



**ASOCIACION ENTRE LA DIABETES MELLITUS TIPO II Y LA EVOLUCIÓN DE LA
PATOLOGÍA ENDODÓNTICA
*UNA REVISION SISTEMÁTICA***

AUTORES

DDS. HERNÁN DARÍO MUÑOZ ALVEAR
DDS. SANTIAGO MONTOYA CAÑÓN

ASESOR CIENTÍFICO:

MSc. NÉSTOR RAÚL RÍOS OSORIO
MSc. SANDRA ELIZABETH AGUILERA

ASESOR METODOLÓGICO

PhD. IVONNE ANDREA ORDOÑEZ MONAK

**INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA UNICOC
ÁREA DE EDUCACIÓN AVANZADA Y CONTINUADA
POSTGRADO EN ENDODONCIA
BOGOTÁ, MAYO DE 2018**

ASOCIACION ENTRE LA DIABETES MELLITUS TIPO II Y LA EVOLUCIÓN DE LA PATOLOGÍA ENDODÓNTICA *UNA REVISION SISTEMÁTICA*

Néstor Ríos - Osorio DDS, MSc ¹⁻², Hernan Darío Muñoz Alvear DDS¹, Santiago Montoya Cañón DDS ¹, Sandra E. Aguilera-Rojas DDS, MSc ¹, Oscar Jiménez-Peña DDS, MSc, PhD ¹, Ivonne Ordoñez- Monak DDS, MSc, PhD(c)¹

¹ Centro de Investigación COC- CICO, Institución Universitaria Colegios de Colombia UNICOC, Bogotá Colombia

² Fundación Universitaria CIEO (UniCIEO), Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Objetivo: evaluar la influencia de la DM tipo II en la evolución de la patología periapical y pulpar.

Materiales y Métodos: Dos revisores realizaron de forma independiente una búsqueda sistemática en PubMed, ISI Web of Science y bases de datos Scopus. También se realizó una búsqueda manual adicional, en busca de artículos IN-Press en revistas de alto impacto y artículos no identificados por

búsqueda electrónica **Resultados:** 10 estudios publicados entre 2001 y 28/02/2018 se incluyeron en la revisión sistemática (Dos estudios longitudinales con un seguimiento que compara el éxito del tratamiento endodóntico entre pacientes diabéticos tipo II frente a pacientes no diabéticos y ocho estudios transversales, que, su muestra total representan datos de 843 pacientes). El análisis de estos 10 estudios muestra que un control inadecuado de la DM tipo II puede predisponer e influir en la evolución patología inflamatoria tanto pulpar como periapical. **Conclusiones:** Existen bases biológicas que sugieren que la DM tipo II actúa como un factor de riesgo para desarrollar una patología endodóntica y que puede afectar el curso de la enfermedad. Sin embargo, se necesitan más investigaciones clínicas bien diseñadas que lleven a cabo metodologías de investigación adecuadas.

Palabras Clave: diabetes mellitus tipo 2, condición periapical, condición de la pulpa dental

SUMMARY

Objective: To assess the influence of type II DM on the pulpal and periapical pathology evolution. **Methods:** Two reviewers independently conducted a systematic search on MEDLINE / PubMed, ISI Web of Science and Scopus databases. An additional manual search was also carried out, searching for In-press articles in high impact journals and articles not identified by electronic search **Results:** 10 studies published between 2001 to 28/02/2018 were included in the systematic review (Two longitudinal studies with one-year follow-up comparing the success of primary root canal treatment between type II diabetic patients vs non-diabetics patients and eight cross-sectional studies, which, their total sample represent data from 843 patients). Analysis of these 10 studies show that inadequate control of type II DM may predispose and influence the inflammatory pulpal and periapical disease evolution. **Conclusions:** There are biological bases to suggest that Type II DM acts as a risk factor for developing an endodontic pathology and that may affect the course of the disease. However, more well-designed clinical investigations carrying out suitable research methodologies are needed.

Keywords: type II diabetes mellitus, periapical pathology, dental pulp pathology, systemic disease

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) se define como un grupo de trastornos metabólicos, considerado como uno de los desafíos de salud pública más importantes del siglo XXI en todo el mundo, ya que afecta a 366 millones de pacientes de todas las edades (1), cuya característica común es una alta concentración de niveles plasmáticos de glucosa "hiperglucemia" que da como resultado síntomas clínicos específicos como poliuria, polifagia y polidipsia. La DM puede estar relacionada con un defecto en la producción de insulina, resistencia a la acción de la insulina (resistencia a la insulina), o un aumento en la producción de glucosa. Estas afecciones también se acompañan de anomalías en el metabolismo de lípidos, proteínas y sales minerales (2).

La glucosa ($C_6H_{12}O_6$) se puede obtener por hidrólisis de carbohidratos, que luego se transforma en energía (principalmente en forma de ATP) para impulsar las actividades celulares. La insulina es una hormona producida y secretada por las células beta de los islotes pancreáticos, cuya función principal es reducir la concentración de glucosa en la sangre (glucemia), promoviendo su ingesta celular uniéndose a la glucosa al receptor de insulina de la célula (3). Por el contrario,

cuando se producen niveles bajos de glucosa en plasma, las células alfa pancreáticas producen y segregan una hormona peptídica llamada glucagón, que hace que el hígado convierta el glucógeno almacenado en glucosa (4).

Con respecto a la etiología de la DM, se ha descubierto que puede existir asociaciones hereditarias, genéticas, inmunológicas y ambientales. Además, se han descrito varios factores predisponentes como la obesidad, el estrés, el embarazo, las infecciones, la menopausia y las intervenciones quirúrgicas (2). Tales factores etiológicos pueden influir en la producción y la función de la insulina, o provocar un aumento de la secreción de glucagón, lo que genera un estado hiperglucémico crónico (5). Además, las disfunciones de los mediadores químicos como la IL-1, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) y el factor nuclear kappa-beta (NF-k β) pueden provocar resistencia a la insulina, caracterizada por una menor captación sistémica de glucosa (6).

Tal estado multifactorial crónico hiperglucemiante ha permitido la creación de una clasificación de acuerdo con ciertos criterios etiológicos y terapéuticos, propuesto por el National Diabetes Data Group (NDDG) y revisado por un grupo de expertos patrocinado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), y el Mundo Organización de la Salud (OMS), de la siguiente manera:

Diabetes Mellitus tipo I (DM tipo I): anteriormente llamada diabetes mellitus insulino dependiente o juvenil, es una enfermedad inmunoinflamatoria crónica, desencadenada por tres factores predisponentes: (a) Factor genético: en los que el paciente hereda la predisposición a desarrollar diabetes, (b) Factor de autoinmune: asociado a un trastorno característico de la DM tipo I relacionado con una destrucción selectiva de células β pancreáticas por linfocitos T y (c) Factores ambientales: que describen virus, agentes tóxicos y dieta entre otros; este último factor se considera como el puente entre el factor genético y la autoinmunidad (7) (8).

Diabetes mellitus tipo II (DM tipo II): también se describe como diabetes del adulto, es la forma más común de diabetes en personas mayores de 40 años, en la que predomina la resistencia a la insulina además de una secreción alterada de la hormona. En la DM tipo II la resistencia a la insulina ocurre a través de la elevación de los niveles circulantes de ácidos grasos libres derivados de adipocitos; estos ácidos grasos libres inhiben la captación de glucosa, la síntesis de glucógeno y la glucólisis. La DM tipo II tiene un predominio hereditario respecto a la DM tipo I y vale la pena señalar que el 80% de las personas que desarrollan DM tipo II tienen sobrepeso (9) (10).

La DM Tipo II se ha asociado comúnmente con la cicatrización de heridas deteriorada, en una relación directamente proporcional al estado hiperglucémico. Dicha condición está relacionada con la baja regulación patológica de diversos factores de crecimiento y una respuesta inmune alterada, lo que predispone a la inflamación crónica, la degradación progresiva del tejido y la capacidad limitada de reparación tisular (11).

Las manifestaciones orales de DM, consisten principalmente en infecciones por *Candida*, liquen plano, estomatitis protésica, xerostomía, alteraciones del gusto, hipoplasia del esmalte, retraso en la cicatrización y enfermedad periodontal (4). También se ha postulado una relación directa de DM con la progresión de patologías endodónticas (12) (13).

La patología endodóntica se puede manifestar tanto a nivel pulpar como periapical, y la respuesta inmune-patológica resultante puede ser una respuesta inflamatoria aguda o una inflamación crónica, dependiendo del tiempo de evolución de la patología, la magnitud del agente causal y la capacidad de recuperación de la pulpa y el tejido periapical (14).

La respuesta pulpar aguda constituye la reacción inicial natural al estímulo nocivo, inicialmente caracterizado por cambios vasculares locales. Una vasoconstricción inicial seguida inmediatamente por una vasodilatación, conduce a una estasis vascular, produciendo la activación del sistema inmune a través de la migración y el reclutamiento de células inmunes seguido de la extravasación de componentes plasmáticos y celulares tales como neutrófilos, macrófagos y linfocitos, generando un edema en los espacios intersticiales (15). El objetivo principal de esta reacción aguda es limitar o eliminar al agente agresor, para finalmente restablecer la permeabilidad vascular, regular el flujo sanguíneo y reabsorber el edema y los tejidos necróticos a través del drenaje linfático. Si esta respuesta inflamatoria aguda no cumple con lo anterior, pasara a una respuesta inflamatoria crónica (14).

A diferencia de la inflamación aguda, la inflamación crónica se caracteriza principalmente por una destrucción tisular acentuada relacionada con la perpetuación del agente agresor (baja intensidad - agente nocivo de larga duración), donde los macrófagos y los linfocitos representan las células inflamatorias predominantes (16). Inicialmente, el tejido de pulpa responde a un ataque nocivo con diferenciación celular, formación y proliferación de nuevos vasos y fibras. Sin embargo, a medida que avanza este proceso, se produce una acumulación de líquido a nivel intersticial, generando edema y una reducción en el contenido celular, que provoca una interrupción de la circulación del flujo de sanguíneo, lo que conduce a anoxia, hipoxia tisular y finalmente a una necrosis tisular o una calcificación de la pulpa (14) (17).

La relación anatómica-funcional directa entre la pulpa y los tejidos periapicales conduce a una repercusión inmediata de la enfermedad pulpar en el área periapical, como una secuela de infecciones endodónticas (16). Al igual que la pulpa dental, la respuesta inflamatoria del ligamento periodontal comienza como un proceso inflamatorio neurogénico, desencadenado por la liberación de neuropéptidos, principalmente de fibras nerviosas tipo C (19). Posteriormente, la respuesta inflamatoria será mediada, amplificada y sostenida por la liberación de mediadores proinflamatorios, como la interleucina (IL) -1, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral (TNF), producidos en respuesta a la activación del factor nuclear Kappa B (NF-KB) en odontoblastos, fibroblastos y células inmunes, en respuesta a subproductos bacterianos tales como endotoxinas de membrana (18).

El objetivo principal de dicha IL es reclutar y diferenciar células del sistema inmunitario tales como neutrófilos, macrófagos, linfocitos y Natural Killer; que interactuará con microorganismos y productos bacterianos en la zona periapical lo que conducirá a una destrucción tisular progresiva y marcada, a menos que se elimine el factor etiológico (19).

Para que se produzca la regeneración tisular, el sistema del conducto radicular debe haberse descontaminado y se debe evitar un mayor acceso a la invasión microbiana. Luego, los tejidos periapicales comienzan una reacción inflamatoria caracterizada por la diferenciación, proliferación y migración de poblaciones celulares destinadas a restablecer la arquitectura original y la función biológica de los tejidos periapicales, caracterizados por una reducción gradual y resolución de la imagen radiolúcida en las radiografías de seguimiento (20) (21).

Además, existen factores intrínsecos predisponentes como condiciones genéticas, estrés, compromisos inmunológicos, deficiencias nutricionales o trastornos metabólicos (como la DM tipo II) inherentes al individuo que influyen en el mecanismo de defensa y la capacidad de reparación de la pulpa dental y los tejidos periapicales bajo procesos de inflamación (22) (23).

Teniendo en cuenta todos los fenómenos biológicos que ocurren en términos de la respuesta inmune y procesos de curación durante una patología endodóntica y la terapia de endodoncia, la DM tipo II se ha descrito como un factor que puede afectar el curso de la patología periapical y pulpar en términos de susceptibilidad, progresión, curación e incluso prevalencia, en lugar de solo actuar como un factor etiológico causal (24). Sin embargo, tales relaciones siguen siendo poco estudiadas. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la influencia de la DM tipo II en la evolución de la patología periapical y pulpar.

MATERIALES Y MÉTODOS

El protocolo para esta revisión sistemática de la literatura se desarrolló y llevó a cabo siguiendo las pautas PRISMA y AMSTAR (25) (26).

Pregunta de Revisión

La siguiente pregunta PICO se formuló para una revisión sistemática de la literatura sobre la evolución de la patología endodóntica y la DM tipo II. Cuando se compara con individuos médicamente sanos, ¿cómo influye la DM tipo II en la evolución de la patología endodóntica?

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se usaron varias palabras clave para cada uno de los elementos de interés:

1. **Diabetes:** type 2 diabetes mellitus OR type 2 diabetic patient OR Glucose Oxidative Stress OR hyperglycemia
2. **Periapical condition:** periapical condition AND periapical index OR apical periodontitis OR periapical inflammation
3. **Pulp condition:** dental pulp OR dental pulp condition OR dental pulp cells AND humans

La búsqueda electrónica de literatura se llevó a cabo en las siguientes bases de datos: Pubmed, ISI Web Of Science y Scopus, utilizando las siguientes combinaciones de palabras clave: (1 AND 2) and (1 AND 3), y los siguientes filtros: AND human, AND English AND 2001/01/01-2018/02/28 sin filtros por revista (Tabla 1).

También se realizó una búsqueda manual adicional, donde se tuvo en cuenta lo siguiente:

- Títulos en las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados, no identificados por el método descrito anteriormente.
- Artículos In-Press en revistas de endodoncia de alto impacto (1. Journal of Endodontics, 2. International Endodontic Journal, 3. Australian Endodontic Journal, 4. Journal of dental research). Estas revistas se eligieron debido a su factor de impacto reportado en el Journal Citation Reports.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda de base de datos

PUBMED TÉRMINOS MESH		Artículos Encontrados
#1 and 2	((("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields]) OR (type[All Fields] AND 2[All Fields] AND diabetic[All Fields] AND ("patients"[MeSH Terms] OR "patients"[All Fields] OR "patient"[All Fields])) OR (("glucose"[MeSH Terms] OR "glucose"[All Fields]) AND ("oxidative stress"[MeSH Terms] OR ("oxidative"[All Fields] AND "stress"[All Fields]) OR "oxidative stress"[All Fields])) OR ("hyperglycaemia"[All Fields] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[All Fields])) AND ((periapical[All Fields] AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "condition"[All Fields])) OR (periapical[All Fields] AND ("abstracting and indexing as topic"[MeSH Terms] OR ("abstracting"[All Fields] AND "indexing"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "abstracting and indexing as topic"[All Fields] OR "index"[All Fields])) OR ("periapical periodontitis"[MeSH Terms] OR ("periapical"[All Fields] AND "periodontitis"[All Fields]) OR "periapical periodontitis"[All Fields] OR ("apical"[All Fields] AND "periodontitis"[All Fields]) OR "apical periodontitis"[All Fields]) OR (periapical[All Fields] AND ("inflammation"[MeSH Terms] OR "inflammation"[All Fields])) OR tiab[All Fields] AND (("2001/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang]))	71

#1 and 3	((("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields]) OR (type[All Fields] AND 2[All Fields] AND diabetic[All Fields] AND ("patients"[MeSH Terms] OR "patients"[All Fields] OR "patient"[All Fields])) OR (("glucose"[MeSH Terms] OR "glucose"[All Fields]) AND ("oxidative stress"[MeSH Terms] OR ("oxidative"[All Fields] AND "stress"[All Fields]) OR "oxidative stress"[All Fields])) OR ("hyperglycaemia"[All Fields] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[All Fields])) AND ((("dental pulp"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "pulp"[All Fields]) OR "dental pulp"[All Fields]) AND ((("dental pulp"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "pulp"[All Fields]) OR "dental pulp"[All Fields]) AND ("cells"[MeSH Terms] OR "cells"[All Fields])) OR ((("dental pulp"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "pulp"[All Fields]) OR "dental pulp"[All Fields]) AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "condition"[All Fields])) OR ("dental pulp diseases"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "pulp"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "dental pulp diseases"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields])) OR tiab[All Fields] AND (("2001/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])	59
----------	--	----

-

ISI WEB OF SCIENCE KEY WORDS		Artículos Encontrados
#1 and 2	((TS=(type 2 diabetes mellitus OR type 2 diabetic patient OR Glucose Oxidative Stress OR hyperglycemia) AND TS=(periapical condition OR periapical index OR apical periodontitis OR periapical inflammation AND humans))) AND LANGUAGE:(English) AND DOCUMENT TYPES: (Article) Timespan: 2001-2018.Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI.	15
#1 and 3	((TS=(type 2 diabetes mellitus OR type 2 diabetic patient OR Glucose Oxidative Stress OR hyperglycemia) AND TS=(dental pulp AND dental pulp cells OR dental pulp condition OR dental pulp diseases AND humans))) ANDLANGUAGE: (English) ANDDOCUMENT TYPES: (Article) Timespan: 2001-2018.Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI.	22

-

SCOPUS KEY WORDS PLUS		Artículos Encontrados
#1 and 2	((TITLE-ABS-KEY (type 2 diabetes AND mellitus) OR TITLE-ABS-KEY (type 2 diabetic AND patient) OR TITLE-ABS-KEY (glucose AND oxidative AND stress) OR TITLE-ABS-KEY (hyperglycemia)) AND (TITLE-ABS-KEY (periapical AND condition) OR TITLE-ABS-KEY (periapical AND index) OR TITLE-ABS-KEY (apical AND periodontitis) OR TITLE-ABS-KEY (periapical AND inflammation) AND TITLE-ABS-KEY (humans))) AND DOCTYPE (ar) AND PUBYEAR > 2000 AND	10

	PUBYEAR < 2019	
#1 and 3	((TITLE-ABS-KEY (type 2 diabetes AND mellitus) OR TITLE-ABS-KEY (type 2 diabetic AND patient) OR TITLE-ABS-KEY (glucose AND oxidative AND stress) OR TITLE-ABS-KEY (hyperglycemia)) AND (TITLE-ABS-KEY (dental AND pulp) AND TITLE-ABS-KEY (dental AND pulp AND cells) OR TITLE-ABS-KEY (dental AND pulp AND condition) OR TITLE-ABS-KEY (dental AND pulp AND disease) AND TITLE-ABS-KEY (humans))) AND DOCTYPE (ar) AND PUBYEAR > 2000 AND PUBYEAR < 2019	19

Selección de los estudios

La búsqueda electrónica (Fig. 1) se llevó a cabo hasta el 01/03/2018 siguiendo el diagrama de flujo sugerido por PRISMA (27). En la base de datos de PubMed, al usar los términos de malla, se obtuvieron 71 resultados con la combinación de los criterios 1 Y 2, y 59 resultados con la combinación de 1 Y 3. En ISI Web of Science, usando las palabras clave, para las mismas combinaciones, los resultados obtenidos fueron 15 y 22 respectivamente. Finalmente, en la base de datos Scopus, al usar palabras clave plus, se obtuvieron 10 y 19 resultados para las mismas combinaciones, para un total de 196 artículos.

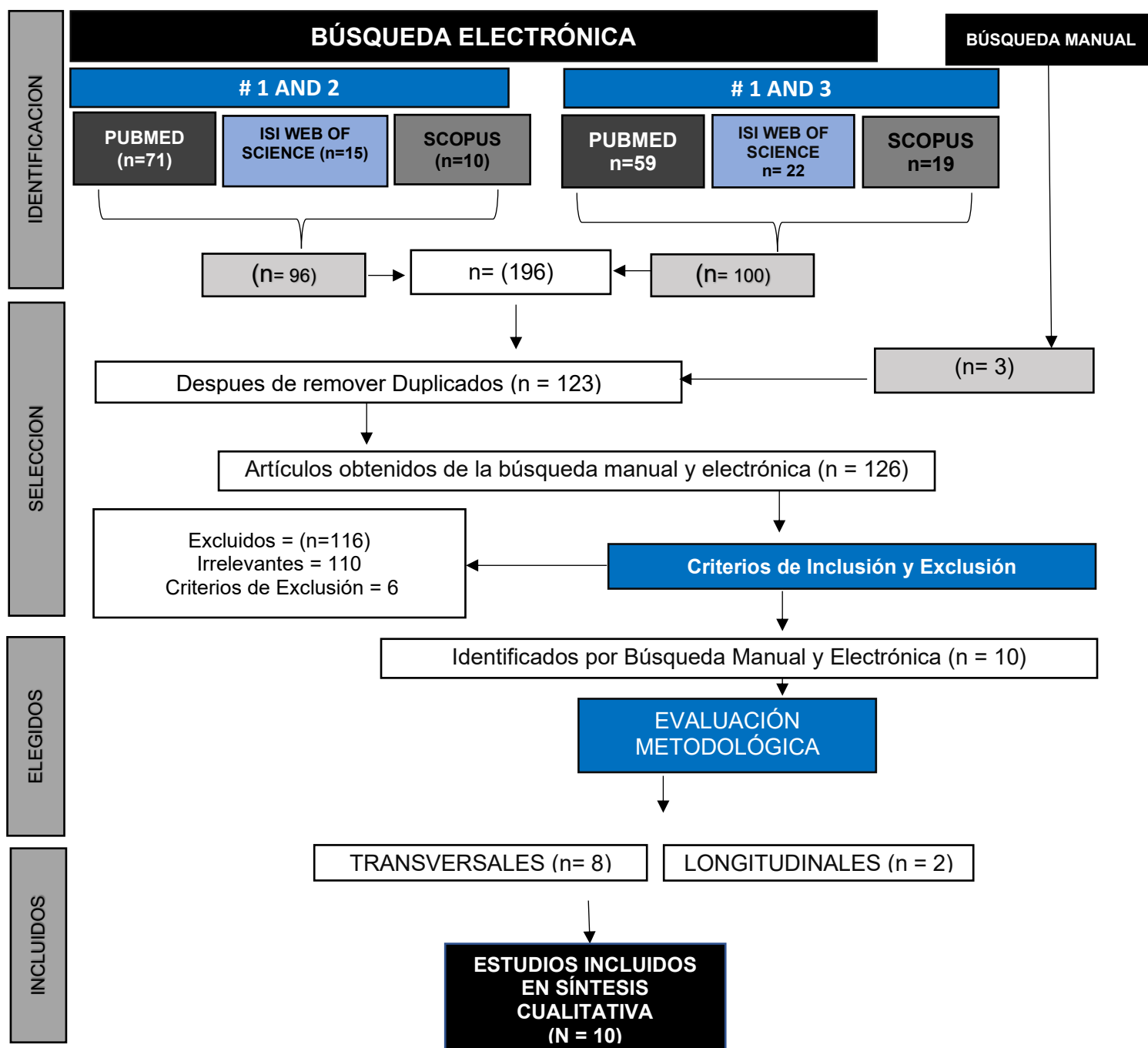
Al eliminar duplicados para las búsquedas 1 Y 2 y 1 Y 3, quedaron 123 artículos. Además, se incluyeron 1 artículos de la búsqueda manual para un total de 126 estudios (Fig.1). Dos revisores H.M, S.M revisaron de forma independiente los títulos, resúmenes y textos completos (en los casos en que no había resumen) teniendo en cuenta los criterios de selección establecidos (Tabla 2).

Este proceso permitió excluir 110 artículos por ser irrelevantes y 6 por criterios de exclusión (tabla 3). Finalmente, se seleccionaron 10 estudios. En caso de desacuerdo entre los revisores, las decisiones se tomaron por consenso. Una vez seleccionados, los estudios se dividieron en A) Transversal (n = 8), B) Longitudinal (n = 2).

Extracción de la información

De los estudios seleccionados, se extrajeron los siguientes criterios: Título del artículo, Primeros autores, Nombre de la revista, Edad, Clasificación de la revista donde se publicó el estudio; Diseño del estudio; Muestra; Características de la muestra; Definición de alteración pulpar y periapical; Definición de DM tipo II; Método de evaluación; Índice de evaluación radiográfico; Relación de la condición pulpar / Periapical en pacientes con DM tipo II; Análisis estadístico; Nivel de confianza; Riesgo de Sesgo; Nivel de evidencia (Tabla 4). Estos datos permitieron someter cada estudio al análisis de la calidad metodológica y clasificarlos según el nivel de evidencia (Tabla 5).

Figura 1. Diagrama de Flujo de búsqueda y selección de artículos



Análisis de la calidad metodológica y nivel de evidencia

Dos revisores (S.M., H.M.) evaluaron de manera independiente la calidad metodológica y el nivel de evidencia de los artículos seleccionados (Tabla 4). Se ha establecido una clasificación de los niveles de evidencia según las recomendaciones de SIGN 50 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2012) (28). Dicha clasificación también se muestra en la Tabla 5: donde A representa el nivel de evidencia más alto y C el más bajo

Tabla 2. Criterios de Selección

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Revisión sistemática y/o meta-análisis	1. Estudios que no definen método de evaluación
Estudios que definen criterios de reparación clínicos y radiográficos	2. Estudios <i>in vitro</i> o en animales
Estudios que definan la relación de la condición de la pulpa dental o periodontitis apical con DM tipo II	3. Estudios que no relacionen directamente la patología endodóntica con diabetes mellitus
Estudios que asocien la DM tipo II con patología endodóntica	4. Revisión narrativos
Estudios longitudinales	5. Reporte de casos y opinión de expertos
Estudios transversales	6. Estudios que relacionen otras enfermedades sistémicas
Estudios publicados en revista clasificados como Q1 a Q4	7. Estudios publicados en revistas no clasificadas como Q1 a Q4.
Estudios del 1 de enero del 2001 al 28 de febrero del 2018	8. Estudios antes del año 2000

Tabla 3 Lista de artículos excluidos según criterios de selección y evaluación metodológica.

	Autor	Revista/Año	Criterios de Exclusión
Después de aplicar los criterios de exclusión	Shetty V	J Am Dent Assoc./2010	3
	Ng YL	Int Endod J./2011	3
	Lee YH	J Endod./ 2013	2
	Lee YH	J Dent Res./ 2016	2
	Lima SM	Int Endod J./ 2013	4
	Bender IB	Int Endod J./ 2014	4

Tabla 5. Niveles de Evidencia

A	Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis
	Estudios con número de muestra de 100 pacientes o más
	Estudios que definan la característica de la muestra (diabéticos tipo II y no diabéticos)
	Estudios que definan la relación de la condición de la pulpa dental o periodontitis apical con DM tipo II
	Estudios con índice periapical (PAI)
	Estudios que asocien alteración pulpar/periodontitis apical referente a DM tipo II
	Estudios de revistas Q1
B	Estudios Longitudinales
	Estudios con número de muestra de 50 a 99 pacientes
	Estudios que definan la característica de la muestra (diabéticos tipo II y no diabéticos)
	Estudios que definan pulpa o periodontitis apical y diabetes mellitus
	Estudios con índice periapical (PAI) y Métodos de evaluación específicos.

	Estudios que asocian la condición pulpar y la condición periapical con DM tipo II
	Estudios de revistas Q2
C	Estudio Transversales
	Estudios con número de muestra inferior a 50 pacientes
	Estudios que definan diagnóstico pulpar, periodontitis apical o diabetes mellitus
	Estudios que no asocian alteración pulpar/periodontitis apical referente a DM
	Estudios con índice periapical diferente al (PAI)
	Estudios de revistas Q3 o Q4

RESULTADOS

Un total de 10 artículos de estudio publicados entre 2003 y 2017 se incluyeron en esta revisión sistemática (Figura 1 y Tabla 4). Dos estudios longitudinales con un año de seguimiento, comparando el éxito del tratamiento endodóntico entre pacientes con DM tipo II y pacientes no diabéticos (27) (11), y ocho estudios transversales, que, su muestra total representan datos de 843 pacientes, 463 diabéticos y 369 controles (9) (28) (29) (30) (5) (31) (32) (17). El análisis de estos 10 estudios muestra que el control inadecuado de la DM tipo II puede predisponer a los pacientes a varias infecciones orales, incluidas las infecciones endodónticas, y revela que la DM tipo II influye en la evolución inflamatoria de la enfermedad pulpar y periapical. En cuanto al riesgo de sesgo, en primer lugar, entre la condición periapical y la DM tipo II 7 artículos (11) (9) (27) (28) (29) (31) (32), presenta un alto riesgo de sesgo, frente a 2 con un riesgo moderado (5) (30). Si embargo para la condición pulpar solo se presenta un artículo y con riesgo bajo de sesgo (17).

En el estudio transversal de Al-Zahrani MS. et al (2017), se investigó la relación entre las lesiones periapicales, los niveles séricos de hemoglobina glicosilada y la proteína C reactiva en pacientes con DM tipo II. De los 100 pacientes que participaron en el estudio, el 61% tenía lesiones periapicales (entre +/- 5 lesiones periapicales). Además, los sujetos con valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 9\%$ tenían significativamente más número de lesiones periapicales (media = $3,8 \pm 3,3$) en comparación con aquellos con niveles de HbA1c $< 9\%$ (media = $2,6 \pm 2, 2$) ($p = 0,047$) (9).

Del mismo modo, Britto. et al (2003), en un estudio transversal, evaluaron el estado periapical de 19 pacientes con DM de tipo II frente 23 pacientes de control. Los resultados de los dientes tratados endodónticamente y la lesión periapical fueron: 27 dientes en pacientes control y 17 dientes en pacientes con DM tipo II ($F = 4.292$, $P < 0.05$). Por otro lado, los dientes sin tratamiento endodóntico y la lesión periapical en los pacientes control fueron 18 frente a 33 dientes en el grupo de pacientes diabéticos ($F = 4.241$; $P < 0.05$). Concluyendo que, los pacientes con DM tipo II eran más propensos a desarrollar una lesión periapical en los dientes sin tratamiento endodóntico. Sin

embargo, también informan que se necesitan más estudios para establecer una verdadera relación entre la diabetes y la respuesta perirradicular a la infección bacteriana (28).

Tabla 4. Sabana

#Art	Título de Artículo	Primer autor	Nombre de revista	Año	Factor de Impacto	Diseño del estudio	Muestra	Característica de la muestra (DM tipo I y no DM tipo II)	Definición de alteración pulpar o AP	Definición DM tipo II	Evaluación	Presencia enfermedad pulpar/periapical en paciente diabéticos tipo II	Análisis Estadístico	Nivel de Confianza	Risk Bias	Nivel de evidencia
1	The relationship between periapical lesions and the serum levels of glycosylated hemoglobin and C-reactive protein in type 2 diabetic patients	Al-Zahrani MS	Saudi Med J.	2017	Q2	Estudio Transversal	100 pacientes	100 pacientes con DM tipo 2	NP	SI	PAI	Los diabéticos tipo II no controlados tenían un mayor número de lesiones periapicales.	SPSS (IBM Corp., Armonk, NY, USA) version 20.	p<0.05	Alto	C
2	Periapical and Endodontic Status of Type 2 Diabetic Patients in Catalonia, Spain: A Cross-sectional Study	López-López J	J Endod.	2011	Q1	Estudio Transversal	100 pacientes	50 pacientes con DM tipo 2 controlados y 50 pacientes sin DM	SI	SI	PAI	Tanto el estado periapical como endodóntico se asociaron significativamente con el estado diabético tipo II.	SPSS (Versión 11; SPSS, Inc, Chicago, IL).	p<0.05	Moderado	B
3	Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals	Brito LR	Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod.	2003	Q1	Estudio Transversal	53 pacientes	30 pacientes con DM tipo 1 (11) y tipo 2 (19) y 23 pacientes sin DM	NP	SI	Strindberg	Los diabéticos tipo II que tenían tratamientos de endodoncia eran más propensos a tener lesiones residuales después del tratamiento.	SPSS (Versión 11; SPSS, Inc, Chicago, IL).	p<0.05	Alto	C
4	High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients	Segura-Egea JJ	Int Endod J.	2005	Q1	Estudio Transversal	70 pacientes	32 pacientes con DM tipo 2 controlada y 38 pacientes sin DM	SI	SI	PAI	La Diabetes mellitus tipo II se asoció significativamente con una mayor prevalencia de AP.	SPSS (Versión 11; SPSS, Inc, Chicago, IL).	p<0.05	Alto	B
5	Glycated Hemoglobin Levels and Prevalence of Apical Periodontitis in Type 2 Diabetic Patients	Sánchez-Domínguez B	J Endod.	2015	Q1	Estudio Transversal	83 pacientes	24 pacientes con buen control de HbA1c y el grupo control 59 pacientes con deficiente HbA1c	SI	SI	PAI	Hay relación directamente proporcional entre el control glucémico y la inflamación periapical en pacientes diabéticos tipo II	SPSS (Versión 11; SPSS, Inc, Chicago, IL).	p<0.05	Moderado	B
6	Type 2 Diabetes Mellitus and the Prevalence of Apical Periodontitis and Endodontic Treatment	Marotta PS	J Endod.	2012	Q1	Estudio Transversal	90 pacientes	30 pacientes con DM tipo 2 y 60 pacientes sin DM	NP	SI	Strindberg	AP fue significativamente más prevalente en dientes de individuos con DM tipo II.	chi-square tes	p<0.05	Alto	C
7	Healing of Apical Periodontitis after Nonsurgical Treatment in Patients with Type 2 Diabetes	Arya S	J Endod.	2017	Q1	Estudio Longitudinal	46 pacientes	21 pacientes con DM tipo 2 y 25 pacientes sin DM	SI	SI	PAI	La DM tipo II puede tener un impacto negativo en el resultado del tratamiento endodóntico en términos de reparación periapical.	chi-square tes	p<0.05	Alto	B
8	Periapical healing outcome following single visit endodontic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus	Rudranak S	J Clin Exp Dent	2016	Q2	Estudio Longitudinal	80 pacientes	40 pacientes con DM tipo 2 tipo 2 y 40 pacientes sin DM	SI	SI	Strindberg	Los pacientes diabéticos eran más propensos a la enfermedad periapical crónica con lesiones más grandes. Las lesiones periapicales fueron más prevalentes en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos.	chi-square tes	p<0.05	Alto	B
9	Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in Patients with Type II Diabetes Mellitus: Comparative Cross-sectional Survey	Smadi L	J Contemp Dent Pract	2017	Q3	Estudio Longitudinal	291 pacientes	82 pacientes con DM tipo 2 controlada, 63 pacientes con DM tipo 2 tipo 2 y 40 pacientes sin DM	SI	SI	PAI	Este estudio sugiere una mayor prevalencia de AP en pacientes con DM tipo I y un mayor número de tratamiento endodóntico.	SPSS (Versión 11; SPSS, Inc, Chicago, IL), chi-square tes	p<0.05	Alto	C
10	The Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Bone Morphogenetic Protein 2 in Dental Pulp Tissue of Healthy and Diabetic Patients	Iliz J	J Endod.	2012	Q1	Estudio Transversal	56 Pacientes	28 con DM tipo 2 tipo 2 y 28 sin DM tipo 2	SI	SI	OTHER	Los niveles de VEGF y BMP2 son más altos en pacientes diabéticos que en sujetos sanos.	SignaPlot 12; Software SysStat Inc, Chicago, IL	p<0.05	Bajo	B
DM: Diabetes mellitus											BMP2: La proteína morfogenética de tipo 2		HbA1c: hemoglobina glicosilada			
						ND: No Presenta		VEGF: Factor de crecimiento								
						NP: No Presenta										
						AP: Periodontitis										

Segura-Egea. et al (2005), en su estudio transversal, incluyen 32 pacientes con DM tipo II y 38 pacientes control, encontraron lesiones periapicales en el 83% de los dientes tratados endodónticamente en el grupo de DM, mientras que el 60% en el grupo control ($O = 3.33$, IC 95% = 0.48-37.93, $p = 0.17$), sugiriendo algunas diferencias en la historia natural de las lesiones periapicales entre pacientes diabéticos, lo que apoya el concepto de que la DM actúa como un factor de riesgo para la periodontitis apical, aumentando su prevalencia y afectando el resultado del tratamiento endodóntico (29).

El estudio transversal de López-López. et al (2011), comparo la prevalencia de dientes tratados endodónticamente con lesión periapical en pacientes con DM en pacientes control. Los resultados mostraron que el porcentaje de dientes tratados endodónticamente con lesión periapical fue mayor en pacientes diabéticos (46%) que en el grupo control (24%) ($OR = 2.67$, IC 95% = 0.76 a 10.06, $p = 0.09$). Además, el estudio informa que existe una mayor prevalencia de patologías periapicales de mayor tamaño y un retraso / detención de la reparación periapical en pacientes con DM. Sin embargo, informaron que estos datos no son concluyentes (30).

En el estudio transversal de Sánchez Domínguez B. y cols. (2015), se estudió la asociación entre la prevalencia de periodontitis apical y el control glucémico de pacientes con DM tipo II, evaluada por el nivel promedio de HbA1c. Se evaluaron 83 pacientes (59 con pobre control de hemoglobina glicosilada), se encontró la presencia de lesiones periapicales en 1 o más dientes no tratados endodónticamente de 52 pacientes diabéticos (62.7%), y entre pacientes con DM y tratamiento endodóntico previo, 8 pacientes (29.6%) tuvo al menos 1 tratamiento que muestra lesión periapical ($OR = 1.2$, IC 95%, 0.2-7.5, $P = 0.94$). Por lo tanto, se concluye que la hiperglucemia, puede causar diversas alteraciones tanto en la pulpa como en la zona donde los niveles altos de glucosa pueden inhibir las células proinflamatorias, dando como resultado un estado inflamatorio crónico que resiste la proliferación celular y la reparación tanto en la pulpa y el periápice (5).

Marotta. et al (2012), en un estudio transversal, uso los criterios Strindberg para el diagnóstico de lesión periapical asociada a patologías endodónticas de pacientes diabéticos y de control. Encontraron que las lesiones periapicales eran significativamente más comunes en los dientes no tratados de pacientes con DM (10%) que en los no diabéticos (7%) ($p = 0.03$). Con respecto a las lesiones periapicales asociadas a dientes tratados endodónticamente en pacientes diabéticos (46%) no hubo diferencias significativas con los pacientes control (38%) ($OR = 1.39$, IC 95% = 0.81-2.39, $p = 0.21$). Se concluyó que la diabetes puede servir como un modificador de la periodontitis apical ya que los pacientes con DM pueden ser más propensos a desarrollar una periodontitis apical en dientes no tratados endodónticamente (31).

En el estudio de Smadi L. et al. (2017), se evaluaron 82 pacientes con DM tipo II controlada, 63 con DM tipo II mal controlada y 146 pacientes control (grupo control), con respecto a la prevalencia de periodontitis apical. Como resultado, los pacientes diabéticos mostraron un mayor número de dientes con lesión apical y tenían más dientes tratados endodónticamente en comparación con el grupo control (4,18% frente 1,82%, respectivamente); por otro lado, al comparar pacientes diabéticos mal controlados o bien controlados, se observó más lesiones apicales entre los pacientes mal controlados con DM (18.29% frente 9.21%, $p = 0.001$), además, el grupo de DM mal controlada también tuvo un mayor porcentaje de tratamiento endodóntico (5.55% frente 3.13%) y la relación de PA y el tratamiento endodóntico que evaluó a los pacientes con DM controlados o mal controlados fue del 32% frente al 21.8%, respectivamente (32).

Por otro lado, en el estudio longitudinal de Arya S. et al (2017) donde se evaluaron 21 pacientes con DM tipo II y 25 pacientes control, se encontró que ambos grupos mostraron una reducción significativa en las puntuaciones de PAI después del tratamiento endodóntico ($P < 0.05$ en cada seguimiento). En el grupo de pacientes con DM, el 43% de los dientes se consideraron como reparados a los 12 meses, en comparación con el 80% en los pacientes control. El 90% de los pacientes diabéticos mostraron reparación de las lesiones y el 10% no mejoró, mientras que el 100% de los pacientes control mostraron evidencia de reparación (11).

Paralelamente, en el estudio de Rudranaik S. et al. (2016), donde se examinaron 40 pacientes con DM tipo 2 y 40 pacientes control, utilizando los criterios radiográficos de Strindberg, encontraron que la lesión aguda se encontraba más en el grupo de pacientes control, mientras que la lesión crónica fue más en el grupo de diabéticos. Por otro lado, en la evaluación preoperatoria del estado periapical, se observó una mayor incidencia de enfermedad periapical en pacientes diabéticos acompañados de lesiones de tamaño significativamente mayor. Asimismo, la evaluación clínica del resultado de cicatrización periapical y sintomatología mostró un éxito del 100% en el grupo de control en 1 mes, sin embargo, en los pacientes diabéticos se observó después de 2 meses (27).

Finalmente, en el estudio de Ilic. et al (2012), en relación con el tejido pulpar, informa que los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la proteína ósea morfogenética 2 (BMP2) son mayores en pacientes con DM tipo II. Resultados que serían importantes al planear cualquier tratamiento dental que dependa de la respuesta del tejido pulpar, ya que el aumento de BMP2 y VEGF conduce a un mayor número de lechos vasculares y una capacidad de respuesta comprometida para los estímulos nocivos de la pulpa (17).

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática evalúa la asociación entre la DM tipo II y la evolución de la patología periapical y pulpar. Para cumplir con el objetivo de este estudio, después de realizar la búsqueda bibliográfica, se encontraron 126 artículos y se analizaron en base a criterios de selección estrictos. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron 10 artículos que asocian de algún modo la DM tipo II con la patología pulpar y periapical. Se encontró que 9 artículos relacionaron DM tipo 2 con una mayor prevalencia de periodontitis apical y solo 1 artículo evaluó la influencia de la DM tipo II con la condición pulpar (9) (28) (29) (30) (5) (31) (32) (17) (27) (11).

En cuanto al diseño del estudio de los artículos incluidos en esta revisión se tuvo en cuenta estudios longitudinales y transversales. Los estudios transversales demuestran la relación de la DM tipo II con la prevalencia de PA y la condición pulpar, mientras que los estudios longitudinales presentan datos a lo largo del tiempo que muestran la evolución de la periodontitis apical en relación con la DM tipo II. Sin embargo, no hay muchas investigaciones longitudinales con metodologías de investigación bien diseñadas que asocien la patología pulpar con la DM tipo II. Se hizo una clasificación jerárquica de cada uno de los estudios incluidos (38), calificándolos de acuerdo con su nivel de evidencia. Esta clasificación está definida por las recomendaciones dadas por SIGN 50 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2012) (26). Se utilizó una escala de evidencia de A (artículos de mayor evidencia) a C (artículos con menos evidencia), donde el nivel A corresponde a una revisión / metanálisis sistemático. Los niveles B corresponden a estudios longitudinales (27) (11), y el nivel C corresponde a estudios transversales (9) (28) (29) (30) (5) (31) (32) (17), entre otras clasificaciones criterios (tabla 5).

Con respecto a los métodos de diagnóstico para evaluar la asociación entre alteraciones de la pulpa dental humana y la DM, existen algunas limitaciones (17), ya que los instrumentos especializados como la oximetría de pulso o el láser doppler destinados a medir los cambios de flujo vascular serían los ideales para dicho fin, lo que no ha sido previamente descrito en pulpa humana de pacientes con DM (33), a diferencia de otros estudios de pacientes sometidos a radioterapia donde los cambios en el flujo vascular se evaluaron mediante oximetría de pulso (34). En contraste, la condición periapical es más factible de observar ya que se analiza a través de radiografías (29).

El análisis de tejido pulpar de pacientes diabéticos muestra comúnmente un mayor nivel de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2) que conduce a niveles elevados de estrés oxidativo, que a su vez puede causar daño irreversible en las células pulpares (17) (17) (33). Además, se pueden observar cambios estructurales como: reducción de la concentración de colágeno, aumento del espesor de la membrana basal de los vasos sanguíneos,

angiopatía, mayor frecuencia de calcificaciones y endarteritis obliterante (36) (37). Tales condiciones asociadas a alteraciones en términos de la circulación colateral y un trastorno circulatorio generalizado, en el que los vasos sanguíneos se dañan por los depósitos ateromatosos evitan la migración y la respuesta de los leucocitos (38). Toda la alteración mencionada anteriormente da como resultado una capacidad limitada del sistema inmune para reaccionar, haciendo que los pacientes con DM tipo II sean más susceptibles al desarrollo de procesos infecciosos (39).

Como consecuencia de las alteraciones vasculares, habrá una disminución en el suministro de oxígeno, lo que significa que hay una cierta susceptibilidad a la colonización de bacterias Gram-negativas anaeróbicas dentro de los conductos radiculares, lo que indica que la DM tipo II disminuye la resistencia del huésped contra la infección bacteriana. Por lo tanto, si hay daño pulpar irreversible, habrá un avance del proceso infeccioso hacia el tejido periapical más fácilmente (37).

En cuanto al estado periapical, habrá una respuesta de inmunidad innata alterada que se verá reflejada en la reducción de la fagocitosis por neutrófilos, a pesar de la mayor producción de citoquinas proinflamatorias por parte de los macrófagos (10) (40), ya que la hiperglucemia afecta la proliferación celular del huésped. Por lo tanto, retrasando la cicatrización del tejido tanto periapical como pulpar. Además, cuando se presenta un estado hiperglucémico, hay un aumento de IL-1b, en IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-a y el activador del receptor del factor nuclear kappa B (RANKL), por lo tanto, provocando un aumento en la actividad de los osteoclastos que da como resultado una resorción ósea marcada (41) (42). Además, una inflamación periapical crónica asociada a la DM tipo II podría iniciar o perpetuar un estado sistémico inflamatorio crónico, lo que contribuye a un aumento de la resistencia a la insulina y un control glucémico deficiente ya que algunas citoquinas proinflamatorias como IL-1b, IL-6, IL -8, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a) y PGE2 (43) liberado de los tejidos periapicales afectados, puede llegar al torrente sanguíneo sistémico alterando así el control metabólico de los pacientes con DM tipo II (40) (44).

Por otro lado, la presencia de los productos finales de glicosilación avanzada (AGEs), producidos a través de la glicosilación no enzimática y la oxidación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos durante la hiperglucemia crónica, activan el factor nuclear kappa beta (NF- κ b), en macrófagos incrementan la producción de citoquinas proinflamatorias que a su vez también pueden aumentar la expresión del ARNm de IL-1b en las células de la pulpa dental (10) (44). Además, los AGE se unen al colágeno, alterando el metabolismo óseo al reducir osteoclastogénesis como resultado de la alteración en la proliferación y diferenciación de las células osteoblásticas (45). Los AGE también pueden actuar sobre los receptores de fibroblastos del ligamento periodontal, generando apoptosis e inhibición de la producción de colágeno, lo que afecta la capacidad de reparación tanto de los tejidos pulpaes como periapicales (46).

CONCLUSIÓN

Aunque existen bases biológicas que sugieren que la DM tipo II actúa como un factor de riesgo para desarrollar una patología endodóntica y que puede afectar el curso de la enfermedad en términos de susceptibilidad, prevalencia, tamaño de las lesiones periapicales y capacidad de cicatrización como consecuencia de una respuesta inmune alterada, se necesitan más investigaciones clínicas bien diseñadas que lleven a cabo metodologías de investigación adecuadas para dilucidar la influencia sobre la DM tipo II en la evolución de la enfermedad pulpar y periapical.

REFERENCIAS

1. Federation ID. Informe Mundial de la diabetes. Resum orientación [Internet]. 2016;4. Available from: <http://www.idf.org/node/26452?language=es>
2. Lebovitz HE. Diagnosis, classification, and pathogenesis of diabetes mellitus. J Clin Psychiatry. 2001;62(SUPPL. 27):5–9.
3. Savari O, Zielinski MC, Wang X, Misawa R, Millis JM, Witkowski P, et al. Distinct function of the head region of human pancreas in the pathogenesis of diabetes. Islets. 2013;5(5):226–8.
4. Castellanos J, Díaz L. Medicina en Oidontolog. 2002. 103 p.
5. Sánchez-Domínguez B, López-López J, Jané-Salas E, Castellanos-Cosano L, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ. Glycated Hemoglobin Levels and Prevalence of Apical Periodontitis in Type 2 Diabetic Patients. J Endod. 2015;41(5):601–6.
6. Conget I. Diagnóstico , clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. Rev Esp Cardiol. 2002;55(1):528–35.
7. Recommendations CP. *Standards of Medical Care in Diabetes—2017* Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes. 2017;35(1):5–26.
8. Smith MJ, Simmons KM, Cambier JC. REVIEWS B cells in type 1 diabetes mellitus and diabetic kidney disease. Nat Publ Gr. 2017;13(11):712–20.
9. Al-Zahrani MS, Abozor BM, Zawawi KH. The relationship between periapical lesions and the serum levels of glycosylated hemoglobin and C-reactive protein in type 2 diabetic patients. Saudi Med J. 2017;38(1):36–40.
10. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: Connections between apical periodontitis and systemic diseases. Int Endod J. 2015;48(10):933–51.
11. Arya S, Duhan J, Tewari S, Sangwan P, Ghalaut V, Aggarwal S. Healing of Apical Periodontitis after Nonsurgical Treatment in Patients with Type 2 Diabetes. J Endod

- [Internet]. 2017;43(10):1623–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2017.05.013>
12. Iwama A, Nishigaki N, Nakamura K, Imaizumi I, Shibata N, Yamasaki M, et al. The Effect of High Sugar Intake on the Development of Periradicular Lesions in Rats with Type 2 Diabetes. 2003;
 13. BENDER I, BENDER A. Diabetes Mellitus and the Dental Pulp. *J Endod*. 2003;29(6):383–9.
 14. Goldberg M, Njeh A, Uzunoglu E. Is Pulp Inflammation a Prerequisite for Pulp Healing and Regeneration ? 2015;2015.
 15. López J. Etiología , clasificación y patogenia de la patología pulpar y periapical. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004;9(1):52–62.
 16. Patrikoski M, Sivula J, Huhtala H, Helminen M, Salo F, Miettinen S. Multifaceted Therapeutic Benefits of Factors Derived From Dental Pulp Stem Cells for Mouse Liver Fibrosis. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(10):1416–24.
 17. Ilić J, Radović K, Roganović J, Brković B, Stojić D. The levels of vascular endothelial growth factor and bone morphogenetic protein 2 in dental pulp tissue of healthy and diabetic patients. *J Endod*. 2012;38(6):764–8.
 18. Lee HJ, Jeong GS, Pi SH, Lee SI, Bae WJ, Kim SJ, et al. Heme oxygenase-1 protects human periodontal ligament cells against substance P-induced RANKL expression. *J Periodontal Res*. 2010;45(3):367–74.
 19. Caviedes-bucheli J, Muñoz HR. Neuropeptides in Dental Pulp: The Silent Protagonists. 2008;34(7):773–88.
 20. Andreasen JO LH. Respuesta de los Tejidos orales al trauma. Texto y atlas a color de lesiones traumáticas a las estructuras dentarias. 2010. Tomo I, Cap 2, 62-96.
 21. Murphy WK, Kaugars GE, Collett WK, Dodds RN. Healing of periapical radiolucencies after nonsurgical endodontic therapy. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol*. 1991;71(5):620–4.
 22. Cooper PR, Takahashi Y, Graham LW, Simon S, Imazato S, Smith AJ. Inflammation-regeneration interplay in the dentine-pulp complex. *J Dent*. 2010;38(9):687–97.
 23. Nair PNR. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. Vol. 15, *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*. 2004. 348-381 p.
 24. Aminoshariae A, Kulild JC. Association of Functional Gene Polymorphism with Apical Periodontitis. *J Endod*. 2015;41(7):999–1007.
 25. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507–11.
 26. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2007;7(1):10. Available from: <http://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-7-10>
 27. Rudranaik S, Nayak M, Babshet M. Periapical healing outcome following single visit endodontic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Exp Dent*.

- 2016;8(5):e498–504.
28. Britto LR, Katz J, Guelmann M, Heft M. Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96(4):449–52.
 29. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Cabanillas-Balsera D, Fouad AF, Velasco-Ortega E, López-López J. Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig [Internet].* 2016;20(6):1133–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-016-1805-4>
 30. López-López J, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, Velasco-Ortega E, Martín-González J, Segura-Egea JJ. Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: A cross-sectional study. *J Endod.* 2011;37(5):598–601.
 31. Marotta PS, Fontes T V., Armada L, Lima KC, Rôças IN, Siqueira JF. Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult brazilian population. *J Endod.* 2012;38(3):297–300.
 32. Smadi L, Smadi L. Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in Patients with Type II Diabetes Mellitus : Comparative Cross-sectional Survey. :358–62.
 33. Jafarzadeh H, Rosenberg PA. Pulse Oximetry: Review of a Potential Aid in Endodontic Diagnosis. *J Endod [Internet].* 2009;35(3):329–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2008.12.006>
 34. Kataoka SHH, Setzer FC, Gondim-Junior E, Pessoa OF, Gavini G, Caldeira CL. Pulp vitality in patients with intraoral and oropharyngeal malignant tumors undergoing radiation therapy assessed by pulse oximetry. *J Endod [Internet].* 2011;37(9):1197–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2011.05.038>
 35. Lee YH, Kim HS, Kim JS, Yu MK, Cho SD, Jeon JG, et al. C-myb regulates autophagy for pulp vitality in glucose oxidative stress. *J Dent Res.* 2015;95(4):430–8.
 36. Harper EM, Forde H, Davenport C, Rochfort KD, Smith D, Cummins PM. NU. *Vascul Pharmacol [Internet].* 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2016.02.003>
 37. Lima SMF, Grisi DC, Kogawa EM, Franco OL, Peixoto VC, Gonçalves-Júnior JF, et al. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: A review. *Int Endod J.* 2013;46(8):700–9.
 38. Matsumoto Y, Zhang B, Kato S. Lymphatic networks in the periodontal tissue and dental pulp as revealed by histochemical study. *Microsc Res Tech.* 2002;56(1):50–9.
 39. Bender I, Bender A. Diabetes Mellitus and the Dental Pulp. *J Endod [Internet].* 2003;29(6):383–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0099239905610497>
 40. Lontchi-yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes Mellitus and Inflammation. 2013;435–44.
 41. Dienelt A, zur Nieden NI. Hyperglycemia Impairs Skeletogenesis from Embryonic Stem Cells

by Affecting Osteoblast and Osteoclast Differentiation. *Stem Cells Dev* [Internet]. 2011;20(3):465–74. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/scd.2010.0205>

42. Wang F, Song Y, Li D, Li C, Wang Y, Zhang N, et al. Type 2 diabetes mellitus impairs bone healing of dental implants in GK rats. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2010;88(1):e7–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2010.01.017>
43. Segura-Egea JJ, Castellanos-Cosano L, Machuca G, López-López J, Martín-González J, Velasco-Ortega E et al. Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(2):356–61.
44. Nakajima Y, Inagaki Y, Kido J, Nagata T. Advanced glycation end products increase expression of S100A8 and A9 via RAGE – MAPK in rat dental pulp cells. 2014;(July).
45. Catanzaro O, Dziubecki D, Lauria LC, Ceron CM, Rodriguez RR. Diabetes and its effects on dental pulp. *J Oral Sci* [Internet]. 2006;48(4):195–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220616>
46. Niu Y, Xie T, Ge K, Lin Y, Lu S. Effects of Extracellular Matrix Glycosylation on Proliferation and Apoptosis of Human Dermal Fibroblasts Via the Receptor for Advanced Glycosylated End Products. 2008;30(4):344–51.