

# EVALUACIÓN PERI IMPLANTARIA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2: ESTUDIO A TRES AÑOS.

TESIS DOCTORAL

Jerónimo Rubio Roldán

GRANADA 2015



Editor: Universidad de Granada.Tesis Doctorales  
Autor: Jerónimo Rubio Roldán  
ISBN: 978-84-9125-185-9  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/40531>

## COMPROMISO DE RESPETO DE DERECHOS DE AUTOR

El doctorando D. Jerónimo Rubio Roldán y el director de la tesis Prof Gerardo Gómez Moreno garantizamos al firmar esta tesis doctoral que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección del director de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada a 25 de Marzo de 2015



Director de la tesis

Fdo. Gerardo Gómez Moreno



Doctorando

Fdo. Jerónimo Rubio Roldán.

# AGRADECIMIENTOS

Es difícil expresar en unas líneas el agradecimiento sin dejar a nadie de lado, sobre todo cuando he tenido y tengo la suerte de haberme rodeado de excelentes profesionales y mejores personas aún.

Mis primeras líneas de agradecimiento son para el Dr. Maximino González-Jaranay Ruiz, al que debo considerar mi maestro, prestándome siempre su inestimable consejo y experiencia. Y para el Dr. Gerardo Moreu Burgos, gracias a los dos por iniciarme en el mundo de la Periodoncia y abrirme las puertas del Departamento, pero sobre todo gracias por su amistad.

A mis amigos y compañeros de formación, Dr. Luis Téllez, Dr. Fco. Javier Fernández, Dr. Antonio Roa y al inminente doctor, Juan José Fernández de Rota, gracias por el apoyo que me habéis brindado durante estos años y sobre todo gracias por los momentos vividos.

Mi mayor agradecimiento va dirigido a los compañeros del grupo de investigación Dr. Jose Luis Calvo Guirado, Dr. Antonio Aguilar Salvatierra-Raya, Dr Carlos Arana cuyo trabajo y generosidad han hecho posible esta tesis. Pero sobre todo al Dr. Gerardo Gómez Moreno que, como director de esta tesis, me ha orientado, corregido y guiado con un entusiasmo admirable. Gracias por este “regalo”, espero algún día estar a la altura y poder corresponder de la misma manera con la que me ha tratado.

Por último y no menos importante gracias a mi familia. A mi mujer Pilar, por su apoyo en las buenas y malas decisiones, su paciencia y comprensión. A mi hermano Antonio, que me ha ayudado en tantas ocasiones y lo sigue haciendo. A mi hija Manuela, su reciente llegada al mundo me ha servido de estímulo para concluir este trabajo. Pero sobre todo, a mis padres, Antonio y Emilia, a ellos les debo todo lo que he conseguido.

# ÍNDICE

JUSTIFICACIÓN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
1 DIABETES MELLITUS.....	3
1,1 Definición.....	3
1.2 Clasificación.....	3
1.2.1 Diabetes Tipo I.....	3
1.2.2 Diabetes tipo II.....	4
1.2.3 Diabetes gestacional.....	5
1.2.4 Otros tipos de Diabetes.....	5
1.3 Prevalencia y Epidemiología.....	5
1.4 Criterios Diagnósticos.....	6
1.5 Complicaciones de la Diabetes.....	6
1.5.1 Complicaciones microvasculares o microangiopatía.....	7
1.5.2 Complicaciones cardiovasculares.....	7
1.5.3 Otras complicaciones.....	8
1.6 Efectos de la Diabetes a nivel óseo.....	8
1.7 Diabetes Mellitus y Enfermedad periodontal.....	9
2 MUCOSITIS Y PERIIMPLANTITIS.....	11
2.1 Definición y diagnóstico.....	11
2.2 Prevalencia e incidencia.....	12
2.3 Etiología de mucositis y periimplantitis.....	14
2.4 Factores de riesgo de la mucositis y periimplantitis.....	15
2.5 Criterios diagnósticos.....	18
OBJETIVOS.....	22
MATERIAL Y MÉTODOS.....	24

- Pacientes.....	24
- Criterios de inclusión y exclusión.....	25
- Procedimiento quirúrgico.....	27
- Cuidados postoperatorios.....	28
- Parámetros clínicos.....	28
- Análisis estadístico.....	30
 RESULTADOS.....	 32
 DISCUSIÓN.....	 36
 CONCLUSIONES.....	 40
 ANEXOS.....	 41
 BIBLIOGRAFÍA .....	 47

#### ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

- Tabla 1. Prevalencia de mucositis y periimplantitis.....	13
- Tabla 2. Número de participantes, género y edad de cada grupo.....	32
- Tabla 3. Valores de pérdida ósea marginal 1, 2 y 3 años.....	33
- Tabla 4. Valores de sangrado 1,2 y 3 años.....	34
- Tabla 5. Valores de profundidad de sondaje 1,2 y 3 años .....	34
- Figura 1. Distribución e pacientes incluidos en el estudio.....	27



# **JUSTIFICACIÓN**



# JUSTIFICACIÓN

En los últimos años el uso de implantes dentales ha revolucionado el tratamiento de los pacientes parcial o totalmente edéntulos. Los implantes dentales se erigen como la primera elección a la hora de reponer dientes perdidos debido a su predictibilidad a largo plazo y las múltiples opciones de tratamiento. Sin embargo, no son inmunes a las complicaciones inherentes a cualquier procedimiento dental, en su caso, fallo en la planificación, en el procedimiento quirúrgico, en el material o en las complicaciones en su mantenimiento. Es en éste último apartado, el del mantenimiento, donde aparecen procesos biológicos de carácter inflamatorio denominados mucositis y periimplantitis que pueden comprometer su supervivencia de los implantes dentales a largo plazo.

Entre los factores de riesgo (Rocchietta et al 2012) de la mucositis y periimplantitis se encuentra la enfermedad periodontal y la diabetes mellitus. Diversas revisiones sistemáticas (Strietzel et al 2007; Heitz-Myfield et al 2009; Bornstein et al 2009; Mombelli et al 2006) han aportado resultados que no permiten establecer una definitiva conclusión de que los pacientes diabéticos tienen más riesgo de periimplantitis. Estas revisiones también indican que el control de la glucemia es un factor importante cuando se evalúa la relación. El presente estudio intenta profundizar en esta relación (periimplantitis/diabetes mellitus y control glucémico), buscando datos que permitan establecer parámetros clínicos aplicables a pautas de tratamiento.

# **INTRODUCCIÓN**

# **1 DIABETES MELLITUS**

## **1.1 Definición**

La diabetes mellitus se define como el “conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por una hiperglucemia provocada por defecto en la secreción de insulina, su acción o ambas (Paulavi et al 1997; Retzepe&Donos 2010). Las manifestaciones clínicas de la diabetes mellitus pueden incluir hiperglucemia, otros trastornos metabólicos y lesión a largo plazo de los vasos sanguíneos, ojos, nervios, riñones y corazón.

La etiopatogenia de la diabetes mellitus es multifactorial y poligénica, resultante de complejas interacciones entre genes y factores ambientales. En definitiva, el término de diabetes mellitus engloba un conjunto heterogéneo de síndromes hiperglucémicos con características genofenotípicas diferentes. La deficiente acción de la insulina a nivel de órganos diana es la base de las anomalías del metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas que están presentes en la diabetes.

## **1.2 Clasificación de la Diabetes**

### **1.2.1 Diabetes mellitus tipo 1**

La diabetes mellitus tipo 1 constituye el 5-10 % de todos los casos. La inmensa mayoría de los casos de diabetes tipo 1 están producidos por la destrucción auto inmunitaria de mecanismo celular de las células beta de los islotes pancreáticos, lo que da lugar a la imposibilidad de sintetizar insulina por el páncreas y a una deficiencia absoluta de insulina. Hay menor presencia de antecedentes familiares que en la diabetes tipo 2. Con frecuencia hay anticuerpos frente a las células de los islotes, la ácido glutámico descarboxilasa y la insulina, y hay un aumento del riesgo de otras enfermedades autoinmunes (enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison y anemia perniciosa).

Una pequeña proporción de casos de diabetes mellitus tipo 1 es de origen idiopático, en los mecanismos etipatogénicos no se encuentran fenómenos de autoinmunidad, hay fuerte componente genético y una menor prevalencia de complicaciones macro-microvasculares y neuropáticos. La diabetes tipo 1 habitualmente se manifiesta con síntomas de inicio agudo (poliuria, polidipsia, polifagia, y pérdida de peso) y afecta de forma desproporcionada a personas jóvenes, apareciendo en el 70% de los casos antes de los 20 años de edad y la mayoría de pacientes no son obesos. Para su tratamiento es necesario suministrar insulina durante toda la vida para la supervivencia.

### **1.2.2 Diabetes Mellitus tipo 2.**

La diabetes mellitus tipo 2 supone el 90-95 % de los casos de diabetes. Está producida por, resistencia insulínica combinada con la imposibilidad de las células beta pancreáticas de sintetizar suficiente insulina para superar dicha resistencia. En casi todos los casos hay antecedentes familiares, generalmente de la rama materna.

Esta predisposición genética, junto a factores de riesgo como edad avanzada, obesidad y estilo de vida sedentario son responsables de la aparición de la resistencia insulínica y la diabetes mellitus. Así, si un gemelo homocigoto presenta diabetes tipo 2, más del 90% de los gemelos no afectados inicialmente padecerán posteriormente la enfermedad.

A diferencia de la diabetes tipo 1, la diabetes tipo 2 afecta históricamente a personas mayores de 40 años de edad (aunque actualmente se están detectando casos en jóvenes de hasta tres años de edad), muchas de las cuales son obesas y no se produce la, destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos.

Menos de un tercio de los pacientes con diabetes tipo 2 necesitará en último término tratamiento con insulina y los procesos de cetoacidosis diabética no son frecuentes. De hecho, con frecuencia se ignoran o pasan por alto los síntomas precoces (astenia, hipoglucemia

postprandial) y puede pasar inadvertida para el paciente durante años y descubrirla después de alguna complicación cardiovascular/neurológica (por ejemplo, accidente cerebrovascular, pérdida de visión).

La dieta, el ejercicio físico y la pérdida de peso, pueden mejorar la resistencia insulínica y ocasionalmente revertir la sintomatología. La mayoría de los pacientes precisa de tratamiento con fármacos orales y muchos de más de uno. Finalmente, otro porcentaje necesitan el suministro de insulina.

### **1.2.3 Diabetes gestacional**

Se denomina de este modo a toda diabetes diagnosticada por primera vez durante el embarazo. Es la complicación más frecuente en gestantes. Su frecuencia es variable según los distintos estudios, poblaciones y criterios diagnósticos utilizados, afectando en torno al 10% de los embarazos (GEDE, 2006).

Su importancia radica en que la diabetes gestacional aumenta el riesgo de diversas complicaciones obstétricas como son: sufrimiento fetal, macrosomía, muerte intrauterina, partos por cesárea y problemas neonatales. No aumentando la incidencia de malformaciones congénitas (Metzger BE, 2007).

### **1.2.4 Otros tipos de diabetes**

Son debidos a otras causas como aquellas de origen genético que provocan defectos en células beta, o en la acción de la insulina. Otras son producidas por enfermedades del páncreas, endocrinopatías, infecciones congénitas, o son inducidas por drogas u otras sustancias químicas.

## **1.3 Prevalencia y epidemiología**

La diabetes mellitus es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en la sociedad contemporánea y se ha convertido en un problema de salud pública. Hace una década, la diabetes afectaba a 140 millones de individuos aproximadamente, unos 220 millones en 2010 y se estima que afectará a unos 300 millones en 2025 (Zimmet et al 2003; Mellado-Valero et al 2007).

Ésta aumento, se ha atribuido al envejecimiento de la población, al aumento de la prevalencia de obesidad, disminución del nivel de actividad física y dietas ricas en carbohidratos y con denso contenido calóricos que se encuentran en alimentos sintéticos procesados.

En nuestro país la prevalencia estimada se sitúa según diversos estudios entre el 6 y el 12% en la población entre los 30 y 65 años, alcanzando en el rango de edad entre 65 y 74 años el 16,7% y en los mayores de 75 años el 19,3% Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de publicaciones 2007.

#### **1.4 Criterios diagnósticos.**

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se basa en la glicosilación de la hemoglobina de los eritrocitos que depende del ambiente glucémico sanguíneo. La HbA1c permite evaluar el grado de control medio de la glucemia en los tres meses previos y es el principal parámetro de control metabólico de la diabetes (Koenig et al 1976; Bunn et al 1978; Davidson et al 2000; Derr et al 2003)

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) establece los siguientes parámetros de control para adultos con diabetes mellitus (American Diabetes Association 2009):

- HbA1c < 7%
- Glucemia capilar preprandial 70-130mg/dl
- Glucemia capilar postprandial <180mg/dl
- Presión arterial < 130/80 mm Hg
- LDL colesterol < 100mg/dl

- HDL colesterol > 50 mg/dl
- Triglicéridos < 150 mg/dl
- No fumar
- Mantener peso adecuado (IMC<25)

## **1.5 Complicaciones de la Diabetes**

Desde el descubrimiento de la insulina y, por tanto, la prolongación de la vida de los pacientes diabéticos, las complicaciones crónicas tienen una gran importancia en la morbi-mortalidad que conllevan. Las complicaciones crónicas afectan fundamentalmente a: retina, riñón, nervios periféricos, sistema cardiovascular, piel y tejidos conectivos. Las bases de estas complicaciones son las lesiones microangiopáticas o afectación de pequeños vasos, las macroangiopáticas o aterosclerosis y neuropatías.

### **1.5.1 Complicaciones microvasculares o microangiopatía.**

Se denomina microangiopatía a la afectación de pequeños vasos: arteriolas, capilares y vénulas, caracterizada por engrosamiento de la membrana basal, aumento de la permeabilidad de la pared y disminución de la luz vascular con la correspondiente hipoxia del territorio irrigado. Estos cambios ocurren en todos los tejidos y órganos, pero fundamentalmente van a conducir a manifestaciones clínicas en: retina, glomérulo renal, vasa nervorum (neuropatías localizadas), músculo cardíaco, músculo estriado, piel y otros tejidos.

La prevalencia de las complicaciones crónicas en la diabetes tipo 2 es alta encontrando: retinopatía en el 33%, nefropatía en el 17%, neuropatía periférica en el 40% y autonómica en el 20%, relacionada con la edad, sexo y años de evolución de la diabetes (Morato et al 1995) Los principales factores para el desarrollo de las complicaciones microvasculares y neuropáticas son el grado de hiperglucemia y el tiempo de exposición a la misma, (Wang PH et al 1993; Karamanos B et al 2000) . El nivel medio de glucemia mantenido durante años, HbA1c, se relaciona con el riesgo y gravedad de las complicaciones microvasculares (Steffes M et al

2005). Se ha demostrado que un buen control metabólico mantiene efectos beneficiosos durante muchos años respecto a la aparición de complicaciones microvasculares (EDIT 2003)

### **1.5.2 Complicaciones cardiovasculares**

El término de “macroangiopatía diabética” incluye a todo el conjunto de lesiones vasculares presentes en los pacientes diabéticos y que son el resultado de una combinación de alteraciones específicas de la diabetes y de la aceleración del proceso de arteriosclerosis común a todos los individuos.

Los pacientes diabéticos tienen 2-5 veces más riesgo de sufrir un episodio cardiovascular que los individuos no diabéticos. Además, la mortalidad por enfermedad coronaria es dos veces más frecuente en los varones diabéticos, y casi de cinco veces en las mujeres diabéticas. Los pacientes con intolerancia oral a la glucosa también tienen una mayor mortalidad por enfermedad coronaria, habiéndose descrito incluso un riesgo cardiovascular aumentado en relación con los niveles glucémicos altos dentro del rango de normalidad (glucemia basal <110mg/dL) ( Stern MP 1997).

Entre las medidas para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2, se incluyen cambios terapéuticos del estilo de vida (dieta, actividad física, control de peso, abandono del tabaco), control de la hipertensión arterial, dislipemia y utilización de ácido acetilsalicílico, inhibidores de la ECA y estatinas.

### **1.5.3 Otras complicaciones de la diabetes**

Además de las mencionadas anteriormente existen otro tipo de complicaciones como las úlceras del pie diabético, infecciones poco habituales, cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar, hipoglucemia etc.



## **1.6 Efectos de la diabetes a nivel óseo**

### *1.6.1 Efecto de la hiperglucemia*

La hiperglucemia crónica afecta a distintas estructuras tisulares, produce un efecto inflamatorio e in vitro ha demostrado ser un estímulo de la resorción ósea. La pérdida de hueso en la diabetes mellitus no parece depender tanto del aumento de la osteoclastogénesis como de la reducción en la formación ósea (HE H et al 2003). La hiperglucemia inhibe la diferenciación osteoblástica y altera la respuesta de la hormona paratiroidea, reguladora del metabolismo fosfocálcico (Santana RB et al 2003). Además, produce un efecto deletéreo sobre la matriz de hueso y sus componentes y afecta la adhesión, crecimiento y acúmulo de matriz extracelular (Weiss et al 1981). La homeostasis mineral, la producción de osteoide y, en definitiva, la formación ósea se ha demostrado que está claramente reducida en diferentes modelos experimentales de diabetes (Nyomba et al 1989)

### *1.5.2 Efecto de la insulina*

La insulina estimula la formación de matriz osteoblástica de forma directa. En modelos experimentales de diabetes, la normoglucemia obtenida mediante tratamiento con insulina ha conseguido un crecimiento de la matriz ósea y formación osteoide similar a sujetos controles (Locatto et al 1993). Mientras que la hiperglucemia puede reducir hasta un 40% la recuperación ósea tras osteotomías circulares, el tratamiento con insulina normaliza este índice de recuperación, lo que indica que el deterioro óseo está estrictamente relacionado con el mal control de la diabetes (Santana RB et al 2003).

## **1.7 Diabetes mellitus y enfermedad periodontal**

Se ha demostrado que existe una relación bidireccional entre enfermedades periodontales y diabetes. De hecho, en distintos estudios se ha demostrado como la prevalencia y la severidad de la gingivitis es claramente más elevada en individuos con diabetes. Un 40% de los diabéticos adultos padecen periodontitis en comparación con un 15% en no diabéticos. Por tanto, esto conduce a considerar la diabetes como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad periodontal.

Desde un punto de vista epidemiológico, en la diabetes mellitus tipo 1, se presenta una mayor prevalencia de gingivitis y periodontitis que en los pacientes no diabéticos. La prevalencia de enfermedad periodontal se incrementa con la edad y con el tiempo de evolución de la diabetes (Cianciola et al 1982).

En la diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de estudios coinciden en asociar la diabetes con una mayor prevalencia y severidad de la enfermedad periodontal. Se estima que tiene el doble de riesgo de padecer periodontitis en comparación con sus homólogos no diabéticos (Collin et al 1998).

Aunque algunos estudios no han sido capaces de confirmarlo, la evidencia sugiere que la severidad y extensión de la periodontitis se asocia a un peor control metabólico determinado por la HbA1c. Este peor control se ha explicado en función de niveles elevados de IL-1beta en el líquido crevicular (Engbreston et al 204).. Otros estudios demuestran como los pacientes con buen control metabólico responden mejor al tratamiento periodontal que los pacientes mal controlados.

En este sentido, un meta análisis mostró como los pacientes diabéticos tiene peor higiene bucal mayor severidad de gingivitis medida por el índice gingival y mayor severidad de periodontitis (Khader et al 2006).

Son varias las causas que favorecen el desarrollo de la enfermedad periodontal en la diabetes. El ambiente hiperglucémico favorece entre otros los siguientes procesos:

- La glicosilación no enzimática de las proteínas y el colágeno afectando su estabilidad y la integridad vascular.
- Lesiones en la membrana basal vascular disminuyendo su capacidad nutritiva.
- Deterioro de la función de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, lo que predispone a la infección.
- Afectación de los monocitos y macrófagos que dificultan la respuesta a la infección aguda y predisponen a la cronificación del proceso.
- Aumento en la síntesis de sustancias pro inflamatoria.

## **2 MUCOSITIS Y PERIIMPLANTITIS**

### **2.1 Definición y diagnóstico**

Actualmente se han descrito complicaciones que pueden afectar a los tratamientos realizados con implantes dentales. Estas complicaciones se denominan, mucositis y periimplantitis. Ambas están caracterizadas por una respuesta inflamatoria en los tejidos que rodean el implante. (Mombelli et al 1998; Lindhe J et al 2008).

Si bien la mucositis presenta una gran similitud con la gingivitis, y que se refiere a la respuesta del huésped por la exposición bacteriana de tejidos peri implantes o encía según el caso, la periimplantitis puede diferir de la periodontitis en la extensión y composición de células de la lesión, en la tasa de progresión y en la ausencia del tejido conectivo protector que predomina en la periodontitis crónicas. La formación de biopelículas bacterianas en la superficie de los implantes dentales no difiere de la de los dientes, sin embargo, pero puede estar influenciada por la mayor rugosidad de los implantes dentales (Lang NP et al 2011).

La **mucositis** se define como la inflamación que se produce alrededor de los tejidos blandos que rodean al implante dental sin pérdida del hueso de soporte tras la remodelación ósea en el

periodo de osteointegración (Sanz M et al 2012). Desde el punto de vista clínico, los signos que la caracterizan incluyen sangrado y/o supuración al sondaje generalmente asociado a profundidad de sondaje mayor o igual a 4 mm y no hay evidencia radiográfica de pérdida ósea más allá de la remodelación ósea inicial (Sanz M et al 2012).

La **periimplantitis** es un proceso inflamatorio que se localiza alrededor del implante dental, que incluye tanto inflamación de tejidos blandos como pérdida ósea por debajo del umbral óseo resultante tras el periodo de remodelación en la osteointegración (Sanz et al. 2012). Desde el punto de vista clínico, además de los parámetros clínicos que aparecen en la mucositis debe existir evidencia radiográfica de pérdida ósea (Albrektsson T et al 1986). Para evaluar la pérdida ósea debe realizarse una radiografía de control del remodelado óseo después de la colocación del implante o en su defecto utilizar como referencia una distancia vertical umbral de 2 mm desde el nivel de hueso marginal esperado tras la remodelación (Sanz et al 2012).

## **2.2 Prevalencia e incidencia**

Los resultados de diversos estudios revelan que la prevalencia de la mucositis está presente en el 48% de implantes en un seguimiento de 9 a 14 años (Roos-Jansaker AM et al 2006; Fransson C et al 2005). Sin embargo, desde que se trata de un proceso reversible con intervención temprana y eliminación de la etiología (Pontoriero R et al 1994; Salvi GE et al 2012) puede que esta prevalencia sea subestimada.

En cuanto a la prevalencia e incidencia de la periimplantitis la diferencia de criterios en cuanto a la hora de establecer un nivel de referencia ósea basal o sondaje hace que existan variaciones importantes en los porcentajes. De hecho, en un mismo estudio se ha observado una prevalencia del 11% al 47% dependiendo de la referencia usada (Koldslund OC et al. 2010). En la Tabla 1 se puede apreciar diversos estudios en los que se refleja la prevalencia de mucositis y periimplantitis. (Koldslund OC et al. 2010)

Referencia	Tipo de estudio; Sistema de implante	Numero de sujeto/ implantes	Tiempo medio de función (rango)	Mucositis (% sujetos/implantes)	Periimplantitis (% sujetos/implantes)
<b>Koldsländl et al.</b>  ( J Periodontal 2010)	Cross-sectional	109/351	8.4 años  (1-16)	39.4%  27.3%	47.1% sujetos  36.6 % implantes
	Solid screw implant				
<b>Roos-Jansaker et al</b>  ( J Clin periodontal 2006)	Cross-sectional	218/999	9-14 años	-----	16% sujetos  6.6% implantes
	machined				
<b>Renvert et al</b>  (Clin Oral Implant res 2007)	Cross-sectional	213/976	10.8 años  (9-14 años)	59.6%	14.9% sujetos
<b>Fransson et al</b>  (Clin oral implant res 2005)	Cross-sectional	662/3.413	5-20 años	-----	27.8% sujetos  12.4% implantes
<b>Rinke et al.</b>  (clin Oral implant res 2011)	Cross sectional	89/media	5.7 años	44.9%	11.2 % sujetos
		3.9 implantes por paciente	(2-11.3 años)		53% fumadores con periodontitis  3% no fumadores
<b>Mir- Mari et al</b>  (J ClinPeriodonto I 2012)	Cross sectional	245/964	6.3 años	38.8% sujetos	16.3% sujetos
			(1-18 años)	21.6% implantes	9.1% implantes

**Tabla 1. Prevalencia de mucositis y periimplantitis. (Koldsand OC et al. 2010)**

### 2.3 Etiología de mucositis y periimplantitis

Los procesos inflamatorios que se producen en la mucositis alrededor de los implante dentales son similares a los de la gingivitis en el diente. Inmediatamente después de la colocación del implante las glicoproteínas de la saliva se adhieren a la superficie expuesta de titanio con la colonización microbiológica concomitante (Pontonero R et al 1994). La formación de biofilm juega un papel importante en el inicio y progresión de la periimplantitis fundamentalmente por el desarrollo de infecciones alrededor del implante (Quirynen et al 2006; Augthun M et al 1997). En este sentido, se han aislado bacterias anaeróbicas Gram negativas en las lesiones periimplantarias similares a las presentes en periodontitis crónicas (Leonhardt et al 1992; Salvi, G.E. et al 2012). Está generalmente aceptado que una mucositis es la precursora de una periimplantitis, como también lo es que la gingivitis es la precursora de la periodontitis. Sin embargo, como ocurre en la relación gingivitis-periodontitis, la mucositis no progresa necesariamente a una periimplantitis. El sellado epitelial alrededor de los implantes tiene una función similar a la de los dientes (Gould et al 1984). Más aún, Zitzmann et al concluyeron que no hay evidencia para sugerir que cualquier diferencia estructural entre dientes naturales e implantes dentales puedan alterar la respuesta del huésped a los cambios bacterianos (Zitzmann et al 2001,2002). Sin embargo, sí hay evidencia para sugerir que la mucositis, al igual que la gingivitis es reversible cuando se trata eficazmente (Salvi et al 2012).

La periimplantitis, como la periodontitis, se produce inicialmente por una importante colonización bacteriana y la posterior repuesta inmune del huésped. Los resultados de estudios transversales tanto en animales (Nitici et al 2001) como en humanos (Heitz-Mayfield et al 2010) han encontrado que las especies bacterianas asociadas a estas patologías son similares, principalmente aerobias Gram negativas. Así, *Staphylococcus aureus* puede ser un patógeno importante en el inicio de la periimplantitis (Heitz-Mayfield et al 2010; Leonhardt et al 1999).

Diversos estudios han mostrado que las lesiones, de periimplantitis y periodontitis procedentes de biopsias humanas tienen características similares (Zitzman et al 2002; Konttinen YT et al

2006). El tejido conectivo adyacente al epitelio de la bolsa es infiltrado por células inflamatorias con Linfocitos B y células plasmáticas que son el tipo de células más dominante. Básicamente, marcadores similares son sobrerregulados en la periimplantitis y periodontitis, incluyendo citokinas proinflamatorias como interleukina (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-12 y factor de necrosis tumoral (TNF) alfa (Duarte et al 2009; Javed et al 2011).

#### **2.4 Factores de riesgos de la mucositis y periimplantitis.**

Han sido identificados diversos factores de riesgo como causantes del establecimiento y progresión de la mucositis y periimplantitis (Rocchietta et al 2012). A continuación se van a describir los más importantes.

##### **Enfermedad periodontal previa.**

Varias revisiones sistemáticas (Klokkevold et al 2007; Van der Weijden et al 2005) han indicado que aunque la tasa de supervivencia de implantes puede no estar afectada por historia periodontal previa, la periimplantitis se encuentra con más frecuencia en pacientes con periodontitis. Sin embargo, los resultados de estas revisiones sistemáticas también muestran una correlación positiva que puede ser debido a la heterogeneidad de las muestras y los diseños de los estudios incluidos.

##### **Pobre control de placa bacteria y/o incapacidad de limpieza.**

Se sabe que diseños incorrectos en las prótesis dentales pueden dificultar una correcta higiene oral por parte del paciente con el cepillo habitual, cepillos interdetales o hilo dental. De hecho, algunos diseños de sobreestructuras o la posición del implante, impiden un adecuado acceso para los controles profesionales o cuidados por parte del paciente (Serino et al 2009).

##### **Cemento residual.**

La completa remoción del cemento que queda en el espacio subgingival alrededor de los implantes, se ha convertido en un importante objeto de estudio (Wilson et al 2009). El diseño de prótesis cementadas es bastante frecuente, sin embargo, una inadecuada posición del implante puede conllevar a diseños en la supraestructura que pueden dificultar el acceso al espacio subgingival e imposibilite retirar el cemento sobrante (Linkevicius et al 20012). Además, la mayoría de los cementos utilizados no pueden ser detectados mediante radiografías (Wadhvani et al 2010). El cemento puede provocar inflamación y enfermedad debido a su rugosidad, que por sí misma, causa inflamación y provoca unas adecuadas condiciones para la adhesión bacteriana.

### **Tabaco**

Varias revisiones sistemáticas han concluido que hay un incremento en el riesgo de periimplantitis en pacientes fumadores, con odds ratio que van desde 3.6 a 4.6 (Klokkevold et al 2007; Strietzel et al 2007; Hetiz-Myfield et al 2009) Un estudio aportó datos en los que el 78% de los implantes en fumadores tenían un diagnóstico de periimplantitis frente al 64 % de los no fumadores (Klokkevold et al 2007). En otro estudio transversal se demostró que los fumadores tenían una odds ratio de 3.8 de desarrollar mucositis y de 31.6 de periimplantitis (Rinke et al 2011).

### **Factores genéticos**

Diversas investigaciones han sugerido variaciones genéticas que pueden ser factor de riesgo para desarrollar periimplantitis. Sin embargo, la asociación entre el polimorfismo del gen IL-1 y la periimplantitis está por determinar, ya que existen resultados contradictorios. En una revisión sistemática con 27 artículos relevantes no se encontró consenso entre los artículos revisados (Bormann et al 2010).El polimorfismo IL-1 no puede ser considerado como factor de riesgo de pérdida ósea si ciertos cofactores están presentes. Otro estudio sobre el polimorfismo de IL-1RN concluyó que sí existe asociación con periimplantitis y puede representar un factor de riesgo (Liane et al 2006).



## **Diabetes mellitus**

La evidencia respecto a la asociación entre periimplantitis y diabetes mellitus es limitada debido a los escasos estudios. Niveles elevados de glucosa en sangre pueden alterar la reparación de tejidos y los mecanismos de respuesta del huésped así como la función de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (Salvi et al 2008). La diabetes mellitus puede interrumpir la homeostasis del colágeno en la matriz extracelular y junto con la disfunción de los neutrófilos desequilibrar el sistema inmune alterar la capacidad para reparar los tejidos (Abiko et al. 2010) y los mecanismos de defensa (Manoucher-Puor et al 1981).

## **Trauma oclusal.**

Los implantes dentales se consideran menos tolerables a las cargas no axiales comparados con los dientes debido a la falta de ligamento periodontal. Diversas investigaciones (Rungsiyakull et al 2011; Hudieb et al 2011) sugieren que las cargas oclusales se concentran en el hueso marginal a nivel de la cresta ósea, provocando su remodelación como respuesta a esas fuerzas. Una carga excesiva puede provocar microfracturas con la consiguiente pérdida ósea (Standfor et al. 1999). Fu JH et al sugiere que ésta sobrecarga está directamente relacionado con la pérdida ósea periimplantaria (Fu JH et al 2012).

## **Otros factores de riesgo.**

Actualmente se están descubriendo varias asociaciones que pueden considerarse como potenciales factores de riesgo. Entre ellos se incluye la artritis reumatoide con enfermedad de tejido concomitante (Krennmair et al 2010), aumento de tiempo de carga (Maximo et al 2008) y consumo de alcohol (Galindo-Moreno et al 2005)

## **2.5 Criterios diagnósticos. Mucositis y Periimplantitis**

La detección precoz de estas dos enfermedades, mucositis y periimplantitis, es esencial, ya su tratamiento es bastante complejo e impredecible. Mientras que ambas son lesiones inflamatorias, en la preimplantitis se produce una pérdida ósea. Como ocurre en la enfermedad periodontal, el sondaje alrededor del implante puede indicarnos la presencia de sangrado y una profundidad de sondaje que podemos interpretar como pérdida ósea. Sin embargo, este hecho debe ser comprobado mediante el uso de radiografías. En frecuentes ocasiones, la pérdida ósea sucede en la cara palatina y lingual de los implantes dentales, pudiendo pasar desapercibida por el clínico con las radiografías dentales periapicales de rutina. En este sentido, las imágenes de tomografía computerizada de haz cónico (CBCT) se han utilizado para ayudar en la evaluación en cara bucal, lingual y lesiones óseas proximales alrededor de los implantes. (Golubovic et al 2012). Aun así, es necesario tener una radiografía de la colocación del implante y prótesis para poder comparar en el tiempo.

.La supuración ha sido reconocida como un criterio diagnóstico de periimplantitis (Zitzmann et al 2008), sin embargo, su presencia o ausencia no permite distinguir entre mucositis y periimplantitis. Del mismo modo ocurre con cultivos bacterianos (Gould et al 1984; Charalampakiset al 2012).

La presencia de la pérdida ósea y la profundidad de sondaje solos, puede no ser suficiente para formular un diagnóstico de periimplantitis. La pérdida de hueso puede tener un número de causas no bacterianas, incluyendo la técnica quirúrgica, diseño del implante, la posición del implante, el grosor de la cresta de hueso, prótesis suelta o excesiva fuerza oclusal. El clínico debe utilizar una combinación de datos de sondaje en el tiempo, estado inflamatorio de la mucosa, sangrado al sondaje, radiografías en el tiempo para determinar cambios en los niveles óseos, (Forum et al 2012) y posiblemente datos bacterianos de la muestra del líquido crevicular peri-implante para llegar un diagnóstico preciso de la periimplantitis. Mientras que la movilidad de los implantes sólo se encuentra en casos muy avanzados de

pérdida de hueso principalmente en situaciones donde la integración se ha perdido por completo, la movilidad de la restauración y /o de apoyo deberían ser rutinariamente comprobado, ya que pueden la indicarla presencia de componentes (pilares, estructuras o tornillos protésicos) sueltos o rotos y puede afectar el estado inflamatorio del tejido y hueso debido a la acumulación de placa/biofilms alrededor de los componentes móviles.

La Asociación Americana de Periodoncia (AAP) en 2013 recomienda las siguientes consideraciones diagnósticas para la detección temprana de la peri-implantitis.

- ***Sondaje, sangrado y supuración.***

La profundidad de sondaje es la distancia que existe entre la base del surco peri-implante y la cresta de la mucosa.

El sondaje inicial debe hacerse una vez que la restauración ha sido colocada. Éste debe hacerse usando una ligera fuerza (0.25N), debido a la delicada anatomía de la musoca peri-implante usando una sonda periodontal (Etter et al 2003) y se evaluarán los cambios resultantes en el tiempo.

El sangrado tras un ligero sondaje, sugiere la presencia de inflamación de tejidos. Si además del sangrado existe un aumento de la profundidad de sondaje, será necesario realizar radiografías complementarias para su evaluación (Lang et al 2011).

La presencia de supuración indica cambios patológicos que deben ser evaluados para su tratamiento.

- **Radiografías**

La toma de radiografías en el momento de colocar el implante dental y en la colocación de la prótesis definitiva establece en punto de referencia para los siguientes controles en el tiempo. Deben tomarse colocando el haz perpendicular al implante de modo que aparezcan lo más nítidas posibles las espiras del mismo. El uso de tomografía computarizada de haz cónico

(CBCT) también puede considerarse en función de la localización y la pérdida progresiva de soporte.

- **Movilidad del implante**

Como ya se ha mencionado en líneas anteriores, la movilidad no es un buen indicador diagnóstico ya que cuando se produce suele indicar el fracaso del implante. Generalmente, esta movilidad suele corresponder con el aflojamiento de algún componente o la rotura del mismo que debe ser subsanado lo antes posible para evitar un mayor acumulo de placa en el espacio creado o la aplicación de fuerzas anómalas que induzcan una remodelación ósea.

- **Otros métodos secundarios**

En este apartado se incluirían los cultivos bacterianos, marcadores inflamatorios y genéticos.

# **OBJETIVOS**

## **OBJETIVO GENERAL**

El objetivo de nuestra investigación fue analizar los cambios producidos en los tejidos peri-implantarios en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en función de los valores de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c), durante un periodo de 3 años después de la colocación del implante dental.

## **OBJETIVO ESPECÍFICO**

- 1 Analizar la pérdida ósea marginal alrededor de implantes dentales en la región anterior del maxilar al año, 2 y 3 años después de su colocación.
- 2 Valorar la profundidad de sondaje y sangrado en los implantes dentales al año, 2 y 3 años tras su colocación

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **MATERIAL Y METODOS**

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Granada para la metodología de la investigación titulada “Investigación de los procesos de osteointegración de implantes dentales en pacientes con diabetes” dirigida por D. Gerardo Moreno Gómez, con registro nº 857. Anexo 3.

### **Guías Éticas**

Este estudio se realizó siguiendo las directrices éticas establecidas por la Declaración de Helsinki revisadas en 2002 para la experimentación en sujetos humanos. Los posibles efectos secundarios de tratamiento quirúrgico se llevaron a cabo de acuerdo con las normas vigentes en la práctica privada.

### **Pacientes**

Los sujetos incluidos en esta investigación fueron reclutados entre los pacientes que solicitaron tratamiento implantológico dental en el Máster de Peridoncia e Implantes de la Universidad de Granada y la unidad docente de Clínica Odontológica Integrada de Adultos y Máster de Implantología, Biomateriales y odontología de Adultos de la Facultad de Odontología y Medicina de la Universidad de Murcia, durante un periodo de 48 meses.

Se analizaron un total de 67 sujetos, sólo los pacientes que iban a ser tratados con un implante dental unitario fueron incluidos en el estudio, de modo que las variaciones en el diseño de la prótesis no afectaran a la reabsorción del hueso crestal o al estado de los tejidos blandos periimplantarios.



A los pacientes diagnosticados o con sospecha de presentar diabetes mellitus tipo 2 a los que se iba a colocar implantes dentales se le hicieron los análisis correspondientes, para dividirlos en cuatro grupos dependiendo de los niveles de HbA1c (Figura 1):

- Grupo 1 ( grupo control sin diabetes) valores inferiores a 6 de HbA1c
- Grupos 2 niveles de HbA1c 6,1-8
- Grupo 3 niveles de HbA1c 8.1-10
- Grupo 4 niveles de HbA1c superiores a 10.1 (Oates et al. 2009)

Todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 continuaron con la toma de hipoglucemiantes orales según la pauta de su médico. La participación en la investigación no interfirió con este tratamiento.

A todos los pacientes se les dio un consentimiento informado para participar en el estudio. Anexo 1

En todos los casos los implantes fueron colocados al menos 4 meses después de la exodoncia y donde las dimensiones óseas eran adecuadas para la colocación de dichos implantes.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica médica detallada. Se seleccionaron un total de 239 pacientes potenciales para el estudio a los cuáles se les aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión. A todos los pacientes se les realizó una historia clínica detallada.

### **Criterios de inclusión:**

- Suficiente altura ósea, (al menos 5 mm de altura ósea y anchura que permitiera colocar un implante con un diámetro mínimo de 3.3 mm y una longitud de 10mm) y con un patrón oclusal que permitiera la estabilidad de los dientes adyacentes al implante dental.
- Todos los sujetos necesitaban tener al menos 3mm de tejido blando para mantener una adecuada anchura biológica para reducir la reabsorción ósea.
- La diabetes mellitus tipo 2 se evaluó usando los valores de HbA1c 2 semanas antes de la cirugía de implantes y se repitió el test 3-5 meses después de la cirugía y antes de colocar la restauración protésica, al año, 2 y 3 años después de la cirugía.

### **Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión que se establecieron antes de iniciar el estudio fueron los siguientes:

- Discrepancias maxilares severas
- Hemofilia
- Desórdenes en el metabolismo óseo
- Historia de fallo renal
- Radioterapia en región de cabeza y cuello
- Tratamiento actual de quimioterapia
- Abuso de drogas y alcohol
- Embarazo

- Pobre higiene oral
- Insuficiente volumen óseo donde se iba a colocar el implante
- Necesidad de procedimientos de aumento óseo durante la cirugía
- Historia de relleno óseo cerca o en el lugar de la colocación del implante
- Pacientes fumadores
- Cualquier paciente con historia de complicaciones microvasculares y macrovasculares como consecuencia la diabetes mellitus.
- Pacientes que no acudieron a una o más citas de las citas de control establecidas previamente.

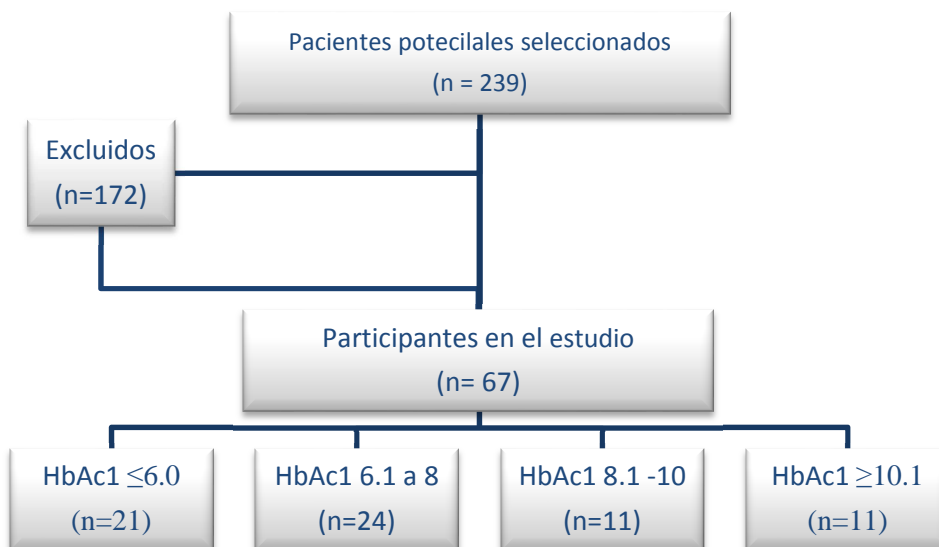


Figura 1: Distribución de pacientes incluidos en el estudio

### Procedimiento quirúrgico

Todos los implantes dentales se colocaron a nivel de cresta ósea. Previa anestesia de la zona (Ultracain<sup>®</sup> 1mg% de epinefrina, Laboratorio Normon, Madrid, España) se

practicaron incisiones que se extendieron hacia bucal y lingual de cada diente. Una vez desplazado el colgajo se inició la preparación del lecho del alveolo para la colocación del implante, siguiendo las instrucciones del fabricante Straumann bone level (Straumann AG, Basel, Suiza) para implantes de 10-14 mm de longitud y 3.3-4.1 mm de diámetro. Todos los implantes se colocaron siguiendo el protocolo de implantes sumergidos dejándolo a nivel crestal y con un tornillo de cierre para evitar la carga durante el periodo de cicatrización. Después de la inserción del implante y en el momento de la colocación de la corona se realizaron radiografías siguiendo los parámetros establecidos, para comparar los niveles de cresta ósea en los tiempos del estudio.

### **Cuidados postoperatorios**

Después de la cirugía de implantes y la sutura se prescribió a cada paciente amoxicilina 875 mg y 125 mg de ácido clavulánico dos veces al día durante 7 días, ibuprofeno 600mg según la necesidad de analgesia y enjuagues, con un colutorio, de clorhexidina 0.12% y cloruro de cetilpiridinio 0,05% (PerioAid; Dentaïd, Barcelona, España) dos veces al día durante dos semanas. A los pacientes también se les recomendó el uso de pasta de dientes con clorhexidina para su cepillado. Las suturas fueron retiradas a los 8-10 días.

### **Parámetros clínicos**

Las variables medidas, profundidad de sondaje, sangrado al sondaje y pérdida de hueso marginal fueron seleccionadas para evaluar el estado general periimplantario de los pacientes y las dos patologías periodontales establecidas por el Consenso del Séptimo Workshop Europeo de Periodoncia en 2011: mucositis y periimplantitis (Lang & Berglundh 2011).

En cada revisión se aseguró que los pacientes mantuvieran unos niveles adecuados de higiene oral para controlar el biofilm. Tal y como establece el VII Workshop Europeo de Periodoncia, el sondaje se utilizó para valorar el estado de la mucosa periimplantaria y la profundidad de sondaje.

El sangrado al sondaje alrededor del implante se utilizó para evaluar la presencia de mucositis periimplantaria. En casos de profundidad de sondaje mayor de 6mm se realizó una radiografía para evaluar la pérdida ósea y la severidad de la periimplantitis (Lindhe&Meye 2008; Lang&Berglundh 2011).

Los parámetros clínicos que se analizaron fueron:

**1 Profundidad de sondaje:** con sonda periodontal milimetrada de plástico se midió la profundidad de la bolsa periodontal. En condiciones normales el surco periimplantario presenta una profundidad de 3-3,5 mm (desde el margen gingival hasta del fondo del surco) (Christensen MM 1997)

**2 Sangrado al sondaje:** el sangrado al sondaje es un parámetro clínico, definido como la presencia de sangrado al penetrar de forma suave (fuerza 0.25 Nm) la sonda en el surco periimplantario. La ausencia de sangrado al sondaje es un parámetro de estabilidad periimplantaria (alto valor predictivo negativo) aunque su presencia no es un dato fiable de futuras pérdidas óseas (bajo valor predictivo positivo) (Lang NP 1994). Se midieron 6 puntos por implante, tres en vestibular y tres en lingual, el resultado se obtuvo dividiendo los puntos donde hay sangrado entre el total de puntos sondados (Tatarakis 2013)

**3 Pérdida de hueso Marginal;** se tomaron radiografías en el momento de colocación del implante y después de 1,2 y 3 años en los lugares donde se observó sangrado al sondaje. Para estandarizar cada radiografía se utilizó un posicionador de placas

colocando esta paralela al eje axial del implante y situando el cono del rayo x perpendicular al eje del implante. Las radiografías fueron digitalizadas como archivo JPEG e importadas al software abierto Imagen J 1.43 (National Institute of Health, Bethesda, MD, Estados Unidos). La pérdida de hueso marginal se evaluó en mesial y distal de cada implante midiendo la distancia del hombro hasta el primer punto de contacto del implante con el hueso. La distancia conocida entre las roscas del implante se utilizó para la calibración de la imagen.

### **Análisis Estadístico**

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS 20.0 (New York, NY, Estados Unidos). Se analizó la profundidad sondaje, los sangrado al sondaje y pérdida de hueso marginal para identificar cualquier asociación con niveles de HbA1c y el tiempo de seguimiento tras la colocación del implante (inicial, 1, 2 y 3 años). La comparación de medias entre los grupos se verificó mediante el test de Kruskal-Wallis. El nivel de significación estadística fue establecido como  $p < 0,05$ .

# **RESULTADOS**

## RESULTADOS

Los 67 pacientes que formaron parte del estudio se dividieron en cuatro grupos dependiendo de sus niveles de HbA1c (Tabla 2)

Niveles HbA1c	Número de participantes	Género	Edad
≤ 6.0	21	M:12 H:9	Media± DE:60±7.2 Media:56
6.1-8	24	M:13 H: 11	Media± DE:59±8.1 Media:60
8.1-10	11	M:5 H:6	Media± DE:62±6.8 Media :59
≥ 10.1	11	M:4 H:7	Media±DE:64±5.6 Media: 63

Tabla2. Número de participantes, género y edad de cada grupo

M= mujer; H= hombre; DE=desviación estándar.

El promedio de edad no mostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos, con una edad media que osciló entre 59 y 64 años. Con respecto a la distribución por sexos, el Grupo1 (control sin diabetes, valores HbA1c inferiores a 6) y Grupo 2(niveles HbA1c 6,1-8) mostraron una ligera prevalencia de mujeres, mientras que el Grupo 3(niveles HbA1c 8,1-10) y Grupo 4 (niveles HbA1c superiores a 10,1) incluyó ligeramente más hombres que mujeres.

Los resultados de las tres variables analizadas: profundidad de sondaje, sangrado al sondaje y pérdida ósea marginal, se muestran en la Tabla 3. Se puede apreciar que la pérdida ósea marginal es mayor cuando aumentan las cifras de HbA1c. En este sentido, en el grupo control, los valores de pérdida ósea variaron desde 0.41mm después del primer año, alcanzando 0.53mm (p=0.074) a los 3 años, mientras que en el Grupo 4 (los de mayores niveles de HbA1c) pasó de 0.54mm después de 1 año a 0.70mm (p=0.073) al final de los 3 años del estudio (Tabla 3).



NIVELES HbAc1	POM (mm)		
	1 año	2 años	3 años
<b>≤ 6.0</b>	0.41±0.18 Mesial: 0.39±0.21 Distal: 0.42±0.22	0.48±0.15 Mesial:0.47±0.14 Distal: 0.50±0.22	0.53±0.17 Mesial: 0.51±0.21 Distal: 0.54±0.18
<b>6.1-8</b>	0.45±0.15 Mesial:0.43±0.13 Distal:0.46±0.20	0.52±0.18 Mesial:0.51±0.20 Distal:0.54±0.17	0.57±0.16 Mesial: 0.56±0.13 Distal:0.59±0.20
<b>8.1-10</b>	0.51±0.16 Mesial:0.48±0.20 Distal: 0.52±0.17	0.59±0.16 Mesial: 0.58±0.12 Distal: 0.60±0.22	0.64±0.17 Mesial: 0.63±0.21 Distal: 0.66±0.15
<b>≥10.1</b>	0.54±0.12 Mesial: 0.52±0.14 Distal: 0.55±0.13	0.63±0.16 Mesial:0.62±0.13 Distal:0.64±0.23	0.70±0.19 Mesial: 0.69±0.12 Distal: 0.71±0.16
<b>significancia</b>	P=0.074	P=0.068	P=0.073

Tabla 3. Valores POM (pérdida ósea marginal) 1, 2 y 3 años

Tan sólo el sangrado al sondaje mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Tabla 4). Cuando se sondó el área peri implantaria, al año de la cirugía de implantes, los valores de sangrado variaron desde 0.43mm en el Grupo 1 a 0.62 en el Grupo 4 (p= 0.042 entre los 4 grupos del estudio). Después del segundo año el sangrado al sondaje fue aún mayor en el Grupo 4 (0.63) en comparación con los grupos con niveles bajos de HbAc1, relación que se repitió a los 3 años de seguimiento.

<b>Sangrado al sondaje</b>			
<b>NIVELES HbA<sub>1c</sub></b>	<b>1 año</b>	<b>2 años</b>	<b>3 años</b>
<b>≤ 6.0</b>	0.43±0.05	0.47±0.05	0.45±0.06
<b>6.1-8</b>	0.52±0.06	0.54±0.06	0.56±0.07
<b>8.1-10</b>	0.59±0.07	0.60±0.05	0.62±0.06
<b>≥10.1</b>	0.62±0.06	0.63±0.07	0.72±0.06
<b>significancia</b>	P=0.042*	P=0.043*	P=0.037*

Tabla 4. Valores de Sangrado al sondaje, 1,2 y 3 años

Finalmente los valores de profundidad de bolsas peri-implantaria fueron demasiado bajos para considerarse patológicos y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos del estudio. Después de 1 año desde la cirugía los valores medios de sondaje oscilaron entre 2.19mm en el Grupo1 a 2.33mm (p=0.072) en el Grupo 4, valores que se elevaban ligeramente durante los períodos posteriores del estudio (Tabla 5).

<b>Profundidad de sondaje (mm)</b>			
<b>NIVELES HbA<sub>1c</sub></b>	<b>1 año</b>	<b>2 años</b>	<b>3 años</b>
<b>≤ 6.0</b>	2.19±0.22	2.21±0.20	2.26±0.19
<b>6.1-8</b>	2.24±0.20	2.27±0.23	2.30±0.23
<b>8.1-10</b>	2.29±0.18	2.31±0.21	2.34±0.20
<b>≥10.1</b>	2.33±0.28	2.37±0.26	2.40±0.25
<b>significancia</b>	P=0.072	P=0.075	P=0.068

Tabla 5. Valores de Profundidad de sondaje, 1,2 y 3 años.

# DISCUSIÓN

## DISCUSIÓN

Se ha demostrado que el tratamiento con implantes dentales es seguro y tiene con altas tasa de éxito. Sin embargo, existen ciertas condiciones sistémicas que pueden afectar la predictibilidad de los resultados; una de ella es cuando el paciente que recibe el implante presenta diabetes mellitus debido a las particulares características de dicha patología en el proceso de osteointegración. (Kotsovilis et al. 2006; Mombelli&Cionca 2006; Alsaadi et al. 2007).

A esta circunstancia hay que añadir que muchos pacientes diabéticos no mantienen un adecuado control de la glucemia, hecho que se puede constatar a nivel bioquímico con valores elevados de HbAc1 entre 8.5 % y 9% (Kirk et al. 2005).

En muchos trabajos de investigación analizaron las variables más importantes que se relacionan con la respuesta de los tejidos periimplantarios en relación a los niveles de HbAc1 y su evolución en el tiempo. Los datos obtenidos son similares a los de varios estudios recientes, los cuales han mostrado que la hiperglucemia produce alteraciones en la fisiología ósea (Funk et al. 2000; Amir et al. 2002; Lu et al. 2003; Oates et al 2009) Además, otros estudios transversales y retrospectivos, también han identificado alteraciones en la cicatrización ósea asociada a hiperglucemia (Loder 1988; White et al.2003) con la consiguiente repercusión a nivel oral

En nuestro estudio observamos que le reabsorción del hueso a nivel crestal era directamente proporcional a los niveles de glucemia, por lo que la mayor pérdida ósea la presentaron los pacientes del Grupo 4(con mayores niveles de HbAc1) comparada con el Grupo1 (grupo control), que tenía niveles fisiológicos de HbAc1. Nuestros resultados están en relación con los de estudios previos que habían encontrado mayor pérdida de hueso alveolar entre pacientes diabéticos comparado con no diabéticos (Taylor et al. 1998; Javed et al. 2007).

Éste hecho puede ser explicado por el incremento en la producción de citocinas proinflamatoria (como interleukina [IL]-1B y -6 y factor de necrosis tumoral alfa [TNF-a]) en el suero y fluido crevicular gingival (GCF) debido a la interacción acelerada de productos de glicación en los pacientes diabéticos. (Cochran 2008; Graves 2008)

Se ha observado un incremento en la expresión de citokinas proinflamatorias en el tejido óseo, afianzando la idea de que el hueso por sí mismo produce una respuesta inflamatoria en pacientes diabéticos (Iacopino 2001).

Eso es como si mecanismos de este tipo provocaran un aumento de formación de osteoclastos y pérdida de masa ósea, lo cual explica las alteraciones en el hueso halladas en nuestro estudio (Javed & Romanos 2009)

Sin embargo, el incremento en la reabsorción ósea no fue estadísticamente significativo en los tres periodos analizados, un hallazgo que coincide con Tatarakis et al. En cuya investigación los pacientes diabéticos no mostraron valores elevados en el desarrollo de la enfermedad de acuerdo con la evaluación de los cambios en el nivel de inserción clínico o nivel medio del hueso crestral medido radiográficamente (Tatarakis et al. 2013).

Es importante destacar que para los pacientes de nuestro estudio, la media de la profundidad de bolsa periimplantaria no excedió de los valores que se establecen como patológicos (3mm). No obstante, los valores de sangrado al sondaje fue la única variable que mostró diferencias estadísticamente significativas cuando los grupos fueron comparados, diferencia que fue mantenida a lo largo de los tres periodos de estudio. En este sentido, los valores obtenidos son comparables a los hallados por Tawil et al (2008), quien no encontró diferencias significativas en la profundidad de bolsas periimplantaria entre pacientes diabéticos y no diabéticos en 12 años de seguimiento. (Tawil et al. 2008)

En este sentido, la importancia del mantenimiento periodontal para la estabilidad de los tejidos alrededor de los implantes ha sido confirmada en un estudio a 5 años que mostró que la falta de medidas preventivas entre sujetos con existencia de mucositis se asociaba con mayor incidencia de periimplantitis (Costa et al. 2012).

La novedad de nuestra investigación reside en que se ha analizado la evolución de los tejidos tanto duros como blandos que rodean al implante dental y el hecho de que el análisis se refiera los diferentes grados de severidad de diabetes mellitus tipo 2. En este sentido, nuestro estudio

proporciona una nueva visión general de la respuesta de los tejidos periimplantarios en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, lo cual, permite la evaluación de un factor de riesgo importante en el fracaso de los implantes en estos pacientes.

Por esta razón, el control y el tratamiento de las infecciones periodontales debe ser un elemento clave en la atención general de los pacientes con diabetes mellitus y podría jugar un papel importante para asegurar el éxito en los tratamientos con implantes. Sin embargo, el tratamiento con implantes permanece contraindicado en pacientes diabéticos, quien a menudo sufren obesidad y cardiopatías, debido a los efectos negativos de la hiperglucemia asociado a una microangiopatía vascular acumulada en los tejidos duros y blandos alrededor del implante (Javed& Romanos 2009). Morris et al. mostraron que el uso de enjuagues con clorhexidina reduce las tasas de fracaso de implantes en pacientes con diabetes tipo II del 13.5% al 4.4% (Morris et al. 2000).

Además, la cobertura antibiótica preoperatoria, redujo las tasa de fracaso del 13.4% al 2.9% en la misma población. En otra investigación similar sobre pacientes no diabéticos, Simpson et al. encontraron una alta tasa de fracasos cuando no se prescribieron antibióticos (Simpson et al. 2010)

# **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

Una vez formulados los objetivos y analizados los resultados del presente trabajo de investigación procedemos a exponer las conclusiones:

1. El éxito en el tratamiento con implantes dentales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 está en función de un buen control de los valores de HbA1c.
2. Los valores de reabsorción de hueso crestal fueron estables en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con valores de HbA1c inferiores a 8.
3. En los pacientes diabéticos la profundidad de sondaje periimplantario y los valores de sangrado al sondaje fueron similares a los sujetos controles cuando existió un buen control glucémico



# **ANEXOS**

## ANEXO1

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

D/Dña.....,con

DNI.....manifiesta estar informado/a de la realización del proyecto de Investigación, titulado **“INVESTIGACIÓN DE LOS PROCESOS DE OSTEOINTEGRACIÓN DE IMPLANTES DENTALES EN PACIENTES CON DIABETES”**.

He sido informado de que participar en dicho Proyecto de Investigación, no supone ningún riesgo para mi salud, sino que permite conocer nuevas pautas para mejorar los tratamientos implantológicos dentales en los pacientes que padecen diabetes que de otra forma sería difícil de conocer y así orientar a su resolución. De igual manera, he sido informado de que en cualquier momento puedo abandonar el estudio sin perjuicio ninguno.

He sido informado en términos asequibles, del alcance de la Investigación y he tenido la oportunidad de proponer y resolver mis posibles dudas, y de obtener cuanta información complementaria he creído necesaria.

He sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos he incluidos en un fichero que estará sometido a Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal

Por lo que doy **MI CONSENTIMIENTO** para participar en el Proyecto de Investigación

Fecha

Firma

## ANEXO 2

### **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** INVESTIGACIÓN EN LOS PROCESOS DE OSTEOINTEGRACIÓN DE IMPLANTES DENTALES EN PACIENTES CON DIABETES

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Profesor Gerardo Gómez Moreno.

#### **INTRODUCCION**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Granada, de acuerdo a la legislación vigente, y se lleva a cabo con respeto a los principios enunciados en la declaración del Helsinki y a las normas de buena práctica clínica.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico. Si usted decide revocar su consentimiento, no se recogerán nuevos datos, pero esta revocación no afectará a las investigaciones realizadas hasta el momento.

#### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

La diabetes mellitus se define como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas cosas. Es una de las principales causas de morbilidad y

mortalidad en la sociedad contemporánea y se ha convertido en un problema de salud pública alarmante.

Esta enfermedad requiere una atención especial en el tratamiento dental y particularmente cuando se colocan implantes dentales; ya que, como es sabido, los pacientes que padecen diabetes son más susceptibles a la enfermedad periodontal que aquellos que no lo son.

El objetivo de este estudio es analizar los cambios producidos en los tejidos periimplantarios en pacientes con diabetes tipo 2 con diferentes niveles de hemoglobina glicosilada A1c en un periodo de seguimiento de 3 años desde que se colocan los implantes dentales.

Sólo se analizarán pacientes susceptibles de la colocación de implantes unitarios que demanden este tratamiento y con el diseño de la prótesis que no altere los valores de reabsorción de hueso crestal y el estado de los tejidos blandos periimplantarios.

Se revisarán las analíticas solicitadas a los pacientes que recibirán a demanda tratamiento quirúrgico con implantes dentales con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

Todas las personas con diabetes estarán en todo momento bajo el cuidado de su médico prescriptor del tratamiento con hipoglucemiantes orales y su participación en el estudio no alterará su control médico.

## **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

Es posible que no se obtengan beneficios diagnósticos que se puedan aplicar directamente a usted. Sin embargo, se espera que la información obtenida pueda ayudar consolidar el uso de este tratamiento dental en los pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2.

Dado que se trata de una recogida de datos a través de una entrevista personal, una analítica y una radiografía dental, no existen molestias ni riesgos por su participación en este estudio.

## **CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, y en su reglamento de desarrollo. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Sus datos serán tratados informáticamente y se incorporarán a un fichero automatizado de datos de carácter personal cuyo responsable es la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada, que ha sido registrado en la Agencia Española de Protección de Datos.

Sus datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio y colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo en caso de urgencia médica, requerimiento de la administración sanitaria o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité de Ética de la Investigación de la Universidad de Granada y personal autorizado, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

## **OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Cualquier nueva información que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, si bien los responsables del estudio podrán seguir utilizando la información recogida sobre usted hasta ese momento, a no ser que usted se oponga expresamente.

### ANEXO 3

## COMITÉ DE ÉTICA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA



Universidad de Granada  
Vicerrectorado de Política  
Científica e Investigación

### COMISIÓN DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

La Comisión de Ética en Investigación de la Universidad de Granada, oído el informe preliminar del Presidente del Comité en Investigación Humana, emite informe favorable a la metodología en la investigación titulada “INVESTIGACIÓN DE LOS PROCESOS DE OSTEOINTEGRACIÓN DE IMPLANTES DENTALES EN PACIENTES CON DIABETES” que dirige D. Gerardo Gómez Moreno, quedando registrada con el nº: 857.

Granada a 17 de marzo de 2014

LA PRESIDENTA

Fdo: M<sup>a</sup> Dolores Suárez Ortega

LA SECRETARIA

Fdo: Irene Luque Fernández

# **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

Lang NP, Berglundh T & Working Group 4 of the Seventh European Workshop on Periodontology. Periimplant Diseases: where are we now? - Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011;35:282-285

Lindhe J, Meyle J, & Group D of European Workshop on Periodontology. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008;35:282-285.

Tatarakis N, Kinney JS, Inglehart M, Braun TM, Shelburne C, Lang NP, Giannobile, et al. Clinical, microbiological, and salivary biomarker profiles of dental implant patients with type 2 diabetes. *Clin Oral Implant Res* 2013; doi:10.1111/clr.12139.

Kotsovilis S, Karoussis IK & Fomousis I. A comprehensive and critical review of dental implant placement in diabetic animals and patients. *Clin Oral Implant Res* 2006;17:587-599

Mombelli A & Cionca N. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clin Oral Implant Res* 2006;17:97-103.

Alsaadi G, Quirynen M, Komárek A & Van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of oral implant failures, up to abutment connection. *J of Clin Periodontol* 2007;34:610-617.

Kirk JK, Bell RA, Bertoni AG, Arcury TA, Quandt SA, Goff DC, et al. Ethnic disparities: control of glycemia, blood pressure, and LDL cholesterol among US adults with Type 2 diabetes. *The Annals of Pharmacotherapy* 2005;39: 1489-1501.

Funk JR, Hale JE, Carmines D, Gooch HL & Hurwitz SR. Biomechanical evaluation of early fracture healing in normal and diabetic rats. *J of Orthopaedic Res* 2000;18: 126-132.



Amir G, Rosenman E, Sherman Y, Greenfeld Z, Neeman Z, & Cohen AM. Osteoporosis in the Cohen rat: correlation between histomorphogenetic changes in bone and microangiopathy. *Laboratory Investigation* 2002;82:1399-1405

Lu H, Kraut D, Gerstenfeld LC, & Graves DT. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. *Endocrinology* 2003;144:346-352.

Oates TW, Dowell S, Robinson M & McMahan CA. Glycemic control and implant stabilization in type 2 diabetes mellitus. *J of Dental Res* 2009;88:367-371.

Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin Orthopaedics and related Res* 1988;232:210-216.

White CB, Turner NS, Lee GC, & Haidukewych GJ. Open ankle fractures in patients with diabetes mellitus. *Clin Orthopaedics and Related Res* 2003;414:37-44.

Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J of Periodontol* 1998;69:76-83.

Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J of Periodontol* 2008;79:1569-1576.

Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J of Periodontol* 2008;79:1585-1591

Javed F, Näsström K, Benchimol D, Altamash M, Klinge B, Engström PE. Comparison of periodontal and socioeconomic status between subjects with type 2 diabetes mellitus and non-diabetics controls. *J of Periodontol* 2007;78: 2112-2119.

Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Annals of Periodontol* 2001;6:125-137.

Javed F, Romanos GE. Impact of diabetes mellitus and glyceimic control on the osseointegration of dental implants: a systematic literature review. *J of Perodontolo* 2009;80:1719-1730.

Tatarakis N, Kinney JS, Inglehart M, Braun TM, Shelbourne C, Lang NP, et al. Clinical, microbiological, and salivary biomarker profiles of dental implant patients with type 2 diabetes. *Clin Oral Implant Res* 2013 doi:10.1111/clr.12139.

Tawil G, Younan R, AzarP, Sleilati G. Conventional and advanced implant treatment in the type II diabetic patient: surgical protocol and long-term clinical results. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2008;23:744-752.

Costa FO, Takenada- Martinez S, Cota LO, Ferreira SD, Silva GL, et al. Peri-implant disease in subjctcs with and without preventive maintance: a 5 years follow-up. *J of Clin Periodontol* 2012;39:173-181.

Morris HF, Ochi S, Winkler S. Implant survival in patients with type 2 diabetes: placement to 36 months. *Annals of Periodontol* 2000;5:157-165.

Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;12:CD004714.

Puavilai G, Chanprasertyotin S, Sriphrapradeng A. Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance:1997 criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO consultation criteria, and 1985 WHO criteria. *World Health Organisation. Diabetes Research and Clinical Practice* 1997;44:21-26.

Retzepi M, DonosN. The effect of diabetes mellitus on osseous healing. *Clin Oral Implants Res* 2010;21:673-681.

Zimmet P, Shaw J, Alberti KG. Preventing Type 2 Diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real wolrd: a realistic view. *Diabetic Medicine* 2003;29:609-618.

Mellado-Valero A, Ferrer-García JC, Herrera- Ballester A, Labaig-Rueda C. Effects of diabetes on the osseointegration of dental implants. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* 2007;12:38-43.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:S13-S61.

Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM. The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. *Science* 1978; 200:21-27.

Davidson MB, Schriger DL, Peters AL, Lober B. Revisiting the oral glucose tolerance test criterion for the diagnosis of diabetes. *J of General Internal Medicine* 2000;15:551-555.

Derr R, Garret E, Stacy GA, Saudek CD. Is HbA1c affected by glycemic instability? *Diabetes Care* 2003;26: 2728-2733.

Strietzel FP, Reichart PA, Kale A, Kulkarni M, Wegner B, Kuchler I. Smoking interferes with the prognosis of dental implant treatment:A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2007;34:523-544.

Heitz- Mayfield LJ, Huynh-Ba G. History of treated periodontitis and smoking as risks for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009;24(Suppl.):39-68

Bornstein MM, Cionca N, Mombelli A. Systemic conditions and treatments as risks for implant therapy. *Int J Oral maxillofac Implants* 2009;24(Suppl.):12-27.

Mombelli A, Cionca N. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(Suppl. 2):97-103.

Mombelli A, Lang NP. The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontol* 2000 1998;17:63-76

Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: Consensus report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008; 35 (Suppl.8):282-285.

Sanz M., Chapple IL. Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of Working Group 4. *J Clin Periodontol* 2012;39(Suppl. 12):202-206.

Fransson C, Lekholm U, Jemt T, Berglundh T. Prevalence of subjects with progressive bone loss at implants. *Clin Oral Implants Res* 2005;16:440-446.

Roos- Jansaker AM, Lindahl C, Renvert H, Renvent S. Nine-to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part II: Presence of peri-implant lesions. *J Clin Periodontol* 2006;33:290-295.

Pontoriero R, Tonetti MP, Carvelane G, Mombelli A, Nyman SR, Lang NP. Experimentally induced periimplant mucositis. A clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res* 1994;5:254-259.

Salvi GE, Aglietta M, Eick S, Sculean A, Lang NP, Ramseier CA. Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clin Oral Implants Res* 2012;23:182-190.

Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: A review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1986;1:11-25.

Rinke S, Ohl S, Ziebolz D, Lange K, Eickholz P. Prevalence of peri-implant disease in partially edentulous patients: A practice-based cross sectional study. *Clin Oral Implant Res* 2011;22:826-833.

Leonhardt A, Adolfsson B, Lekholm U, Wikström M, Dahlén G. A longitudinal microbiological study on osseointegrated titanium implants in partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res* 1993;4:113-120.

Quirynen M, Vogels R, Peeters W, Van Steenbergue D, Naert I, Hajjajee A. Dynamics of initial subgingival colonization of “pristine” peri-implants pockets. *Clin Oral Implant Res* 2006;17:25-37.

Augtum M, Conrads G. Microbial findings of deep peri-implant bone defects. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:106-112.

Salcetti JM, Moriarty JD, Cooper LF, et al. The clinical microbial and host response characteristics of the failing implant. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:32-42.

Gould TR, Westbury L, brunette DM. Ultrastructural study of the attachment of human gingiva to titanium in vivo. *J Prosthet Dent* 1984;52:418-420.

Zitzmann NU, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J. Experimental peri-implant mucositis in man. *J Clin Periodontol* 2001;28:517-523.

Zitzmann NU, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J. Expression of endotelial adhesión molecules in the alveolar ridge mucosa, gingiva and peri-implant mucosa. *J Clin Periodontol* 2002;29:490-495.

Nociti Junior FH, Cesco de Toledo R, Machado MA, Stefani CM, Line SR, Goncalves RB. Clinical and microbiological evaluation of ligature-induced periimplantitis and periodontitis in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:195-300.

Heitz- Mayfield LJ, Lang NP. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontology* 2000 2010;53:167-181.

Leonhardt A, Renvert S, Dahlén G. Microbial findings at failing implants. *Clin oral Implants Res* 1999;10:339:345.

Konttinen YT, Lappalainen R, Laine P, Kitti U, Santavirta S, Teronen O. Immunohistochemical evaluation of inflamatory mediators in failing implants. *Int J Periodontics Restarative Dent* 2006;26:135-141.

Duarte PM, de Mandoca AC, Maximo MB, Santos VR, BAstos MF, Nociti Junior FH. Differential citokyne expressions affect the severity of peri-implant disease. *Clin oral Implants Res* 2009;20:514-520.

Rocchietta I, Nisand D. A review assessing the quality of reporting of risk factor research in implant dentistry using smoking, diabetes and periodontitis and implant loss as an outcome: Critical aspects in design and outcome assessment. *J Clin Periodontol* 2012;39(Suppl.12:114-121.)

Javed F, Al-Hezaimi K, Salameh Z, Almas K, Romanos GE. Proinflammatory cytokines in the crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Cytokine* 2011;53:8-12.

Klokkevold PR, Han TJ. How do smoking, diabetes, and periodontitis affect outcomes of implant treatment? *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007;22( Suppl):173-202.

Ven der Weijden GA, van Bommel KM, Renvert S. Implant therapy in partially edentulous, periodontally compromised patients: A review. *J Clin Periodontol* 2005;32:506-511.

Serino G, Strom C. Peri-implantitis in partially edentulous patients: Association with inadequate plaque control. *Clin Oral Implant Res* 2009; 20:169-174.

Wilson TG Jr. The positive relationship between excess cement and peri-implant disease: A prospective clinical endoscopic study. *J Periodontol* 2009;80:1388-1392.

Linkevicius T, Puisys A, Vindasuite E, Linkeviciene L, Apse P. Does residual cement around implant supported restorations cause peri-implant disease? A retrospective case analysis. *Clin Oral Implants Res* 2012.

Wadhvani C, Hess T, Faber T, Piñeyro A, Chen CSK. A descriptive study of the radiographic density of implants restorative cements. *J Prosthet Den* 2010;103:295-302.

Bormann KH, Stühmer C, Z'Graggen M, Kokemöller H, Rücker M, Gellrich NC. IL-1 polymorphism and peri-implantitis. A literature review. *Schweiz Monarschr Zahn med* 2010;120:510-520.

Laine ML, Leonhardt A, Roos- Jansaker AM, et al. IL-1RN gene polymorphism in associated with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:380-385.

Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: Update on associations and risks. *J Clin Periodontol* 2008;35:398-409.

Abiko Y, Selimovic D. The mechanism of protracted wound healing on oral mucosa in diabetes . Review. *Bosn J Basic Med Sci* 2010;10:186-191

Manoucher- Pour M, Spagnuolo PJ, Rodman HM, Bissada NF. Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. *J Periodontol* 1981;52:410-415.

Rungsiyakull C, Rungsiyakull P, Li Q, Li W, Swain M. Effects of occlusal inclination and loading on mandibular bone remodeling: A finite element study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011;26:527-537.

Hudieb MI, Wakabayashi N, Kasuagai S. Magnitude and direction of mechanical stress at the osseointegrated interface of microthread implant. *J Periodontol* 2011;82:1061-1070.

Stanford CM, Brand RA. Toward an understanding of implant occlusion and strain adaptive bone modeling and remodeling. *J Prosthet Dent* 1999; 81:553-561.

Fu J-H, Hsu Y-T, Wang H-L. Identifying occlusal overload and how to deal with it to avoid marginal bone loss around implants. *Eur J Oral Implantology* 2012;5:91-103.

Golubovic V, Mihatovic I, Becker J, Schwarz F. Accuracy of cone-beam computed tomography to assess the configuration and extent of ligature-induced peri-implantitis defects. A pilot study. *Oral Maxillofac Surg* 2012;16:349-354.

Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol* 2008;35:286-291.

Christensen MM, Joss A, Lang NP. Reproducibility of automated periodontal probing around teeth and osseointegrated oral implants. *Clin Oral Implant Res* 1997;8: 455-57.

Charalampakis G, Leonhardt A, Rabe P, Dahlen G. Clinical and microbiological characteristics of peri-implantitis cases: A retrospective multicenter study. *Clin Oral Implants Res* 2012;23:1045-1054.

Froum SJ, Rosen PS. A proposed classification for peri-implantitis. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2012;32:533-540

Etter TH, Hakanson I, Lang NP, Trejo PM, Caffesse RG. Healing after standardized clinical probing of the peri-implant soft tissue seal: A histomorphometric study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2003;13:571-580.

He H, Liu R, Desta T, Leone C, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes causes decreased osteoclastogenesis, reduced bone formation and enhanced apoptosis of osteoblastic cells in bacteria stimulated bone loss. *Endocrinology* 2003;145:1447-52.

Santana RB, Xu L, Babakhanlou C, Amar S, Graves DT, Trackman PC. A role for advanced glycation and products in diminished bone healing in type 1 Diabetes. *Diabetes* 2003;52:1502-10

Weiss RE, Gora A, Nimni ME. Abnormalities in the biosynthesis of cartilage and bone proteoglycans in experimental diabetes. *Diabetes* 1981;30:670-7.

Nyomba BL, Verhaegue J, Tomaste M, Lissens W, Bouillon RB. Bone mineral homeostasis in spontaneously diabetic BB rats. Abnormal vitamin D metabolism and impaired active intestinal calcium absorption. *Endocrinology* 1989;124:565-72

Lang NP, Berglundh T; Periimplant disease: where are we now? Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011;38(Suppl 11):178-81.

Locatto ME, Abranzon H, Caferra D, Fernández MC, Alloatti R, Puche R. Growth and development of bone mass in untreated alloxan diabetic rats. Effects of collagen glycosylation and parathyroid activity on bone turnover. *Bone Miner* 1993;23:129-44



Cianciola LJ, Park BH, Bruck E y cols. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). *J Am Dent Ass* 1982;104:653-60.

Collin HL, Uusitipa M, Niskanen L y cols. Periodontal findings in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1998;69:962-6.

Engbreston SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FL y cols. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1 beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol* 2004;75:1203-8

Khader YS, Dauod As, El Qaderi SS y cols. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes complications* 2006;20:59-68.

Stern MP. Glycemia and cardiovascular risk. *Diabetes Care* 1997; 20:1501-02.

MoratoGriera J, Franch Nadal J, Carrillo Muñoz R, Via Vidal M, Herrera Ruiz A, Valerio Sallent LL. Cronología de las complicaciones en diabéticos adultos. *An Med Intena* 1995;12:431-7.

Writing Team of the Diabetes Control and Complication EDIT study. Sustained Effect of Intensive Treatment of Type I Diabetes mellitus on Development and Progression of Diabetic Nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *JAMA* 2003; 290:2159-67.

Steffes M, Cleary P, Golstein D, Little R, Wiedmeyer HM, Rohlfing C, et al, and the DCCT/EDIC Research Group. Hemoglobin A1c Measurements over Nearly Two Decades: Sustaining Comparable Values throughout the Diabetes Control and Complications Trial and the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Clin Chem* 2005;51:753-8

Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993;341:1306

Karamanos B, Porta M, Songini M et al. Different risk factor of microangiopathy in patients with Type I diabetes mellitus of short versus long duration. The EURODIAB IDDM. Complications Study. *Diabetologia* 2000;43:348-55.

Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de publicaciones 2007.

Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2:S251-60)

Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo. *Av Diabetol* 2006;22:73-87.