



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA
CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA

Tesis doctoral

**RELACIÓN ENTRE
ENFERMEDAD PERIODONTAL Y
OSTEOPOROSIS**

Presentada por:

D^a. Macarena Garrido Martínez

Directores:

Prof. Dr. José Antonio Gil Montoya

Prof. Dra. María José Martínez Ramírez

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Macarena Garrido Martínez
ISBN: 978-84-1306-994-4
URI: <http://hdl.handle.net/10481/70163>

Agradecimientos

Al ***Dr. Jose Antonio Gil Montoya***, por su gran interés, trabajo y ayuda. Por apoyarme de manera incansable y creer siempre en este proyecto. Sin él nunca hubiera sido posible haber llegado hasta aquí.

A la ***Dra. María José Martínez Ramírez***, por su capacidad de trabajo y esfuerzo, su tesón para realizar cualquier proyecto, por todo lo que me enseña y me ayuda en cualquier circunstancia. Por estar siempre y ser un ejemplo de superación y admiración. Siempre alumbrándome el camino e incluso haciendo el camino para que pueda seguir adelante. Por ser mi directora, pero sobre todo, por ser mi madre. Lo das absolutamente todo por tu familia, aunque te duela mucho. Ojalá llegue a ser la mitad de lo que tú me has enseñado. Porque unos meses estuve dentro de ti, pero tú nunca saldrás de mí.

A la ***Dra. Rocío Barrios Rodríguez*** por su dedicación y habilidad para ayudarme con una de las partes más tediosas de este trabajo, por toda su experiencia y tardes invertidas en este proyecto. Gracias.

A todo el ***Departamento de Odontología de la Universidad de Granada*** por su disposición para brindarme cualquier ayuda que me hiciera falta.

Al ***Servicio de Endocrinología y Nutrición***, que me dejaron como en casa en sus despachos, poniendo todo lo que necesitaba a mi alcance y enseñarme a utilizar diversos aparatos que no había utilizado en mi vida.

Al ***Servicio de Medicina Nuclear*** por su ayuda en las densitometrías.

Por otro lado, pero no menos importante, a mi padre, **Pepe**, mi maestro, mi jefe, mi compañero de fatigas, mi “coleguilla”, por apoyarme siempre, creer en mí y hacerme ser mejor cada día. Cuando estoy a punto de descarrilar, aparece para parar todos los trenes que vienen hacia mí. Sin duda, el mejor ejemplo personal y profesional.

A mi hermano **Pablo**, por darme las palabras de aliento cuando más las necesitaba y por pegarme ese tirón de orejas cuando menos te lo esperas pero más cala.

Por supuesto no podría olvidarme aun dándome 500 golpes en la cabeza de mi compañero de viaje, **Jose**, porque haces que siga adelante día tras día creyendo en mí. Sin ti no existiría esa “sonrisa perpetua”.

A **Pilar y Carmen** “las niñas”, todo trabajo es menos con ellas, por ayudarme siempre, estar dispuestas para todo, compañeras incansables que son un ejemplo para mí de mujeres trabajadoras, luchadoras y cariñosas. Sois parte de esto sin duda alguna.

A mis amigas **Valle, Nuria y María José** por todos los momentos compartidos a lo largo de los años por hacer recuerdos inolvidables y por estar siempre aun estando lejos.

A mis hienas, por las experiencias vividas en la carrera y fuera de ella, por los que nos quedan por compartir. Por disfrutar de la profesión y de la vida como solo nosotras sabemos. **Gloria e Irina** momentos infinitos buenos y malos, siempre al pie del cañón, gracias por tanto. **María** mujer todoterreno, siempre dispuesta para todo, **Cristina** dedicación y maestría, mejor compañera de prácticas no había. **Paola** cariñosa y tímida, esos septiembreros nos hicieron grandes. **Ainhoa** trabajadora y compañera de andanzas, su nivel de superación y esfuerzo no tiene límites. **Marta**, desde el principio somos como el agua y el aceite pero siempre nos hemos entendido de vicio para cualquier cosa.

A todos los que de una manera u otra me han levantado el ánimo y apoyado a lo largo de estos años en los que ni yo misma creía en mí. Familia y la “familia postiza” que se sienten muy cerca.

A los que no están pero no se olvidan, en especial a mi abuela María, siempre presente, sus lecciones de vida son las mejores que me ha podido enseñar.

“Si no puedes sobresalir con talento, triunfa con esfuerzo”

Dave Weinbawn

FINANCIACIÓN

Esta tesis ha podido ser realizada gracias a la financiación del Instituto de Salud Carlos III y fondos FEDER (Proyecto con código PI14/01591)

SIGLAS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

25OHD: 25-OH vitamina D sérica

BALP: Fosfatasa alcalina específica del hueso

BGP: osteocalcina ó proteína gla de la matriz

BMP: Proteínas morfogenética ósea 2, 4, 6 y 7

BMPs: proteínas morfogenéticas óseas

BOP: sangrado al sondaje

Ca: Calcio sérico

CTX: Telopéptido C de colágeno I

DE: desviaciones estándar

DEXA: densitometría dual de rayos X

DMO: densidad mineral ósea

Dpir: Deoxipiridinolina

DPP4: dipeptidil dipeptidasa 4

ECGF: Factor de crecimiento epidérmico

EES: Sociedad Europea de Endocrinología

ENS: Encuesta Nacional de Salud

FA: Fosfatasa alcalina total (FA)

FAO: Fosfatasa alcalina ósea (FAO)

FGF: Factor de crecimiento fibroblástico

GH: hormona de crecimiento

GI/ IG: índice gingival

GIP: polipéptido inhibidor gástrico

GLP-1: péptido similar al glucagón 1

GLP-2: péptido similar al glucagón 2

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

HBA1C: prueba de la hemoglobina glicosidada

ICTP: Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I

IFN- γ : Interferón γ

IGF-I y II: factor análogo a la insulina I,II

IGF-I: factor de crecimiento análogo a la insulina-I

IL: Interleukinas

INE: Instituto Nacional de Estadística

IOF: Federación Internacional de Orientación

IPC: Índice Periodontal Comunitario Máximo

ISGLT2: inhibidores de cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

LPS: lipopolisacáridos

M- CSF: Factor estimulante de colonias de macrófagos

NTX 1: Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I

NTX: Telopéptido N- terminal

OMS: Organización Mundial de la Salud

OP: Osteoporosis

OP1: Osteoporosis primaria

OPG: Osteoprotegerina

PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas

PGE1: Prostaglandina E-1

PGE2: Prostaglandina E-2

PGG2: Prostaglandina G-2

PGH2: Prostaglandina H-2

PGI2: Prostaglandina I-2

PICP: Propéptido C-terminal del protocógeno tipo I

PIC: Pérdida de inserción clínica

PINP: Propéptido N-terminal del protocógeno tipo I

Pir: Hidroxiprolina Piridinolina

PTH: Parathormona

PTHi: parathormona intacta

RANKL 1: ligando del receptor activador para el factor $K \beta 1$

RANKL: ligando del receptor activador para el factor $K \beta$

RG: Recesión gingival

TGF- β : factor transformante del crecimiento β

TNF: Factor de necrosis tumoral

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial

WHO: World Health Organization

α -CTX: α -CrossLaps

β -CTX: β -CrossLaps

ÍNDICE DE CONTENIDO

I. Resumen

I. INTRODUCCIÓN	21
1. Enfermedad periodontal.....	22
1.1. Conceptos generales de la periodontitis.....	22
1.2. Aspectos epidemiológicos de la enfermedad periodontal	32
1.3. Definiciones de periodontitis utilizadas en nuestro estudio	34
1.4. Factores de riesgo modificables de la enfermedad periodontal	35
1.4.1. Presencia de microbiota específica y placa bacteriana:.....	35
1.4.2. Tabaco:.....	36
1.5. Factores de riesgo no modificables.....	36
1.5.1. Edad	36
1.5.2. Factores genéticos	36
2. Osteoporosis.....	37
2.1. Conceptos generales de la osteoporosis.....	37
2.2. Epidemiología de la osteoporosis	38
2.3. Tejido óseo	40
2.3.1. Fases del remodelado	44
2.3.2. Factores reguladores del remodelado óseo	45
2.4. Diagnóstico de osteoporosis:.....	52
2.5. Péptidos Intestinales y el tejido óseo:	54
3. Osteoporosis y enfermedad periodontal.....	54
3.1. Relación basada en la pérdida de tejido óseo	55
3.2. Relación basada en los biomarcadores y biofluidos.	55
3.3. Relación de la osteoporosis y los parámetros clínicos de periodontitis.....	56
II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	59
1. Justificación del estudio	60
2. Hipótesis del estudio.....	61
3. Objetivos.....	61
3.1. Objetivo principal	61
3.2. Objetivos secundarios	61
III. MATERIAL Y MÉTODOS	63

1.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	64
1.1.	Diseño, población de estudio y criterios de inclusión y exclusión.....	64
2.	Equipamiento empleado.....	66
3.	Recogida de datos.....	67
3.2.	Entrevista Clínica.....	67
3.2.1.	Variables socio-demográficas.....	68
3.2.2.	Antecedentes personales.....	68
3.3.	Exploración clínica:.....	69
3.4.	Diagnóstico de osteoporosis /osteopenia. Estudio de la densidad mineral ósea: 70	
3.5.	Examen odontológico.....	70
4.	Definiciones utilizadas para el diagnóstico de enfermedad periodontal.....	73
5.	Cuestionarios realizados.....	74
6.	Estudio estadístico.....	74
7.	Resumen de variables recogidas.....	75
8.	Consideraciones éticas.....	76
IV.	RESULTADOS.....	77
1.	Análisis descriptivo:.....	78
1.1.	Edad, nivel de estudios, situación laboral y hábitos tóxicos de la población de estudio 78	
1.2.	Análisis de datos en función de la densidad mineral ósea.....	80
2.	Análisis entre la densidad mineral ósea y la enfermedad periodontal.....	82
V.	DISCUSIÓN.....	99
1.	Descripción de variables sociodemográficas, hábitos y condiciones clínicas.....	102
2.	Asociación entre DMO y enfermedad periodontal.....	103
3.	Relación entre los parámetros bioquímicos, la DMO y la periodontitis.....	107

4. RELACIÓN CON LOS PÉPTIDOS INTESTINALES Y LA ENZIMA DPP4 CON LA PERIODONTITIS.....	110
VI. CONCLUSIONES	113
PERSPECTIVAS FUTURAS	115
IMPLICACIONES CLÍNICAS.....	115
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	117
VIII. ANEXOS.....	135
Anexo 1. Formulario de recogida de datos	136
Anexo 2. Consentimientos.....	138
Anexo 3	140
Técnicas analíticas.....	140
Composición del suplemento nutricional	141

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Modificación de la clasificación periodontal del “Taller Internacional para la Clasificación de Enfermedades y Condiciones Periodontales” de 1999.	25
Tabla 2. Clasificación de enfermedad periodontal crónica (American Periodontal Academy, 2000).....	26
Tabla 3. Definiciones de periodontitis a lo largo de los años.....	28
Tabla 4: Clasificación de osteoporosis (55)	38
Tabla 5: Impacto de fracturas por fragilidad (Álvarez-Nebreda y cols. 2008)	39
Tabla 6. Principales Células del Hueso (60)	42
Tabla 7: Factores locales del remodelado óseo.....	50
Tabla 8. Descripción de variables sociodemográficas, hábitos y condiciones clínicas de la muestra (n=173).....	79
Tabla 9. Diagnóstico de la muestra en función de la DMO medida con densitometría (n=173).....	81
Tabla 10. Asociación entre densidad mineral ósea y enfermedad periodontal (n=173).84	
Tabla 11. Análisis de regresión lineal con la periodontitis (% de sitios con PIC ≥ 4 mm) como variable dependiente (n=118).....	86
Tabla 12. Análisis de regresión lineal con la periodontitis (% de sitios con PIC ≥ 6 mm) como variable dependiente (n=118).....	86
Tabla 13: Análisis descriptivo de los parámetros bioquímicos en función de la DMO...88	
Tabla 14. Análisis de las diferencias de los valores medios de los parámetros de remodelado óseo y metabolismo fosfocálcico, en función de la definición 1 y 2 de periodontitis	91
Tabla 15. Estudio de la asociación de los niveles de osteocalcina según la definición 2 de periodontitis diferenciando los niveles de DMO	93
Tabla 16: Asociación entre diagnóstico de periodontitis (Definición 2) en función de los niveles de Osteocalcina.....	94
Tabla 17 : Asociación de distintas variables periodontales en función de los niveles de Osteocalcina	95
Tabla 18. Asociación entre péptidos intestinales y Periodontitis.....	96

Tabla 19. Asociación entre péptidos intestinales y DPP4 y % de sitios explorados con PIC de 3 mm o más y de 6 mm o más (Correlación de Spearman).....	98
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fases de la periodontitis	24
Figura 2 Diferencia microscópica hueso normal vs hueso osteoporótico.....	41
Figura 3 Esquema de representación de remodelado óseo.....	45
Figura 4: Marcadores bioquímicos de remodelado óseo.....	53
Figura 5: Distribución de la muestra.....	80
Figura 6: Niveles de 25OHD en nuestra muestra en función de la DMO.....	89

INTRODUCCIÓN: La periodontitis se define como un proceso inflamatorio que tiene lugar en los tejidos que rodean el diente en respuesta a una acumulación bacteriana específica. La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una disminución de la masa ósea y alteración de la microarquitectura del tejido óseo que predispone a las fracturas. La asociación entre la baja densidad ósea y la periodontitis en mujeres perimenopáusicas es un tema aún controvertido y debatido en la literatura científica.

El **objetivo principal** de nuestro estudio es determinar si ambas enfermedades están asociadas, partiendo de la hipótesis de que la osteoporosis es una condición sistémica que afecta también a los tejidos periodontales ocasionando enfermedad periodontal de diversa índole.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio de casos y controles sobre una muestra final de 173 mujeres, mayores de 45 años. En el grupo de casos se incluyeron mujeres con baja densidad mineral ósea (DMO) determinada por densitometría dual de Rayos X (DEXA) en rango de osteoporosis y osteopenia (n= 103). El grupo control estaba formado por mujeres de edad similar al anterior y con DMO en rango de normalidad (n= 70). A todas se les realizó una revisión periodontal completa que incluían entre otros parámetros la “pérdida de inserción clínica” (PIC), además de la determinación de otros parámetros relacionados con el metabolismo y remodelado óseo. Se han utilizado dos definiciones de “casos” de periodontitis: 1) porcentaje de sitios explorados con PIC (medida desde la unión amelo-cementaria hasta el margen gingival libre y la distancia desde el margen gingival libre hasta el fondo del surco), distinguiendo cuatro niveles de enfermedad periodontal: 0% sin enfermedad periodontal, >0-33% periodontitis leve. >33- 67% periodontitis moderada, >67- 100% periodontitis severa; 2) sujetos que presenten uno de estos dos criterios: PIC interdental mayor o igual a 2mm en dientes no adyacentes o PIC vestibular o lingual de 3mm o más con una bolsa de al menos 3 mm detectable en 2 dientes o más. La osteoporosis y osteopenia se define en función del T-score determinado mediante DEXA según la clasificación de la OMS.

RESULTADOS. La enfermedad periodontal moderada o grave estaba presente en el 52,6% de la muestra. La variable periodontal que se ha mostrado relacionada con la baja DMO ha sido la PIC. Así, en análisis bivalente, test de ANOVA, se comprueba como las mujeres con osteopenia u osteoporosis presentaban mayor porcentaje de sitios con PIC ≥ 4 mm ($p= 0.012$) e igual ocurría cuando unificábamos en el mismo grupo osteopenia y osteoporosis ($p= 0.042$); de la misma forma al estudiar las medias de % de sitios con PIC ≥ 6 mm, se encuentra relación estadísticamente significativa tanto estudiando de forma independiente osteopenia y osteoporosis ($p= 0.002$) como si las unificábamos ($p= 0.037$). En análisis multivariante de regresión lineal, se encontró una relación estadísticamente significativa entre osteoporosis/osteopenia y enfermedad periodontal en mujeres mayores de 58 años y para una PIC ≥ 4 mm ($p = 0.012$) y ≥ 6 mm ($p= 0.002$). No se encontró otras relaciones estadísticamente significativas entre las definiciones utilizadas de periodontitis y la osteoporosis.

CONCLUSIÓN: la baja densidad mineral ósea está asociada a un mayor porcentaje de sitios con PIC ≥ 4 mm, así como de PIC ≥ 6 mm comparadas con el grupo control, relación que se hace más evidente en mujeres mayores de 58 años.

PALABRAS CLAVE: periodontitis, enfermedad periodontal, osteoporosis, osteopenia, pérdida de inserción clínica

I. INTRODUCCIÓN

1. Enfermedad periodontal

1.1. Conceptos generales de la periodontitis

La periodontitis se define como un proceso inflamatorio que tiene lugar en los tejidos que rodean el diente en respuesta a una acumulación bacteriana específica(1).

Esta situación ocurre cuando la microbiota, ecosistema creado por un conjunto de microorganismos que viven en la cavidad bucal (2), sufre una alteración o disbiosis. La disbiosis genera la formación de una biopelícula que alcanza el nicho subgingival, y secundariamente provoca que determinadas bacterias específicas y sus productos, actúen como antígenos, desencadenando procesos inflamatorios e inmunológicos.

Entre los componentes bacterianos resaltan los lipopolisacáridos (LPS), presentes en la membrana externa de las bacterias Gram negativas y que han sido objeto de importantes estudios que muestran una destacada función en la activación del sistema inmune al constituirse como el antígeno superficial más importante de este tipo de bacterias (3).

En esta situación, inicialmente, se produce una inflamación leve denominada gingivitis que puede ser reversible con medidas de higiene y tratamientos odontológicos simples (4). Cuando la biopelícula originada por la disbiosis persiste y se mantiene el proceso inflamatorio, con liberación de citocinas y enzimas proteolíticas a partir de la activación de distintos mecanismos tisulares, se provoca la progresiva destrucción del tejido gingival y del hueso, con la consiguiente pérdida del diente(1, 5-9)

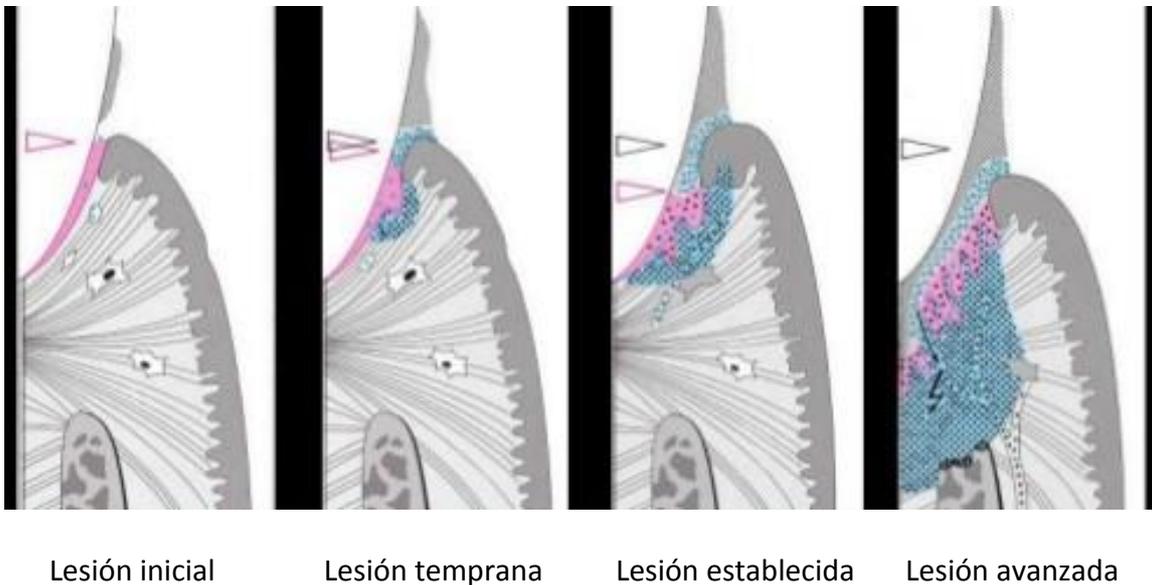
Distintos autores, señalan la enfermedad periodontal como una “infección bacteriana mixta” para denotar la multiplicidad de especies microbianas que contribuyen a su desarrollo (10), además de señalar que no solo las bacterias influyen en el estado

periodontal sino los factores psicosociales y personales a la hora de desarrollar la enfermedad (11). Los estudios epidemiológicos han demostrado que aun en el mismo individuo, la gravedad de la lesión de los tejidos periodontales a menudo varía entre los distintos dientes y de una cara dentaria a otra. Así pues, mientras que muchos dientes de la cavidad oral del individuo pueden mostrar una gran pérdida de inserción del tejido conjuntivo y de hueso alveolar, otros dientes e incluso superficies dentarias pueden estar sanos y rodeados por un periodonto normal.

Por tanto, un paciente que presenta enfermedad periodontal no se encuentra afectado por un trastorno “homogéneo” y puede inducir a la aparición de alteraciones en el periodonto que van a expresarse desde una discreta inflamación gingival hasta la pérdida de hueso de la cresta alveolar (12).

En el estudio de la enfermedad periodontal, destacan los estudios clásicos de Page y Schroeder (13). Estos autores, en 1976 dividieron la lesión progresiva en los tejidos periodontales en cuatro fases: inicial, temprana, establecida y avanzada. Las descripciones de la lesión inicial y temprana trataban de caracterizar los cambios histopatológicos de la encía clínicamente sana y los estadios tempranos de la gingivitis mientras que la lesión establecida caracterizaba a la gingivitis crónica (13). La lesión avanzada reflejaba la fase en la cual la gingivitis progresaba a la periodontitis y era una lesión que siempre se asociaba con la pérdida de inserción y tejido óseo. Más tarde, los mismos autores en 1985, clasificaron la enfermedad periodontal, denominando “periodontitis del adulto” a aquel paciente que presentaba enfermedad periodontal a partir de los 35 años, con una reabsorción lenta y predominantemente horizontal (14) (15).

FIGURA 1. Fases de la periodontitis (Tomado de: Wolf, H. PERIODONCIA. Tercera edición. Edit. Masson. Barcelona, España 2005)



Posteriormente, se ha ido modificando la definición y los puntos de referencia a tener en cuenta para establecer la enfermedad periodontal. En 1989 en el “Primer Taller Mundial de Periodoncia”, se acordó la primera clasificación de enfermedades periodontales (16) . Más tarde en 1993 en el “Taller Europeo de Periodoncia” se hizo una clasificación simplificada que aunque tenía graves fallos, no fue modificada hasta 1999, en el “Taller Internacional para la Clasificación de Enfermedades y Condiciones Periodontales”(17) (Tabla 1).

En este último consenso, se modificaron las características que definían la periodontitis crónica, incluyendo diversos signos y síntomas tales como eritema, edema, aumento o recesión de encía, placa o cálculo supra y subgingival, factores locales que aumentan el acúmulo de placa, sangrado y/o supuración espontánea o tras el sondaje, aumento de la movilidad e incluso pérdidas dentales (14, 18-20) . Las características clínicas son una combinación de los siguientes signos: pérdida de nivel de inserción clínica, aumento de la profundidad de bolsa, inflamación gingival y pérdida ósea radiográfica.

Tabla 1. Modificación de la clasificación periodontal del “Taller Internacional para la Clasificación de Enfermedades y Condiciones Periodontales” de 1999.

TÉRMINOS ANTERIORES		TÉRMINOS NUEVOS
<i>Periodontitis del adulto</i>		<i>Periodontitis crónica</i>
<i>Periodontitis temprana</i>		<i>Periodontitis agresiva</i>
<i>Periodontitis úlcero necrosante</i>		<i>Enfermedad periodontal necrosante</i>
<i>Lesiones desarrolladas o adquiridas</i>		<i>Deformaciones del periodonto</i>  <i>Lesiones perio-endodónticas</i>

INTRODUCCIÓN

La tabla 2 expone la clasificación y las características de la periodontitis crónica a la que hacen referencia en la clasificación de enfermedades y condiciones periodontales.

Tabla 2. Clasificación de enfermedad periodontal crónica (American Periodontal Academy, 2000)

SEGÚN	EXTENSIÓN		SEVERIDAD	
	LOCALIZADA	GENERALIZADA	LEVE	MODERADA
CARACTERÍSTICAS	<30% de zonas afectadas	>30% de zonas afectadas	Pérdida de inserción clínica (PIC) es de 1 a 2 mm	PIC de 3 a 4 mm Si el diente presentara <i>furcal</i> y ésta no supera clase I

(21)

En 2017, tuvo lugar el *“World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions”* con el objetivo fundamental de comparar las diferentes clasificaciones y definiciones de las patologías peridentarias y periimplantarias y llegar a una clasificación común donde se describieran todos los estadios de enfermedad periodontal que se pueden dar en la población, teniendo en cuenta los avances metodológicos producidos en los últimos años.

En este congreso se revisaron las distintas definiciones de enfermedad periodontal, con diferentes características además de las ya nombradas. Las conclusiones que sacaron principalmente fueron que no hay evidencia de una fisiopatología específica que permita la diferenciación entre periodontitis "agresiva" o "crónica" o que proporcione un mecanismo diferente de actuación y que hay poca evidencia consistente de que la periodontitis crónica y agresiva sean diferentes enfermedades. Pero hay evidencia de que producen resultados clínicos observables iguales.

Sobre la base de estos hallazgos, se adoptó un nuevo esquema de clasificación de periodontitis. En la tabla 3 se expone un breve resumen de ellas y sus diferencias principales.

Tabla 3. Definiciones de periodontitis a lo largo de los años

AUTORES Y AÑO	DEFINICIÓN Y/ CLASIFICACIÓN	DIFERENCIAS	APORTACIONES IMPORTANTES
<p>ARMITAGE & COLS.</p> <p><i>“The International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions”</i></p> <p>1999 (22)</p>	<p>Diferencia entre trastornos periodontales y enfermedades gingivales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periodontitis Crónica • Periodontitis Agresiva • Periodontitis por enfermedades sistémicas • Periodontitis asociadas a lesiones endodónticas • Absceso periodontal • Deformidades y trastorno del desarrollo o adquiridas • Periodontitis como una manifestación de enfermedad sistémica 	<p>Clasificación de gingivitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asociada a placa bacteriana • Por factores sistémicos • Por fármacos • Por malnutrición <p>Cambian de Periodontitis del Adulto a periodontitis crónico</p> <p>De periodontitis temprana a periodontitis agresiva</p>	
<p>RAMSEIER, MIRRA, SCHÜTZ & COLS. (23)</p>	<p>Salud periodontal caracterizada por tener <10% de zonas sangrante y profundidad de sondaje ≤3 mm</p>	<p>Después de ser tratados los pacientes con enfermedad periodontal pueden alcanzar una “estabilidad periodontal”</p>	<p>“Estabilidad periodontal”</p> <ul style="list-style-type: none"> • Control de factores de riesgo locales y sistémicos

<p>2015</p>			<ul style="list-style-type: none"> • Sangrado al sondaje (BOP) mínimo <10% de localizaciones • Ausencia de zonas con profundidades de sondaje de ≥ 4 mm que sangran al sondaje • Ausencia de destrucción periodontal progresiva.
<p>CHAPPLE, MEALEY, VAN DYKE Y COLS. (24) 2018</p>	<p>Clasificación y definición clínica de cuadros gingivales inducidos o no por placa bacteriana</p>	<p>Salud periodontal: periodonto sano sin pérdida de inserción, sangrado, eritema y edema, síntomas pérdida de inserción y pérdida ósea y una diferencia máxima del nivel óseo a la unión amelocementaria de 1 a 3mm.</p> <p>Con la definición de Armitage: Inflamación</p>	<p>Definición específica de salud periodontal</p>

		<p>inducida por placa y otras</p> <p>NO inducidas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gingivitis inducida únicamente por el biofilm • Por factores sistémicos o locales • Hipertrofia inducida por fármacos
<p>TONETTI Y COLS. (25)</p> <p>2018</p>	<p>Clasificación de periodontitis por estadios</p>	
<p>ALBANDAR Y COLS. (26)</p> <p>2018</p>	<p>El principal requisito para la nueva clasificación de absceso periodontal y lesión endo-periodontal es que haya una enfermedad periodontal previa y para la enfermedad periodontal necrosante es que haya un grado de afectación del sistema inmunitario del huésped.</p>	<p>Unifican en la misma categoría periodontitis agresiva y crónica.</p> <p>También hacen una clasificación por estadios y grados</p> <p>Tres formas de clasificar la periodontitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necrosante • Por manifestación directa de enfermedad sistémica • Por estadios y grados

<p>TONETTI Y COLS. ACTUALIZADA (27)(28) 2018-2019</p>	<p>Periodontitis definida por:</p> <ul style="list-style-type: none">• PIC interdentaria de $\geq 2\text{mm}$ en dientes no adyacentes• PIC vestibular $\geq 3\text{mm}$ con bolsas de 3mm en al menos 2 dientes.	<p>Excepciones:</p> <ul style="list-style-type: none">• Recesiones gingivales por traumatismos• PIC en cara distal de 2ºmolar• Lesión endodóntica• Fractura radicular vertical	
--------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

En la última década se ha avanzado bastante en el conocimiento de la etiología, epidemiología, patología y tratamiento de la enfermedad periodontal.

Es fundamental que conozcamos las consecuencias y los efectos que provocan la terapia periodontal para poder mejorar la salud oral y todas las enfermedades que se relacionan con la periodontitis.

1.2. Aspectos epidemiológicos de la enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal es un gran problema de salud pública que produce un grave daño social, funcional y estético, además de los elevados costes que ocasiona. Dada la gran cantidad de definiciones de periodontitis con sus diferentes clasificaciones, los estudios epidemiológicos son poco homogéneos, complica su comparación y dificulta el análisis epidemiológico de la enfermedad (29)(30)(31).

Si se tienen en cuenta los criterios que definen la enfermedad periodontal (pérdida de inserción clínica [PIC] mayor o igual a 4mm, la profundidad de sondaje, el número de dientes faltantes y el edentulismo) se comprueba que los datos epidemiológicos son limitados en Europa ya que la mayoría de los países no publican estudios de prevalencia, pero se puede estimar que alrededor del 50% de la población adulta en Europa sufre algún tipo de enfermedad periodontal y que hasta un 15% de la población desarrolla una periodontitis severa (32).

En una encuesta realizada en España en 2015 por el Colegio Oficial de Dentistas de España se estudiaron los diferentes parámetros que muestra la OMS para la salud oral dividiendo por grupos de edad y patologías, entre ellas la enfermedad periodontal. Estudiaron el Índice Periodontal Comunitario Máximo (IPC) marcando el 0 como tejido

periodontal sano, 1 solo hemorragia periodontal, 2 presencia de cálculos, 3 bolsas periodontales poco profundas (4-5mm) y 4 bolsas periodontales profundas (≥ 6 mm). También reflejaron la PIC dividida según la profundidad de 0 a 3mm, de 4 a 5mm, de 6 a 8mm, de 9 a 11mm y de 12 o más mm (33). Para ello seleccionaron 2 grupos de estudio, de 35 a 44 años y de 65 a 74 años, sin embargo, no recogieron datos de la población de entre 45 y 64 años. En los resultados obtenidos comprobamos como, diferenciando por grupo de edad y sexo, el grupo más joven (de 35 a 44 años) presentaba una incidencia mayor de IPC en estadio 2 que el grupo de más edad (de 65 a 74 años) que presenta mayor incidencia en el estadio 3 y 4, lo que demuestra que a mayor edad peor IPC.

En 2016 se publicó un estudio transversal realizado en España durante los años 2008 a 2011 en 5130 trabajadores (34), donde se analizaba el estado periodontal según criterios de WHO de 1993 (35) (la pérdida de inserción clínica la dividieron en 3 grupos: 0 a 3 mm, de 4 a 5mm y ≥ 6 mm) en 5 grupos de edad (<25 años; 25 a 34; 35 a 44; 45 a 54 y >55 años) ajustado por distintos factores de confusión (ocupación, país de origen, tabaquismo, nivel educativo y económico). En este caso el 78,6% de la población total estudiada no mostraba pérdida de inserción clínica, mientras que el 7,7% mostraba una PIC de ≥ 6 mm, y que los hombres, el tabaquismo, peor nivel educativo y económico se asociaba con peores resultados periodontales.

La encuesta de Llodra y cols. publicada en 2012 (36) , mostraba que el 16% de los adultos jóvenes presentan bolsas periodontales ya sean moderadas o severas, mientras que en las personas mayores de entre 65 y 72 años la cifra aumentaba hasta el 29,2%. Si nos fijamos en la PIC el 19, 7% de los adultos jóvenes presentan pérdidas de entre 4 y 5mm y que el 6% de ellos presentan una pérdida de inserción de 6mm o más mientras que en el grupo de más de 65 años las cifras aumentan hasta el 26,8% y 17,7% respectivamente.

Tal como constata Costa y cols. en 2009, la prevalencia de periodontitis depende de la definición usada. Estos autores mostraron que al comparar el mismo grupo de participantes con 6 definiciones diferentes de periodontitis, su prevalencia variaba de entre un 14 y un 65% (37).

Si nos centramos en la enfermedad periodontal, alrededor de 8 millones de españoles adultos presentan enfermedad periodontal aunque a diferencia de la osteoporosis, hay mayor prevalencia de hombres que de mujeres con enfermedad periodontal (38)(39).

1.3. Definiciones de periodontitis utilizadas en nuestro estudio

Una de los problemas más debatidos en investigación en periodoncia y que más influye en la disparidad de resultados entre los grupos de investigación, es la diferente definición de “caso”. De hecho, las asociaciones científicas de periodoncia, tratan de tener actualizados dichos conceptos, clasificaciones y definiciones.

En el presente trabajo, se han elegido dos definiciones de enfermedad periodontal. Por un lado hemos utilizado la realizada por Arbes en 1999 (40) en la que decidieron agrupar las mediciones de PIC según porcentaje, distinguiendo cuatro niveles de enfermedad periodontal. La PIC era medida desde el margen gingival libre hasta la unión amelo-cementaria y la distancia desde el margen gingival libre hasta el fondo del surco. Se puso el límite a partir de 3mm para calificar la enfermedad y evitar así los errores que pudieran ser cometidos en las mediciones. Se dividía en:

- 0% SIN ENFERMEDAD PERIODONTAL
- >0-33% PERIODONTITIS LEVE
- >33- 67% PERIODONTITIS MODERADA
- >67- 100% PERIODONTITIS SEVERA

La otra definición que hemos usado es la de Tonetti y cols. (25) de 2018 ya que es la más actualizada y que tiene más apoyos hoy en día. Toman como enfermedad periodontal a los sujetos que presenten uno de estos dos criterios:

- PIC interdental mayor o igual a 2mm en dientes NO ADYACENTES
- PIC vestibular o lingual de 3mm o más con una bolsa de al menos 3 mm detectable en 2 dientes o más.

Esta última definición ha sido estudiada por Rávida y cols. en 2019 donde concluyen que la nueva forma de definir la enfermedad periodontal sirve para predecir la pérdida de dientes a largo plazo en un estudio que han realizado durante 10 años (41).

Graetz C y cols. también en 2019 defienden esta definición porque refleja la extensión, gravedad, progresión y pérdida de dientes de manera similar a la definición de 1999 (42).

1.4. Factores de riesgo modificables de la enfermedad periodontal

1.4.1. Presencia de microbiota específica y placa bacteriana:

El acúmulo de placa bacteriana y en particular de especies gram negativas, ha demostrado que favorece la inflamación y la respuesta inmunológica. Se ha evidenciado a lo largo de los años que la presencia de *Actinomyces actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Treponema forsythia* modifican el estado de salud o enfermedad periodontal según la prevalencia y nivel de colonización y que también varía entre las distintas poblaciones estudiadas (43). Muchas revisiones avalan que el aumento de patógenos específicos como el *A. actinomycetemcomitans* está directamente relacionada con la progresión de la periodontitis, definida como una

pérdida de inserción ≥ 2 mm (44)(45). En 2004, Hamlet y cols. realizaron un estudio a lo largo de 3 años en adolescentes donde demostraron que la presencia de *T. forsythia* de forma persistente producía pérdida de inserción clínica (46).

1.4.2. Tabaco:

Es considerado el principal factor de riesgo para la evolución de la periodontitis sin lugar a duda, ya que se relaciona con una mayor presencia de patógenos periodontales específicos (*P. gingivalis*, *T. forsythia* y *Treponema denticola*) asociados a mayor progresión de periodontitis además de la vasoconstricción que producen los diferentes componentes del tabaco, con consecuente reducción de los signos de inflamación, alteración de la función fagocitaria de los PMN, alteración en la producción de citoquinas pro-inflamatorias, aumento de la respuesta de las células T y con la alteración de la cicatrización (47).

1.5. Factores de riesgo no modificables

1.5.1. Edad

Estudios epidemiológicos demostraron que la prevalencia y la pérdida de inserción periodontal aumentan con la edad (48)(49).

1.5.2. Factores genéticos

Los polimorfismos genéticos pueden contribuir a la protección del periodonto frente la destrucción periodontal u originar alteraciones en la respuesta inmune innata o adaptativa, determinando la progresión de la enfermedad (50)

2. Osteoporosis

2.1. Conceptos generales de la osteoporosis

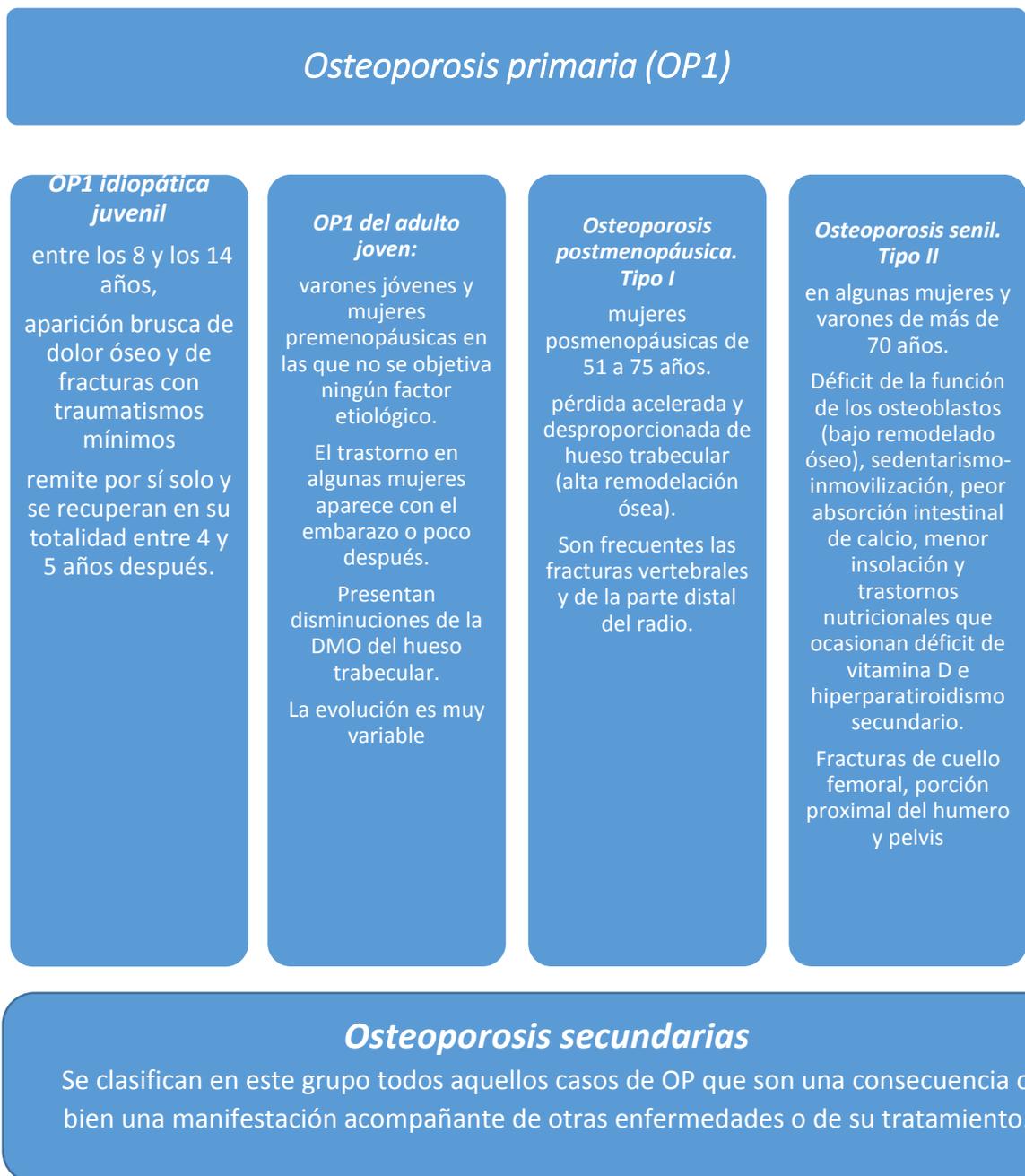
La osteoporosis se define como un “trastorno del esqueleto caracterizado por alteración de la resistencia ósea que predispone a un incremento del riesgo de fractura. La resistencia del hueso es el reflejo de la integración de dos características principales: “densidad y calidad ósea” (51). El deterioro de tejido óseo que se produce en la osteoporosis es el resultado de una disminución de masa ósea y la alteración de la microarquitectura del hueso, por desequilibrio en los procesos de formación y reabsorción ósea que ocurren en el remodelado óseo (52).

La osteoporosis y su principal complicación, las fracturas osteoporóticas, constituyen un grave problema de salud pública, siendo responsables de un exceso de mortalidad, morbilidad, dolor crónico, mayor grado de dependencia, ingreso en instituciones y costes económicos (53), afectando seriamente la calidad de vida de las personas que la sufren.

Las fracturas más comunes asociadas a la osteoporosis son las fracturas vertebrales, las de fémur proximal, las del extremo proximal de húmero y por último las distales de radio (fractura de Colles)(54).

En la actualidad la osteoporosis se clasifica en Primaria y Secundaria. La osteoporosis primaria, a su vez se clasifica en tipo 1, osteoporosis postmenopáusica y tipo 2, osteoporosis senil. En la tabla 4 se presenta esta clasificación.

Tabla 4: Clasificación de osteoporosis (55)



2.2. Epidemiología de la osteoporosis

Se estima que la osteoporosis afecta al 35% de las mujeres españolas mayores de 50 años y hasta el 52% de las mayores de 70 años. En Andalucía, la tasa de incidencia bruta de fracturas de cadera se encuentra en 536 casos/100.000 (35). El envejecimiento progresivo de la población mundial predice un aumento de la gravedad del problema. Si

se tiene en cuenta solamente la mayor esperanza de vida, la incidencia de fracturas a nivel mundial podría aumentar tres veces más en los próximos 50 años (36)(37).

En Estados Unidos en 2018, más de 53 millones de personas sufrían osteoporosis y solo en ese año los costes directos e indirectos derivados de esta enfermedad ascendían a 57 mil millones de dólares, y en 2040 podrían llegar a 95 mil millones (38)(39).

En Europa se ha estimado que hay más de 22 millones de mujeres que sufren osteoporosis(56). En España la osteoporosis la padecen más de 3 millones de personas. Su prevalencia aumenta con la edad, y por tanto, como consecuencia del aumento de la esperanza de vida, es una enfermedad cada vez más frecuente, siendo mayor en las mujeres, en una proporción aproximada de 3–4 por cada hombre. Se calcula que afecta al 35% de las mujeres mayores de 50 años, al 52% de las mayores de 70 años, y a más del 60% a partir de los 80 años(57)(58).

El gran problema asociado a la osteoporosis son las fracturas osteoporóticas, responsables de un aumento importante de la morbimortalidad, que va a variar en función de la localización de las fracturas (tabla 5). Después de los 50 años de edad, el riesgo de padecer una fractura osteoporótica hasta el final de la vida es de un 40% en mujeres y de un 13% en hombres.

Tabla 5: Impacto de fracturas por fragilidad (Álvarez-Nebreda y cols. 2008)

En un año (>70 años)	MORTALIDAD	INVALIDEZ	RECUPERACIÓN
FRACTURAS DE CADERA	30%	50%	20%
FRACTURAS VERTEBRALES	15%	45%	40%

(59)

Por todo esto, la osteoporosis debe considerarse un problema grave de salud pública en los países desarrollados (51).

2.3. Tejido óseo

El tejido óseo está constituido por un componente orgánico y un componente mineral.

El componente orgánico está formado a su vez por:

- La matriz osteoide, compuesta en un 90% por fibras de colágeno tipo 1 estructuradas en una triple hélice y en un 10% por otras proteínas entre las que destaca la osteocalcina (BGP) o "*proteína gla de la matriz*".
- Componente celular. Las células principales del tejido óseo son los osteocitos, los osteoblastos y los osteoclastos.

En la tabla 6, se presenta las distintas células que integran el componente celular del tejido óseo.

El componente mineral está constituido principalmente por sales de calcio y fósforo que forman la hidroxapatita de calcio que le da dureza al tejido óseo.

Los tipos de tejido óseo son:

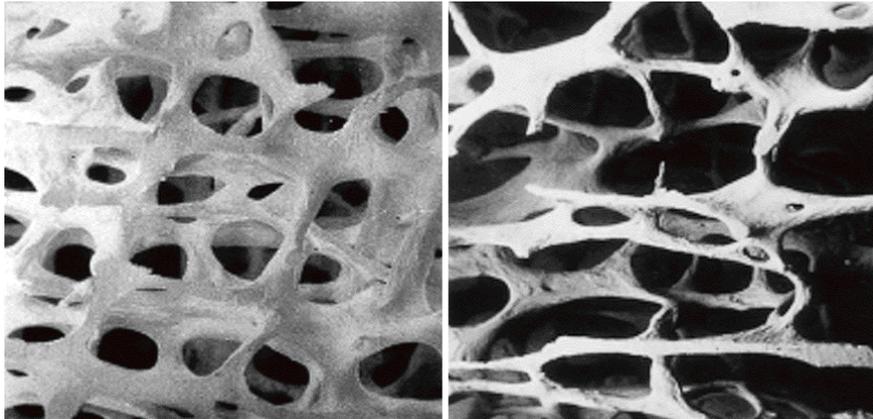
- Primario o hueso "inmaduro"
- Laminar o del adulto, que a su vez puede ser:
 - o Cortical o compacto: propio de la diáfisis de los huesos largos

- Trabecular o esponjoso: localizado principalmente en las vértebras y en la epífisis y metáfisis de los huesos largos (60)

FIGURA 2: Diferencia microscópica hueso normal vs hueso osteoporótico (61)

HUESO NORMAL

HUESO OSTEOPORÓTICO



El hueso es un tejido dinámico sometido a un proceso de homeostasis que regula los mecanismos de resorción y formación, que condiciona una renovación ósea entre un 5 y un 10% del hueso total al año (62). En condiciones normales, los mecanismos de homeostasis del hueso mantienen un equilibrio en los procesos de formación y reabsorción, de tal manera que en situación de normalidad no se debe producir pérdida de masa ósea en cualquier territorio del esqueleto, incluido el hueso alveolar. Este proceso de renovación es lo que se denomina remodelado óseo.

El remodelado óseo es un proceso dinámico en el que coexisten dos procesos: formación y reabsorción ósea, que ocurre, de forma continua, sistémica o localmente, tanto en circunstancias normales como patológicas, y sus fines son varios: acondicionar el esqueleto a sus cargas mecánicas, reparar el hueso viejo o dañado, y contribuir a la homeostasis del calcio (63). La osteoporosis es el resultado de un desequilibrio en el remodelado óseo

INTRODUCCIÓN

Tabla 6. Principales Células del Hueso (60)

<i>CÉLULAS</i>	<i>OSTEOBLASTOS</i>	<i>OSTEOCITOS</i>
	<p><i>Células grandes con vida media de entre 1- 10 semanas.</i></p> <p><i>Se les denomina osteoprogenitoras por su capacidad de proliferación y diferenciación (64)</i></p>	<p><i>Son osteoblastos que han concluido su función de síntesis de matriz.</i></p>
<i>FUNCIONES</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Síntesis de matriz orgánica u osteoide • Secreción, depósito y orientación de la fase orgánica • Posteriormente desencadenan cambios al componente proteico formar pequeñas depresiones sobre 	<ul style="list-style-type: none"> • Registran la tensión que soporta el hueso circundante • Realizan el envío de señales a células vecinas para iniciar el remodelado óseo • Llevan a cabo el proceso de osteólisis osteocítica en el cual se absorben las sales

INTRODUCCIÓN

	la matriz ósea y posterior mineralización(65)(66)	amorfos de calcio y fosfato depositadas en la fase mineral (67)(68).
ACTIVIDAD	A término pueden desaparecer por apoptosis, transformarse en osteocitos o en células de revestimiento o limitantes	Se cree que los osteocitos desempeñan un papel principal en el inicio de la remodelación ósea al transmitir señales locales a los osteoblastos y osteoclastos en la superficie del hueso a través de un sistema canalicular(70)(71)(72)

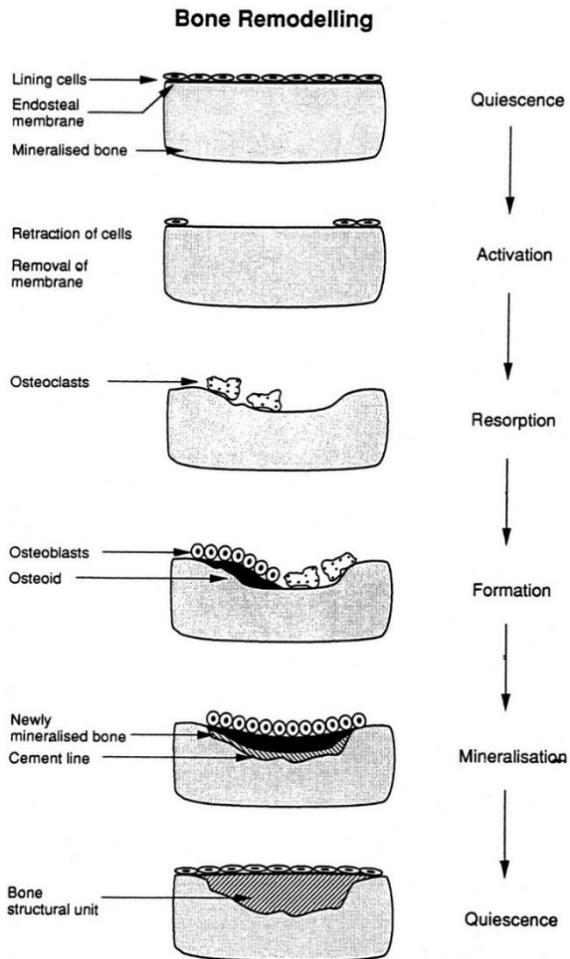
A nivel microscópico el remodelado óseo se produce en las unidades básicas de renovaciones multicelulares, integradas por osteoclastos, osteoblastos, aporte vascular y nervioso y tejido conectivo, donde los osteoclastos reabsorben una cantidad determinada de hueso y los osteoblastos forman la matriz osteoide y la mineralizan para rellenar la cavidad previamente creada. En estas unidades hay osteoclastos, macrófagos, preosteoblastos y osteoblastos, regulados por una serie de factores generales y locales, permitiendo el normal funcionamiento del tejido óseo y el mantenimiento de la masa ósea. Cuando este proceso se desequilibra aparece la patología ósea, bien por exceso (osteopetrosis) o por defecto (osteoporosis).

En la osteoporosis postmenopáusica, la tasa de recambio óseo aumenta de forma muy importante, y permanece elevada años después del cese de la función ovárica, lo que conlleva a una pérdida continua y progresiva de masa ósea. Esto pudiera deberse a un acortamiento de la vida útil de los osteoblastos y a un prolongación de la vida de los osteoclastos (75)(76).

2.3.1. Fases del remodelado

El remodelado óseo puede ser dividido en las siguientes fases (77). Se representa en la figura 3.

FIGURA 3: Esquema de representación de remodelado óseo



- cuando el hueso está en condiciones de reposo. Los factores que inician el proceso de remodelado aún no son conocidos.
- Activación de la superficie ósea previa a la reabsorción, mediante la retracción de las células limitantes y la digestión de la membrana endóstica por la acción de las colagenasas. expuesta la superficie mineralizada se produce la atracción de osteoclastos circulantes procedentes de los vasos próximos
- Los osteoclastos comienzan a disolver la matriz mineral y a descomponer la matriz osteoide. Este proceso es acabado por los macrófagos y permite la liberación de los factores de crecimiento contenidos en la matriz, sobre todo TGF- β (factor transformante del crecimiento β), PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), IGF-I y II (factor análogo a la insulina I,II)
- A la vez en las zonas reabsorbidas se produce el fenómeno de agrupamiento de **preosteoblastos**, atraídos por los factores de crecimiento que se liberaron de la matriz que actúan como quimiotácticos y además estimulan su proliferación (115). Los preosteoblastos sintetizan una sustancia cementante sobre la que se va a adherir el nuevo tejido y expresan BMPs (proteínas morfogenéticas óseas), responsables de la diferenciación. A los pocos días, los osteoblastos ya diferenciados van a sintetizar la **sustancia osteoide** que rellenará las zonas horadadas.
- A los 30 días del depósito de osteoide comienza la **mineralización**, que finalizará a los 130 días en el hueso cortical y a 90 días en el trabecular.

(78)

2.3.2. Factores reguladores del remodelado óseo

El balance entre la reabsorción y la formación óseas está influido por una serie de factores, interrelacionados entre sí, como son factores genéticos, mecánicos, vasculares, nutricionales, hormonales y locales, que están en equilibrio en la formación y resorción del tejido óseo. Pero con el envejecimiento, la menopausia y distintas enfermedades se altera el balance del remodelado óseo donde se presenta mayor proceso de resorción que de formación, lo que provoca pérdida ósea y como consecuencia, osteoporosis (79).

1. Factores genéticos: Son determinantes en el pico de masa ósea, ya que entre el 60 y el 80% de ésta se encuentra determinada genéticamente (80). Así los sujetos de raza negra poseen una masa ósea mayor que los de raza blanca y éstos mayor que la amarilla (51). La masa ósea se transmite de padres a hijos, por ello la predisposición a padecer osteoporosis es mayor en hijas de madres que la padecen (81).

2. Factores mecánicos: La actividad física es imprescindible para el correcto desarrollo del hueso. Existe una relación directa entre el aumento de masa ósea con el ejercicio mientras que el desuso total, lo reduce (70)(82), y favorece el mayor pico de masa ósea en la adolescencia (63). Una sesión de ejercicio puede incrementar la concentración de marcadores de recambio entre un 15 a un 40% durante las 72 horas siguientes, dependiendo de la intensidad y la duración del ejercicio (83)(84) y por otro lado el reposo en cama de forma prolongada disminuye de forma dramática la formación ósea y estimula la resorción ósea (85).

3. Factores vasculonerviosos: Se sabe desde los trabajos de Trueta (86) que la vascularización es fundamental para el normal desarrollo óseo, permitiendo el aporte de células sanguíneas, oxígeno, minerales, iones, glucosa, hormonas y factores de crecimiento. La vascularización constituye el primer paso para la osificación: los vasos sanguíneos invaden el cartílago y posteriormente se produce la reabsorción ósea por los osteoclastos, procedentes de los vasos próximos.

La inervación es necesaria para la fisiología ósea normal. El hueso es innervado por el sistema nervioso autónomo y por fibras nerviosas sensoriales. Se han encontrado fibras autónomas en periostio, endostio, hueso cortical y asociadas a los vasos sanguíneos de los conductos de Volkmann, así como neuropéptidos y sus receptores en el hueso. Como ejemplos de la importancia de la inervación en la fisiología ósea son la osteopenia y la fragilidad ósea presentes en pacientes con desórdenes neurológicos, así como la menor densidad mineral ósea existente en mandíbulas denervadas (62).

4. Factores nutricionales: Se necesita un mínimo de calcio para permitir la mineralización ósea y que la mayoría de los autores cifran en unos 1.200 mg. diarios hasta los 25 años; después y hasta los 45 no debe ser inferior a 1 gramo al día, y tras la menopausia debe ser por lo menos 1.500 mg al día (87). Asimismo, se conoce que hábitos tóxicos como tabaco (produce una alteración en el metabolismo estrogénico)(88) cafeína, alcohol (tiene un efecto tóxico directo sobre los osteoblastos) y exceso de sal constituyen factores de riesgo para la aparición de osteopenia, al igual que el déficit dietético de calcio, fósforo, vitamina D y K, zinc, cobre y magnesio, por su acción directa sobre la mineralización (89).

5. Factores hormonales: Las hormonas son mensajeros sistémicos que actúan a distancia de su lugar de producción (efecto endocrino), pero también regulan la síntesis y acción de los factores locales, que intervienen directamente en el metabolismo celular (efectos autocrino y paracrino).

Las hormonas más importantes que intervienen en la fisiología ósea son:

- **Hormonas tiroideas:** además de activar el metabolismo energético, regulan el crecimiento y maduración de los tejidos y el recambio de prácticamente todos los sustratos, vitaminas y hormonas. Estimulan tanto la osteogénesis como la osteólisis. El impulso a la osteogénesis lo realizan directamente a través del estímulo de la fosfatasa alcalina, osteocalcina y colágeno, proteínas implicadas en la formación de la matriz ósea. El estímulo de la osteólisis lo realiza indirectamente a través del efecto paracrino de factores secretados por los osteoblastos que activarían a los osteoclastos que son los que median la resorción ósea. La hormona tiroidea también estimula la remodelación del hueso maduro mineralizado. La Triiodotiroxina (T3) estimula la reabsorción ósea al aumentar la liberación local de citocinas de reabsorción, como las interleuquinas. Los osteoblastos y sus precursores tienen receptores de T3. La progresión normal del desarrollo y la erupción dentaria dependen de la hormona tiroidea, al igual que la normalidad del ciclo de renovación en la epidermis y los folículos pilosos. (90) (91)(92)

- **Parathormona (PTH)** (93) tiene 3 efectos importantes

-Estimula la secreción de RANKL, IGF-1, IL-6 Y 11 activando la diferenciación y función osteoclástica (94)

-Transforma los osteocitos en osteoblastos activos y aumenta la vida de éstos por apoptosis (95).

-Cuando aumenta la PTH durante periodos prolongados se ha demostrado que aumenta también la actividad osteoclástica mientras que si es intermitente este aumento de PTH aumentan los osteoblastos y aumenta también la tasa de formación (79).

- **Calcitonina:** durante un período corto de tiempo actúa reduciendo el número y la actividad de los osteoclastos y por tanto inhibiendo la resorción ósea.(96)
- **Calcitriol:** favorece la mineralización ósea, favoreciendo la absorción del calcio y el fosfato a nivel intestinal y regula la diferenciación de los osteoblastos (97)
- **Andrógenos:** Tienen un efecto anabolizante sobre el hueso, a través del estímulo de los receptores de los osteoblastos. Asimismo, actúan de mediadores en el pico de la hormona de crecimiento (GH) existente en la pubertad. Mientras que la deficiencia androgénica se asocia a una menor densidad ósea, la administración de testosterona en jóvenes antes del cierre epifisario incrementa la masa ósea. Igualmente, las mujeres con exceso de andrógenos presentan densidades óseas más altas.
- **Estrógenos:** Son esenciales para el cierre de los cartílagos de conjunción y se ha descubierto que juegan un papel importante en el desarrollo esquelético tanto femenino como masculino durante la adolescencia. Los estrógenos tienen un doble efecto sobre el metabolismo óseo: por un lado, favorecen la formación ósea al aumentar el número y función de los osteoblastos y, por otro lado, disminuyen la reabsorción. Se han descrito receptores de estrógenos en osteoblastos, osteocitos y osteoclastos humanos. Investigaciones recientes han comprobado que los estrógenos pueden aumentar los niveles de osteoprotegerina (OPG), proteína producida por los osteoblastos que inhibe la reabsorción (98) por lo que podrían jugar un papel importante en la regulación

de la osteoclastogénesis. Es por esto que la deficiencia de estrógenos durante la menopausia constituye el factor patogénico más importante de la pérdida ósea asociada a la osteoporosis.

- **Insulina:** Estimula la síntesis de la matriz directa e indirectamente, a través del aumento de la síntesis hepática de IGF-I (factor de crecimiento análogo a la insulina-I).
- **Glucocorticoides (75)** entre sus principales acciones metabólicas cabe destacar el efecto que tienen en la resorción ósea (estimulan la secreción de PTH, aumenta la actividad osteoclástica e inhiben la actividad de los osteoblastos) y en la reducción de las reservas totales de calcio corporales totales (disminuye la absorción de calcio a nivel intestinal y disminuye la resorción de calcio por los túbulos renales)(99)
- **Hormona de crecimiento (GH):** Tiene dos acciones sobre el hueso, directa e indirecta. La GH actúa directamente sobre los osteoblastos, con receptores para la hormona, estimulando su actividad, lo que produce un aumento en la síntesis de colágeno, osteocalcina y fosfatasa alcalina. La acción indirecta se produce a través del aumento de la síntesis de IGF-I y II por los osteoblastos. Estos factores favorecen la proliferación y diferenciación de los osteoblastos, aumentando su número y función.
- La **osteocalcina (BGP)** es la proteína no colágena más abundante en el hueso que es secretada por los osteoblastos durante la síntesis osteoide, donde la mayor parte de ella se incorpora en la matriz extracelular, sin embargo, una pequeña parte es liberada a la circulación, donde se comporta como una hormona. Es considerado como un marcador de formación ósea (100).

6. Factores locales: El remodelado óseo también está regulado por factores locales, entre los que destacan los factores de crecimiento, las citoquinas y recientemente se han implicado las proteínas de la matriz ósea, como moduladoras de la acción de otros factores locales (tabla 3). Las células del hueso también juegan un papel importante por la producción de prostaglandinas y óxido nítrico, así como de citoquinas y factores de crecimiento.

INTRODUCCIÓN

Tabla 7: Factores locales del remodelado óseo

	FACTORES DE CRECIMIENTO	
	<p>Son polipéptidos producidos por las propias células óseas o en tejidos extra-óseos, que actúan como moduladores de las funciones celulares, fundamentalmente sobre el crecimiento, diferenciación y proliferación celular</p>	<p>Son polipéptidos sintetizados y son importantes en múltiples funciones, como la inflamación y la hematopoyesis.</p>
ESTIMULAN LA FORMACIÓN ÓSEA	<ul style="list-style-type: none"> • Proteínas morfogenéticas óseas 2,4,6 y 7 (BMP) • Factores análogos de la insulina I y II • Factor transformante de crecimiento β (TGF-β) • Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) • Factor de crecimiento fibroblástico (FGF) • Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) 	

INTRODUCCIÓN

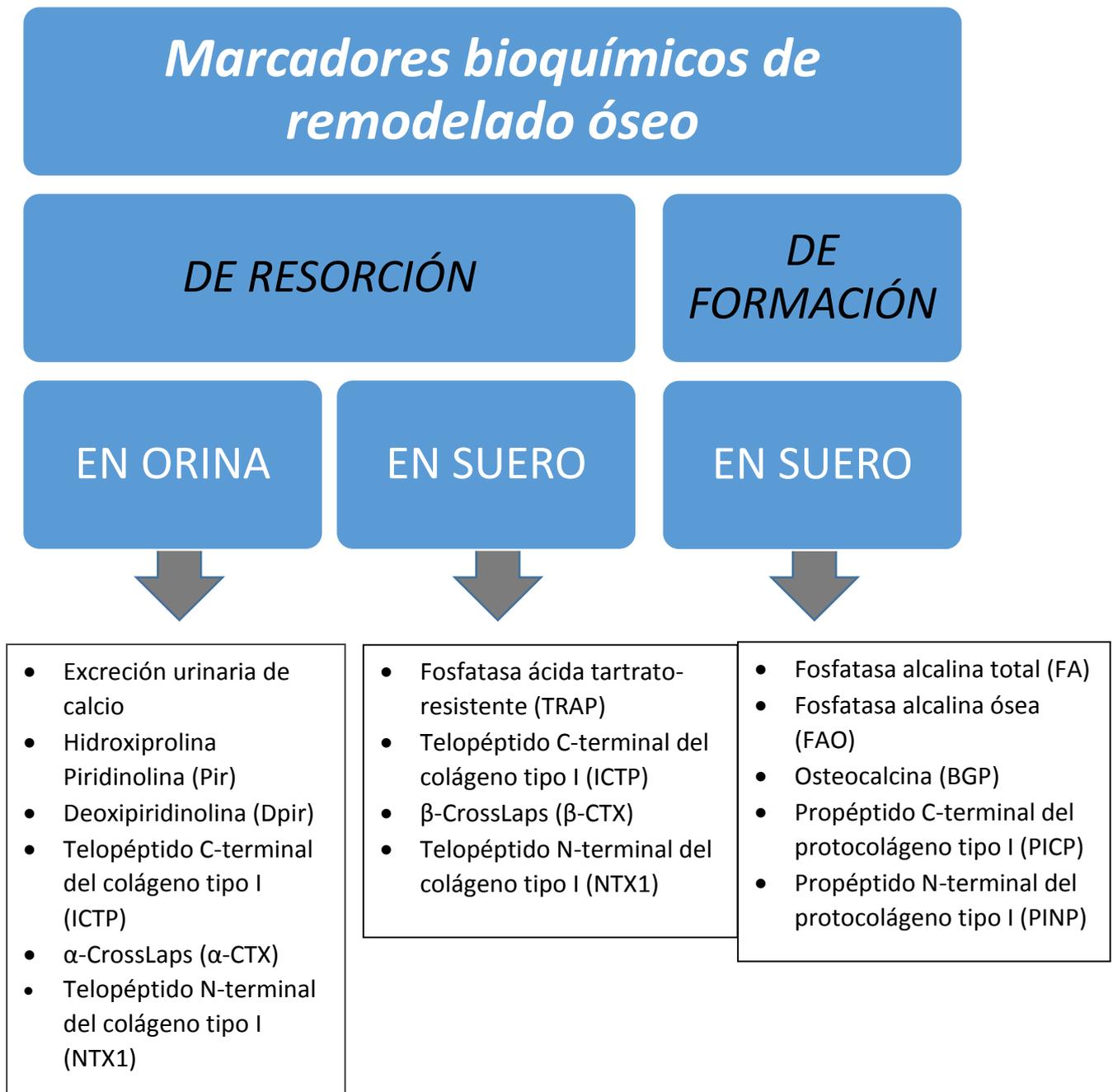
ESTIMULAN LA REABSORCIÓN ÓSEA	<ul style="list-style-type: none"> • Factor de necrosis tumoral (TNF) • Factor de crecimiento epidérmico (EGF) • Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) • Factor de crecimiento fibroblástico (FGF) • Factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) • Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) 	<ul style="list-style-type: none"> • Interleuquinas 1,6,8 y 11 • Prostaglandina E-2 (PGE₂) • Prostaglandina E-1 (PGE₁) • Prostaglandina G-2 (PGG₂) • Prostaglandina I-2 (PGI₂) • Prostaglandina H-2 (PGH₂)
INHIBEN LA REABSORCIÓN ÓSEA		<ul style="list-style-type: none"> • Interferón γ (IFN-γ) • Interleukina 4 (IL-4)

2.4. Diagnóstico de osteoporosis:

El diagnóstico de la osteoporosis (OP) se basa en los criterios densitométricos establecidos por la OMS para mujeres postmenopáusicas de raza blanca (valores de DMO del T-score inferiores a -2,5 desviaciones estándar (DE) (T-score inferior a -2,5) y/o en la presencia de fracturas por fragilidad. Los niveles o puntos de corte de la DMO medida por densitometría dual de rayos X (DEXA) en columna lumbar y cadera corresponde a normal, valores de DMO > -1 DE en relación con la media de adultos jóvenes (T-score > -1); osteopenia o masa ósea baja, valores de DMO entre -1 y -2,5 DE (T-score entre -1 y -2,5); OP, valores de DMO $< -2,5$ DE (T-score $< -2,5$), y OP establecida cuando a las condiciones previas se asocia >1 fractura osteoporótica. Para los valores adultos se han propuesto estos mismos puntos de corte(101)(102).

Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo (103) , aunque por sí mismos no son criterio de diagnóstico de osteoporosis, nos ofrecen un análisis dinámico y global del remodelado óseo en todo el esqueleto y ayudan como control evolutivo para mostrar la eficacia de los distintos tratamientos antiosteoporóticos (104). Los ensayos específicos comerciales de marcadores de recambio óseo como del Telopéptido C de colágeno I (CTX) como hemos dicho anteriormente y el telopéptido N- terminal (NTX) indicadores de la reabsorción ósea mientras que la Fosfatasa alcalina específica del hueso (BALP), osteocalcina (BGP), o el Propéptido N-terminal del protocógeno tipo I (PINP) están disponibles para evaluar la formación ósea. En general estas evaluaciones automáticas son más precisas y más económicas por tanto preferibles como test de rutina en los laboratorios.

Figura 4: Marcadores bioquímicos de remodelado óseo (74)(104)



En 2019 se publicó un artículo en la revista Osteoporosis Internacional, que encontró una relación significativa entre el aumento del Telopéptido C de colágeno I (CTX) con un aumento en el riesgo de sufrir una fractura de cadera en un estudio realizado en 1680 mujeres de 74,5 años de edad con una desviación de ± 5 años (105).

2.5. Péptidos Intestinales y el tejido óseo:

Los péptidos intestinales son un conjunto de sustancias que se producen en el aparato digestivo e intervienen en la regulación de las diferentes etapas de la digestión (106) Los principales péptidos intestinales que se han relacionado con el tejido óseo son: el péptido inhibidor gástrico (GIP), el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), y el péptido similar al glucagón tipo 2 (GLP-2). El GLP1 y el GIP son las hormonas incretínicas más relevantes. El efecto incretina es una regularización al alza de la secreción de insulina mediado por hormonas gastrointestinales conseguida cuando se administra glucosa por vía oral en lugar de por vía endovenosa (106).

Estos péptidos, junto con la enzima encargada de su metabolización, la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), se habían estudiado fundamentalmente por su relación con el metabolismo de la glucosa, en la diabetes mellitus (107). Otros estudios han puesto de manifiesto su implicación en nuevas áreas del metabolismo intermediario y destacan sus efectos a nivel del tejido óseo y su posible relación con la osteoporosis (108)(109). El GLP-2 es liberado en respuesta a la ingesta de alimentos, y también ha sido objeto de muchos estudios en relación a su implicación en el tejido óseo (108).

Muchas investigaciones avalan que la ingesta de una mezcla de nutrientes como tratamiento que estimulan la secreción del GLP-1 y GLP-2 reducían la resorción ósea (110)(111)(112)

3. Osteoporosis y enfermedad periodontal

La osteoporosis y la periodontitis son enfermedades que presentan similitudes. Las dos presentan una prevalencia que aumenta conforme la población envejece. Ambas son enfermedades que comparten mecanismos patogénicos y que están determinadas por la disminución de masa ósea y la reabsorción gradual de hueso, y su progresión o severidad puede condicionar afectación local y/o sistémica (113).

La relación entre estas dos enfermedades se presenta en los siguientes apartados.

3.1. Relación basada en la pérdida de tejido óseo

La literatura científica evidencia asociación entre la osteoporosis, definida por la pérdida de masa ósea, y la pérdida ósea alveolar, aunque esta asociación no está tan clara cuando se estudia la osteoporosis frente a la pérdida clínica de inserción epitelial o la profundidad al sondaje (parámetros que marcan la existencia y la severidad de la enfermedad periodontal) (61). Además, la mayoría de los estudios agrupan sujetos con osteoporosis y osteopenia, lo que dificulta determinar la asociación real entre cada una de ambas situaciones y la pérdida de inserción clínica por separado, dato importante puesto que, si la osteopenia ocurre antes de la osteoporosis, podemos iniciar una terapéutica preventiva periodontal más activa en los pacientes diagnosticados de osteopenia y no esperar a tener osteoporosis y probable pérdida de hueso alveolar(61)(62)(116)(117).

3.2. Relación basada en los biomarcadores y biofluidos.

Tal como se ha referido anteriormente, distintos estudios han demostrado cómo la osteoporosis afecta al hueso de la mandíbula con una disminución de cortical y pérdida de hueso esponjoso además de observarse también ciertos cambios en la microarquitectura del hueso que podrían estar implicados en la salud oral.

Los mecanismos moleculares subyacentes a esta pérdida de hueso relacionados con la disminución de estrógenos que ocurre en la osteoporosis postmenopáusica, están relacionados con el ligando de receptor activador para el factor nuclear κ β (RANKL), y la sobreproducción de ciertas citoquinas con efecto resorptivo, como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), y las interleucinas IL-1 β y IL-6) (118), recientemente relacionadas con la periodontitis (119). Este último ha sido considerado en la revisión sistemática de Nazar y cols. como el biomarcador más común en el fluido crevicular, dando unos resultados precisos y recomendando su utilización como indicador de progresión de la

enfermedad periodontal (120). El uso de las tiras de papel se ha comprobado que son el método más apropiado y ajustado para la recolección del fluido crevicular, mientras que el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas puede ser considerado el método más convencional del estudio de biofluidos (120).

Algunos de los biomarcadores sanguíneos utilizados para conocer el estado de actividad de remodelado óseo y la pérdida ósea se han investigado también en fluidos corporales como la saliva y el fluido gingival crevicular (121). Sin embargo, no existen estudios concluyentes al respecto, aunque sí que existe alguna evidencia con la asociación de la osteocalcina a nivel salival y la pérdida de inserción clínica.

3.3. Relación de la osteoporosis y los parámetros clínicos de periodontitis

Distintos estudios han mostrado relación entre baja masa ósea y disminución de la pérdida de inserción clínica (PIC). Así, Penoni y cols. en el año 2017 (91) publican un metaanálisis en la cual recogen 792 artículos, de los cuales incluyen 26, 11 con bajo riesgo de sesgo, de los cuales, 10 mostraban asociación entre baja masa ósea y mayor pérdida de inserción clínica.

Rondero y cols. en el año 2000, encontraron una asociación significativa cuando relacionaban el alto grado de cálculo dentario con densidad ósea baja y la pérdida de inserción clínica (122). No encontraban relación con niveles bajos e intermedios de cálculo. Estos autores demostraron que los niveles más altos de pérdida de inserción clínica se presentaban en aquellos con una densidad ósea menor y un aumento en la recesión gingival. No diferenciaron entre pacientes con osteoporosis y osteopenia.

Gondim y cols. en 2013 observaron que en el grupo de enfermedad periodontal severa que presentaba al menos un sitio con $PIC > 5$ mm, mostraban una relación significativa con baja densidad ósea en la cabeza del fémur (123).

Un estudio realizado en mujeres japonesas en 2013, observó una relación directa entre la pérdida de inserción clínica severa y una baja densidad ósea (tanto en mujeres con osteopenia como con osteoporosis). En este caso, la periodontitis severa la marcaban a partir de los 4mm de PIC (124).

Coincidiendo con los anteriores resultados se encuentran distintos estudios. Entre ellos el de Juluri y cols. (2015) en el cual los resultados indican que las mujeres osteoporóticas tenían profundidad de bolsa, PIC y pérdida de hueso alveolar interproximal significativamente mayores en comparación con el grupo no osteoporótico ($P < 0,001$) (125). No se encontró correlación significativa entre la DMO y otros parámetros como son el índice de sangrado del surco, el índice de higiene oral simplificado y el número de ausencias dentarias.

Brenann y colaboradores también muestran como la presencia o ausencia de placa subgingival se asociaba con la densidad mineral ósea y el límite amelocementario. Esta asociación era más aparente en mujeres sin placa subgingival (126). La mayoría de los estudios que ven clara esta asociación se han realizado en mujeres postmenopáusicas como son los estudios de Martinez-Maestre y Wactawski-Wende y cols. (127)(128).

En la misma línea destacamos varios estudios. Manjunath SH y cols. (2019), encuentran una leve asociación entre una baja densidad mineral ósea y una pérdida de hueso alveolar y el aumento de PIC, aunque en este estudio no se realizó densitometrías para medir la pérdida de hueso sino que usó un sistema de medida ultrasónico cuantitativo(129). Mongkornkarn y cols. (2019), muestran como en aquellos pacientes con una higiene bucal reducida y con periodontitis grave presentaban también osteoporosis (130). Ayed y cols. (2019) concluyen que la osteoporosis es un factor de riesgo importante para la enfermedad periodontal y parece actuar como un impulsor de ésta(131).

En cuanto a los tratamientos que se utilizan para prevenir osteoporosis se ha podido comprobar que , provocan asimismo un efecto positivo en la salud periodontal (132). Así, en el trabajo de Hidelbot y cols. se muestra como el uso de vitamina D, suplementos de calcio y terapia hormonal son beneficiosos para aumentar la masa ósea mandibular (132). Así como el trabajo de Rodero y cols. dice que tanto la PIC como la baja DMO se puede atenuar con la terapia de reemplazo de estrógenos (122).

Sin embargo, otros estudios, muestran resultados contrarios. Así, el estudio de Weyant y cols. en 1999 concluye que la osteopenia sólo es un leve factor de riesgo para sufrir enfermedad periodontal en mujeres de raza blanca. Este estudio se realizó con una muestra de 292 mujeres con una edad superior o igual a 65 años en las que no se encontró relación entre 5 variables de diagnóstico de periodontitis (pérdida de inserción clínica (PIC), número de zonas con al menos 4 mm de PIC, numero de zonas con al menos 6mm de PIC, numero de localizaciones con sangrado y profundidad de sondaje más profunda por persona) y la pérdida de masa ósea.(133). En el mismo sentido, otro estudio publicado en 2015 de Hernández-Vigueras (134) dice que la osteoporosis no influye en la prevalencia de enfermedad periodontal en mujeres postmenopáusicas.

Debido a la gran importancia de la enfermedad periodontal y la heterogenicidad de estos resultados se decidió iniciar este estudio que tendría como objetivo principal conocer si realmente existe relación entre la osteoporosis y la periodontitis, estudiando estos hallazgos en mujeres postmenopáusicas.

II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Justificación del estudio

Tal como se ha visto anteriormente, la enfermedad periodontal puede ser considerada un problema de salud pública, por su elevada prevalencia y por el elevado coste económico que conlleva. Aunque se han publicados bastantes trabajos que estudian la relación entre enfermedad periodontal y la osteoporosis, los resultados son controvertidos y en el momento actual, no hay evidencia suficiente que confirme la existencia o no de esta relación y menos aún con las nuevas definiciones de casos.

Es bien conocido que tanto la enfermedad periodontal como la osteoporosis, comparten mecanismos patogénicos, factores de riesgo comunes, y ambas requieren un diagnóstico precoz para poder incidir en la prevención y evitar la progresión de las dos enfermedades, pero hasta ahora no se ha demostrado una asociación entre estas dos patologías.

Por otro lado, la enfermedad periodontal presenta gran complejidad en su estudio, con dificultad para su diagnóstico por las distintas variables estudiadas, y esta complejidad posiblemente haya ocasionado el que no se haya llegado a mostrar claramente su asociación con la osteoporosis. Serían necesarios nuevos estudios, con otros diseños metodológicos para intentar demostrar dicha relación.

Por todo ello se decidió iniciar este trabajo que se enmarcó como proyecto secundario a un proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III (Referencia PI14/0159) sobre la relación entre osteoporosis y péptidos intestinales, lo que nos permitía el acceso a medios y pacientes, facilitando el desarrollo del presente trabajo.

2. Hipótesis del estudio

La osteoporosis es una patología ósea que puede inducir, acelerar o modificar el comportamiento de la enfermedad periodontal. Por tanto, partimos de la hipótesis de que la osteoporosis es un potencial factor de riesgo de la enfermedad periodontal y no al revés como ocurre en la mayoría de los estudios sobre “medicina periodontal”.

3. Objetivos

3.1. Objetivo principal

Conocer si existe asociación entre el diagnóstico de osteoporosis y la enfermedad periodontal valorada esta última principalmente mediante la “pérdida de inserción clínica”.

3.2. Objetivos secundarios

- Analizar la relación existente entre la osteoporosis y el resto de variables periodontales clínicas: sangrado al sondaje, índice gingival, profundidad de bolsa y recesión gingival.
- Conocer si existe asociación entre diferentes marcadores de metabolismo óseo, tales como la PTH, 25OHD, BGP, CTX y PINP, con las variables clínicas de enfermedad periodontal.
- Estudiar la relación entre los péptidos intestinales GLP-1, GLP-2 y GIP y las variables clínicas de enfermedad periodontal.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

1.1. Diseño, población de estudio y criterios de inclusión y exclusión.

Este estudio se realizó como investigación complementaria a un proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III y fondos FEDER (Código PI14/01591), con el título, “Comparación de los niveles de péptidos intestinales en pacientes con y sin osteoporosis en la población de Jaén” realizado en el Hospital Universitario de Jaén, (IP MJ Martínez-Ramírez).

Se trata de un estudio de casos y controles, realizado en un total de 173 mujeres postmenopáusicas mayores de 45 años. Los “casos” fueron seleccionados desde las consultas externas de los servicios de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Jaén y para el grupo “control” se incluyeron mujeres del entorno familiar o laboral de similar edad.

El estudio fue realizado durante los años 2016 hasta 2019, en los períodos de primavera y otoño para evitar tanto el máximo como el mínimo nivel de radiación solar que se producen en las estaciones de verano e invierno. Ha sido aprobado por el comité de ética de la investigación del Hospital Universitario de Jaén, siguiendo las recomendaciones de la Convención de Helsinki (135).

El tamaño muestral de este estudio complementario venía marcado por el diseño del proyecto FIS comentado anteriormente (Código PI14/01591). Sin embargo, dada la prevalencia de enfermedad periodontal en las edades y estrato socio-económico de nuestra muestra, para obtener una potencia estadística suficiente decidimos aumentar el tamaño muestral inicial a 175 voluntarios entre casos y controles.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Grupo de Casos

- Criterios de inclusión:
 - Ser mujer
 - Edad > Mayor de 45 años
 - Presentar diagnóstico firme de osteoporosis u osteopenia determinada mediante densitometría *Dual- energy X-ray absorptiometry* (DEXA)
 - Presentar más de 6 dientes en boca
 - Aceptación a participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado
- Criterios de exclusión
 - Enfermedades causantes de osteoporosis secundaria: hiperparatiroidismo, hipercortisolismo, síndrome de malabsorción, hepatopatía, pacientes que siguen tratamiento con corticoides de larga duración.
 - Ingreso hospitalario en los últimos 6 meses
 - Diagnóstico de enfermedad cancerosa grave en el momento de la inclusión en el estudio
 - Aquellas que hubieran recibido tratamiento periodontal en los últimos 6 meses.

Grupo Control

Las participantes del grupo control fueron reclutadas del entorno familiar y laboral de las mujeres seleccionadas del grupo de casos emparejando por edad.

- Criterios de Inclusión
 - Ser mujer
 - Edad > Mayor de 45 años
 - No presentar criterio de osteoporosis ni de osteopenia mediante DEXA, ni haber sufrido fractura osteoporótica. Se considera fractura

osteoporótica aquella que se produce por un traumatismo de baja energía, es decir por una caída a nivel del suelo o con un escalón (136).

- Presentar más de 6 dientes en boca.
- Aceptación a participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado

- Criterios de exclusión:

- Tener osteopenia u osteoporosis.
- Enfermedades causantes de osteoporosis secundaria: hiperparatiroidismo, hipercortisolismo, síndrome de malabsorción, hepatopatía, pacientes que siguen tratamiento con corticoides de larga duración.
- Ingreso hospitalario en los últimos 6 meses
- Diagnóstico de enfermedad cancerosa grave en el momento de la inclusión en el estudio
- Aquellas que hubieran recibido tratamiento periodontal en los últimos 6 meses.

2. Equipamiento empleado

El diagnóstico de Osteoporosis/Osteopenia se realizó mediante densitómetro óseo GE HC LUNAR PRODIGY iDXA®.

La exploración oral se realizó mediante sonda periodontal tipo “North Carolina” (PCP-UNC 15; Hu-Friedy Manufacturing Inc., Chicago, IL, USA) y espejos desechables.

La bioimpedancia se realizó mediante impedanciómetro marca TANITA, modelo 180 MA segmental multifrecuencia.

3. Recogida de datos

La preselección de los pacientes se realizó en paralelo al estudio citado del proyecto anteriormente mencionado (Código **PI14/01591**).

La entrevista y la exploración oral de los pacientes se llevó a cabo en la Unidad de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Jaén, para la exploración oral las pacientes se tumbaban en una cama reclinable con un foco de tubo fluorescente en el cabecero de la cama que se utiliza para realizar las punciones de tiroides en el Servicio de Endocrinología y Nutrición, y fueron realizadas por el mismo investigador para minimizar los posibles sesgos de selección.

3.1. Personal participante en la recogida de datos

La preselección de las voluntarias, la realización de la densitometría y la recogida de datos antropométricos fueron realizadas por 2 técnicos cualificados y experimentados del Servicio Endocrinología y Nutrición y Medicina Nuclear del Hospital de Jaén.

Tanto la primera entrevista personal, como la revisión de la historia clínica, la comprobación de los criterios de inclusión y los de exclusión, y la aceptación a participar en el estudio, mediante consentimiento informado, fueron realizados por un único explorador experimentado (la autora de esta tesis) que también realizó el examen oral a toda la población de la muestra sin conocer *a priori* el diagnóstico final de la densitometría, es decir, cegado para el explorador.

3.2. Entrevista Clínica

Se realizó previa a la exploración oral. En esta entrevista personal se recogieron las siguientes variables:

3.2.1. Variables socio-demográficas

Se obtuvieron durante la entrevista personal previa a la exploración oral. En estas variables se encuentran además de la edad, la situación laboral y el nivel de estudios de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud 2011/2012 (ENS) del Instituto Nacional de Estadística (INE, 2012):

- Estudios Primarios Incompletos.
- Estudios Primarios Completos.
- Estudios Secundarios de 1º Etapa.
- Estudios Secundarios de 2º Etapa.
- Enseñanzas Profesionales de Grado Superior o Equivalente.
- Estudios Universitarios.

En cuanto a la clasificación por actividad laboral diferenciamos:

- Ama de casa
- Comerciante
- Empleado
- Técnico
- Profesional libre
- Funcionario
- Jubilado
- Otros

3.2.2. Antecedentes personales

Se recogieron datos de **antecedentes de enfermedad**, especialmente los relacionados con enfermedades que pueden asociarse con la osteoporosis (las causas de osteoporosis

secundaria fueron causa de exclusión), como hipo/hipertiroidismo y diabetes mellitus, tratamientos farmacológicos activos, en particular los tratamientos con fármacos antirresortivos o corticoides, menopausia y hábitos tóxicos como consumo de alcohol o tabaco.

El estado de “**menopausia**” se definió como ausencia de regla o amenorrea de más de 1 año de duración.

La **ingesta de alcohol** se valoró en gr/día, fijando finalmente para facilitar el estudio, 2 categorías: las que no tomaban alcohol de forma habitual (<10 gramos al día) las que tomaban de forma habitual (≥ 10 gramos al día) (137).

El consumo de tabaco también se valoró en 2 categorías: las que fumaban menos de 10 cigarrillos al día o más de 10 cigarrillos al día.

Se recogieron asimismo los antecedentes familiares de enfermedad en lo referente a osteoporosis y/o enfermedad periodontal

3.3. Exploración clínica:

- Antropometría. Se utilizó una báscula electrónica con tallímetro marca SEGA, 799 digital electrónica:
 - Peso (Kg)
 - Talla (cm)
 - IMC (peso Kg/talla m²)
- Bioimpedancia. Se utilizó un bioimpedanciómetro de la marca TANITA, modelo MC-180MA Segmental Multifrecuencia:
 - Masa grasa total y segmental (%)
 - Masa Libre de grasa total y segmental (%)
 - Masa muscular total y segmental (%)

- Agua corporal total

3.4. Diagnóstico de osteoporosis /osteopenia. Estudio de la densidad mineral ósea:

Se realizó en un densitómetro dual de Rayos X de la marca *General Electric*, modelo *Lunar Prodigy*. Después de pesar y tallar al paciente se realizó la medición en columna lumbar (vértebras desde L1-L4) y en la cadera (cuello femoral). Los niveles o puntos de corte de la DEXA medida en columna lumbar y cadera se han establecido como “normal”, cuando los valores de DEXA son mayores de -1 DE en relación con la media de adultos (T-score ≥ -1); “osteopenia” o masa ósea baja, valores de DEXA entre -1 y -2.5 DE (T-score entre -1 y -2,5); “osteoporosis”, valores de DEXA $< -2,5$ DE (T-score $< -2,5$), y “osteoporosis establecida” cuando a las condiciones previas se asocia una o más fractura osteoporótica (102). Adicionalmente se realizó un análisis sanguíneo para conocer los niveles sanguíneos de Ca y 25OHD y biomarcadores de remodelado óseo como CTX y la BPG.

3.5. Examen odontológico

El examen oral de la muestra la realizó un único explorador experimentado y previamente calibrado. El explorador, no conocía a priori el diagnóstico final de la densitometría.

Para el examen periodontal, se recogieron todos los dientes presentes y 6 sitios por diente, excluyendo los terceros molares. Se utilizó la sonda periodontal tipo North Carolina, lo que supuso un tiempo de exploración algo más prolongado pero más exhaustivo que lo evidenciado en otros estudios (31)(138).

Las variables clínicas periodontales se obtuvieron de la siguiente forma:

- **Índice de placa supra y subgingival**(139): se explora la presencia de cálculo con la propia sonda y se anota la siguiente puntuación: 0, ausencia de cálculo; 1, presencia de cálculo supragingival pero no

subgingival; 2, presencia de cálculo subgingival con o sin cálculo supragingival

- **Índice gingival**(139). Se toman los datos de las zonas interproximales y las zonas libres, con puntuaciones que varía de 0 a 3: 0 = encía normal; 1 = inflamación leve - ligero cambio en el color y el edema leve pero sin sangrado al sondaje; 2 = Moderado, inflamación - enrojecimiento, edema y acristalamiento, sangrado al sondaje; 3 = severa inflamación - marcado enrojecimiento y edema, ulceración con tendencia a sangrado espontáneo. El sangrado se evalúa mediante el sondaje suave a lo largo de la pared del tejido blando del surco gingival. Las puntuaciones de las cuatro zonas del diente se suman y dividen por cuatro para dar el GI para el diente. La puntuación de 0,1 a 1,0 indica inflamación leve; 1,1-2,0 inflamación moderada y desde 2,1-3,0 significa inflamación severa
- **Profundidad de bolsa:** distancia entre el borde gingival y el fondo de la bolsa periodontal.
- **Recesión gingival (RG):** distancia desde el límite amelocementario al borde gingival.
- **Pérdida de inserción clínica (PIC):** suma de la medida de profundidad de sondaje más la distancia entre el límite amelocementario y el borde gingival.
- **Sangrado al sondaje (BOP)(140).** Se explora observando si antes de 30 segundos algunos de los surcos gingivales explorados sangran espontáneamente, anotando 0 si no sangra y 1 en presencia de sangrado.

Además, se tomaron datos de presencia de caries, hábitos de higiene oral y frecuencia de visitas al dentista.

3.6. Analítica de sangre (141)(142)

Se realizó en todas las pacientes incluidas, en situación basal después de un ayuno mínimo de 8 horas. Mediante esta analítica se determinó además de los parámetros hematimétricos (serie roja, serie blanca y plaquetas) y bioquímicos generales (glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio), los parámetros de metabolismo fosfocálcico y de remodelado óseo utilizados como variables en este estudio y que fueron los siguientes:

- Calcio sérico (mg/dl), corregido por albúmina (g/dl)
- Fósforo sérico (mg/dl)
- PTH (pcg/ml)
- 25OHD (ng/ml)
- Osteocalcina (BPG) (ng/ml)
- CTX (ng/ml)
- PINP (ng/ml)

La metodología utilizada para cada parámetro se presenta en el Anexo 3.

Para la determinación de los péptidos intestinales: péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), (ng/ml), péptido similar al glucagón 2 (GLP-2) (ng/ml), y la enzima encargada de su metabolización dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) (% actividad), se realizó una segunda determinación de sangre en situación postprandial a los 30 minutos de la ingesta de un preparado nutricional de composición química definida (Resource Protein®, Nestle Health Care). (Anexo 4)

4. Definiciones utilizadas para el diagnóstico de enfermedad periodontal

Para el análisis de los resultados se consideraron 2 definiciones diferentes de periodontitis: la primera (Definición 1) informaba sobre la extensión de la enfermedad periodontal, clasificando los sujetos en función del porcentaje medio de sitios con pérdida de inserción clínica mayor o igual a 3 mm (40)

- 0%=AUSENCIA DE ENFERMEDAD PERIODONTAL
- 0-32%= periodontitis leve
- 33-66%= periodontitis moderada
- 67-100%= periodontitis severa)

La segunda (Definición 2) informaba sobre la severidad de la enfermedad periodontal clasificando los sujetos en pacientes periodontales o no periodontales, cuando presentaban al menos una de estas dos condiciones (25)

- PIC interdental mayor o igual a 2mm en dientes NO ADYACENTES
- PIC vestibular o lingual de 3mm o más con una bolsa de al menos 3 mm detectable en 2 dientes o más

Tuvimos en cuenta las excepciones de un aumento de la PIC producida por causas diferentes a la periodontitis como son: recesión gingival causada por traumatismos, caries en regiones cervicales, la PIC aumentada en la cara distal del 2º molar producida por mal posición del 3^{er} molar o por su extracción y lesiones endodónticas o fracturas verticales de la raíz.

5. Cuestionarios realizados

5.1. Cuestionario Bucodental

A toda la población estudiada se le realizó antes de la exploración oral un cuestionario bucodental donde se recogían las siguientes preguntas:

- ¿Se cepilla usted los dientes?
- Número de cepillados al día
- Última visita al dentista
- ¿Cómo considera su salud bucodental?
- ¿Ha estado en tratamiento periodontal los últimos 8 meses?

6. Estudio estadístico.

Se utilizó la versión SPSS 19 (IBM, Chicago, IL) para el análisis estadístico. Se realizó un estudio descriptivo bivalente transversal para evaluar la asociación de las variables sociodemográficas, los hábitos, el nivel de salud, dieta, y la osteoporosis con la enfermedad periodontal. Se usó el test apropiado en cada caso: t de Student para comparación de dos medias, ANOVA para comparación de más de dos medias y “chi cuadrado” para comparación de proporciones.

Por último, se realizaron modelos multivariantes para ajustar la asociación entre variables óseas (T-score en cadera, T-score en fémur, Z-score en cadera y Z-score en fémur) y la enfermedad periodontal. Así, se integraron en el modelo las siguientes variables potenciales de confusión: edad, tabaco, índice de masa corporal, 25 OH vitamina D y Ca séricas. Se exploraron las dos definiciones de periodontitis anteriormente comentadas como variables dependientes.

7. Resumen de variables recogidas

- Edad (años)
- Sexo (mujer/hombre)
- Nivel de estudios (Estudios Primarios Incompletos, Estudios Primarios Completos, Estudios Secundarios de 1º Etapa, Estudios Secundarios de 2º Etapa, Enseñanzas Profesionales de Grado Superior o Equivalente, Estudios Universitarios).
- Actividad laboral (ama de casa, comerciante, empleado, técnico, profesional libre, funcionario, jubilado, otros)
- Estado civil (soltera, casada, separada o viuda)
- Peso (kg)
- Talla (cm)
- Tabaco: (Si/No)
- Alcohol: (Sí/No)
- Diabetes: (Si/No)
- Menopausia (Si/No)
- Calcio sérico en sangre (mg/dl)
- Osteocalcina (BMG) (ng/ml)
- 25-OH Vitamina D3 sérica (ng/ml)
- *T-score* cadera
- *T-score* en fémur
- *Z-score* en cadera
- *Z-score* en fémur
- Diagnóstico de osteoporosis (en función del *T-score*)
- Número de dientes presentes en boca
- Índice de placa supra y subgingival
- Índice de placa bacteriana
- Profundidad de bolsa (media de mm)
- Sangrado al sondaje (%)
- Recesión gingival (media de mm)

- Pérdida de inserción clínica (% de mm)
- Índice gingival
- Diagnóstico periodontitis primera definición
- Diagnóstico periodontitis segunda definición
- Profundidad de sondaje por diente (mm)
- Recesión gingival por diente (mm)
- PIC por diente (mm)

8. Consideraciones éticas

El proyecto, siguió en todo momento las normas de la Convención de Helsinki (145). El estudio tuvo previamente la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario de Jaén y todas las participantes, tras la aceptación al estudio, firmaron el consentimiento informado. Adjuntamos el consentimiento informado en el anexo

IV. RESULTADOS

1. Análisis descriptivo:

Inicialmente se preseleccionaron un total de 250 mujeres voluntarias que cumplían los criterios de inclusión. Tras aplicar los criterios de exclusión, se descartaron 77 y finalmente se incluyeron 173 mujeres, con edad media de 57.6 años, de las cuales 103 presentaban baja densidad mineral ósea (osteoporosis n = 61, osteopenia n = 42) y 70, cifras normales de densidad ósea compatibles con su edad.

1.1. Edad, nivel de estudios, situación laboral y hábitos tóxicos de la población de estudio

Los resultados correspondientes a las variables descriptivas y los antecedentes personales de enfermedad incluida menopausia, se presentan en la tabla 8. La edad de la población de nuestro estudio presentó una media \pm DE = 57,6 \pm 5,5 años, con un mínimo de 45 y un máximo de 72 años. No se encontraron diferencias significativas entre los casos y los controles. De las 173 mujeres, 157 eran menopáusicas, el 90,75% de nuestra población.

En cuanto a nivel de estudios la mayoría presentaba estudios básicos. La actividad laboral más frecuente tanto en el grupo control como en el de los casos era el de funcionario. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de comparación. Tampoco encontramos diferencias en el estado civil de las pacientes.

Respecto a los hábitos tóxicos, no se encontraron diferencias significativas en el consumo de tabaco, mientras que, en el consumo de alcohol, el grupo control presentaba mayor porcentaje de las mujeres que sí bebían alcohol, que fue estadísticamente significativo ($p = 0.007$).

Tabla 8. Descripción de variables sociodemográficas, hábitos y condiciones clínicas de la muestra (n=173).

Variables	Densidad Mineral Ósea (DMO)			Valor de p
	DMO normal	Osteopenia	Osteoporosis	
N (%)	70 (40.5)	42 (24.3)	61 (35.3)	
Edad, media (DE)	57.6 (5.4)	56.6 (6.4)	59.0 (4.8)	0.110 ^a
Educación, n (%)				0.216 ^b
Educación básica o baja	37 (54.4)	10 (35.7)	31 (53.4)	
Educación secundaria o superior	31 (45.6)	18 (64.3)	27 (46.6)	
Hábitos nocivos, n (%)				
Tabaco				0.193 ^b
Fumador regular	10 (14.3)	2 (4.8)	10 (16.4)	
No fumador	60 (85.7)	40 (95.2)	51 (83.6)	
Alcohol				0.007^b
Sí	43 (61.4)	6 (14.3)	26 (42.6)	
No	27 (50.9)	36 (85.7)	35 (57.4)	
Menopáusicas n (%) ^{b,c}	62 (39.5)	37 (23.6)	58 (36.9)	0.348 ^b
Diabetes n (%)				
Sí	2 (3)	1 (1)	1(1)	0.107 ^b
No	68(97)	41(59)	60(86)	
Hipertiroidismo, n (%)				0.115 ^b
Sí	2(3)	2(3)	0(0)	
No	68 (97)	40 (57)	61 (87)	
Hipotiroidismo, n (%)				0.740 ^b
Sí	4 (6)	3 (4)	2 (3)	
No	64 (91)	39 (56)	59 (84)	
Hipertensión, n (%)				0.458 ^b
Sí	20 (29)	9 (13)	13 (19)	
No	50 (71)	33 (47)	48 (69)	
Artrosis, n (%)				0.277 ^b
Sí	3 (4)	3 (4)	7 (10)	
No	67 (96)	39 (56)	54 (77)	

^a Test de ANOVA

^b Test de "Chi cuadrado"

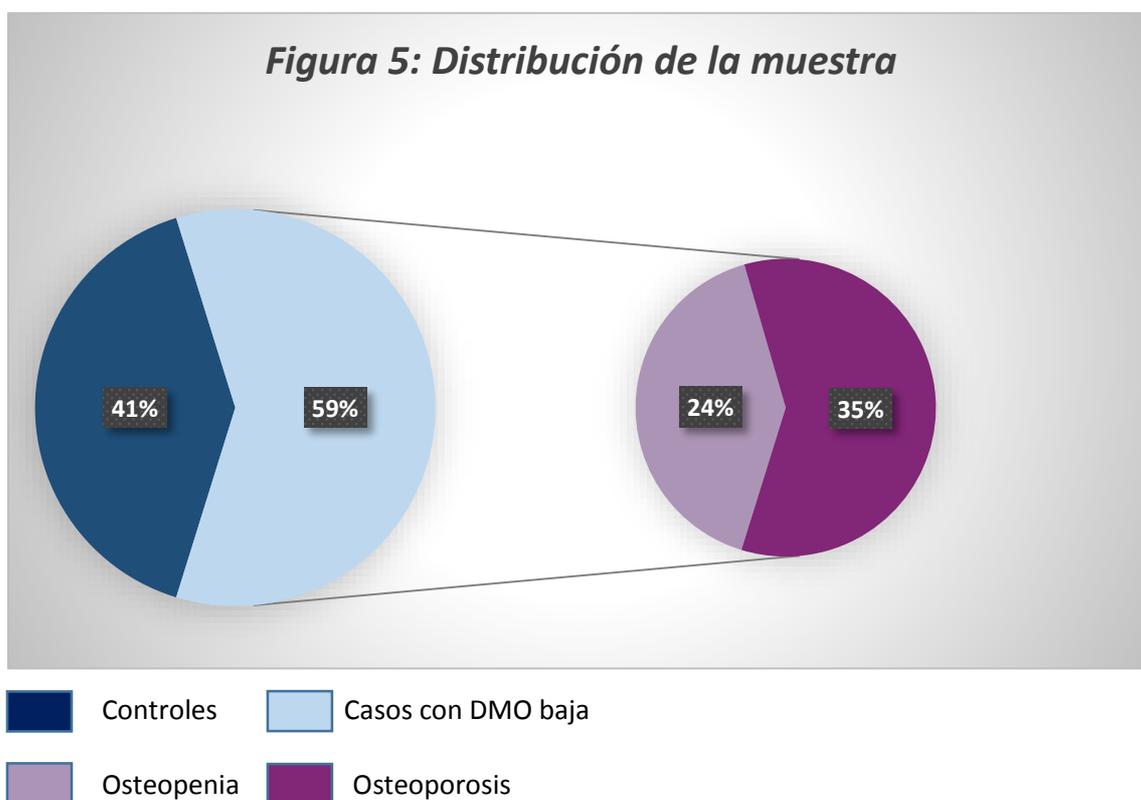
^c Mujeres sin menstruación ≥ 12 meses

DMO = densidad mineral ósea

En relación a los antecedentes de enfermedad más relevantes para nuestro estudio, no se han encontrado diferencias significativas entre casos (osteoporosis y osteopenia) y controles en ninguno de los aspectos estudiados. 17 mujeres tomaban fármacos antirresortivos.

1.2. Análisis de datos en función de la densidad mineral ósea

De la población total de estudio, el grupo de casos estaba constituido por 103 mujeres que presentaban osteoporosis (n= 61) u osteopenia (n= 42). El grupo control, mujeres con densidad mineral ósea (DMO) normal, fue de 70 mujeres (*figura 5*)



En la tabla 9 se muestra el diagnóstico de la muestra según la densidad mineral ósea medida por densitometría en función de la t- score de columna y fémur y el z- score también medidas en el fémur y columna. Como era de esperar la diferencia ente grupos es muy significativa ($p < 0.001$, en todos los casos), dado que se agruparon en función de la DMO.

Tabla 9. Diagnóstico de la muestra en función de la DMO medida con densitometría (n=173).

Variables	Densidad Mineral Ósea (DMO)			Valor de p
	DMO normal	Osteopenia	Osteoporosis	
N (%)	70 (40.5)	42 (24.3)	61 (35.3)	
T- Score columna, media (DE)	0.4 (0.9)	-1.2 (0.8)	-2.8 (0.4)	<0.001 ^a
Z- score columna, media (DE)	1.4 (1.0)	-0.3 (0.7)	-1.3 (1.1)	<0.001 ^a
T- score fémur, media (DE)	0.4 (0.8)	-0.3 (1.1)	-1.3 (1.1)	<0.001 ^a
Z- score fémur, media (DE)	0.8 (0.9)	-0.8 (0.9)	-1.1 (0.8)	<0.001 ^a

^a Test de ANOVA

DMO normal: pacientes con densidad mineral ósea normal con más de -1 DE

Osteopenia: pacientes con densidad mineral ósea entre -1 y -2,5 DE

Osteoporosis: pacientes con densidad mineral ósea por debajo de -2,5 DE en la prueba de densitometría.

2. Análisis entre la densidad mineral ósea y la enfermedad periodontal

En la tabla 10 se presenta el análisis bivalente, con dos modelos. Modelo 1, estudiando osteoporosis y osteopenia por separado y modelo 2, agrupando las pacientes con osteoporosis y osteopenia. Se comprueba que usando como variable dependiente de la DMO, las definiciones 1 y 2 de periodontitis. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ellas, tanto si estudiábamos osteopenia y osteoporosis por separado como si las analizábamos juntas.

Sin embargo, en esta tabla vemos como las mujeres con osteopenia u osteoporosis presentaban mayor porcentaje de sitios con PIC ≥ 4 mm ($p= 0.012$) e igual ocurría cuando unificábamos en el mismo grupo osteopenia y osteoporosis ($p= 0.042$). Siguiendo estos hallazgos, cuando estudiábamos las medias de % de sitios con PIC de ≥ 6 mm, también encontramos una relación estadísticamente significativa tanto estudiando de forma independiente osteopenia y osteoporosis ($p= 0.002$) como si las unificábamos ($p= 0.037$). Se comprueba por tanto que el porcentaje de sitios con PIC es mayor cuanto más baja es la densidad mineral ósea de las pacientes, tanto en el caso de PIC ≥ 4 mm como PIC ≥ 6 mm, siendo esta relación estadísticamente significativa. En cuanto a la profundidad de bolsa, y con el mismo tipo de test ANOVA, se demostraba que tenían peores valores las mujeres con osteoporosis en el modelo 1 (estudiando en dos grupos distintos osteoporosis, y osteopenia) que las mujeres con DMO normal ($p=0.026$), hecho que no se mantenía cuando se comparaba la DMO baja (osteoporosis y osteopenia agrupadas) con las mujeres sanas ($p= 0.278$).

En la variable de sitios explorados con sangrado no encontramos diferencias significativas entre los distintos grupos. La higiene oral también fue similar en ambos grupos de comparación. Usando la definición 2 vimos que había mayor porcentaje de enfermedad periodontal en mujeres con baja DMO comparada con mujeres sanas pero estos resultados no fueron significativos en ninguno de los dos modelos ($p=0.215$

estudiando osteopenia y osteoporosis por separado y $p=0.129$ si las analizábamos juntas).

Tabla 10. Asociación entre densidad mineral ósea y enfermedad periodontal (n=173)

Parámetros clínicos periodontales	Densidad Mineral ósea Modelo 1				CM	Densidad Mineral ósea Modelo 2		
	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	Valor		Normal ^g	DMO	Valor
	n=70 (A)	n=42 (B)	n=61 (C)	de p		BAJA ^h	de p	
^a Definición 1								
Sano, n (%)	3 (4.3)	4 (9.5)	3 (4.9)	0.734		3 (4.3)	7 (6.8)	0.862 ^b
Periodontitis leve, n (%)	9 (12.9)	6 (14.3)	5 (8.2)	^b		9 (12.9)	11 (10.7)	
Periodontitis moderada, n (%)	23 (32.9)	8 (19)	9 (14.8)			13 (18.6)	17 (16.5)	
Periodontitis Severa, n (%)	13 (18.6)	24 (57.1)	44 (72.1)			45(64.3)	68 (66.0)	
^c Definición 2, n (%)								
Enfermedad periodontal	43 (61.4)	27 (64.3)	46 (75.4)	0.215		43 (61.4)	73(70.9)	0.129 ^b
No enfermedad periodontal	27 (38.6)	15 (35.7)	15 (24.6)	^b		27 (38.6)	30 (29.1)	
PIC ≥ 4 mm, media (DE)	34.8 (28.4)	36.5 (27.3)	49.2 (30.2)	0.012^d	A≠C	34.8 (28.4)	44.0(29.6)	0.042^e
				0.002				
PIC ≥ 6 mm, media (DE)	11.0 (17.4)	10.5 (14.6)	21.9 (24.0)	^d	A,B≠C	11.0(17.4)	17.3(21.4)	0.037^e
^f Sangrado al sondaje								
media (DE)	13.0 (22.7)	6.0 (14.9)	11.9 (20.7)	0.195 ^d		13.0(22.7)	9.5(18.7)	0.289 ^e
^f Profundidad de bolsa								
media (DE)	2.5 (0.8)	2.4 (0.8)	2.9 (1.0)	0.026	B≠C	2.5(0.8)	2.7(1.0)	0.278 ^e
				^d				
Índice de placa, media (DE)	0.43 (0.62)	0.31 (0.47)	0.50 (0.63)	0.264 ^d		0.43(0.62)	0.42 (0.57)	0.939 ^e

^a Definición 1: clasificación individual dependiendo de la media del % de sitios con PIC ≥ 3 mm (Sano (0%), Periodontitis leve (1-32%), Periodontitis moderada (33-66%), Periodontitis Severa (67-100%)

^b Test de Chi cuadrado

^c Definición 2: clasificación que marca al paciente periodontal si tiene PIC interdental de al menos dos dientes no adyacentes o si en vestibular o lingual tienen PIC ≥3mm con bolsas de >3mm detectable en al menos 2 dientes.

^d test de ANOVA

^e T de Student

^f Media de % de sitios con sangrado después de medir.

^g Normal: paciente con densidad mineral ósea por encima de -1 de DE en la escala de T-score de la densitometría

^h DMO baja: pacientes con osteopenia u osteoporosis (es decir, DMO por debajo de -1) Osteopenia: pacientes con Densidad mineral ósea entre -1 y -2,5 DE

Osteoporosis: pacientes con Densidad mineral ósea por debajo de -2,5 DE en la prueba de densitometría.

PIC: Pérdida de inserción clínica

CM: Análisis de comparación multivariable

En las tablas 11 y 12 se muestran los resultados del análisis multivariante. En este caso, las mujeres de nuestro estudio fueron estratificadas por edad (mayores o menores de 58 años) y se ajustó por las siguientes variables: consumo de tabaco, índice de placa, la 25OHD, y calcio sérico, observando la situación de osteoporosis y osteopenia, tanto agrupadas como separadamente, en función de la PIC \geq 4mm (Tabla 11) y mayor de 6mm (tabla 12).

Los resultados obtenidos muestran también una clara asociación entre una DMO baja y enfermedad periodontal en función de la PIC y de la edad. La fuerza de la asociación es mayor para los casos menos graves (PIC \geq 4 mm) y en este caso, significativo únicamente para las mujeres mayores de 58 años.

Tabla 11. Análisis de regresión lineal con la periodontitis (% de sitios con PIC $\geq 4\text{mm}$) como variable dependiente (n=118)

Variables	Mujeres ≤ 58 años n=57		Mujeres >58 años n=61	
	Coefficiente β (IC 95%)	Valor de p	Coefficiente β (IC 95%)	Valor de p
Modelo 1 ^a				
Osteopenia	19.01 (3.29, 41.30)	0.093	30.12 (-2.14, 64.40)	0.060
Osteoporosis	-4.88 (-20.51, 10.74)	0.533	29.54 (13.91, 45.17)	<0.001
Modelo 2 ^a				
Osteopenia/ osteoporosis	1.65 (-13.00, 16.30)	0.822	27.40 (1.19, 42.61)	<0.001

^a Ajustado en 25OHD, tabaco, calcio e índice de placa

Modelo 1: Se distribuye el grupo de casos en 2 subgrupos dependiendo la DMO en osteopenia u osteoporosis

Modelo 2: unimos el grupo de casos

Tabla 12. Análisis de regresión lineal con la periodontitis (% de sitios con PIC $\geq 6\text{mm}$) como variable dependiente (n=118)

Variables	Mujeres ≤ 58 años n=57		Mujeres >58 años n=61	
	Coefficiente β (CI 95%)	Valor de p	Coefficiente β (CI 95%)	Valor de p
Modelo 1 ^a				
Osteopenia	3.63 (-10.70, 17.96)	0.520	30.12 (-2.14, 62.40)	0.067
Osteoporosis	0.37 (-9.67, 10.42)	0.940	27.06 (11.31, 42.81)	0.001
Modelo 2 ^a				
Osteopenia/osteoporosis	1.26 (-7.80, 10.33)	0.780	13.62 (1.49, 25.75)	0.028

^a Ajustado en 25OHD, tabaco, calcio e índice de placa

Modelo 1: dividimos el grupo de casos según la DMO en osteopenia u osteoporosis

Modelo 2: agrupamos el grupo de casos

Se hicieron, además, dos análisis de sensibilidad para excluir a las mujeres que tomaban algún tipo de fármaco antirresortivo (n = 17) y a las mujeres premenopáusicas (n = 16). Los hallazgos fueron consistentes con los de los participantes que no tomaron fármacos antirresortivos (ej. osteoporosis/PIC \geq 4 mm: β (CI 95%): 25.30 (7.85, 42,70); p = 0.005] y en las mujeres menopáusicas [ej. osteoporosis/PIC \geq 4 mm: β (CI 95%): 27.06 (11.31, 42,81); P = 0.001)]. Estos resultados se mantuvieron constantes en ambos grupos de edad cuando la PIC \geq 6 mm.

3. Relación de los parámetros bioquímicos y de remodelado óseo en función de la DMO y de la periodontitis.

En la tabla 13 se presentan la media y DE de los parámetros de metabolismo fosfocálcico: Calcio sérico, 25OHD, PTH y de remodelado óseo como la BPG, el CTX y el PINP en función de la DMO.

Tabla 13: Análisis descriptivo de los parámetros bioquímicos en función de la DMO.

Variables	Densidad Mineral Ósea (DMO)			Valor de p ^a
	DMO normal Media (DE)	Osteopenia Media (DE)	Osteoporosis Media (DE)	
Calcio sérico (mg/dl)	9.5(0.3)	9.7 (0.3)	9.4 (0.7)	0.235
25OHD (ng/ml)	19,09 (7,04)	22.38(8.5)	21.03 (7.9)	0.175
BGP (ng/ml)	19.15 (6.7)	18.74 (5.94)	23.51 (7.51)	0.003
PTH (pg/ml)	55.49 (49.5)	42.06 (9.4)	46.12 (18.78)	0.430
CTX (ng/ml)	0.31 (0.14)	0.3 (0.15)	0.49 (0.2)	< 0.001
PINP (ng/ml)	39.88 (13.67)	39.28 (16.30)	50.56 (17.31)	0.006
GLP-1 (ng/ml)	128.3	108.2	123.2	0.238
GLP-2 ng/ml	296.0	334.0	304.4	0.654
DDP4 ng/ml	7678.6	6914.0	8015.3	0.300

^aTest de Anova

25OHD: 25-Hidroxi-vitamina D3

PTH: parathormona intacta

BPG: osteocalcina,

CTX: telopéptido C terminal beta-crosslap

PINP: propéptido amino terminal del procolágeno I

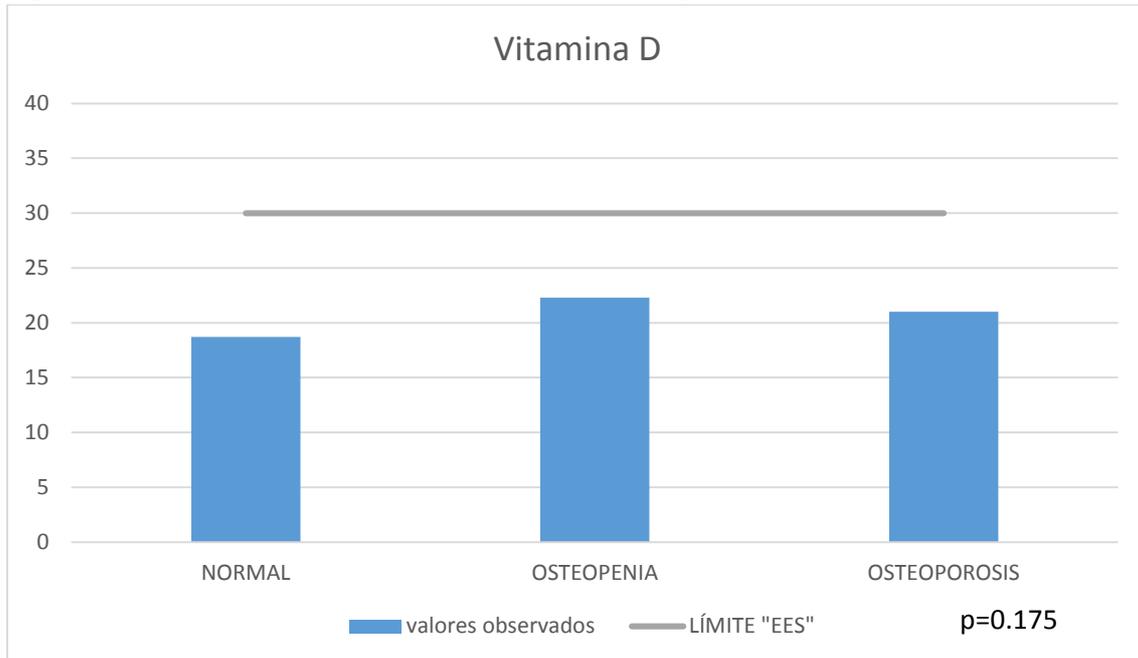
GLP-1: péptido similar al glucagón 1, GLP-2: péptido similar al glucagón 2, y DDP4: Dipeptidil peptidasa IV

Al estudiar el nivel de calcio sérico vemos que no existen relaciones significativas entre los 3 grupos de estudio y el nivel de calcio, ni tampoco 25OHD, la PTH o los péptidos intestinales (GLP-1, GLP-2) ni con la DDP4.

Sí encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de osteocalcina ($p < 0.001$), del PINP ($p=0.006$) y en el CTX ($p<0.001$).

En la figura 6, se representa un diagrama de barras, donde el eje de ordenadas representa el nivel de 25OHD y el eje de abscisas muestra los diferentes grupos de estudio. Se puede observar como en el grupo control hay un mayor déficit de 25OHD ya que el 54% de ellas presentan niveles inferiores a 30 ng/ml que es el límite que marca la EES (Sociedad Europea de Endocrinología), aunque esta diferencia no es significativa entre el grupo control y el grupo de casos.

Figura 6: Niveles de 25OHD en nuestra muestra en función de la DMO



En la tabla 14 se presentan los valores medios de los parámetros de remodelado óseo y metabolismo fosfocálcico en función del diagnóstico de periodontitis. Se observa que, en los pacientes con periodontitis más grave, y según las dos definiciones de periodontitis, la 25OHD sérica está más elevada que en las que no presentan periodontitis, $p= 0,01$ y $p = 0,001$, respectivamente.

No se observó relación alguna con otros marcadores de remodelado óseo, aunque al relacionarlos con las diferentes definiciones de nuestro estudio se comprobó que seguían una tendencia a la disminución a medida que empeoraba la salud periodontal

según la definición 1, lo que no ocurre con la definición 2 que no seguían ese patrón y tampoco tenían una relación significativamente estadística, salvo en la PTH que presentaba una relación en el límite de la significación ($p = 0.059$).

Tabla 14. Análisis de las diferencias de los valores medios de los parámetros de remodelado óseo y función de la definición 1 y 2 de periodontitis

	Calcio sérico mg/dl	Valor de p	25OHD ng/ml	Valor de p	CM	PTH pg/ml	Valor de p	CTX ng/ml	Val
Definición 1 periodontitis ^a		0.856^b		0.01^b	A≠D		0.154 ^b		0
No enf periodontal, media (DE) (A)	9.52 (0.29)		15.73 (4.94)			69.82(81.83)		0.36 (0.12)	
Periodontitis leve, media (DE) (B)	9.51 (0.34)		18.85 (6.28)			48.83(17.81)		0.37(0.22)	
Periodontitis moderada, media (DE) (C)	9.48 (0.79)		21.01 (7.29)			46.23(15.09)		0.41(0.19)	
Periodontitis severa, media (DE) (D)	9.60 (0.46)		23.06 (9.52)			44.06(20.46)		0.45(0.24)	
Definición 2 periodontitis ^c		0.496^d		0.001^d			0.059 ^d		0
Periodontitis NO, media (DE)	9.47 (0.28)		17.31 (5.97)			58.94(52.99)		0.37 (0.19)	
Periodontitis Sí , media (DE)	9.55 (0.66)		21.52 (7.93)			44.4(16.51)		0.41(0.19)	

^a Definición 1: clasificación individual dependiendo de la media del % de sitios con PIC ≥ 3 mm (Sano (0%), Periodontitis leve (1-32%), Periodontitis Moderada (33-66%), Periodontitis Severa (67-100%))

^b Test de Anova (Corrección de Bonferroni)

^c Definición 2: clasificación que marca al paciente periodontal si tiene PIC interdental de al menos dos dientes no adyacentes o si en vestibular se detecta un espacio >3mm detectable en al menos 2 dientes.

^d Test de Student

25OHD: 25-Hidroxi-vitamina D3

PTH: parathormona intacta

CTX: telopéptido C terminal beta-crosslap

PINP: propéptido amino terminal del procolágeno

En relación con la osteocalcina se han realizado distintos análisis estratificando la osteocalcina en 2 grupos (alta y baja osteocalcina utilizando como punto de corte la media de la variable) y dividiéndolas en el grupo con baja DMO o normales (tabla 15). No existieron diferencias significativas en ambos grupos pese a que entre los sujetos con osteocalcina alta, el mayor porcentaje correspondía a los pacientes con periodontitis.

Tabla 15. Estudio de la asociación de los niveles de osteocalcina según la definición 2 de niveles de DMO.

Variables	DMO BAJA		Valor de p	DMO NORMAL
	Baja BGP	Alta BGP		Baja BGP
Definición 2 de periodontitis			0,137^a	
Sí es enfermo periodontal, n (%)	23 (85,2%)	26 (70,3%)		26 (65,0%)
No es enfermo periodontal, n (%)	4 (14,8%)	11 (29,7%)		14 (35,0%)

BGP: osteocalcina

DMO normal: pacientes con Densidad mineral ósea Normal con más de -1 DE

DMO baja: pacientes con osteopenia u osteoporosis (es decir, DMO por debajo de -1) Osteopenia: pacientes con Densidad mineral ósea entre -1 y -2,5 DE

Alta y baja BGP: medida en función de la media de nuestra muestra (media: 20,89 ng/ml).

Definición 2: clasificación que marca al paciente periodontal si tiene PIC interdental de al menos dos dientes no adyacentes o bolsas de >3mm detectable en al menos 2 dientes.

^a Test Chi-Cuadrado

En la tabla 16 se presenta el análisis de la asociación entre el diagnóstico de periodontitis según la definición 2 en función de los niveles de la osteocalcina, en este caso sin introducir la variable DMO. Nuevamente se muestra como tampoco existen diferencias significativas entre los niveles de osteocalcina y la periodontitis

Tabla 16: Asociación entre diagnóstico de periodontitis (Definición 2) en función de los niveles de Osteocalcina

Variables	Alta BGP	Baja BGP	Valor de p
Definición 2 de periodontitis			0.159^a
Sí es enfermo periodontal, n (%)	49 (73.1%)	36 (63.2%)	
No es enfermo periodontal, n (%)	18 (26,9%)	21 (36.8%)	

BGP: osteocalcina
Alta y baja BGP: medida en función de la media de nuestra muestra (media: 20,89 ng/ml).
Definición 2: clasificación que marca al paciente periodontal si tiene PIC interdental de al menos dos dientes no adyacentes o si en vestibular o lingual tienen PIC ≥ 3 mm con bolsas de >3 mm detectable en al menos 2 dientes.
^a Test Chi-Cuadrado

En la tabla 17 se presenta la asociación entre las diferentes variables clínicas periodontales en función de los niveles de osteocalcina. Se observa asociación principalmente con la PIC: cuanto mayor es la PIC, menor es el valor de la osteocalcina, estando en el límite de la significación ($p= 0.064$). En las demás variables no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 17: Asociación de distintas variables periodontales en función de los niveles de Osteocalcina

Variables	Alta BGP	Baja BGP	Valor de p
Número de dientes	24.10 (3.95)	23.60 (3.40)	0.450
PIC media por paciente	3.53 (1.79)	3.71 (1.15)	0.486
Índice de placa bacteriana	0.46 (0.64)	0.35 (0.60)	0.324

^aTest de Student
BGP: osteocalcina
PIC : Pérdida de inserción clínica
Alta y baja BGP: medida en función de la media de nuestra muestra (media: 20,89 ng/ml).

En la tabla 18 se presenta la clasificación de periodontitis, según la definición 1 y 2, en relación con los péptidos intestinales GLP-1, GLP-2 y la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPPIV) . Se comprueba que no existe relación significativa en ninguna de ellas.

Tabla 18. Asociación entre péptidos intestinales y Periodontitis

	GLP-1 (n=78)	Valor de p	GLP-2 (n=78)	Valor de p
Definición 1 periodontitis ^a		0.472 ^b		0.499 ^b
No enf periodontal, media (DE)	132.3 (8.2)		365.8 (171.6)	
Periodontitis leve , media (DE)	125.3 (18.3)		303.3 (103.7)	
Periodontitis moderada , media (DE)	116.1 (27.4)		307.1 (85.7)	
Periodontitis severa , media (DE)	127.2 (28.6)		294.6 (78.0)	
Definición 2 periodontitis ^c		0.878 ^d		0.911 ^d
Periodontitis NO, media (DE)	124.4 (31.9)		301 (91.3)	
Periodontitis Sí , media (DE)	125.3 (17.4)		303.3 (88.4)	

^a Definición 1: clasificación individual dependiendo de la media del % de sitios con PIC \geq 3 mm (Sano (0%), Periodontitis leve (1-66%), Periodontitis Severa (67-100%))

^b Test de ANOVA

^c Definición 2: clasificación que marca al paciente periodontal si tiene PIC interdental de al menos dos dientes no adyacentes o si tiene bolsas de >3mm detectable en al menos 2 dientes.

^d: Test: T de Student

GLP-1: péptido similar al glucagón 1, GLP-2: péptido similar al glucagón 2, y DDP4: Dipeptidil peptidasa IV

Dado que la PIC es uno de los valores más importantes que definen la periodontitis se ha realizado un análisis específico para valorar la relación existente entre la PIC y los péptidos intestinales (tabla 19). Se puede comprobar que existe una relación con el GLP-1: a mayor PIC menor es el GLP-1; cuando la PIC > 6mm existe una relación significativa en el análisis de correlación de Spearman ($p = 0.04$).

Tabla 19. Asociación entre péptidos intestinales y DPP4 y % de sitios explorados con PIC (Correlación de Spearman)

		PIC > 3mm	PIC ≥ 6 mm
PIC > 3mm	N	173	173
	Coefficiente β de correlación	1	0,783
	Valor de p	0	0
PIC ≥ 6 mm	N	173	173
	Coefficiente β de correlación	0,78	1
	Valor de p	0	0
GLP1	N	81	81
	Coefficiente β de correlación	-0,17	-0,23
	Valor de p	0,13	0,04*
GLP2	N	81	81
	Coefficiente β de correlación	-0,01	-0,04
	Valor de p	0,92	0,74
DDP4	N	94	94
	Coefficiente β de correlación	0,01	0,003
	Valor de p	0,92	0,97

PIC : Pérdida de inserción clínica

GLP-1: péptido similar al glucagón 1, GLP-2: péptido similar al glucagón 2, y DDP4: Dipeptidil peptidasa IV

*. La correlación es significativa en el nivel 0.05 de forma bilateral

V. DISCUSIÓN

Este estudio ha sido realizado con una muestra de 173 mujeres mayoritariamente postmenopáusicas, sin patologías asociadas que puedan aumentar el riesgo de osteoporosis secundaria (ej. malabsorción, tratamientos con esteroides...), con solo un 12,72% fumadoras y con niveles de higiene relativamente buenos. El principal hallazgo de nuestro estudio ha sido que las mujeres con DMO baja, presentan un porcentaje más elevado en una PIC > 4mm y >6mm que las mujeres con DMO normal, hallazgos que se ven reforzados cuando son mayores de 58 años. No se encontró significación estadística en las mujeres menores de 58 años de forma independiente al resto de la muestra estudiada con DMO baja y los porcentajes de PIC o cuando las comparábamos con la definición 1 y 2 de periodontitis definidas en este trabajo.

La muestra integrante de nuestro estudio presentaba una media de edad de 57,6 años, sin diferencias significativas entre grupos, de las cuales, 103 tenían DMO baja (42 con osteopenia y 61 con osteoporosis) y 70 una DMO normal. Para la determinación de la DMO como variable independiente para clasificar los grupos de comparación, se utilizó DEXA, considerada el “*gold estándar*”. Otros estudios publicados similares, tienen muestras menos homogéneas y/o no diferencian entre pacientes con DMO normal, osteopenia y osteoporosis (99). En el estudio de Taguchi y cols., en el que se evalúa si las radiografías panorámicas son útiles para detectar problemas óseos en mujeres jóvenes, solo diferencian entre mujeres con DMO baja (más de -2 DE en el t-score) o con osteoporosis (a partir de -2,5 DE en el t-score) (146). Zhu y cols., en 2019 hicieron un estudio para ver la relación entre osteoporosis y enfermedad periodontal, pero agruparon a mujeres sanas y con osteopenia en el mismo grupo de estudio (más de -2,5 DE en T-score) y por otro lado a mujeres con osteoporosis (a partir de -2,5 DE en T-score) (118).

En relación a las variables confundentes que pueden limitar la interpretación de nuestros resultados, en la revisión sistemática publicada por Penoni y cols. (147) en 2017, sobre 11 trabajos con un nivel alto de calidad, solo 1 estudio (Hildebolt y cols.) (148) no encontraba asociación entre la PIC y la osteoporosis. Los demás artículos a los

que hace referencia esta revisión, indicaban resultados en la misma línea que los nuestros. Los autores justificaban la discrepancia de este único trabajo por el alto porcentaje de mujeres fumadoras que constituían casi la mitad de la muestra. En nuestro caso, únicamente 22 mujeres fumaban (12.72%) y sólo 5 de ellas fumaban más de 10 cigarrillos/día. Esta variable fue controlada en el análisis sin obtener resultados estadísticos significativos. Además del tabaco, existen otros factores de riesgo de la periodontitis que podrían interferir con los resultados y que deberían ser de controlados en este tipo de estudios, véase la diabetes, los niveles de Vitamina D y Calcio, la obesidad, el síndrome metabólico y la genética (149). En nuestro trabajo, excluimos las dos mujeres diabéticas y solo 17 mujeres tomaban bifosfonatos. También controlamos los niveles séricos de vitamina D y calcio y el índice de masa corporal (IMC), todas ellas variables que han sido estudiadas en relación con la DMO y osteoporosis (150-153).

Algunos investigadores han achacado la falta de resultados significativos en la asociación de estas dos patologías, al porcentaje elevado de desdentados incluidos en sus muestras (154). En esos casos, las variables clínicas periodontales son poco sensibles y con capacidad limitada para detectar diferencias. En nuestro estudio, la media de dientes presentes fue de 23, sin existir ninguna mujer totalmente desdentada ya que para participar en el estudio un criterio de inclusión era que debían presentar al menos 6 dientes en boca.

Si tenemos en cuenta la PIC entre las mujeres con DMO normal y las mujeres con osteoporosis u osteopenia, en otros estudios, aparece que la diferencia observada es de <1mm lo que es clínicamente irrelevante (155). Sin embargo, en nuestro estudio la variación de porcentajes de sitios con PIC ≥ 4 mm y ≥ 6 mm respectivamente, es 10 y 6, 3% superior en mujeres con baja DMO comparada con mujeres con DMO normal en mujeres mayores de 58 años.

Este estudio presenta limitaciones, principalmente derivadas del pequeño tamaño muestral, lo que podría ser la causa de falta de significación en algunas de las

asociaciones evaluadas. Por otro lado, creemos que el presente trabajo presenta fortalezas derivadas de su diseño y del control de variables confundentes antes mencionado. Todas estas características le dan consistencia y la asociación observada en nuestros resultados, podría derivar en una importancia clínica relevante.

A continuación, se centrará la discusión en los apartados principales de nuestros resultados.

1. Descripción de variables sociodemográficas, hábitos y condiciones clínicas

El análisis descriptivo revela dos grupos de comparación homogéneos, sin diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad, situación laboral o antecedentes de enfermedad.

En relación a los hábitos tóxicos, como son la ingesta de alcohol y el tabaquismo, es bien sabido que un consumo excesivo de alcohol se asocia con un mayor riesgo de fracturas (156) y que el hábito de fumar es reconocido en numerosos estudios (157)(158), como factor de riesgo ante una fractura osteoporótica, además de producir una incidencia mucho mayor de lesiones orales y de aumentar el riesgo de tener una periodontitis más agresiva (159).

Como se ha dicho anteriormente, en la revisión sistemática publicada por Penoni y cols. (147) en 2017, solo el estudio de Hildebolt y cols. (148) no encontraba asociación entre la PIC y la osteoporosis, y se aducía que el motivo de la discrepancia podía ser el consumo de tabaco. En nuestra muestra y en relación con el consumo de tabaco, solo un 12,72% fumaban y no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

En cuanto a la ingesta de alcohol comprobamos que existían diferencias significativas y que las mujeres con DMO normal referían tener un mayor consumo de alcohol que las que tenían una DMO baja. Estos resultados podrían deberse a que en general el consumo de alcohol fue bajo, sin llegar a los límites que se establecen como elevados en las Guías de Nutrición (137).

Respecto a los antecedentes por enfermedad, no se han observado diferencias significativas entre los grupos, en enfermedades tales como hipertensión arterial, hipo e hipertiroidismo y artritis. Tampoco se encontraron diferencias entre casos y controles con respecto al tratamiento con distintos fármacos. Como se indicó en el apartado de **Métodos**, solo 17 pacientes seguían tratamiento con fármacos antirresortivos y se excluyeron a las pacientes que tomaban otros fármacos que afectaran a la masa ósea, dentro de los que se incluyen los antiepilépticos, heparina, litio, inhibidores de la bomba de protones e ISGLT2 (160-161).

2. Asociación entre DMO y enfermedad periodontal

En el presente trabajo, y en relación con el principal objetivo de nuestro estudio encontramos, por un lado, en el análisis bivariante, como las mujeres con osteopenia y las del grupo de osteoporosis presentaban una media mayor del porcentaje de sitios con PIC ≥ 4 mm ($p= 0.012$) que las que tenían DMO normal, e igual ocurría cuando unificábamos en el mismo grupo osteopenia y osteoporosis ($p= 0.042$). De la misma forma, al estudiar las medias del porcentaje de sitios con PIC ≥ 6 mm, se encuentra una relación estadísticamente significativa estudiando, tanto de forma independiente la osteopenia y la osteoporosis ($p= 0.002$) como si los agrupamos ($p= 0.037$), comparadas con las que presentaban DMO normal.

En análisis multivariante de regresión lineal, se mantiene esta asociación: se encontró una relación estadísticamente significativa entre osteoporosis/osteopenia y

enfermedad periodontal en mujeres mayores de 58 años con porcentaje de sitios con $PIC \geq 4$ mm tanto en el grupo de osteoporosis del modelo 1 ($p < 0.001$) como en el modelo 2, en el grupo de osteopenia/osteoporosis ($p < 0.001$). En el caso del porcentaje de sitios con $PIC \geq 6$ mm la asociación permanece igual, tanto en el modelo 1, en el grupo de osteoporosis ($p = 0.001$) como en el modelo 2, agrupando las mujeres con osteopenia / osteoporosis ($p = 0.028$). Se confirma por tanto, que en mujeres con DMO en rango de osteopenia y osteoporosis, mayores de 58 años, presentan mayor porcentaje de sitios con $PIC \geq 4$ mm y $PIC \geq 6$ mm.

En cuanto a la profundidad de bolsa, y en análisis bivalente (ANOVA), se demostraba que tenían mayor profundidad de bolsa las mujeres con osteoporosis en el modelo 1 (estudiando en dos grupos distintos osteoporosis, y osteopenia) que las mujeres con DMO normal ($p = 0.026$), hecho que no se mantenía cuando se comparaba la DMO baja (osteoporosis y osteopenia agrupadas) con las mujeres sanas ($p = 0.278$)

No se encontró otras relaciones estadísticamente significativas entre otras variables de las definiciones utilizadas de periodontitis y la osteoporosis. Estos resultados coinciden con un estudio de cohortes que sugiere la idea de recomendar una revisión periodontal en el momento de diagnosticar la osteopenia y osteoporosis con el fin de prevenir la instauración o progresión de la enfermedad periodontal no diagnosticada (162).

En concordancia con nuestros resultados y con relación a la PIC, otros estudios han mostrado una diferencia < 1 mm, entre mujeres con baja densidad ósea (osteoporosis y osteopenia) comparado con el grupo de densidad mineral ósea normal. Como se ha comentado anteriormente, entendemos que ésta es una diferencia mínima y no es clínicamente relevante para poder aplicarla en la clínica diaria (148)(163)(164)(133) .

Penoni y cols. (147), en la revisión sistemática de 2017, comentada anteriormente, sobre 11 trabajos con un nivel alto de calidad, todos menos 1 (Hildebolt y cols.) (148) encontraban asociación entre la PIC y la osteoporosis, en la misma línea que los

nuestros. En nuestro estudio y en base a los resultados obtenidos (tablas 11 y 12), en las mujeres mayores de 58 años con DMO baja, la probabilidad de tener mayor porcentaje de sitios con PIC ≥ 4 mm y ≥ 6 mm, aumenta considerablemente, tanto para los casos de enfermedad periodontal moderada como para los más severos. Estas diferencias encontradas sí creemos que son relevantes y justificarían claramente una inversión en exploraciones orales completas preventivas en todas las mujeres a partir de 58 años.

Iwasaki y cols.(124), observan igualmente una asociación entre la PIC y la DMO, pero no estudiaron las variables de profundidad de bolsa o el sangrado al sondaje y la relación con la pérdida de masa ósea, variables que sí han sido estudiadas en el presente trabajo, aunque salvo en el caso de profundidad de bolsa comentado antes, sin encontrar asociación estadísticamente significativa. Pepelassi y cols.(165), observan también dicha asociación pero reconocen su escaso valor clínico por la poca diferencia en los mm de PIC. Estos autores, tampoco obtienen diferencias significativas en los valores de profundidad de bolsa. Al Habashneh y cols.(166), dependiendo de la definición de periodontitis utilizada en el análisis, encuentran o no diferencias significativas. A excepción del índice gingival, no hallan diferencias cuando analizan variables como la PIC, profundidad de bolsa o sangrado al sondaje y, sin embargo, sí obtienen diferencias significativas cuando clasifican al sujeto como periodontal si presentan al menos dos zonas interproximales con profundidad de bolsa de al menos 5mm, pérdida radiográfica de hueso y al menos 6mm de PIC.

La variabilidad en estos resultados puede ser explicada por varias razones. La primera, la falta de homogeneidad en los criterios de recogida de datos de las diferentes variables periodontales y los límites que se definen para cada una de ellas; en segundo lugar, entendemos que la PIC se asocia con una pérdida de tejido óseo, lo que probablemente no ocurre cuando hay sangrado al sondaje o profundidad de bolsa, que son los primeros signos de periodontitis. Es decir, la asociación con la osteoporosis se daría en estadios más avanzados de enfermedad periodontal. En tercer lugar, como hemos dicho anteriormente, por la limitación del tamaño muestral.

Sí existe un amplio consenso a favor de la asociación entre osteoporosis y enfermedad periodontal cuando se analiza la enfermedad periodontal mediante la pérdida ósea alveolar radiológicamente. Wactawski-Wende y cols.(168), obtienen una clara y consistente asociación entre la pérdida de cresta alveolar y la osteoporosis, siendo la edad un claro factor modificador de dicha relación. Estos autores sostienen que las mujeres de alrededor de 70 años con baja DMO tienen una pérdida de cresta alveolar de entre 2 y 4,5 veces mayor que en las mujeres jóvenes.

Otros estudios indican que la edad es un factor determinante en ambas enfermedades (169)(170). Un estudio de cohortes a 10 años, realizado en Corea concluyó que las mujeres alrededor de los 50 años con enfermedad periodontal presentan mayor prevalencia de osteoporosis (162).

Dado que la osteoporosis se define principalmente por la pérdida de densidad y de calidad ósea, entendemos que cuando la enfermedad está instaurada afecta a todo el tejido óseo y por ello, la asociación entre osteoporosis y pérdida de cresta alveolar es lógica. Como es sabido, la edad es un factor de riesgo para la osteoporosis y ésta agrava de forma significativa la enfermedad periodontal (162). En el artículo citado anteriormente encuentran una asociación entre periodontitis y osteoporosis tras 10 años de seguimiento de la población y subrayan que la enfermedad periodontal se está convirtiendo en un indicador precoz de presencia de osteoporosis.

En este sentido, nuestros resultados tanto del análisis univariante (tabla 10) como del análisis multivariante, presentados en las tablas 11 y 12, muestran una clara asociación entre osteoporosis y enfermedad periodontal y en este segundo caso según la edad, aunque partíamos de edad similar entre grupos. Así, al estudiar la presencia de enfermedad periodontal de manera independiente en los grupos de osteopenia y de osteoporosis, encontramos diferencias significativas entre ellas cuando las mujeres son

mayores de 58 años, tanto en el grupo de PIC mayor o igual a 4mm como en el de ≥ 6 mm en ambos grupos, y ajustando por 25OHD sérica y calcio sérico, tabaquismo e índice de placa. La diferencia en la edad podría ser debida a que las mujeres más jóvenes tienen una menor prevalencia de osteoporosis y mejor estado periodontal.

3. Relación entre los parámetros bioquímicos, la DMO y la periodontitis.

Se sabe que la vitamina D actúa manteniendo la homeostasis del calcio. Un déficit de esta vitamina produce un aumento secundario de la hormona paratiroidea pudiendo provocar un aumento de la resorción ósea y como consecuencia una pérdida de masa ósea (171).

Distintos estudios epidemiológicos muestran niveles bajos de 25OHD en la población general, incluso en España, país con alta radiación solar. Alrededor del 40% de los adultos y el 87% de las mujeres postmenopáusicas presentan niveles por debajo de 20 ng/ml de 25OHD en sangre (172)(173).

Es conocido que parámetros bioquímicos como la 25OHD sérica, y el calcio intervienen en el metabolismo óseo, ayudando a mantener una adecuada masa ósea (174), aunque no está claro el papel que pueda tener en la enfermedad periodontal (175) (176). En el estudio de Millen y cols. realizado en una cohorte de población durante 5 años, y en relación a la enfermedad periodontal, no encuentran asociación estadísticamente significativa entre los niveles de 25OHD y la progresión de la enfermedad periodontal (177).

En este sentido, nuestros resultados (Tabla 13), no muestran diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de metabolismo fosfocálcico (calcio

sérico, 25OHD, PTH) en mujeres con DMO normal frente a las que presentan DMO baja. La posible explicación a estos resultados es el tamaño muestral no calculado para este objetivo, y que en general todos los grupos mantenían unos niveles de 25OHD por debajo de 30 ng/ml, nivel mínimo recomendado por la Sociedad Europea de Endocrinología (EES) (178) (179), pero sobre todo y probablemente a que este grupo de mujeres perimenopáusicas, intentarían mejorar sus hábitos alimentarios incrementando el consumo de lácteos y derivados siguiendo las recomendaciones dietéticas que se dan desde los Centros de Salud.

Respecto a los otros marcadores de remodelado óseo estudiados, observamos que tanto la BGP como el CTX y el PINP, mantienen una relación claramente significativa con la pérdida de densidad mineral ósea, estando más aumentados en las pacientes con osteoporosis. La osteoporosis postmenopáusica es una osteoporosis caracterizada por un elevado recambio óseo, en la que todos los parámetros, tanto los de formación como los de resorción están elevados, aunque predomina claramente la resorción ósea, provocando una pérdida final de masa ósea. Así se puede observar en nuestros resultados, que, aunque el BGP (parámetro de formación ósea) está elevada, el aumento de CTX (parámetro de resorción) es proporcionalmente mayor (180) .

Cuando se analiza la relación entre los parámetros bioquímicos de remodelado óseo con las definiciones 1 y 2 de periodontitis de nuestro estudio (tabla 14), vemos que existe una relación estadísticamente significativa entre periodontitis y 25OHD, que contrariamente a lo que se podría esperar aumenta (al igual que el calcio sérico, aunque este último no con diferencias significativas) cuanto peor es el estado periodontal. Como se ha comentado anteriormente, estos resultados podrían ser explicados en primer lugar porque el tamaño de muestra no estaba calculado para este objetivo. En segundo lugar, hay que indicar que el calcio sérico, aunque exista osteoporosis suele estar dentro de los límites normales (8,5-10,5 mg/dl) dado que está sometido a un estrecho control en el que interviene entre otros, la PTH, y la vitamina D (96). En cuanto a la vitamina D, todos los grupos presentaban niveles de 25OHD por debajo de las recomendaciones

mínimas aconsejadas por organismos internacionales (EES)(179). Además, podemos suponer que al estar relacionada la salud bucodental también con la edad, que estas mujeres cuidarían más su dieta con el fin de mantener altas ingestas de calcio y vitamina D. Con los demás parámetros estudiados no se demuestra asociación significativa.

Se ha estudiado de forma independiente la BGP asociada a la definición 2 de periodontitis y analizada en función de la DMO (Tabla 15) o sin tener en cuenta la DMO (Tabla 16). Observamos que los valores más elevados de osteocalcina se encuentran con más frecuencia en pacientes con periodontitis, sobre todo en mujeres con baja densidad ósea (aunque estas diferencias no fueron significativas). Estos resultados van en consonancia con la hipótesis de que la osteoporosis postmenopáusica se asocia a la periodontitis, ya que se observa como en pacientes con baja densidad ósea la osteocalcina está elevada, lo mismo que ocurre con los pacientes periodontales. En el caso de no tener en cuenta la DMO no encontramos relación estadísticamente significativa.

Cuando se estudia cada una de las variables de enfermedad periodontal y las relacionamos con los niveles de osteocalcina, no encontramos ninguna relación estadísticamente significativa (Tabla 17).

La osteocalcina la proteína no colágena más importante de la matriz osteoide del tejido óseo. Es sintetizada por los osteoblastos, y es la responsable de la captación de calcio a nivel óseo (181). La osteocalcina existe en la circulación general en forma completamente carboxilada, parcialmente decarboxilada y completamente decarboxilada. La osteocalcina no carboxilada se forma cuando la osteocalcina carboxilada en la matriz extracelular ósea se decarboxila en medio ácido ($\text{pH} = 4.5$) en las lagunas de resorción osteoclástica (183). La forma no carboxilada es la que mantiene acciones a distancia similares a la acción hormonal. La forma no carboxilada de la osteocalcina interviene en el metabolismo de la glucosa y en el metabolismo energético en general, en la fertilidad (184) y sobre el desarrollo cognitivo y la memoria (185). La

osteocalcina además influencia la síntesis de proteínas musculares y favorece el metabolismo energético del músculo (182).

Nuestros resultados, aunque no concluyentes, podrían confirmar la importante acción que puede tener la osteocalcina también a nivel periodontal. Probablemente la diferencia encontrada en el grupo de mujeres con disminución de la DMO, se explica porque en este caso ya entramos en el contexto de osteoporosis postmenopáusica de alto remodelado óseo.

4. RELACIÓN CON LOS PÉPTIDOS INTESTINALES Y LA ENZIMA DPP4 CON LA PERIODONTITIS

Como ya comentamos en la introducción, nuestro estudio surgió a raíz de un proyecto financiado por el IS Carlos III, el cual nos permitía buscar posibles asociaciones entre la enfermedad periodontal, péptidos intestinales, y el nivel de DMO.

Varios investigadores han demostrado que tanto el GLP-1 como el GLP-2 ejercen efectos beneficiosos sobre el tejido óseo (186).

Por un lado, con el GLP-1, Nuche- Berenguer y cols., comprobaron como el GLP-1 actúa sobre los osteoblastos y demostraron su influencia en la secreción de osteocalcina, fosfatasa alcalina y PINP (187)(188). Resultados del trabajo mencionado sobre péptidos intestinales y osteoporosis, han confirmado una relación entre GLP-1 y osteoporosis (189). En un estudio reciente del 2020, encontraron que el agonista del receptor de GLP-1 podría mejorar el estado periodontal (160) y esto podría inducir a una nueva forma de tratar la periodontitis.

Respecto al GLP-2 sus principales acciones son a nivel intestinal, también se ha comprobado su relación con el remodelado óseo en humanos (186).

Por último la enzima DPP4 humana, que es una aminopeptidasa de membrana de tipo II que actúa degradando ciertos péptidos, entre ellos el GLP-1 y GLP-2 (190). Ha sido estudiada principalmente como factor que modula la glucemia posprandial al degradar entre otros péptidos al GLP-1 y que induce la secreción de insulina de las células β pancreáticas. Los inhibidores de DPP4, una clase de agentes antidiabéticos orales suprimen la degradación de péptidos como el GLP-1 y mejoran la tolerancia a la glucosa y la secreción de insulina (191)(192)(193). La enzima DPP4 en algunos estudios, muestran asociación con el riesgo de fractura osteoporótica en mujeres postmenopáusicas no diabéticas, y se ha observado que niveles elevados de actividad de DPP4 se asocian con valores altos de marcadores de remodelado óseo; los autores indican que algunos sustratos de la DPP4 influyen en la formación y resorción ósea (194). Otros autores la relacionan directamente con enfermedades sistémicas humanas e incluso con la periodontitis. Quedaría por demostrar que los fármacos que inhiben a esta DPP4 y que actualmente son utilizados en la diabetes mellitus, actuarían también sobre la enfermedad periodontal (195).

En el trabajo matriz del nuestro, financiado por IS Carlos III, anteriormente referenciado, se encontró una relación estadísticamente significativa entre osteoporosis y GLP-1 (189). Sin embargo, en nuestro estudio, no hemos encontrado una relación similar entre alguno de estos péptidos o la DPP4 y la enfermedad periodontal, lo que se puede atribuir a que la determinación de péptidos intestinales y la actividad de la DPP4, solo pudo ser determinada en la mitad de nuestra muestra.

VI. CONCLUSIONES

1. La osteoporosis/osteopenia se asocia a la enfermedad periodontal, valorada esta última mediante el nivel de PIC, que se encuentra más elevado cuanto menor es la DMO.
2. La edad es una variable modificadora para la asociación entre osteoporosis y periodontitis. Las mujeres con edad mayor 58 años con baja densidad mineral ósea presentan un aumento en el porcentaje de sitios con $PIC \geq 4mm$, así como $\geq 6mm$ comparada con mujeres con DMO normal.
3. No se ha hallado asociación estadística entre la osteoporosis y el resto de las variables periodontales.
4. La 25OHD está disminuida en los pacientes sin enfermedad periodontal cuando se estudia de forma independiente a la DMO.
5. No encontramos relación significativa entre los péptidos intestinales GLP-1, GLP-2 y DPP4, con las variables de enfermedad periodontal.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Este estudio abre una ventana sobre la relación la osteoporosis y la periodontitis tal como planteábamos en nuestra hipótesis, que creemos debe seguir siendo estudiada en proyectos de mayor envergadura y muestra resultados inesperados en relación con otras variables especialmente la osteocalcina que sería interesante profundizar.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

Según nuestros resultados entendemos que en mujeres en edad perimenopáusica y con el fin de intervenir de manera preventiva la degradación tanto ósea como periodontal, deberían de hacerse exploraciones orales completas anuales que llegasen a toda la población ya que son una forma económica y sencilla de diagnosticar problemas graves de salud.

Con estudios más amplios sostendríamos que la enfermedad periodontal en estadios graves es un rápido indicador de osteoporosis como indican Choi JK y cols. (162)

VII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *Journal of periodontology*. 1992 Apr;63(4 Suppl):338–55.
2. Takahashi N. Oral microbiome metabolism: From “who are they?” to “what are they doing?” Vol. 94, *Journal of Dental Research*. SAGE Publications Inc.; 2015. p. 1628–37.
3. Heine H, Rietschel ET, Ulmer AJ. The biology of endotoxin . Vol. 19, *Applied Biochemistry and Biotechnology - Part B Molecular Biotechnology*. 2001. p. 279–96.
4. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. In: *Lancet*. Elsevier B.V.; 2005. p. 1809–20.
5. Socransky SS, Haffajee a D, Cugini M a, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*. 1998;25(2):134–44.
6. Page RC. Periodontal diseases: a new paradigm. *Journal of dental education*. 1998 Oct;62(10):812–21.
7. Eley BM, Cox SW. Advances in periodontal diagnosis. 5. Potential inflammatory and immune markers. *British dental journal*. 1998 Mar 14;184(5):220–3.
8. Figueredo CM, Ribeiro MS, Fischer RG, Gustafsson A. Increased interleukin-1beta concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *Journal of periodontology*. 1999 Dec;70(12):1457–63.
9. Engebretson SP, Lalla E, Lamster IB. Periodontitis and systemic disease. *The New York state dental journal*. 1999 Oct;65(8):30–2.
10. *Periodontologia clinica e implantologia odontologica / Clinical ...* - Jan Lindhe, Thorkild Karring, Niklaus P. Lang - Google Libros .
11. Liébana J, Castillo A. Physiopathology of primary periodontitis associated with plaque. Microbial and host factors. A review. Part 2. *Australian Dental Journal*. 1994;39(5):310–5.
12. Clarke NG, Hirsch RS. Personal risk factors for generalized periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 1995 Feb;22(2):136–45.
13. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease: a summary of current work. Vol. 34, *Laboratory Investigation*. 1976. p. 235–49.
14. Flemmig TF. Periodontitis. *Annals of periodontology*. 1999 Dec;4(1):32–8.
15. Papapanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. 1996 Nov;1(1):1-36.
16. *The American of Periodontology. Proceeding of the World Workshop in Clinical Periodontics*. Chicago; 1989.

17. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. . Vol. 4, *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. 1999. p. 1–6.
18. Lin T-H, Lung C-C, Su H-P, Huang J-Y, Ko P-C, Jan S-R, et al. Association between periodontal disease and osteoporosis by gender: a nationwide population-based cohort study. *Medicine*. 2015;94(7):e553.
19. Bascones Martínez a., Figuero Ruiz E. Las enfermedades periodontales como infecciones bacterianas. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*. 2005;17(3):147–56.
20. Parameter on chronic periodontitis with slight to moderate loss of periodontal support. *American Academy of Periodontology. Journal of periodontology*. 2000 May;71(5 Suppl):853–5.
21. Parameter on chronic periodontitis with advanced loss of periodontal support. *American Academy of Periodontology. Journal of periodontology*. 2000 May;71(5 Suppl):856–8.
22. Armitage GC. (1999) Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology* 4, 1-6.
23. Ramseier CA, Anerud A, Dulac M, Lulic M, Cullinan MP, Seymour GJ, et al. Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017 Dec 1;44(12):1182–91.
24. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*. 2018 Jun 1;89:S74–84.
25. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018 Jun 1;45:S149–61.
26. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018 Jun 1;45:S171–89.
27. Hernández-Vigueras S, Martínez-Garriga B, Sánchez MC, Sanz M, Estrugo-Devesa A, Vinuesa T, et al. Oral Microbiota, Periodontal Status, and Osteoporosis in Postmenopausal Females. *Journal of periodontology*. 2016 Feb;87(2):124–33.
28. Jan Lindhe NPL. Clasificación de las enfermedades periodontales. *Avances en periodoncia e implantología oral*. 2017;6(1):3–50.

29. Beltrán-Aguilar ED, Malvitz DM, Lockwood SA, Rozier RG, Tomar SL. Oral health surveillance: past, present, and future challenges. Vol. 63, Journal of public health dentistry. 2003. p. 141–9.
30. Dye BA. Global periodontal disease epidemiology. Periodontology 2000. 2012 Feb;58(1):10–25.
31. Kingman A, Susin C, Albandar JM. Effect of partial recording protocols. on severity estimates of periodontal disease. Journal of Clinical Periodontology. 2008 Aug;35(8):659–67.
32. König J, Holtfreter B, Kocher T. Periodontal health in Europe: Future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services - position paper 1. European Journal of Dental Education. 2010 May;14(SUPPL. 1):4–24.
33. Pérez BM, Silla AJ, Márquez A V, Gutiérrez AP, González BJ, Díaz CE, et al. Encuesta de Salud Oral en España 2015 . Vol. 21, RCOE. 2016.
34. Carasol M, Llodra JC, Fernández-Meseguer A, Bravo M, García-Margallo MT, Calvo-Bonacho E, et al. Periodontal conditions among employed adults in Spain. Journal of Clinical Periodontology. 2016 Jul 1;43(7):548–56.
35. WHO. Calibration of examiners for oral health epidemiological surveys. Geneva; 1993.
36. Carasol M, Llodra JC, Fernández-Meseguer A, Bravo M, García-Margallo MT, Calvo-Bonacho E, et al. Periodontal conditions among employed adults in Spain. Journal of Clinical Periodontology. 2016 Jul 1;43(7):548–56.
37. Costa FO, Guimarães AN, Cota LOM, Pataro AL, Segundo TK, Cortelli SC, et al. Impact of different periodontitis case definitions on periodontal research. Journal of oral science. 2009;51(2):199–206.
38. Curiel MD, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Cano RP, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina Española. Medicina Clinica. 2001 Jan 27;116(3):86–8.
39. Epidemiología de las enfermedades gingivo-periodontales | Revista del Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España | RCOE .
40. Arbes SJ, Slade GD, Beck JD. Association Between Extent of Periodontal Attachment Loss and Self-reported History of Heart Attack: An Analysis of NHANES III Data. Journal of Dental Research. 1999 Dec 8;78(12):1777–82.
41. Ravidà A, Qazi M, Troiano G, Saleh MHA, Greenwell H, Kornman K, et al. Using periodontal staging and grading system as a prognostic factor for future tooth loss: A long-term retrospective study. Journal of Periodontology. 2020 Apr 1;91(4):454–61.

42. Graetz C, Mann L, Krois J, Sälzer S, Kahl M, Springer C, et al. Comparison of periodontitis patients' classification in the 2018 versus 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*. 2019;46(9):908–17.
43. Sanz M, van Winkelhoff AJ, Herrera D, DelleMijn-Kippuw N, Simon R, Winkel E. Differences in the composition of the subgingival microbiota of two periodontitis populations of different geographical origin. A comparison between Spain and The Netherlands. *European Journal of Oral Sciences*. 108(5):383–92.
44. Timmerman MF, Van Der Weijden GA, Abbas F, Arief EM, Armand S, Winkel EG, et al. Untreated periodontal disease in Indonesian adolescents: Longitudinal clinical data and prospective clinical and microbiological risk assessment. *Journal of Clinical Periodontology*. 2000;27(12):932–42.
45. Van Der Velden U. Purpose and problems of periodontal disease classification . Vol. 39, *Periodontology 2000*. Periodontol 2000; 2005. p. 13–21.
46. Hamlet S, Ellwood R, Cullinan M, Worthington H, Palmer J, Bird P, et al. Persistent colonization with *Tannerella forsythensis* and loss of attachment in adolescents. *Journal of Dental Research*. 2004;83(3):232–5.
47. Heasman L, Stacey F, Preshaw PM, McCracken GI, Hepburn S, Heasman PA. The effect of smoking on periodontal treatment response: A review of clinical evidence . Vol. 33, *Journal of Clinical Periodontology*. *J Clin Periodontol*; 2006. p. 241–53.
48. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the united states: 2009 and 2010. *Journal of Dental Research*. 2012 Oct;91(10):914–20.
49. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive Periodontal Disease in Adults 30 Years of Age and Older in the United States, 1988-1994. *Journal of Periodontology*. 1999 Jan;70(1):13–29.
50. Odontología F DE, Isabel Castro Santos do Canto de Noronha Directores David Herrera González Mariano Sanz Alonso S. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID TESIS DOCTORAL Estudio de la influencia de los factores genéticos y microbiológicos en la progresión de la periodontitis MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR . 2016.
51. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and T. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001 Feb 14;285(6):785–95.
52. Dempster DW. Bone microarchitecture and strength. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2003 Sep;14 Suppl 5:S54-6.
53. Baró F, Cano A, Sánchez Borrego R, Ferrer J, González Rodríguez SP, Neyro JL, et al. Frequency of FRAX risk factors in osteopenic postmenopausal women with and

without history of fragility fracture. *Menopause* (New York, NY). 2012 Nov;19(11):1193–9.

54. Difusión del conocimiento de la osteoporosis. Prevención y promoción de la salud

Balaguer Trull, I; Campos Fernández, C; Rueda Cid, A; Molina Almela, C; Pastor Cubillo, M.D; Ierma Garrido, J.J; Martín de la Leona Miñana, R ; Cuenca Navarro, M; CALVO Català, J. *Revista de la SVR: Sociedad Valenciana de Reumatología*, ISSN 1133-4800, Vol. 8, Nº. 2, 2019, págs. 24-28.

55. Hermoso De Mendoza MT. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial Classification of osteoporosis. Risk factors. Clinical manifestations and differential diagnosis. Vol. 26, An. Sist. Sanit. Navar. 2003.

56. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: Medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Archives of Osteoporosis*. 2013;8(1–2).

57. Guerra-García MM, Rodríguez-Fernández JB, Puga-Sarmiento E, Charle-Crespo MÁ, Gomes-Carvalho CS, Prejigheiro-Santás A. Incidencia de la fractura de cadera osteoporótica en Galicia en relación con la dispensación de medicamentos con indicación en su prevención y tratamiento. *Atencion Primaria*. 2011 Feb 1;43(2):82–8.

58. Curiel MD, Carbonell C, Quesada Lopez JM. Osteoporosis in Spain: map of resources for diagnosing. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2008 Oct;11(4):561–7.

59. Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone*. 2008;42(2):278–85.

60. Isabel Fernández-Tresguerres Hernández-Gil , Miguel Angel Alobera Gracia , Mariano del Canto Pingarrón, Luis Blanco Jerez. Bases fisiológicas de la regeneración ósea I: Histología y fisiología del tejido óseo. *Med. oral patol. oral cir.bucal (Internet)* vol.11 no.1 ene./feb. 2006.

61. Mellibovsky Saidler L, Díez Pérez A. Qué significa la calidad ósea . Vol. 7, Seminarios de la Fundacion Espanola de Reumatologia. Ediciones Doyma, S.L.; 2006. p. 165–76.

62. Fernandez-Tresguerres Hernandez-Gil I, Alobera Gracia MA, Del Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El proceso de remodelado. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2006;11(2):92–8.

63. Macdonald HM, Nishiyama KK, Hanley DA, Boyd SK. Changes in trabecular and cortical bone microarchitecture at peripheral sites associated with 18 months of teriparatide therapy in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis*

international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2011 Jan;22(1):357–62.

64. Kenkre J, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med*. 2018;55(3):308-27.

65. Fernández-Tresguerres Hernández-Gil I, Angel Alobera Gracia M, del Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L, Carlos J, Titular P. E47 Cirugía Bucal Histología y fisiología del tejido óseo Bases fisiológicas de la regeneración ósea I. *Histología y fisiología del tejido óseo*. 2005.

66. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Early Changes in Biochemical Markers of Bone Turnover Are Associated with Long-Term Changes in Bone Mineral Density in Elderly Women on Alendronate, Hormone Replacement Therapy, or Combination Therapy: A Three-Year, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005 May 1;90(5):2762–7.

67. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, et al. Homocysteine as a Predictive Factor for Hip Fracture in Older Persons. *New England Journal of Medicine*. 2004 May 13;350(20):2042–9.

68. Canalis E, Economides AN, Gazzerro E. Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton . Vol. 24, *Endocrine Reviews*. 2003. p. 218–35.

69. Rangarajan M, Mullin GE. Nutrition and colorectal cancer. In: *Bioactive Foods and Extracts: Cancer Treatment and Prevention*. CRC Press; 2010. p. 587–601.

70. Qiu S, Rao DS, Palnitkar S, Parfitt AM. Differences in osteocyte and lacunar density between Black and White American women. *Bone*. 2006 Jan;38(1):130–5.

71. Turner CH, Robling AG, Duncan RL, Burr DB. Do bone cells behave like a neuronal network? . Vol. 70, *Calcified Tissue International*. 2002. p. 435–42.

72. Burger EH, Klein-Nulend J, Smit TH. Strain-derived canalicular fluid flow regulates osteoclast activity in a remodelling osteon - A proposal. *Journal of Biomechanics*. 2003 Oct 1;36(10):1453–9.

73. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. Clinical review: The role of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: Clinical implications. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007 Dec;92(12):4514–21.

74. E. Torres. Actualización sobre la determinación de marcadores de remodelado óseo. *Endocrinol Nutr*. 2003;50(6):237–43.

75. Manolagas SC. Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis*. *Endocrine Reviews*. 2000 Apr 1;21(2):115–37.

76. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy M-C, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009 Dec 3;11(3):337–49.
77. Compston JE. Sex steroids and bone. *Physiological reviews*. 2001 Jan;81(1):419–47.
78. Compston JE. Bone morphology: quality, quantity and strength. In: *Advances in Reproductive Endocrinology. Oestrogen Deficiency: Causes and Consequences*. Shaw RW., editor. Parthenon: Carnforth, Lancs,UK; 1996. 63–84 p.
79. Reyes García R, Rozas Moreno P, Muñoz-Torres M. Regulación del proceso de remodelado óseo. Vol. 17, *Revista Espanola de Enfermedades Metabolicas Oseas*. Ediciones Doyma, S.L.; 2008. p. 10–4.
80. Grant SF, Ralston SH. Genes and osteoporosis. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 1997 Aug;8(6):232–6.
81. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *The Journal of clinical investigation*. 1987 Sep;80(3):706–10.
82. Huiskes R, Rulmerman R, Van Lenthe GH, Janssen JD. Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone. *Nature*. 2000 Jun 8;405(6787):704–6.
83. Woitge HW, Friedmann B, Suttner S, Farahmand I, Müller M, Schmidt-Gayk H, et al. Changes in bone turnover induced by aerobic and anaerobic exercise in young males. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1998 Dec;13(12):1797–804.
84. Thorsen K, Kristoffersson A, Lorentzon R. The effects of brisk walking on markers of bone and calcium metabolism in postmenopausal women. *Calcified Tissue International*. 1996;58(4):221–5.
85. Zerwekh JE, Ruml LA, Gottschalk F, Pak CYC. The effects of twelve weeks of bed rest on bone histology, biochemical markers of bone turnover, and calcium homeostasis in eleven normal subjects. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998 Oct;13(10):1594–601.
86. Trueta J. The role of the vessels in osteogenesis. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1964;33(2):206.
87. Jiménez JAM, Moya BC, Jiménez MTM. Factores nutricionales en la prevención de la osteoporosis. *Nutricion Hospitalaria*. 2015 Aug 27;32:49–55.
88. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking and bone loss among postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1991 Apr;6(4):331–8.

89. Ross PD. Risk factors for osteoporotic fracture. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1998;27(2):289–301.
90. Jódar Gimeno E, Muñoz-Torres M, Escobar-Jiménez F, Quesada Charneco M, Luna Del Castillo JD, Oleà N. Identification of metabolic bone disease in patients with endogenous hyperthyroidism: Role of biological markers of bone turnover. *Calcified Tissue International*. 1997 Nov;61(5):370–6.
91. Díaz R, Alberto Nicolás Ruiz Díaz D, Alberto Nicolás D, Brandan NC, Alberto Nicolás Médico Colaborador D. *Hormonas Tiroideas Hormonas Tiroideas Hormonas Tiroideas*. 2010.
92. Fernanda Hernández Stegmann M, Rendón Villa M, Mesa Marrero M. FISIOLÓGÍA DE LAS GLÁNDULAS TIROIDES Y PARATIROIDES. LARINGE Y PATOLOGÍA CÉRVICO-FACIAL. Libro virtual de formación en ORL.2015-2016;1-18.
93. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. The role of growth factors in skeletal remodeling. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1989 Dec;18(4):903–18.
94. Cosman F, Lindsay R. Therapeutic potential of parathyroid hormone. *Current osteoporosis reports*. 2004 Mar;2(1):5–11.
95. Bringhurst FR. PTH receptors and apoptosis in osteocytes. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2002 Mar;2(3):245–51.
96. Prieto S. Control del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio. En: Tresguerres JAF, ed. *Fisiología Humana*, 2ª edición. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1999.p.979-93.
97. Raisz LG. Bone cell biology: new approaches and unanswered questions. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1993 Dec;8 Suppl 2:S457-65.
98. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, Riggs BL. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology* 1999;140:4367-70
99. Henneicke H, Gasparini SJ, Brennan-Speranza TC, Zhou H, Seibel MJ. Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(4):197-211.
100. Brown JP, Albert C, Nassar BA, Adachi JD, Cole D, Davison KS, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clinical biochemistry*. 2009 Jul;42(10–11):929–42.
101. Link TM, Majumdar S. Osteoporosis imaging. Vol. 41, *Radiologic Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2003. p. 813–39.

102. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Vol. 843, World Health Organization - Technical Report Series. 1994. p. 1–129.
103. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006 Feb 1;194(2 SUPPL.):S3–11.
104. Romero Barco CM, Manrique Arija S, Rodríguez Pérez M. Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica. *Reumatología Clínica*. 2012 May 1;8(3):149–52.
105. Massera D, Xu S, Walker MD, Valderrábano RJ, Mukamal KJ, Ix JH, et al. Biochemical markers of bone turnover and risk of incident hip fracture in older women: the Cardiovascular Health Study. *Osteoporosis International*. 2019 Sep 1;30(9):1755–65.
106. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Vol. 368, *Lancet*. *Lancet*; 2006. p. 1696–705.
107. Luo G, Liu H, Lu H. Glucagon-like peptide-1(GLP-1) receptor agonists: Potential to reduce fracture risk in diabetic patients? *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;81(1):78–88.
108. Wong IPL, Baldock PA, Herzog H. Gastrointestinal peptides and bone health Vol. 17, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*; 2010. p. 44–50.
109. Yavropoulou MP, Yovos JG. Incretins and bone: Evolving concepts in nutrient-dependent regulation of bone turnover. Vol. 12, *Hormones*. Hellenic Endocrine Society; 2013. p. 214–23.
110. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian CL, Byrjalsen I, Bone HG, et al. Disassociation of bone resorption and formation by GLP-2. A 14-day study in healthy postmenopausal women. *Bone*. 2007;40(3):723–9.
111. Askov-Hansen C, Jeppesen PB, Lund P, Hartmann B, Holst JJ, Henriksen DB. Effect of glucagon-like peptide-2 exposure on bone resorption: Effectiveness of high concentration versus prolonged exposure. *Regulatory Peptides*. 2013;181(1):4–8.
112. Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, Vilsbøll T, Hartmann B, Henriksen EE, et al. Role of Gastrointestinal Hormones in Postprandial Reduction of Bone Resorption. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003 Dec;18(12):2180–9.
113. Wang CW (Jeff), McCauley LK. Osteoporosis and Periodontitis. Vol. 14, *Current Osteoporosis Reports*. 2016. p. 284–91.
114. Makker A, Singh MM, Mishra G, Singh BP, Jain GK, Jadhav S. Relationship between bone turnover biomarkers, mandibular bone mineral density, and systemic skeletal bone mineral density in premenopausal and postmenopausal Indian women. *Menopause (New York, NY)*. 2012 Jun;19(6):642–9.

115. Lind M, Deleuran B, Thestrup-Pedersen K, Søballe K, Eriksen EF, Bünger C. Chemotaxis of human osteoblasts. Effects of osteotropic growth factors. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 1995 Feb;103(2):140–6.
116. Taguchi A, Tsuda M, Ohtsuka M, Kodama I, Sanada M, Nakamoto T, et al. Use of dental panoramic radiographs in identifying younger postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2006;17(3):387–94.
117. Humphries S, Devlin H, Worthington H. A radiographic investigation into bone resorption of mandibular alveolar bone in elderly edentulous adults. *Journal of dentistry*. 1989 Apr;17(2):94–6.
118. Lerner UH. Inflammation-induced Bone Remodeling in Periodontal Disease and the Influence of Post-menopausal Osteoporosis. *Journal of Dental Research*. 2006;85(7):596–607.
119. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Annals of periodontology*. 2001 Dec;6(1):197–208.
120. Nazar Majeed Z, Philip K, Alabsi AM, Pushparajan S, Swaminathan D. Identification of Gingival Crevicular Fluid Sampling, Analytical Methods, and Oral Biomarkers for the Diagnosis and Monitoring of Periodontal Diseases: A Systematic Review. *Dis Markers*. 2016;2016:1804727.
121. Bullon P, Goberna B, Guerrero JM, Segura JJ, Perez-Cano R, Martinez-Sahuquillo A. Serum, saliva, and gingival crevicular fluid osteocalcin: their relation to periodontal status and bone mineral density in postmenopausal women. *Journal of periodontology*. 2005 Apr;76(4):513–9.
122. Ronderos M, Jacobs DR, Himes JH, Pihlstrom BL. Associations of periodontal disease with femoral bone mineral density and estrogen replacement therapy: Cross-sectional evaluation of US adults from NHANES III. Vol. 27, *Journal of Clinical Periodontology*. Blackwell Munksgaard; 2000. p. 778–86.
123. Gondim V, Aun J, Fukuda CT, Takayama L, Latorre M do R, Pannuti CM, et al. Severe Loss of Clinical Attachment Level: An Independent Association With Low Hip Bone Mineral Density in Postmenopausal Females. *Journal of Periodontology*. 2013 Mar 1;84(3):352–9.
124. Iwasaki M, Taylor GW, Nakamura K, Yoshihara A. Association Between Low Bone Mineral Density and Clinical Attachment Loss in Japanese Postmenopausal Females. 2013;84(12).
125. Juluri R, Prashanth E, Gopalakrishnan D, Kathariya R, Devanoorkar A, Viswanathan V, et al. Association of Postmenopausal Osteoporosis and Periodontal Disease: A Double-Blind Case-Control Study. *Journal of international oral health : JIOH*. 2015 Sep;7(9):119–23.

126. Brennan-Calanan RM, Genco RJ, Wilding GE, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Osteoporosis and oral infection: independent risk factors for oral bone loss. *Journal of dental research*. 2008 Apr;87(4):323–7.
127. LaMonte MJ, Hovey KM, Genco RJ, Millen AE, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Five-year changes in periodontal disease measures among postmenopausal females: the Buffalo OsteoPerio study. *Journal of periodontology*. 2013 May;84(5):572–84.
128. Martínez-Maestre MA, Machuca G, González-Cejudo C, Flores JRC, Cardoso RT, Castelo-Branco C. Osteoporosis, fragility fracture, and periodontal disease: a cross-sectional study in Spanish postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2013 Jan;20(1):79–84.
129. Manjunath SH, Rakhewar P, Nahar P, Tambe V, Gabhane M, Kharde A. Evaluation of the Prevalence and Severity of Periodontal Diseases between Osteoporotic and Nonosteoporotic Subjects: A Cross-sectional Comparative Study. *The journal of contemporary dental practice*. 2019 Oct 1;20(10):1223–8.
130. Mongkornkarn S, Suthasinekul R, Sritara C, Lertpimonchai A, Tamsailom S, Udomsak A. Significant association between skeletal bone mineral density and moderate to severe periodontitis in fair oral hygiene individuals. *Journal of investigative and clinical dentistry*. 2019 Nov 1;10(4):e12441.
131. Ayed MS, Alsharif AF, Divakar DD, Jhugroo C, Alosaimi B, Mustafa M. Evaluating the possible association between systemic osteoporosis and periodontal disease progression in postmenopausal women. *Disease-a-Month*. 2019 Jun 1;65(6):193–215.
132. Hildebolt CF, Pilgram TK, Dotson M, Armamento-Villareal R, Hauser J, Cohen S, et al. Estrogen and/or Calcium Plus Vitamin D Increase Mandibular Bone Mass. *Journal of Periodontology*. 2004 Jun;75(6):811–6.
133. Weyant RJ, Pearlstein ME, Churak AP, Forrest K, Famili P, Cauley JA. The association between osteopenia and periodontal attachment loss in older women. *Journal of periodontology*. 1999 Sep;70(9):982–91.
134. Hernández-Vigueras S, Martínez-Garriga B, Sánchez MC, Sanz M, Estrugo-Devesa A, Vinuesa T, et al. Oral Microbiota, Periodontal Status, and Osteoporosis in Postmenopausal Females. *Journal of Periodontology*. 2016;87(2):124–33.
135. Lancet T. A fifth amendment for the declaration of Helsinki. Vol. 356, *Lancet*. Elsevier Limited; 2000. p. 1123.
136. Singer BR, McLauchlan GJ, Robinson CM, Christie J. Epidemiology of fractures in 15 000 adults: The influence of age and gender. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*. 1998 Mar;80(SUPPL. 2):243–8.
137. Guía de Alimentación y Salud UNED: Alimentación en las enfermedades cardiovasculares > Alimentación: Alcohol y café.

138. Page RC, Eke PI. Case Definitions for Use in Population-Based Surveillance of Periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2007 Jul;78(7s):1387–99.
139. Löe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *Journal of Periodontology*. 1967 Nov;38(6):610–6.
140. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International dental journal*. 1975 Dec;25(4):229–35.
141. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Vol. 19, *Osteoporosis International*. Springer London; 2008. p. 399–428.
142. Baird GS, Rainey PM, Wener M, Chandler W. Reducing routine ionized calcium measurement. *Clinical Chemistry*. 2009 Mar 1;55(3):533–40.
143. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, De Irala J, Marti A, Martínez JA. Mediterranean diet and stroke: Objectives and design of the SUN project. *Nutritional Neuroscience*. 2002;5(1):65–73.
144. Martin-moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-rodriguez JC, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *International Journal of Epidemiology*. 1993 Jun;22(3):512–9.
145. Manzini JL. DECLARACIÓN DE HELSINKI: PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SOBRE SUJETOS HUMANOS. *Acta bioethica*. 2000 Dec;6(2):321–34.
146. Taguchi A, Sueti Y, Sanada M, Ohtsuka M, Nakamoto T, Sumida H, et al. Validation of Dental Panoramic Radiography Measures for Identifying Postmenopausal Women with Spinal Osteoporosis. 2004;(December):1755–60.
147. Penoni DC, Fidalgo TKS, Torres SR, Varela VM, Masterson D, Leão ATT, et al. Bone Density and Clinical Periodontal Attachment in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Dental Research*. 2017;96(3):261–9.
148. Hildebolt CF, Pilgram TK, Dotson M, Yokoyama-Crothers N, Muckerman J, Hauser J, et al. Attachment loss with postmenopausal age and smoking. *Journal of periodontal research*. 1997 Oct;32(7):619–25.
149. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2013 Jun 1;62(1):59–94.
150. Bonjour JP. Calcium and phosphate: A duet of ions playing for bone health. *Journal of the American College of Nutrition*. 2011 Oct 1;30(5 Suppl 1):438S-448S.
151. Bonjour JP. Protein intake and bone health. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2011;81(2–3):134–42.

152. Tomlinson D, Morgan SL. Eating Disorders and Bone. *Journal of Clinical Densitometry*. 2013 Oct;16(4):432–8.
153. Penoni DC, Torres SR, Farias MLF, Fernandes TM, Luiz RR, Leão ATT. Association of osteoporosis and bone medication with the periodontal condition in elderly women. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2016 May 1;27(5):1887–96.
154. Klemetti E, Collin H-L, Forss H, Markkanen H, Lassila V. Mineral status of skeleton and advanced periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 1994;21(3):184–8.
155. Pepelassi E, Nicopoulou-Karayianni K, Archontopoulou AD, Mitsea A, Kavadella A, Tsiklakis K, et al. The relationship between osteoporosis and periodontitis in women aged 45-70 years. *Oral diseases*. 2012 May;18(4):353–9.
156. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporosis International*. 2005;16(7):737–42.
157. GiamPIetro PF, McCarty C, Mukesh B, McKiernan F, Wilson D, Shuldiner A, et al. The role of cigarette smoking and statins in the development of postmenopausal osteoporosis: A pilot study utilizing the marshfield clinic personalized medicine cohort. *Osteoporosis International*. 2010 Mar;21(3):467–77.
158. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2005;16(2):155–62.
159. Leite FRM, Nascimento GG, Baake S, Pedersen LD, Scheutz F, López R. Impact of Smoking Cessation on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Longitudinal Observational and Interventional Studies. Vol. 21, *Nicotine and Tobacco Research*. Oxford University Press; 2019. p. 1600–8.
160. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS- 2020 UPDATE EXECUTIVE SUMMARY. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2020 May 1;26(5):564–70.
161. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis []. Vol. 393, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2019. p. 364–76.
162. Choi JK, Kim YT, Kweon HI, Park EC, Choi SH, Lee JH. Effect of periodontitis on the development of osteoporosis: Results from a nationwide population-based cohort study (2003-2013). *BMC Women’s Health*. 2017 Sep 11;17(1).

163. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The Relationship Between Bone Mineral Density and Periodontitis in Postmenopausal Women. *Journal of Periodontology*. 2000 Sep;71(9):1492–8.
164. Pilgram TK, Hildebolt CF, Dotson M, Cohen SC, Hauser JF, Kardaris E, et al. Relationships Between Clinical Attachment Level and Spine and Hip Bone Mineral Density: Data From Healthy Postmenopausal Women. *Journal of Periodontology*. 2002 Mar;73(3):298–301.
165. Pepelassi E, Nicopoulou-Karayianni K, Archontopoulou a. D, Mitsea a., Kavadella a., Tsiklakis K, et al. The relationship between osteoporosis and periodontitis in women aged 45-70years. *Oral Diseases*. 2012;18(November 2011):353–9.
166. Al Habashneh R, Alchalabi H, Khader YS, Hazza'a AM, Odat Z, Johnson GK. Association between periodontal disease and osteoporosis in postmenopausal women in Jordan. *Journal of periodontology*. 2010 Nov;81(11):1613–21.
167. Brennan RM, Genco RJ, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Clinical Attachment Loss, Systemic Bone Density, and Subgingival Calculus in Postmenopausal Women. *Journal of Periodontology*. 2007 Nov;78(11):2104–11.
168. Wactawski-Wende J, Hausmann E, Hovey K, Trevisan M, Grossi S, Genco RJ. The Association Between Osteoporosis and Alveolar Crestal Height in Postmenopausal Women. *Journal of Periodontology*. 2005 Nov;76(11-s):2116–24.
169. Jeremiah MP, Unwin BK, Greenawald MH. Diagnosis and Management of Osteoporosis. Vol. 92, *American Family Physician*. 2015 Aug.
170. Papapanou PN, Susin C. Periodontitis epidemiology: is periodontitis under-recognized, over-diagnosed, or both? . Vol. 75, *Periodontology 2000*. Blackwell Munksgaard; 2017. p. 45–51.
171. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: When to test and how to treat . Vol. 85, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2010. p. 752–8.
172. Olmos JM, Hernández JL, García-Velasco P, Martínez J, Llorca J, González-Macías J. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporosis International*. 2016 Jan 1;27(1):105–13.
173. Aguado P, Garcés MV, González Casaús ML, Del Campo MT, Richi P, Coya J, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in postmenopausal women in a outpatient rheumatological clinic from Madrid area (Spain). Evaluation of two forms of vitamin D prescription. *Medicina Clinica*. 2000 Mar 11;114(9):326–30.
174. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association between calcium or Vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults a systematic review and meta-analysis . Vol. 318, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2017. p. 2466–82.

175. Garcia MN, Hildebolt CF, Miley DD, Dixon DA, Couture RA, Anderson Spearie CL, et al. One-Year Effects of Vitamin D and Calcium Supplementation on Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2011 Jan;82(1):25–32.
176. Millen AE, Hovey KM, LaMonte MJ, Swanson M, Andrews CA, Kluczynski MA, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Periodontal Disease in Postmenopausal Women. *Journal of Periodontology*. 2013 Sep;84(9):1243–56.
177. Pavlesen S, Mai X, Wactawski-Wende J, LaMonte MJ, Hovey KM, Genco RJ, et al. Vitamin D Status and Tooth Loss in Postmenopausal Females: The Buffalo Osteoporosis and Periodontal Disease (OsteoPerio) Study. *Journal of Periodontology*. 2016 Aug;87(8):852–63.
178. Quesada Gomez JM, Curiel MD. Vitamin D Deficiency and Consequences for the Health of People in Mediterranean Countries. In: *Vitamin D*. Totowa, NJ: Humana Press; 2010. p. 453–67.
179. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018 Jan 1;175:125–35.
180. Patrick G, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: The OFELY study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15(8):1526–36.
181. Karsenty G, Olson EN. Bone and Muscle Endocrine Functions: Unexpected Paradigms of Inter-organ Communication. *Cell*. 2016;164(6):1248–56.
182. Mera P, Laue K, Ferron M, Confavreux C, Wei J, Galán-Díez M, et al. Osteocalcin Signaling in Myofibers Is Necessary and Sufficient for Optimum Adaptation to Exercise. *Cell Metabolism*. 2016 Jun 14;23(6):1078–92.
183. Suchacki KJ, Roberts F, Lovdel A, Farquharson C, Morton NM, MacRae VE, et al. Skeletal energy homeostasis: A paradigm of endocrine discovery. *Journal of Endocrinology*. 2017;234(1):R67–79.
184. Bonewald L. Use it or lose it to age: A review of bone and muscle communication. *Bone*. 2019;120(November 2018):212–8.
185. Obri A, Khrimian L, Karsenty G, Oury F. Osteocalcin in the brain: From embryonic development to age-related decline in cognition. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(3):174–82.
186. Schiellerup SP, Skov-Jepesen K, Windeløv JA, Svane MS, Holst JJ, Hartmann B, et al. Gut hormones and their effect on bone metabolism. Potential drug therapeutics in future osteoporosis treatment. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10(FEB):75.
187. Nuche-Berenguer B, Portal-Núñez S, Moreno P, González N, Acitores A, López-Herradón A, et al. Presence of a functional receptor for GLP-1 in osteoblastic cells,

independent of the cAMP-linked GLP-1 receptor. *Journal of Cellular Physiology*. 2010;225(2):585–92.

188. Pacheco-Pantoja EL, Ranganath LR, Gallagher JA, Wilson PJ, Fraser WD. Receptors and effects of gut hormones in three osteoblastic cell lines. *BMC Physiology*. 2011;11(1).

189. Montes Castillo MC, Martínez Ramírez MJ, Soriano Arroyo R, Prieto Gomez I, Segarra Robles AB, Garrido-Martínez M, et al. Glucagon-like peptide 1 and Glucagon-like peptide 2 in relation to osteoporosis in non-diabetic postmenopausal women. *Scientific Reports*. 2019 Dec 1;9(1).

190. Misumi Y, Hayashi Y, Arakawa F, Ikehara Y. Molecular cloning and sequence analysis of human dipeptidyl peptidase IV, a serine proteinase on the cell surface. *BBA - Gene Structure and Expression*. 1992 Jul 15;1131(3):333–6.

191. Ahrén B, Holst JJ, Mårtensson H, Balkan B. Improved glucose tolerance and insulin secretion by inhibition of dipeptidyl peptidase IV in mice. *European Journal of Pharmacology*. 2000 Sep 15;404(1–2):239–45.

192. Gallwitz B. Clinical use of DPP-4 inhibitors . Vol. 10, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2019.

193. Weber AE. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of diabetes . Vol. 47, *Journal of Medicinal Chemistry*. J Med Chem; 2004. p. 4135–41.

194. Kim H, Baek KH, Lee SY, Ahn SH, Lee SH, Koh JM, et al. Association of circulating dipeptidyl-peptidase 4 levels with osteoporotic fracture in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2017 Mar 1;28(3):1099–108.

195. Nemoto TK, Ohara Nemoto Y. Dipeptidyl-peptidases: Key enzymes producing entry forms of extracellular proteins in asaccharolytic periodontopathic bacterium *Porphyromonas gingivalis* . Vol. 36, *Molecular Oral Microbiology*. Blackwell Publishing Ltd; 2021. p. 145–56.

VIII. ANEXOS

Anexo 1. Formulario de recogida de datos

ENFERMEDAD PERIODONTAL Y OSTEOPOROSIS. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

A. Información General-Antecedentes personales y familiares:

NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN:		FECHA DE EXPLORACIÓN:	
NOMBRE Y APELLIDOS:		Nº Historia Clínica:	
FECHA DE NACIMIENTO:	EDAD EN AÑOS:	SEXO: Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/>	
ESTUDIOS Completados: Ninguno <input type="checkbox"/> Primarios incompleto <input type="checkbox"/> Primarios <input type="checkbox"/> Secundarios <input type="checkbox"/> Superiores <input type="checkbox"/>			
Profesión:			
HÁBITOS: Tabaquismo No fuma <input type="checkbox"/> Menos 1 paq/día <input type="checkbox"/> Más 1 pag/día <input type="checkbox"/>		Ingesta de alcohol diario: Nunca <input type="checkbox"/> una vez al día <input type="checkbox"/> 2 o más veces al día <input type="checkbox"/> 1 o 2 veces por semana <input type="checkbox"/> todos los días <input type="checkbox"/> de vez en cuando <input type="checkbox"/>	
ENFERMEDAD ACTUAL/ FACTORES DE RIESGO Obesidad <input type="checkbox"/> Hiperlipidemia <input type="checkbox"/> Hiperglucemia <input type="checkbox"/> Pat Vascul ar Cerebral <input type="checkbox"/> Pat Vascul ar Cardíaca <input type="checkbox"/> Pat Vascul ar Periférica <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/>		ENF GENERALES/ FACTORES DE RIESGO Endocrino-metabólicas <input type="checkbox"/> Infecciones (lúes, VIH, etc) <input type="checkbox"/> Respiratorias (Apnea del sueño, etc) <input type="checkbox"/> Otras	
		ANTECEDENTES FAMILIARES DE OSTEOPOROSIS: Sí <input type="checkbox"/> ¿Quién? _____ No <input type="checkbox"/> ANTECEDENTES FAMILIARES DE ENFERMEDAD PERIODONTAL: Sí <input type="checkbox"/> ¿Quién? _____ No <input type="checkbox"/>	
EXPLORACION ORAL:			
DIENTES:			
¿SE CEPILLA LOS DIENTES/PRÓTESIS?			
¿ULTIMA VISITA AL DENTISTA?			
ESTADO BUCODENTAL :			
¿HA TOMADO ANTIBIÓTICOS EN LA ÚLTIMA SEMANA?			
¿HA ESTADO EN TTO PERIODONTAL LOS ÚLTIMOS 8 MESES?			

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	27
CAOD. 0: Ausente o Gran destrucción 1: Caries 2: Obturado															

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	27
Indice de Placa. 0, no hay placa; 1, placa al pasar la sonda; 2, placa a simple vista; 3, abundante placa alrededor del diente incluso con sarro															

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	27	M-V / V / D- M-P / P / D-
/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	
Profundidad de bolsa																M-V / V / D- M-P / P / D-
Sangrado al sondaje: 0, no sangra; 1, sangra																
/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	M-V / V / D- M-P / P / D-
Pérdida de Inserción Epitelial																
Recesión Gingival																M-V / V / D- M-P / P / D-
Indice Gingival																
/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	M-V / V / D- M-P / P / D-
Presencia de cálculo supra y subgingival																



48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
CAOD. 0: Ausente o Gran destrucción 1: Caries 2: Obturado															

48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Indice de Placa. 0, no hay placa; 1, placa al pasar la sonda; 2, placa a simple vista; 3, abundante placa alrededor del diente incluso con sarro															

48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	M-V / V / D- M-L / L / D-
/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	
Profundidad de bolsa																M-V / V / D- M-L / L / D-
Sangrado al sondaje: 0, no sangra; 1, sangra																
/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	M-V / V / D- M-L / L / D-
Pérdida de Inserción Epitelial																
Recesión Gingival																M-V / V / D- M-L / L / D-
Indice Gingival																
/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	M-V / V / D- M-L / L / D-
Presencia de cálculo supra y subgingival																

Recogida de SALIVA estimulada:	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
Recogida de líquido crevicular:	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>

Anexo 2. Consentimientos

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

PROYECTO DE INVESTIGACION: “relación de la enfermedad periodontal y la osteoporosis”.

Nombre y Apellidos del Paciente	
DNI del Paciente	

Nombre y Apellidos del Investigador Responsable	Macarena Garrido Martínez
DNI del Investigador Responsable	77368515B

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza:

El proyecto de investigación para el que se le pide colaboración, trata de encontrar uno o varios marcadores en sangre, saliva o factores para medir enfermedades periodontales que ayude a diagnosticar la relación en sus fases iniciales de la osteoporosis con la enfermedad periodontal.

Es un estudio en el que además de recoger la información clínica habitual de su médico, se le solicitará una muestra de saliva (escupiendo en un recipiente que le facilitaremos) y una exploración oral completa.

Importancia:

La relación de ambas enfermedades podría permitir intentar prevenir el avance de la periodontitis una vez diagnosticada la osteoporosis.

Implicaciones para el donante/paciente:

- La participación es totalmente voluntaria.
- El paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el donante/paciente:

No existe riesgo alguno para el participante en este estudio. La toma de muestra de saliva es totalmente inocua.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con la responsable del Proyecto, Macarena Garrido Martínez a través del correo electrónico macarenagarrido@outlook.es

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

PROYECTO DE INVESTIGACION: “relación de la enfermedad periodontal y la osteoporosis”.

Nombre y Apellidos del Paciente	
DNI del Paciente	

Nombre y Apellidos del Investigador Responsable	Macarena Garrido Martínez
DNI del Investigador Responsable	77368515B

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio **“relación de la enfermedad periodontal y la osteoporosis”**.
- He recibido suficiente información sobre el estudio **“relación de la enfermedad periodontal y la osteoporosis”**.
- He hablado con el profesional sanitario informador:
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- **Deseo** ser informado/a de mis datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Si No

Comprendo que puedo retirarme del estudio: Cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado* **“relación de la enfermedad periodontal y la osteoporosis”**.

Firma del paciente
(o representante legal en su caso)

Firma del profesional
sanitario informador

Nombre y apellidos:

Nombre y apellidos:

Anexo 3

Técnicas analíticas

ANALITO	METODOLOGIA	ANALIZADOR	MUESTRA
Hemograma	Citometría de flujo	SYSMEX XN-1000 Roche	Sangre total
Glucosa	Hexoquinasa	COBAS C702. ROCHE	SUERO
HBA1C	Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)	TOSOH G8. HORIBA	Sangre total
Urea	Ureasa, cinética, lectura UV	COBAS C702. ROCHE	SUERO
Creatinina	Enzimático con creatininas (amidohidrolasa)	COBAS C702. ROCHE	SUERO
Colesterol	Colesterol oxidasa, esterasa, peroxidasa	COBAS C702. ROCHE	SUERO
Calcio	NM-BADTA	COBAS C702. ROCHE	SUERO
Fosforo	Fosfomolibdato a 340 nm	COBAS C702. ROCHE	SUERO
25OHD	Electroquimioluminiscencia	Cobas 8000 (e801). ROCHE	SUERO
Albúmina	Turbidimetría	COBAS C702. ROCHE	SUERO
CTX	Lectura luminiscente	Cobas 8000 (e801). ROCHE	SUERO
Osteocalcina	Lectura luminiscente	Cobas 8000 (e801). ROCHE	SUERO
PINP	Lectura luminiscente	Cobas 8000 (e801). ROCHE	SUERO

Anexo 4

Métodos análisis de péptidos intestinales

La determinación de los péptidos intestinales se llevará a cabo en muestras de plasma obtenida a partir de sangre extraída en situación de ayuno, de la vena antecubital, siendo los tubos colocados en hielo y centrifugados inmediatamente a 4 grados centígrados, y a 3000 x g, 30 minutos, guardándose inmediatamente después en un congelador a – 80 grados centígrados. En el momento de la extracción sanguínea y solo en el tubo con la muestra de sangre correspondiente al estudio de los péptidos, se añadirá 10 µL de un inhibidor de la DPP-4 (DPP4/DPP4-010, Linco Research Inc, St Charles, Missouri, USA) por cada mL de sangre, siguiendo la técnica que se indica en Hattori et al [2013]. Para las determinaciones se utilizará el Kit Bio-Plex Pro Human Diabetes 10-Plex Assay, de Bio-Rad, específicamente diseñado para la determinación de los niveles de GLP-1, GLP-2, GIP, péptido YY y amilina, utilizando la tecnología Luminex x-MAP technology. Estas determinaciones se llevarán a cabo en los servicios técnicos de investigación de la Universidad de Jaén.

Composición del suplemento nutricional

Composición nutricional del Resource HP/HC (*Nestlé Health Science*®)

Un envase de 200 ml contiene:

- 1.6 kcal/ mL
- 320 kcal
- 20 g proteínas (P)
- 32 g carbohidratos (CHO)
- 12.4 g lípidos (L)
- Fibra dietética: 0 g (F)
- Distribución calórica: P/CHO/L/F: 25/40/35/0

