

- Michie W, Duncan T, Harmer-Hogdges DW et al. 1971. Mechanism of hypocalcaemia after thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Lancet I*; 508
- Michie W, Stowers JM, Frazer SC. 1997. Hypocalcaemia following thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Br. J. Surg.* 84: 95-97.
- Nobori M, Saiki S, Tanaka N et al. 1994. Blood supply of the parathyroid gland from the superior thyroid artery. *Surgery* 115: 417.
- Olson JA, DeBenedetti MK, Baumann DS et al. 1996. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: results of long term follow-up. *Ann Surg.* 223: 472.
- Pattou F, Combemale F, Fabre S et al. 1998. Hypocalcemia following Thyroid Surgery: Incidence and Prediction of outcome. *World J. Surg.* 22: 718-724.
- Pederson WC, Johnson CL, Gaskill HV et al. 1984. Operative management of thyroid disease: technical considerations in a residency training program. *Am. J. Surg* 148: 350,
- Peix JL, Zobot JM. 1988. Complications and consequences of thyroid surgery (in French). *Presse Med.* 17: 1749.
- Percival RC, Hargreaves AW, Kanis JA. 1985. The mechanism of hypocalcemia following thyroidectomy. *Acta Endocrinol.* 109: 220-225.
- Prades JM, Bertholon P, Estour B et al. 1990. Risks of thyroid surgery (in French). *J. Fr. Otol Rhinol. Laryngol. (Paris).* 39: 479,
- Proye C, Carnaille B, Maynou C et al. 1990. Parathyroid risk following thyroid surgery (in French). *Chirurgie* 116:493.
- Proye C, Maes B, Bondil P et al. 1982. Reality and prevention: 502 bilateral thyroidectomy (in French). *Chirurgie* 119: 491.
- Rasmussen H. 1973. Paratiroides. Cap 11. En: Williams RH. *Tratado de Endocrinología Salvat.* Barcelona. España. 866-984.
- Reber PM, Heath H. 1995. Hypocalcemic emergencies. *Med. Clin. North Am.* 79: 93.
- Schwartz AE, Freidman EW. 1987. Preservation of the parathyroid glands in total thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 165: 327
- See ACH, Soo KC. 1997. Hypocalcemia following thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Br J Surg.* 84: 95,
- Tovi F, Noyek AM, Chapnik JS et al. 1989. Safety of total thyroidectomy: review of 100 consecutive cases. *Laryngoscope* 99. 1233: 8-12..
- Wilkin TJ, Paterson CR, Isles TE et al. J. 1977. Post-thyroidectomy hypocalcemia: a feature of the operation or the thyroid disorder. *Lancet I*: 621-625

Recibido: 12 abril 2007. Aceptado: 15 sept 2007.

LA PERIODONTITIS Y SU RELACIÓN CON LA DIABETES MELLITUS. REPORTE DE CASO Y REVISIÓN.

Lorena Dávila Barrios, Susana Arteaga Altuve. Cátedra de Periodoncia. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. rodeo29@cantv.net, susanaarteagaaltuve@yahoo.es

Resumen.

La periodontitis es una de las enfermedades bucales más comunes en los seres humanos; tiene una etiología multifactorial en la cual intervienen elementos genéticos, locales, sistémicos, traumáticos y ambientales. Los *factores sistémicos* pueden modificar las condiciones periodontales. En los últimos años se maneja un nuevo paradigma, en el cual algunas condiciones sistémicas (diabetes, aterosclerosis y osteoporosis) presentan riesgo compartidos con los problemas periodontales, haciendo pensar que las enfermedades periodontales pueden agravar o perpetuar estas condiciones. La periodontitis por ser una infección crónica desencadenada por la placa dental, estimula constantemente la respuesta inmunológica de los tejidos periodontales. La posible relación entre la periodontitis y ciertas condiciones sistémicas como la diabetes, puede estar dada en la respuesta inmunológica. Es necesario incrementar el interés por este tema tanto en odontólogos como en médicos, pensando no sólo en buscar una respuesta en la posible influencia de infecciones crónicas sobre ciertos sistemas del organismo, sino también, en que el paciente es un ser biosicosocial, en el cual se interrelacionan muchos factores. Esta realidad implica que el paciente debe ser tratado de una manera integral, donde la parte odontológica considere el estado sistémico y la parte médica tome en cuenta las condiciones odontológicas.

Palabras claves: Periodontitis, diabetes, infecciones crónicas, respuesta inmune.

Abstract:

Periodontitis in relation to diabetes mellitus. Case report and review.

One of the most common human diseases is periodontitis. It has a multifactorial etiology, different elements participate, such as genetic, local, systemic, traumatic and environmental. Systemic factors are able to modify periodontal conditions. Recently, a new paradigm is being approached, in which some systemic conditions (diabetes, atherosclerosis and osteoporosis) share the same risk with periodontal problems, leading to the conclusion that periodontal disease may aggravate this condition. Being a chronic infection produced by dental plaque, periodontitis constantly stimulate periodontal tissues immuno-response. The relationship between periodontitis and some systemic conditions such as diabetes may be understood by the immunologic response. It has become necessary to increase interest on this topic in dental and medical professionals in order to find an answer to how chronic infections affect some organic systems, as well as the biopsicosocial conditions of the patient. This fact implies that patient must be treated in an integral way in which dental view consider the systemic status and the medical side take into consideration the dental conditions.

Key words: Periodontitis, diabetes, chronic infections, immunology response.

INTRODUCCIÓN.

La periodontitis se desencadena por la presencia de bacterias Gram (-) que se encuentran en el biofilm que se deposita sobre la superficie radicular. Los lipopolisacáridos y otras sustancias liberadas por estos microorganismos tienen acceso a los tejidos gingivales, iniciando y perpetuando una respuesta inflamatoria que resulta en la liberación de altos niveles de citoquinas proinflamatorias, lo cual induce una matriz de metaloproteinasa que destruye el tejido conectivo del tejido gingival y ligamento periodontal; liberan prostaglandinas y otros mediadores que destruyen el tejido óseo alveolar. Mientras más dure la presencia de estos microorganismos en los tejidos periodontales y la respuesta inflamatoria, mayor será la destrucción de los tejidos. Las condiciones sistémicas del individuo pueden influir en el mecanismo de defensa del mismo, haciendo al periodonto más susceptible y vulnerable ante la agresión microbiana. Los lipopolisacáridos y las citoquinas de los tejidos periodontales inflamados pueden entrar a la circulación en cantidades patógenas; si agregamos que las periodontitis y algunas enfermedades como la diabetes mellitus comparten factores de riesgo comunes, estaríamos hablando de una interrelación entre las enfermedades periodontales y las enfermedades sistémicas.

El objetivo de esta revisión es despertar el interés de los médicos y odontólogos, por realizar estudios que permitan establecer la relación entre la periodontitis y algunas condiciones sistémicas como enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y especialmente, la diabetes.

EFFECTO DE LA DIABETES SOBRE EL PERIODONTO.

Cuando se habla de enfermedades periodontales, se refiere al grupo de patologías que afectan tanto al

periodonto de protección (enfermedades gingivales) como al periodonto de inserción (enfermedades periodontales). Las periodontitis forman parte de las enfermedades periodontales, las cuales pueden ser crónicas y agresivas. Una vez que se instalan, ocasionan destrucción y daños irreversibles en las estructuras de soporte (Armitage 1999).

En los seres humanos, es una condición infecciosa que resulta de la destrucción inflamatoria del ligamento periodontal y del hueso alveolar, mientras que la gingivitis es un proceso inflamatorio limitado a la encía (Page 1998). La mayoría de las periodontitis son inflamaciones crónicas destructivas que pueden progresar continuamente desde una gingivitis y se caracteriza por presentar estados de exacerbación y estados de remisión, dependiendo de la agresión microbiana y de la capacidad de respuesta de los tejidos (Flemming 1999). La Organización Mundial de la Salud (OMS), indican que la prevalencia de las enfermedades periodontales es altísima en individuos mayores de 35 años de edad. En el segmento entre esta edad y los 44 años, un porcentaje cercano al 99 % padece algún grado de estas enfermedades. En personas de la tercera y cuarta edad (60 a 80 años y más, respectivamente) la enfermedad periodontal se presenta en un 100%.

La periodontitis tiene una etiología multifactorial en la cual intervienen elementos genéticos, locales, sistémicos, traumáticos y ambientales. Los *factores genéticos* originan deficiencias inmunológicas, las cuales generan en el individuo susceptibilidad a desarrollar patologías periodontales ante la presencia de factores locales tipo placa dental y cálculo dental. Los *factores locales* son determinantes en el inicio de las enfermedades periodontales, los cuales por sí solos son capaces de desencadenar estas patologías (Lang 2005).

Los *factores sistémicos* modifican las condiciones periodontales o agravan las enfermedades periodontales existentes. Estos factores modificadores

son determinantes en las diferentes condiciones del periodonto, debido a que pueden afectar en la edad de inicio de la enfermedad, en los patrones de destrucción de tejidos, en la progresión, en la respuesta al tratamiento, en la severidad y frecuencia de la enfermedad. En los últimos años se maneja un nuevo paradigma, en el cual algunas condiciones sistémicas (diabetes, aterosclerosis, osteoporosis y partos prematuros) presentan riesgos compartidos con los problemas periodontales, por lo que se supone que las enfermedades periodontales agravan o perpetúan estas condiciones (Loss 2005, Williams 2005).

Los *factores traumáticos* como el trauma oclusal son agravantes de los problemas periodontales preexistentes, debido a que modifican la vía de penetración de la inflamación a los tejidos más profundos (Lindhe 2000).

El estrés y el hábito de fumar considerados como factores ambientales en la etiología de la enfermedad periodontal, influyen en la progresión de los problemas periodontales, inducen la liberación de mayores cantidades de prostaglandinas y otros mediadores inflamatorios (Genco 1996). La nicotina estimula la diferenciación de osteoclastos y la reabsorción del mayor componente de hueso como es el fosfato de calcio (Mennemyre 2003).

A principio del siglo XX, la medicina y la odontología buscaban las razones por las cuales las personas padecían una amplia gama de enfermedades sistémicas. Hunter, en 1900, establece el concepto de que las bacterias y las infecciones bucales son la causa probable de la mayor parte de las enfermedades sistémicas (O'Reilly y Claffey 2000). Esta visión dio lugar a la "Era de Infección Focal" que implicaba la existencia de un proceso infeccioso local en algún lugar del cuerpo, como ejemplo la periodontitis, que a través del torrente sanguíneo podía afectar sitios y órganos distantes. Este enfoque permitió, en 1940, establecer una discusión entre médicos y odontólogos que trataban de explicar la influencia de los microorganismos bucales sobre las enfermedades sistémicas, debido a que las extracciones de dientes afectados no mejoraban ni hacían desaparecer la enfermedad, mientras que las personas con salud bucal, seguían presentando la condición sistémica (Williams 2005). Entre 1950 y 1989 se establece una negación sobre la etiología de la infección focal, sin embargo, se continuó pensando en esa posible interrelación. A partir de 1990 se retoma la teoría de Hunter sobre la concepción de la periodontitis como riesgo de enfermedades sistémicas (O'Reilly y Claffey 2000).

A finales del siglo XX se invierte el paradigma. La interrelación entre odontólogos y médicos adquiere

mayor importancia debido a que comienzan a publicarse estudios, tales como los de Lowe (1998), Beck (1998) y Grossi (1998), entre otros, en los que se relacionan el efecto de las enfermedades periodontales con ciertas condiciones sistémicas.

La diabetes mellitus tiene diversos efectos en los tejidos bucales, frecuentemente asociados a control glucémico deficiente y respuesta inmunológica deprimida, que incrementan la susceptibilidad a infecciones bacterianas. Mealy et al. (2000) establecen que la diabetes puede ser un factor de riesgo para la gingivitis y la periodontitis; relación que puede estar determinada por los niveles de glucosa en sangre, lo que puede influir en la prevalencia y severidad de la enfermedad periodontal. Una deficiencia en el control metabólico incrementa la severidad de la inflamación gingival, por lo tanto, al mejorar el control de la glicemia, el sangrado de las encías disminuye (Karjalaine 1996). En un estudio realizado por Papapanou et al. (1996) en 3500 pacientes diabéticos, se evidenció que la periodontitis es más severa en comparación con los pacientes no diabéticos. Cutler et al. (1999) establecen que los niveles de glucosa juegan un papel importante en la respuesta de los tejidos periodontales ante la presencia de placa bacteriana en los pacientes diabéticos.

Existe suficiente conocimiento sobre las complicaciones que pueden sufrir los pacientes diabéticos por su propia condición, en órganos donde la micro circulación está comprometida. Palmer et al. en 1999 y Chacín en 1998, afirman que el control en los niveles de glicemia disminuye las complicaciones propias de la enfermedad. En los pacientes diabéticos no controlados, la hiperglicemia tiene implicaciones sobre la respuesta del huésped modificando la microbiota bucal, lo que puede influir en el desarrollo de la enfermedad periodontal (Negroni 1999). La diferencia entre la flora microbiana de un paciente diabético y uno no diabético es muy poca (Mealey et al. 2000). En la periodontitis crónica de diabéticos, los microorganismos predominantes son *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinomyces actinomycetemcomitans* (Negroni 1999), los cuales tienen una actividad patógena potencial si el control metabólico es deficiente. Lo anterior indica que un mal control metabólico puede influir en la severidad de la enfermedad periodontal (Palmer 2005).

Los pacientes diabéticos tienen un sistema inmunológico disminuido que los hace vulnerables ante la presencia de microorganismos (Osuna 2004), razón por la cual pueden reaccionar agresivamente ante la existencia de placa bacteriana depositada cerca de la encía (Lindhe 2005). La interrelación entre la

periodontitis y la diabetes puede estar dada en la respuesta inmunológica. En el periodonto los procesos inflamatorios e inmunes actúan en los tejidos gingivales para protegerlos ante el ataque microbiano constante al que está expuesto por la presencia de la flora microbiana normal de la cavidad bucal (Lindhe 2005). La función de las células inmunes, incluyendo neutrófilos, monocitos y macrófagos, está alterada en la diabetes (American Academy of Periodontology 1999). En las personas diabéticas a adherencia de los neutrófilos, la quimiotaxis y la fagocitosis se encuentran disminuidas por lo cual las bacterias presentes en los sacos periodontales no son controladas, favoreciendo el incremento de la destrucción periodontal (Mealey 2006). En estos pacientes se encuentra un aumento en la actividad de colagenasas lo cual favorece la destrucción de tejido blando (Palmer 2005). Las citoquinas se encuentran incrementadas en pacientes diabéticos en comparación a pacientes sanos. Citoquinas como las IL-1 β y las PGE2, se encuentran significativamente más elevadas en los pacientes que presentan periodontitis crónica y diabetes en quienes el tejido conectivo se ve alterado, favoreciéndose la destrucción del tejido óseo alveolar.

EFFECTOS DE LA PERIODONTITIS SOBRE LA DIABETES.

La periodontitis puede estar asociada también con el incremento de riesgo en las complicaciones en pacientes diabéticos (Thorstensson et al. 1996). Los eventos cardiovasculares, cerebro vasculares y afecciones vasculares periféricas, se presentan en mayor proporción en pacientes diabéticos con periodontitis severa. Saremi et al. (2006) en estudio realizado sobre 600 pacientes con diabetes tipo 2, reportan que la mortalidad por eventos cardiovasculares fue mayor en pacientes que presentaban periodontitis severa y diabetes, en comparación con los pacientes diabéticos sin periodontitis, o diabéticos con periodontitis leve.

La acumulación de placa dental en la superficie dentaria adyacente a los tejidos gingivales, pone al epitelio del surco y al epitelio de unión en contacto con los productos de desecho, enzimas y componentes superficiales de las bacterias colonizantes. Al aumentar la carga bacteriana, el estímulo sobre los tejidos es mayor, las células epiteliales producen más citoquinas proinflamatorias y otros mediadores químicos de la inflamación (Kinane et al. 2005).

La destrucción periodontal resulta de la acción de varios productos tóxicos relacionados con las especies patógenas presentes en la placa dental subgingival, así como también, por la respuesta del huésped en contra

de estas bacterias y sus productos (American Academy of Periodontology 1999).

La respuesta del huésped ante la etiología multifactorial de los problemas periodontales es particular en cada individuo. Las reacciones inflamatorias representan la respuesta del huésped a la microflora de la placa y sus productos (Kinane et al 2000).

En la periodontitis se liberan altas concentraciones de interleuquinas (IL-1 β), factor de necrosis tumoral (FNT- α) y prostaglandinas (PGE-2), que intervienen en la destrucción de tejido óseo periodontal (Lindhe 2005).

En la diabetes, se producen alteraciones en el mecanismo de defensa que hacen vulnerable al individuo a sufrir infecciones, condición de la cual no escapa el periodonto. El acúmulo de poca placa dental cerca de la encía, hace que la respuesta de los tejidos sea más agresiva, sobre todo si el paciente está en mal control metabólico. Grossi y Genco, en 1998, establecen que la periodontitis puede convertirse en un factor de riesgo en pacientes diabéticos, complicando el control metabólico de la diabetes y aumentando la destrucción de los tejidos periodontales. En la periodontitis, los patógenos periodontales activan la cascada proinflamatoria, con la producción de sus respectivos elementos proinflamatorios responsables de la destrucción de los tejidos periodontales. Las endotoxinas producidas por los periodotopatógenos puede incrementar la resistencia a la insulina, trayendo como consecuencia una hiperglicemia que satura los receptores de los productos derivados de la degradación de la glucosa que se encuentran en la superficie de los macrófagos, esto implica el aumento de la presencia de macrófagos, lo cual incrementa la activación de la cascada proinflamatoria, agravando y perpetuando la destrucción local periodontal y la condición sistémica (Grossi y Genco 1998, Lindhe 2005). La patogenia de la diabetes y el daño irreversible a los órganos se fundamenta en la formación y acumulación de productos finales de glucosilación avanzada (AGEs, advanced glycation end products) (Williams 2005). Estos productos TGA tienen receptores específicos en monocitos, macrófagos y células endoteliales, aumentando la proliferación activación de las mismas, trayendo como consecuencia un incremento en la síntesis de citoquinas pro inflamatorias (IL-1 y IL-6 y FNT- α) que exacerban el daño sobre los tejidos. (Engbretson et al 2004). Los pacientes diabéticos tienen altos niveles de TGA en los tejidos, sobretodo en el periodonto (Williams 2005), como también

presentan altos niveles de citoquinas proinflamatorias en el suero y en fluido crevicular (Nishimura 1998). Por lo antes mencionado, la hiperglicemia crónica, la acumulación de TGA en los tejidos y la respuesta proinflamatoria pueden provocar lesiones vasculares que afectan la respuesta de los mismos ante la agresión microbiana. Los pacientes diabéticos presentan, además, un deterioro del quimiotactismo, la adherencia y la fagocitosis de los neutrófilos, por lo que están más expuestos a padecer infecciones como la periodontitis (Williams 2005). En estos pacientes la presencia de periodontitis se correlaciona con un pobre control de la glicemia (Cutler et. al 1999), nefropatía diabética (Engbretson y Hey 2004) e incremento de la mortalidad.

CASO CLÍNICO.

Paciente femenino de 41 años de edad, acude a consulta manifestando que tiene sangrado gingival, presenta antecedentes personales de diabetes desde los 24 años de edad (17 años de evolución), la controla con insulina y dieta, presenta antecedentes familiares de varios casos de diabetes. Los antecedentes dentales presentan ausencia de 18, 17,25, 27, 28, 38,37, 32,31,41,42,47 y 48, el motivo de la pérdida se debió a movilidad dental, excepto los terceros molares que fueron extraídos por estar incluidos, presencia de amalgamas en posteriores, tartrectomías como control periodontal cada 6 meses. Ante el examen clínico se observó recesiones gingivales entre 2 y 5 mm, generalizadas tipo II de Miller en sector anterosuperior con disminución de la altura de las papilas (Tipo III de Nordland y Tarnow) y tipo II en sectores posteriores, tanto por vestibular como por palatino y lingual; al sondaje periodontal se presentan sacos entre 3 y 5 mm en sector antero superior, y entre 2 y 4 mm en sectores posteriores, ligero sangrado gingival. (Fig. 1). Al sumar las recesiones y el sondaje periodontal, se corrobora pérdida de inserción de moderada a severa. Ausencia de movilidad a pesar de la pérdida de inserción periodontal. Índice de O'Leary de 22%, lo cual indica buen control de placa bacteriana.

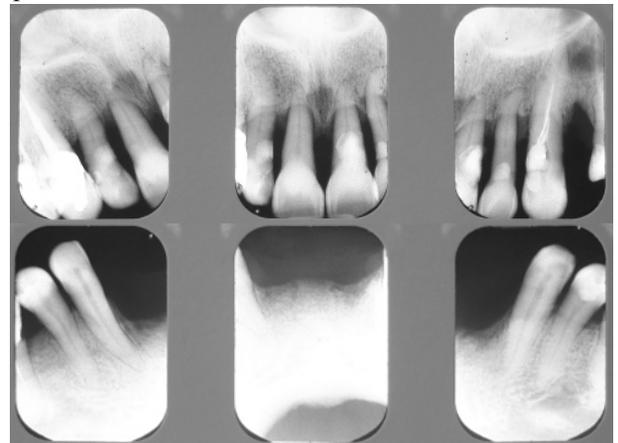
Radiográficamente se observa el nivel óseo en el tercio cervical-medio en sectores posteriores, y en tercio apical en sector anterosuperior, ensanchamiento generalizado del espacio del ligamento periodontal, disminución de la altura de la cresta ósea en sectores posteriores (Fig. 2, 3 y 4).

Con estos hallazgos clínicos y radiográficos se diagnostica la presencia de una periodontitis crónica

inducida por placa bacteriana, modificada por diabetes y agravada por trauma oclusal secundario, de intensidad leve en sectores posteriores y severa en sector anterosuperior.



Fig. 1. Vista vestibular de zona anterosuperior y anteroinferior, se observa la presencia de recesiones tipo II de Miller, disminución en la altura de las



papilas (tipo III), ausencias dentales anteroinferiores.

Fig. 2. Nivel óseo tercio apical, disminución de la altura de la cresta ósea, ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal en superior. En inferior ausencia de incisivo, nivel óseo tercio medio en premolares.



Fig. 3. Nivel óseo tercio cervical-medio, borrosidad de la cortical, ensachamiento del espacio del ligamento periodontal en cuadrantes I y IV.



Fig. 4. Reabsorción de reborde edéntulo severa en postero superior cuadrante II. Nivel óseo tercio cervical en posteroinferior cuadrante III.

DISCUSIÓN.

Sabemos que la placa dental, al acumularse cerca del surco gingival, estimula el mecanismo de defensa del periodonto; si no es eliminada, se produce una colonización microbiana, que incrementa el infiltrado inflamatorio, de continuar, se da lugar una invasión a los tejidos más profundos. Al comienzo, se observan clínicamente los signos característicos de la inflamación gingival (gingivitis), de durar más tiempo la agresión bacteriana, comienza la destrucción de los tejidos más profundos (hueso alveolar, cemento radicular y ligamento periodontal), dando lugar a la periodontitis.

La respuesta del huésped ante la etiología multifactorial de los problemas periodontales es particular en cada individuo. Los microorganismos predominantes tanto en la periodontitis crónica como en los diabéticos, presentan una actividad patógena potencial si el control metabólico es deficiente, esto puede explicar el por qué la paciente perdió sus dientes por periodontitis en los primeros años de padecer la diabetes. En este caso en particular, se puede apreciar el deterioro periodontal que presenta la paciente a pesar de ser un adulto joven. Son muchas las secuelas que ha dejado la periodontitis. El control de placa bacteriana es bueno si se compara con un paciente sistémicamente sano, pero en este caso la paciente está reaccionando de manera más agresiva ante la poca presencia de irritantes locales, debido a que las reacciones inflamatorias representan

la respuesta del huésped a la microflora de la placa y sus productos, los pacientes diabéticos tienen un sistema inmunológico disminuido que los hace vulnerables ante la presencia de microorganismos.

CONCLUSIONES:

La periodontitis y la diabetes mellitus son enfermedades crónicas con muchas similitudes en lo referente a su biopatología. Su posible interrelación está dada en el papel que juega la inflamación. La diabetes incrementa claramente el riesgo de la periodontitis, ésta a su vez tiene impacto en la morbimortalidad de la diabetes. El examen rutinario de la condición del periodonto del paciente diabético, debe realizarse no solo como medida de prevención y manejo de la enfermedad periodontal misma y sus complicaciones, sino además, para descartar otras inconvenientes de la diabetes mellitus. Faltan evidencias que demuestren el mecanismo por el cual la periodontitis afecta el control glucémico en la diabetes.

REFERENCIAS.

- American Academy of Periodontology. 1999a. Diabetes and periodontal diseases (position paper). J Periodontol. 70: 935-949.
- American Academy of Periodontology. 1999b. Periodontal disease as potential risk factor for systemic diseases. J Periodontol. 69: 841-850.

- Armitage G. 1999. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann. Periodontol* 4: 1-6.
- Beck J, Offenbacher R, Williams R et al. R. 1998. Periodontitis: A risk factor for coronary heart disease? *Ann. Periodontol* 3:127-141.
- Chacín L. 1998. Diabetes al Día. En: Chacín LF. Ediciones Unidos contra la Diabetes. Venezuela. Litopar. 13-59.
- Cutler CW, Machen RL, Lacopino AM. 1999. Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia. *J. Periodontol.* 70: 1313- 1321.
- Engebretson SP, Hey J. 2004. Gingival crevicular fluid levels of interleukin- 1b and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J. Periodontol*; 75: 1203-1208.
- Flemming T. 1999. Periodontitis. *Ann. Periodontol.* 4: 32-38.
- Genco R. 1996. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J. Periodontol* 67: 1041-1049.
- Grossi S, Genco R. 1998. Periodontal disease and Diabetes Mellitus. A two way relationship. *Ann. Periodontol* 3: 51-61.
- Hunter W. 1900. Oral sepsis as a cause of disease. *Brit. Med. J.* 1: 215-216.
- Karjalainen K, Knuutila M. 1996. The onset of diabetes and poor metabolic control increases gingival bleeding in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Periodontol.* 23: 1060-1067.
- Kinane D, Lindhe J. 2000. Patogenia de la Periodontitis. Cap. 5. En: Lindhe J. (Ed.). *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica.* 3era ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid. España. pp. 191-228.
- Kinane D, Berglundh T, Lindhe J. 2005. Interacciones entre el huésped y el parásito en la enfermedad periodontal. Cap 5. En: Lindhe J. (Ed.). *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica.* 4a ed. Editorial Médica Panamericana Madrid. España. pp 157-187.
- Lang N, Mombelli A, Attstrom R. 2005. Placa dental y cálculos Cap 3. En: Lindhe J. (Ed.). *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica.* 4ª ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid. España. pp 85-109.
- Lindhe J. 2000. *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica.* 3era ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid. España.
- Lindhe J. 2005. *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica.* 4ta ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid. España.
- Loss BG. 2005. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J. Periodontol.* 76: 2106-2115.
- Lowe G.1998. Etiopathogenesis of cardiovascular disease: Hemostasis, trombosis and vascular medicine. *Ann. Periodontol.* 3: 121-126.
- Mealey BL, Moritz AJ. 2000. Hormonal influences: Effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontol* 2000-2003. 32: 59-81.
- Mealey BL, Oates TW. 2006. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J. Periodontol.* 77: 1289-1303.
- Mennemyre C, Scole D, Hokett S et al. 2003. Nicotine stimulates osteoclast resorption in a porcine marrow cell model. *J. Periodontol.* 74: 1440-1446.
- Negróni, M 1999. *Microbiología Estomatológica. Fundamentos y guía práctica.* 8ª ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. Argentina. pp 249-316.
- Nishimura F; Takahashi K. 1998. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. *Ann Periodont.* 3: 20-29
- O' Reilly P, Claffey W. 2000. A history of oral sepsis as a cause of disease. *Periodontology.* 23: 13-18.
- Osuna J. 2004. Diabetes Mellitus Tipo II. Sobrepeso y obesidad como factor de riesgo. *Rev. Ven. Endocrin. Metab.* 2: 1.
- Page R. 1998. The pathology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm. *Ann. Periodontol.* 3: 108-120.
- Page R, Beck J. 1997. Risk assessment for periodontal diseases. *Int. Dent. J.* 47: 61-87.
- Palmer R, Soory M. 2005. Factores modificadores: diabetes, pubertad, embarazo, menopausia y tabaquismo. Cap 6. En: Lindhe J (Ed.). *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica.* 4ta ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid. España. pp 188-207.
- Papapanou PN. 1996. Periodontal diseases: Epidemiology. *Ann. Periodontol.* 1: 1-36.
- Saremi A, Nelson RG. 2006. Periodontal disease and mortality in type 2 Diabetes Care. 28: 27-32.
- Thorstensson H; Kuylensteirna J. 1996. A medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin dependent diabetics. *J Clin Periodontol.* 23: 194-202.
- Williams R, Paquette D. 2005. Periodontitis como riesgo de enfermedades sistémicas. Cap. 16. En: Lindhe J (Ed.). *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica.* 4ta ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid. España. pp 383-405.

Recibido: 25 sept 2006. Aceptado: 15 mar. 2008.