex-matched	Full-mouth periapical and panoramic radiographs Strindberg criteria (52)	No; $p = 0.21$	D
7. Marques-Ferreira et al.	[50]	Cross-sectional	Controls: 23 Diabetics: 23 Type 1: 4 Type 2: 17	Periapical and panoramic radiographs PAI index (53)	No; $p = 0.06$	D

RCT: root canal treatment, RFT root-filled teeth, RFT*RPL root-filled teeth with radiolucent periapical lesion, RPL radiolucent periapical lesion

≤ 6.5 %. Periapical status of RFT was assessed using panoramic digital radiographs and the PAI index [52]. The results showed that the percentage of RFT with RPLs was almost twice higher in diabetic patients (46 %) than in control subjects (24 %), but the difference was not statically significant (OR = 2.67; 95 % CL = 0.76–10.06; $p = 0.09$).

Marotta et al. [49], in another cross-sectional study, used periapical and panoramic radiographs and Strindberg’s criteria [51] for the diagnostic of RPLs in RFT of diabetic and control subjects. They found that RPLs were significantly more

common in untreated teeth from diabetics (10 %) than in non-diabetic controls (7 %) ($p = 0.03$). However, there was not significant difference in the prevalence of RPLs associated with RFT in diabetics (46 %) and control subjects (38 %) (OR = 1.39; 95 % CL = 0.81–2.39; $p = 0.21$). Finally, the study conducted by Marques-Ferreira et al. [50] compared the success rate of RFT in two groups of 23 patients, healthy control group and diabetic group. Periapical status was assessed radiographically using the PAI score system [52]. The results demonstrated no significant differences between

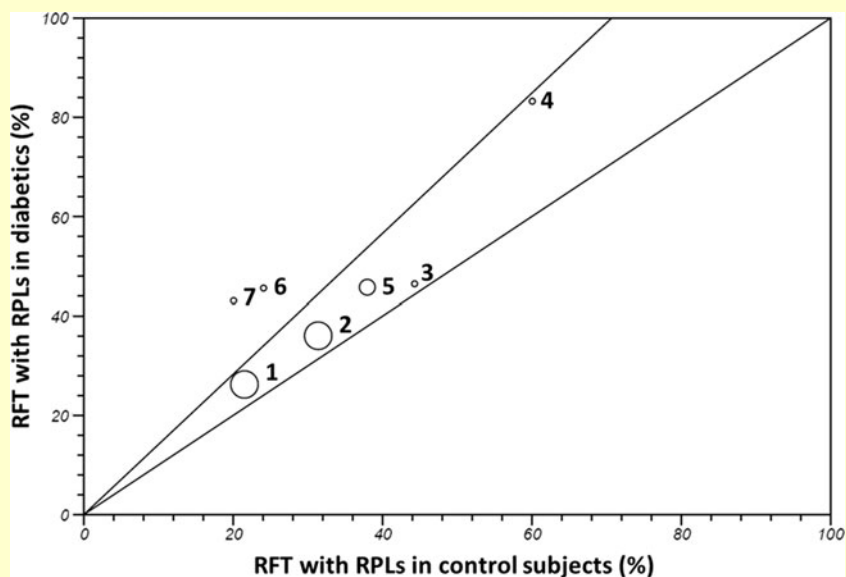
Table 3 Results extracted and compiled, descriptive statistics, and odds ratios calculated

Authors	Year	No. RFT	Non-diabetic controls		Diabetic patients		Odds Ratio (95 % CL)	p value
			RFT*RPL/total RFT	RFT*RPL (%)	RFT*RPL/total RFT	RFT*RPL (%)		
1. Falk et al.	[44]	518	50/233	21	75/285	26	1.31 (0.85–2.01)	0.20
2. Fouad and Burleson	[45]	531	144/459	31	26/72	36	1.24 (0.70–2.13)	0.42
3. Britto et al.	[46]	99	19/43	44	26/56	46	1.09 (0.46–2.63)	0.82
4. Segura-Egea et al.	[47]	32	12/20	60	10/12	83	3.33 (0.48–37.93)	0.17
5. López-López et al.	[48]	60	6/25	24	16/35	46	2.67 (0.76–10.06)	0.09
6. Marotta et al.	[49]	291	78/206	38	39/85	46	1.39 (0.81–2.39)	0.21
7. Marques-Ferreira et al.	[50]	62	5/25	20	16/37	43	3.05 (0.84–12.48)	0.06
Overall		1593	314/1011	31	208/582	36	1.42 (1.11–1.80)*	0.006

RFT root-filled teeth, RFT*RPL root-filled teeth with radiolucent periapical lesions

*Mantel-Haenszel and Robins-Breslow-Greenland variance formula: $\chi^2 = 7.60, p = 0.0058$

Fig. 2 L'Abbé plot showing the percentage of root-filled teeth (RFT) with radiolucent periapical lesions (RPLs) in the seven studies for the comparison of diabetic and controls. Size of circle is proportional to size of study. Study designations: (1) Falk et al. [44]; (2) Fouad and Burleson [45]; (3) Britto et al. [46]; (4) Segura-Egea et al. [47]; (5) López-López et al. [48]; (6) Marotta et al. [49]; and (7) Marques-Ferreira et al. [50])



both groups in the prevalence of RFT with RPLs (OR = 3.05; 95 % CL = 0.84–12.48; $p = 0.06$).

Discussion

Since the mid-twentieth century to today, numerous animal [53–60] and human studies [2, 26, 27, 40, 45–50, 61] have investigated the possible relationship between endodontic infections and DM. The endodontic variables analyzed in human studies have been the prevalence of RPLs, the prevalence of RCT, and the outcome of RCT, assessed as the percentage of RFT with or without RPLs, or as the prevalence of tooth

extraction after nonsurgical RCT (NSRCT) [14]. Even though the results of these studies are not conclusive, available scientific evidence suggest an association between DM and a higher prevalence of RPLs, greater size of RPLs, and frequency of odontogenic infections [14, 19]. On the contrary, the existing data about the association of diabetes with the prevalence of RCT are sparse and inconclusive [14]. Finally, several studies have investigated the potential relationship between diabetes mellitus and the survival of root canal-treated teeth analyzing the prevalence of tooth extraction after NSRCT [41–43]. Three of these studies [17, 42, 43] provide a very significant OR ($p < 0.01$) for the contribution of diabetes to decreased retention of RFT. Four studies have provided

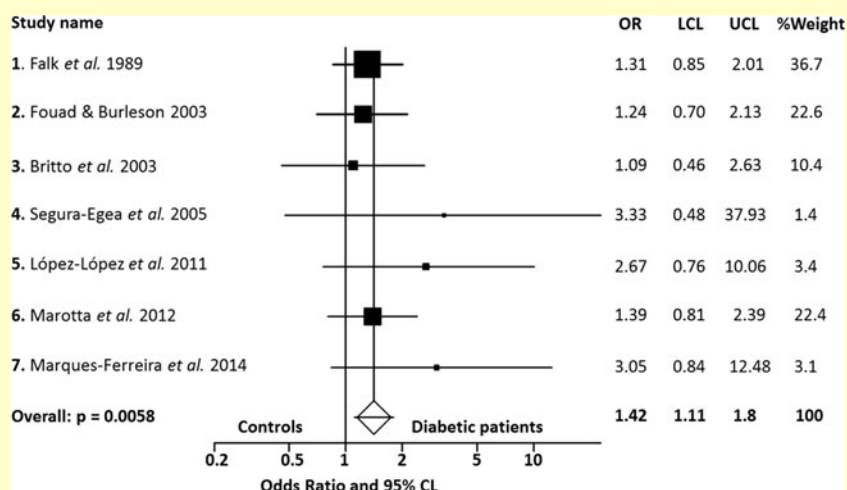


Fig. 3 Forest plot of odds ratios and 95 % confidence limits (CL) based on data from seven studies for the comparison of diabetic patients and control subjects with regard to the prevalence of RFT (root-filled teeth) with RPLs (radiolucent periapical lesions). The size of each rectangle is proportional to the total sample size for the diabetic/control comparison in that study. Overall estimate based on combined data from the seven

studies. The size of the *diamond* is proportional to the percent weight of each study, i.e., the combined sample size for the diabetic/control comparison. The *solid line* indicates an odds ratio of 1.0. The *dashed line* indicates the overall odds ratio. OR odds ratio, LCL lower confidence level, UCL upper confidence level

longitudinal evaluation of the success of root canal treatment longitudinally [17, 18, 41, 45]. The Marending et al. [18] paper showed that diabetes was one of a number of medical problems that significantly influenced the outcomes. The three other studies [17, 41, 45] agreed that when the treatment of all teeth is considered, diabetes did not affect the outcome. The Fouad and Burleson study [45] showed that when only teeth with preoperative lesions are considered, and when controlling for a number of important confounding variables, teeth from diabetics were more significantly classified as uncertain or failing, at two or longer years after treatment.

The objective of this systematic review and meta-analysis has been to analyze the potential association between diabetes mellitus and the percentage of RFT with or without RPLs. The observational epidemiological studies involved were “outcomes” research, including one longitudinal study with two or more years of follow-up [45], level of evidence 2, and six cross-sectional studies [44, 46–50], level of evidence 3 [31]. The homogeneity of the seven studies (Breslow-Day = 4.63; $df = 6$; $p = 0.59$; and $I^2 = 0\%$; 95 % CI = 0 to 59 %) was high. Thus, the variations across studies were casual rather than due to heterogeneity.

The reasonable time frame of publication of the studies included in this review (1989 to 2014) reinforces the possibility of comparison, discarding important changes in dental concepts, materials, and/or treatments over time [62, 63]. The analysis of the study designs is also very important in a systematic review like this. However, in the present review, most of the included studies were cross-sectional studies. Cross-sectional studies demonstrate differences in the prevalence of PAP, but longitudinal studies could show differences between diabetic and control subjects regarding the healing process of the periapical pathosis.

Individually, none of the studies provides significant OR regarding the association of diabetes with the prevalence of RFT with periapical lesions. However, pooled OR provided by MH method, with fixed effects, was significant (OR = 1.42; 95 % CI = 1.11–1.80; $p = 0.006$) indicating that diabetes is associated to the prevalence of RFT with RPLs. It can be concluded that available scientific evidence supports the association between diabetes and persistent apical periodontitis. This result is in agreement with the studies showing that diabetic patients have delayed periapical repair and greater likelihood of RFT loss [17, 42, 43, 45].

The biological mechanisms linking periapical status of RFT and diabetes mellitus could be the following: (1) diabetes predisposes to chronic inflammation, (2) diabetes reduces tissue repair capacity, (3) diabetes impaired the immune response enhancing the susceptibility to infections, and (4) diabetes impaired bone turnover and delayed wound healing [14, 23, 64, 65]. In inflamed periapical tissues of endodontically treated teeth, diabetes could compromise immune response, upregulating periapical inflammation and altering bone

turnover and wound healing, increasing the prevalence of apical periodontitis in RFT [14].

Considering that diabetes is the third most prevalent chronic medical condition among dental patients [66], endodontic providers should be aware of the relationship between the outcome of endodontic treatment and diabetes, should keep current data on the diabetic status of their patients, and should inform diabetic patients of the risks involved in endodontic therapy for them.

Conclusion

Available scientific evidence indicates that diabetes is significantly associated with higher prevalence of periapical radiolucencies in endodontically treated teeth. Well-designed prospective studies are required to further investigate the association between diabetes and RCT outcome and to definitively determine the precise increased risk of treatment failure in diabetic patients. However, at this time, diabetes should be recognized as an important putative pre-operative prognostic factor in endodontic treatment.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding The work was supported by the Department of Stomatology, Endodontics Section, University of Sevilla, Seville, Spain.

Ethical approval This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

Informed consent For this type of study, formal consent is not required.

References

1. Siqueira JRJF, Rôças IN (2014) Present status and future directions in endodontic microbiology. *Endod Topics* 30:3–22
2. Bender IB, Seltzer S (2003) Roentgenographic and direct observation of experimental lesions in bone: I. 1961. *J Endod* 29:702–706
3. Figdor D (2002) Apical periodontitis: a very prevalent problem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 94:651–652
4. Buckley M, Spångberg LS (1995) The prevalence and technical quality of endodontic treatment in an American subpopulation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 79:92–100
5. Chen CY, Hasselgren G, Serman N, Elkind MS, Desvarieux M, Engebretson SP (2007) Prevalence and quality of endodontic treatment in the Northern Manhattan elderly. *J Endod* 33:230–234
6. Caplan DJ, Chasen JB, Krall EA, et al. (2006) Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res* 85:996–1000

7. Jiménez-Pinzón A, Segura-Egea JJ, Poyato M, Velasco E, Ríos JV (2004) Prevalence of apical periodontitis and frequency of root-filled teeth in an adult Spanish population. *Int Endod J* 37:167–173
8. López-López J, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, et al. (2012) Frequency and distribution of root filled teeth and apical periodontitis in an adult population of Barcelona, Spain. *Int Dental J* 62:40–46
9. Eriksen HM (1998) Epidemiology of apical periodontitis. In: Ørstavik D, Pitt Ford TR (eds) *Essential Endodontology. Prevention and treatment of apical periodontitis*. Blackwell Science, London, pp. pp.179–pp.191
10. Ørstavik D, Pitt Ford T (2007) Apical periodontitis: microbial infection and host responses. In: Ørstavik D, Pitt Ford TR (eds) *Essential Endodontology. Prevention and treatment of apical periodontitis*, 2nd edn. Wiley-Blackwell, London, UK, pp. pp:179–pp:191
11. Winward BJ, Yaccino JM, Kirkpatrick TC (2014) A panoramic survey of air force basic trainees: how research translates into clinical practice. *J Endod* 40:1332–1337
12. Sundqvist G, Figdor D (1998) Endodontic treatment of apical periodontitis. In: Ørstavik D, Pitt Ford TR (eds) *Essential Endodontology*. Blackwell, Oxford, pp. pp:242–pp:277
13. Nair PNR (2006) On the causes of persistent apical periodontitis: a review. *Int Endod J* 39:249–281
14. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L (2015) Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J* 48:933–951
15. Love RM, Firth N (2009) Histopathological profile of surgically removed persistent periapical radiolucent lesions of endodontic origin. *Int Endod J* 42:198–202
16. Koivisto T, Bowles WR, Rohrer M (2012) Frequency and distribution of radiolucent jaw lesions: a retrospective analysis of 9723 cases. *J Endod* 38:729–732
17. Ng YL, Mann V, Gulabivala K (2011) A prospective study of the factors affecting outcomes of non-surgical root canal treatment: part 2: tooth survival. *Int Endod J* 44:610–625
18. Marending M, Peters OA, Zehnder M (2005) Factors affecting the outcome of orthograde root canal therapy in a general dentistry hospital practice. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 99:119–124
19. Segura-Egea JJ, Castellanos-Cosano L, Machuca G, et al. (2012) Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 17:e356–e361
20. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (2000) Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 23(Suppl.1):S4–S19
21. Mealey BL, Oates TW (2006) American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol* 77:1289–1303
22. Iacopino AM (2001) Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann Periodontol* 6:125–137
23. Fouad AF, Huang GT-J (2015) Chapter 9: inflammation and Immunological response, in Ingle's *Endodontics* 7th Ed. Rotstein I. Editor (in press)
24. Delamaire M, Maugeudre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genetet B (1997) Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabetes Med* 14:29–34
25. Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP (2008) Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol* 35(8 Suppl):398–409
26. Bender IB, Seltzer S, Freedland J (1963) The relationship of systemic diseases to endodontic failures and treatment procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 16:1102–1115
27. Bender IB, Bender AB (2003) Diabetes mellitus and the dental pulp. *J Endod* 29:383–389
28. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. (2000) Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. *J Am Med Assoc* 283:2008–2012
29. Bader JD (2004) Systematic reviews and their implications for dental practice. *Tex Dent J* 121:380–387
30. Pak JG, Fayazi S, White SN (2012) Prevalence of periapical radiolucency and root canal treatment: a systematic review of cross-sectional studies. *J Endod* 38:1170–1176
31. Centre for Evidence Based Medicine (2005) Critical Appraisal for therapy articles. University of Oxford. Medical Sciences Division. Available at: http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/04/RCT_Appraisal_sheets_2005_English.doc
32. Higgins JPT, Thompson SG (2002) Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 21:1539–1558
33. L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K (1987) Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 107:224–233
34. Lewis S, Clarke M (2001) Forest plots: trying to see the woods and the trees. *BMJ* 322:479–480
35. Freemantle N (2000) CD: StatsDirect—statistical software for medical research in the 21st century. *Bmj* 321(7275):1536. <http://www.statsdirect.com/>
36. Mohamed HG, Idris SB, Ahmed MF, et al. (2013) Association between oral health status and type 2 diabetes mellitus among Sudanese adults: a matched case-control study. *PLoS One* 12:e82158
37. Lin PY, Huang SH, Chang HJ, Chi LY (2014) The effect of rubber dam usage on the survival rate of teeth receiving initial root canal treatment: a nationwide population-based study. *J Endod* 40:1733–1737
38. Iqbal MK, Kim S (2008) A review of factors influencing treatment planning decisions of single-tooth implants versus preserving natural teeth with nonsurgical endodontic therapy. *J Endod* 34:519–529
39. Ilgüy M, Ilgüy D, Bayirli G (2007) Dental lesions in adult diabetic patients. *N Y State Dent J* 73:58–60
40. Ueta E, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T (1993) Prevalence of diabetes mellitus in odontogenic infections and oral candidiasis: an analysis of neutrophil suppression. *J Oral Pathol Med* 22:168–174
41. Doyle SL, Hodges JS, Pesun IJ, Baisden MK, Bowles WR (2007) Factors affecting outcomes for single-tooth implants and endodontic restorations. *J Endod* 33:399–402
42. Wang CH, Chueh LH, Chen SC, Feng YC, Hsiao CK, Chiang CP (2011) Impact of diabetes mellitus, hypertension, and coronary artery disease on tooth extraction after nonsurgical endodontic treatment. *J Endod* 37:1–5
43. Mindiola MJ, Mickel AK, Sami C, Jones JJ, Lalumandier JA, Nelson SS (2006) Endodontic treatment in an American Indian population: a 10-year retrospective study. *J Endod* 32:828–832
44. Falk H, Hugoson A, Thorstenson H (1989) Number of teeth, prevalence of caries and periapical lesions in insulin-dependent diabetics. *Scand J Dental Res* 97:198–206
45. Fouad AF, Burleson J (2003) The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome: data from an electronic patient record. *JADA* 134:43–51
46. Britto LR, Katz J, Guelmann M, Heft M (2003) Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 96:449–452
47. Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos JV, Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera M (2005) High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J* 38:564–569
48. López-López J, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, et al. (2011) Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: a cross-sectional study. *J Endod* 37:598–601

49. Marotta PS, Fontes TV, Armada L, Lima KC, Rôças IN, Siqueira JF Jr (2012) Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult Brazilian population. *J Endod* 38:297–300
50. Marques-Ferreira M, Carrilho E, Carrilho F (2014) Diabetes mellitus and its influence on the success of endodontic treatment: a retrospective clinical study. *Act Med Portuguesa* 27:15–22
51. Strindberg LZ (1956) The dependence of the results of pulp therapy on certain factors. *Acta Odontol Scand* 14(suppl 21):1–75
52. Ørstavik D, Kerekes K, Eriksen HM (1986) The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. *Endod Dent Traumatol* 2:20–34
53. Kohsaka T, Kumazawa M, Yamasaki M, Nakamura H (1996) Periapical lesions in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Endod* 22:418–421
54. Fouad A, Barry J, Russo J, Radolf J, Zhu Q (2002) Periapical lesion progression with controlled microbial inoculation in a type I diabetic mouse model. *J Endod* 28:8–16
55. Bain JL, Lester SR, Henry WD, Naftel JP, Johnson RB (2009) Effects of induced periapical abscesses on rat pregnancy outcomes. *Arch Oral Biol* 54:162–171
56. Kodama Y, Matsuura M, Sano T, et al. (2011) Diabetes enhances dental caries and apical periodontitis in caries-susceptible WBN/KobSlc rats. *Comp Med* 61:53–59
57. Astolphi RD, Curbete MM, Colombo NH, et al. (2013) Periapical lesions decrease insulin signal and cause insulin resistance. *J Endod* 39:648–652
58. Cintra LT, da Silva Facundo AC, Azuma MM, et al. (2013) Pulpal and periodontal diseases increase triglyceride levels in diabetic rats. *Clin Oral Invest* 17:1595–1599
59. Cintra LT, da Silva Facundo AC, Prieto AK, et al. (2014) Blood profile and histology in oral infections associated with diabetes. *J Endod* 40:1139–1144
60. Pereira RF, de Oliveira da Mota MS, de Lima Coutinho Mattered MS, et al. (2015) Periapical lesions decrease Akt serine phosphorylation and plasma membrane GLUT4 content in rat skeletal muscle. *Clin Oral Investig* Nov 23. (Epub ahead of print)
61. Sánchez-Domínguez B, López-López J, Jané-Salas E, Castellanos-Cosano L, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ (2015) Glycated haemoglobin levels and prevalence of apical periodontitis in type 2 diabetic patients. *J Endod* 41:601–606
62. Patel S (2009) New dimensions in endodontic imaging: part 2. Cone beam computed tomography. *Int Endod J* 42:463–475
63. Walter C, Rodriguez FR, Taner B, Hecker H, Weiger R (2012) Association of tobacco use and periapical pathosis – a systematic review. *Int Endod J* 45:1065–1073
64. Garber SE, Shabahang S, Escher AP, Torabinejad M (2009) The effect of hyperglycemia on pulpal healing in rats. *J Endod* 35:60–62
65. Gurav AN (2013) Advanced glycation end products: a link between periodontitis and diabetes mellitus? *Curr Diabetes Rev* 9:355–361
66. Dhanuthai K, Sappayatosok K, Bijaphala P, Kulvitit S, Sereerat T (2009) Prevalence of medically compromised conditions in dental patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14:e287–e291