

T. 616.211.2-036.1

CAL

R. 19.960

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial

**ABORDAJE EPIDEMIOLOGICO DE LA  
ENFERMEDAD PERIODONTAL EN LA  
POBLACION DIABETICA INSULINO-  
DEPENDIENTE**



Luis Calatrava Larena **Biblioteca de Medicina**  
Madrid, 1992

Colección Tesis Doctorales. N.º 140/92

© Luis Calatrava Larragan

Edita e Imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía.  
Escuela de Estomatología. Ciudad Universitaria.  
Madrid, 1992.

Ricoh 3700

Depósito Legal: M-12225-1992

X-53-004953-7



La Tesis doctoral de D. Luis Calatrava

Liropán

titulada Alcance epidemiológico de la enfermedad periodontal en una población diabética insulino-dependiente

Director Dr. D. Antonio Bascoques Martínez y Vicente Domínguez Rojas

fue leída en la Facultad de MEDICINA de la  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

el día 7 de junio de 1991 ante el tribunal constituido por los siguientes Profesores:

Presidente Rafael Bistoa Garcia  
Vocal Manuel Doméca Rodríguez  
Vocal José Goirena de Gauderías  
Vocal María Elina Calle Puxon  
Secretario Juan Antonio Garcia Nieto

habiendo recibido la calificación de 5pts con Lode  
por unanimidad

Madrid, a 7 de junio de 1991  
El Secretario del Tribunal,

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. FACULTAD DE MEDICINA**

***ABORDAJE EPIDEMIOLOGICO DE LA ENFERMEDAD  
PERIODONTAL EN UNA POBLACION DIABETICA INSULINO-  
DEPENDIENTE.***

**TESIS DOCTORAL**

***LUIS CALATRAVA LARRAGAN***

**MADRID, 1991**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGIA BUCOFACIAL  
CATEDRATICO: PROF. DR. ANTONIO BASCONES MARTINEZ

FACULTAD DE ODONTOLOGIA  
CIUDAD UNIVERSITARIA  
28040 MADRID

LOS PROFESORES DRS. DON ANTONIO BASCONES MARTINEZ,  
CATEDRATICO DE ESTOMATOLOGIA MEDICA Y PERIODONCIA DE LA  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA, Y DON VICENTE DOMINGUEZ ROJAS,  
TITULAR DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PUBLICA DE LA FACULTAD  
DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICAN:

Que la presente memoria de Tesis Doctoral titulada "ABORDAJE  
ÉPIDEMIOLOGICO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL EN UNA POBLACION  
DIABETICA INSULINO-DEPENDIENTE" realizada por D. LUIS CALATRAVA  
LARRAGAN, bajo nuestra dirección y tutelada por el Departamento de Medicina  
y Cirugía Buco-Facial de la Universidad Complutense, reúne en nuestra opinión  
méritos suficientes para optar por ella al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía  
por la Universidad Complutense de Madrid.

Y para que así conste, expedimos el presente certificado en Madrid  
a 12 de Febrero de 1991.

Fdo.: A. Bascones Martínez      Fdo.: V. Domínguez Rojas

*A mi familia.*

*A mi padre, que supo inculcarme que las verdades nunca  
son absolutas.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*A los Profesores Drs Don Antonio Bascones Martínez y Don Vicente Domínguez Rojas, directores de este trabajo por las valiosas orientaciones que de los mismos he recibido durante su realización. Así mismo quiero expresarles mi sincera gratitud por el estímulo constante que me han brindado y por estar siempre disponibles a mis problemas en el terreno humano y profesional.*

*Al Profesor Dr. Don Juan Antonio García Núñez, porque gracias a su obstinación al querer relacionar las enfermedades de base con la Enfermedad Periodontal se inició en su día este trabajo, y por no haberme escatimado su tiempo en ningún momento.*

*Al Instituto Nacional de Diabetología de la Cruz Roja Española y muy especialmente al Dr. Don Jaime Antona y su equipo por haber facilitado en todo momento el que este trabajo se haya podido realizar.*

*A las Dras. Dña Paloma Astasio Arbiza y Dña Paloma Ortega Molina, por su paciencia y colaboración constante.*

***A los licenciados en Farmacia Don Luis Arturo Pérez Bravo y Don Andrés de Pereda García, por el apoyo informático prestado.***

***A todos mis compañeros del Departamento con quienes he podido contar.***

***A todos aquellos que de una forma u otra han hecho posible la realización de este trabajo.***

# INDICE

	Pág
I.- INTRODUCCION .....	1
1. ENFERMEDAD PERIODONTAL .....	2
2. DIABETES .....	11
2.1 Lesiones diabéticas .....	16
2.1.1 Oftalmopatía Diabética .....	16
2.1.2 Nefropatía .....	17
2.1.3 Neuropatía diabética .....	19
2.1.4 Complicaciones cardiovasculares .....	21
2.1.5 Pie diabético .....	23
2.2 Clasificación de la diabetes .....	25
2.2.1 Diabetes tipo I o I.D.D.M. ....	25
2.2.2 Diabetes tipo II o N.I.D.D.M. ....	28
2.2.3 Diabetes asociada .....	27
2.2.3.1 Diabetes por enfermedad pancreática .....	27
2.2.3.2 Diabetes relacionada con Hormonas Contrarregulación	28
2.2.3.3 Anomalías receptores de Insulina .....	28
2.2.3.4 Diabetes asociadas a síndromes genéticos ....	28
2.2.3.5 Diabetes asociada a malnutrición .....	29
2.2.4 Intolerancia a la glucosa (IGT) .....	30
2.2.5 Diabetes gestacional .....	31
2.2.6 Anomalia previa a la Intolerancia a la glucosa .....	32
2.2.7 Anomalia potencial de la tolerancia a la glucosa ....	33
3. ENFERMEDAD PERIODONTAL Y DIABETES .....	34
3.1 Anomalías asociadas con Enfermedad Periodontal en	
diabéticos .....	42
3.1.1 Cambios vasculares .....	42

3.1.2 Metabolismo anómalo del colágeno	44
3.1.3 Alteración de la flora oral microblana	45
3.1.4 Mecanismo de defensa alterados	47
4. ESQUEMA DE TRABAJO	53
II.- OBJETIVOS	54
III.- MATERIAL Y METODOS	57
1. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO	58
2. SELECCION, DEFINICION Y ESCALA DE MEDIDA DE LAS VARIABLES	61
2.1 Selección y definición	61
2.1.1 Casos-control	61
2.1.2 Variables de persona	62
2.1.3 Variables en diabéticos	65
2.1.4 Estado periodontal	66
2.2 Escala de medida	68
3. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS	69
4. MUESTRA / POBLACION	69
4.1 Determinación del tamaño de muestra	71
4.1.1 Determinación muestral para estudios no equiparados	73
5. RECOGIDA DE DATOS	81
6. INTRODUCCION DE LOS DATOS	82
6.1 Codificación de las variables	83
7. DEPURACION DE LOS DATOS Y EXCLUSIONES	89
8. ANALISIS	91
8.1 Por el número de variables del estudio	91
8.2 Por el tipo de variables	93
8.3 Análisis de regresión	95

8.3.1	Diferencias entre regresión logística y regresión lineal	95
8.3.2	Usos de la regresión logística	99
8.3.3	El modelo logístico	100
8.3.4	La recta de regresión	102
8.3.5	Formulación de un modelo	107
8.3.6	Interpretación de los estadísticos	111
9.	INFERENCIA CAUSAL	114
9.1	"Confounding"	118
9.2	Métodos de control de los "confounding"	121
9.2.1	Randomización	122
9.2.2	Restricción	122
9.2.3	"Matching"	123
9.2.4	Análisis estratificado	126
9.2.5	Análisis multivariante	130
IV.	RESULTADOS	131
1.	POBLACION TOTAL	132
1.1	Epidemiología descriptiva	132
1.2	Epidemiología analítica	151
1.2.1	Modelos individuales	151
1.2.2	Modelo global	154
1.2.3	Modelo inicial	155
1.2.4	Interacciones	161
1.2.5	Modelo final	161

2. POBLACION DIABETICA .....	163
2.1 Epidemiología descriptiva .....	163
2.2 Epidemiología analítica .....	166
2.2.1 Modelos individuales .....	166
2.2.2 Modelo global .....	168
V. DISCUSION .....	170
1. TAMAÑO POBLACIONAL .....	171
2. DEL METODO UTILIZADO .....	171
3. DE LOS RESULTADOS .....	176
3.1 Población total .....	176
3.1.1 Modelos individuales .....	177
3.1.2 Modelo global .....	189
3.1.3 Modelo inicial .....	192
3.1.4 Interacciones .....	195
3.1.5 Modelo final .....	196
3.2 Población diabética .....	197
3.2.1 Modelos individuales .....	197
3.2.2 Modelo global .....	198
3.2.3 Modelo inicial .....	199
VI. CONCLUSIONES .....	203
VII. BIBLIOGRAFIA .....	208

## **I.- INTRODUCCION**

## **1.- ENFERMEDAD PERIODONTAL**

La enfermedad periodontal es un término general utilizado para describir enfermedades específicas que afectan a la encía, tejido conectivo de soporte y hueso alveolar.

Se puede definir como una enfermedad indolora, lentamente progresiva, que se caracteriza por inflamación de la encía provocada por colonización bacteriana de la superficie dental que está adyacente a la encía y que a través de los tejidos periodontales profundos, llega a colonizar y destruir estas estructuras y provocar la formación de bolsa con destrucción de hueso, movilidad y caída de dientes (1).

En la actualidad, tanto la caries como la enfermedad periodontal ocupan grandes tratados ya que ambas son consideradas auténticas plagas de la sociedad; la caries en la primera época de la vida y la enfermedad periodontal en la adulta.

**La enfermedad periodontal es un problema muy antiguo, ya que en cráneos encontrados de otras civilizaciones, se han podido ver grandes reabsorciones características de esta enfermedad.**

**Representa hoy en día, en la mayoría de los países, un serio problema de Salud Pública bucal, y las razones que se aducen son las siguientes:**

**\* Modificación de los patrones epidemiológicos de las enfermedades bucales, habiéndose producido una disminución de la caries y una estabilización de la enfermedad periodontal.**

**\* Diferente eficacia de las medidas preventivas respecto a estas enfermedades.**

**\* Introducción del flúor como una medida eficaz y de bajo costo, muy favorable para la caries, y ausencia de medidas similares respecto a la enfermedad periodontal.**

**\* Cambios en los niveles educacionales de cuidado dental (2).**

\* La disminución de la incidencia de caries, mejores tratamientos restauradores y grandes avances prostodóncicos, han contribuido al desarrollo de gingivitis y periodontitis (2).

Se ha sugerido que la prevalencia de la enfermedad periodontal puede aumentar en un futuro porque se salvan mayor número de dientes, o se recuperan de la caries, a lo que hay que añadir el aumento de la expectativa de vida en la práctica totalidad de los países occidentales (2,3).

Recientemente con la disminución de incidencia de caries dental en la población general, la enfermedad periodontal ha pasado a ser la causa más importante de pérdida dentaria en adultos (4). Pocos dientes se pierden por caries y muchos por enfermedad periodontal.

Los estudios epidemiológicos han permitido conocer diferentes factores asociados a la enfermedad periodontal, fundamentalmente el papel de la placa bacteriana y la edad.

Se ha podido conocer también la evolución de las diferentes formas de enfermedad periodontal en pacientes tratados y no tratados mediante estudios de diseño tanto transversal como longitudinal.

Los estudios longitudinales indican que la enfermedad periodontal puede ser prevenida y tratada desde el comienzo y así conservar los dientes para siempre (5). No obstante, este proceso es la causa más importante de pérdida de dientes en la edad media de la vida.

Los Estados Unidos gastan más de 6 billones de dólares al año en servicios dentales y tanto a la caries como a la periodontitis se les achaca la responsabilidad de una gran pérdida de tiempo en la escuelas y en el trabajo.

Se estima que la pérdida de tiempo de los niños por atención dental es alrededor de 51 millones de horas por año y en los adultos, por encima de 17 años de edad, es de 56 millones (1).

Se sabe que en U.S.A. hay alrededor de 67 millones de adultos que tienen enfermedad periodontal y más de 20 millones de personas que han perdido todos sus dientes por esta causa (1).

Dos tercios de los jóvenes, el 80% de las personas de edad media y el 90% de las personas de más de 65 años de edad, sufren alteraciones periodontales.

Tres de cada cuatro personas en Estados Unidos han tenido alguna forma de enfermedad periodontal (1).

Entre el 60 y el 70% de pérdida dentaria en ese país después de los 40 años de edad, se debe a periodontitis.

En nuestro País, el informe que la O.M.S (6) elaboró en España en 1985 efectuado por I.Moller y T.M. Marthaler, donde se recoge que:

\* El 22,3% de los niños de 12 años tenían cálculos como signo más grave.

\* A un 51.5% les sangraban las encías y sólo el 17.3% carecían de signo alguno de enfermedad periodontal.

En el grupo de adultos entre 35 y 44 años:

- \* El 17.8% tenían bolsas de más de 6mm de profundidad
- \* Un 31.3% tenían bolsas entre 3 y 6mm de profundidad.
- \* Un 36% de los sujetos que carecían de bolsas tenían sangrado gingival.
- \* Sólo un 7.3% tenían tejidos periodontales sanos.

En el clásico estudio longitudinal iniciado en 1970 y finalizado en 1985 por Loew y col. (7) en Sri Lanka sobre 480 personas entre 14 y 46 años, sin ninguna higiene bucal, se pudo comprobar que:

- \* El 8% tenían una progresión rápida de enfermedad periodontal.

- \* Un 81% presentaban progresión moderada.

- \* Un 11% no tenía ninguna presencia de enfermedad periodontal.

Un estudio realizado entre 1985 y 1987 sobre la prevalencia de la enfermedad periodontal, arrojó los siguientes resultados (8):

- \* Pérdida de hueso de soporte de 2 mm o más en un 80% de los hombres y en un 73% de las mujeres en uno o más dientes

- \* Periodontitis avanzada considerándola como tal a bolsas superiores a 6 mm o más en uno o más dientes, afectaba al 15% con edades comprendidas entre 60 y 64 años (1).

Pensamos que son escasos los estudios que nos permiten conocer las formas evolutivas y el desarrollo de la enfermedad periodontal en individuos en situaciones patológicas concretas como la diabetes.

**La diabetes aflige en todo el mundo a gran número de personas de cualquier condición social.**

**Esta enfermedad representa un problema personal y de Salud Pública de grandes proporciones que sigue agudizándose pese a los grandes adelantos de los últimos años en casi todos los campos de la investigación y en la atención de los pacientes.**

## **2. DIABETES**

**La causa fundamental de la diabetes es la producción o acción deficiente de una hormona, la insulina.**

**Un paso importante hacia la prevención de la diabetes insulino dependiente consiste en poder identificar a las personas genéticamente susceptibles a la enfermedad.**

**Esas personas al parecer tienen mecanismos inmunitarios defectuosos y, bajo la influencia de algún factor ambiental atacan a sus propias células productoras de insulina.**

**Si se continúan esas investigaciones será posible prevenir esos ataques o controlar el proceso de autodeterioro antes de que la enfermedad se establezca con carácter irreversible.**

En el mundo existen unos 30 millones de diabéticos, de los que la gran mayoría carecen aún de la atención más elemental.

La diabetes mellitus se reconoce por el aumento crónico de la concentración de glucosa en sangre. El diagnóstico clínico de la diabetes se basa a menudo en síntomas tales como sed intensa, mayor volumen de orina y pérdida de peso inexplicable y en casos graves, somnolencia y coma; normalmente se observan elevadas concentraciones de glucosuria.

Los métodos de detección actuales consisten sobre todo en la toma de una sola muestra de sangre a las dos horas de administrar por vía oral una sobrecarga de glucosa de 75 gr.

Otras técnicas de detección son la estimación de la hemoglobina glicosilada (9,10,11) y las glucosaminas séricas (12).

El comienzo clínico de la diabetes insulino dependiente es repentino, aunque algunos datos obtenidos recientemente indican que puede estar precedido por meses o años de un proceso de autoinmunidad y de grados leves de tolerancia a la glucosa (13).

No se ha comprobado que la incidencia difiera entre los hombres y las mujeres. La mayoría de los estudios de población revelan que hay ciertas edades en que aparecen con mayor frecuencia los síntomas clínicos de la enfermedad, siendo más común de los 10 a los 13 años (14).

Como factores de riesgo se considera que la posesión de los alelos HLA-DR3 y/o HLA-DR4 del principal complejo de histocompatibilidad es un marcador de susceptibilidad genética a la diabetes insulino dependiente y la aparición de anticuerpos de las células insulares indica, probablemente, una lesión de las células beta.

Es preciso aclarar aún los factores que precipitan la enfermedad en personas genéticamente susceptibles, creyéndose que las virosis tienen una importante función (15).

En los países en desarrollo donde escasean la insulina y los recursos médicos, se sabe que los pacientes con diabetes insulino dependiente mueren jóvenes por falta de tratamiento.

En los países adelantados, alrededor del 1% mueren en el año siguiente al diagnóstico y sobre un 33% mueren en los 30 años siguientes; el riesgo de defunción es similar al de las personas no diabéticas hasta los 20 años, pero después es 20 veces mayor (16).

La diabetes no es una sólo entidad clínica, sino más bien un grupo heterogéneo de trastornos con diferentes causas básicas.

Ese grupo de afecciones tiene dos características en común:

- \* Glucemia elevada en ayunas y después de una prueba de sobrecarga de glucosa
- \* Una amplia gama de complicaciones.

Se cree que las personas afectadas por diabetes insulino dependiente nacen con un número normal de células beta.

La lesión típica de los islotes de Langerhans en el momento del diagnóstico consiste en la infiltración linfocítica y la destrucción selectiva de células beta (17).

La diabetes insulino dependiente puede ser el resultado de perturbaciones del equilibrio entre la destrucción de las células beta y la capacidad limitada, genéticamente determinada, de regeneración de éstas.

Las lesiones progresivas de ojos, riñones, nervios y arterias representan la mayor amenaza para la salud y la vida de los pacientes diabéticos.

## **2.1 LESIONES DIABETICAS**

### **2.1.1 OPTALMOPATIA DIABETICA**

Las lesiones de la retina a consecuencia de la diabetes son la causa principal de déficit visual en las personas mayores y ancianas de las sociedades económicamente avanzadas (18).

Un estudio realizado en Dinamarca evidenció ceguera o déficit visual grave en un tercio de pacientes estudiados con diabetes juvenil insulino dependiente, estudiados durante 40 años (19).

En las personas ancianas es posible prevenir el riesgo para la visión por la deposición de un exudado blanco y la aparición de hemorragias o por hinchazón edematosa de los tejidos retinianos en la región de la mácula.

Se desconoce cual es la causa de la retinopatía diabética pero en experimentos con animales se observa que la probabilidad de que ocurra es mucho mayor cuando el control de la diabetes es deficiente (20).

Las cataratas se presentan mucho más temprano y con mayor frecuencia en los diabéticos que en los no diabéticos.

### 2.1.2 NEFROPATIA

El deterioro progresivo de la función renal, acompañado de pérdida de proteína urinaria que culmina en insuficiencia renal terminal, amenaza la salud y la vida de la mitad de los pacientes afectados por diabetes mellitus insulino dependiente en la juventud o la adolescencia (21).

Hasta hace pocos años la primera indicación de insuficiencia renal diabética era la aparición de proteinuria clínicamente detectable; pero en este momento las lesiones estructurales del riñón se hallan en estado avanzado y en pocos

años se deteriorarán las funciones de filtración y excreción de ésta, prosiguiéndose inexorablemente hacia la insuficiencia renal terminal.

Para algunos pacientes, el control eficaz de la hipertensión arterial puede detener la marcha del deterioro renal; es poco o nulo el efecto que tiene el estricto mejoramiento del control diabético, aunque sigue necesitándose mantener un control metabólico adecuado (22, 23).

El empleo de métodos sensibles de valoración ha demostrado que algunos diabéticos excretan cantidades ligeramente mayores de albúmina plasmática en orina. Estos pacientes corren mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal progresiva (24).

También pueden encontrarse otros indicadores de posible insuficiencia renal, tales como elevadas tasas de filtración glomerular, nefromegalia y aumentos leves de tensión arterial.

La lesión de los capilares de filtración de los glomérulos renales se inicia con el control inadecuado del estado diabético. Pero una vez lesionada una gran parte del aparato de filtración, la carga excretora impuesta al resto de los tejidos es la causa más frecuente del deterioro progresivo.

### **2.1.3 NEUROPATIA DIABETICA**

Los daños en las fibras nerviosas que transmiten sensibilidad y surcan los músculos, los vasos sanguíneos y las vísceras son la complicación más común de la diabetes.

Son varios los tipos de neuropatía que dan origen a diversos síndromes clínicos (25).

Lo más frecuente es la afectación de los nervios sensoriales de las extremidades inferiores, con pérdida de la sensación de dolor y a veces destrucción grave y progresiva de los tejidos blandos, huesos y articulaciones;

a menudo se presenta parestesia, pero también puede haber neuropatía dolorosa.

Se puede producir debilidad y reducción de la masa muscular, obstrucción de la irrigación sanguínea que puede lesionar varios troncos nerviosos y llevar a la pérdida focal de la función nerviosa con parálisis muscular aislada o zonas de pérdida de sensibilidad.

Los diabéticos son más susceptibles a otros factores que dañan los nervios tales como el alcohol y otras neurotoxinas, la presión localizada y la infección.

Es de suma importancia prevenir las lesiones nerviosas manteniendo un control diabético óptimo y detectando precozmente la neuropatía ya que una vez establecida puede ser irreversible.

Los medicamentos que protegen los nervios bloqueando localmente los efectos de la hiperglucemia, pueden ser útiles para prevenir la neuropatía en los diabéticos (26).

Las alteraciones de la viscosidad sanguínea y de las plaquetas circulantes y la hinchazón de las células endoteliales que recubren los finos vasos sanguíneos que riegan el tronco nervioso reducen y pueden impedir el flujo sanguíneo en el nervio.

#### **2.1.4. COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES**

La cardiopatía coronaria ocurre con mayor frecuencia en los diabéticos que en otros pacientes, con consecuencias notablemente más graves, especialmente en el caso de las mujeres.

En las culturas occidentales es responsable de la mitad o más del número de defunciones de pacientes diabéticos (27).

Otros trastornos del músculo cardíaco relacionados con las alteraciones metabólicas que causa la diabetes, las perturbaciones del control nervioso y quizá las alteraciones microvasculares, empeoren el efecto de la arteriosclerosis coronaria y las consecuencias del infarto de miocardio.

La arteriosclerosis de las arterias pequeñas de los diabéticos causa una elevada incidencia de claudicación intermitente y gangrena de las extremidades inferiores, además del infarto cerebral, apoplejía y enfermedades cerebrovasculares difusas.

Las medidas preventivas recomendadas a la población general, tales como corrección de la hipertensión arterial, disminución del colesterol, no fumar, hacer deporte, cuidadoso examen y corrección de los factores de riesgo, son especialmente importantes para los diabéticos.

### **2.1.5. PIE DIABETICO**

Un número considerable de casos de incapacidad entre los diabéticos tienen su causa en la susceptibilidad peculiar del pie a lesiones graves de los tejidos (28).

La combinación de ulceración crónica del pie, sepsis y gangrena es la principal causa de hospitalización prolongada de los diabéticos y representa más de la mitad de las amputaciones no traumáticas practicadas en algunos países en desarrollo.

Tres factores contribuyen a agravar las lesiones del pie diabético:

- \* La neuropatía diabética crónica.
- \* La obstrucción arteriosclerótica de las arterias que irrigan las extremidades inferiores.
- \* La infección bacteriana.

Los diabéticos que sufren neuropatías durante muchos años pierden la sensibilidad de los pies y suelen no darse cuenta del daño progresivo causado por la fricción, presión o abrasión.

Los traumatismos menores del tobillo en una extremidad neuropática, pueden provocar la rápida destrucción del tejido intraarticular y culminar en una articulación desorganizada e inestable de Charcot.

El pie susceptible a neuropatías o enfermedades vasculares se identifica fácilmente por medio de un examen clínico.

La instrucción sistemática del paciente contribuiría a reducir de manera notable la frecuencia de las amputaciones entre los mismos (28).

## **2.2 CLASIFICACION DE LA DIABETES**

En 1980, el Comité de Expertos de la OMS en su Segundo Informe sobre la Diabetes Mellitus propuso una clasificación que ha sido universalmente aceptada y que, aunque tiene algunos aspectos críticos, ha sido de gran utilidad (29):

### **2.2.1 DIABETES TIPO I o IDDM (insulin dependent diabetes mellitus).**

Caracterizada básicamente por:

- Inicio generalmente brusco y antes de los 30 años.
- Tendencia a la cetosis.
- Ausencia de obesidad y evidencia de fenómenos autoinmunitarios en su etiología.

### **2.2.2 DIABETES TIPO II ó NIDDM (non insulindependent diabetes mellitus)**

Que suele iniciarse después de los 40 años, de forma progresiva, no tiende a la cetosis, frecuentemente cursa con obesidad y muestra una marcada agregación familiar.

Hay gran evidencia de que la diabetes tipo II es a su vez otro cajón de sastre y se han intentado identificar entidades distintas.

Una de ellas es la DAJ o MODY o síndrome de Mason que se caracteriza por la aparición en individuos jóvenes de una diabetes no cetósica, en la que la hiperglucemia suele ser bien tolerada y que obedece a una herencia autosómica dominante.

Para algunos, las complicaciones específicas son excepcionales en esta forma de diabetes.

Según otros autores, un subgrupo de diabetes tipo II está asociada al HLA-B8 y son las que evolucionan más rápidamente hacia la insulino-dependencia.

### **2.2.3. DIABETES ASOCIADA**

Constituye un grupo heterogéneo que a su vez puede subclasificarse en:

#### **2.2.3.1 Diabetes por enfermedad pancreática:**

**Ausencia congénita de islotes pancreáticos.**

**Diabetes transitoria del recién nacido.**

**Pancreatitis crónica.**

**Hemocromatosis.**

**Pancreatectomía quirúrgica.**

### **2.2.3.2 Diabetes relacionada con hormonas de contrarregulación:**

**Acromegalia.**

**Síndrome de Cushing.**

**Feocromocitoma.**

**Glucagonoma.**

### **2.2.3.3. Diabetes por anomalías en los receptores a la insulina:**

**Lipodistrofia congénita asociada o no a virilización y acantosis nigricans,  
anticuerpos a los receptores de la insulina.**

### **2.2.3.4. Diabetes asociada a síndromes genéticos:**

- Glucogenosis tipo I.**
- Porfiria aguda intermitente.**
- Ataxia-telangiectasia.**

- **Enfermedades neuromusculares hereditarias.**
- **DIDMOAD (diabetes mellitus-diabetes insipidus-optic atrophy-deafness).**
- **Distrofias musculares como:**
  - La enfermedad de Steinert.**
  - Síndrome de Laurence-Moon-Bield.**
  - Síndrome de Werner**
  - Acondroplasia**
  - Síndrome de Down**
  - Síndrome de Klinefelter**
  - Síndrome de Turner.**

#### **2.2.3.5. Diabetes asociadas con malnutrición.**

**Todas estas formas recopiladas como diabetes asociada no son muchas veces diabetes propiamente dichas sino tan sólo intolerancias a la glucosa asociadas a estas condiciones.**

#### **2.2.4. INTOLERANCIA A LA GLUCOSA (IGT)**

Tres estudios epidemiológicos prospectivos realizados en Gran Bretaña sirvieron de base para definir este concepto que viene a sustituir los antiguos de diabetes química o de diabetes borderline.

Se trata de individuos que tienen glucemias plasmáticas basales inferiores a 140 mg / 100 ml y a las 2 horas de ingerir 75 g de glucosa glucemias entre 140 y 200 mg / 100 ml.

Los hallazgos más relevantes de los estudios epidemiológicos antes mencionados mostraron que estos individuos:

\* A los 10-15 años de seguimiento la mayoría de ellos habían normalizado espontáneamente la situación, otros no la modificaban y sólo alrededor del 1 al 5% por año desarrollaban la diabetes.

\* Las complicaciones microvasculares renales y retinianas no se desarrollaban.

Estos datos permiten que el médico asegure a los pacientes que tienen IGT que no son diabéticos.

La IGT puede mejorarse mediante la pérdida de peso.

#### **2.2.5. DIABETES GESTACIONAL**

Se trata de una alteración hidrocarbonada que se presenta durante el embarazo.

Las mujeres diabéticas que quedan embarazadas no deben incluirse en esta categoría.

La diabetes gestacional se presenta en el 2% de los embarazos y en la mayoría de los casos vuelve a la normalidad después del parto.

El reconocimiento clínico de esta situación es importante porque estas pacientes tienen un riesgo aumentado para la morbimortalidad fetal cuando no son adecuadamente tratadas, y porque desarrollarán diabetes con notable frecuencia entre 5 y 10 años después.

#### 2.2.6. ANOMALIA PREVIA DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA (Pre-AGT o previous abnormal glucose tolerance)

Es una situación de riesgo para la diabetes pero en modo alguno una forma clínica de diabetes.

Se definen así personas que han tenido alterada su curva de glucemia en determinadas situaciones, pero que una vez resuelta su situación, muestran tolerancia a la glucosa dentro de los límites de la normalidad.

**2.2.7. ANOMALIA POTENCIAL DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA**

**(Pot AGT o potencial abnormal glucose tolerance)**

Se trata de personas que no tienen, ni han tenido, alteraciones en su curva de glucemia pero que presentan riesgo para la enfermedad.

El riesgo de diabetes debe diferenciarse según sea de diabetes tipo I ó II.

Para la diabetes tipo I son situaciones de riesgo en orden decreciente las siguientes:

Ser positivo para ICA (Islet cells antibodies).

Tener un hermano gemelo afecto.

Tener un hermano afecto con la misma dotación HLA.

Tener un progenitor diabético.

**Para la diabetes tipo II son situaciones de riesgo:**

**Tener un hermano gemelo afecto.**

**Tener un antecedente familiar directo afecto.**

**Haber tenido hijos de más de 4.000 gr al nacer.**

**Ser obeso.**

**Pertenecer a determinados grupos étnicos.**

### **3.- ENFERMEDAD PERIODONTAL Y DIABETES**

**La relación entre diabetes y enfermedad periodontal ha sido aceptada por los distintos clínicos (30).**

**Los pacientes diabéticos son más susceptibles a padecer gingivitis y periodontitis que los no diabéticos. (31,32).**

Varios estudios describen gingivitis más severa en niños diabéticos que en controles sanos. (33,34).

Diferentes estudios describen un aumento de la enfermedad periodontal en diabéticos (35,36,37,38), mientras que en otros se llega a conclusiones divergentes (31,32,39,40).

Estudios clínicos en diabéticos incontrolados muestran frecuentemente una combinación de cambios inflamatorios y degenerativos, exudado, bolsas y abscesos periodontales (41).

La reabsorción ósea ha sido relacionada con los niveles de azúcar en sangre (42, 43).

La destrucción ósea extensa se ha visto en diabéticos incontrolados (44).

Bernick y col. (33) y Ringleberg y col. (45), observan cómo niños diabéticos tienen menor resistencia a las infecciones periodontales porque la gingivitis es más severa en niños diabéticos.

Bernick y col. (33) comprueban como pacientes con diabetes mellitus tienen niveles de placa dental similares a los de los no diabéticos.

Gislen y col. (34) revelan que niños cuyo control metabólico no es adecuado, tienden a tener más altos los índices gingivales que los no diabéticos.

La periodontitis severa ha sido encontrada en pacientes diabéticos menores de 20 años. Así, Sheppard (46) describe un caso de periodontitis severa en un estudio sobre 13 pacientes diabéticos con edades comprendidas entre 8 y 19 años.

Por su parte, Hillming (47) publica un caso de periodontitis severa en otro estudio similar realizado con 10 pacientes diabéticos entre 10 y 20 años de edad.

La importancia del control de la infección periodontal en pacientes diabéticos es clara después del estudio de Williams y Mayhan (48) en 9 pacientes diabéticos, con un rango de edad entre 20 y 32 años, que fueron tratados de periodontitis, de los cuales siete tuvieron una gran reducción de sus necesidades de insulina después del tratamiento.

Un estudio realizado por Cianciola y col. (49) sobre 142 pacientes con diabetes mellitus y 116 controles con edades comprendidas entre 11 y 18 años dio como resultado que el 9.8% (14/142) de los pacientes con diabetes mellitus tenían periodontitis, mientras que sólo 2 de los 116 (1,7%) controles la tenían.

Glavind (50) analizando a 51 pacientes diabéticos controlados y 51 controles con edades entre 20 y 40 años comprueba que hasta los 30 años no había diferencias, pero entre 30 y 40 años había un aumento de pérdida de inserción en el grupo de los diabéticos.

La pérdida de inserción se observa con mayor frecuencia en personas diabéticas con más de 10 años de evolución (50).

Se ha observado que pacientes diabéticos con muchos años de evolución tienden a tener lesiones periodontales mas severas (49).

Williams (51). publica que la gingivitis y la periodontitis en pacientes diabéticos estaba modificada y no tenía las mismas características que la enfermedad periodontal en pacientes no diabéticos y por ello propuso el término de "periodontoclasia diabética".

La enfermedad periodontal es más severa en diabéticos que en no diabéticos, pero los resultados de las investigaciones epidemiológicas son inconsistentes. (52).

Cianciola y otros (49), investigaron un grupo de 200 diabéticos juveniles, hasta 20 años de edad, encontrando que la severidad de la gingivitis comenzaba a aparecer a partir de los 11 años y aumentaba con la edad.

Este resultado fue corroborado por Gusberti y col.(53) quienes observaron un significativo aumento en los niveles de sangrado papilar. La incidencia de pérdida ósea en diabéticos juveniles también aumentó con la edad.

Cianciola y otros (49) demostraron que sólo uno entre 85 diabéticos juveniles menores de 12 años, tuvo periodontitis; la incidencia de pérdida ósea fue del 16% entre los 13 y 14 años, y aumentó hasta el 26% en edades entre 17 y 18 años.

Estos datos contrastaban con la presencia de periodontitis moderada en sólo 3 de los 125 controles. El autor concluye diciendo que en diabéticos juveniles, la enfermedad periodontal aparece coincidiendo con la pubertad.

Sandler y Stahl (54) han sugerido que pacientes con diabetes controlada pueden no tener mayor destrucción ósea que la población sana.

Sin embargo Campbell (55) observó enfermedad periodontal más severa en diabéticos bien controlados.

Finestone y Boojury (56) advierten que la severidad de la enfermedad periodontal en diabéticos estaba relacionada con los niveles de azúcar en sangre.

Gusberti y otros (53) encuentran una relación directa entre la hemoglobina glicosilada y el grado de inflamación gingival en niños diabéticos prepuberales.

Sin embargo esta relación no fue observada en niños diabéticos en la pubertad y después de la misma.

Finestone y Boorujy (56) observaron que la duración de la diabetes y la presencia de complicaciones tuvieron una significativa relación con la severidad de la enfermedad periodontal.

Glavind y col. (57) y Nichols y col. (58) afirman que la condición periodontal no estaba influenciada por la duración de la diabetes, el tipo de tratamiento, o la presencia o ausencia de complicaciones.

Ha habido varias investigaciones enfocadas a identificar a los posibles factores responsables de la severidad de la periodontitis en pacientes diabéticos (59). Varios investigadores han teorizado sobre ciertas anomalías locales o generales como responsables de la severidad de la enfermedad periodontal en diabéticos.

### **3.1. ANOMALÍAS ASOCIADAS CON EP EN DIABÉTICOS**

Anomalías asociadas con la enfermedad periodontal en diabéticos se pueden resumir en:

- \* Cambios vasculares.
- \* Metabolismo del colágeno anormal.
- \* Alteración de la flora microbiana.
- \* Alteración de los mecanismos de defensa.

#### **3.1.1 CAMBIOS VASCULARES**

Ray (60), en 30 biopsias gingivales de pacientes diabéticos, observa engrosamiento e hialinización de las paredes en 14 casos.

Stahl y col. (61) encuentran cambios degenerativos vasculares en la encía correlacionados con otros tejidos.

Keana (62), Hove y Stallard (63), y Campbell (64) vieron la presencia de material PAS-positivo en capilares, arteriolas y paredes de los vasos de diabéticos.

Mc Mullen y col.(65) describen cambios vasculares en pacientes con historia de diabetes familiar.

Estudios de microscopía electrónica han dado mayor información acerca de los cambios vasculares asociados con diabetes mellitus. Así, Campbell (64) , vio que el engrosamiento de la membrana basal de los capilares gingivales era mayor en diabéticos que en no diabéticos.

Frantzis y col. (66) comparando micrografías electrónicas de la membrana basal de los capilares de tres grupos de personas: diabéticos con enfermedad periodontal, no diabéticos con enfermedad periodontal y controles; observan que la membrana basal en los diabéticos era aproximadamente cuatro veces mayor que en los otros dos grupos.

Se ha sugerido que la degeneración vascular y el engrosamiento de la membrana basal de la encía de los pacientes diabéticos puede ser parcialmente responsable de la severidad de la enfermedad periodontal (61,64,66).

La disminución de nutrientes a los tejidos, el descenso en la difusión de oxígeno y la alteración de la eliminación metabólica, han sido sugeridos como posibles mecanismos patogénicos (66).

Aunque se haya descrito que la proporción de oxígeno en la encía de pacientes diabéticos es significativamente menor que en los no diabéticos, no hay evidencia que confirme que dicha disminución este relacionada con el engrosamiento de la membrana basal de los capilares (66).

### 3.1.2. METABOLISMO ANOMALO DEL COLAGENO

Entre el 30% y 40% del peso seco de la encía y alrededor del 90% de la matriz de hueso es colágeno, por este motivo la desorganización y destrucción

del colágeno es el factor principal en la progresión de la enfermedad periodontal.

La integridad de la síntesis del colágeno es esencial en la enfermedad periodontal (67).

La causa podría ser una disminución de la síntesis de colágeno y aumento de actividad de la colagenasa.

La estimulación de la actividad de la colagenasa, parece explicar la mayor destrucción de los tejidos conectivos periodontales en la diabetes (68).

### 3.1.3. ALTERACION DE LA FLORA ORAL MICROBIANA

Diferentes investigaciones han emitido otra hipótesis acerca de la severidad de la enfermedad periodontal en diabéticos, relacionada con la presencia de distinta flora oral microbiana en estos pacientes. Stahl (69) y Massler (70)

describen la presencia de una bacteria hemolítica en la cavidad oral y superficie gingival de pacientes diabéticos.

Sanchez Cordero y col.(71) observan una mayor incidencia de *Staphilococcus epidermidis* en pacientes diabéticos con enfermedad periodontal que en no diabéticos con similar estado periodontal.

Linke y col.(72) aislan una *Klebsiella* en la bolsa periodontal profunda de un diabético.

Mashimo y col.(73) estudiaron la flora microbiana subgingival en diabéticos con periodontitis severa, viendo que el cultivo predominante estaba compuesto por *Capnocytophaga*, vibrios anaerobios, *Actinomyces sp.*, *Bacterioides gingivalis*, *Bacterioides melaninogenicus*, *B. Intermedius subsp.* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, común en las lesiones periodontales de los no diabéticos fueron detectados en bajo número en pocos diabéticos.

La escasa cantidad de *Bacterioides gingivalis* fue también descrita por Gusberti y col.(53). Estos investigadores encontraron aumento significativo de *Fusobacterium*, *Capnocytophaga*, y *Actinomyces naeslundii*.

Estos cambios bacterianos fueron asociados con un aumento de la severidad de la gingivitis en estos niños diabéticos.

#### 3.1.4. MECANISMOS DE DEFENSA ALTERADOS

Los mecanismos de defensa del periodonto los podemos dividir en dos grupos:

Inmunidad humoral y funciones neutrófilas.

Los datos aportados indican que en diabéticos adultos la respuesta que la IgG y la IgM dan sobre bacterias y microorganismos que atacan al periodonto es normal (74).

**Sin embargo hay evidencias que indican que puede haber alguna asociación entre diabetes mellitus, funciones neutrófilas y condiciones periodontales en humanos y modelos experimentales.**

**Se ha descrito que las ratas diabéticas tenían un descenso en el número del PMN sulcular en respuesta a la irritación, a los factores quimiotácticos, y al proceso de cicatrización de heridas periodontales (75), cuando se comparó con ratas no diabéticas.**

**También se ha visto que la reacción inflamatoria en la encía de perros se reduce por el desarrollo de la diabetes (76).**

**Las funciones neutrófilas anormales también parece que afectan al colágeno en animales diabéticos.**

Golub y col.(77) han descrito que en ratas diabéticas el contenido de colágeno en la encía no se redujo por inflamaciones experimentales, a diferencia de las ratas normales.

Se ha sugerido que la inhibición de la pérdida de colágeno en la encía inflamada de ratas diabéticas podía ser solamente el resultado de la alteración de la actividad de los neutrófilos (78).

Anomalías similares se han descrito en pacientes diabéticos en los cuales la actividad colagenolítica de extractos neutrófilos es de un 60% menos que en no diabéticos (79).

Gran número de publicaciones han indicado que otras funciones neutrófilas como quimiotaxis (80,81) y fagocitosis (82,83) en pacientes diabéticos son perjudiciales. Esos perjuicios han sido atribuidos a la producción de energía defectuosa resultante de la actividad enzimática alterada (84), porque la

alteración de la quimiotaxis de los PMN se ha encontrado en pacientes con periodontitis severa (85,86).

La asociación entre estas anomalías y la severidad de la enfermedad periodontal en pacientes diabéticos ha sido objeto de abundante investigación.

Manouchehr-pour y col. (87) comparan la actividad quimiotáctica de cuatro grupos: adultos diabéticos recientes con o sin periodontitis severa y no diabéticos con condiciones periodontales similares; encuentran que los diabéticos con gran periodontitis han sufrido una respuesta quimiotáctica neutrófila. El daño no se ha observado en diabéticos sin periodontitis severa o en no diabéticos a pesar de sus condiciones periodontales.

Mc Mullen y col (88) han encontrado una disminución de la quimiotaxis de PMN en pacientes con una historia familiar de diabetes y severa periodontitis comparándola con un grupo de pacientes sin esas historias pero con condiciones periodontales similares. El autor afirma que "esos resultados

mantienen el concepto de que sujetos con sus funciones de PMN deprimidas, pueden tener severas periodontitis.

Estos resultados también alcanzan la posibilidad de que entre individuos adultos con periodontitis pueda haber más heterogeneidad; algunos pueden tener una posible disfunción del huésped tal como una depresión de la actividad quimiotáctica neutrófila, que las predisponen a una enfermedad periodontal más severa.

Otros adultos pueden tener la quimiotaxis neutrófila normal y todavía tener una enfermedad periodontal severa que puede ser el resultado de otros factores como un largo tiempo de exposición a microorganismos periodontales virulentos o pueden estar afectados con alguna indefinida anomalía protectora del huésped (88)

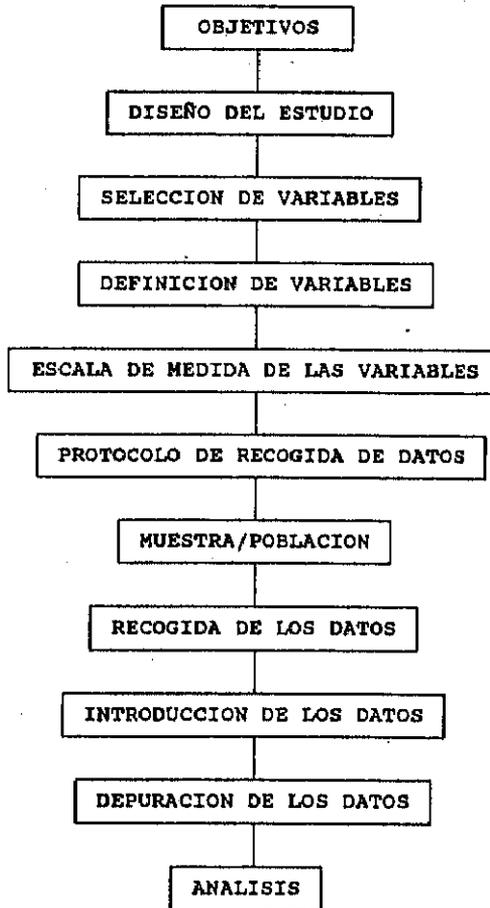
Como se puede ver por la bibliografía consultada, no queda suficientemente claro el papel de la diabetes en la aparición de la enfermedad periodontal, y

muy especialmente en lo que se refiere a la Diabetes tipo I ó Insulino-dependiente.

Creemos pues, que el abordaje, con una óptica epidemiológica de la enfermedad periodontal, en un grupo de sujetos diabéticos insulino dependiente y enfrentarla a un conjunto de individuos no diabéticos, pudiera ayudarnos a tener una visión completa del tema.

## 24. ESQUEMA DEL TRABAJO

En base a todo lo anterior afrontamos el presente trabajo, para lo cual seguiremos el siguiente esquema (89):



## **II.- OBJETIVOS**

1. DETERMINAR LA PREVALENCIA DE ENFERMEDAD PERIODONTAL EN UN GRUPO POBLACIONAL DE SUJETOS DIABETICOS INSULINO DEPENDIENTES.
  
2. CALCULAR, IGUALMENTE, LA PREVALENCIA DE DICHO PROCESO EN UN GRUPO DE INDIVIDUOS NO DIABETICOS.
  
3. ANALISIS UNIFACTORIAL DE ALGUNOS DE LOS FACTORES DE RIESGO QUE SE DAN CITA EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.
  
4. ANALISIS MULTIFACTORIAL, MEDIANTE LA CONSTRUCCION DE MODELOS LOGISTICOS QUE ANALICEN TODAS LAS VARIABLES.
  
5. DETERMINAR LAS POSIBLES ASOCIACIONES QUE PUEDAN EXISTIR ENTRE LAS VARIABLES ANALIZADAS Y EL HECHO DE PADECER ENFERMEDAD PERIODONTAL.

6. DESARROLLAR UNA ECUACION QUE PUEDA AYUDAR AL CLINICO A EFECTUAR UN DIAGNOSTICO RAPIDO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

### **III.- MATERIAL Y METODOS**

## **1.- DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO**

La Epidemiología es la Ciencia que se ocupa de la frecuencia y distribución de las enfermedades en las poblaciones, así como los factores que determinan dicha frecuencia y distribución (90).

Su objeto es el estudio de lo que denominamos VARIABLES, entendiendo por tales la cualidad o característica que estudiamos, que pueden "variar" según diversas categorías (variables cualitativas) o medidas (variables cuantitativas).

Pretende realizar estudios con el fin de conocer la distribución de variables en una población.

Uno de los objetivos primordiales es el establecimiento de cual ó cuales son los factores determinantes (o factores de riesgo) de una enfermedad, y ello se

consigue simplemente comparando la frecuencia de la enfermedad entre dos grupos: los expuestos y los no expuestos.

Al ver la distribución del fenómeno que estudiamos en ambos grupos puede llamarnos la atención, que en uno de ellos exista más frecuencia que en el otro.

La pregunta que se formula el investigador es:

¿ ESTA DIFERENCIA SE DEBE AL AZAR ?.

Para ello ha de recurrir a test estadísticos que demuestren que no se deben al azar, sino que son estadísticamente diferentes y además con qué nivel de significación (91).

La causalidad es en epidemiología, el objetivo mas importante de todos.

Como en cualquier ciencia biomédica siempre hablamos de fenómenos probabilísticos, por tanto, la causa o factor de riesgo es todo aquello que aumenta la probabilidad de que un sujeto o la población la sufra (92).

Los estudios observacionales, casos-contróles y cohortes, son los más habitualmente empleados en los estudios epidemiológicos.

Las diferencias esenciales entre ambos las resumizamos del siguiente modo:

1.- "TIMING" es la relación temporal en la recogida de datos o en la iniciación del estudio con el hecho de la exposición y la enfermedad.

En los de cohortes se inicia el estudio antes de que aparezca la enfermedad (prospectivos), en casos-contróles al contrario (retrospectivos).

2.- Relación temporal entre la observación del factor exposición y la aparición de la enfermedad.

En los de cohortes el sentido es anterógrado, va de exposición a enfermedad y en los estudios casos-controles es a la inversa (retrógrados).

En el presente trabajo hemos efectuado un diseño transversal (casos-controles).

## **2.- SELECCION, DEFINICION Y ESCALA DE MEDIDA DE VARIABLES**

### **2.1. SELECCION Y DEFINICION**

#### **2.1.1. DEFINICION CASO/CONTROL**

Al realizar un estudio epidemiológico hemos de establecer claramente que entendemos por caso y por control.

En el presente estudio se definió como:

**CASO:** aquel sujeto que presentara una o más bolsas cuya profundidad medida con la sonda periodontal de Michigan (93) fuera de 4 ó más milímetros (94).

**CONTROL:** individuos en los que por el proceder diagnóstico antes mencionado se hubiese descartado enfermedad periodontal.

**EXPOSICION:** a las distintas variables que describimos a continuación.

#### **2.1.2. VARIABLES DE PERSONA**

- \* Edad: variable continua.
- \* Sexo: variable dicotómica.
- \* Nivel socioeconómico: atendiendo a la profesión del cabeza de familia y según el IV Informe Foessa (95).

Nº DE REGISTRO .....  
HA .....  
APELLIDOS .....  
NOMBRE .....  
PROFESION PADRES .....  
EDAD ..... SEXO .....  
LUGAR DE RESIDENCIA. MADRID - BARRIO .....  
OTROS .....  
DIABETES ..... FECHA INICIO .....  
HEMOGLOBINA .....  
COMPLICACIONES: NO ...  
SI ... C. AGUDAS: Cetosis ... Hipo ...  
C. CRONICAS: Ret... Nefro ... Neuro ...  
MEDICACION HABITUAL: (TIEMPO/DOSIS)  
ANTIDIABETICOS: DOSIS(UUK/D)..... TIEMPO .....  
TIPO: Ac. Rápida ..... Ac.Retarda ..... Ambas ..... Humana.....  
EDAD MENARQUIA ..... ANTIBABES NO ... SI ... TIEMPO.....  
HIGIENE DENTAL: CEPILLADO: Nº .... TIEMPO .... SEDA: NO ... SI...  
NO CONOCE...  
OBSERVACIONES: .....  
.....  
.....  
EXCLUSIONES: NO .... SI ....  
TOTAL: NO QUIERE ... ORTODONCIA .....  
PARCIAL: CARIES INTERPROXIMALES (NºDIENTES) .....  
EN ERUPCION Nº PIEZA .... ADYACENTES .....  
PUENTES Nº ..... PILARES .....  
FUNDAS Nº .....  
CORDALES .....

▪ **Lugar de residencia:**

- Urbana: Madrid (Especificando barrio)

Otras ciudades

- Rural

▪ **Diabetes:** Individuos en los que se hubiese diagnosticado Diabetes Mellitus Insulino Dependiente por los procedimientos diagnósticos habituales.

- fecha de inicio

- tiempo de evolución

▪ **Edad de la menarquia:** continua.

▪ **Higiene dental:**

- cepillado, frecuencia y duración,

- uso de seda dental

▪ **Medicación habitual**

### 2.1.3. VARIABLES EN DIABETICOS

En esta población se tomaron las siguientes variables:

\* Hemoglobina glicosilada: para determinar el control de la diabetes según protocolo habitual (96).

\* De 4-7 bueno.

\* De 7-9 regular

\* Mas de 9 malo

\* Complicaciones: en un primer momento como dicotómica, la existencia o no de las mismas.

De existir complicaciones, su naturaleza:

- agudas

- crónicas

Y finalmente el tipo de las mismas.

\* **Medicación antidiabética:**

- dosis
- tiempo
- tipo

**2.1.4. ESTADO PERIODONTAL**

\* **Diagnóstico periodontal: - Índice de placa.**

- Índice de hemorragia.
- Número de bolsas.
- Profundidad de bolsas.

Para valorar los índices de placa y hemorragia hemos utilizado el Índice de Silness y Loe (97), que se basa en tomar 6 medidas en cada diente, tres por vestibular y tres por lingual o palatino; dichas medidas se efectúan con sonda periodontal, en nuestro trabajo hemos utilizado la de Michigan.

Las tomas se hacen en mesial central y distal de cada diente tanto por vestibular como por lingual o palatino.

En el índice de placa; consideramos como toma positiva si se levanta placa al pasar la sonda en cada una de las superficies.

En el índice de hemorragia consideramos como valor positivo si se produce hemorragia al introducir levemente la punta de la sonda en el surco gingival.

Una vez recogidos los datos utilizamos la siguiente fórmula para los dos índices:

$$I = \frac{\text{NUMERO DE SUPERFICIES AFECTADAS}}{\text{NUMERO DE DIENTES X 6}}$$

## 2.2. ESCALA DE MEDIDA

Para conocer la frecuencia de un evento las medidas más importantes son:

**PREVALENCIA e INCIDENCIA.**

La prevalencia nos proporciona el número de casos en una población en un momento dado.

La incidencia nos da a conocer el número de nuevos casos en la población en un momento determinado.

Se habla de dos tipos de incidencia: incidencia acumulada, que nos da el número de casos nuevos a partir de un seguimiento de la población y la densidad de incidencia que nos mide la fuerza de la enfermedad en un instante dado. Además presenta la ventaja de que no depende del tiempo de seguimiento (98).

Al tratarse de un estudio de casos y controles la medida de frecuencia empleada ha sido la Prevalencia.

### **3. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS**

Se confeccionó un protocolo, adjunto, en el que se recogieron todas y cada una de las variables antes expuestas.

En la primera parte del mismo se refieren las variables personales, aquellas que son específicas de la población diabética y las de higiene oral. En la segunda parte se refleja el estado periodontal del individuo para lo que se utilizó el Periodontograma del Prf. Dr. Bascones (99).

### **4. MUESTRA / POBLACION**

Al estudiar cualquier fenómeno es deseable realizarlo sobre una muestra que sea representativa del universo.

Existen diferentes metodologías para diseñar y elegir una muestra, exigiéndose a cualquiera de ellas, entre otras cosas, que cualquier persona tenga la misma probabilidad que otra de ser elegida.

Existen además métodos estadísticos que nos permiten identificar el tamaño de dicha muestra, y de este modo poder extrapolar los resultados de la investigación efectuada de la muestra al universo.

Como resumen diremos que la muestra ha de ser representativa del universo (100).

No es nuestro objetivo entrar en más disquisiciones en torno a la teoría muestral.

Existe un abordaje, más epidemiológico que estadístico, para efectuar estos estudios.

Se trata de elegir cualquier grupo de individuos al que tengamos acceso, determinar el tamaño necesario de esa muestra, estudiar sus características y extrapolar sus datos a aquella población que reproduzca las características del grupo elegido. Sería lo que denomina Rothman efectuar la inferencia epidemiológica (101).

En nuestro caso aunque hablemos de muestra nos vamos a referir a la inferencia epidemiológica.

#### 4.1. DETERMINACION DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA (Población en nuestro caso).

La determinación del tamaño muestral es fundamental de cara al desarrollo de cualquier estudio epidemiológico (102).

Un tamaño suficientemente grande permitirá evitar dos errores:

\* Error de TIPO-I : Concluir que un factor de exposición está asociado a cierta enfermedad, cuando no es así; la interpretación puramente estadística sería aceptar una hipótesis alternativa, rechazando la hipótesis nula, ( $H_0$ ) siendo ésta última la correcta.

\* Error de TIPO-II : Concluir que un factor de exposición no está asociado, cuando en realidad sí lo está; estadísticamente, aceptar  $H_0$ , siendo ésta falsa (103).

\* De cara al análisis hemos de conocer dos parámetros de interés, denominados alfa ( $\alpha$ ) y beta ( $\beta$ ).

\* Alfa: probabilidad de cometer el error de tipo-I, es decir asumir un hecho falso desde el punto de vista estadístico. Es el NIVEL DE SIGNIFICACION del test.

\* Beta: la diferencia  $1-\beta$  se denomina FUERZA del test: probabilidad de que el estimador del riesgo relativo difiera significativamente de la

unidad. O lo que es lo mismo, la capacidad del estudio para demostrar nuestra hipótesis de trabajo, encontrando un riesgo relativo estadísticamente distinto de 1.

Necesitamos encontrar un tamaño muestral tal que el test sea satisfactorio en cuanto a potencia, significación y riesgo detectado.

No podemos olvidarnos de que nos podemos encontrar con condicionantes de TIEMPO, DINERO y FRECUENCIA de exposición (104).

#### 4.1.1 DETERMINACION MUESTRAL PARA ESTUDIOS NO EQUIPARADOS.

Según Schlesseman, la determinación de la muestra se efectuará de forma diferente para estudios equiparados y no equiparados.

Para estudios no equiparados, se emplea la siguiente fórmula: Sea  $P_0$  "proporción de expuestos" y  $R$  "variación del riesgo a detectar"

$$n = \frac{21 * P_1 + Q_1/2}{(P_1 - P_0)^2} \quad [2]$$

Hemos comentado anteriormente que una limitación de recursos tendría repercusiones en la fuerza del estudio.

Los estudios epidemiológicos se pueden efectuar en el marco de un programa esponsorizado, lo cual implicaría terminarlo con un coste mínimo (104).

Sin embargo las limitaciones no sólo pueden ser financieras, sino también en cuanto a tiempo de ejecución, ó ambas.

En cuanto a los aspectos económicos, hay coste de selección de casos y controles, pudiendo ser diferente para unos y otros.

Esta restricción económica puede traducirse en un recorte de la muestra, con la posibilidad de verse alterada la relación controles/casos.

Es corriente que la restricción afecte predominantemente a los controles, por ser los de mayor coste.

Vimos en [1] que el tamaño muestral está en función de la fuerza del estudio.

Sin embargo, invirtiendo la fórmula podemos determinar en qué grado puede afectar un recorte de la muestra a la fuerza del estudio. Supuesta una relación de un control por caso.

$$z(\beta) = \left( \frac{n * (p_1 - p_0)^2}{2 * p_{1/2} + q_{1/2}} \right)^2 - z(\alpha) \quad [3]$$

$$\text{Sea: Fuerza} = P(Z \leq Z(\beta)) \quad [3b]$$

Que es la probabilidad de que la estimación basada en la muestra sea significativamente distinta de 1. Si lo es, podremos rechazar la  $H_0$  (Hipótesis nula).

Si la proporción controles/casos es distinta de 1:1, el cálculo del tamaño muestral es similar a la expresión [1], aunque con las modificaciones oportunas para la división de individuos.

$$\text{Sea: } p' = \frac{p_1 + c \cdot p_0}{1 + c}$$

$$q' = 1 - p'$$

$$c = \frac{\text{controles}}{\text{casos}}$$

$$n = \frac{(1 + \frac{1}{c}) \cdot p' \cdot q' + [Z(\alpha) + Z(\beta)]^2}{(p_1 - p_0)^2} = \frac{\text{controles}}{\text{casos}} \quad [4]$$

$$\text{Sea: Fuerza} = P(Z \leq Z(\beta)) \quad [3b]$$

Que es la probabilidad de que la estimación basada en la muestra sea significativamente distinta de 1. Si lo es, podremos rechazar la  $H_0$  (Hipótesis nula).

Si la proporción controles/casos es distinta de 1:1, el cálculo del tamaño muestral es similar a la expresión [1], aunque con las modificaciones oportunas para la división de individuos.

$$\text{Sea: } p' = \frac{P_1 + c + p_0}{1} + c$$

$$q' = 1 - p'$$

$$c = \frac{\text{controles}}{\text{casos}}$$

$$n = \frac{(1 + \frac{1}{c}) * p' + q' * [Z(\alpha) + Z(\beta)]^2}{(p_1 - p_0)^2} = \frac{\text{controles}}{\text{casos}} \quad [4]$$

que es similar a [2]

La oscilación de la fuerza, se determina de un modo similar que para el modelo de igual número de controles que de casos.

Invertimos [4] y obtenemos que

$$Z(\beta) = \frac{\sqrt{n \cdot (p_1 - p_0)^2 - z(\alpha)^2} \cdot \sqrt{\left(1 + \frac{1}{C}\right) \cdot p' \cdot q'}}{\sqrt{\frac{(p_1 \cdot q_1 + p_0 \cdot q_0)}{C}}} \quad [4]$$

$$\text{Fuerza} = P(Z \leq Z(\beta))$$

La determinación de la fuerza o del tamaño de muestra puede utilizarse tanto en planificación como en la validación de estudios terminados.

Otro dato que nos puede interesar es, a partir de un tamaño de muestra predeterminada, un valor de significación y una fuerza de estudio determinados,

calcular el MINIMO RIESGO RELATIVO DETECTABLE. En este caso se trata de que fijando  $n$ ,  $\hat{O}$ ,  $\beta$  y  $P_0$  podamos estimar una variación de riesgo ( $R$ ). Según Walter (106)

Siendo:

$$A = [z(\hat{O}) + z(\beta)]^2; \quad B = 1 + 2 \cdot p_0 ;$$

$$C = 2 \cdot p_0 \cdot \{n \cdot (1 - p_0) - A \cdot p_0\} ;$$

$$\hat{R} = 1 + \frac{\sqrt{A} \cdot (B \cdot \sqrt{A} \pm \sqrt{AB^2 + 4C})}{C} \quad [6]$$

Para múltiples controles por caso, se sustituye

$c \cdot C$  por  $c$

$1 + 2 \cdot c \cdot p_0$  por  $B$

$2 \cdot (1 + c) \cdot C$  por  $4 \cdot C$

Debido al doble operador «  $\pm$  » tendremos dos valores de R, el mayor de ellos correspondiente a la mínima variación (en incremento) de Rr detectable, y la menor es la mínima variación (en disminución) del Rr.

Un R negativo significa que hay un error en la aplicación de la fórmula, mientras que un R = 0 indica que no hay población detectable.

## **5. RECOGIDA DE DATOS**

El diagnóstico de enfermedad periodontal, y del status periodontal, fue realizado en todo momento por la misma persona, el autor de este trabajo, y la técnica empleada de exploración fue la standard; el objetivo que pretendíamos cubrir era evitar el posible sesgo de clasificación (107).

Los datos referentes a variables demográficas, sociales y de higiene dental se obtuvieron mediante doble entrevista personal con los individuos, de este modo se pretendía soslayar el sesgo de recuerdo (108).

Los datos analíticos, se tomaron de las historias clínicas de los sujetos que padecían diabetes insulino dependiente.

- Población diabética: la constituyeron 120 individuos cuyos datos se recogieron en el Instituto de Diabetología de la Cruz Roja de Madrid.

- Población no diabética: fueron 263 alumnos del Colegio Nuestra Señora de Loreto de Madrid, en los que se había confirmado la ausencia de diabetes mellitus insulino dependiente.

Por tanto la población total estaba constituida por 383 sujetos.

## **6. INTRODUCCION DE LOS DATOS**

Las variables fueron introducidas por pantalla en un PC AT de 640 KRAM y disco duro de 20 M.

Se diseñó una base de datos mediante un paquete epidemiológico de dominio público (109)

#### 6.1. CODIFICACION DE LAS VARIABLES

Una vez efectuado este paso se procedió a cargar los mismos en el paquete MULTR (110), creándose el siguiente diccionario:

**ID:** No constituye ninguna variable, es sólo el número de protocolo.

**LUGAR DE RESIDENCIA (LUGRESID):** Como variable dicotómica (single).

**DIABETES:** Variable dicotómica.

**COMPLICACIONES (COMPLI):** Dicotómica, entendiéndose que 1 = complicaciones crónicas.

**EXCLUSIONES:** Dicotómica, ha sido una variable que sólo nos ha servido para restringir la población, en el sentido de prescindir de los sujetos que podrían, a priori, distorsionar.

**USO DEL CEPILLO (CEPILLO):** Dicotómica (1 = No usa, 0 = Si usa)

**EMPLEO DE SEDA DENTAL (SEDA):** Dicotómica (1 = No usa, 0 = Si usa)

**PROFUNDIDAD DE BOLSA:** Variable dependiente.

**INDICE DE PLACA (IPLACA):** Dicotómica (1 = Si, 0 = No).

**INDICE DE HEMORRAGIA (IHEMO):** Dicotómica (1 = Si, 0 = No).

Se tomó como variable "outcome" o variable dependiente el hecho de tener ó no enfermedad periodontal, entendida ésta como la presencia de al menos una bolsa de 4 ó más milímetros. (Y = 0, no padece, Y = 1, si padece)

El resto de las mismas se consideraron como variables "predictivas" o independientes (X1,X2.....Xn)

Las variables DUMMY se utilizan para establecer categorías de interés (111).

Estas variables pueden ser codificadas de diferentes formas:

\* Como 0 y 1

\* Como 0, 1 y -1

Para una variable con k niveles, se establecen k-1 dummy, entendiéndose que el valor de referencia es siempre el de valor 0.

Cuando una variable ha entrado como continua, se pueden establecer categorías diferentes efectuando los denominados puntos de corte, que ya establecen las diferentes variables dummy (111,112,113)

Se han establecido las siguientes variables dummy:

- CLASE SOCIAL (PROFPAD): Se establecieron tres variables dummy, determinando dos puntos de corte: 2.5 y 4.5.

- PROFPAD (1) Que nos da la clase social más elevada, englobando a alta y media alta, (aparecerá como 0.00) y se corresponde con el nivel de referencia
- PROFPAD (2) Que se refiere a la clase social media, que incluye media media y media baja (aparecerá como 2.50)
- PROFPAD (3) Que incluye a la clase baja (aparecerá como 4.50).

- **EDAD:** Que fue introducida como variable continua en un principio, y posteriormente se establecieron cuatro grupos etarios, determinándose cuatro variables dummy, con puntos de corte en 12.50, 14.50 y 16.50
  - EDAD (1) Hasta 12 años (Aparecerá como 0.00), será el nivel de referencia.
  - EDAD (2) 13 - 14 años (Aparecerá como 12.50)
  - EDAD (3) 15 - 16 años (Aparecerá como 14.50)
  - EDAD (4) 17 - 18 años (Aparecerá como 16.50)
  
- **SEXO:** Se construyeron dos dummy con un punto de corte en 1.5
  - SEXO (1) Se corresponde con las mujeres (Aparecerá como 0.00).
  - SEXO (2) Que coincide con los varones (Aparecerá como 1.50).
  
- **HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HBAG):** Se introdujo como variable continua, presentando 47 niveles, efectuándose un punto de corte en 7.5.

Aparecerá como:

- HBAG (1) Hemoglobina glicosilada con valor de menos de 7.
- HBAG (2) Hemoglobina glicosilada con valor de 7 ó más.

\* MENARQUIA: Variable continua, estableciéndose un punto de corte en 11.5, aparecerá como:

- MENAR (1), Que se corresponde con 11 ó menos años.
- MENAR (2), Que coincide con las de más de 11 años.

\* TIEMPO DE EVOLUCION (TIEMPO): Variable continua, en la que hemos establecido dos categorías, mediante un punto de corte en 8.50.

Aparecerá como:

- TIEMPO (1) = Hasta 8 años
- TIEMPO (2) = 8 y más años.

## **7. DEPURACION DE LOS DATOS Y EXCLUSIONES**

Habida cuenta de que determinadas circunstancias pudieran modificar el estado periodontal de un individuo, lo que afectaría a los resultados de este estudio, en el protocolo adjunto se reflejan los criterios que se siguieron para la exclusión de los mismos, y que fueron:

- No colaboración.
- Estar recibiendo en el momento del estudio un tratamiento ortodóntico.
- Presencia de caries interproximales
- ✓ - Dientes en erupción y sus adyacentes.
- Pilares de puentes
- Dientes unitarios con prótesis fija.
- Cordales

Las exclusiones por los motivos antes citados, fueron 26.

La muestra final estuvo formada por 357 individuos de ambos sexos, los cuales se distribuyeron de la siguiente manera:

Varones: 131

Mujeres: 226

Número de casos: 134

Número de controles: 223

Número de individuos diabéticos: 111

Número de individuos no diabéticos: 246

Por tanto nuestro estudio va referido a 134 casos y 223 controles.

Así mismo, una vez introducidos todos los datos se procedió a la depuración de los mismos, para lo que se compararon los dos ficheros que a tal efecto se realizaron. De este modo pretendíamos evitar los errores de "Perforación"

## **8. ANALISIS**

A la hora de efectuar la explotación de los datos de nuestro estudio, podemos emplear varias metodologías, en función del tipo de datos y del modelo que relacione adecuadamente las variables implicadas, describiendo racionalmente el fenómeno en estudio.

### **8.1. POR EL NUMERO DE VARIABLES DEL ESTUDIO.**

Dependiendo del número de variables que queramos contemplar en un análisis estadístico, empleamos ANALISIS UNIVARIABLE cuando tenemos solamente dos variables (dependiente e independiente) ó ANALISIS MULTIVARIABLE cuando se contemplan al menos tres variables.

Desde un punto de vista ortodoxo, se distingue entre análisis MULTIVARIANTE y MULTIVARIABLE.

El primero permite la coexistencia de más de una variable dependiente, mientras que en el segundo sólo existe una variable dependiente descrita por varios términos independientes.

Para tres variables:

Multivariante:  $Y_1 Y_2 \leftarrow X$  ( $Y_1, Y_2$  serían dos variables dependientes)

Multivariable:  $Y \leftarrow X_1 X_2$  ( $X_1, X_2$  serían variables independientes)

De aquí se deduce que el análisis multivariable es un caso particular del multivariante.

## 8.2. POR EL TIPO DE VARIABLES.

Si consideramos la naturaleza de las variables presentes en cualquier estudio, nos encontramos con las siguientes posibilidades:

**REGRESION MULTIPLE:** Tiene como objetivo establecer la relación entre una variable dependiente (continua) y varias independientes (continua/discreta) (114).

**REGRESION LINEAL:** con los mismos objetivos que la anterior, sólo contempla la relación de dos variables continuas (114).

**ANALISIS DISCRIMINANTE:** Trata de determinar cómo una o más variables independientes pueden ser utilizadas para discriminar entre diferentes categorías de una variable dependiente nominal (discreta) (114).

**ANALISIS DE LA VARIANZA (ANOVA):** Pretende describir la relación entre una variable continua dependiente (un scoring) y una ó más variables independientes nominales.

**ANALISIS DE LA COVARIANZA (ANCOVA):** Pretende describir la relación entre una variable continua dependiente y una mezcla de variables independientes nominales y continuas (éstas últimas se emplean como variables "de control").

Un ejemplo es determinar un score post-test (mejora/no mejora) a partir de una asignación pre-test (caso/control).

**ANALISIS FACTORIAL:** en este tipo de análisis no existen diferencias definidas entre variables dependientes e independientes. No es muy empleado en la construcción de modelos biológicos (114,115)

### 8.3. EL ANALISIS DE REGRESION.

En los años 60, el modelo logístico se propuso para el análisis de los efectos individuales y puntuales de una serie de variables en el riesgo de enfermedad (116).

#### 8.3.1. DIFERENCIAS DE LA REGRESION LOGISTICA CON LA LINEAL.

1.- La regresión logística tiene como variable de salida una variable dicotómica binaria. Al representar Y frente a X, no obtenemos directamente una recta, sino dos hileras de puntos, una al nivel de  $Y = 0$  y otro a  $Y = 1$ .

En regresión lineal, ambas son variables continuas.

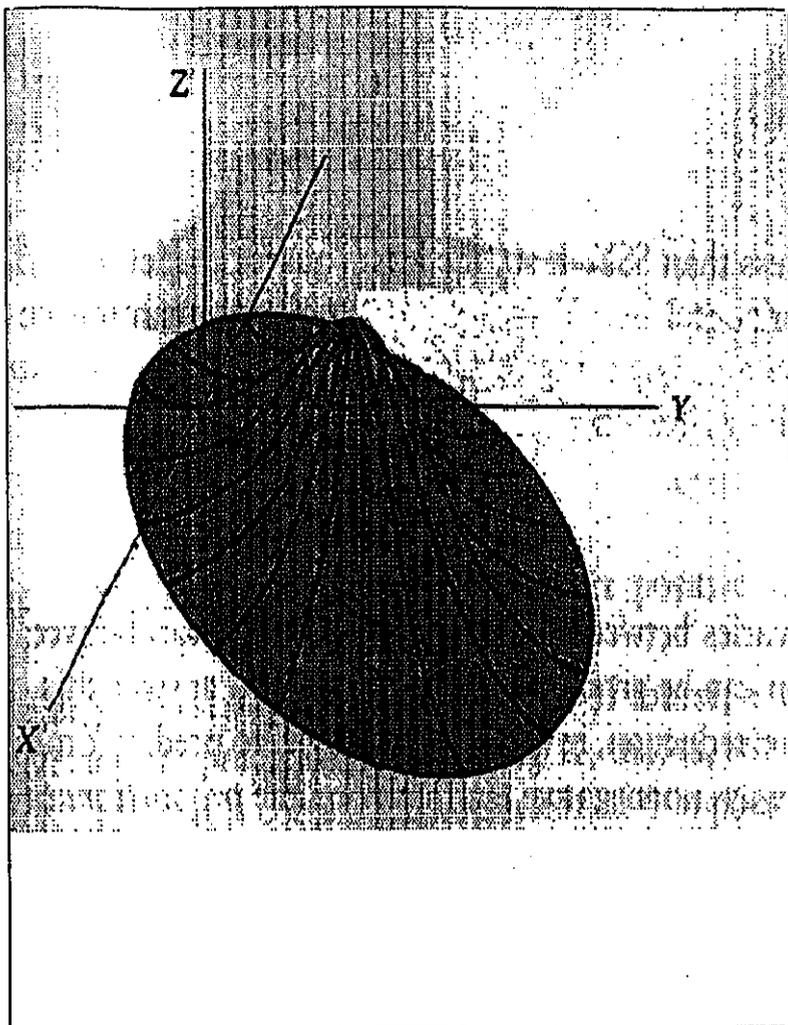
La variable de salida dicotómica se interpreta como ausencia ( $Y=0$ ) o presencia ( $Y=1$ ) de enfermedad, mientras que en las independientes, especificamos la presencia o ausencia de un factor de riesgo o de protección.

2.- Dimensionalidad: La regresión lineal es un modelo bidimensional, es decir rinde una recta de regresión.

Sin embargo en un modelo logístico de tres variables hablaríamos de "plano de regresión" y no de recta. Para N variables entraríamos en el concepto de hipersuperficies o hiperespacios de regresión.

3.- Linealidad: Por otro lado, los modelos logísticos no tienen por qué ser lineales. Precisamente, antes de formular el modelo, deberemos determinar su disposición geométrica.

4.- EL método de ajuste es distinto: mientras que la regresión lineal emplea el ajuste por mínimos cuadrados, la logística emplea el método del "maximum likelihood".



La distribución normal bivalente (tomado de [118])

En 1986, Daniel Mc Gee (117) refirió este complicado modelo a su uso para ordenadores. Gracias a un algoritmo iterativo se llegan a calcular los distintos coeficientes logit ( $\beta$ ), así como los errores estándar y el estadístico de Wald, con los correspondientes límites de confianza.

### 8.3.2. USOS DE LA REGRESION LOGISTICA

Tras el ajuste, tendremos los datos suficientes como para:

- \* Establecer una asociación estadística entre las variables independientes y la dependiente.
  
- \* Obtener una expresión cuantitativa que nos permita hacer predicciones.
  
- \* Describir mediante unas variables independientes, controlando el efecto mediante algunas otras, a la variable dependiente.
  
- \* Determinar la importancia de cada variable incluida en el modelo, discriminando cuales de ellas realmente contribuyen a describir el "outcome" y cuantificando esa contribución.



\* Comparar el efecto de una variable predictiva sobre la dependiente, con y sin la presencia de una o más variables de control.

\* Por lo expuesto en los puntos anteriores, descubrir la presencia de variables de confusión ("confounding" o "confounders") y/o interacciones entre variables predictivas (118,119).

### 8.3.3. EL MODELO LOGISTICO

Dada una serie de observaciones y considerando únicamente dos variables, si representamos en un eje cartesiano bidimensional los puntos correspondientes a estas observaciones, obtendremos una nube de puntos que son los que determinarán la posición de la recta (o curva) de regresión.

El primer problema que nos deberemos plantear es precisamente ese, es decir, si es una recta o una curva el modelo más adecuado y, si es una curva, de qué grado.

Nosotros trabajaremos por lo general con modelos LINEALES.

No debemos perder de vista que este modelo no suele ser aplicable a los datos de la vida real, no es probable que todas las personas de igual edad tengan igual talla o peso.

Hemos dicho arriba, que al representar los datos iniciales obtenemos dos filas paralelas de puntos.

Para obtener gráficamente la recta de regresión, es necesario transformar la salida de la función.

Para ello hacemos una transformación consistente en calcular para cada valor de  $x(i)$  la proporción que representa frente al total (frecuencia relativa) y tomar ese valor como salida "conditional mean" (120).

El resultado es una sigmoide, que puede explicarse con la función:

$$f(x) = \exp(-x) / (1 + \exp(-x))$$

de donde se deduce que en términos de la variable independiente, la dependiente tendrá forma logarítmica.

Esta será, pues, la expresión del modelo matemático que utilizaremos en regresión logística (121).

#### 8.3.4. LA RECTA DE REGRESION.

Considerando un modelo simple, la ecuación de un modelo lineal sería (112, 115, 121):

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \dots$$

«Y» es el outcome.

BETA-0 ( $\beta_0$ ) es el valor de intercepción de la recta del eje de ordenadas ( $X=0$ ).

BETA-1 ( $\beta_1$ ) es el coeficiente correspondiente al factor estudiado, como veremos más adelante, su exponencial es el OR de dicho factor.

$\epsilon$  es el error estimado.

Para un modelo múltiple, la ecuación sería:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \dots + \beta_n \cdot X_n + \epsilon$$

La transformación logit incorpora el concepto de probabilidad y del odds de la probabilidad.

Sea  $p$  ( $p = Y$ ) la probabilidad de que suceda el outcome, la expresión matemática que explica la relación entre las variables sería:

$$p = \frac{\exp\beta_0 + \beta_1 * X_1 + \dots + \beta_n * X_n + e}{1 + \exp\beta_0 + \beta_1 * X_1 + \dots + \beta_n * X_n + e}$$

Despejando la exponencial nos quedaría como resultado, el odds de la probabilidad:

$$\frac{p}{1-p} = \exp\beta_0 + \beta_1 * X_1 + \dots + \beta_n * X_n + e$$

Tomando logaritmos en ambos lados:

$$\log \frac{p}{1-p} = \beta_0 + \beta_1 * X_1 + \dots + \beta_n * X_n + e$$

Que es la ecuación general de la regresión logística o ecuación del logit.

\* Si Y = La probabilidad de enfermar.

$$\frac{Y}{1-Y} = \text{ODDS de enfermar.}$$

\* Si nos atenemos a la definición lo podemos escribir de otro modo:

$$\ln \frac{Y}{1-Y} = a + b_1 X_1 + \dots + b_n X_n$$

También puede escribirse como:

$$Y = \frac{1}{1 + e^{-(a + b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_n X_n)}}$$

Los coeficientes obtenidos traducen, por definición, la magnitud de aumento o disminución del log.ODDS ocasionada por una unidad de cambio en el valor de la variable independiente, indicando pues el efecto de un factor individual en el log.ODDS de la variable dependiente con el resto de las variables que permanecen constantes.

Una ventaja de la logística sobre la lineal es que los coeficientes se pueden convertir directamente en ODDS RATIO, lo que ayuda al control de los posibles confounding.

Si la variable dependiente es binaria la exponencial del coeficiente representa la magnitud de la asociación entre el factor y la variable dependiente.

$$Rr(X_i) = e$$

Cuando los tiempos de observación son idénticos en ambos grupos y la variable outcome es binaria, la regresión logística es la herramienta más adecuada y poderosa para poder estimar los OR ajustados con los confounding.

El modelo logístico, suele denominarse también MODELO MULTIPLICATIVO, ya que asume que la variable en el modelo multiplica el ODDS de la enfermedad por una constante que es la misma con independencia de los valores de las otras variables.

El log de la enfermedad es una suma de un término constante ( $\alpha$  ó  $\beta_0$ ) y múltiples variables.

Los valores seleccionados para la intercepción ( $\alpha$  ó  $\beta_0$ ) para el  $b_1, \dots, b_r$  en el modelo logístico se efectúa mediante el MAXIMUM LIKELIHOOD.

Si el log.ODDS de la enfermedad no varía grandemente de acuerdo con el número de variables ( $i$ ), para  $i = 1, \dots, r$ , entonces el maximum likelihood que estima el coeficiente  $b_i$  ó  $\beta_i$  debe estar cercano a cero, por ello la variación de esa ó esas variables contribuiría muy poco en la variación del log.ODDS de enfermedad.

Si una variable está fuertemente asociada con la enfermedad, el coeficiente para esa variable debe ser grande, y por ello contribuye grandemente en la variación del log odds.

### 8.3.5. FORMULACION DE UN MODELO.

Al iniciar la Investigación, consideraremos una serie de variables o factores implicados en el desarrollo de la enfermedad.

La secuencia de trabajo que seguiremos será:

- \* Análisis de los factores con una óptica unidimensional, **MODELOS INDIVIDUALES.**

- \* Análisis de todos los factores implicados en el estudio, **MODELO GLOBAL.**

- \* Posteriormente y teniendo en cuenta el nivel de significación que se haya obtenido, bien en los modelos individuales, análisis unidimensional, bien en el modelo global, se procede a:

- \* Construir un modelo que denominamos **INICIAL.**

- \* A este modelo inicial, se le suman las variables que en los modelos individuales o en el global no hayan tenido nivel de significación.

- Posteriormente se le restan una a una las variables que forman el modelo inicial.

- Se determinan las posibles interacciones que existan.

- Y por último, se construye un MODELO FINAL.

Si hacemos intervenir más de una variable predictiva, entonces deberemos diseñar una estrategia para determinar el modelo que incluya las variables que realmente contribuyen a describir el outcome, puesto que la interpretación de los coeficientes nos indicará si una variable es o no significativa.

Un análisis iterativo nos conducirá a un modelo final, con las variables que realmente son significativas para nuestra población.

Existen básicamente tres métodos de selección de variables:

A.- El primero de ellos es un método progresivo ("forward") y consiste en partir de modelos individuales, añadiendo al más fuerte variables según su significación; de esta forma pasamos de modelos simples a complejos.

B.- El segundo, método reverso ("backward") consiste en todo lo contrario: de un modelo que incluye a todas las variables, se pasa a otro más simple descartando aquellos factores poco significativos.

C.- Por último existe un sistema híbrido, denominado en la literatura anglosajona como "STEPWISE", que es una combinación entre los dos métodos anteriores (121).

A la hora de decantarse por una de estas estrategias, deberemos tener en cuenta la cuestión de investigación y la naturaleza de los datos, pues cada caso es distinto.

Generalmente los analistas suelen dejarse llevar por la intuición aunque se recomienda el método reverso frente al progresivo (122).

### 8.3.6. INTERPRETACION DE LOS DIFERENTES ESTADISTICOS UTILIZADOS.

#### 1.- LOS ODDS RATIOS.

Traducen cuantas veces es más probable de padecer la enfermedad entre el grupo de los expuestos, comparado con los que no lo están.

Los límites de confianza del mismo nos afirman esta probabilidad con un 95% de seguridad ( $p = .05$ ).

## 2.- LOS COEFICIENTES.

La constante ( $\beta_0$ ) es el log.ODDS de padecer la enfermedad cualquier sujeto que no esté expuesto a ninguno de los factores que se estudian.

Los restantes coeficientes traducen igualmente los diferentes log.ODDS de las variables independientes o predictivas incluidas en el estudio.

## 3.- EL ESTADISTICO DE WALD.

Expresado como "Z", nos traduce que la curva está distribuida como una normal, y nace de dividir los diferentes  $\beta$  entre el error standard de cada uno de ellos.

Igualmente hemos de determinar el correspondiente valor de "p", y siempre lo utilizaremos con un nivel de significancia de 0.05. Excepto en el caso de las interacciones en las que se toma un p de hasta 0.20 (123).

#### 4.- "G" O LIKELIHOOD RATIO.

Es un test que compara diferentes modelos.

Nace de multiplicar -2 por el Ln del cociente entre el Likelihood del modelo sin la variable y el likelihood del modelo con la variable.

$$G = -2 * \ln \left[ \frac{\text{LIKELIHOOD SIN LA VARIABLE}}{\text{LIKELIHOOD CON LA VARIABLE}} \right]$$

Los niveles de p, están ahora subordinados a los grados de libertad utilizados en los diferentes modelos.

Si G es > de 1,96, la nuava variable aporta mejoras al modelo (124).

Con esta metodología hemos abordado el estudio de algunos de los factores de riesgo que se dan cita en la enfermedad periodontal, con especial énfasis en la relación que pudiera tener con la diabetes mellitus insulino dependiente.

Para ello hemos dividido el trabajo en dos partes fundamentales:

En una primera se estudian las posibles asociaciones entre la enfermedad periodontal y distintos factores, entre los que prestamos especial atención a la diabetes mellitus insulino dependiente como factor de riesgo para este proceso.

En una segunda parte hemos "cerrado el campo" a sujetos diabéticos insulino dependientes.

## **9. INFERENCIA CAUSAL.**

Una vez obtengamos los datos proporcionados por el análisis, pasaremos a la interpretación de los mismos, los cuales nos hablan de la asociación entre las variables estudiadas.

Uno de los principales fundamentos de la epidemiología es determinar si la asociación existente es o no causal.

La asociación causal equivale a pensar que cuando varía la frecuencia o la calidad de la exposición varía también la frecuencia de la enfermedad.

Sin embargo, determinados hallazgos pueden carecer de sentido desde un punto de vista biológico.

Por tanto, una vez tengamos los resultados en la mano es necesario dedicar un tiempo a la interpretación de los mismos, en busca de explicaciones razonables que justifiquen la causalidad.

Algunas de esas reflexiones son las que propuso Bradford Hill (125,126):

- \* Que exista FUERZA DE ASOCIACION tras repetidos estudios.
  
- \* Que la variable dependiente cambie según lo hacen los niveles de la variable de riesgo, según el esquema DOSIS-RESPUESTA (127).

\* Que no se pueda presentar nunca efecto antes que la causa (NO AMBIGÜEDAD).

\* Que haya CONSISTENCIA en los resultados, estando acordes con otros de estudios comparables.

\* PLAUSIBILIDAD biológica de la hipótesis.

\* COHERENCIA con la historia natural del evento.

\* Que el factor de riesgo a estudiar se asocie con un efecto (la mayoría de las veces, una causa conduce a múltiples efectos).

Aunque la causalidad no puede ser establecida por los análisis estadísticos, la asociación entre variables sí puede cuantificarse con metodología estadística.

Con un análisis y diseño adecuados, un investigador puede extender el modelo para comprobar que los cambios ocurridos en la variable independiente pueden apreciarse en cambios en la dependiente.

Puede ocurrir que los resultados que se obtengan se puedan deber a:

- \* Azar
- \* Sesgos: Selección, Información.
- \* Confusión.

## 9.1. CONFOUNDING

Se puede considerar CONFOUNDING "C" a una variable extraña que total o parcialmente es capaz de influir en el efecto.

Los confounding más frecuentes son la edad y el sexo, estas variables suelen asociarse a cualquier enfermedad y se relacionan con la presencia o con el nivel de muchas exposiciones.

El confounding se une al FACTOR RIESGO y puede actuar sobre el efecto.

El confounding puede hacer que la asociación sea sobreestimada o subestimada.

Las características del confounding son:

- Ser precedente e independiente de la exposición objeto de estudio.
- Estar también presente en el grupo de los no expuestos.
- No ser un eslabón en la cadena entre la exposición y la enfermedad.
- Ser una variable que se asocia a la exposición, e independiente de ella.

Siempre debemos relacionar en la fase de diseño aquellas variables que consideremos como posibles confounding, sin embargo esto no es siempre posible.

La elección de estos posibles confounding está en relación directa con el nivel de conocimientos que tengamos sobre la enfermedad que estamos analizando.

En una muestra pequeña el confounding puede afectar a la magnitud de la observación y no encontrarse una posible asociación entre el factor riesgo y la enfermedad.

En una muestra grande un factor puede estar asociado estadísticamente con la exposición o con la enfermedad, originando un efecto muy pequeño en la magnitud de la asociación.

Por ello, la asociación estadística no es un buen parámetro para decidir si un determinado factor es o no un confounding (128,129,130).

No es suficiente detectar la presencia o ausencia del confounding sino que necesitamos conocer la dirección y en qué medida actúa en la asociación.

La magnitud del efecto del confounding depende de la asociación de confounding-efecto-enfermedad.

La dirección depende de la interrelación entre la exposición el confounding y la enfermedad.

Un confounding positivo refiere la situación en la que el efecto del mismo produce una asociación más marcada entre la exposición y la enfermedad que puede ser más positiva o más negativa.

Un confounding negativo tiende a subestimar el riesgo.

## **9.2. METODOS DE CONTROL DE LOS CONFOUNDING**

Se pueden emplear bien uno sólo o bien combinarse más de uno.

Unos actúan en la fase de diseño, otros en la de diseño y en la de análisis.

### 9.2.1. RANDOMIZACION

Es el método de elección.

Actúa en la fase de diseño.

Controla perfectamente el confounding.

Controla incluso a los confounding no conocidos.

Si la muestra es pequeña hay que recurrir al control en la fase de análisis.

### 9.2.2. RESTRICCION

El confounding no actúa si el mismo se reparte de modo análogo en los dos grupos.

Si consideramos por ejemplo que el sexo y la raza pueden actuar como confounding, lo que hacemos es no dejar en el estudio a varones blancos o bien que entren sólo los varones blancos.

Si no permitimos entrar a todo el mundo en el estudio se corre el riesgo de encontrar una disminución en la población y quedarnos sin muestra.

Si restringimos mucho podemos crear un confounding residual.

No podemos evaluar el FACTOR RIESGO atendiendo a diferentes categorías.

### 9.2.3. MATCHING

Se puede aplicar tanto en la fase de diseño como en la de análisis.

Todos los niveles de los confounding entran en el estudio, pero los sujetos se seleccionan de tal modo que los confounding se distribuyen de igual modo en el grupo de casos y controles.

Es un buen método, sin embargo puede llevar a un encarecimiento tanto por tiempo como por dinero.

Se produce una pérdida de sujetos en el estudio (131).

Es imposible hacer análisis de aquellos factores que se han matcheado.

El matching puede llegar a ser imprescindible cuando se efectúan estudios tomando los casos entre vecinos o parientes entre sí.

Cuando el confounding existe, la diferencia en la precisión del estudio con y sin matching, nos da la magnitud de la asociación del confounding con la enfermedad que se estudia.

**En los estudios de casos/controles se suelen emplear dos tipos de matching:**

**\* Matching individual: Por cada caso se seleccionan uno o más controles.**

**\* Matching por categoría: Se calcula el número de casos observados dentro de cada nivel de confounding. Conocido el número se buscan controles suficientes para cada categoría.**

**Realmente no es posible controlar todos los confounding, pero si algunos de ellos; como norma general debemos seguir los siguientes criterios:**

**\* Cuando el confounding está en exposición y en enfermedad.**

**\* Cuando el confounding está asociado a la enfermedad.**

**Si supone poco esfuerzo económico, es aconsejable aumentar el número de casos y controles.**

El matching para una variable que no se comporta como confounding puede llegar a inducir error perdiendo precisión, especialmente cuando la variable confounding no se relaciona con la enfermedad pero está fuertemente asociada a la exposición.

#### 9.2.4. ANÁLISIS ESTRATIFICADO

Si consideramos que el sexo puede ser un confounding estudiaremos a los varones por un lado y a las mujeres por otro, cada uno de estos estratos no tienen confounding con respecto al sexo.

Si además consideramos la raza, tendremos blancos, negros y otros, estableceremos 6 estratos:

-Hombres blancos -Mujeres blancas

-Hombres negros -mujeres negras

-Hombres "otros" -Mujeres "otras"

De este modo cada estrato carece ya de confounding.

Los test estadísticos deben realizarse, pero nunca debemos basar nuestra conclusión de confounding si o no, por el test estadístico:

- \* Una muestra grande puede presentar confounding pero tener muy pequeña magnitud.

- \* Una muestra pequeña puede tener un confounding de gran magnitud epidemiológica pero presentar una asociación débil en el test estadístico.

En ocasiones un factor puede actuar tanto como confounding como modificador del efecto.

Un confounding puede no modificar el efecto.

Un efecto se puede modificar, pero no por un confounding.

El considerar a un factor como confounding, depende de que se distribuya no uniformemente en los dos grupos o de que sí se distribuya uniformemente entre ambos grupos.

El confounding es un "fastidio" para el efecto, originando una distorsión en la verdadera relación entre la exposición y el riesgo de enfermedad debido a la mezcla de sujetos que se han incluido en el estudio.

La modificación del efecto se detecta comprobando si la magnitud ó la dirección de la asociación se modifican con la presencia/ausencia del factor en cuestión.

La estratificación se emplea tanto para evaluar un confounding como para determinar las modificaciones del efecto.

En la estratificación se deben seguir una serie de pasos:

- Presentar los datos estratificados por niveles del posible confounding.
- Determinar el Rr. para cada estrato (ya no tiene confounding).
- Evaluar el estrato específico:
  - A "ojo".
  - Con test de significación estadística.
- Si el efecto es más o menos uniforme emplear el método de Mantel y Haenszel (MH) tomando toda la población.
- Efectuar un test de hipótesis con las estimaciones sin confounding  $X^2$  MH y calcular los intervalos de confianza.
- Si el efecto no se mantiene uniforme emplear la fórmula de estandarización.

### **9.2.5. ANÁLISIS MULTIVARIANTES**

Con la estratificación, es virtualmente imposible controlar diversas variables, máxime si éstas presentan diversos niveles.

El análisis multivariante es capaz de resolver este problema, ya que puede analizar diferentes variables simultáneamente.

La elección del análisis depende de:

- Diseño del estudio.
- Naturaleza de las variables.
- Conocimientos del investigador para introducir unas variables si y otras no en el modelo (118,119).

## **IV. RESULTADOS**

## **1. RESULTADOS SOBRE POBLACION TOTAL.**

### **1.1. EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA**

La descripción de la población según las distintas variables estudiadas queda reflejada en la Tabla I.

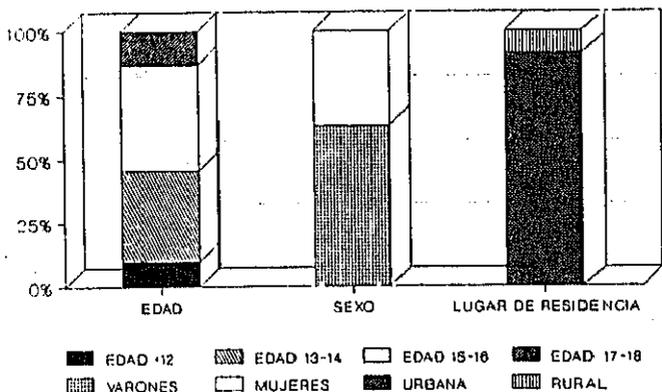
De los 357 individuos estudiados, 134 presentaban enfermedad periodontal, lo que representa un 37.53%, lo que traduce una prevalencia de enfermedad periodontal del 37.53%.

#### **EDAD.**

La edad media de la población fue de  $14.5 \pm 1.41$ , siendo el rango de 11 a 18 años. En la figura 1 podemos observar su distribución según esta variable, comprobando como los grupos etarios 13-14 y 15-16 son los más numerosos.

Al analizar esta variable atendiendo a la presencia de enfermedad periodontal, podemos ver como las proporciones en los distintos grupos etarios son ligeramente distintas, apreciando como se incrementan a medida que lo hace la edad, hecho que nos puede hacer pensar que dicha variable desempeñaría cierta influencia en la respuesta (EP) (Figura 2).

**FIGURA 1.- DISTRIBUCION DE LA POBLACION POR EDAD, SEXO Y LUGAR DE RESIDENCIA**



## SEXO.

En cuanto al sexo el 63.31% (226/357) eran varones y el resto mujeres (131/357) (Figura 1). En la Figura 3 podemos comprobar como los ratios son diferentes en los dos niveles, haciéndonos la misma reflexión que en la variable anterior.

## LUGAR DE RESIDENCIA.

El 91.32% de la población residía en zona urbana, de donde podemos presumir que esta variable aporte muy poco a la respuesta. (Figuras 1 y 4).

## CLASE SOCIAL.

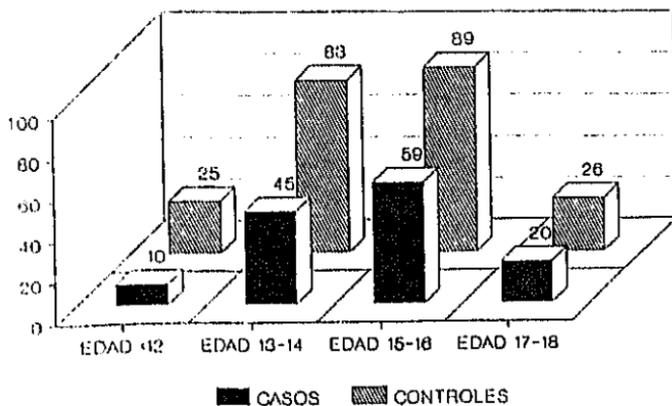
La distribución de la población según esta variable se refleja en la Figura 5 apreciando como casi la mitad de la misma pertenecía a la clase social media-media y media-baja.

Al relacionar esta variable con la enfermedad periodontal se han obtenido unos ratios muy diferentes según los distintos

**TABLA I .- ESTADISTICA DESCRIPTIVA DE LA POBLACION ESTUDIADA**

				357	
OBSERVACIONES				134	
INDIVIDUOS CON ENFERMEDAD PERIODONTAL				223	
INDIVIDUOS SIN ENFERMEDAD PERIODONTAL					
	<u>TOTAL</u>	<u>CASOS</u>	<u>CONTROLES</u>	<u>RATIO</u>	
<b>CLASE SOCIAL</b>					
Nivel (1)	108	20	88	0.185	
(2)	162	67	95	0.413	
(3)	87	47	40	0.540	
<b>EDAD</b>					
Nivel (1)	35	10	25	0.286	
(2)	128	45	83	0.352	
(3)	148	59	89	0.399	
(4)	46	20	26	0.435	
<b>SEXO</b>					
Nivel (1)	131	42	89	0.321	
(2)	226	92	134	0.407	
<b>LUGAR DE RESIDENCIA</b>					
Nivel (1)	326	126	200	0.386	
(2)	31	8	23	0.258	
<b>DIABETES INSULINO DEPENDIENTE</b>					
Nivel (1)	246	64	182	0.260	
(2)	111	70	41	0.630	
<b>CEPILLO</b>					
Nivel (1)	342	122	220	0.357	
(2)	15	12	3	0.800	
<b>SEDA DENTAL</b>					
Nivel (1)	70	19	51	0.271	
(2)	287	115	172	0.401	
<b>INDICE DE PLACA</b>					
Nivel (1)	273	88	185	0.322	
(2)	84	46	38	0.548	
<b>INDICE DE HEMORRAGIA</b>					
Nivel (1)	334	119	215	0.356	
(2)	23	15	8	0.652	

**FIGURA 2.- DISTRIBUCION DE LA POBLACION SEGUN EDAD Y ENFERMEDAD PERIODONTAL**



**FIGURA 3.- DISTRIBUCION DE LA POBLACION SEGUN SEXO Y ENFERMEDAD PERIODONTAL.**

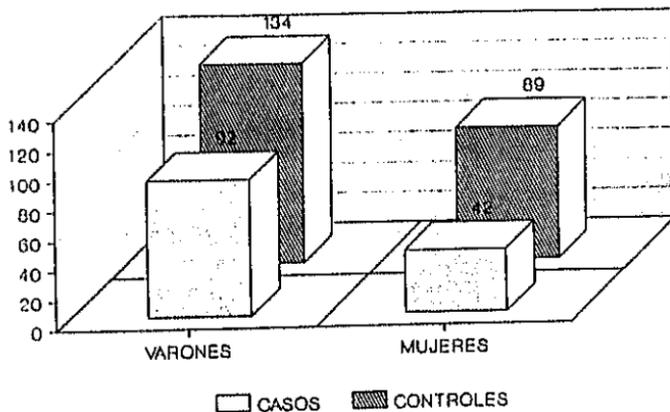


FIGURA 4.- DISTRIBUCION DE LA POBLACION SEGUN LUGAR DE RESIDENCIA Y E.P.

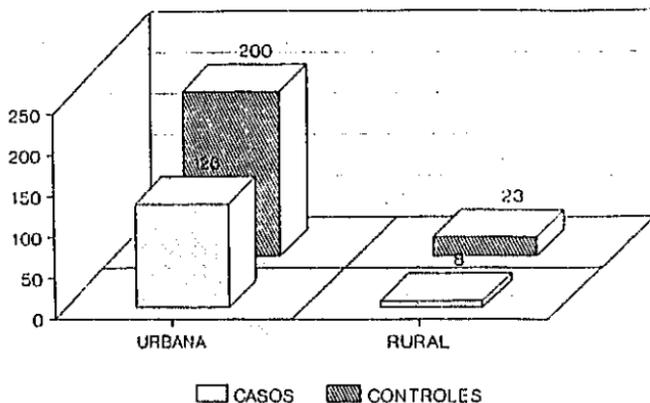
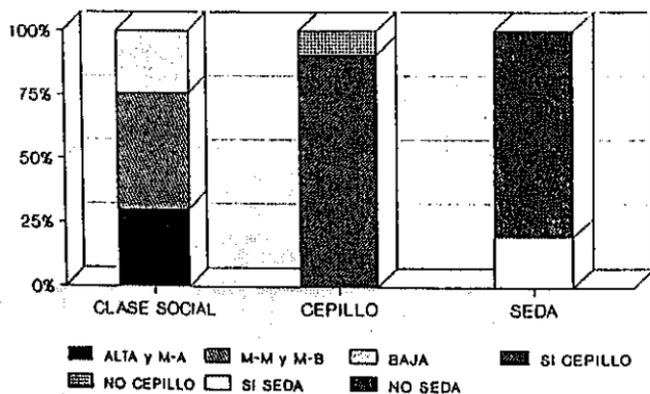


FIGURA 5.- DISTRIBUCION DE LA POBLACION SEGUN CLASE SOCIAL, CEPILLO Y SEDA.



estratos sociales, comprobando como a medida que disminuye el poder adquisitivo aumenta la E.P. (Figura 6).

#### CEPILLADO.

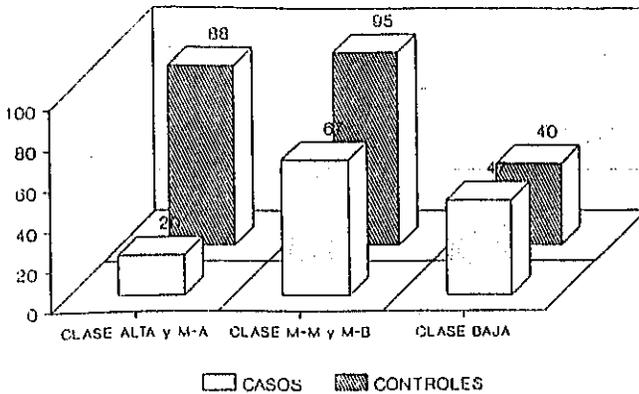
El 90.76% de la población manifestaron hacer uso del cepillo de forma habitual (Figura 5). Las proporciones obtenidas según la E.P. son muy diferentes en ambos grupos (Casos/controles), hecho que nos hace pensar en la influencia positiva de este hábito higiénico en la enfermedad periodontal. (Figura 7).

#### SEDA.

Con respecto a esta variable, en la Figura 5 podemos ver como un porcentaje muy elevado de la población no hacía uso de la seda dental (80.39%), debido quizás, a una escasa información que de la misma se tiene.

Los ratios obtenidos son bastante diferentes cuando se relaciona esta variable con la enfermedad objeto de estudio. (Figura 8).

**FIGURA 6.- DISTRIBUCION DE LA POBLACION SEGUN CLASE SOCIAL Y E.P.**



**FIGURA 7.- DISTRIBUCION DE LA POBLACION SEGUN CEPILLO Y ENFERMEDAD PERIODONTAL**

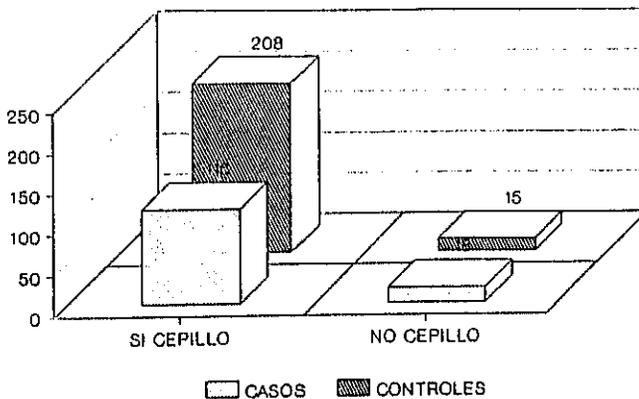
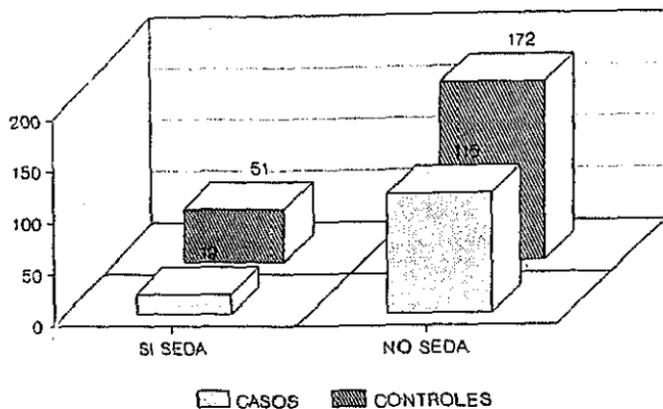


FIGURA 8.- DISTRIBUCION DE LA POBLACION SEGUN SEDA Y ENFERMEDAD PERIODONTAL.



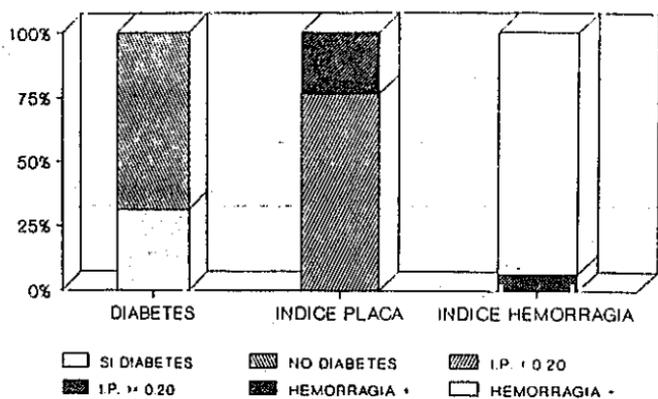
## DIABETES INSULINO DEPENDIENTE.

Un 31.09% de los sujetos eran diabéticos Insulino dependientes (Figura 9), de ellos el 63.06%, y el 26.02% de los no diabéticos presentaban la enfermedad objeto de estudio (Figura 10), diferencia que nos permite afirmar que esta variable seguramente presente un peso elevado en el desarrollo de la misma.

## INDICE DE PLACA

El 23.53% de la población presentó un índice de placa igual o mayor a 0.20 (Figura 9). Al analizar esta variable según la presencia o ausencia de E.P. se han obtenido unos ratios muy diferentes en los dos niveles, hecho que nos puede llevar a pensar en la influencia de esta variable en el proceso que estudiamos. (Figura 11).

FIGURA 9.- DISTRIBUCION DE LA POBLACION SEGUN DIABETES, I.PLACA E I.HEMORRAGIA



**FIGURA 10.- DISTRIBUCION DE LA POBLACION SEGUN DIABETES Y ENFERMEDAD PERIODONTAL.**

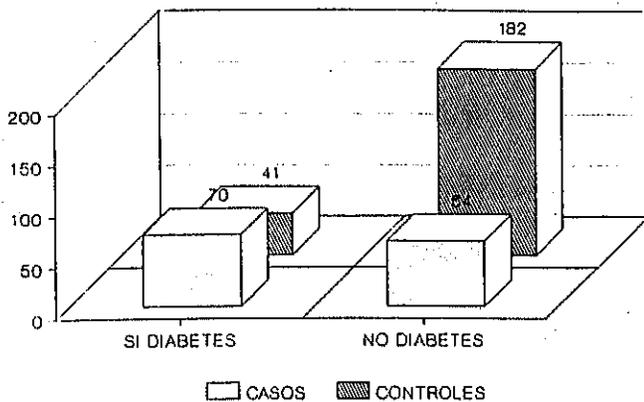
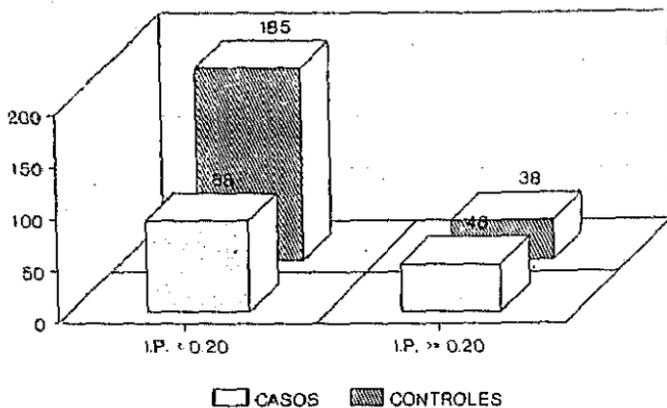


FIGURA 11.- DISTRIBUCION DE LA POBLACION SEGUN I,PLACA Y ENFERMEDAD PERIODONTAL.

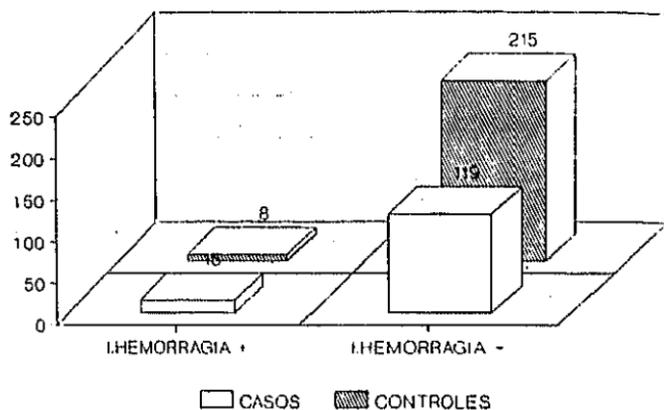


## INDICE DE HEMORRAGIA.

El 6.44% de los individuos estudiados presentaron un índice de hemorragia positivo (Figura 9 ). En la Figura 12 se expresa la relación de esta variable con la outcome, comprobando como las proporciones son marcadamente diferentes en los dos niveles.

No podemos concluir este epígrafe sin manifestar que su único objetivo ha sido describir la población, lo que nos ha permitido "contar", es decir, conocer la frecuencia y distribución de la enfermedad objeto de estudio en nuestra población e intuir, inicialmente, el comportamiento de cada uno de los factores investigados en la misma.

FIGURA 12.- DISTRIBUCION DE LA POBLACION SEGUN INDICE DE HEMORRAGIA Y E.P.



## 1.2. EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA: ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

### 1.2.1. MODELOS INDIVIDUALES

En primer lugar se ha determinado el riesgo de padecer EP en sujetos no expuestos a ningún factor de los estudiados,  $\beta_0$ , obteniendo un valor de -0.5093 (Tabla II).

En la Tabla II se expresan los valores de los distintos estadísticos obtenidos en los modelos individuales, contruidos cruzando cada una de las variables predictivas frente a la outcome o respuesta.

Podemos apreciar como las variables: CLASE SOCIAL, DIABETES, CEPILLO, SEDA, INDICE DE PLACA e INDICE DE HEMORRAGIA, muestran ser significativas para la respuesta atendiendo a los valores de los distintos

TABLA II .- MODELOS INDIVIDUALES EN POBLACION TOTAL

VAR	-2*MAXLOG-L	G	DF	P	OR	CI
Const	472.4837					
CL.SOC	443.2593	29.2243	2	.0000	3.103 5.170	1.742-5.529 2.718-9.835
SEXO	469.8118	2.6718	1	.1021	1.455	0.925-2.228
EDAD	469.9043	2.5794	3	.4611	1.355 1.657 1.923	0.598-3.072 0.742-3.702 0.757-4.907
L.RES.	470.3905	2.0932	1	.1480	0.552	0.240-1.272
DIABET.	428.2411	44.2426	1	.0000	4.855	3.006-7.841
CEPILO	468.1476	4.3360	1	.0373	2.152	1.045-4.429
SEDA	468.3247	4.1589	1	.0414	1.795	1.008-3.197
IPLACA	458.9143	13.5693	1	.0002	2.545	1.545-4.192
IHEMO	464.7566	7.7271	1	.0054	3.388	1.396-8.223

estadísticos (p, G, IC de los OR), como ya se intuyó en la descriptiva.

Esto nos permite afirmar que pertenecer a las clases sociales Media media, Media baja y Baja con respecto a la Alta, ser diabético insulino dependiente, no hacer uso del cepillo y la seda dental y presentar un índice de placa superior a 0.20 se muestran como factores de riesgo para el proceso estudiado.

En cuanto a Índice de hemorragia, debido a que sus límites de confianza son amplios, podemos pensar que se trata de un indicador y no un factor de riesgo.

Las variables SEXO y EDAD aun no siendo significativas, admiten cierto grado de plausibilidad ya que el límite inferior del OR está muy próximo a 1 en ambos casos.

Con el mismo planteamiento, los valores elevados de los estadísticos para LUGAR DE RESIDENCIA nos permite afirmar la no influencia "a priori" de esta variable en el desarrollo de la enfermedad periodontal.

### 1.2.2. MODELO GLOBAL

Al modelar con todas las variables en conjunto, Tabla III, observamos como ahora, en este nuevo modelo, sólo mantienen una buena significación: CLASE SOCIAL(2), que corresponde a Media media, y DIABETES, mientras que: SEXO, LUGAR DE RESIDENCIA, CEPILLO, SEDA, INDICE DE PLACA e INDICE DE HEMORRAGIA, ofrecen ahora coeficientes próximos a 0, el p valor del estadístico de Wald es elevado en todas ellas y los límites de confianza de los OR se centran entorno al valor nulo.

**TABLA III .- MODELO GLOBAL**

CUTOPOINT	TERM	COEFF.	S.E.	Z-SCORE	P-VALUE	O.R.	LOWER	UPPER	REF.CATEG.
2.50	PROFPAD(2)	0.8905	0.3141	2.8355	0.0046	2.436	1.316	4.509	BASELINE
4.50	PROFPAD(3)	0.6040	0.4162	1.4511	0.1467	1.829	0.809	4.137	BASELINE
1.50	SEXO(2)	0.2832	0.2850	1.1106	0.2648	1.327	0.805	2.188	BASELINE
12.50	EDAD(2)	0.8553	0.4639	1.8437	0.0652	2.352	0.987	5.839	BASELINE
14.50	EDAD(3)	0.9010	0.4538	1.9854	0.0471	2.462	1.012	5.992	BASELINE
16.50	EDAD(4)	0.5398	0.5216	1.0350	0.3007	1.716	0.617	4.769	BASELINE
0.50	LUGRESID(2)	-0.8648	0.4683	-1.8467	0.0648	0.421	0.168	1.054	BASELINE
0.50	DIABETES(2)	1.3953	0.3356	4.1572	0.0000	4.036	2.091	7.793	BASELINE
0.50	CEPILLO(2)	-0.2040	0.4422	-0.4613	0.6446	0.815	0.343	1.940	BASELINE
0.50	SEDA(2)	0.2630	0.3309	0.7948	0.4268	1.301	0.680	2.488	BASELINE
0.50	IPLACA(2)	0.4554	0.3021	1.5074	0.1317	1.577	0.872	2.851	BASELINE
0.50	IHEMORRA(2)	0.5480	0.5660	0.9681	0.3330	1.730	0.570	5.246	BASELINE

CONSTANT -2.7657 0.5809 -4.7609 0.0000

LOG-LIKELIHOOD (CYCLE 1) = -236.2418

LOG-LIKELIHOOD (CYCLE 5) = -202.7861

-2\*MAXIMIZED LOG-LIKELIHOOD= 405.5722

TEST	STATISTIC	D.F.	P-VALUE	VARIABLES
SCORE	63.9334	12	0.0000	
LIKELIHOOD RATIO	66.9115	12	0.0000	

La variable EDAD(3), de 15 a 16 años, no significativa en el modelo Individual, muestra en este modelo global un OR de 2.462 (1.012-5.992), y la EDAD(2) de 13 a 14 años pudiera admitir cierto grado de plausibilidad si tenemos en cuenta que el límite inferior del OR está muy próximo a la unidad (0.947).

### 1.2.3. MODELO INICIAL

En este modelo se incluyen aquellas variables que bien en los modelos individuales, bien en el global mostraron todos o algunos de sus coeficientes significativos, a excepción de la variable INDICE DE HEMORRAGIA, que por entender que se trata de un marcador de riesgo y no un factor no se incluyó.

Así pues, las variables que constituyen nuestro Modelo Inicial fueron:

**CLASE SOCIAL, EDAD, DIABETES, SEDA, CEPILLO e INDICE DE PLACA.**

Los resultados obtenidos con este modelo inicial quedan reflejados en la

Tabla IV.

TABLA IV .- MODELO INICIAL

QUIPOINT	TERM	COEFF.	S.E.	Z-SCORE	P-VALUE	O.R.	LOWER	UPPER	REF.CATEG.
2.50	PROFPAD(2)	0.8467	0.3117	2.7165	0.0066	2.332	1.266	4.296	BASILINE
4.50	PROFPAD(3)	0.5884	0.4110	1.4316	0.1523	1.801	0.805	4.031	BASILINE
12.50	EDAD(2)	0.9366	0.4642	2.0176	0.0436	2.551	1.027	6.338	BASILINE
14.50	EDAD(3)	1.0243	0.4517	2.2675	0.0234	2.785	1.149	6.752	BASILINE
16.50	EDAD(4)	0.6310	0.5170	1.2204	0.2223	1.880	0.682	5.178	BASILINE
0.50	DIABETES(2)	1.4285	0.3317	4.3071	0.0000	4.172	2.178	7.993	BASILINE
0.50	CEPILLO(2)	-0.1683	0.4272	-0.3939	0.6937	0.845	0.366	1.952	BASILINE
0.50	SEDA(2)	0.1785	0.3248	0.5497	0.5825	1.195	0.633	2.260	BASILINE
0.50	IPLACA(2)	0.5646	0.2873	1.9647	0.0494	1.759	1.001	3.089	BASILINE
CONSTANT		-2.6633	0.5597	-4.7580	0.0000				
LOG-LIKELIHOOD (CYCLE 1) =		-236.2418							
LOG-LIKELIHOOD (CYCLE 5) =		-205.4459							
-2*MAXIMIZED LOG-LIKELIHOOD=		410.8917							
TEST		STATISTIC	D.F.	P-VALUE	VARIABLES				
SCORE		59.5085	9	0.0000					
LIKELIHOOD RATIO		61.5919	9	0.0000					

El Likelihood ratio de este modelo inicial fue menor que el obtenido en el modelo global, con lo que podemos afirmar que este nuevo modelo explica mejor la respuesta. No obstante, nos encontramos con variables como: CEPILLO y SEDA que han perdido su significación, mientras que la variable INDICE DE

PLACA presenta ahora unos límites de confianza del OR de aceptable significación.

Posteriormente se procedió a incluir, una a una, las variables excluidas de este modelo inicial (FORWARD), no obteniendo en ningún caso un nivel de significación que nos permita modificarlo, ya que los valores de  $p$  obtenidos son todos superiores a 0.05, lo que confirma la no significancia de las variables añadidas y nos permite afirmar que en ningún caso el modelo con la nueva variable es mejor que el modelo sin ella (Modelo Inicial).

Por otra parte, se procedió a comprobar si se podía prescindir de alguna de las variables incluidas en este modelo inicial (BACKWARD). Comprobando como el modelo sin las variables CEPILLO y SEDA explica mejor la respuesta que el Modelo Inicial.

En este sentido, se ha comprobado que si al modelo sin la variable CEPILLO se le incluye esta misma variable se obtiene un valor de  $G=0.1552$ , que es

evidentemente menor de 1.96 y consecuentemente su valor de  $p$  es muy elevado ( $p=0.6936$ ), por tanto, podemos afirmar que el modelo sin la variable CEPILLO responde mejor que aquel en el que se había incluido este factor.

Tras esto se procedió a eliminar la variable SEDA del modelo que no incluía CEPILLO, comprobando como al añadir de nuevo la primera variable la  $G$  es igualmente inferior de 1.96 ( $G=0.3021$ ,  $p=0.5826$ ). Consecuentemente nos hemos de hacer las mismas reflexiones que en el caso anterior.

Con respecto a la variable DIABETES, y procediendo de igual manera, encontramos que el modelo del que se excluye esta variable es bastante peor que aquel que la incluye, puesto que el valor de  $G$  es de 19.74 ( $p=0.000$ ), obviamente bastante mayor que 1.96.

Al analizar los Likelihood ratio de los modelos sin las restantes variables (CLASE SOCIAL, EDAD e INDICE DE PLACA) se pudo confirmar que el modelo

que las incluye explica más satisfactoriamente la respuesta que los modelos sin alguna de ellas.

Consecuentemente nuestro modelo "Inicial Definitivo" quedo confirmado con las siguientes variables:

CLASE SOCIAL, EDAD, DIABETES e INDICE DE PLACA.

Los resultados obtenidos con este modelo se recogen en la Tabla V, a la vista de los cuales podemos afirmar que la CLASE SOCIAL (2) (media-media y media-baja) con respecto a la clase social alta (1), las edades (2) y (3) que se corresponden con 13-14 y 15-16 respectivamente con respecto a la edad (1) y el ser diabético insulino dependiente actúan como factores de riesgo para la enfermedad periodontal. Con respecto a INDICE DE PLACA se puede hacer la misma afirmación ya que el límite inferior de su OR es de 0.990.

TABLE V. - MODELO INICIAL DEFINITIVO

COEFICIENTE	TERM.	COEFF.	S.E.	2-SIDED P-VALUE	1-SID P-VALUE	DATE	PPER	REP. DATES
2.50	PROFUNDIDAD	0.856	0.0110	0.0000	0.0000	1.1.78	4.100	BASLINE
4.50	PROFUNDIDAD	0.8488	0.0097	0.0000	0.0000	1.1.78	4.149	BASLINE
10.50	EDAD(1)	0.4058	0.0016	0.0000	0.0000	1.1.78	5.107	BASLINE
14.50	EDAD(1)	0.0133	0.0013	0.0008	0.0044	2.7.81	6.668	BASLINE
16.50	EDAD(1)	0.0107	0.0010	0.0056	0.0245	1.9.87	5.181	BASLINE
7.50	LINEAS(1)	0.4157	0.0015	0.0000	0.0000	4.1.81	7.814	BASLINE
3.50	LINEAS(1)	0.3465	0.0040	0.0045	0.0340	1.7.77	3.001	BASLINE

CONSTANT -0.5189 0.4908 -0.0006 0.0000

LOG-LIKELIHOOD (1) = -206.1419

LOG-LIKELIHOOD (2) = -205.6745

-2 \* MAXIMIZED LOG-LIKE. (2) = 401.3491

TEST STATISTIC D.F. P-VALUE 401.3491

SCORE 19.1092 1 0.0000

LIKELIHOOD RATIO 81.1046 1 0.0000

La ecuación resultante de este modelo es:

$$Y = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)}}$$

Siendo:

$$\beta_0 = -2.5189$$

X1 = CLASE SOCIAL (2)  $\beta_1 = 0.8551$

$$(3) \beta_1 = 0.5955$$

X2 = EDAD (2)  $\beta_2 = 0.9098$

$$(3) \beta_2 = 1.0158$$

$$(4) \beta_2 = 0.6137$$

X3 = DIABETES  $\beta_3 = 1.4257$

X4 = IPLACA  $\beta_4 = 0.5465$

Por lo que para un sujeto perteneciente a la clase social (2), de 14 años Edad (2), diabético insulino dependiente y con índice de placa superior a 0.20 la ecuación sería:

$$Y = \frac{1}{1 + e^{-[-2.5189 + 0.8551 \cdot X_1 + 0.9098 \cdot X_2 + 1.4257 \cdot X_3 + 0.5465 \cdot X_4]}}$$

#### 1.2.4. INTERACCIONES

Sobre el modelo Inicial "Definitivo" se realizaron las posibles interacciones, pudiéndose comprobar, en función de los estadísticos G y p, que sólo existen dos interacciones posibles: EDAD\*INDICE DE PLACA ( $p=0.0448$ ) y DIABETES\*INDICE DE PLACA ( $p=0.1704$ ), en ambos casos los valores de p son inferiores a 0.2.

#### 1.2.5. MODELO FINAL

El modelo final se construyó incluyendo en el modelo Inicial definitivo aquellas interacciones que lo clarifican, quedando configurado del siguiente modo:

CLASE SOCIAL, EDAD, DIABETES, INDICE DE PLACA, EDAD\*INDICE DE PLACA y DIABETES\*INDICE DE PLACA.

Los resultados obtenidos quedan reflejados en la Tabla VI.

TABLA VI .-- MODELO FINAL

CUTPOINT TERM	COEFF.	S.E.	Z-SCORE	P-VALUE	REF.CATEG.
2.50 PROFPAD(2)	0.9018	0.3145	2.8670	0.0041	BASELINE
4.50 PROFPAD(3)	0.4771	0.4290	1.5782	0.1145	BASELINE
12.50 EDAD(2)	0.4903	0.3126	0.9561	0.3390	BASELINE
14.50 EDAD(3)	0.2994	0.5044	0.5935	0.5528	BASELINE
16.50 EDAD(4)	0.2265	0.5881	0.3851	0.7001	BASELINE
0.50 DIABETES(2)	1.1029	0.3678	2.9983	0.0027	BASELINE
0.50 IPLACA(2)	-1.8394	1.0986	-1.6743	0.0941	BASELINE
INTER. EDAD(2)IPLAC(2)	1.3586	1.1277	1.2048	0.2283	INT.TERM.
INTER. EDAD(3)IPLAC(2)	2.9060	1.1337	2.5632	0.0104	INT.TERM.
INTER. EDAD(4)IPLAC(2)	1.5849	1.2271	1.2916	0.1965	INT.TERM.
INTER. DIABE(2)IPLAC(2)	1.1731	0.6676	1.7373	0.0789	INT.TERM.
CONSTANT	-1.9645	0.5322	-3.6913	0.0002	

LOG-LIKELIHOOD (CYCLE 1) = -236.2418  
 LOG-LIKELIHOOD (CYCLE 5) = -199.9899

-2\*MAXIMIZED LOG-LIKELIHOOD= 399.9798

TEST	STATISTIC	D.F.	P-VALUE	VARIABLES
SCORE	68.1010	11	0.0000	
LIKELIHOOD RATIO	72.5038	11	0.0000	

Por otro lado, ya no es válida la ecuación obtenida con el modelo inicial definitivo, sino que hubo de elaborarse una nueva en base a los coeficientes  $\beta$  obtenidos con este modelo final.

## **2. RESULTADOS SOBRE POBLACION DIABETICA.**

En una segunda fase se procedió a restringir la población única y exclusivamente a los individuos diabéticos insulino dependientes, con el objetivo de conocer el peso de los distintos factores estudiados en el desarrollo de la enfermedad periodontal en este grupo poblacional.

### **2.1. EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA**

La descripción de la población según las distintas variables estudiadas queda expresada en la Tabla VII.

**TABLA VII.- ESTADISTICA DESCRIPTIVA DE LA POBLACION DIABETICA**

		OBSERVACIONES			
		INDIVIDUOS CON ENFERMEDAD PERIODONTAL		111	
		INDIVIDUOS SIN ENFERMEDAD PERIODONTAL		70	
				41	
		<u>TOTAL</u>	<u>CASOS</u>	<u>CONTROLES</u>	<u>RATIO</u>
<b>CLASE SOCIAL</b>					
Nivel	(1)	3	1	2	0.333
	(2)	42	28	14	0.666
	(3)	66	41	25	0.621
<b>EDAD</b>					
Nivel	(1)	16	7	9	0.437
	(2)	26	16	10	0.615
	(3)	43	31	12	0.720
	(4)	26	16	10	0.615
<b>SEXO</b>					
Nivel	(1)	36	23	13	0.638
	(2)	75	47	28	0.626
<b>NIVEL HEMOGLOBINA GLICOSILADA</b>					
Nivel	(1)	25	16	9	0.640
	(2)	86	54	32	0.627
<b>COMPLICACIONES</b>					
Nivel	(1)	82	50	32	0.260
	(2)	29	20	9	0.689
<b>CEPILLO</b>					
Nivel	(1)	85	54	31	0.635
	(2)	26	16	10	0.615
<b>SEDA DENTAL</b>					
Nivel	(1)	104	65	39	0.625
	(2)	7	5	2	0.714
<b>INDICE DE PLACA</b>					
Nivel	(1)	5	3	2	0.600
	(2)	106	67	39	0.632
<b>INDICE DE HEMORRAGIA</b>					
Nivel	(1)	10	2	8	0.200
	(2)	101	68	33	0.673
<b>TIEMPO DE EVOLUCION</b>					
Nivel	(1)	81	51	30	0.630
	(2)	30	19	11	0.633

De los 111 sujetos diabéticos insulino dependientes 70 presentaron enfermedad periodontal, lo que traduce una prevalencia de este proceso de un 63.06%.

A la vista de los ratios para las diferentes variables investigadas podemos comentar que la distribución es muy homogénea en los distintos niveles para la mayoría de las mismas, a excepción del INDICE DE HEMORRAGIA en el que se puede apreciar una marcada diferencia en los dos estratos, hecho que nos puede llevar a pensar en la influencia de esta variable en el proceso que estudiamos.

Con respecto a las variables CLASE SOCIAL y EDAD, en las que los ratios son ligeramente diferentes en las distintas categorías, podría pensarse en la posible influencia de las mismas en la respuesta.

## 2.2. EPIDEMIOLOGIA ANALITICA: ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA

### 2.2.1. MODELOS INDIVIDUALES

El  $OR$  para esta población, es decir, el riesgo para padecer enfermedad periodontal de un diabético insulino dependiente no expuesto a ninguno de los factores estudiados fue de 0.5349.

En la Tabla VIII se muestran los valores de los distintos estadísticos obtenidos en los modelos individuales, donde se puede apreciar como las variables CLASE SOCIAL, HEMOGLOBINA GLICOSILADA, EDAD DE MENARQUIA, SEDA, CEPILLO, COMPLICACIONES, INDICE DE PLACA, TIEMPO DE EVOLUCION y SEXO no muestran ser significativas para la respuesta estudiada.

Por otra parte, las variables EDAD e INDICE DE HEMORRAGIA se muestran significativas. La EDAD (3) presenta una  $p < 0.05$  y un  $OR$  de 3.321 siendo sus

**TABLA VIII .- MODELOS INDIVIDUALES EN POBLACION DIABETICA**

VAR	-2*MAXLOG-L	G	DF	p	OR	CI
Const	146.2135					
CL.SOC	144.8640	1..3495	2	.5093	4.000 3.280	0.333-47.994 0.283-38.067
SEXO	146.1978	0.0156	1	.9005	0.949	0.416- 2.166
EDAD	142.1413	4.0722	3	.2538	2.057 3.321 2.057	0.581- 7.288 1.000-10.934 0.581- 7.288
HB GL	146.1968	0.0166	1	.8974	1.059	0.442- 2.540
COMPLI	145.6164	0.5971	1	.4397	1.422	0.576- 3.509
CEPILLO	146.1797	0.0338	1	.8542	0.919	0.372- 2.271
SEDA	145.9809	0.2325	1	.6297	1.500	0.278- 8.107
IPLACA	146.1926	0.0209	1	.8851	1.145	0.183- 7.156
IHEMO	137.6398	8.5736	1	.0034	8.242	1.657-41.003
T.EVOL.	146.2122	0.0013	1	.9713	1.016	0.426- 2.422

límites muy amplios (1.00-10.934) amén que el inferior esta sobre el valor nulo.

En cuanto al INDICE DE HEMORRAGIA su significación fue importante aunque

hemos de comentar que los límites de confianza de su OR son

marcadamente amplios (1.657-41.003).

### **2.2.2. MODELO GLOBAL**

Al realizar el modelo global (Tabla IX) se obtienen unos resultados muy similares a los de los modelos individuales, es más la variable EDAD (3) pierde su significación al obtener un límite inferior del OR menor de la unidad.

**TABLA IX .- MODELO GLOBAL EN POBLACION DIABETICA**

CUTPOINT	TERM	COEFF.	S.E.	Z-SCORE	P-VALUE	O.R.	LOWER	UPPER	REF.CATEG.
2.50	PROFPAD(2)	1.9461	1.3872	1.4029	0.1606	7.001	0.462	106.162	BASELINE
4.50	PROFPAD(3)	1.6374	1.3597	1.2042	0.2285	5.142	0.358	73.878	BASELINE
12.50	EDAD(2)	0.4152	0.7223	0.5748	0.5654	1.515	0.368	6.239	BASELINE
14.50	EDAD(3)	1.2388	0.6981	1.7744	0.0760	3.451	0.878	13.560	BASELINE
16.50	EDAD(4)	0.4564	0.7121	0.6410	0.5215	1.578	0.391	6.373	BASELINE
1.50	SEMO(2)	-0.0784	0.4910	-0.1597	0.8731	0.925	0.353	2.420	BASELINE
7.50	HBAG(2)	0.0198	0.5165	0.0383	0.9695	1.020	0.371	2.807	BASELINE
0.50	COMPLI(2)	0.3918	0.5482	0.7147	0.4748	1.480	0.505	4.333	BASELINE
0.50	CEPILLO(2)	-0.3360	0.5152	-0.6521	0.5143	0.715	0.260	1.962	BASELINE
0.50	SEDA(2)	0.3178	1.0634	0.2989	0.7650	1.374	0.171	11.047	BASELINE
0.50	INPLACA(2)	-1.4545	1.4517	-1.0019	0.3164	0.234	0.014	4.018	BASELINE
0.50	INHENO(2)	2.9686	1.1262	2.6360	0.0084	19.464	2.141	176.946	BASELINE
8.50	TIEMPO(2)	-0.3888	0.5272	-0.7360	0.4617	0.678	0.241	1.907	BASELINE
	CONSTANT	-3.0307	1.9065	-1.5896	0.1119				

LOG-LIKELIHOOD (CYCLE 1) = -73.1067

LOG-LIKELIHOOD (CYCLE 5) = -64.2225

-2\*MAXIMIZED LOG-LIKELIHOOD= 128.4450

TEST	STATISTIC	D.F.	P-VALUE	VARIABLES
SCORE	16.8065	13	0.2083	
LIKELIHOOD RATIO	17.7685	13	0.1665	

Por otra parte, para INDICE DE HEMORRAGIA los intervalos de confianza del OR son aún más amplios, 1.871-191.431, hecho que nos pone de manifiesto de nuevo que estamos ante un indicador (marcador) de riesgo y no un factor.

A la vista de estos resultados, lógicamente, no se puede construir el modelo inicial, puesto que ninguna variable presentó la mínima significación requerida para ser considerada su inclusión en dicho modelo.

## V.- DISCUSION

## **1. DEL TAMAÑO POBLACIONAL**

Se trata de un estudio en el que el ratio casos:controles no es 1:1, sino de 1:1.66, es decir más de un control por cada caso, razón por la que está indicado el empleo de los cálculos para estimar el tamaño muestral publicado por Walter (106).

Nuestro  $P_0$  o proporción de expuestos, es de 0.18, rechazaríamos la hipótesis nula si obtuviéramos un OR entre 0.51 y 1.77, contando con la población con la que hemos trabajado.

Dado que el OR que se obtiene es superior, el tamaño poblacional ha sido el adecuado.

## **2. DEL METODO UTILIZADO**

En los procesos que podemos considerar multicausales, se dan cita un gran número de variables que pueden influir en la presencia o ausencia de la enfermedad que se estudia.

Esta multicausalidad es típica de los procesos no infecciosos en los que habitualmente no se conoce la etiología.

Se ha llegado a establecer una dicotomía del siguiente modo (132):

CAUSA CONOCIDA: UNIFACTORIAL.

CAUSA DESCONOCIDA: MULTIFACTORIAL.

En nuestro caso todo el mundo está de acuerdo en que la enfermedad periodontal reconoce factores infecciosos por lo que, en principio, deberíamos abordarla como unifactorial, pero además, al igual que sucede con la caries dental, su patocronía es lenta, motivo por el cual podríamos asumir que es

multifactorial y por ello, ni conocemos todas las variables que pueden influir, ni el peso que cada una de ellas puede tener en la aparición de la enfermedad periodontal.

Entendemos que efectuar un abordaje unidimensional nos podría llevar a minimizar una variable o a magnificarla.

Al considerar una serie de ellas parece más lógico intentar averiguar no sólo el papel que juegue aisladamente, sino también su importancia cuando se contemplan todas juntas. Hecho éste que se puede comprobar al estudiar las variables en los modelos individuales, como ha sucedido por ejemplo en el caso de la edad, que poco aportaba al modelo y que luego hemos podido comprobar cómo interviene en el modelo global.

Puede suceder que alguna variable estudiada aisladamente se comporte o no como un factor de riesgo, y luego cuando se estudia con el resto tener otro comportamiento.

Al abordar nosotros el papel que pudiera jugar un proceso sistémico, como es la diabetes mellitus insulino dependiente, no podemos hacerlo más que considerando el hecho de ser diabético como una variable más y no dicotomizar el estudio sólo a presencia o ausencia de diabetes.

Sterne y col. (133) comentan que para efectuar investigación en el campo de la periodoncia se han de considerar no sólo una variable sino un conjunto ("set") de variables, con lo que está admitiendo lógicamente la multicausalidad o existencia de una enfermedad multifactorial. Recomiendan la construcción de modelos mediante metodología de regresión múltiple y subrayan la operatividad de la regresión logística.

En cualquier tipo de investigación es deseable que se efectúen estudios longitudinales, pero en la mente de todos está que los estudios transversales, aun no siendo los ideales, en nuestro terreno serían enormemente útiles para conseguir tener marcadores de la enfermedad periodontal así como para evaluar factores de riesgo y eficacia de tratamientos médicos o quirúrgicos.

Mucho se ha discutido sobre la operatividad de los estudios transversales, pero por razones de tiempo y dinero proporcionan además una valiosa información en la asociación entre la variable outcome, (enfermedad periodontal en nuestro caso) y las variables predictivas (134,135,136).

Por ello nosotros abordamos nuestro trabajo como un estudio transversal con metodología logística.

Los ordenadores han favorecido el desarrollo y aplicación de esta metodología en la investigación periodontal (137).

La metodología que presentamos en este trabajo, la regresión logística, emplea conceptos y procedimientos estadísticos de última generación (como es el ajuste por el método del máximo "likelihood") así como herramientas no menos modernas: la informática, una de cuyas aplicaciones en el campo sanitario podemos encontrarla en la resolución de problemas bayesianos.

Nos ha permitido detectar la presencia tanto de interacciones como de factores de confusión.

Una ventaja adicional de esta metodología es que los modelos matemáticos nos permiten desenvolvernó en un plano teórico, y predecir qué sucedería en determinadas condiciones con determinados individuos sin someterlos físicamente al experimento, lo cual no sólo reduce el costo del mismo sino que soslaya los impedimentos bioéticos que el mismo pudiera tener (138).

### **3. DE LOS RESULTADOS**

#### **3.1. POBLACION TOTAL**

Los parámetros dimanados del hecho de ser diabético insulino dependiente no se han determinado en toda la población, por razones obvias, motivo por el cual estas variables no se contemplan en este apartado del estudio.

En lo que respecta a la edad de la menarquia, hemos de tener en cuenta que, en la población diabética esta ha sido realmente tardía, lo cual nos podría haber inducido a errores, al estudiarla con las no diabéticas.

### 3.1.1. MODELOS INDIVIDUALES

#### CLASE SOCIAL

Se han mostrado como factores de riesgo atendiendo tanto al estadístico de Wald, ( $p = .0001$ ) como a los OR y a los límites de confianza, el pertenecer a las clases sociales (2) media-media y media-baja y (3) baja, con respecto a la (1) alta y media-alta.

Se puede observar como casi se duplica el riesgo cuando se desciende en el estrato social.

Tengase en cuenta que las prestaciones sanitarias de la Seguridad Social en nuestro País se reducen virtualmente a las exodoncias.

Esta asociación pudiera justificarse en virtud de una mayor frecuentación al profesional como consecuencia de tener la clase social elevada un mayor poder adquisitivo.

Se ha podido comprobar como existe mayor prevalencia de caries, gingivitis e índice de placa en las clases sociales menos favorecidas (139,140).

## SEXO

En cuanto al sexo, el femenino presenta un límite inferior de OR muy cercano a 1 (0.925).

La propia estadística descriptiva ya nos presenta una diferencia entre los dos sexos (42/131 y 92/226).

Podría pensarse que el sexo femenino, por ciertos problemas inherentes a la vertiente hormonal, pudiera tener más enfermedad periodontal que el masculino (141).

En este sentido los cambios hormonales que acaecen en la pubertad y el embarazo así como los acaecidos por el uso de contraceptivos orales pudieran justificar una mayor prevalencia de enfermedad periodontal, referidos a población no diabética.

En una muestra de población de sujetos de 35 años efectuada en Oslo en 1973 y repetida en 1984, Hansen et al. (142) encuentran mayor prevalencia en el sexo femenino, igualmente en población general y en edad de 35 años.

Sicilla et al. (143), en una población española, encuentran una mayor prevalencia en el sexo masculino.

A conclusiones semejantes a las nuestras llega Bader et al. (144), utilizando una metodología parecida, análisis bivariante, si bien es cierto que lo refiere a población general.

## EDAD

No encontramos una asociación nítida entre los grupos etarios y la enfermedad periodontal, si bien los dos últimos (14-16 , 17-18 años) atendiendo al estadístico de Wald ( $p=0.21$ ) pudiera aceptarse con un cierto grado de plausibilidad, sin embargo observamos como los límites inferiores de los respectivos OR distan de ser superiores a 1.

Esta afirmación que tímidamente hacemos pudiera estar en concordancia con Wilton et al. (145) que afirman que la enfermedad periodontal se asocia más con la edad cuando ésta aumenta.

Por su parte, Spencer et al. (14) tampoco encuentran una diferencia neta al abordar el problema por edades y sexos, sin embargo los síntomas clínicos de la enfermedad los encuentra en el grupo etario de 10 a 13 años en población diabética.

Sheppard (46) encontró una periodontitis severa en un grupo de 13 pacientes diabéticos entre 8 y 19 años.

A iguales conclusiones llegaba Hillming (47), pero entendemos que estos resultados debemos Interpretarlos, dado el tamaño poblacional y el número de eventos encontrados como "a propósito de un caso".

En la serie de Cianciola (49), más amplia que las anteriores, y referida a un grupo etario, muy parecido al nuestro, encuentra un 9.8% en el grupo de diabéticos insulino dependientes frente a un 1.7% en los controles.

Glavind (50) en un estudio 1:1 afirma que hasta los 30 años, no encuentra diferencia en ambos grupos.

#### LUGAR DE RESIDENCIA

El lugar de residencia es una variable que "a priori" no aporta nada a la enfermedad que nos ocupa, como puede observarse en la descriptiva.

#### DIABETES

Cuando estudiamos los valores obtenidos para el estadístico de Wald así como los OR y los límites de confianza, podemos aseverar que la variable diabetes insulino dependiente es un fuerte factor de riesgo (OR = 4.855, IC = 3.006-7.841).

Rosenthal (146), en una serie de 52 pacientes, comprueba como hay una mayor tasa de enfermedad periodontal en el grupo de sujetos insulino dependientes.

Por su parte, Bordais (147) comenta haber encontrado alveolitis en pacientes con diabetes tipo I, si bien esta afirmación nos parece un poco gratuita dada la limitación numérica de la serie. Creemos que no se puede generalizar por el hecho de haber encontrado en cuatro sujetos esta destrucción ósea.

A nivel experimental (148) se ha visto en ratas, en las que se había inducido una diabetes insulino dependiente, una pérdida ósea importante.

Rylander (149) en una serie de 46 individuos diabéticos y 41 no diabéticos no encuentra asociación entre enfermedad periodontal y diabetes, señalando que sólo un sujeto de cada grupo presentaba bolsas iguales o superiores a 4

mm, encontrando una mayor afectación gingival (gingivitis) en el grupo de diabéticos.

Gotelner (150) en una serie mayor que la nuestra, de 169 diabéticos insulino dependientes, no encuentra diferencia entre ambos grupos en lo que respecta a índice gingival y a pérdida de inserción.

Ervasti (151) en una serie de 50 sujetos no encuentra asociación en cuanto a EP/diabetes y sí en cuanto a gingivitis e índice de hemorragia.

Johnson et al. (141) opina que al abordar el problema de la enfermedad periodontal en poblaciones de alto riesgo, entre la que incluye, entre otras, a la diabetes insulino dependiente, la presencia o ausencia de gingivitis no es un factor de peso para poder llegar a conclusiones operativas.

La justificación está en el OR, sus límites de confianza así como en los valores que se obtienen en los diferentes estadísticos. Es decir que un paciente

con diabetes insulino dependiente tenga casi cinco veces más probabilidad de tener enfermedad periodontal que uno no diabético pudiera obedecer entre otros a los siguientes motivos, además de los ya expuestos:

- \* Un incremento de la colagenolisis por un aumento en la actividad de la colagenasa gingival, lo que se ha podido comprobar a nivel de animales de experimentación a los que se les ha inducido una diabetes, obviamente insulino dependiente con estreptozotoxina (70 mg./kg.); encontrándose unos hallazgos similares en pacientes insulino dependientes (152).

- \* Algunas de las enfermedades de base que puedan sufrir los pacientes periodontales, pueden, según Wilton et al (145) conllevar alteraciones a nivel de la función de los PMN tales como una disminución en la adhesión leucocitaria, coincidiendo con esta aseveración encontramos a Anderson y Springer 1987 (153).

\* Depresión de los PMN Wilton (145), Golub et al (152), Roulard-Bosma (154), Hamilton (155) y Tindanof (156), especialmente en el quimiotactismo y fagocitosis en pacientes:

Diabéticos.

Síndrome de Down.

Papillon Lefebvre

Wilton (145), Mashimo (157) encuentran un predominio de *Campylobacter* y vibrios anaerobios en pacientes diabéticos y opinan que, debido a las alteraciones antes comentadas, pudieran ser más patógenos que en el resto de la población muy especialmente cuando, en opinión de Gusberti (158) se asocia el *Actinomyces naeslundii*, se potencia la acción de los dos grupos anteriores.

Pensamos que la mayor afectación en la población diabética que en la población general pudiera ser debida a una cierta "propensión" de los pacientes

diabéticos al padecimiento de los procesos infecciosos a nivel de cualquier localización anatómica no siendo una excepción los tejidos periodontales.

En este sentido Larkin (159) entiende que este grupo de pacientes tendría mayor número de procesos infecciosos debido a un "sinergismo" de los defectos inmunológicos entre los que cita una alteración en la función de los neutrófilos.

#### USO DEL CEPILLO

Se muestra como un factor de riesgo el hecho de no cepillarse los dientes atendiendo al estadístico de Wald ( $p = 0.0375$ ) y el OR, si bien el límite inferior del mismo supera sólo en 0.045 a la unidad.

## EMPLEO DE SEDA DENTAL

Idénticas reflexiones nos podemos hacer con el hecho del uso de la seda dental, aunque más discreto que el hecho de no cepillarse.

## INDICE DE PLACA

En cuanto al índice de placa se muestra como un factor de riesgo atendiendo a los parámetros estadístico de Wald, ( $p = .0002$ ),  $OR = 2.545$  y límites de confianza 1.545-4.192.

## INDICE DE HEMORRAGIA

Se muestra, atendiendo a los resultados, como un factor de riesgo, sin embargo, cuando analizamos los límites de confianza del OR, (1.396-8.223) muy amplios, nos induce a pensar que pudiera tratarse, de un indicador de riesgo y no de un factor.

### 3.1.2. MODELO GLOBAL

#### CLASE SOCIAL

A la vista de los resultados obtenidos en el modelo global, podemos comprobar como sólo la clase social (2) (media-media y media-baja) se nos muestra como factor de riesgo con respecto a la variable de referencia (alta y media-alta), no mostrando significancia la clase social (3) (baja), (W, p = 0.1467; OR = 1.829, IC 0.809-4.137).

## SEXO Y LUGAR DE RESIDENCIA

El sexo y el lugar de residencia continúan sin aportar nada al modelo.

## EDAD

Los grupos etarios, que en los modelos individuales no aportaban nada en la respuesta, ahora se presenta significativa la Edad (3) ( $W, p = 0.0471$ ;  $OR = 2.462$ ,  $IC = 1.012-5.992$ ), y la Edad (2) pudiera tener alguna plausibilidad biológica.

## DIABETES

La diabetes insulino dependiente, se sigue mostrando como un fuerte factor de riesgo,  $OR = 4.036$ , con unos límites de confianza bastante ajustados (2.091-7.793).

## CEPILLADO Y SEDA DENTAL

El no cepillarse, atendiendo a los diferentes estadísticos no se muestra como factor de riesgo; ya en los modelos individuales se comportaba con poca fuerza.

Lo mismo le sucede a la seda.

## INDICE DE PLACA

El índice de placa pudiera tener algún peso ya que el estadístico de Wald es de 0.1317 y el límite inferior del OR es de 0.872.

## INDICE DE HEMORRAGIA

Ha sucedido lo que presumíamos en el modelo individual.

### **3.1.3. MODELO INICIAL**

Como ya hemos comentado en nuestro modelo inicial se incluyen aquellas variables significativas, bien en los modelos individuales, bien en el modelo global, salvo la variable índice de hemorragia, que por entender que es un indicador, no se ha incluido.

CLASE SOCIAL

EDAD

DIABETES

USO DE SEDA

INDICE DE PLACA

CEPILLADO

Atendiendo al valor del Likelihood ratio, podemos afirmar que este modelo responde mejor que el global, no obstante nos encontramos con variables como

cepillado y uso de seda dental que han perdido significación, y el índice de placa presenta unos límites de confianza del OR aceptablemente significativos.

Al efectuar el forward, se ha podido comprobar cómo al ir añadiendo variables el modelo no mejora.

Por el contrario al efectuar el backward, se ha encontrado que el modelo sin las variables cepillado y uso de seda dental explica mejor el modelo que el inicial.

Como ya comentamos en el apartado de Resultados, en el modelo sin uso de cepillo, al incluir de nuevo esta variable, se obtiene una  $G = 0.1552$  (que es evidentemente menor de 1.96), por lo que el modelo sin cepillo responde mejor que el mismo con el cepillo.

Al modelo sin cepillo le restamos el uso de seda dental, y al añadirlo de nuevo la G es igualmente menor de 1.96 (0.3021), por lo que nos hacemos las mismas reflexiones.

Obrando del mismo modo, pero referido ahora a la variable diabetes, encontramos que el modelo sin ella es bastante peor que con ella, se ha obtenido un  $G = 19.74$  (obviamente bastante mayor que 1.96)

En consecuencia nos quedamos como modelo INICIAL DEFINITIVO, aquel contiene las siguientes variables:

CLASE SOCIAL

EDAD

DIABETES

INDICE DE PLACA

#### 3.1.4. INTERACCIONES

Al modelo inicial definitivo se le han incorporado las posibles interacciones, habiéndose encontrado que sólo existen dos interacciones posibles: EDAD con INDICE DE PLACA y DIABETES con INDICE DE PLACA.

Las variables EDAD e INDICE DE PLACA, además de interaccionar, se da la circunstancia de que la primera se comporta como un confounding, toda vez que se pueden apreciar unas variaciones importantes en los coeficientes que presentan las edades (3) y (4), aisladamente y los que arroja cuando se contempla unido al INDICE de PLACA, pasando de 0.3740 y 0.1855 a 2.4019 y 1.4503, respectivamente.

No obstante es un Confounding que la propia metodología controla.

No sucede lo mismo con la interacción DIABETES e INDICE DE PLACA, en el sentido de que no existe confounding.

### **3.1.5. MODELO FINAL**

En consecuencia el modelo final es el que contiene las variables del modelo inicial definitivo más las dos interacciones antes comentadas.

Al haberse controlado el confounding, ya no es válida la ecuación referida para el modelo inicial definitivo; ahora hemos de recurrir a la ecuación que nace del MODELO FINAL.

Por ello, resolviendo dicha ecuación, el clínico puede estimar la probabilidad de que un sujeto, que cumpla las condiciones de nuestra población, padezca la Enfermedad Periodontal, sin necesidad de efectuar ningún tipo de exploración periodontal.

### 3.2. POBLACION DIABETICA

En la segunda parte del trabajo hemos cerrado el campo a la población diabética y hemos pretendido ver la presencia de asociación entre las variables estudiadas y el hecho de padecer o no enfermedad periodontal.

#### 3.2.1. MODELOS INDIVIDUALES

Ninguna de las variables estudiadas han presentado niveles que permitan sospechar dicha asociación.

Queremos comentar, sin embargo, que la variable índice de hemorragia presenta significación atendiendo al estadístico de Wald 0.0100 y OR de 8.242 con límites de confianza entre 1.657 y 41.003.

A la vista de este resultado comentamos lo siguiente:

Existe una fuerte asociación estadística, afirmación que hacemos a la vista del estadístico de Wald.

La amplitud de los márgenes de confianza del OR (1.657 - 41.003) indica que la asociación no es causal, ni directa ni indirecta.

Nuestra última interpretación es que no es un factor de riesgo sino un marcador de riesgo.

### 3.2.2. MODELO GLOBAL

Se repite el esquema que hemos encontrado en los modelos individuales y a mayor abundamiento, se nos presentan unos límites de confianza del OR para el índice de hemorragia aún mas amplios (1.871 - 191.431), lo que hace que nos ratifiquemos en la consideración anterior.

### 3.2.3. MODELO INICIAL

No se puede construir dado que ninguna variable ha presentado el mínimo nivel de significación como para poder ser incluida.

¿POR QUE?

En primer lugar porque la muestra en la que se efectúa este segundo estudio, 111 sujetos, es pequeña y a mayor abundamiento, cuando hemos establecido las diferentes variables dummy, la misma se atomiza de tal modo que el número de individuos que cumplen la/las condición/es exigidas es muy pequeño, tal sucede por ejemplo en el caso de las variables demográficas (clase social, edad).

Por otra parte puede comprobarse cómo en la mayoría de los casos los diferentes estadísticos nos sugieren que no existe asociación.



Por lo anteriormente expuesto, entendemos que para poder llegar a conclusiones operativas, referidas al grupo de sujetos diabéticos Insulino dependientes, deberíamos ampliar el tamaño muestral, continuándose la línea de investigación que ahora hemos iniciado.

Creemos (9) que la diabetes insulino dependiente que padece nuestra población está bien controlada, prueba de ello es la proporción de sujetos que presentan niveles aceptables de hemoglobina glicosilada.

Dado que (39) el posible daño que se causa en las estructuras periodontales lo origina un trastorno metabólico y éste aparece en un período de tiempo, variable según los sujetos, anterior al diagnóstico de la diabetes, es por lo que no encontramos asociación con el tiempo de evolución (menos y más de 8 años).

En este sentido, Swenson (44) encuentra una mayor pérdida ósea en población diabética no bien controlada e igualmente (34) encuentra una

asociación con el control metabólico y el estado gingival de la población diabética.

Contrariamente, Campbell (55) encuentra más severidad en los diabéticos bien controlados.

Por otra parte, Cianciola et al. (49) refieren un paralelismo entre el incremento de edad y la pérdida ósea.

Igualmente las complicaciones tampoco han influido en la aparición de la enfermedad.

Ante esta discrepancia en la literatura, entendemos que estaría indicado la realización de un META-ANALISIS, ya que aparecen conclusiones contradictorias. Al realizarlo podríamos utilizar los datos de casos y controles que se aportan en este trabajo (160).

Al tener nuestra población un techo de edad de 18 años no es extraño que las pérdidas óseas no sean muy grandes, toda vez que ésta se incrementa con la edad (49).

En cuanto al índice de placa, concuerda con lo que publican Bernick et al (33).

## **VI.- CONCLUSIONES**

1.- La PREVALENCIA de Enfermedad periodontal ha sido:

- En la población total de: 37.53%
- En la población diabética: 63.06%

2.- En una concepción unifactorial se nos han mostrado factores de riesgo:

- Pertenecer a las CLASES SOCIALES: media-media, media-baja y baja con respecto a las clases alta y media-alta.
- Ser DIABETICO insulino dependiente.
- NO CEPILLARSE los dientes.
- NO utilizar SEDA DENTAL.
- Presentar el INDICE DE PLACA positivo.

**3.- Con el análisis global se nos han mostrado factores de riesgo:**

- **La CLASE SOCIAL media-media y media-baja.**
- **Pertenecer al GRUPO ETARIO 15-16 años.**
- **Ser DIABETICO insulino dependiente.**

**4.- Se ha podido construir un modelo INICIAL DEFINITIVO, en el que se han mostrado factores de riesgo:**

- **Pertener a la CLASE SOCIAL media-media y media-baja.**
- **Pertenecer a los GRUPOS ETARIOS de 13-14 y 15-16 años.**
- **Ser DIABETICO insulino dependiente.**
- **Mostrar un INDICE DE PLACA positivo.**

**5.- No han aportado nada al modelo las variables:**

- SEXO
- LUGAR DE RESIDENCIA

**6.- El INDICE DE HEMORRAGIA se nos ha comportado como un Indicador de Riesgo.**

**7.- La variable EDAD se comportó como un Confounding, pero que quedó controlado por la propia metodología utilizada.**

**8.- Se detectaron dos INTERACCIONES:**

- EDAD con INDICE DE PLACA
- INDICE DE PLACA con ser DIABETICO insulino dependiente.

9.- Se ha podido desarrollar una ECUACION PREDICTIVA con el modelo FINAL, que le pudiera resultar útil al clínico.

10.- En el análisis correspondiente sólo a la población diabética no hemos hallado ninguna asociación, debido, seguramente a un tamaño muestral reducido.

11.- En la población diabética el INDICE DE HEMORRAGIA se comporta, una vez más, como un Indicador de Riesgo.

## **VII.- BIBLIOGRAFIA**

1. BASCONES MARTINEZ,A.: Concepto de enfermedad periodontal; en: Periodoncia Avances en Odonto-estomatología. Madrid 1989: 15-20.
2. PAGE,RC.: Oral health status in the United States: prevalence of inflammatory periodontal diseases. J. Dent. Educ. 1985; 49: 354-67.
3. CAPILOUTO,ML; DOUGLASS,CW: Trends in the prevalence and severity of periodontal diseases in the U.S.: a public health problem?. J Public Health Dent 1988; 48: 245-51.
4. SHAWW JH: Causes and control of dental caries. N Engl J Med 1987; 317: 996-1004.
5. WILLIAMS RC: Periodontal disease. New.Engl.J.Med. 1990; 322 (6): 373-82

6. MOLLER I; MARTHALER TM. La sanidad dental en España. Informe de la visita a España realizada del 28 de agosto al 5 de septiembre de 1985. Organización Mundial de la Salud. Oficina Regional Europea.
  
7. LÖE H.A.; BOYSEN,H.; MORRISON E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri-Lankan laborers 14 to 46 years of age. J.Clin. Periodontol 1986; 13: 431-40)
  
8. Epidemiology and Oral Disease Prevention Program, National Institute of Dental Research. Oral health of United States adults: the National Survey of Oral Health in U.S. Employed adults and seniors, 1985-86: national findings. Bethesda, Md.: Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 1987. (NIH publication no.87-2868).

9. MODAN, M. Effectiveness of glycosylated hemoglobin, fasting plasma glucose and a single post-load level in population screening for glucose intolerance. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 431-444
  
10. FERREL RE. Glycosylated hemoglobin determination from capillary blood samples: utility in an epidemiologic survey of diabetes. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 159-166
  
11. DUNCAN BB ; HEISS G: Nonenzymatic Glycosylation of proteins: a new tool for assessment of cumulative hyperglycaemia in epidemiologic studies, past and future. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 169-189
  
12. BAKER JR. The clinical utility of serum fructosamine estimation, a possible screening test for diabetes mellitus. *Br Med J* 1983; 287: 863-865

13. GORSUCH AN. Evidence for a long pre-diabetic period in Type 1 (Insulin dependent) diabetes mellitus. *Lancet*. 1981; 2:1363-1365
  
14. SPENCER KM; CUDWORTH AG: The etiology of insulin dependent diabetes mellitus. En: Mann, J. I. y col., ed. *Diabetes in Epidemiological Perspective*. Edimburgo, Churchill Livingstone, 1983: 99-121
  
15. CUDWORTH AG ; GORSUCH AN: Autoimmunity and viruses in Type 1 (Insulin-dependent) diabetes. En: Ellenberg, M. y Rifkin, H., ed. *Diabetes mellitus: Theory and practice*, 3 ed. Nueva York, Medical Examination Publishing Co. Inc. 1983: 505-517
  
16. DORMAN JS. The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study: mortality results. *Diabetes* 1984; 33: 271-276

17. GEPTS W The pathology of the pancreas in human diabetes. En: Andreani, D. y col., ed. Immunology in Diabetes. Londres, Kimpton, 1984.
18. KOHNER EM. Diabetic eye disease. En: Keen, H. y Jarret, R. J., Ed. Complications of Diabetes. Londres, Edward Arnold, 1982: 19-108
19. DECKERT T. Prognosis of diabetes with diabetes onset before the age of 31. Diabetologia 1978; 14: 363-370
20. ENGERMAN R. Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control. Diabetes 1977; 26: 760-769
21. ANDERSEN AR. Diabetic nephropathy in Type 1 (Insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. Diabetologia 1983; 25: 496-501

22. MOGENSEN CE. Long-term antihypertensive treatment inhibits progression of diabetic nephropaty. Br Med J 1982; 285: 685-688
  
23. VIBERTI GC. Long-term correction of hyperglycaemia and progression of renal failure in Insulin-dependent diabetes. Br Med J 1983; 286: 598-602
  
24. VIBERTI GC ; KEEN H The Patterns of proteinuria in diabetes mellitus:relevance tho pathogenesis and prevention of diabetic nephropaty. Diabetes 1984; 33: 686-692
  
25. WARD JD. Diabetic neurophaty. En: Alberti, K. G. M. M. y Krall, L. P., ed. The Diabetes Annual. Amsterdam. Elsevier, 1985: 288-308.
  
26. JUDZEWITSCH RG. Aldose reductase inhibition improves nerve conduction velocity in diabetic patients. New Engl J Med 1983; 308: 119-125

27. JARRETT RJ. Diabetes, hyperglycaemia and arterial disease. Keen, H. y Jarret, R. J., ed. *Complications of Diabetes*, 2 ed. Londres. Edward Arnold, 1982: 179-203.
28. EDMONDS ME. The "combined diabetic foot clinic": a major development in diabetic foot care. *Diabetologia*; 1982; 23: 468
29. FIGUEROLA D. Metabolismo de los hidratos de carbono. En: *Medicina Interna*. Farreras P; Rozman C Ed. Doyma SA, Barcelona 1988: 1730-65
30. GARCIA NUÑEZ, JA. Estudio clínico y epidemiológico de la enfermedad periodontal. Tesis Doctoral. UCM. 1983; 285.
31. BELTING CM; HINIKER JJ; DUMMETT CO Influence of diabetes mellitus on the severity of periodontal disease. *J. Periodontol.* 1964; 35: 476-480

32. SZNAJDER N; CARRARO J; RUGNA S; SEREDAY M Periodontal findings in diabetic and non-diabetic patients. J. Periodontol.1978; 49: 445-448
33. BERNICK SM. Dental disease in children with diabetes mellitus. J. Periodontol. 1975; 46: 241-245.
34. GISLEN G; NILSSON KO; MTSSON L. Gingival inflammation in diabetic children related to degree of metabolic control. Acta Odontol Scand 1980; 38: 241-246
35. BENVENISTE R; BIXLER D; CONNEALLY P Periodontal disease in diabetics. J. Periodontol. 1969; 35: 271-279.
36. HOVE K; STALLARD R Diabetes and the periodontal patient. J. Periodontol.1970; 41: 53-58

37. MACKENZIE R; MILLARD H. Interrelated effects of diabetes, arteriosclerosis and calculus on alveolar bone loss. JADA 1963; 66: 191
38. STEIN G; SHANNON I. Glucose tolerance and the State of periodontal health. J. Periodontol 1970; 41: 520-525.
39. CAMPBELL M. Epidemiology of periodontal disease in the diabetic and non-diabetic. Aust. Dent. J.1972; 17: 274-278.
40. TUCKMAN M; MASLICK R; SHAPIRO W; CHANSENS A. The relationship of glucose tolerance to periodontal status. J. Periodontol. 1970; 41: 513-519.
41. COHEN D; FRIEDMAN L; SHAPIRO J; KYLE G; FRANKLIN S. Diabetes mellitus and periodontal disease. Two-Year longitudinal observations. J. Periodontol. 1970; 41: 709-712.

42. STAHL S: Roentgenographic and bacterial changes in diabetics. J. Periodontol. 1948; 19: 30.
  
43. SHERIDAN R; CHERASKIN E. Epidemiology of diabetes mellitus. 1  
Revieww of dental literature. 2 A study of 100 dental patients. J.  
Periodontol. 1959; 30: 242-253
  
44. SWENSON H. Alveolar bone resorption associated with diabetes. J.  
Periodontol. 1954; 25: 53
  
45. RINGLEBERG ML. Comparison of gingival health and gingival crevicular  
fluid flow in children with and without diabetes. J. Dent. Res. 1977; 56:  
108-111
  
46. SHEPPARD IM. Alveolar resorption in diabetes mellitus. Dental Cosmos.  
1936; 78: 1075-1079

47. HILMING F. Clinical observations in parodontosis in diabetes mellitus.  
Zahnerztl Rundsch 1938; 48: Nov
48. WILLIAMS RC; MAYHAN CJ. Periodontal disease and diabetes in young adults. JAMA 1960; 172: 776-778
49. CIANCIOLA L; PARK B; BRUCK E; MOSOVICH L; GENCO R. Prevalence of periodontal disease in insulin- dependent diabetes mellitus(juvenile diabetes) JADA 1982; 104: 653-660
50. GLAVIND L. The relationship between periodontal state and diabetes mellitus duration, insulin dosage, and retinal changes. J. Periodontol 1968; 39: 341-347
51. WILLIAMS JB. Diabetic periodontoclasia. JADA 1928; 15(4): 523-529

52. PENNEL BM; KEAGL JG. Predisposing factors in the etiology of chronic inflammatory periodontal disease. J. Periodontol. 1977; 48: 517-532
53. GUSBERTI F; GROSSMAN N; LOESCHE W. Puberty gingivitis in insulin dependent diabetics. J. Dent. Res. 1982 (Special Issue) 61(9): 201, abstract n.199
54. SANDLER HC; STALH SS. Prevalence of periodontal disease in a hospitalized population. J. Dent. Res. 1960; 39: 439-454
55. CAMPBELL MJ. Epidemiology of periodontal disease in diabetic and non-diabetic. Aust. Dent. J. 1972; 17: 274-278
56. FINESTONE AJ; BOOJURY SR. Diabetes mellitus and periodontal disease. Diabetes 1967; 16: 336-340

57. GLAVIND L; LUND B; LOE H. The relationship between periodontal state and diabetes duration, insulin dosage and retinal changes. J. Periodont. Res. 1969; 4: 164-165
58. NICHOLS C; LASTER LL; BODAK-GYOVAI LZ. Diabetes mellitus and periodontal disease. J. Periodontol 1978; 49: 85-88
59. MANOUCHEHR-POUR M; BISSADA F. Periodontal disease in juvenile and adult diabetic patients: a review of the literature. JADA 1983; 107: 766-70
60. RAY. HGA study of histopathology of the gingiva in patients with diabetes mellitus. J. Periodontol. 1948; 19: 128-130
61. STAHL SS; Witkin G J; Scopp IW. Degenerative vascular changes observed in selected gingival specimens. Oral Surg. 1962; 15: 1495-1504

62. KEENE TJ. Observations of small blood vessels in human non-diabetic and diabetic gingiva. J. Dent. Res. 1969; 48: 967
  
63. HOVE KA; STALLARD RE. Diabetes and the periodontal disease. J. Periodontol. 1970; 41: 713-718
  
64. CAMPBELL MJ. A Light and electron microscopy study of blood vessels from the gingival tissues of non-diabetic and diabetic patients. Aust. Dent. J. 1971; 15: 235-239
  
65. MCMULLEN JA. Microangiopathy within the gingival tissues of diabetic subjects with specific reference to the prediabetic state. Periodontics 1967; 5: 61-69
  
66. FRANTZIS TG; REEVE CM; BROWN AL. The ultrastructure of capillary basement membrane in the attached gingiva of diabetic and non-diabetic patients with periodontal disease. J. Periodontol. 1971; 42: 406-411

67. RAMAMURTHY NS; ZEBROWSKY EJ; GOLUB LM. The effect of alloxan diabetes on gingival collagen metabolism in rats. Arch Oral Biol 1972; 17: 1551-1560
  
68. KAPLAN R. Gingival collagen metabolism in human diabetics. J. Dent. Res. (Special Issue)1982; 61: 275, abstract n.872
  
69. STAHL SS. Roentgenographic and bacteriologic aspects of periodontal changes in diabetics, J. Periodontol. 1948; 19: 130-132
  
70. MASSLER M. The oral flora in diabetics. J. Dent. Res. 1949; 28: 674
  
71. SANCHEZ-CORDERO S; HOFFMAN H; STAHL SS. Occurrence of Staphylococcus in periodontal pockets of diabetic and non-diabetic adults, J. Periodontol. 1979; 50: 109-113

72. LINKE HA; SANCHEZ-CORDERO S; HOFFMAN H. Isolation of a salt tolerant pleomorphic Klebsiella strain from a case of diabetic periodontitis. Microbios 1980; 27: 107-115
73. MASHIMO PA. Subgingival microflora in insulin dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). J. Dent. Res. (Special Issue) 1981; 60: 459, Abstract n.598
74. MARA W; BADGER S. Serum sensitivity of Eikenella Corrodens from diabetic patients with periodontitis. J. Dent. Res. (Special Issue) 1982 61: 309, abstract n.1181
75. RAMAMURTHY NS. Leukocyte response in the gingival crevice of the diabetic rat, J. Periodont. Res. 1979; 14: 289-296

76. MATTSON L; ATTSTROM R.; GRANATH L. Inflammatory reactions in the gingival region during the development of bacterial plaque in alloxan-diabetic dogs. *J. Periodont. Res.* 1980; 15: 516-525
77. GOLUB LM; GARANT PR; RAMAMURTHY NS. Inflammatory changes in gingival collagen in the alloxan-diabetic rat. *J. Periodont. Res.* 1977; 12: 402-418
78. NICOLL G. The effect of diabetes on collagenase and neutral protease activity in rat leukocytes. *J. Dent. Res. (Special Issue)* 1981; 60 (A): 344, Abstract n.1344
79. NICOLL G. Abnormal collagenolytic activity in polymorphonuclear leukocytes (PMNL) from diabetic humans. *J. Dent. Res. (Special Issue)* 1980; 59 (A): 532, abstract n.1053

80. MOWATT AG; BAUM J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1971; 284: 621-626
81. MOLENAAR DM. Leukocyte chemotaxis in diabetic patients and their non diabetic first-degree relatives. *Diabetes.* 1976; 25: 880-883
82. BYBEE JD; ROGERS DE. The Phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes obtained from patients with diabetes mellitus. *J. Lab. Clin. Med.* 1964; 64: 1-13
83. HADDOW MA. Phagocytic activity of oral PMNs in juvenile diabetic patients with periodontal disease. *J. Dent. Res. (Special Issue)* 1982; 61: 319 Abstract n.1271
84. BAGDADE JD; ROOT RK; BULGER RJ. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1974; 23: 9-15

85. LAVINE WS. Impaired neutrophil chemotaxis in patients with juvenile and rapidly progressing periodontitis. *J. Periodont. Res.* 1979; 14: 10-19
86. VANDYKE TE. Neutrophil chemotaxis dysfunction in human periodontitis. *Infect. Immun.* 1980; 27: 124
87. MANOUCHEHR-POUR M. Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. *J. Periodontol.* 1981; 52: 410-14
88. MCMULLEN JA. Neutrophil chemotaxis in individuals with advanced periodontal disease and genetic predisposition to diabetes mellitus. *J. Periodontol.* 1981; 52: 167-173
89. DOMINGUEZ ROJAS V; JUANES PARDO JR; GARCIA PADROS M; RODRIGUEZ ARTALEJO F. Vacunación antitetánica en población de alto riesgo. *Med. Seg. Trabajo.* 1987; XXXIV (136): 50-56

90. REY CALERO, J. Propósitos de la Epidemiología. En: Epidemiología y Salud de la Comunidad. Ed. Interamericana. McGraw-Hill. 1989: 17-27
91. HENNEKENS CH; BURING J. Analysis of epidemiologic studies: Evaluating the role of chance. In: Epidemiology In Medicine. Ed. Little Brown. Co. Boston. 1987: 243-71
92. KLEIMBAUM DG; KUPPER LL; MORGESTERN H. Fundamentals of epidemiologic research. In: Epidemiologic Research: principles and quantitative methods. Van Nostrand Reinhold. New York. 1982: 19-39
93. GRANT DA, STERN IB, EVERETT FG. Examen y diagnóstico. En: Periodoncia en la tradición de Orban y Gottlieb. Ed: Mundl SAIC y F, 5ª edición. 1983: 526-527
94. LINDHE. Examen en pacientes con enfermedad periodontal. En: Periodontología Clínica. Ed: Médica Panamericana S.A. 1986: 281

95. MURILLO F. IV Informe Foessa. Informe Sociológico sobre el cambio social en España. 1975-1983. Ed. Euroamericana. Código de Ocupaciones. 1983: 149-150
96. SKYLER JS. Monitoring diabetes mellitus. In: Diabetes Mellitus. Ed. Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center. Indianapolis. 1988: 159-174
97. SILNESS J; LÖE H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. J. Periodontol. 1967; 36: 610-16
98. ROTHMAN KJ. Measure of disease frequency. In: Modern Epidemiology. Little Brown Co. Boston 1986: 23-34
99. PERIODONTOGRAMA del Departamento de Medicina y Cirugía buco-facial (Cátedra II, Prof. Bascones), Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid

100. LEVY PS; LEMESHOW S. The population and the sample. In: Sampling for health professionals, Ed: L.L.P. California. 1980: 8-36
101. ROTHMAN KJ. Objectives of epidemiologic study design. In: Modern Epidemiology, Little Brown Co. Boston 1986: 77-98
102. KELSEY JL; THOMSON DW; EVANS AS. Methods of Sampling and estimation of sample size. In: Methods in observational epidemiology. Oxford University Press. New York. 1986: 254-84
103. OAKES M. The logic of significance test. In: Statistical inference. E.R.I. Chestnut Hill, Ma. 1986: 3-21
104. SCHLESSELMAN JJ. Sample size. In: Case-Control Studies. Oxford University Press. New York. 1982: 144-170

105. SCHLESSELMAN JJ. Sample size requirements in cohort and case-control studies of disease. *Am. J. Epidemiol* 1974; 99: 381-4
106. WALTER SD. Determination of significant relative risks and optimal sampling procedures in prospectives and retrospectives comparative studies of various sizes. *Am. J. Epidemiol.* 1977; 105: 387-97
107. KLEINBAUM DG; KUPPER LL; MORGENSTERN H. Information bias. In: *Epidemiologic research, principles and quantitative methods.* Van Nostrand Reinhold. New York. 1982: 220-241
108. SCHLESSELMAN JJ. Sources of bias In: *Case-Control Studies.* Oxford University Press. New York. 1982: 124-143
109. DEAN, J. and cols *EPIINFO Epidemiology Program office Centers of Disease Control.* Atlanta. Ga. 1987

110. CAMPOS-FILHO NBS; FRANCO EL. A microcomputer program for multiple logistic regression by unconditional and conditional maximum likelihood methods. *Am. J. Epidemiol.* 1989; 129 (2): 439-44
111. KLEINBAUM D; KUPPER L; MULLER K. Dummy variables in regression. In: *Applied regression analysis and other multivariable methods*. PWS. Kent Publishing Co. Boston. 1988: 260-96
112. HOSMER DW; LEMESHOW S. The multiple logistic regression model. In: *Applied logistic regression*. John Wiley and Sons. New York. 1989: 25-37
113. WALTER SD; FEINSTEIN AR; WELLS CK. Coding ordinal independent variables in multiple regression analysis. *Am. J. Epidemiol.* 1987; 125(2): 319-23

114. FEINSTEIN AR; WELLS CK; WALTER SD. A comparison of multivariable mathematical methods for predicting survival - I. Introduction, rationale and general strategy J. Clin. Epidemiol. 1990; 43 (4): 339-47
115. KLEINBAUM DG; KUPPER LL; MULLER KE. Classification of variables and the choice of analysis. In: Applied Regression Analysis and other Multivariable Methods. PWS-Kent Publishing Co. Boston. 1988: 7-15
116. CORNFIELD J; GORDON T; SMITH W. Quantal response curves for experimentally on controled variables. Bul. Internat. Statistical. Inst. 1961, 38 Part III
117. MC GEE D. Epidemiologic Program for computers and calculators. Am. J. Epidemiol. 1986; 124(4): 702-05

118. KLEINBAUM DG; KUPPER LL; MULLER KE. Introduction to regression Analysis. In: Applied Regression Analysis and other Multivariable Methods. PWS-Kent Publishing Co. Boston. 1988:36-40
119. KLEIMBAUM DG; KUPPER LL; MORGESTERN H. Confounding Involving Several Risk Factors. In: Epidemiologic Research. Van Nostrand Reinhold. New York. 1982: 266-280
120. HOSMER DW; LEMESHOW S. Introduction to the logistic regression model. In: Applied logistic regression. John Willey & Sons. New York. 1989: 1-24
121. WALTER SD; FEINSTEIN AR; WELLS CK. A comparison of multivariable mathematical methods for predicting survival. II: Statistical selection of prognosis variables. J. Clin. Epidemiol. 1990; 43(4): 349-59

122. SAS Institute I.N.C. SAS/STAT Guide for Personal computer, version 6 edition. Cary, NC:SAS Institute Inc, 1985
123. HOSMER DW; LEMESHOW S. Model-building strategies and methods for logistic regression. In: Applied logistic regression. John Willey & Sons. New York. 1989: 82-134
124. KAHN H; SEMPOS T. Adjustment using multiple linear regression, and multiple logistic functions. In: Statistical Methods In Epidemiology. Oxford University Press. 1989: 137-67
125. HILL AB. The environment and disease: association or causation?. Proc. Roy. Soc. Med. 1965; 58: 295-30
126. HILL AB. Principles of medical statistics. 9th ed. New York. Oxford University Press. 1971: 309-323

127. RALL DP. Thresholds? Environmental Health Perspectives 1978; 22:  
163-5
128. WEISS NS. Inferring causal relationships: Elaboration of criterion of  
"dose-response", Am. J. Epidemiol. 1981; 113: 487-490
129. MIETTINEN OS. Confounding and effect modification. Am. J. Epidemiol  
1972; 100 (5): 350-3
130. MIETTINEN OS; COOK EF. Confounding: Essence and detection. Am. J.  
Epidemiol 1981; 114 (4): 593-603
131. KUPPER LL; KARON JM; KLEIMBAUM DG; MORGESTERN H; LEWIS DK.  
Matching in epidemiologic studies: Validity and efficiency considerations.  
Biometrics 1981; 37 (2): 271-292

132. BARRET-CONNOR J. Infectious and chronic disease epidemiology: separate and unequal?. *Am. J. Epidemiol* 1979; 109: 245-49
133. STERNE JA; CURTIS MA; GILLET IR; GRIFFITHS GS et al. Statistical models for data from periodontal research. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 129-137
134. HENNEKENS CH; BURING JE. Case-Control studies. In: *Epidemiology in Medicine*. Little Brown. Boston 1987; 132-52
135. KELSEY JL; THOMPSON WD; EVANS AS. Case-Control studies. In: *Methods in observational epidemiology*. Oxford University Press. New York. 1986: 148-86
136. SCHLESSELMAN JJ; STOLLEY PD. Research Strategies. In: *Case-Control Studies*. Oxford University Press. New York. 1982: 7-26

137. OSBORN, J. The choice of computational unit in the statistical analysis of unbalance clinical trials. *J. Clin. Periodontol.* 1987, 14: 519-23
138. LEMESHOW S; TSERKOWNYI AG; TULLOCH JL; et al. A computer simulation of the EPI survey strategy. *Intern. J Epidemiol* 1985; 14: 473-481
139. SILVER DH. A longitudinal study of infant feeding practice, diet and caries, relates to social class in children ages 3 and 8-10 year. *Br. Dent. J.* 1987; 163: 296-300
140. POWELL RN; GILHOLLY JT; MCKEENA ER. Prevalence and distribution of gingivitis and dental caries in children aged 6-12 years in Brisbane primary schools. *Comm. Dent. Oral. Epidemiol.* 1986; 14: 110-14

141. JOHNSON NW; GRIFFITHS GS; WILTON A et al. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. Evidence for the existence of high-risk groups and individuals and approaches to their detection. J. Clin. Periodontol. 1988; 15: 276-282
142. HANSEN BF; BJERTNESS E; GJERMO P. Changes in periodontal disease indicators in 35-year-old Oslo citizens from 1973 to 1984. J. Clin. Periodontol. 1990; 17: 249-254
143. SICILIA A; NOGEROL B; COBO J; LOPEZ ARRANZ JS; BASCONES A. Estudio epidemiológico de patología periodontal en la población escolar de Oviedo. Avances Periodoncia 1989; 1: 18-24
144. BADER JD; ROZIER RG; MCFALL WT; RAMSEY DL. Association of dental health knowledge with periodontal conditions among regular patients. Community Dent. Oral Epidemiol. 1990; 18: 32-6

145. WILTON JMA; GRIFFITHS GS; CURTIS MA; MAIDEN MFJ et al.  
Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases.  
Systemic predisposition and markers of general health. J. Clin.  
Periodontol. 1988; 15: 339-346
146. ROSENTHAL IM; ABRAMS H; KOPCZYK RA. The relationship of  
inflammatory periodontal disease to diabetic status in insulin-dependent  
diabetes mellitus patients. J. Clin. Periodontol. 1988; 15: 425-429
147. BORDAIS P; DIETERLEN P; POMMEREAU V. L'enfant diabétique et ses  
dents. Actualités Odonto-Stomat. 1986; 40: 281-302
148. REUTERVING CO; HÄGG E; GUSTAFSON GT. Root surface caries and  
periodontal disease in long-term Alloxan diabetic rats. J. Dent. Res.  
1986; 65: 689-694

149. RYLANDER H; RAMBERG P; BLOHME G; LINDHE J. Prevalence of periodontal disease in young diabetics. *J. Clin. Periodontol.* 1986; 14: 38-43
150. GOTEINER D; VOGEL R; DEASY M; GOTEINER C. Periodontal and caries experience in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J.A.D.A.* 1986; 113: 277-279
151. ERVASTI T; KNUUTTILA M; POHJAMO L; HAUKIPURO K. Relation between control of diabetes and gingival bleeding. *J. Periodontol.* 1985; 56: 154-157
152. GOLUB LM; LEE HM; LEHRER G; NEMIROFF TF et al. Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes. *J. Periodontal Res.* 1983; 18: 516-26

153. ANDERSON DC; SPRINGER TA. Leukocyte adhesion deficiency: An inherited defect in the Mac-1, LFA-1, and p150-95 glycoproteins. Annual Reviews of Medicine. 1987; 38: 175-194
154. ROULARD-BOSMA W; van DIJK J. Periodontal disease in Down's Syndrome: a review. J. Clin. Periodontol. 1986; 13: 64-73
155. HAMILTON RE; GIASANTI JS. The Chediak-Higashi Syndrome. Oral Surgery. 1974; 37: 771-782
156. TINDANOF N; TANZER JM; KORUMA KS; MADEARZO EG. Treatment of the periodontal component of Papillon-Lefevre Syndrome. J. Clin. Periodontol. 1986; 13: 6-10
157. MASHIMO PA; YAMAMOTO Y; SLOTS J; PARK BH; GENCO RJ. The periodontal microflora of juvenile diabetics. J. Periodontol. 1983; 54: 420-430

158. GUSBERTI FA; SYED SA; BACON G; GROSSMAN N; LOESCHE WJ.  
Puberty gingivitis in insulin-dependent diabetic children. J. Periodontol.  
1983; 54: 714-720
159. LARKIN JG; FRIER FM; IRELAND JT. Diabetes mellitus and infection.  
Postgraduate Medical Journal. 1985; 61: 233-237
160. DOMINGUEZ ROJAS V; ASTASIO ARBIZA P; ORTEGA MOLINA P;  
GARCIA NUÑEZ JA; CALLE PURON ME; BASCONES MARTINEZ A.  
Meta-análisis como herramienta de investigación. Una aproximación a la  
investigación periodontal. Avances Periodoncia. 1990; 2: 23-32