

I Workshop Ibérico sobre la asociación entre diabetes y enfermedades periodontales

Efectos de la diabetes sobre las enfermedades periodontales*

José Luis Herrera Pombo, Albert Goday Arno, David Herrera González

Palabras clave: diabetes mellitus, enfermedades periodontales, epidemiología, factor de riesgo.

Resumen: Diferentes revisiones publicadas en los últimos años han señalado claramente la influencia de la diabetes sobre las enfermedades periodontales, indicando que esta interacción tiene importantes implicaciones para los profesionales de la salud, para los pacientes diabéticos y periodontales y para la población general. Por ello, es oportuno revisar la evidencia científica sobre esta interacción, con el objeto de establecer implicaciones prácticas para todos los estamentos involucrados. La importancia de la diabetes se basa en sus altos niveles de prevalencia, confirmados recientemente en estudios en España y Portugal, incluida la alta presencia de diabetes no diagnosticada. Diferentes factores explican la influencia de la diabetes sobre las enfermedades periodontales, incluyendo los eventos proinflamatorios, los cambios en la microbiota subgingival o la acumulación de productos de glicación avanzados. Estos factores permiten explicar que la diabetes se comporte como un importante factor de riesgo para sufrir periodontitis. Sin embargo, la diabetes parece no interferir con los resultados del tratamiento, excepto en individuos con mal control de la glucemia. Las implicaciones de esta asociación son variadas, desde la posibilidad de realizar *screening* de diabetes en la consulta dental en sujetos con determinadas características periodontales, hasta la necesidad de llevar a cabo protocolos adecuados de atención odontológica y periodontal en pacientes con diabetes.

INTRODUCCIÓN

La influencia de la diabetes sobre la salud bucodental ha sido evidente desde hace décadas, y los profesionales de la odontología han reflejado la presencia de diabetes en la historia médica de sus pacientes destacando su importancia: en las personas con diabetes parecían observar con mayor frecuencia diferentes problemas bucales, como xerostomía, infecciones por *Candida* spp. o periodontitis.

Las investigaciones en el grupo de indios Pima llevaron a pensar que la periodontitis debería ser considerada como la sexta complicación de la diabetes (Loe 1993). La Asociación Americana de Diabetes, en su documento de consenso de diagnóstico y clasificación, indicó incluso que las enfermedades periodontales aparecen con frecuencia en personas con

diabetes (American Diabetes Association 2003).

Diferentes revisiones publicadas en los últimos años han señalado claramente la influencia de la diabetes sobre las enfermedades periodontales (Preshaw y cols. 2012, Albert y cols. 2012, Lalla y Papapanou 2011), y señalan que esta interacción tiene importantes implicaciones para los profesionales de la salud, para los pacientes diabéticos y periodontales, y para la población general.

Por ello, es oportuno revisar la evidencia científica sobre esta interacción, con el objeto de establecer implicaciones prácticas para todos los estamentos involucrados.

¿QUÉ ES LA DIABETES?

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracte-

José Luis Herrera Pombo

Profesor Emérito Departamento de Medicina, Universidad Autónoma Madrid. Consultor Jefe Endocrinología y Nutrición, Fundación Jiménez Díaz. Miembro del Patronato de la Fundación SED (Sociedad Española de Diabetes)

Albert Goday Arno

Profesor Titular de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona. Jefe de Sección de Endocrinología, Hospital del Mar de Barcelona

David Herrera González

Profesor Titular de Periodoncia, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid. Presidente de la Sociedad Española de Periodoncia (SEPA)

* Artículo preparado para el I Workshop Ibérico sobre diabetes y enfermedades periodontales, patrocinado por Colgate España.

rizadas por hiperglucemia causada por defectos de la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas. La hiperglucemia crónica se asocia con deterioro, disfunción y fallo de varios órganos: ojos, riñón, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

Existe un acuerdo unánime entre las diferentes sociedades científicas sobre los criterios diagnósticos para la DM (American Diabetes Association 2003, American Diabetes Association 2013). El diagnóstico de la enfermedad se establece de acuerdo con una de las cuatro siguientes situaciones:

- Glucemia en ayunas mayor de 126 mg/dl (7 mmol/l) en dos ocasiones.
- Glucemia al azar mayor de 200 mg/dl (11,1 mmol/l) en presencia de síntomas de hiperglucemia.
- Hemoglobina glucosilada (HbA1c) mayor de 6,5%.
- Glucemia a las 2 horas de la prueba de sobrecarga oral de glucosa (test de tolerancia oral a la glucosa, 75 gramos de glucosa oral) mayor de 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Cabe puntualizar que los criterios diagnósticos para la DM difieren en dos aspectos de los utilizados previamente. El cambio más reciente ha sido el de incluir la cifra de hemoglobina glucosilada (que previamente se utilizaba solo como parámetro de control metabólico) como instrumento diagnóstico, cuando sobrepasa el valor de 6,5%. Otra diferencia respecto a criterios clásicos, vigente ya desde hace algunos años, fue la de bajar el dintel diagnóstico de la glucemia en ayunas de 140 mg/dl a 126 mg/dl. En la práctica clínica, el diagnóstico de la DM tipo 2 (DM2) se establece en la mayoría de los casos tras la detección de una hiperglucemia en ayunas realizada en una analítica rutinaria, que se confirma en una segunda extracción, en general completada con la determinación de la hemoglobina glucosilada.

La clasificación de DM y categorías de riesgo se detalla en la Tabla 1. La DM tipo 1 (DM1) se presenta en

personas delgadas que sufren de forma aguda síntomas de diabetes y presentan cetosis y pérdida de peso importante. Precisan la administración de insulina para sobrevivir. Suele iniciarse antes de los 30 años, pero puede aparecer a cualquier edad. En el 90% de los casos presenta marcadores autoinmunes organoespecíficos como los anticuerpos frente a la decarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD), anticuerpos frente a los islotes pancreáticos (ICA) u otros. La forma idiopática se concentra en las etnias africanas y asiáticas y no presenta marcadores inmunológicos.

La DM2 se caracteriza por un inicio insidioso o silente, ausencia de cetosis y presencia de antecedentes familiares. Se asocia a obesidad o sobrepeso con aumento del perímetro abdominal. Los pacientes presentan grados variables de déficit de secreción así como de resistencia a la acción de la insulina. Constituyen un grupo heterogéneo sin marcadores genéticos definidos.

En el grupo de otros tipos específicos de diabetes se incluyen los defectos genéticos (ya sean de la función de las células β o de la acción de la insulina), enfermedades del páncreas exocrino, enfermedades endocrinológicas, diabetes inducida por fármacos o infecciones y formas infrecuentes de origen inmunitario o genético (Tabla 1).

Merecen especial atención la diabetes tipo LADA y la de tipo MODY. La diabetes tipo LADA (*latent autoimmune diabetes of adult*) consiste en una destrucción por mecanismos autoinmunes de las células β , pero que a diferencia de la DM1, se produce lentamente y en adultos. Se presenta entre los 35 y los 50 años de edad, sin obesidad, en general sin historia familiar de diabetes y sin cetosis. La respuesta al tratamiento inicial con fármacos orales es buena, pero la diferencia con la DM2 es que los pacientes con LADA precisan insulino terapia más precozmente, dada la insulinopenia que se produce por la destrucción autoinmune de las células β del páncreas. Se caracterizan por la positividad de los anticuerpos anti GAD en sangre, como marcador de autoinmunidad contra las células β del páncreas. La determina-

ción de estos anticuerpos está disponible en la mayoría de laboratorios de análisis clínicos, si bien obviamente se aconseja solicitarlos solo ante sospecha clínica. En la práctica clínica, la identificación de un paciente afecto de LADA se debe plantear ante diabetes que no se acompañan de obesidad, en adultos relativamente jóvenes. La trascendencia clínica radica en detectar precozmente la necesidad de iniciar el tratamiento con insulina.

La diabetes denominada clásicamente como tipo MODY (*maturity onset diabetes of the young*) abarca a un grupo específico de enfermedades producidas por defectos genéticos que alteran la secreción de insulina. Siguen un patrón de herencia autosómica dominante. Recientemente se ha aconsejado cambiar la denominación a la de diabetes monogénicas. Se caracterizan por una diabetes de inicio en la adolescencia o la juventud, con historia familiar de varios miembros diagnosticados de diabetes en edades tempranas. Los tipos más frecuentes cursan con hiperglucemia inicialmente.

Tabla 1. Clasificación de la diabetes y trastornos de la regulación de la glucosa.

Diabetes mellitus tipo 1:

Autoinmune
Idiopática

Diabetes mellitus tipo 2

Otros tipos específicos de diabetes:

Defectos genéticos de la función de las células β o de la acción de la insulina
Enfermedades del páncreas exocrino
Enfermedades endocrinológicas
Diabetes inducidas por fármacos o infecciones
Formas infrecuentes de origen inmunitario
Síndromes genéticos

Diabetes Gestacional

Categorías de riesgo para diabetes

Intolerancia a la glucosa (ITG, TOG)
Glucemia basal alterada (GBA)
HbA1c alterada

HbA1c, hemoglobina glucosilada.

te moderada y asintomática. La sospecha diagnóstica se debe establecer cuando se recogen numerosos antecedentes familiares de diabetes, especialmente si son de inicio en edades relativamente tempranas. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético específico del gen candidato que se sospecha alterado, tras la caracterización clínica.

Por último, la diabetes gestacional se define como una alteración del metabolismo de la glucosa detectado durante el embarazo en mujeres previamente no diabéticas. Por tanto, esta categoría no incluye mujeres con diabetes previa a la gestación.

PREVALENCIA EN ESPAÑA Y PORTUGAL

Los distintos estudios realizados durante las últimas dos décadas indican un importante incremento en la prevalencia de DM2 en España y Portugal, pero debe tenerse en cuenta que el ámbito de todos estos estudios ha sido locorreccional o basados en encuestas de salud, y la metodología ha sido heterogénea. Recientemente se han realizado dos grandes estudios poblacionales en Portugal y España que nos permiten disponer de información actualizada, amplia y exacta sobre la epidemiología de la diabetes en la Península Ibérica.

Las estimaciones previas de la prevalencia de DM en Portugal se basaban en datos de encuestas nacionales de salud, que estimaban una tasa del 6,5% en 2006. En el año 2010 se publicó el primer estudio de prevalencia de diabetes mellitus en Portugal, el estudio PREVADIAB (Gardete-Correia y cols. 2010). Se trata de un amplio estudio de base poblacional en individuos de entre 20 y 79 años, con una muestra de 5.167 personas analizadas mediante la práctica de analítica, incluyendo la prueba de sobrecarga oral de glucosa. La tasa de participación en el estudio fue del 83,8%, considerablemente más alta que muchos otros estudios poblacionales. La prevalencia detectada fue del 11,7% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 10,8-12,6%). La prevalencia fue mayor en varones que en mujeres (14,2% y 9,5%, respectivamente). Las prevalencias de diabetes conocida y

diabetes ignorada fueron del 6,6% y 5,1%, respectivamente. Se observó una clara relación con la edad: la prevalencia en el grupo de edad de 20 a 39 años fue del 2,4%; en el grupo de 40 a 59 años, del 12,6%; y en el de 60 a 79 años, del 26,3%. La tasa observada de prediabetes fue del 23,3%, siendo asimismo mayor en varones que en mujeres (26,8% y 21,3%, respectivamente). La realización de una sobrecarga oral de glucosa permitió establecer el diagnóstico de diabetes en el 31,4% de los casos, mientras que la glucemia basal fue diagnóstica en el 68,6%. En relación con los valores de HbA1c en las personas con diabetes ya conocida, un 34% presentaba una concentración de HbA1c menor del 6,5%, un 69,7%, menor del 7% y un 15,4%, mayor del 8%.

De forma muy similar a la investigación desarrollada en Portugal, en España se puso en marcha un estudio nacional que ha incluido una cohorte representativa de la población general de nuestro país con aplicación de una metodología homogénea: el estudio *di@bet.es* (Soriguer y cols. 2012). El objetivo primario fue determinar la prevalencia global (conocida e ignorada) de DM2 en España, en una muestra representativa de la población de todo el territorio estatal, así como determinar el grado de asociación entre DM y los hábitos nutricionales y de ejercicio físico de los individuos, para poner a disposición de las estrategias de salud institucionales un instrumento científico de evaluación de salud a nivel nacional. Además, el estudio ha permitido determinar la prevalencia de glucemia basal alterada y tolerancia alterada a la glucosa, insulinoresistencia, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad y síndrome metabólico.

En concreto, las cifras que demuestra el estudio, para personas mayores de 18 años, son las siguientes: DM conocida, 7,78% (3.111.641 personas); DM no conocida, 6,01% (1.514.916 personas); DM total, 13,79% (4.626.557 personas); tolerancia anormal de la glucosa, 9,21% (3.028.706 personas); glucemia basal alterada, 3,44% (1.398.183 personas); obesidad, 28,21% (10.863.431 perso-

nas); hipertensión arterial, 41,20% (15.889.058 personas); y tabaquismo, 27,81% (10.724.238 personas). Además, la amplia información recogida está permitiendo determinar la asociación entre estas alteraciones y los hábitos nutricionales y de ejercicio físico de los individuos.

Los resultados del estudio *di@bet.es* (Soriguer y cols. 2012) sitúan la prevalencia total de DM2 en el 13,79%, un porcentaje ligeramente superior al descrito en los estudios realizados anteriormente en España. En todo caso, se confirma la alta prevalencia de DM2 en España, de forma que las tasas de prevalencia superiores al 10% que se habían detectado en estudios locales o autonómicos no estaban en absoluto sobrevaloradas. La prevalencia de DM2 en España es realmente alta. Por otra parte, se confirma el aumento que ha experimentado esta enfermedad en las últimas décadas. Además, la prevalencia de obesidad se sitúa en tres de cada diez españoles y la de hipertensión arterial, en cuatro de cada diez. La distribución de la prevalencia de diabetes por grupos de edad y sexo demuestra que la enfermedad es muy infrecuente por debajo de los 45 años, entre los 45 y los 60 afecta a un 19% de varones y a un 9% de mujeres, y la prevalencia es claramente mayor en edades superiores a los 60 años. En ancianos de más de 75 años es más frecuente en mujeres.

En los estudios de base poblacional sobre prevalencia total de DM2, mediante test de tolerancia oral a la glucosa, se puede detectar la tasa de prevalencia de DM conocida así como la de DM ignorada hasta la realización del estudio. Clásicamente se ha dicho que la proporción de DM conocida frente a ignorada es de 1/1. En los estudios previos de Lejona, León, Cataluña y Asturias, las prevalencias respectivas de DM conocida/ignorada fueron de 2,8/3,6, 3,9/1,7, 6,7/3,6 y 4/5,9. La comparación de los distintos estudios no detecta una esperable disminución de la proporción de diabetes ignorada en los trabajos realizados más recientemente. La mayor proporción de diabetes ignorada se observa en los grupos de edad más jóvenes. En todo

caso, una gran proporción de personas afectas de DM en España actualmente desconocen padecer esta enfermedad, por lo que podría ser útil plantear estrategias de diagnóstico precoz en los grupos de población de alto riesgo. Los datos más recientes del estudio di@bet.es (Soriguer y cols. 2012), analizando la prevalencia de DM conocida frente a ignorada, demuestran una vez más que aún en la actualidad prácticamente la mitad de las personas que sufren diabetes en España lo desconocen.

Así pues, muy recientemente se han realizado y publicado sendos estudios de prevalencia de diabetes de ámbito nacional, incluyendo la práctica de una sobrecarga oral de glucosa, en Portugal y España. Los resultados de los dos estudios, absolutamente independientes entre ellos, han mostrado resultados muy similares, y esto refuerza la solidez de los resultados. Ambos confirman la elevada prevalencia de la enfermedad en la Península Ibérica, del 11,7 al 13,7%, reafirmando las observadas en otros estudios de ámbito regional. Persiste la relación entre diabetes conocida frente a ignorada cercana al 40-50%. También es de señalar el importante aumento de prevalencia a partir de los 60 años, y la preocupante alta tasa de prediabetes. Esta prevalencia actual de prediabetes, junto con la evolución ascendente de la diabetes en los últimos años, obliga a priorizar estrategias de prevención de la enfermedad.

En ese sentido, hay que tener en cuenta que los factores de riesgo para

diabetes son la obesidad, la historia familiar de diabetes en familiares de primer grado, la diabetes gestacional previa y/o macrosomía, el diagnóstico previo de tolerancia alterada a la glucosa o glucemia basal alterada, pertenecer a algunas etnias de alto riesgo, situaciones de resistencia a la insulina, dislipemia e hipertensión arterial.

IMPORTANCIA DE LA DIABETES

Importancia basada en la prevalencia a nivel mundial

La DM constituye un problema muy importante que sigue creciendo y que afecta a todos los países. La DM no es sólo un problema de salud, sino que además puede verse agravado por múltiples causas, y por eso requiere también muy variadas atenciones de diversos sectores.

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) ha publicado las estimaciones de las cifras de prevalencia de DM y de prediabetes entre los años 2011 y 2030 basadas en los estudios en 216 países. En este contexto se hace referencia a la mortalidad relacionada con la DM, que es muy alta, y los costes que supone este proceso también indican una diferencia muy significativa entre los distintos países, teniendo en cuenta las fuentes de recursos de unos y otros. En la Tabla 2 se resumen los importantes datos numéricos publicados por la IDF en 2011 (International Diabetes Federation 2011), que nos muestran las previsiones del aumento considerable de las personas con DM en los próximos 20 años.

La IDF (International Diabetes Federation 2011) recoge también datos referentes a la DM en los niños (0-14 años), cuya cifra se acerca al medio millón, de los cuales un 24% provienen de Europa y un 23%, del Sudeste Asiático. Cada año 78.000 nuevos niños desarrollan DM. Actualmente hay un aumento (3%) de la incidencia de DM1 y la mayoría proviene de los países del Este. Todo parece indicar que distintos factores de actualización están presentes en estos niños, probablemente aspectos nutritivos y un mayor impacto de sobrepeso y obesidad. También conviene señalar que la prevalencia de intolerancia a la glucosa (IG), situación que podríamos calificar de prediabetes, es del 6,4% en el 2011 y que pasaría al 7,1% en el 2030 (existen 280 millones de personas con IG y que llegarán a los 400 millones en los próximos 20 años).

Esto plantea la necesidad de alertar a la población para poner en marcha todos los recursos de prevención y evitar la progresión de la DM2, que está constituyendo ahora un problema significativo, y que va a ser de más relieve en los próximos años. No olvidemos que la DM2 (el tipo presente en el 90% de los diabéticos) resulta de la interacción entre diversos genes no identificados y factores ambientales, y no podemos despreciar la importancia de estos últimos factores. Recordemos, como ejemplo, que los indios Pimas de Méjico tienen una prevalencia de DM del 6,9% y los de Arizona, un 38%; es decir, con la misma base genética, la forma de vida y la alimentación de unos y otros son muy diferentes.

Importancia basada en las complicaciones

Las posibles complicaciones de la diabetes se resumen en la Tabla 3.

Tabla 2. La diabetes en el mundo, según la Federación Internacional de Diabetes (noviembre 2011) (International Diabetes Federation 2011).

366 millones de personas presentaban diabetes en 2011. Se estiman 552 millones en 2030
El número de personas con diabetes tipo 2 está aumentando en todos los países
El 80% de personas con diabetes viven en países con ingresos bajos/medios
La mayoría de los diabéticos tiene entre 40 y 59 años
183 millones de personas con diabetes (50%) están sin diagnosticar
La diabetes produjo 4,6 millones de muertes en 2011
La diabetes costó alrededor de 465.000 millones de dólares en 2011, un 11% del total del gasto sanitario en adultos (20-79 años)
78.000 niños desarrollan diabetes tipo 1 cada año

Tabla 3. Complicaciones de la diabetes.

Retinopatía
Nefropatía
Neuropatía
Enfermedad cardiovascular
Enfermedad cerebrovascular

MICROANGIOPATÍA DIABÉTICA

La DM puede inducir alteración de los pequeños vasos (arteriolas, vénulas y capilares), lo cual constituye la llamada microangiopatía diabética (MAD) (Simó-Canonge 2010). La MAD es responsable de la retinopatía y de la nefropatía diabéticas, aunque también está comprometida en la neuropatía diabética. La hiperglucemia, bien de forma directa o a través de diversas vías metabólicas, es la responsable definitiva de la MAD. Recordemos que los factores de riesgo de desarrollo de la MAD son el tiempo de evolución del trastorno metabólico y la hiperglucemia, que en definitiva representa el grado de control de la DM. Parece evidente que debe existir además un componente genético, teniendo en cuenta la experiencia clínica que demuestra que no todas las personas con DM, aún teniendo el mismo tiempo de evolución y similar control glucémico, desarrollan retinopatía y/o nefropatía diabética.

En los diabéticos conviene chequear con frecuencia el fondo de ojo, que puede mostrar normalidad, retinopatía diabética leve, moderada, grave o proliferativa con lesiones que pueden ser microaneurismas, hemorragias retinianas, exudados, anomalías vasculares y neovascularización, hemorragia vítrea o preretiniana. Se debe recordar el papel importante que juega en la enfermedad ocular la hiperglucemia persistentemente mantenida, sin olvidar otros factores como la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia.

NEFROPATÍA DIABÉTICA

La nefropatía diabética (ND) es la complicación microvascular de la diabetes que tiene una mayor repercusión clínica, y es la primera causa de enfermedad renal crónica. Desde el punto de vista epidemiológico parece haber algunas diferencias entre la ND de la DM1 y la de la DM2.

La ND se caracteriza por varias fases evolutivas que se inician con un aumento del filtrado glomerular y alteración de la permeabilidad glomerular, que favorece el paso de las proteínas al espacio mesangial. Esto condicionaría la proliferación de las células del me-

sangio, la síntesis de matriz mesangial y finalmente la glomerulosclerosis.

En la fase incipiente de la ND existe hiperfiltración glomerular y un aumento del volumen renal, el ejercicio no provoca aumento de la microalbuminuria, y la tensión arterial (TA) es normal; en definitiva, es una fase que puede ser reversible. En un periodo de transición persiste hiperfiltración glomerular y aumento del volumen renal con presencia de microalbuminuria y de la presión arterial. Es dudosa la posibilidad de regresión de esta fase. Por último, en la ND clínica puede persistir la hiperfiltración, disminuye el volumen renal, existe proteinuria franca y aumento progresivo de la presión arterial, y es una fase ya irreversible.

En resumen, en la ND están afectados diversos factores etiopatogénicos, como la hiperfiltración glomerular, las alteraciones en la permeabilidad de la membrana basal glomerular, el acúmulo de sustancias como el sorbitol (que se deriva de la excesiva producción de glucosa), las alteraciones de la coagulación y la activación de factores de crecimiento en respuesta a la hiperglucemia. Conviene señalar que se ha señalado también la posible existencia de una predisposición genética en la aparición y desarrollo de la ND.

Desde el punto de vista terapéutico, debemos insistir en la necesidad de mantener los niveles de glucemia próximos a los normales, controlar la presión arterial y las alteraciones lipídicas que se asocian a la ND y no olvidar la supresión del hábito tabáquico, al que en los últimos años se ha asignado un papel significativo en el desarrollo de la ND.

NEUROPATÍA DIABÉTICA

La DM puede asociarse con alteraciones en el sistema nervioso periférico o autónomo. Algunas alteraciones dependen de la duración de la diabetes y de la longitud del nervio (polineuropatía diabética somática y autónoma). Otras neuropatías no son dependientes de la duración de la diabetes ni de la longitud del nervio (oculomotora, toracolumbar, lumbosacra, por atrapamiento del mediano, cubital o peroneo, isquémica).

Sin embargo, solo la polineuropatía diabética (PND) está en relación directa con la hiperglucemia crónica y puede definirse como una polineuropatía sensitivo-motora y simétrica debida a la DM que afecta predominantemente al segmento distal de los miembros inferiores y a la que caracterizan la presencia de síntomas sensitivos (positivos) y de déficit (negativos), una variable participación autonómica y muscular que es poco importante (Cabezas-Cerrato 2009).

Los síntomas clínicos que acompañan a la PND pueden ser no dolorosos, como sensación de rigidez y de hinchazón en las extremidades inferiores, hormigueos, entumecimiento, sensación de frialdad, o bien dolorosos, en forma de pinchazos, sensación quemante, calambres, hiperalgesia o dolores profundos. Diversos fenómenos metabólicos pueden estar implicados en la neuropatía diabética, la neurotoxicidad de la glucosa que puede actuar a través de diversas vías como la aldosa-reductasa-sorbitol, el llamado estrés oxidativo, glicación, glucooxidación y lipooxidación de las proteínas. Aunque estos mediadores metabólicos son múltiples y al final está presente la isquemia, quizás, como proponen algunos, la PND podría excluirse del grupo de complicaciones microvasculares de la diabetes.

La neuropatía autonómica diabética puede afectar a múltiples órganos y por eso tiene una gran importancia clínica. Puede originar disfunción pupilar, sudoral (anhidrosis distal e hiperhidrosis del tronco, cuello y cara), vesical (vejiga neurógena, incontinencia del esfínter vesical), sexual (disfunción eréctil, eyaculación retrograda, eyaculación precoz), disfunción esofágica y gastrointestinal (atonía esofágica, gastroparesia, colecistopatía hipotónica, estreñimiento, diarrea), fallo autonómico en relación con la hipoglucemia, neuropatía autonómica cardiovascular (hipotensión ortostática), isquemia miocárdica silente e infarto de miocardio indoloro.

Todas estas complicaciones neuropáticas de la DM necesitan un diagnóstico preciso, para lo cual se dispone actualmente de los medios necesarios, y no debemos olvidar la necesidad del control

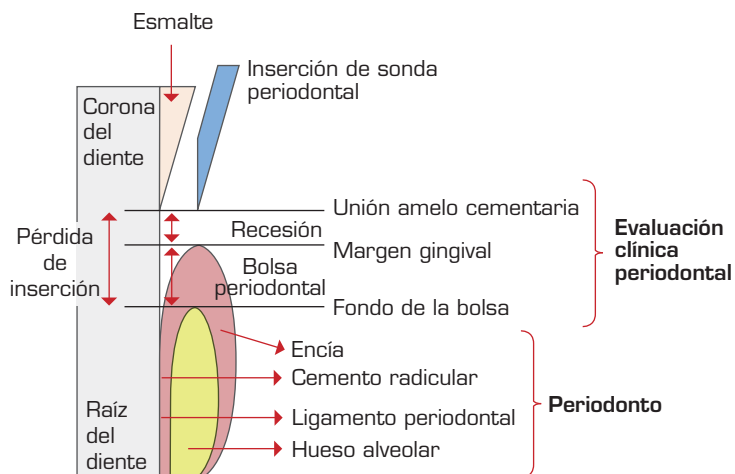


Fig. 1 Tejidos periodontales y mediciones clínicas del periodonto (modificado de Preshaw y cols. 2012).

glucémico; pero además este control se debe extender a la hipertensión arterial, la dislipemia y al tabaquismo.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son muy frecuentes en las personas con DM. Las lesiones de MAD pueden explicar la existencia de miocardiopatía en diabéticos en los que no se aprecia enfermedad arterial coronaria. Sin embargo, lo más frecuente es que la enfermedad cardíaca asociada con DM sea consecuencia de la aterosclerosis coronaria. Las manifestaciones clínicas pueden incluir angina o infarto de miocardio, a veces con menos dolor o indoloros. El infarto de miocardio es de 3 a 5 veces más frecuente en personas con DM que en no diabéticos, y más frecuente en DM2.

La aterosclerosis en los diabéticos puede afectar a diversas áreas vasculares y da lugar a cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares y arteriopatía periférica en extremidades inferiores, en la aorta.

Pero es importante considerar que otros factores de riesgos cardiovascular se asocian a la DM y tienen un claro efecto sobre el aumento de riesgo. Estos factores son la obesidad, dislipemia (aumento de los triglicéridos

y colesterol de baja densidad [LDL] y disminución del colesterol alta densidad [HDL]) e hipertensión arterial, asociaciones que dieron origen al término de síndrome metabólico, que ha promovido tanta discusión en los últimos años. La IDF ha tratado de llegar a un consenso para definir el síndrome metabólico, incluyendo el aumento del perímetro abdominal como elemento fundamental siempre presente (en relación con las distintas variaciones étnicas) y además de dos del resto de los componentes (triglicéridos >150 mg/dl; cHDL hombres <40 mg/dl, mujeres <50 mg/dl, TA sistólica >130 y TA diastólica >85 mmHg y glucemia en ayunas >100 mg/dl).

En la DM también está aumentado el riesgo de desarrollar enfermedad cerebrovascular, muy relacionado con el aumento de la presión arterial sistólica.

La enfermedad vascular periférica puede aparecer incluso muy precozmente en los diabéticos, con más frecuencia en las mujeres, afectando a las grandes arterias de las extremidades y también a zonas donde el flujo sanguíneo es más turbulento, como es la bifurcación de la aorta. La enfermedad vascular periférica con afectación distal es uno de los factores de riesgo para desarrollo del llamado pie diabético.

La neuropatía diabética es un factor importante de las lesiones del pie que conduce a alteraciones microvasculares, que pueden dar lugar a la aparición de úlceras e infecciones, todo ello agravado por las alteraciones biomecánicas previas. La conjunción de todos estos factores conduce en múltiples ocasiones a amputaciones, aunque estas han disminuido de forma considerable en los últimos años, merced a las principales medidas de prevención puestas en marcha.

COMPLICACIONES DÉRMICAS

En la DM también pueden darse complicaciones dérmicas. La dermopatía diabética consiste en lesiones atróficas de la piel formando manchas oscuras, sobre todo en el área pretibial. Se ha relacionado con la glucosilación de las proteínas de los tejidos o con la MAD.

La necrobiosis lipóidica diabeticorum es una complicación rara que consiste en una zona de adelgazamiento de la piel, sobre todo en la región anterior de la pierna, en forma de placas, que permite ver los vasos subcutáneos y que se ha relacionado con obstrucciones vasculares.

Aunque las complicaciones bucodentales no se han considerado "oficialmente" una complicación de la DM, parece evidente que su descontrol metabólico puede aumentar el riesgo de gingivitis y periodontitis, que también se han relacionado con riesgo de ECV.

¿AFECTA LA DIABETES A LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES?

¿POR QUÉ PUEDE AFECTAR LA DIABETES A LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES?

Las enfermedades periodontales, entre ellas la periodontitis, son patologías inflamatorias crónicas de etiología compleja, pero que tienen como rasgo común la presencia de inflamación en los tejidos periodontales, con formación de bolsas periodontales (Fig. 1), asociada a bacterias organizada en biofilms subgingivales (placa dental). La inflamación incluye la producción excesiva de mediadores de la inflamación, lo que acaba produ-

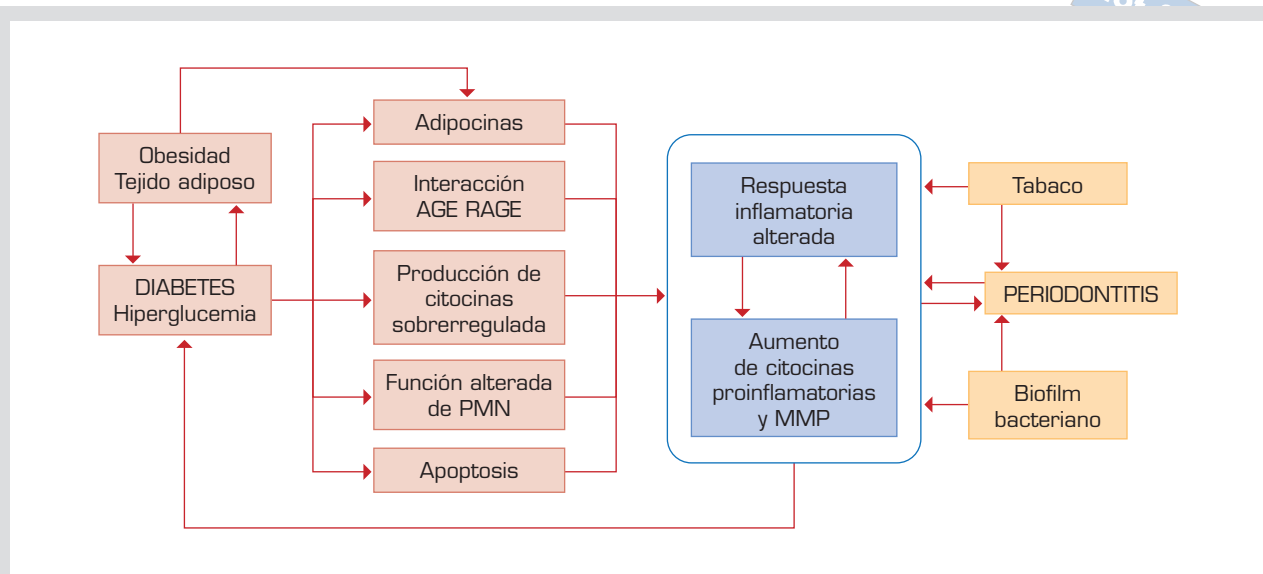


Fig. 2 Esquema de los mecanismos de interacción entre diabetes y periodontitis (modificado de Preshaw y cols. 2012). AGE, productos de glicación avanzados; RAGE, receptor de AGE; MMP, metaloproteinasas de la matriz; PMN, leucocitos polimorfonucleares.

ciendo destrucción tisular. Entre estos mediadores destacan las interleucinas 1 β (IL1 β) y 6 (IL6), la prostaglandina E2 (PGE2), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el receptor activador del ligando del factor κ B nuclear (RANKL), las metaloproteinasas de la matriz (MMP), las citocinas reguladoras de células T (IL12, IL18) y las quemocinas (Preshaw y Taylor 2011).

La inflamación no solo es característica de la periodontitis, sino también de la diabetes. Así, la diabetes está asociada a niveles elevados de marcadores sistémicos de inflamación (Dandona y cols. 2004), lo que contribuye a las complicaciones microvasculares y macrovasculares. Se ha demostrado que la hiperglucemia activa diferentes vías, que dan lugar a un aumento de la inflamación, estrés oxidativo y apoptosis (Brownlee 2005). En estos procesos, los elevados niveles séricos de IL6 y TNF- α parecen ser elementos clave, con el incremento asociado de proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (CRP).

Observada la importancia de la inflamación en ambas patologías, la hipótesis más acertada sería que si la diabetes puede afectar a las enfermedades periodontales, podría hacerlo in-

crementando la respuesta inflamatoria de los tejidos periodontales (Fig. 2).

Diferentes estudios han demostrado que, efectivamente, la diabetes incrementa la inflamación de los tejidos periodontales:

- Los niveles de IL1 β y PGE2 en el fluido crevicular son más altos en pacientes con DM1 que en no-diabéticos con similar salud periodontal (Salvi y cols. 1997).
- Los niveles de IL1 β en el fluido crevicular son más altos en pacientes con DM2 mal controlada frente a pacientes bien controlados (Engelbreton y cols. 2004).
- La actividad de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) en pacientes diabéticos está alterada, viéndose afectada la quimiotaxis, la fagocitosis y las actividad microbicidas (Alba-Loureiro y cols. 2007).

La presencia y acumulación de productos de glicación avanzados (AGE) en los tejidos periodontales favorece también los procesos inflamatorios en los pacientes diabéticos. Cuando los AGE se unen a su receptor (RAGE), numerosos eventos proinflamatorios resultan favorecidos:

- Se incrementa la producción de mediadores, como IL1 β , TNF- α y IL6 (Lalla y cols. 2001).
- Se favorece la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), el estrés oxidativo y los cambios en células endoteliales, responsables del daño vascular típico de la diabetes (Vlassara 2001).
- Se incrementa el “estallido” (*burst*) respiratorio de los PMN, lo que incrementa el daño tisular en el periodonto.
- Se producen efectos negativos en el tejido óseo.
- Se dan efectos deletéreos en la formación de la matriz extracelular, incluida la apoptosis de las células más involucradas en su formación, como los fibroblastos.

Un tercer elemento a tener en cuenta pueden ser los cambios que la diabetes puede producir en la composición de la microbiota subgingival. No hay muchos estudios al respecto, pero los que hay indican, de manera general, que hay más similitudes que diferencias entre personas con diabetes y personas sin diabetes. Sin embargo, se han detectado algunas diferencias significativas: en presencia de

diabetes, hay una prevalencia mayor de *Porphyromonas gingivalis* (Thorstensson y cols. 1995) y de *Prevotella intermedia* (Thorstensson y cols. 1995, Takahashi y cols. 2001). El origen de estas diferencias podría estar en los efectos previamente observados sobre los tejidos periodontales, que podría favorecer el crecimiento de especies más patógenas.

¿ES LA DIABETES UN FACTOR DE RIESGO PARA LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES?

La literatura científica demuestra de manera inequívoca que la diabetes es un factor de riesgo muy relevante para la periodontitis.

Diferentes estudios demuestran que los sujetos con diabetes, tanto de tipo 1 como de tipo 2, tienen un mayor riesgo de sufrir periodontitis, con una mayor prevalencia de bolsas profundas y mayor pérdida ósea (Emrich y cols. 1991, Hugoson y cols. 1989, Shlossman y cols. 1990, Thorstensson y Hugoson 1993, Taylor y cols. 1998b), como se ha estudiado en diferentes revisiones sistemáticas (Salvi y cols. 2008, Chavarry y cols. 2009, Khader y cols. 2006). Algunos autores han encontrado una asociación entre la duración de la diabetes y el riesgo de inicio de la periodontitis, y una relación dosis-respuesta entre un peor control metabólico de la diabetes y la gravedad de la periodontitis (Taylor y cols. 1998a, Tervonen y Karjalainen 1997, Guzman y cols. 2003, Taylor 2001). Así, la diabetes es un factor de riesgo para periodontitis, cuantificado como 2-3 veces superior al de los sujetos sin diabetes (Salvi y cols. 2008).

Aunque la evidencia es cuantitativamente menor para la DM1, los estudios disponibles son concluyentes, desde un estudio pionero, realizado en la década de 1980 (Cianciola y cols. 1982), hasta otro más reciente, realizado con 350 niños de entre 6 y 18 años con DM1 que se compararon con otros 350 niños sin diabetes (Lalla y cols. 2007). En este último, la comparación de localizaciones con signos de periodontitis resultó significativamente diferente: 20% en los diabéticos frente a 8% en los controles.

¿INFLUYE LA DIABETES EN EL TRATAMIENTO DE LAS PERIODONTITIS?

El tratamiento periodontal tiene por principal objetivo reducir la carga bacteriana a nivel subgingival (en la bolsa periodontal, manifestación clínica de la enfermedad, junto con el sangrado) y posibilitar el mantenimiento de los niveles de inserción clínica (asociados a la estabilización de los niveles óseos) a largo plazo. Para ello, el tratamiento principal es el desbridamiento mecánico, por medio del raspado y alisado radicular. En casos de periodontitis avanzada, puede ser necesario realizar ese desbridamiento dentro de una cirugía periodontal. De manera adicional y coadyuvante, puede considerarse el uso de antisépticos (Gunsolley 2006), antimicrobianos locales o sistémicos (Herrera y cols. 2002, 2008, 2012) o antiinflamatorios no esteroideos.

Los resultados de estos tratamientos en pacientes diabéticos, en lo que se refiere a variables clínicas (reducción de la profundidad de bolsa y del sangrado, estabilización de los niveles de inserción), muestran claras mejorías en todas estas variables (para revisar estos resultados, véase Salvi y cols. 2008). Además, los resultados son similares de manera global a los de pacientes no diabéticos.

¿INFLUYE LA DIABETES EN EL MANTENIMIENTO TRAS EL TRATAMIENTO PERIODONTAL?

Está claramente demostrado que el tratamiento periodontal debe ser continuado con una fase de mantenimiento periodontal (que incluye el control de placa por parte del paciente y las revisiones y profilaxis periódicas por parte del profesional), que es fundamental para evitar la recidiva de la enfermedad, mantener estables los niveles de inserción y prevenir la pérdida adicional del tejido óseo de soporte y, en definitiva, de los dientes (Axelsson y cols. 2004). Antes de iniciar esta fase, es muy importante evaluar el riesgo individual de cada paciente al finalizar el tratamiento activo, y se ha sugerido que para ello es muy relevante considerar, en pacientes diabéticos, el control de la glucemia, la duración de la diabetes y la presencia de complicaciones no

orales (Salvi y cols. 2008). También se ha encontrado que los pacientes con diabetes mal controlada y de larga duración tienen mayor tendencia a la recidiva y a la pérdida de dientes durante la fase de mantenimiento periodontal (Ainamo y Ainamo, 1996).

IMPLICACIONES DEL EFECTO DE LA DIABETES SOBRE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES

Como se ha visto, la diabetes es un factor de riesgo para sufrir enfermedades periodontales. Este hecho puede sugerir importantes implicaciones.

IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE DIABETES EN PACIENTES CON PERIODONTITIS: PROTOCOLOS DE DETECCIÓN

Dada la importante proporción de individuos con diabetes no diagnosticada (Gardete-Correia y cols. 2010, Soriguer y cols. 2012), la detección de la periodontitis en un individuo en la consulta dental, con o sin otros factores, puede inducir a sospechar la presencia de diabetes y justificar un proceso de *screening*.

Los modelos predictivos de diversos estudios, incluidos cuestionarios y evaluaciones dentales y periodontales, indican que el profesional odontológico puede tener una importante capacidad para asumir un papel relevante en identificar pacientes con riesgo de diabetes o que ya la sufran, que podrían ser remitidos a los profesionales oportunos (Borrell y cols. 2007, Lalla y cols. 2011). De hecho, el *Workshop Europeo en Periodoncia de 2008*, en su consenso, concluyó que los protocolos de *screening* para DM2 realizados en la consulta dental son efectivos, y, por tanto, los profesionales odontológicos pueden desempeñar un papel clave en la detección de diabetes no diagnosticada (Kinane y Bouchard 2008).

NECESIDAD DE PROMOCIÓN DE LA SALUD BUCODENTAL EN INDIVIDUOS CON DIABETES: INFORMACIÓN, PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO PRECOZ

La evidencia científica pone de manifiesto claramente la necesidad de promover la salud bucodental en in-

individuos con diabetes (Kunzel y cols. 2005, Kunzel y cols. 2007, Kunzel y cols. 2006, Bakhshandeh y cols. 2007).

Los individuos con DM1 y DM2 mal controlada, tanto adultos como niños, deben ser considerados como con riesgo de sufrir periodontitis, y es recomendable que sean referidos a profesionales odontológicos para la valoración de su estado periodontal (Preshaw y cols. 2012). El diagnóstico precoz y la prevención tienen una importancia fundamental para evitar los daños irreversibles que provoca la periodontitis sobre los tejidos de soporte de los dientes, y está indicado referir lo más pronto posible a niños y adultos con mal control de la glucemia a profesionales de la salud bucodental, para

una evaluación periodontal (Preshaw y cols. 2012).

Por tanto, la salud bucodental debe ser promovida en los individuos con diabetes como parte integral del manejo global de su diabetes (Preshaw y cols. 2012).

IMPORTANCIA DEL CONTROL DE LA DIABETES EN EL RIESGO PERIODONTAL: EFECTOS EN RIESGO DE SUFRIR PERIODONTITIS

Los riesgos que supone la diabetes sobre las enfermedades periodontales ocurren principalmente en la diabetes mal controlada. Es fundamental informar a los pacientes con periodontitis y diabetes de la necesidad de mantener controlada la glucemia para poder manejar adecuadamente la periodontitis.

IMPORTANCIA DEL CONTROL DE LA DIABETES EN EL TRATAMIENTO Y MANTENIMIENTO PERIODONTAL

Los resultados de los tratamientos periodontales en pacientes diabéticos muestran claras mejorías en todas las variables clínicas, y sus resultados son similares, de manera global, a los de pacientes no diabéticos.

El tratamiento periodontal debe ser continuado con una fase de mantenimiento periodontal, que se individualiza en función de los riesgos particulares de cada paciente. En pacientes diabéticos, se ha señalado como muy relevante considerar para ello el control de la glucemia, la duración de la diabetes y la presencia de complicaciones no orales (Salvi y cols. 2008).

BIBLIOGRAFÍA

- Ainamo, J. & Ainamo, A. (1996) Risk assessment of recurrence of disease during supportive periodontal care. *Epidemiological considerations. Journal of clinical periodontology* **23**, 232-239.
- Alba-Loureiro, T. C., Munhoz, C. D., Martins, J. O., Cerchiaro, G. A., Scavone, C., Curi, R. & Sannomiya, P. (2007) Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus. *Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas* **40**, 1037-1044.
- Albert, D. A., Ward, A., Allweiss, P., Graves, D. T., Knowler, W. C., Kunzel, C., Leibel, R. L., Novak, K. F., Oates, T. W., Papananou, P. N., Schmidt, A. M., Taylor, G. W., Lamster, I. B. & Lalla, E. (2012) Diabetes and oral disease: implications for health professionals. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1255**, 1-15.
- American Diabetes Association (2003) Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* **26 Suppl 1**, S5-20.
- American Diabetes Association (2013) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* **36 Suppl 1**, S67-74.
- Axelsson, P., Nystrom, B. & Lindhe, J. (2004) The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *Journal of clinical periodontology* **31**, 749-757. doi:10.1111/j.1600-051X.2004.00563.x.
- Bakhshandeh, S., Murtomaa, H., Mofid, R., Vehkalahti, M. M. & Suomalainen, K. (2007) Periodontal treatment needs of diabetic adults. *Journal of clinical periodontology* **34**, 53-57.
- Borrell, L. N., Kunzel, C., Lamster, I. & Lalla, E. (2007) Diabetes in the dental office: using NHANES III to estimate the probability of undiagnosed disease. *Journal of periodontal research* **42**, 559-565.
- Brownlee, M. (2005) The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* **54**, 1615-1625.
- Cabezas-Cerrato, J. C.-A., J.M. (2009) Neuropatía diabética. Clasificación y etiopatogenia. In: *La diabetes en la práctica médica*, (ed.) J. E.-J. Tebar, F., pp. 247-252. Madrid: Panamericana.
- Chavarry, N. G., Vettore, M. V., Sansone, C. & Sheiham, A. (2009) The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral health & preventive dentistry* **7**, 107-127.
- Cianciola, L. J., Park, B. H., Bruck, E., Mosovich, L. & Genco, R. J. (1982) Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). *Journal of the American Dental Association* **104**, 653-660.
- Dandona, P., Aljada, A. & Bandyopadhyay, A. (2004) Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in immunology* **25**, 4-7.
- Emrich, L. J., Shlossman, M. & Genco, R. J. (1991) Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of periodontology* **62**, 123-131.
- Engelbreton, S. P., Hey-Hadavi, J., Ehrhardt, F. J., Hsu, D., Celenti, R. S., Grbic, J. T. & Lamster, I. B. (2004) Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *Journal of periodontology* **75**, 1203-1208.
- Gardete-Correia, L., Boavida, J. M., Raposo, J. F., Mesquita, A. C., Fona, C., Carvalho, R. & Massano-Cardoso, S. (2010) First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabetic medicine* **27**, 879-881.
- Gunsolley, J. C. (2006) A meta-analysis of six-month studies of antiplaque and antigingivitis agents. *Journal of the American Dental Association* **137**, 1649-1657.
- Guzman, S., Karima, M., Wang, H. Y. & Van Dyke, T. E. (2003) Association between interleukin-1 genotype and periodontal disease in a diabetic population. *Journal of periodontology* **74**, 1183-1190.
- Herrera, D., Alonso, B., Leon, R., Roldan, S. & Sanz, M. (2008) Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *Journal of clinical periodontology* **35**, 45-66.
- Herrera, D., Matesanz, P., Bascones-Martinez, A. & Sanz, M. (2012) Local and systemic antimicrobial therapy in periodontics. *The journal of evidence-based dental practice* **12**, 50-60.
- Herrera, D., Sanz, M., Jepsen, S., Needleman, I. & Roldan, S. (2002) A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *Journal of clinical periodontology* **29 Suppl 3**, 136-159; discussion 160-132.
- Hugoson, A., Thorstensson, H., Falk, H. & Kuylenstierna, J. (1989) Periodontal conditions in insulin-dependent diabetics. *Journal of clinical periodontology* **16**, 215-223.
- International Diabetes Federation (2011) A turning point for diabetes. En: *Annual Report*.
- Khader, Y. S., Dauod, A. S., El-Qaderi, S. S., Alkafaji, A. & Batayha, W. Q. (2006) Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *Journal of diabetes and its complications* **20**, 59-68.
- Kinane, D. & Bouchard, P. (2008) Periodontal diseases and health: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of clinical periodontology* **35**, 333-337.
- Kunzel, C., Lalla, E., Albert, D. A., Yin, H. & Lamster, I. B. (2005) On the primary care frontlines: the role of the general practitioner in smoking cessation activities and diabetes management. *Journal of the American Dental Association* **136**, 1144-1153; quiz 1167.
- Kunzel, C., Lalla, E. & Lamster, I. (2007) Dentists' management of the diabetic patient: contrasting generalists and specialists. *American journal of public health* **97**, 725-730.
- Kunzel, C., Lalla, E. & Lamster, I. B. (2006) Management of the patient who smokes and the diabetic patient in the dental office. *Journal of periodontology* **77**, 331-340.
- Lalla, E., Cheng, B., Lal, S., Kaplan, S., Softness, B., Greenberg, E., Golland, R. S. & Lamster, I. B. (2007) Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. *Journal of clinical periodontology* **34**, 294-298.
- Lalla, E., Kunzel, C., Burkett, S., Cheng, B. & Lamster, I. B. (2011) Identification of unrecognized diabetes and pre-diabetes in a dental setting. *Journal of dental research* **90**, 855-860.
- Lalla, E., Lamster, I. B., Stern, D. M. & Schmidt, A. M. (2001) Receptor for advanced glycation end products, inflammation, and accelerated peri-

- odontal disease in diabetes: mechanisms and insights into therapeutic modalities. *Annals of periodontology* **6**, 113-118.
- Lalla, E. & Papapanou, P. N. (2011) Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nature reviews. Endocrinology* **7**, 738-748.
- Loe, H. (1993) Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes care* **16**, 329-334.
- Preshaw, P. M., Alba, A. L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K. & Taylor, R. (2012) Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* **55**, 21-31.
- Preshaw, P. M. & Taylor, J. J. (2011) How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *Journal of clinical periodontology* **38 Suppl 11**, 60-84.
- Salvi, G. E., Carollo-Bittel, B. & Lang, N. P. (2008) Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *Journal of clinical periodontology* **35**, 398-409.
- Salvi, G. E., Yalda, B., Collins, J. G., Jones, B. H., Smith, F. W., Arnold, R. R. & Offenbacher, S. (1997) Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Journal of periodontology* **68**, 127-135.
- Shlossman, M., Knowler, W. C., Pettitt, D. J. & Genco, R. J. (1990) Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *Journal of the American Dental Association* **121**, 532-536.
- Simó-Canonge, R. H.-P., C. (2010) Microangiopatía diabética. Retinopatía diabética. Patogenia, clínica, tratamiento. En: *Endocrinología*, (ed.) A. Jara-Albarrán, pp. 663-671. Madrid: Panamericana.
- Soriguer, F., Goday, A., Bosch-Comas, A., Bordiu, E., Calle-Pascual, A., Carmena, R., Casamitjana, R., Castano, L., Castell, C., Catala, M., Delgado, E., Franch, J., Gaztambide, S., Girbes, J., Gomis, R., Gutierrez, G., Lopez-Alba, A., Martinez-Larrad, M. T., Menendez, E., Mora-Peces, I., Ortega, E., Pascual-Manich, G., Rojo-Martinez, G., Serrano-Rios, M., Valdes, S., Vazquez, J. A. & Vendrell, J. (2012) Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* **55**, 88-93.
- Takahashi, K., Nishimura, F., Kurihara, M., Iwamoto, Y., Takashiba, S., Miyata, T. & Murayama, Y. (2001) Subgingival microflora and antibody responses against periodontal bacteria of young Japanese patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of the International Academy of Periodontology* **3**, 104-111.
- Taylor, G. W. (2001) Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Annals of periodontology* **6**, 99-112.
- Taylor, G. W., Burt, B. A., Becker, M. P., Genco, R. J. & Shlossman, M. (1998a) Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Annals of periodontology* **3**, 30-39.
- Taylor, G. W., Burt, B. A., Becker, M. P., Genco, R. J., Shlossman, M., Knowler, W. C. & Pettitt, D. J. (1998b) Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *Journal of periodontology* **69**, 76-83.
- Tervonen, T. & Karjalainen, K. (1997) Periodontal disease related to diabetic status. A pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes. *Journal of clinical periodontology* **24**, 505-510.
- Thorstensson, H., Dahlen, G. & Hugoson, A. (1995) Some suspected periodontopathogens and serum antibody response in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *Journal of clinical periodontology* **22**, 449-458.
- Thorstensson, H. & Hugoson, A. (1993) Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *Journal of clinical periodontology* **20**, 352-358.
- Vlassara, H. (2001) The AGE-receptor in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes/metabolism research and reviews* **17**, 436-443.

