

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA  
FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA  
TRABALLO FIN DE GRAO DE MEDICINA

**Título do TFG:** Efecto de los signos bucales de inflamación crónica de bajo grado sobre las patologías sistémicas.

**AUTOR: APELIDOS E NOME:** Lucas Diéguez Álvarez

**TITOR/A:** Juan Antonio Suárez Quintanilla, Catedrático de Ciencias Morfológicas

**Departamento:** Ciencias Morfológicas: Anatomía e Embrioloxía Humana

**Curso académico:** 2020-2021

**Convocatoria:** Mayo-Junio

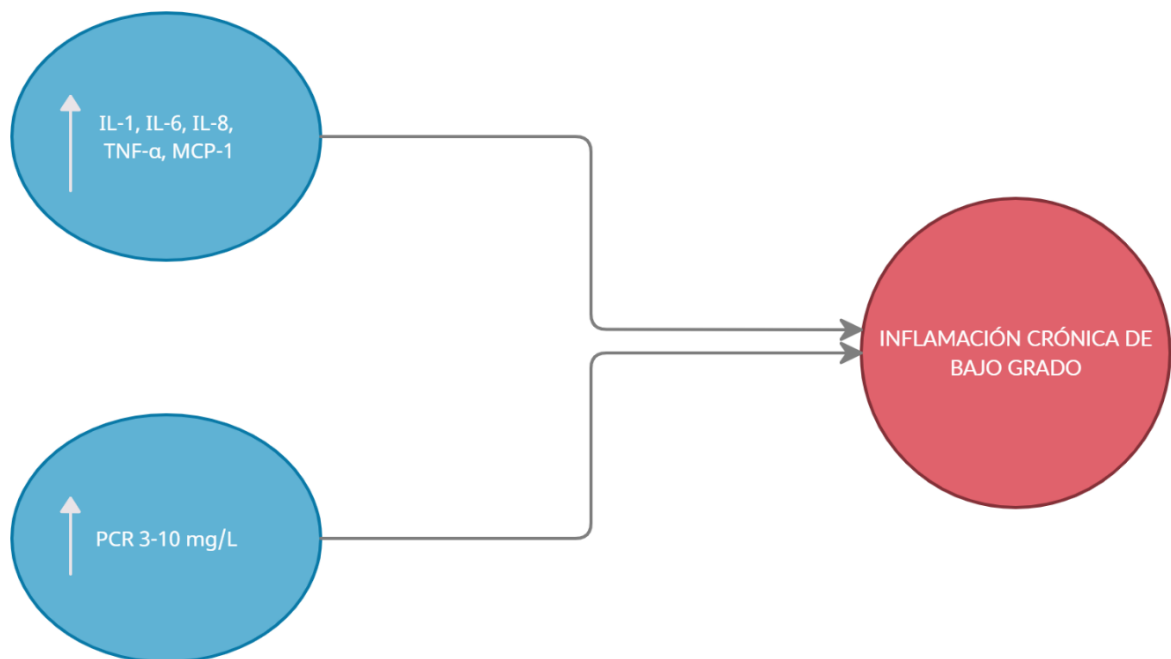


# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>8</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>9</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>11</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>19</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>21</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>22</b>

## INTRODUCCIÓN

La inflamación de bajo grado es una condición crónica consistente en la producción endógena de altas concentraciones de citoquinas pro-inflamatorias (Speer et al., 2018). Concretamente, se puede definir como un incremento de dos a tres veces del valor plasmático de las siguientes citoquinas: interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6), interleuquina 8 (IL-8), factor necrótico tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) (Dantzer et al., 2008). Junto a esta elevación de citoquinas pro-inflamatorias coexiste una elevación de la proteína C reactiva en niveles superiores a 3 mg/L y por debajo de 10 mg/L (Rodilla et al., 2006). En resumen, se conoce como una duplicación (o triplicación) de los niveles de citoquinas proinflamatorias previamente comentadas sumada a unos rangos de PCR entre 3 a 10 mg/L.



Actualmente, se puede entender la inflamación crónica de bajo grado como un mecanismo clave subyacente de la inflamación crónica. Esta inflamación crónica de bajo grado se ha visto implicada como un factor de riesgo para el desarrollo de un alto número de patologías tales como síndrome metabólico, diabetes y enfermedad cardiovascular (Pradhan, 2007).

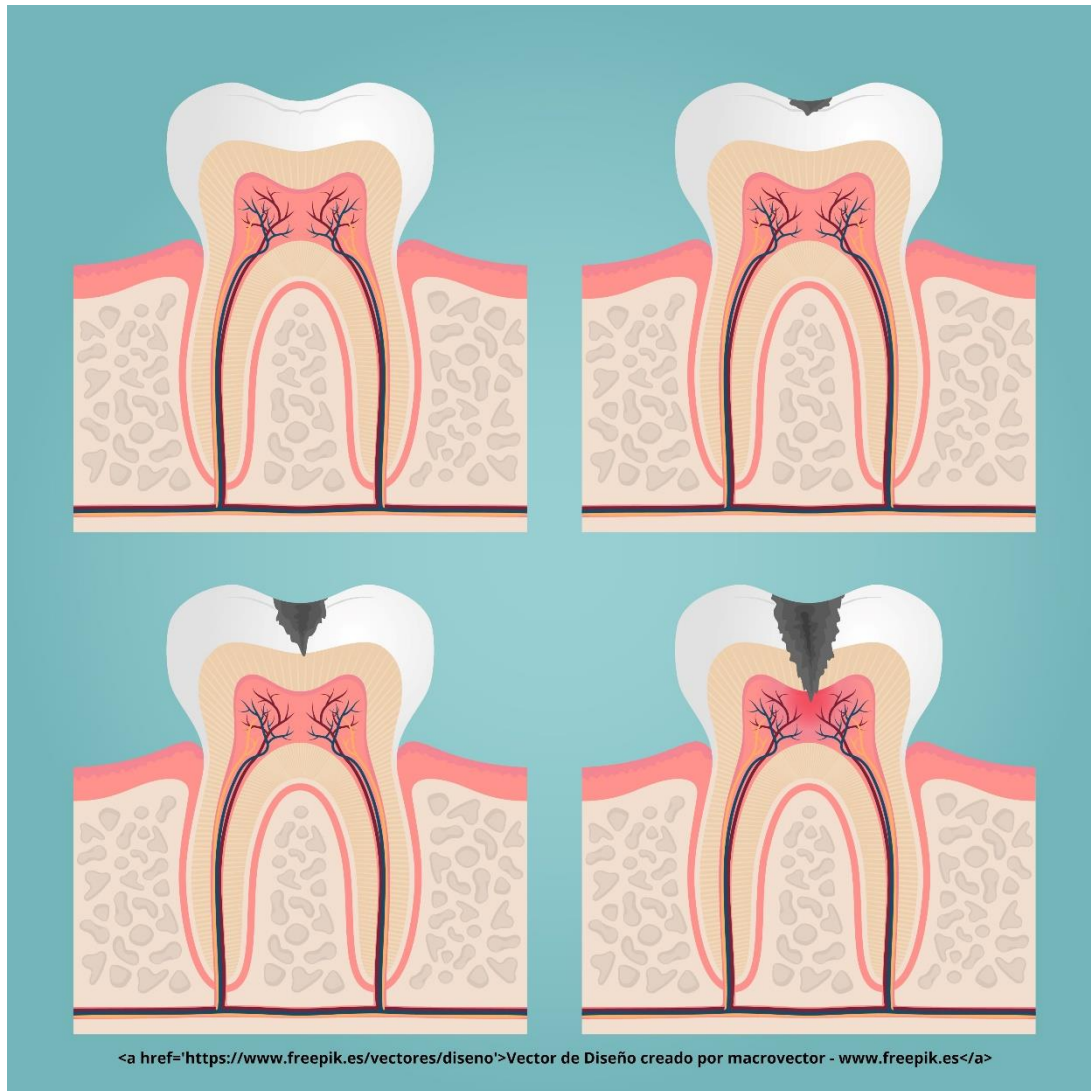
La enfermedad periodontal o periodontitis es una condición caracterizada por altos niveles de citoquinas y mediadores inflamatorios en el tejido que rodea y sujeta los dientes, el periodonto, conllevando a su destrucción. De manera análoga, la inflamación crónica de bajo grado se ha descrito como mecanismo fisiopatológico en su desarrollo (Kramer & Genco, 2017).

Por una parte, la enfermedad periodontal incluye entre sus factores etiológicos bacterias Gram negativas anaerobias tales como: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Tannerella forsythensis*, entre otros. Estos microorganismos contribuyen a aumentar significativamente la placa bacteriana favoreciendo tanto la progresión de la enfermedad periodontal como su cronificación (Boutaga et al., 2006).

Por otra parte, una dieta con un exceso de azúcares fermentables se asocia a enfermedad periodontal. Esto se debe a la alta glucemia, a partir de la cual, se ve impulsado un estrés oxidativo. Este proceso se explica por la acumulación de productos finales de la glicación avanzada (AGEs) que inducen la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) promoviendo un estado hiperinflamatorio (Chapple et al., 2017). Asimismo, la acumulación de mediadores del metabolismo de la glucosa, favorecen la proliferación de algunos patógenos de la enfermedad periodontal como *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Prevotella intermedia* (Yoo et al., 2019).

A consecuencia de la proliferación de estos microorganismos patógenos previamente comentados se produce una infección en el interior de los tejidos periodontales. Esta invasión tisular se ve acompañada de la liberación de toxinas bacterianas y enzimas proteolíticos por parte de las bacterias y del propio hospedador en respuesta a las mismas (Pihlstrom et al., 2005). Inmediatamente se liberan factores quimiotácticos y DAMPS (patrones moleculares asociados a peligro) que reclutan a las células polimorfonucleares, que a su vez segregan enzimas líticas. Se cree que en esta reacción inmunitaria los receptores tipo Toll (TLR) pueden jugar un importante papel. El TLR se une a ligandos derivados de estas bacterias activando así la cascada de señalización intracelular del factor nuclear NF- $\kappa$ B. La activación de NF- $\kappa$ B se produce también por las cascadas fisiopatológicas de las citoquinas proinflamatorias y de las especies reactivas de oxígeno (ROS). La vía activa de este factor promueve la transcripción de genes que codifican para citoquinas como IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$  y moléculas de adhesión para las células del sistema inmune, promoviendo de nuevo un ambiente inflamatorio (León-Pedroza et al., 2015). La respuesta se acaba modulando, pero un desafío constante de estos patógenos puede desencadenar la formación de cavidades en el tejido periodontal. Una vez se han formados estos compartimentos o cavidades, la respuesta inflamatoria cronificará, creándose un ambiente de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias permanente, acompañado de la infiltración persistente de células de defensa como linfocitos T y macrófagos (Pihlstrom et al., 2005). A su vez esta inflamación crónica de bajo grado induce al hígado a responder con la fabricación de la PCR en rangos de 3 a 10 mg/L (Rodilla et al., 2006), previamente comentada.

La caries es una dolencia que deriva en la desmineralización de los tejidos dentarios por el ácido producido por el biofilm bacteriano. Esta desmineralización produce una pérdida de consistencia en el diente favoreciendo la penetración de bacterias proteolíticas que perpetúan la desmineralización y destrucción de la dentina del diente y producen lesiones en el mismo (Machiulskiene et al., 2020). La principal causa de la secreción de ácido del biofilm bacteriano vuelve a ser por el exceso de hidratos de carbono fermentables. Sin embargo, en este caso se produce por un mecanismo diferente a la enfermedad periodontal, puesto que, dichos azúcares inducen a las propias bacterias a fabricar ácidos mediante procesos de fermentación (Chapple et al., 2017). En la caries también se produce un mecanismo inflamatorio crónico derivado de la infección y destrucción del diente, similar al de la enfermedad periodontal.

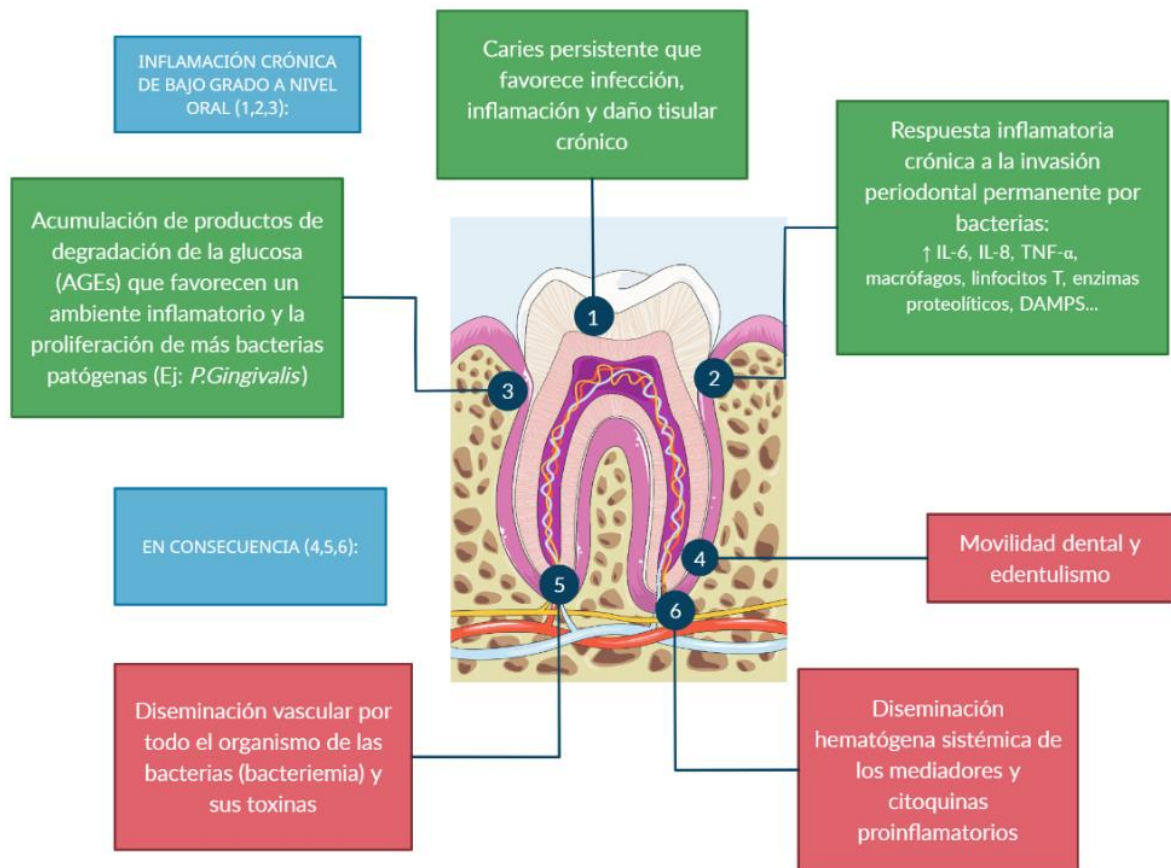


La enfermedad periodontal y la caries son condiciones de impacto negativo en la salud. Existe fuerte evidencia de la relación de ambas con las enfermedades sistémicas. Ambas predisponen a un mayor riesgo cardiovascular, como puede ser el desarrollo de infartos de miocardio y de accidentes cerebrovasculares (Bahekar et al., 2007). De igual forma, se asocian a un amplio número de enfermedades crónicas, como, por ejemplo, la artritis reumatoide (Pischon et al., 2008). Por ello no es de extrañar que ambas enfermedades se asocien a mayor mortalidad por todas las causas (Kim et al., 2013).

La clínica de la enfermedad periodontal es silente hasta estadios avanzados de la misma. Al contrario que otras entidades inflamatorias, apenas causa síntomas, molestias o limita las actividades diarias en etapas precoces. El desconocimiento de esta condición, junto a la falaz creencia de que la pérdida dentaria se debe al paso inexorable del tiempo, repercute en un diagnóstico tardío y un tratamiento posterior más complejo y con peor pronóstico (López Silva et al., 2017).

El modo por el cual la enfermedad periodontal afecta a las enfermedades sistémicas ocurre por dos vías. La primera vía se resume en que las bacterias y las toxinas que causan y cronifican la enfermedad periodontal son directamente transferidas a los vasos sanguíneos causando bacteremia e inflamación sistémica. La segunda vía consiste en la distribución de todos los mediadores inflamatorios derivados de la inflamación crónica previamente inducida por las lesiones periodontales (previamente comentados) son distribuidos por todo el cuerpo a través del torrente sanguíneo (Yoo et al., 2019). El mecanismo por el cual la caries afecta a las enfermedades sistémicas es similar a la enfermedad periodontal. De nuevo, consiste en la metastatización de los marcadores inflamatorios, las toxinas bacterianas y de las propias bacterias (bacteriemia), a través del torrente sanguíneo (Li et al., 2000). Por ello, no es de extrañar que esta inflamación de bajo grado a nivel oral acabe por influir y predisponer en el desarrollo de otras patologías.

El edentulismo consiste en la pérdida parcial o total de las piezas de la arcada dentaria. Existe una fuerte relación entre la caries y la enfermedad periodontal con el edentulismo. Siendo ambas una causa frecuente de la pérdida de dientes en todo el mundo (Tonetti et al., 2017) (Chapple et al., 2017). Esto no debe de extrañar, ya que la afección del tejido que forma (caries) y que sujeta (enfermedad periodontal) al diente, claramente dispondrá a este a su incorrecta sujeción, traduciéndose en una mayor movilidad dental y una mayor caída de las piezas dentarias o edentulismo. La movilidad dental es definida clínicamente como una pérdida de hueso alveolar superior a la mitad del tercio apical mayor que conlleva a la inestabilidad del diente (Enberg et al., 2001) (Gerritsen et al., 2010). Puesto que la enfermedad periodontal y la caries son causa reiterada de edentulismo, la movilidad dental y la pérdida de dientes pueden ser fuertes indicadores de enfermedad periodontal y, por ende, de inflamación crónica de bajo grado, que de perpetuar podrá influir en el desarrollo de enfermedad sistémica (Seutter et al., 2020).



La ya conocida metastatización química y celular a la sangre, no hace más que reforzar la posibilidad de que se puedan encontrar parámetros analíticos que indiquen una posible inflamación crónica de bajo grado de la que subyazca la enfermedad periodontal. La diseminación vascular diente-organismo es un mecanismo ya comentado y conocido (Li et al., 2000). La alteración de algunos analitos en la inflamación crónica de bajo grado periodontal se debe a las cascadas inflamatorias, pudiendo haber otros parámetros alterados.

La búsqueda de un parámetro analítico sensible y específico de enfermedad periodontal sería tremendamente de interés, dadas las connotaciones en la supervivencia y morbilidad que esta tiene sobre las personas (Bahekar et al., 2007). Pese a ello, de momento no se ha encontrado ningún analito con las características mencionadas.

Por todo esto, encontrar y valorar las diferencias analíticas en las analíticas de rutina del enfermo periodontal respecto a un individuo sano, podría beneficiar y tener un relativo impacto en su salud debido a su posible tratamiento y modificación de sus factores de riesgo.

## OBJETIVOS

La caries y la enfermedad periodontal son patologías de alta morbilidad relacionadas con patologías sistémicas. Existen tres mecanismos biológicos que relacionan la pérdida de dientes con la mortalidad y estos son la inflamación, la infección y la nutrición (Polzer et al., 2012). La acumulación de mediadores del metabolismo de la glucosa, favorecen la proliferación de algunos patógenos de la enfermedad periodontal como *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Prevotella intermedia* (Yoo et al., 2019). Se ha demostrado que existe una relación directa entre el síndrome metabólico y la pérdida del número de dientes (Natarajan et al., 2019). Para valorar si la pérdida de dientes y la enfermedad periodontal pueden ser signos de inflamación crónica de bajo grado, los objetivos de nuestro trabajo serán tres:

- Relacionar los mecanismos de la inflamación crónica de bajo grado.
- Relacionar los valores hematimétricos en pacientes con enfermedad periodontal como paradigma de inflamación crónica de bajo grado (Moutsopoulos & Madianos, 2006).
- Relacionar los valores hematimétricos en pacientes con enfermedad periodontal con valores hematimétricos de individuos sin enfermedad periodontal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos para la realización de este trabajo han sido cedidos por el Dr. Juan Antonio Suárez Quintanilla a raíz de un estudio transversal realizado estos años previos (Pérez-Sayáns et al., 2020). Aunque los aspectos relacionados con la cohorte de pacientes y métodos analíticos han sido descritos en detalle en la publicación antes citada, en cualquier caso, en el presente trabajo los describimos en relación, a los objetivos del TFG, para facilitar su lectura.

El Servicio de Salud Bucal a nivel de nuestra región atiende a un considerable número de población. Proporciona cobertura a una población de aproximadamente 35.000 habitantes, facilitando atención sanitaria a 2500 pacientes de forma anual, de las cuales alrededor de 300 fueron primeras visitas. Se calculó la muestra necesaria con el Epidat 2.4 del SERGAS. Para ello se valoró la población necesaria para un estudio de dos años en usuarios con primeras citas al Sistema Nacional de Salud. Se asumió una heterogeneidad del 50%, un error alfa o de tipo 1 del 5% y un grado de confianza del 95%. Con todo ello, para este estudio la muestra necesaria se fijó en 235 pacientes.

Para la realización de este estudio transversal se ha buscado su realización de acuerdo, a las recomendaciones Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) para estudios epidemiológicos.

Los datos se empezaron a recolectar en enero de 2017 hasta el mismo mes de 2019. Toda su recopilación y trámites se llevaron a cabo con el consentimiento verbal y escrito de todos los sujetos, acorde a la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

### -Criterios de Inclusión:

Todos los pacientes mayores de 18 años que acudieron a un servicio sanitario de Odontología primaria en Santiago de Compostela y fueron diagnosticados por primera vez de enfermedad periodontal fueron incluidos sistemáticamente en este estudio. Todos aquellos que decidieron participar en el estudio firmaron un consentimiento informado y fueron sometidos a una ortopantomografía y un análisis de sangre completo.

### -Criterios de exclusión:

Todos los pacientes menores de 18 años fueron excluidos del estudio (ley 3/2001). También fueron excluidas las pacientes embarazadas debido al conocido efecto nocivo de las radiaciones en el feto. Por último, fueron excluidos todos los pacientes con negativa a participar en el estudio y aquellos pacientes con enfermedad periodontal ya conocida o tratada.

### -Estudio radiográfico:

Las ortopantomografías o radiografías panorámicas dentales se realizaron con un ortopantomógrafo utilizando un pico de kilovoltaje de 65 y un amperaje de 6 mA. Cada ortopantomografía permitió cuantificar el número de dientes presentes en las arcadas dentarias de cada paciente, además, de evaluar la pérdida total de masa ósea alveolar. Fue establecido un criterio radiológico descrito en estudios previos, en el cuál, el hecho de tener dos o más dientes

con pérdida de superior o igual al tercio medio radicular significaba una pérdida ósea positiva (Enberg et al., 2001) o pérdida ósea morfológica (POM).

- Evaluación de casos: Las radiografías fueron analizadas por dos dentistas y un médico de atención primaria entrenados para este tipo de análisis. Se hizo paralelamente un pequeño estudio de prueba con 20 radiografías para valorar el índice de concordancia entre evaluadores en el cual el coeficiente kappa fue de 1,00.

-Datos y variables.

Los datos de los pacientes se recogieron de sus historias clínicas. Fue creada una base de datos específicamente para este fin. Todos los datos fueron anonimizados a través de la asignación de un código numérico a cada paciente, con el fin de no poder ser asociados con sus datos clínicos. Las variables clínicas y radiológicas recogidas fueron: género, edad, la existencia de enfermedades sistémicas, la presencia o ausencia de pérdida ósea positiva en la ortopantomografía y el número de dientes perdidos (no siendo cuantificados los terceros molares).

-Análisis de sangre:

A la hora de recoger los valores hematimétricos en los análisis sanguíneos de cada sujeto a estudio, fueron considerados los siguientes analitos: Glucosa, Urea, Creatinina, Ácido Úrico, Bilirrubina, Albúmina, Calcio, Hemoglobina, Hematocrito, Plaquetas, Linfocitos, Eosinófilos, Basófilos, Leucocitos, Monocitos, Neutrófilos, Tiempo de Protrombina, INR, fibrinógeno, GOT, GPT, GGT, FA, HBA1c, HDL, LDL, colesterol y triglicéridos.

-Estudio estadístico:

El manejo de las variables cuantitativas continuas consistió en su expresión en medias y desviaciones típicas. Para las variables cualitativas categóricas se recurrió a su expresión por frecuencias y porcentajes. La expresión de todos los datos fue realizada respecto a los principios normativos de la estadística descriptiva. La prueba de Kolmogorov-Smirnov fue utilizada para verificar la normalidad de las variables incluidas. El coeficiente de correlación se analizó con la prueba de Pearson. Para el análisis estadístico del estudio se utilizaron ANOVA o U-Mann-Whitney según la normalidad de las muestras independientes. Mediante análisis correlacionales se examinaron los datos analíticos y radiográficos y se comprobó que estos tuviesen un sentido acorde a la situación clínica y biomédica de cada paciente. Las diferencias en las que el error alfa fue menor del 5% se consideraron estadísticamente significativas.

La pérdida ósea morfológica del diente se entiende como una pérdida de hueso alveolar. Sus causas más frecuentes son la caries y la enfermedad periodontal. La división de un grupo con pérdida de masa ósea dentaria y otro sin ella, facilitará el análisis de las variables analíticas que queremos observar. Así pues, en el análisis de datos buscaré si hay alguna alteración analítica común en cada grupo, y, en caso de existir, si de un grupo respecto al otro, esta es estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

En el estudio fueron incluidos 239 pacientes de los cuáles 96 eran hombres y 143 eran mujeres. La media de edad de los participantes fue de 64,40 años con un intervalo de confianza al 95% de 39,08-89,72. Durante la recopilación de datos se observó que el 59% de los pacientes tenían pérdida ósea morfológica (POM) dentaria.

A continuación, mostraré un conjunto de tablas descriptivas, a raíz de las cuáles valoro las medias de las variables hematimétricas estudiadas en los análisis sanguíneos de cada grupo, el grupo con pérdida ósea morfológica dentaria (POM) y el grupo sin pérdida (NO POM). Con esto el objetivo buscar si hay una prevalencia aumentada de una alteración analítica en alguna de las variables del grupo con pérdida de masa dentaria y, de haberla, si esta es estadísticamente significativa. La media de los valores de cada analito fue calculada por estadística básica.

Cada conjunto de analitos los he dividido en grupos según su habitual utilidad en la práctica clínica y el sistema, órgano o enfermedad cuya función suelen valorar. Así pues, se muestran variables analíticas hepáticas, hematológicas, renales y electrolíticas o endocrino-metabólicas. De esta forma se podrá relacionar la existencia de pérdida ósea morfológica dentaria según la alteración o no de analitos de los diferentes sistemas u órganos y relacionarse con patologías sistémicas. También fue observada si la edad y la pérdida dentaria se asociaban a pérdida ósea morfológica.

A continuación, muestro la tabla 1 buscando relación entre la edad y el número de dientes perdidos entre los dos grupos. La edad fue recogida en años naturales y el número de dientes perdidos fue recogido como ausencia total de la pieza dentaria, no contabilizándose pérdidas parciales.

Tabla 1: Comparación de la edad y el número de dientes perdidos medios en grupo con POM respecto al que no.

VARIABLES		N	Media	DE	IC 95%	error $\alpha$
<b>EDAD</b>	POM	92	65,03	14,12	60,11-65,96	0,187
	NO POM	147	65,26	11,63	63,36-67,15	
	TOTAL	239	64,4	12,66	62,79-66,02	
<b>Número de dientes perdidos</b>	POM	92	21,65	7,37	20,12-23,18	0,000
	NO POM	147	17,32	7,64	16,07-18,56	
	TOTAL	239	18,99	7,81	17,99-19,98	

El grupo con pérdida ósea morfológica en los dientes presentó un mayor número de dientes perdidos que el grupo sin pérdida ósea morfológica y esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,000$ ). No se encontraron relaciones entre la edad y la pérdida de masa ósea dentaria.

A continuación, se muestra la tabla 2 en la que se relaciona los valores medios de los marcadores analíticos hepáticos, comparando la posible relación mediante razón de prevalencias. La GOT o AST, la GPT o ALT y la GGT se obtuvieron en los análisis en unidades por litro, la fosfatasa alcalina fue cuantificada en miligramos por decilitro y la bilirrubina, de manera análoga, fue calculada en miligramos por decilitro.

Tabla 2: Comparación de los valores medios de las transaminasas y la bilirrubina en el grupo con POM respecto al que no tiene.

VARIABLES		N	Media	DE	IC 95%	error $\alpha$
<b>GOT</b>	POM	65	26,15	25,48	19,84-32,47	0,203
	NO POM	102	22,67	8,41	21,01-24,32	
	TOTAL	167	24,02	17,22	21,39-26,65	
<b>GPT</b>	POM	70	28,13	29,24	21,16-35,10	0,133
	NO POM	116	23,42	12,9	21,05-25,79	
	TOTAL	186	25,19	20,68	22,20-28,18	
<b>GGT</b>	POM	66	32,89	35,49	24,17-41,62	0,825
	NO POM	102	31,64	36,06	24,55-38,72	
	TOTAL	168	32,13	35,74	26,69-37,57	
<b>FA</b>	POM	55	149,75	46,93	137,06-162,43	0,058
	NO POM	90	167,94	60,25	155,33-180,56	
	TOTAL	145	161,04	56,11	151,83-170,25	
<b>Bilirrubina</b>	POM	51	0,6	0,27	0,52-0,67	0,363
	NO POM	87	0,56	0,23	0,51-0,61	

	TOTAL	138	0,57	0,25	0,53-0,61	
--	-------	-----	------	------	-----------	--

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los parámetros. En el caso de la fosfatasa alcalina se encontraron valores muy cercanos a la significación estadística ( $p < 0,058$ ), siendo los valores medios de fosfatasa alcalina incluso menores en el grupo con pérdida de masa ósea dentaria. Pese a ello, no podemos relacionar en este estudio ningún marcador analítico de función hepática con la pérdida ósea dentaria, por ende, no podemos relacionar la enfermedad hepática con la enfermedad periodontal mediante los analitos comentados.

A continuación, se presenta la tabla 3, en la que se comparan las medias de los analitos sanguíneos y de hemograma según los dos grupos de pacientes: con pérdida de masa ósea morfológica dentaria (POM) o pacientes sin pérdida de masa ósea (NO POM). El número de hematíes o glóbulos rojos fue cuantificado en los análisis en número  $\times 10^6$  por  $\text{mm}^3$ ; la hemoglobina fue cuantificada en gramos por decilitro; el hematocrito en %; los leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y plaquetas se cuantificaron en número  $\times 10^9$  por  $\text{mm}^3$ ; el tiempo de protrombina en segundos; el INR o internacional normalized ratio con la fórmula Tiempo de Protrombina del paciente/Tiempo de protrombina de un sujeto normal; el fibrinógeno en gramos por litro.

Tabla 3: Comparación de los recuentos medios de los diferentes grupos celulares y los estudios de coagulación en el grupo con POM respecto al que no tiene.

VARIABLES		N	Media	DE	IC 95%	error $\alpha$
<b>Número de Hematíes</b>	NO POM	92	4,58	0,44	4,49-4,67	0,325
	POM	147	4,64	0,5	4,56-4,72	
	TOTAL	239	4,62	0,48	4,56-4,68	
<b>Hemoglobina</b>	NO POM	92	14,83	1,35	13,54-14,11	0,162
	POM	147	14,09	1,49	13,85-14,34	
	TOTAL	239	13,99	1,44	13,81-14,17	
<b>Hematocrito</b>	NO POM	92	41,27	3,66	40,51-42,02	0,302
	POM	147	41,81	4,15	41,13-42,49	
	TOTAL	239	41,6	3,97	41,10-42,11	

<b>Leucocitos</b>	NO POM	92	7,00	1,94	6,60-7,40	0,228
	POM	147	7,34	2,24	6,98-7,71	
	TOTAL	239	7,21	2,13	6,94-7,48	
<b>Neutrófilos</b>	NO POM	92	4,08	1,62	3,74-4,41	0,727
	POM	147	4,16	1,92	3,85-4,48	
	TOTAL	239	4,13	1,81	3,90-4,36	
<b>Linfocitos</b>	NO POM	92	2,1	0,64	1,97-2,23	0,339
	POM	147	2,2	0,89	2,06-2,35	
	TOTAL	239	2,16	0,8	2,06-2,27	
<b>Monocitos</b>	NO POM	92	0,46	0,16	0,43-0,49	0,715
	POM	147	0,47	0,16	0,44-0,49	
	TOTAL	239	0,46	0,16	0,44-0,48	
<b>Eosinófilos</b>	NO POM	92	0,21	0,14	0,18-0,24	0,701
	POM	147	0,22	0,16	0,19-0,24	
	TOTAL	239	0,21	0,15	0,19-0,23	
<b>Basófilos</b>	NO POM	92	0,04	0,03	0,04-0,05	0,415
	POM	147	0,04	0,03	0,04-0,05	
	TOTAL	239	0,04	0,03	0,04-0,05	
<b>Plaquetas</b>	NO POM	92	242,14	68,13	228,03-256,25	0,024
	POM	147	223,02	60,08	213,23-232,81	

	TOTAL	239	230,38	63,84	222,25- 238,52	
<b>Tiempo de protrombina</b>	NO POM	27	11,94	3,31	10,64- 13,25	0,192
	POM	39	11,02	2,38	10,25- 11,79	
	TOTAL	66	11,4	2,81	10,71- 12,09	
<b>INR</b>	NO POM	26	1,08	0,3	0,96- 1,20	0,191
	POM	45	1,01	0,14	0,97- 1,06	
	TOTAL	71	1,04	0,21	0,99- 1,09	
<b>Fibrinógeno</b>	NO POM	20	389,55	59,26	361,81- 417,29	0,569
	POM	29	371,38	132,41	321,01- 421,74	
	TOTAL	49	378,8	108,16	347,73- 409,86	

La diferencia entre grupos para la variable plaquetas llegó a la significación estadística (con un error de tipo I de 2,4%). El número de plaquetas en el grupo con pérdida de masa ósea dentaria fue menor al del grupo con masa ósea conservada, con una media de 223.000 plaquetasx10<sup>9</sup> por milímetro cúbico en el grupo con POM frente a 242.000 del grupo sin POM.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el resto de parámetros del hemograma (leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos...). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros de la coagulación de ambos grupos.

A continuación, la tabla 4 en las que se relaciona los valores medios de los marcadores analíticos renales e hidroelectrolíticos, comparándolos entre los dos grupos de pacientes divididos según si tenían o no pérdida ósea morfológica (POM) dentaria o no (NO POM). La urea y la creatinina de cada paciente fueron cuantificadas en el laboratorio en mg por decilitro; el ácido úrico en miligramos por decilitro; la albúmina en gramos por decilitro el sodio y el potasio fueron cuantificados en mEq por litro; el calcio en miligramos por decilitro.

Tabla 4: Comparación de los valores medios de las pruebas de función renal (urea y creatinina) y los electrolitos en el grupo con POM respecto al que no tiene.

VARIABLES		N	Media	DE	IC 95%	error $\alpha$
<b>Urea</b>	NO POM	73	44,53	17,72	40,40-48,67	0,573
	POM	120	43,27	13,33	40,86-45,68	
	TOTAL	193	43,75	15,11	41,60-45,89	
<b>Creatinina</b>	NO POM	88	0,85	0,4	0,76-0,94	0,455
	POM	142	1,82	12,19	0,02-3,85	
	TOTAL	230	1,45	9,58	0,21-2,70	
<b>Ácido Úrico</b>	NO POM	76	5,18	1,69	4,79-5,56	0,545
	POM	115	5,32	1,46	5,05-5,59	
	TOTAL	191	5,26	1,55	5,04-5,48	
<b>Albúmina</b>	NO POM	46	4,19	0,75	3,97-4,42	0,522
	POM	72	4,26	0,37	4,17-4,35	
	TOTAL	118	4,24	0,55	4,14-4,33	
<b>Sodio</b>	NO POM	75	140,32	2,32	139,79-140,85	0,402
	POM	122	140,61	2,44	140,18-141,05	
	TOTAL	197	140,50	2,39	140,17-140,84	
<b>Potasio</b>	NO POM	75	4,48	0,42	4,38-4,58	0,718
	POM	119	4,5	0,42	4,43-4,58	
	TOTAL	194	4,49	0,42	4,43-4,55	
<b>Calcio</b>	NO POM	44	9,31	0,35	9,20-9,42	0,714

	POM	73	9,34	0,45	9,23-9,44	
	TOTAL	117	9,33	0,42	9,25-9,40	

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros analíticos que valoran función renal (urea y creatinina). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de la proteína albúmina (frecuentemente disminuida en enfermedad renal) o de los valores medios de electrolitos. Por ello, no podemos relacionar la alteración dental con ninguno de estos parámetros y por lo tanto, ninguno de los analitos renales de la práctica clínica habitual parece relacionarse con la pérdida ósea dentaria.

Por último, la tabla 5 en las que se relaciona los valores medios de los marcadores analíticos del tejido adiposo y metabólico en nuestros dos grupos con pérdida de masa ósea dentaria (POM) o sin esa pérdida morfológica (NO POM). El colesterol total, los triglicéridos, el LDL o *low density lipoprotein* y el HDL o *high densidty lipoprotein* de cada paciente fue cuantificado en miligramos decilitro, la TSH en UI por mililitro y la hemoglobina glicada en % de glicación dicha proteína.

Tabla 5: Comparación de los valores medios de las pruebas de parámetros lipídicos, la función tiroidea y la hemoglobina glicada en el grupo con POM respecto al que no tiene.

VARIABLES		N	Media	DE	IC 95%	error $\alpha$
<b>Colesterol</b>	NO POM	76	198,83	39,33	189,84-207,82	0,894
	POM	115	198,06	38,64	190,92-205,20	
	TOTAL	191	198,37	38,81	192,83-203,91	
<b>Triglicéridos</b>	NO POM	73	121,52	61,35	107,21-135,84	0,514
	POM	110	129,15	86,11	112,87-145,42	
	TOTAL	183	126,1	77,09	114,86-137,35	
<b>HDL</b>	NO POM	62	53,44	15,82	49,42-57,45	0,34
	POM	84	57,31	28,83	51,05-63,56	
	TOTAL	146	55,66	24,18	51,71-59,62	
<b>LDL</b>	NO POM	62	120,27	33,39	111,80-128,75	0,719

	POM	85	122,39	36,32	114,55-130,22	
	TOTAL	147	121,5	35,01	115,79-127,20	
<b>TSH</b>	NO POM	52	3,31	4,09	2,17-4,45	0,846
	POM	74	3,58	9,45	1,39-5,77	
	TOTAL	126	3,47	7,68	2,11-4,82	
<b>HbA1c</b>	NO POM	32	5,73	1,08	5,35-6,12	0,009
	POM	46	6,24	1,4	5,83-6,66	
	TOTAL	78	6,03	1,29	5,74-6,33	
<b>Glucosa</b>	NO POM	88	98,73	27,33	92,94-104,62	0,378
	POM	142	102,19	29,86	97,24-107,14	
	TOTAL	230	100,87	28,91	97,11-104,62	

Para la variable HbA1c o hemoglobina glicada se encontró la significación estadística ( $p < 0,009$ ), siendo su elevación mucho más prevalente en el grupo con pérdida de masa ósea dentaria (media de 6,24 %) respecto al grupo sin pérdida de masa ósea (media de 5,73).

No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros analíticos referentes al colesterol, tampoco entre las glucemias medias o la función tiroidea entre ambos grupos.

El número de dientes perdidos, la hemoglobina glucosilada y el número de plaquetas mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Pudiendo afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas en estos parámetros.

Los pacientes del grupo con POM o pérdida ósea dentaria morfológica diagnosticada por ortopantomografía tienen un mayor número de dientes perdidos, una mayor hemoglobina glicada y un menor número de plaquetas que el grupo sin POM.

## DISCUSIÓN

En este estudio fueron incluidos 239 pacientes de los cuáles aproximadamente el 59% presentó en la valoración inicial pérdida ósea dentaria morfológica. Esta prevalencia fue mayor que la estipulada en estudios en nuestro territorio, siendo de aproximadamente entre el 20 y el 30% (López Silva et al., 2017). La existencia de casi el doble de prevalencia en este estudio ((Pérez-Sayáns et al., 2020), puede ser explicada por diferentes causas. Por un lado, el hecho de que la enfermedad periodontal comparte factores de riesgo con múltiples patologías como puede ser el tabaco, la dieta, etc. Por otro lado, el hecho de que el estudio se haya realizado sobre pacientes que acuden a primera consulta al servicio de odontología primaria, pudiendo ejercer como sesgo ya que asumiblemente el propio hecho de acudir a una consulta especializada hace más probable el hecho de padecer un problema relacionado. Debe asimismo tenerse en cuenta que la media de edad de la cohorte era relativamente alta (64 años) y a mayor edad mayor número de comorbilidades.

Como se puede apreciar en las tablas del apartado resultados, el grupo con pérdida de masa ósea dentaria presentó diferencias significativas respecto al grupo sin pérdida. Así pues, los individuos con reducción de hueso alveolar mostraron un menor número medio de plaquetas, una cifra media mayor de hemoglobina glicada y un mayor número de dientes perdidos.

El hecho de que el grupo con pérdida de masa ósea dentaria definida en la ortopantomografía tenga un menor número de dientes no debería ser motivo de sorpresa. Esto se debe a que la movilidad dental es la pérdida de hueso alveolar en la raíz dentaria que conlleva al desplazamiento del diente dentro de la encía. Por ello, no debe extrañarnos que el grupo con pérdida de masa ósea morfológica dentaria tenga una mayor pérdida de piezas en la arcada dentaria, ya que la movilidad dental indica enfermedad periodontal que a su vez puede conllevar a edentulismo siendo este el estadio final de la misma (Gerritsen et al., 2010). Por tanto, los resultados de esta variable sólo contribuyen a reforzar la relación ya consolidada entre enfermedad periodontal y edentulismo.

Como se ha comentado en el apartado de resultados, el número de plaquetas en el grupo con pérdida de masa ósea dentaria fue menor al del grupo con masa ósea conservada, con una media de 223.000 plaquetas  $\times 10^9$  por milímetro cúbico en el grupo con POM frente a 242.000 del grupo sin POM. La posible explicación de este resultado es la comentada inflamación crónica de bajo grado. La principal función de las plaquetas es la homeostasis sanguínea, junto a esto, las plaquetas participan e intervienen en cascadas inflamatorias crónicas, modulando la inflamación (Łukasik et al., 2018). Puesto que la inflamación crónica de bajo grado es un factor sumamente relacionado con la enfermedad periodontal y siendo las plaquetas intermediarias en reacciones inflamatorias de carácter crónico, los resultados encontrados en este estudio pueden sugerir que los pacientes con pérdida ósea dentaria tienen una mayor modulación de la inflamación traduciéndose en un menor número de plaquetas en sangre, ya que estas se extravasan al endotelio para participar en la inflamación, disminuyendo su recuento en sangre. A pesar de ello, no podemos hablar de plaquetopenia ante los valores hallados en el grupo con POM, ya que, esta se define por un número inferior a  $150 \times 10^9/l$  (Lozano et al., 1998). Simplemente el recuento en el grupo con POM es significativamente inferior respecto al que

no. También, el número de plaquetas pueden ser interpretadas junto a la HbA1C. Los niveles medios fueron superiores en el grupo con POM y estadísticamente significativos. Altos niveles de HbA1C se relacionan con Diabetes Mellitus, así pues, la disfunción de la función de coagulación ha sido muy estudiada en pacientes diabéticos. Estos, tienen una mayor adhesión al endotelio y una agregación más rápida de las plaquetas lo que también podría afectar al recuento plaquetario en sangre (Vinik et al., 2001). Pese a ello, veo limitaciones en la utilidad del recuento plaquetario como posible indicador de enfermedad periodontal, ya que el número de estas puede variar enormemente por múltiples causas incluyendo la hemolización de la propia muestra al ser recogida.

El grupo de pacientes con POM tuvo la presencia de una mayor hemoglobina glicada media respecto al grupo sin POM, esta asociación fue estadísticamente significativa. La HbA1C ha sido una variable de interés para múltiples estudios en enfermedad periodontal. Así pues, se han publicado numerosos estudios relacionando la enfermedad periodontal con la diabetes mellitus 2. En ellos, se describe la enfermedad periodontal como un posible factor de riesgo para la diabetes y una reducción de casi un 0,5% de HbA1C cuando se sigue tratamiento para la enfermedad periodontal (Sanz et al., 2018). La inflamación crónica de bajo grado juega un papel relevante en ambas entidades y podría ser la causa relacional de ambas entidades (Pradhan, 2007) (Seutter et al., 2020) (Kramer & Genco, 2017).

Finalmente, relacionado con los marcadores de función hepática, nuestros hallazgos estaban en contra de lo esperado. Dado el marcado incremento en obesidad en las últimas décadas ha habido un aumento exponencial en el número de pacientes afectados de hígado graso no alcohólico, así como, de los subsecuentes estadios de progresión de esta enfermedad (esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis). Dado que los marcadores clásicos de afectación hepática no estaban elevados esto puede indicar o bien que el hígado está completamente sano, o que una inflamación de bajo grado es insuficiente para conseguir una afectación substancial de la función hepática. Además, es posible que esta cohorte tenga un componente que podríamos considerar como “metabólicamente sano”, en relación a, el metabolismo lipídico dada la ausencia de niveles elevados de triglicéridos, colesterol total o LDL.

## CONCLUSIONES

Se refrenda en este estudio la relevancia de la enfermedad periodontal como una patología prevalente en nuestro sistema salud.

El recuento plaquetario inferior a 233.000 y una HbA1C superior a 6,24% fueron variables con significación estadística en el grupo con pérdida ósea dentaria respecto al grupo sin pérdida, por lo que parecen relacionarse con enfermedad periodontal, sin poder estas, ser útiles para su cribado ya que su alteración se puede deber a una infinidad de causas.

El número de dientes perdidos es un indicador muy fuerte de enfermedad periodontal, aunque no es posible su uso como cribado de enfermedad periodontal ya que el edentulismo es el estadio final de esta condición y esperar a la pérdida de dientes para el diagnóstico conllevaría a un peor pronóstico (Gerritsen et al., 2010). De ahí que la enfermedad periodontal se tenga que enfocar, por el momento, desde la prevención de los factores de riesgo: correcta alimentación, higiene dental...

La inflamación de bajo grado es cada vez un factor más probable dentro de la fisiopatología de la enfermedad periodontal (Seutter et al., 2020) y de otras patologías (Pradhan, 2007). Así pues, se necesitan estudios de calidad científica dirigidos a esta cascada inflamatoria y a sus connotaciones generales en el organismo.

El hecho de que hubiese niveles altos de hemoglobina glicada en los pacientes con pérdida ósea dentaria y la creciente población de pacientes con obesidad y diabetes indica la necesidad de hacer estudios dirigidos a este sector poblacional.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bahekar, A. A., Singh, S., Saha, S., Molnar, J., & Arora, R. (2007). The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *American Heart Journal*, 154(5), 830–837. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.06.037>
- Boutaga, K., van Winkelhoff, A. J., Vandenbroucke-Grauls, C. M. J. E., & Savelkoul, P. H. M. (2006). The additional value of real-time PCR in the quantitative detection of periodontal pathogens. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(6), 427–433. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00925.x>
- Chapple, I. L. C., Bouchard, P., Cagetti, M. G., Campus, G., Carra, M.-C., Cocco, F., Nibali, L., Hujoel, P., Laine, M. L., Lingstrom, P., Manton, D. J., Montero, E., Pitts, N., Rangé, H., Schlueter, N., Teughels, W., Twetman, S., Van Loveren, C., Van der Weijden, F., ... Schulte, A. G. (2017). Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 44 Suppl 1, S39–S51. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12685>
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 46–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- Enberg, N., Wolf, J., Ainamo, A., Alho, H., Heinälä, P., & Lenander-Lumikari, M. (2001). Dental diseases and loss of teeth in a group of Finnish alcoholics: a radiological study. *Acta Odontologica Scandinavica*, 59(6), 341–347. <https://doi.org/10.1080/000163501317153176>
- Gerritsen, A. E., Allen, P. F., Witter, D. J., Bronkhorst, E. M., & Creugers, N. H. J. (2010). Tooth loss and oral health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Health and Quality of Life Outcomes*, 8, 126. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-126>
- Kim, J. K., Baker, L. A., Davarian, S., & Crimmins, E. (2013). Oral health problems and mortality. *Journal of Dental Sciences*, 8(2). <https://doi.org/10.1016/j.jds.2012.12.011>
- Kramer, C. D., & Genco, C. A. (2017). Microbiota, Immune Subversion, and Chronic Inflammation. *Frontiers in Immunology*, 8, 255. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00255>
- León-Pedroza, J. I., González-Tapia, L. A., del Olmo-Gil, E., Castellanos-Rodríguez, D., Escobedo, G., & González-Chávez, A. (2015). [Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice]. *Cirugia y cirujanos*, 83(6), 543–551. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.041>
- Li, X., Kolltveit, K. M., Tronstad, L., & Olsen, I. (2000). Systemic diseases caused by oral infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(4), 547–558. <https://doi.org/10.1128/cmr.13.4.547-558.2000>
- López Silva, M. C., Diz-Iglesias, P., Seoane-Romero, J. M., Quintas, V., Méndez-Brea, F., & Varela-Centelles, P. (2017). [Update in family medicine: Periodontal disease]. *Semergen*, 43(2), 141–148. <https://doi.org/10.1016/j.semereg.2016.02.005>
- Lozano, M., Narváez, J., Faúndez, A., Mazzara, R., Cid, J., Jou, J. M., Marín, J. L., & Ordinas, A. (1998). [Platelet count and mean platelet volume in the Spanish population]. *Medicina clinica*, 110(20), 774–777.

- Łukasik, Z. M., Makowski, M., & Makowska, J. S. (2018). From blood coagulation to innate and adaptive immunity: the role of platelets in the physiology and pathology of autoimmune disorders. *Rheumatology International*, *38*(6), 959–974. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4001-9>
- Machiulskiene, V., Campus, G., Carvalho, J. C., Dige, I., Ekstrand, K. R., Jablonski-Momeni, A., Maltz, M., Manton, D. J., Martignon, S., Martinez-Mier, E. A., Pitts, N. B., Schulte, A. G., Splieth, C. H., Tenuta, L. M. A., Ferreira Zandona, A., & Nyvad, B. (2020). Terminology of Dental Caries and Dental Caries Management: Consensus Report of a Workshop Organized by ORCA and Cariology Research Group of IADR. *Caries Research*, *54*(1), 7–14. <https://doi.org/10.1159/000503309>
- Moutsopoulos, N. M., & Madianos, P. N. (2006). Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1088*, 251–264. <https://doi.org/10.1196/annals.1366.032>
- Natarajan, P., Choudhury, M., Seenivasan, M. K., Jeyapalan, K., Natarajan, S., & Vaidhyanathan, A. K. (2019). Body Mass Index and Tooth Loss: An Epidemiological Study in a Sample of Suburban South Indian Population. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, *11*(Suppl 2), S402–S406. [https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS\\_48\\_19](https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS_48_19)
- Pérez-Sayáns, M., Blanco-Carrión, A., García-García, A., Chamorro-Petronacci, C.-M., Ortega, K.-L., & Suárez-Quintanilla, J. (2020). Alveolar bone loss, platelet and glycosylated haemoglobin levels in 239 patients. A clinical study. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, *25*(3), e318–e325. <https://doi.org/10.4317/medoral.23181>
- Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., & Johnson, N. W. (2005). Periodontal diseases. *Lancet (London, England)*, *366*(9499), 1809–1820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67728-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67728-8)
- Pischon, N., Pischon, T., Kröger, J., Gülmez, E., Kleber, B.-M., Bernimoulin, J.-P., Landau, H., Brinkmann, P.-G., Schlattmann, P., Zernicke, J., Buttgereit, F., & Detert, J. (2008). Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *Journal of Periodontology*, *79*(6), 979–986. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070501>
- Polzer, I., Schwahn, C., Völzke, H., Mundt, T., & Biffar, R. (2012). The association of tooth loss with all-cause and circulatory mortality. Is there a benefit of replaced teeth? A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, *16*(2), 333–351. <https://doi.org/10.1007/s00784-011-0625-9>
- Pradhan, A. (2007). Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolic disorders. *Nutrition Reviews*, *65*(12 Pt 2), S152-6. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00354.x>
- Rodilla, E., Costa, J. A., Mares, S., Miralles, A., González, C., Sánchez, C., & Pascual, J. M. (2006). Importancia de los componentes del síndrome metabólico en los valores de proteína C reactiva. *Revista Clínica Española*, *206*(8), 363–368. <https://doi.org/https://doi.org/10.1157/13090502>
- Sanz, M., Ceriello, A., Buysschaert, M., Chapple, I., Demmer, R. T., Graziani, F., Herrera, D., Jepsen, S., Leone, L., Madianos, P., Mathur, M., Montanya, E., Shapira, L., Tonetti, M., & Vegh, D. (2018). Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *137*, 231–241. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.001>

- Seutter, S., Winfield, J., Esbitt, A., Snyder, S., Magner, A., Kim, K., Carcuffe, C., Schmoyer, J., Kamrani, P., Mercado, J., Shamseddin, S. M., Green, K., & Borghaei, R. C. (2020). Interleukin 1 $\beta$  and Prostaglandin E2 affect expression of DNA methylating and demethylating enzymes in human gingival fibroblasts. *International Immunopharmacology*, 78, 105920. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105920>
- Speer, K., Upton, D., Semple, S., & McKune, A. (2018). Systemic low-grade inflammation in post-traumatic stress disorder: a systematic review. *Journal of Inflammation Research*, 11, 111–121. <https://doi.org/10.2147/JIR.S155903>
- Tonetti, M. S., Jepsen, S., Jin, L., & Otomo-Corgel, J. (2017). Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(5), 456–462. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12732>
- Vinik, A. I., Erbas, T., Park, T. S., Nolan, R., & Pittenger, G. L. (2001). Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 24(8), 1476–1485. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1476>
- Yoo, J.-J., Kim, D.-W., Kim, M.-Y., Kim, Y.-T., & Yoon, J.-H. (2019). The effect of diabetes on tooth loss caused by periodontal disease: A nationwide population-based cohort study in South Korea. *Journal of Periodontology*, 90(6), 576–583. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0480>