

Grado en ODONTOLOGÍA

Trabajo Fin de Grado

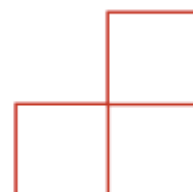
Curso 2024-25

IMPACTO DE LA DIABETES EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES ORALES PREMALIGNAS Y MALIGNAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Presentado por: [Alessandra Da Rodda](#)

Tutor: [Marta Cruz Pamplona](#)

Campus de Valencia
Paseo de la Alameda, 7
46010 Valencia
universidadeuropea.com



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutora, la profesora Doctora Marta Cruz Pamplona, por su preciosa ayuda en la elaboración de esta tesis. Sus consejos, siempre formativos y valiosos, han sido fundamentales.

A mi madre, gracias. Gracias por haberme permitido emprender este camino, por haberme sostenido durante estos cinco largos años y, sobre todo, por creer siempre en mí sin condiciones. No veo la hora de comenzar esta nueva etapa juntas.

A mi hermano Marco, por haberme animado a seguir adelante hacia mi objetivo final y que me ha acompañado con paciencia durante las intensas sesiones de estudio en casa.

A mi novio Andrea, por tu paciencia, tu comprensión y por estar a mi lado en cada etapa de este camino, incluso en los momentos más difíciles.

A mi querida Flutrone, gracias por tus palabras reconfortantes antes de cada viaje y por recordarme siempre en cada llamada que un día menos era un paso más hacia el final del camino.

Y, por supuesto, un agradecimiento especial a mi amiga Fanny, compañera de banco y de vida universitaria, gracias por tantos momentos compartidos, por las risas en medio del cansancio, por el apoyo y por estar siempre a mi lado.

Cada uno de ustedes ha sido parte de este logro. Gracias, de corazón.

INDÍCE

1	RESUMEN	1
2	ABSTRACT.....	3
3	LISTADO DE SÍMBOLOS	5
4	PALABRAS CLAVES.....	7
5	INTRODUCCIÓN.....	9
5.1	La diabetes mellitus	9
5.1.1	Generalidades.....	9
5.1.2	Prevalencia.....	9
5.1.3	Etiología	9
5.1.4	Sintomatología	10
5.1.5	Clasificación	11
5.1.6	Diagnostico.....	13
5.2	Manifestaciones orales.....	14
5.2.1	Enfermedades bucodentales más frecuentes.....	14
5.2.2	Patogenia de las lesiones orales premalignas y maligna	15
5.2.3	Lesiones premalignas y malignas	17
6	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	21
7	OBJETIVOS.....	24
8	MATERIAL Y MÉTODO	26
8.1	Identificación de la pregunta PICO	26
8.2	Criterios de elegibilidad.....	27
8.3	Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos.....	27
8.4	Proceso de selección de los estudios.....	29
8.5	Extracción de datos	30
8.6	Valoración de la calidad.....	31
8.7	Síntesis de datos.....	32
9	RESULTADOS	34
9.1	Selección de estudios. Flow chart.....	34
9.2	Análisis de las características de los estudios revisados	37
9.3	Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo	38
9.4	Síntesis resultados.....	40
9.4.1	Diabetes mellitus y enfermedades orales premalignas y malignas	40
9.4.2	Tipo y localización de lesión oral premaligna y maligna	41
9.4.3	Prevalencia de la lesión oral premaligna y maligna	43
9.4.4	Relación con el estilo de vida	44

10	DISCUSIÓN	47
10.1	Diabetes mellitus y enfermedades orales premalignas y malignas	47
10.2	Tipo y localización de lesión oral premaligna y maligna	49
10.3	Prevalencia de la lesión oral premaligna y maligna	50
10.4	Relación con el estilo de vida	52
10.5	Limitaciones del estudio	53
11	CONCLUSIONES.....	56
12	BIBLIOGRAFÍA	58
13	ANEXOS.....	63

1. RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus está asociada con diversas complicaciones sistémicas, incluidas afecciones orales. Si bien la enfermedad periodontal es una de las manifestaciones más comunes en pacientes diabéticos, los profesionales de la salud no suelen estar al tanto de su posible relación con el desarrollo de cáncer oral. Dado que las personas con diabetes pueden presentar un mayor riesgo de lesiones premalignas y malignas en la cavidad oral, es fundamental una vigilancia adecuada para la detección temprana. Este estudio tiene como objetivo analizar la relación entre la diabetes y la aparición de lesiones orales con potencial maligno, con el fin de contribuir a una mayor concienciación y mejores estrategias de prevención en esta población.

Material y método: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science para identificar estudios publicados en los últimos diez años sobre la asociación entre la diabetes mellitus y enfermedades orales premalignas y malignas.

Resultados: De un total inicial de 793 artículos, 8 estudios cumplieron con los criterios de inclusión para esta revisión sistemática. Los resultados mostraron una mayor prevalencia de lesiones orales premalignas y malignas en pacientes con diabetes o prediabetes (36.91%) en comparación con los controles (27.08%). La leucoplasia oral fue la lesión más frecuente. Las lesiones se localizaron principalmente en la mucosa bucal, la lengua y la encía. El tabaquismo fue más prevalente en el grupo con lesiones, lo que refuerza su papel como factor de riesgo, mientras que el alcohol mostró un impacto menos consistente.

Conclusión: A pesar de las limitaciones, los resultados sugieren que la diabetes mellitus se asocia con una mayor prevalencia de lesiones orales premalignas y malignas, en especial leucoplasia oral, y que el tabaquismo parece actuar como un factor potenciador, aunque el papel del alcohol permanece incierto.

2. ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus is associated with various systemic complications, including oral conditions. While periodontal disease is one of the most common manifestations in diabetic patients, fewer healthcare professionals are aware of its potential relationship with the development of oral cancer. Since individuals with diabetes may have a higher risk of premalignant and malignant lesions in the oral cavity, proper vigilance is essential for early detection. This study aims to analyse the relationship between diabetes and the occurrence of oral lesions with malignant potential, to contribute to greater awareness and improved prevention strategies in this population.

Material and Methods: An electronic search was conducted in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases to identify studies published in the last ten years on the association between diabetes mellitus and premalignant and malignant oral diseases.

Results: From an initial total of 793 articles, 8 studies met the inclusion criteria for this systematic review. The results showed a higher prevalence of premalignant and malignant oral lesions in patients with diabetes or prediabetes (36.91%) compared to controls (27.08%). Oral leukoplakia was the most frequent lesion. Lesions were mainly located in the buccal mucosa, tongue, and gingiva. Smoking was more prevalent in the group with lesions, reinforcing its role as a risk factor, while the impact of alcohol appeared less consistent.

Conclusion: Despite the limitations, the results suggest that diabetes mellitus is associated with a higher prevalence of premalignant and malignant oral lesions, particularly oral leukoplakia, and that smoking may act as an aggravating factor, although the role of alcohol remains uncertain.

3. LISTADO DE SIMBOLOS

DM: Diabetes mellitus

LPO: Liquen plano oral

LO: Leucoplasia oral

EO: Eritroplasia oral

COCE: Carcinoma oral de células escamosas

4.PALABRAS CLAVES

- I. Diabetes mellitus
- II. Prediabetes
- III. Glucose metabolism disorder
- IV. Chronic disease
- V. Hyperglycemia
- VI. Hyperinsulinemia
- VII. Insulin resistance
- VIII. Systemic inflammation
- IX. Oral pre-malignant lesions
- X. Oral dysplasia
- XI. Oral cancer
- XII. Oral neoplasm
- XIII. Malignant lesions
- XIV. Oral lichen planus
- XV. Oral leukoplakia
- XVI. Erythroplasia
- XVII. Oral squamous cell carcinoma

5. INTRODUCCIÓN

5.1 La diabetes mellitus

5.1.1 Generalidades

La Asociación Americana de Diabetes (ADA de sus siglas en inglés) define a la diabetes mellitus (DM) como un «grupo de enfermedades metabólicas» caracterizadas por hiperglucemia, resultado de defectos en la secreción de insulina, acción de la misma, o ambos. La hiperglucemia crónica de la diabetes está asociada con daño, disfunción y fallo a largo plazo de diferentes órganos, especialmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos (1).

5.1.2 Prevalencia

En las últimas décadas, la capacidad humana para utilizar la ciencia con el propósito de prolongar y mejorar la calidad de vida ha avanzado rápidamente. Sin embargo, este progreso en salud ha traído consigo un efecto secundario significativo: un aumento global en la carga de enfermedades no transmisibles (ENT). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las ENT que más contribuyen a la morbilidad y mortalidad a nivel mundial son las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades respiratorias crónicas, el cáncer y la DM, las cuales representan el 82% de todas las muertes relacionadas con estas patologías.

Según la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés), a nivel mundial, el número de personas con DM ha aumentado de 194 millones en 2003 a 463 millones en 2019 y se predice que alcanzará los 578 y 700 millones para 2030 y 2045, respectivamente. El aumento de personas con DM se debe principalmente al envejecimiento. Además, otros factores contribuyentes incluyen la inactividad física y una dieta poco saludable (2).

5.1.3 Etiología

En la DM intervienen diversos procesos patogénicos que abarcan desde la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas, responsable de una deficiencia de insulina, hasta alteraciones que conducen a resistencia a su acción. La raíz de las anomalías en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas en esta enfermedad

radica en una acción insuficiente de la insulina en los tejidos objetivo. Esta insuficiencia puede originarse en una secreción inadecuada de insulina o en una respuesta disminuida de los tejidos a la hormona, afectando distintos puntos de sus complejas vías de acción.

Tanto la alteración en la secreción como los defectos en la acción de la insulina suelen coexistir en un mismo individuo, y con frecuencia no es evidente cuál de estas anomalías predomina como causa principal de la hiperglucemia (1).

5.1.4 Sintomatología

Los síntomas principales de una hiperglucemia severa son variados y pueden afectar múltiples aspectos de la salud. Entre ellos se incluye un aumento notable en la producción de orina, conocido como poliuria, el cual es causado por el exceso de glucosa que los riñones intentan eliminar a través de la orina. Este proceso está acompañado por una sed excesiva o polidipsia, ya que el cuerpo busca compensar la pérdida de líquidos para evitar la deshidratación. La hiperglucemia también puede provocar pérdida de peso, a veces acompañada de un aumento significativo del apetito, llamado polifagia, debido a que las células no logran obtener suficiente energía de la glucosa circulante.

Otro síntoma frecuente es la visión borrosa, que ocurre por los cambios en los niveles de glucosa que afectan la forma en que los ojos enfocan. Además de estos síntomas característicos, la hiperglucemia crónica puede causar alteraciones en el crecimiento, especialmente en niños y adolescentes, y aumentar la susceptibilidad a diversas infecciones, ya que los niveles elevados de glucosa debilitan las defensas inmunológicas del organismo. Si no se trata de manera adecuada, la DM puede derivar en complicaciones agudas graves y potencialmente mortales. Entre estas se encuentran la hiperglucemia con cetoacidosis, que resulta de la acumulación de cuerpos cetónicos ácidos en la sangre debido al metabolismo alterado de las grasas, y el síndrome hiperosmolar no cetósico, caracterizado por una deshidratación severa y niveles extremadamente altos de glucosa sin cetosis significativa.

A largo plazo, la DM puede dar lugar a una serie de complicaciones que afectan diferentes sistemas del cuerpo. Una de las más graves es la retinopatía, que puede progresar hasta la pérdida de la visión debido al daño en los vasos sanguíneos de la retina. La nefropatía, o daño renal progresivo, puede llevar a insuficiencia renal terminal, requiriendo diálisis o trasplante. Por otro lado, la neuropatía periférica provoca pérdida

de sensibilidad en las extremidades, lo que aumenta el riesgo de desarrollar úlceras en los pies, infecciones graves, amputaciones y deformidades como las articulaciones de Charcot. La neuropatía autónoma, por su parte, afecta el sistema nervioso que controla funciones involuntarias, causando problemas gastrointestinales como gastroparesia, disfunción urinaria, irregularidades cardiovasculares y disfunción sexual.

Además, las personas con DM enfrentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar enfermedades cardiovasculares, como aterosclerosis, enfermedades arteriales periféricas y enfermedades cerebrovasculares, que pueden derivar en eventos graves como infartos y accidentes cerebrovasculares. También es común que presenten hipertensión arterial y alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas, que contribuyen aún más a su predisposición a las enfermedades cardiovasculares. Estas complicaciones, tanto a corto como a largo plazo, subrayan la importancia de un control riguroso de los niveles de glucosa y un manejo integral de la DM para prevenir daños irreversibles en el organismo (1,3).

5.1.5 Clasificación

La DM se clasifica en cuatro grandes grupos (1-4).

Diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune que destruye las células beta del páncreas, provocando una deficiencia absoluta de insulina. Entre los autoanticuerpos frecuentes se encuentran los dirigidos contra las células de los islotes, la insulina y enzimas como GAD65 y IA-2.

Anteriormente llamada diabetes insulín dependiente o de inicio juvenil, suele diagnosticarse antes de los 30 años, aunque puede presentarse en adultos (LADA). Tiene una fuerte asociación con genes del sistema HLA (DQA, DQB, DRB), que pueden incrementar o reducir el riesgo. Los pacientes tienden a tener peso normal al momento del diagnóstico, pero no se descarta la obesidad. Requieren insulina desde el inicio por la falta total de producción endógena. Constituye entre el 5% y 10% de los casos de diabetes a nivel mundial.

Diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 implica una pérdida progresiva (no autoinmune) de la función de las células beta, generalmente en un contexto de resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Representa el 90-95% de los casos de diabetes.

Su aparición se relaciona con envejecimiento, obesidad, mala alimentación, sedentarismo y otros factores (hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, etc.).

La DM tipo 2 progresa de manera gradual a partir del síndrome metabólico o prediabetes, lo que permite que pase desapercibida durante años, frecuentemente hasta que se presentan complicaciones macrovasculares (como enfermedades cardiovasculares) o microvasculares (como nefropatía, retinopatía y neuropatía).

La prediabetes es un estado intermedio entre la normo glucemia y la diabetes, caracterizado por niveles elevados de glucosa en sangre, pero sin alcanzar los criterios diagnósticos de diabetes. Se define por la presencia de glucosa en ayunas entre 100 y 125 mg/dL, glucosa a las 2 horas en una prueba de tolerancia oral entre 140 y 199 mg/dL, o A1C entre 5.7% y 6.4%.

El tratamiento combina estilo de vida saludable (dieta y ejercicio) con medicación y, a veces, insulina. La detección y manejo oportunos evitan complicaciones macro y microvasculares.

Tipos específicos de diabetes

Resultan de causas identificables, como:

- Síndromes de diabetes monogénica: ejemplos como la diabetes neonatal y la diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes (MODY).
- Enfermedades del páncreas exocrino: ejemplos incluyen fibrosis quística y pancreatitis.
- Diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas: causada por medicamentos como glucocorticoides, tratamientos para el VIH/SIDA o después de un trasplante de órganos.

Diabetes gestacional (GDM)

La diabetes gestacional es una condición caracterizada por la aparición de hiperglucemia durante el segundo o tercer trimestre del embarazo en mujeres que no

tenían un diagnóstico previo de diabetes. Este tipo de diabetes se desarrolla debido a los cambios hormonales del embarazo, que pueden causar resistencia a la insulina y una producción insuficiente de insulina para satisfacer las demandas metabólicas tanto de la madre como del feto.

5.1.6 Diagnóstico

La DM puede diagnosticarse utilizando los criterios de la hemoglobina glucosilada (A1C) o los de glucosa plasmática, que incluyen:

- Glucosa plasmática en ayunas.
- Glucosa plasmática a las 2 horas durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 g.
- Glucosa plasmática aleatoria, acompañada de síntomas clásicos de hiperglucemia (como poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicada) o crisis hiperglucémicas.

En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados anormales obtenidos al mismo tiempo o en dos momentos diferentes (4).

A1C $\geq 6.5\%$ (≥ 48 mmol/mol)
La prueba debe realizarse en un laboratorio utilizando un método certificado por el Programa Nacional de Estandarización de la Glucohemoglobina y estandarizado con el Ensayo de Control y Complicaciones de la Diabetes.
OR
Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L)
El ayuno se define como no haber consumido calorías durante al menos 8 horas.
OR
Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa
La prueba debe realizarse según lo descrito por la OMS, utilizando una carga de glucosa equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.
OR
En un individuo con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, glucosa plasmática aleatoria ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L)

El valor aleatorio puede ser obtenido en cualquier momento del día, sin importar el tiempo desde la última comida.

5.2 Manifestaciones orales

5.2.1 Enfermedades bucodentales más frecuentes

La DM, tanto en su tipo 1 como en el tipo 2, tiene un impacto significativo y multifacético en la salud bucal, derivado de los cambios metabólicos y sistémicos que genera. La hiperglucemia crónica propia de esta enfermedad altera los tejidos orales, creando un ambiente propicio para infecciones, inflamaciones y otras complicaciones.

Entre las principales consecuencias en la cavidad oral se encuentran la disfunción de los neutrófilos, la microangiopatía, la neuropatía, la disminución en la síntesis de colágeno y la reducción de la actividad de la collagenasa. Estos factores comprometen la capacidad de defensa y reparación de los tejidos, aumentando la susceptibilidad a patologías orales.

Estas manifestaciones no solo impactan la calidad de vida del paciente, sino que también pueden actuar como indicadores tempranos de la enfermedad o como complicaciones asociadas. Dentro de las manifestaciones orales principales encontramos (3,5-8):

- **Enfermedad periodontal:** Es una de las complicaciones más comunes en pacientes diabéticos. La DM mal controlada favorece la inflamación crónica de las encías, la pérdida de inserción del tejido periodontal y el deterioro óseo. Esta condición puede, a su vez, dificultar el control de los niveles de glucosa en sangre, creando un ciclo bidireccional.
- **Xerostomía (boca seca):** La disminución en la producción de saliva es común en personas con DM y puede predisponer a infecciones orales, dificultades para hablar, masticar y tragar, así como un mayor riesgo de caries.
- **Candidiasis oral:** El exceso de glucosa en la saliva y la inmunosupresión asociada con la DM favorecen la proliferación de hongos, especialmente *Candida albicans*.
- **Caries dental:** Aunque no directamente causada por la diabetes, la xerostomía y los niveles elevados de glucosa en la saliva aumentan el riesgo de caries en estos pacientes.

- Alteraciones en la cicatrización: Las heridas en la cavidad oral, como las úlceras o lesiones postquirúrgicas, tienden a cicatrizar más lentamente debido al impacto de la hiperglucemia en los procesos inflamatorios y de reparación.
- Lengua ardiente y alteraciones en el gusto: Algunos pacientes reportan sensación de ardor en la lengua y cambios en la percepción del sabor, lo que puede estar relacionado con daño nervioso o neuropatía diabética.
- Infecciones orales: Además de la candidiasis, las personas con DM son más propensas a desarrollar infecciones bacterianas o virales debido a la disfunción inmunológica.

5.2.2 Patogenia de las lesiones orales premalignas y malignas

Además de sus complicaciones orales clásicas, investigaciones recientes han señalado que la DM también podría estar asociada con un riesgo incrementado de desarrollar lesiones orales premalignas y malignas.

Los pacientes diabéticos, especialmente aquellos con un control glucémico inadecuado, presentan alteraciones metabólicas como hiperglucemia crónica, resistencia a la insulina causando hiperinsulinemia e inflamación sistémica de bajo grado. Estas condiciones generan un ambiente propicio para procesos que favorecen el desarrollo de lesiones premalignas, como la displasia celular, y eventualmente malignas, como el cáncer. De hecho, la hiperglucemia es uno de los factores clave en la hipótesis de que la DM está asociada con un mayor riesgo de cáncer.

El metabolismo de la glucosa en las células tumorales se caracteriza por el efecto "Warburg". Bajo condiciones aeróbicas o anóxicas, las células inician la glucólisis para convertir la glucosa en ácido láctico, un proceso en el cual se produce energía. Debido a la deficiencia de adenosina trifosfato (ATP) producida por la glucólisis, las células tumorales aumentan la ingesta de glucosa para potenciar la glucólisis que provee energía. Un nivel elevado de glucosa respalda la progresión tumoral a través de una variedad de mecanismos, incluyendo la promoción de la proliferación, invasión y migración de las células tumorales, además de inducir resistencia a la apoptosis y quimiorresistencia (9). Sin embargo, pueden estar involucrados otros mecanismos adicionales.

La hiperglucemia es responsable de la inducción de estrés oxidativo y daño en el ADN, lo que puede desencadenar las primeras fases de la tumorigénesis. La hiperglucemia contribuye a la generación de productos finales de glicación avanzada (AGE) que estimulan la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) e inflamación.

La activación crónica de los AGE ha demostrado que promueve la vía de la transformación tumoral de las células epiteliales y la resistencia de las células tumorales al estrés oxidativo (2,10). Este estrés oxidativo persistente estimula la producción de una variedad de moléculas proinflamatorias, como la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la ciclooxygenasa-2 (COX-2), todas ellas vinculadas con el desarrollo y la progresión de tumores malignos.

La DM mal controlada perpetúa un estado inflamatorio crónico, marcado por niveles elevados de citoquinas interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-8 (IL-8) y proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (CRP). Estas moléculas no solo desempeñan un papel central en la progresión de la DM tipo 2, sino que también están asociadas con la carcinogénesis, al activar rutas de señalización oncogénicas como MAPK y NF- κ B, que favorecen la proliferación celular descontrolada, la invasión tumoral, la metástasis y la angiogénesis (2,9-11). En este último caso la formación de nuevos vasos sanguíneos debido a una sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es crucial para el crecimiento tumoral, ya que proporciona oxígeno y nutrientes esenciales para la expansión celular. En las lesiones premalignas, este proceso puede acelerar la progresión hacia tumores malignos al facilitar la invasión celular y la diseminación metastásica (12).

En cambio, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia en individuos con DM tipo 2 promueven la síntesis del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), que está involucrado en la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis, procesos que pueden contribuir a la carcinogénesis (2,10). Hay evidencia de que el efecto del IGF-1 podría estar relacionado con mutaciones en p53, que son bastante comunes en los tumores de cabeza y cuello.

La microangiopatía también puede afectar los tejidos gingivales, causando hipoxia tisular y un suministro sanguíneo reducido. Esta disminución en la circulación, junto con una respuesta inmune celular deteriorada, puede contribuir al desarrollo de diversas complicaciones, incluido el cáncer oral (11).

Por último, factores como una dieta inadecuada, el consumo de tabaco y alcohol, la falta de actividad física, la obesidad, un nivel socioeconómico bajo y ciertas infecciones virales, como las causadas por los virus de la hepatitis, Epstein-Barr (EBV) y papiloma humano (HPV), están reconocidos como riesgos importantes para enfermedades orales.

En personas con diabetes, la combinación de estos factores podría incrementar considerablemente la probabilidad de desarrollar afecciones orales premalignas y malignas (2,11).

5.2.3 Lesiones premalignas y malignas más frecuentes

Dentro de las lesiones premalignas y malignas más frecuentes en la cavidad oral de los pacientes diabéticos encontramos:

Liquen plano oral

Es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta la mucosa oral y se considera de etiología autoinmune. Se caracteriza por una respuesta inmunitaria mediada por células T, donde el sistema inmunológico ataca erróneamente los queratinocitos de la mucosa oral, lo que conduce a daño tisular y manifestaciones clínicas específicas (5).

Las lesiones típicas del LPO incluyen áreas reticulares blanquecinas en forma de redes o líneas (estrías de Wickham), placas blancas, lesiones atróficas, erosiones o úlceras dolorosas, que suelen localizarse preferentemente en la mucosa yugal, mientras que la encía, la lengua, el paladar o los labios suelen ser localizaciones menos frecuentes (2,13). Aquellos que padecen de liquen plano oral pueden quejarse de molestias y una sensación de ardor en la boca, lo que puede dificultar la alimentación y la deglución. El LPO tiene potencial maligno, por lo que es vital diagnosticarlo y tratarlo para prevenir el desarrollo de carcinoma de células escamosas oral.

Su diagnóstico clínico se complementa con análisis histopatológicos que revelan características como una banda subepitelial de linfocitos, degeneración de la capa basal y depósito de fibrina en la membrana basal (5).

La etiopatogenia exacta del LPO no está completamente esclarecida, aunque se ha relacionado con factores genéticos, estrés, infecciones virales como el virus de la hepatitis C, y una asociación significativa con otras enfermedades autoinmunes, tales

como hipotiroidismo, artritis reumatoide y DM debido a su estado inmunitario, inflamación crónica y el estrés oxidativo (2,14,15).

La presencia conjunta de diabetes, hipertensión y liquen se ha denominado “Síndrome de Grinspan” (3).

Leucoplasia oral

La LO se define como una placa blanca de la mucosa oral que no se desprende al raspado y que conlleva un riesgo de desarrollo futuro de cáncer oral. Es la lesión premaligna más frecuente de la cavidad oral. Se clasifica en leucoplasia homogénea, con apariencia blanca lisa y uniforme y menor riesgo maligno, y leucoplasia no homogénea, con áreas nodulares, verrugosas o ulceradas que tienen mayor riesgo de progresión maligna. Se asocia frecuentemente con factores carcinogénicos como el consumo de tabaco, alcohol, y en algunos casos, la infección por virus del papiloma humano (VPH) y Candidiasis (16).

Los pacientes con DM, especialmente aquellos con un control glucémico deficiente, tienen una mayor predisposición a desarrollar este tipo de lesión oral debido a una combinación de factores. Las alteraciones inmunológicas y la xerostomía asociadas a la DM favorecen la irritación crónica de la mucosa, lo que puede derivar en cambios queratósicos y aumentar el riesgo de complicaciones (7). Además, problemas dentales, como prótesis mal ajustadas, pueden causar traumas crónicos en la mucosa oral, incrementando la probabilidad de desarrollar leucoplasias. Este riesgo se ve amplificado en pacientes con hábitos como el consumo de tabaco, un factor etiológico clave en el desarrollo de esta condición (2,11).

Eritroplasia oral

La eritroplasia es una lesión oral de color rojo intenso, aterciopelada y bien delimitada. Histológicamente, el epitelio es atrófico y delgado, y está caracterizado por su falta de queratina. Es muy frecuente la presencia de cambios epiteliales que van desde una displasia epitelial hasta un carcinoma in situ. Las áreas más afectadas suelen ser la mucosa bucal, la mucosa palatina y la mucosa yugal.

Entre los principales factores que favorecen el desarrollo de esta lesión se encuentran hábitos como fumar, masticar tabaco, consumir betel quid y beber alcohol.

Además, se ha demostrado que la infección por el VPH puede contribuir significativamente a su aparición. Este tipo de patología se desarrolla sobre todo en los pacientes diabéticos mal controlados y con hábitos tóxicos (17,18).

Carcinoma oral de células escamosas

Las lesiones premalignas previamente citadas si no se detectan y tratan a tiempo, pueden evolucionar hacia un estado invasivo, marcando el inicio del desarrollo del COCE.

Se manifiesta clínicamente con ulceraciones persistentes de bordes irregulares y endurecidos, masas o excrecencias que pueden sangrar, dolor crónico en la boca, dificultad para tragar o hablar, engrosamiento o induración de la mucosa, sangrado espontáneo o al contacto, movilidad anormal de los dientes sin enfermedad periodontal, sensación de cuerpo extraño y agrandamiento de ganglios linfáticos cercanos (19,20).

6. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN

La diabetes es una patología ampliamente estudiada debido a su elevada prevalencia en la población mundial. Las enfermedades orales asociadas, como la enfermedad periodontal, son bien conocidas en este contexto y han sido objeto de múltiples revisiones sistemáticas a lo largo de los años (21). Sin embargo, existe un aspecto menos explorado en la literatura: la asociación entre DM y el desarrollo de lesiones premalignas y malignas en la cavidad oral. Hasta la fecha, las revisiones sistemáticas sobre este tema son escasas y, en general, se centran en una única patología.

Esta tesis tiene como objetivo realizar un análisis exhaustivo, estableciendo la relación entre la DM, incluido su estadio previo, y las diversas patologías premalignas y malignas. De este modo, se busca ofrecer una visión integral de los riesgos oncológicos asociados a esta condición, proporcionando un marco más amplio para su comprensión y abordaje.

Los pacientes diabéticos son más propensos a desarrollar diversos trastornos orales y otras lesiones de riesgo. Mantener una buena salud oral no solo contribuye a reducir estas complicaciones, sino que también impacta en su bienestar físico y emocional. Este riesgo se debe a los cambios metabólicos inducidos por la diabetes, que afectan la capacidad del cuerpo para combatir infecciones y mantener los tejidos orales saludables.

Por esta razón, es fundamental que las personas con DM presten especial atención a su salud bucal, ya que una buena higiene oral no solo ayuda a reducir la aparición de complicaciones dentales, sino que también puede tener un impacto positivo en el bienestar físico y emocional.

La prevención en salud oral es de suma importancia para las personas con diabetes, dado que esta condición influye de manera considerable tanto en la calidad de vida general como en la salud bucal de quienes la padecen.

En este contexto, el rol de los profesionales de la salud es fundamental. Es necesario que se mantengan actualizados sobre todas las enfermedades asociadas a la diabetes, desde las más frecuentes hasta las menos estudiadas, para mejorar la

detección temprana y diseñar estrategias de intervención adecuadas. Esto permite un abordaje más completo y personalizado, asegurando tratamientos más eficaces que se traduzcan en una mejor calidad de vida para el paciente. La capacitación continua del personal de salud es, por tanto, un elemento clave para enfrentar los desafíos que representa el manejo integral de la DM y sus complicaciones orales.

ODS

La investigación sobre la relación entre la DM y las lesiones premalignas y malignas en la cavidad oral contribuye al ODS 3 “*salud y bienestar*” al fomentar la prevención, la detección temprana y el manejo integral de complicaciones orales, mejorando la salud y el bienestar de los pacientes diabéticos. Este enfoque promueve una atención personalizada y centrada en el paciente, reduciendo riesgos oncológicos y mejorando su calidad de vida. Asimismo, al destacar la importancia de la formación continua de los profesionales de la salud, el trabajo apoya el ODS 4 “*educación de calidad*” al garantizar que los especialistas estén preparados para enfrentar estos desafíos mediante estrategias basadas en evidencia.

HIPÓTESIS

La hipótesis de trabajo de nuestro estudio es que existe una asociación significativa entre la diabetes y el desarrollo de enfermedades orales premalignas y malignas.

Los desequilibrios metabólicos crean un entorno oral propicio para la formación de alteraciones con potencial maligno y de patologías malignas.

7.OBJETIVOS

Objetivo general:

1.Analizar la relación entre diabetes y enfermedades orales premalignas y malignas.

Objetivos específicos:

1.Identificar y caracterizar el tipo y la localización de lesión premaligna y maligna en pacientes diabéticos.

2.Determinar la prevalencia de la lesión premaligna y maligna en pacientes con alteración glucémica.

3.Analizar el impacto de factores del estilo de vida en el desarrollo de cambios displásicos y la progresión hacia neoplasias malignas en pacientes diabéticos.

8.MATERIAL Y MÉTODO

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo las directrices de la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta- Analyses).

8.1 Identificación de la pregunta PICO

Con el objetivo de realizar una búsqueda electrónica exhaustiva de artículos científicos indexados relacionados con la diabetes y su asociación con enfermedades orales premalignas y malignas, se emplearon las siguientes bases de datos considerando publicaciones disponibles de los últimos 10 años hasta enero 2025:

- Medline, a través de la plataforma PubMed (The National Library of Medicine)
- Scopus
- Web of Science

Esta búsqueda se llevó a cabo con el propósito de responder a la siguiente pregunta:

¿En los pacientes prediabéticos y diabéticos, las alteraciones metabólicas predisponen a mayor riesgo de desarrollar enfermedades orales premalignas y malignas?

Esta pregunta de investigación fue formulada siguiendo el enfoque estructurado de PICO, adaptado al formato PEO. La estructura de la pregunta se definió de la siguiente manera:

P (población): Pacientes con prediabetes y diabetes mellitus.

E (exposición): Alteraciones metabólicas.

O (resultados): Enfermedades orales premalignas y malignas:

- O1: Tipo y localización de lesión premaligna y maligna.
- O2: Prevalencia de lesión premaligna y maligna.
- O3: Influencia del estilo de vida en el desarrollo de estas enfermedades.

8.2 Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron:

- **Tipo de Estudio:** Ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios observacionales transversales, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios en individuos humanos, número de participantes ≥ 10 pacientes; Publicaciones en inglés, español, francés e italiano; Publicados entre 2014 y enero 2025.
- **Tipo de Paciente:** Pacientes con prediabetes y diabetes mellitus.
- **Tipo de Exposición:** Pacientes con alteraciones metabólicas (hiperglucemia, resistencia a la insulina, inflamación sistémica).
- **Tipo de Variables de Resultados:** Estudios que aporten datos sobre las alteraciones orales displásicas y el desarrollo de neoplasias malignas asociadas a las alteraciones metabólicas en pacientes con diabetes mellitus. Y como variables específicas, estudios que proporcionaran datos sobre el tipo, la localización, la prevalencia, el impacto del estilo de vida en el desarrollo lesiones premalignas y malignas.

Los criterios de exclusión fueron: diabetes gestacional, tipos específicos de diabetes mellitus, síndrome metabólico.

8.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras clave:

“glucose metabolism disorder”, “chronic disease”, “diabetes mellitus”, “hyperglycemia”, “hyperinsulinemia”, “oral precancerous lesions”, “oral dysplasia”, “pre-malignant oral lesions”, “oral cancer”, “oral neoplasm”, “malignant lesions”, “oral leukoplakia”, “oral squamous cell carcinoma”, “oral lichen planus”, “erythroplasia”.

Se utilizaron palabras claves en combinación con los operadores booleanos AND, OR y NOT, además de términos controlados como los “MeSH” en PubMed, con el objetivo de optimizar y ampliar los resultados obtenidos en la búsqueda.

En la búsqueda de la pregunta PEO, se utilizó el operador booleano OR entre los términos relacionados con la población (P) y la exposición (E), ya que las alteraciones metabólicas forman parte integral de la definición de diabetes mellitus.

La búsqueda en **PUBMED** fue la siguiente:

```
("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus, type 1"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperinsulinism"[MeSH Terms] OR ("diabetes mellitus"[Title/Abstract] OR "glucose metabolism disorder"[Title/Abstract] OR "chronic disease"[Title/Abstract] OR "hyperglycemia"[Title/Abstract] OR "hyperinsulinemia"[Title/Abstract]))
```

AND

```
("mouth neoplasms"[MeSH Terms] OR "leukoplakia, oral"[MeSH Terms] OR "carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] OR "squamous cell carcinoma of head and neck"[MeSH Terms] OR "lichen planus, oral"[MeSH Terms] OR "erythroplasia"[MeSH Terms] OR ("oral precancerous lesions"[Title/Abstract] OR "oral dysplasia"[Title/Abstract] OR "pre malignant oral lesions"[Title/Abstract] OR "oral cancer"[Title/Abstract] OR "malignant lesions"[Title/Abstract] OR "oral leukoplakia"[Title/Abstract] OR "oral squamous cell carcinoma"[Title/Abstract] OR "oral lichen planus"[Title/Abstract] OR "erythroplasia"[Title/Abstract]))
```

AND

```
(y_10[Filter])
```

La búsqueda en **SCOPUS** fue la siguiente:

```
( TITLE-ABS-KEY ( "glucose metabolism disorder*" OR "chronic disease*" OR "diabetes mellitus" OR hyperglycemia OR hyperinsulinemia )
```

AND

```
TITLE-ABS-KEY ( "oral precancerous lesión*" OR "oral dysplasia" OR "pre-malignant oral lesión*" OR "oral cancer*" OR "Oral Neoplasm" OR "malignant lesión*" OR "oral leukoplakia" OR "oral squamous cell carcinoma" OR "oral lichen planus" OR erythroplasia) )
```

AND

PUBYEAR > 2013 AND PUBYEAR < 2025
AND
(LIMIT-TO (SUBJAREA , "DENT"))

La búsqueda en **WEB OF SCIENCE** fue la siguiente:

(TS=(“glucose metabolism disorder*” OR “chronic disease*” OR “diabetes mellitus” OR Hyperglycemia OR hyperinsulinemia)
AND
TS=(“oral precancerous lesión*” OR “oral dysplasia” OR “pre-malignant oral lesión*” OR “oral cancer*” OR “Oral Neoplasm” OR “malignant lesión*” OR “oral leukoplakia” OR “oral squamous cell carcinoma” OR “oral lichen planus” OR Erythroplasia))
AND
(PY=("2024" OR "2023" OR "2021" OR "2022" OR "2020" OR "2019" OR "2018" OR "2017" OR "2016" OR "2015" OR "2014"))

En la tabla 1 de las ecuaciones de búsqueda por bases de datos (ANEXO 1) se muestra el resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

Además, se efectuó una búsqueda manual de los artículos científicos referenciados en las bibliografías de los documentos seleccionados. Como paso final, se realizó una búsqueda cruzada para localizar publicaciones adicionales que pudieran aportar información valiosa al análisis.

8.4 Proceso de selección de los estudios

El proceso de selección se llevó a cabo en tres etapas. La evaluación de los estudios fue realizada por dos revisores (ADR, MCP).

En la primera etapa, se realizó un cribado de los títulos para descartar aquellos estudios que no eran relevantes. En la segunda etapa, se analizaron los resúmenes y se seleccionaron según criterios como el tipo de estudio, la fecha de publicación, pacientes con diabetes mellitus y con enfermedades orales premalignas y malignas, el tamaño de la muestra y las variables de resultado, aplicando los criterios de inclusión y exclusión

establecidos. La tercera etapa consistió en la revisión completa del texto de los estudios seleccionados para la extracción de datos, utilizando un formulario previamente diseñado para confirmar su elegibilidad. Los estudios duplicados fueron eliminados de la revisión.

En caso de desacuerdos entre los revisores en cualquiera de las fases, estos se resolvieron mediante discusión y, cuando fue necesario, se recurrió a un tercer revisor.

El grado de concordancia respecto a la inclusión de estudios potenciales fue evaluado utilizando k-statistics (Cohen kappa test) para las etapas segunda y tercera del proceso.

8.5 Extracción de datos

En cada artículo, se extraen los siguientes datos:

- Autores y año de publicación
- Tipo de estudio
- Lugar de estudios
- Tamaño muestral
- Rango de edad y edad medio (años)
- Sexo
- Seguimiento
- Grupo de estudio: pacientes con prediabetes y diabetes mellitus
- Alteraciones metabólicas
- Enfermedades orales premalignas y malignas: tipo, localización, prevalencia
- Estilo de vida y exposición a factores de riesgos

Variable general

- DM: Se diagnostica a través del análisis de los niveles de glucosa en sangre, lo que permite determinar si se trata ya de DM tipo 1 o 2 o de un estadio previo.
- Enfermedades orales premalignas y malignas: La presencia de lesiones orales premalignas y malignas se miden mediante una combinación de evaluación clínica, análisis histopatológico y técnicas moleculares. La inspección clínica analiza tamaño, forma, color y bordes. La biopsia confirma el diagnóstico y evalúa

el grado de displasia epitelial, clasificada como leve, moderada, severa o carcinoma in situ. Métodos avanzados, como inmunohistoquímica e imagenología (autofluorescencia), detectan cambios no visibles. Para lesiones malignas, se utiliza el sistema TNM (Tumor, Nódulos, Metástasis) para medir extensión y metástasis.

Variables específicas

- Tipo y localización de lesión premaligna y maligna: Se identifican los tipos de lesiones orales y las regiones bucales más frecuentes donde se localizan. Las lesiones más prevalentes son el liquen plano oral, la leucoplasia, la eritroplasia y el carcinoma oral de células escamosas. No obstante, existe una alta variabilidad en los tipos de lesiones que pueden presentarse.
- Prevalencia de lesión premaligna y maligna: Se analiza la frecuencia con la que estas lesiones aparecen en las diferentes zonas de la cavidad oral.
- Influencia del estilo de vida en el desarrollo de estas enfermedades: Se evalúa la exposición a factores de riesgo, como el consumo de tabaco y alcohol, para determinar su impacto en el desarrollo de cambios displásicos.

8.6 Valoración de la calidad

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por dos revisores (ADR, MCP) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa; se consideró “bajo riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación de estrellas >6 y “alto riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación ≤ 6.

Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados se utilizó la guía Cochrane; las publicaciones fueron consideradas de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio presenta un sesgo posible que debilita la fiabilidad de los resultados y “sesgo incierto” (ya fuera por falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo).

El grado de acuerdo inter-examinador en la evaluación de la calidad metodológica se determinó mediante la prueba kappa de Cohen, siguiendo la escala propuesta por Landis y Koch.

8.7 Síntesis de datos

Para la síntesis de los datos se proporcionaron datos globales del grupo de estudio (paciente con prediabetes y diabetes) y del grupo control (pacientes sin diabetes).

Se realizaron cálculos descriptivos de cada una de las variables cuantitativas (media aritmética). Para las variables cualitativas se describe el tipo, localización y prevalencia.

No se pudo realizar un metaanálisis por la falta de estudios randomizados, que comparan ambos grupos de tratamiento, por lo que los resultados se enfocaron hacia un estudio descriptivo de las variables.

9. RESULTADOS

9.1 Selección de estudios. Flow chart

Se obtuvieron un total de 793 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=387), SCOPUS (n=136) y Web of Science (n=268). Además, se eligieron 2 estudios adicionales a través de la búsqueda manual (lista de referencias y fuentes primarias). De estas publicaciones, 14 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y analizados exhaustivamente.

Como resultado, en esta revisión sistemática se incluyeron 8 artículos que cumplían con los criterios de inclusión (Fig. 1). La tabla 1 proporciona información sobre los artículos excluidos y las razones de su exclusión.

El valor k para el acuerdo interexaminador sobre la inclusión de los estudios fue de 0.85 (títulos y resúmenes) y 1.0 (textos completos) lo que indica un acuerdo "casi perfecto" y "perfecto", respectivamente, según los criterios de Landis y Koch.

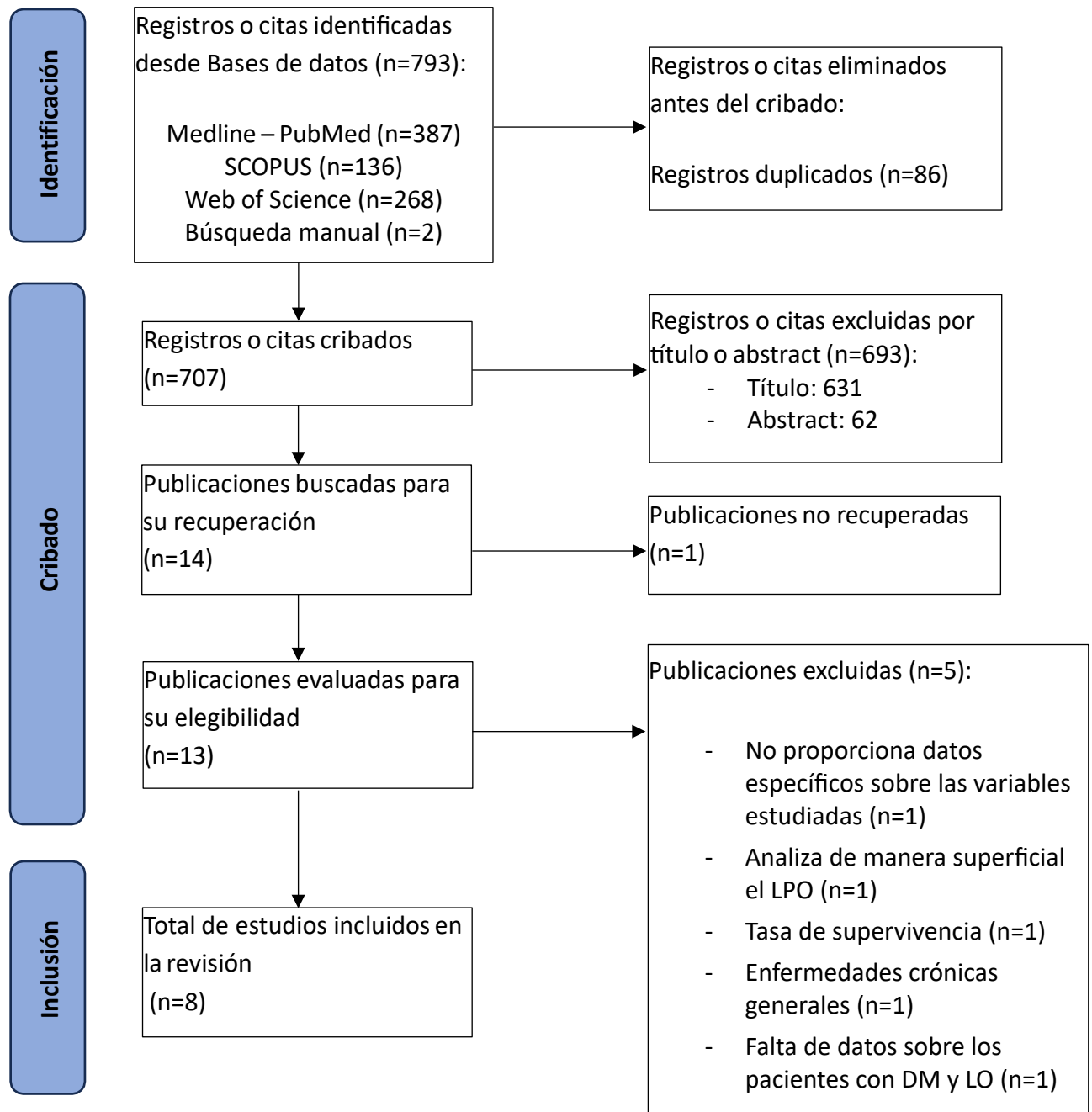


Fig. 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

Tabla 1. Artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática.

Autor. Año	Publicación	Motivo de exclusión
Tseng KS. (2014) (22)	JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery	No proporciona información detallada sobre la localización, prevalencia ni factores de estilo de vida asociados. Además, el estudio aborda el cáncer oral de manera general, sin especificar tipos específicos de lesiones.
Adhikari S. (2022) (23)	Asian Journal of Medical Sciences	Analiza todas las formas de liquen plano (cutáneo, ungueal, genital, oral), sin centrarse específicamente en el LPO.
Adnan Y. (2022) (24)	Clinical Medicine Insights: Oncology	Se limita a analizar la supervivencia global en pacientes con carcinoma oral de células escamosas ya diagnosticado, evaluando si factores como la diabetes o el IMC influyen en su pronóstico.
Giudice LW. (2020) (25)	Oral Diseases	Se centra en comorbilidades generales sin analizar en profundidad la relación entre DM y LO.
Granero Fernandez M. (2017) (26)	Australian Dental Journal	No menciona cuantas personas presentan DM y LO.

9.2 Análisis de las características de los estudios revisados

En esta revisión sistemática se analizan 8 artículos (tabla 2), todos ellos estudios observacionales distribuidos en 5 casos-controles (27-31) y 3 de cohorte (32-34).

Tabla 2. Informaciones generales acerca de los artículos seleccionados.

	Título	Año de publicación	Tipo de estudio	Autores	Sitio de estudio
1 (27)	Diabetes Mellitus and Oral Cancer: A retrospective Study from Austria	2022	Estudio de casos y controles	Remschmidt B y cols.	Austria
2 (28)	Association between hyperglycemia and the malignant transformation of oral leukoplakia in China	2020	Estudio de casos y controles	Li J y cols.	China
3 (29)	Risk of Prediabetes and Diabetes in Oral Lichen Planus: A Case–Control Study according to Current Diagnostic Criteria	2023	Estudio de casos y controles	Rodríguez-Fonseca L y cols.	España
4 (30)	Type-2 Diabetes Mellitus and Oral Tumors in Hungary: A Long-term Comparative Epidemiological Study	2017	Estudio de casos y controles	Végh D y cols.	Hungría
5 (31)	A hospital based prospective study to assessed the correlation between glycemic control, lipid profile and oral leukoplakia in diabetes patients	2023	Estudio de casos y controles	Vikas y cols.	India
6 (32)	Effect of metabolic syndrome on incidence of oral potentially malignant disorder: a prospective cohort study In Taiwan	2020	Estudio de cohorte	Siewchaisakul P y cols.	Taiwán
7 (33)	Association between oral cavity cancer and metabolic syndrome	2023	Estudio de cohorte	Choi GW y cols.	Corea
8 (34)	Prevalence and risk factors of potentially malignant disorders of the mucosa in the general population Mucosa lesions a general health problem?	2021	Estudio de cohorte	Kindler S y cols.	Alemania

En la revisión de los estudios incluidos, tres investigaciones profundizan el desarrollo del cáncer oral (27, 30, 33), mientras que cuatro estudios se centran en la LO (28, 31, 32, 34). De estos, uno evalúa su transformación maligna COCE (28), otro aborda también LPO (34), y dos incluyen además el estudio de la EO (32, 34). Finalmente, un artículo se enfoca exclusivamente en el desarrollo del LPO (29).

En cuanto a la muestra total de los estudios analizados, se identifican 2.208 sujetos afectados por lesiones premalignas o malignas asociadas a la alteración de la glucosa.

De estos, 300 pacientes se clasifican como prediabéticos (27-30,32). La edad de los sujetos varía entre 18 y 96 años. Respecto al género, aunque no se especifica el número exacto de pacientes con DM, la mayoría de los estudios presentan una mayor proporción de hombres en sus muestras.

En relación con el diseño de los estudios, todos los estudios de casos y controles son retrospectivos, mientras que, en los estudios de cohorte, la duración del seguimiento oscila entre 9 y 11 años.

Respecto a las variables analizadas, cuatro estudios identifican la localización de la lesión maligna (27, 28, 30, 34). Además, cada uno analiza el tipo de lesión más

prevalente, con excepción de dos artículos (31, 33). Todos los estudios consideran el impacto del estilo de vida en sus análisis. La información relativa a los estudios seleccionados se presenta en las tablas 3 y 4.

Tabla 3. Características de los estudios revisados.

Artículo	Grupo de estudio	Tipo de lesión	Localización	Prevalencia	Hábitos tóxicos
Remschmidt B y cols. (27)	DM, Prediabetes, Sospecha DM	Cáncer oral	Si	COCE	Tabaco
Li J y cols. (28)	DM, Prediabetes	LO, COCE, Eritroleucoplasia	Si	LO con transformación maligna: LO no homogénea LO sin transformación maligna: LO homogénea	Tabaco, Alcohol
Rodriguez-Fonseca L y cols. (29)	DM, Prediabetes	LPO	No	LPO atrófico erosivo	Tabaco, Alcohol
Végh D y cols. (30)	DM, Prediabetes	COCE, Adenocarcinoma	Si	COCE	Tabaco
Vikas y cols. (31)	DM	LO	No	No	Tabaco, Alcohol
Siewchaisakul P y cols. (32)	DM, Prediabetes	LO, Fibrosis submucosa oral, Hiperplasia verrugosa, EO, Eritroleucoplasia	No	LO	Tabaco, Alcohol
Choi GW y cols. (33)	DM	Cáncer oral	No	No	Tabaco, Alcohol
Kindler S y cols. (34)	DM	LO, LPO, EO, Ulceras de la mucosa	Si	LO homogénea	Tabaco, Alcohol

Tabla 4. Características de los estudios revisados.

Artículo	N° pacientes		Rango de edad (años)	Edad media	Sexo		Seguimiento
	SG	CG			F	M	
Remschmidt B y cols. (27)	152	421	40-96	60	227	346	-
Li J y cols. (28)	133	266	26-82	55.4±12.3	264	135	-
Rodriguez-Fonseca L y cols. (29)	275	275	18-68	59.60±12.18	414	136	-
Végh D y cols. (30)	758	534	12-92 *30-94	64 *53	574	718	-
Vikas y cols. (31)	207	190	-	53.64±17.07 *43.07±18.25	135	262	-
Siewchaisakul P y cols. (32)	716	16.874	≥30	-	1.971	15.619	9 años
Choi GW y cols. (33)	2.718	4.567.069	≥40	58.52±10.10 *53.96±9.32	2.098.359	2.471.428	10 años
Kindler S y cols. (34)	189	5.889	20-79	60.4 *53.0	-	6.078	11 años

SG, grupo de estudio; CG, grupo de control; F, sexo femenino; M, sexo masculino; * edad de los pacientes del grupo control

9.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios de casos y controles, se utilizó la escala Newcastle-Ottawa. En la tabla 5 se presentan los cinco estudios analizados, todos los cuales obtuvieron una puntuación de 8, lo que indica un bajo riesgo de sesgo.

Tabla 5. Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales con grupo control no randomizado.

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Remschmidt B y cols. (27)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Li J y cols. (28)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Rodriguez-Fonseca L y cols. (29)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Végh D y cols. (30)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Vikas y cols. (31)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8

Para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios de cohorte, se utilizó la escala Newcastle-Ottawa. Según la tabla 6, los tres estudios analizados obtuvieron una puntuación de 8, lo que indica un bajo riesgo de sesgo.

El valor k (Cohen kappa test) sobre el acuerdo entre los revisores de la calidad metodológica fue de 0.76, lo que indica un acuerdo sustancial según la escala de Landis & Koch.

Tabla 6. Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observaciones cohortes no grupo control.

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comprobación exposición	Demostración no presencia variable	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Siewchaisakul P y cols. (32)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Choi GW y cols. (33)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Kindler S y cols. (34)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8

9.4 Síntesis resultados

9.4.1 Diabetes mellitus y enfermedades orales premalignas y malignas

En todos los estudios analizados, el grupo de estudio presentó DM y/o prediabetes junto con una enfermedad oral premaligna o maligna.

En cinco estudios (27, 29, 30, 33, 34), el grupo control estuvo conformado por pacientes con DM y/o prediabetes, pero sin lesiones orales.

En el estudio de Vikas y cols. (31) se evaluó la presencia de la enfermedad oral tanto en el grupo de estudio con DM como en los controles sin DM, mientras que en el estudio de Siewchaisakul y cols. (32) se adoptó un enfoque similar, considerando una cohorte expuesta a trastornos orales premalignos en pacientes con y sin trastornos metabólicos.

Por otro lado, el estudio de Li y cols. (28) se centró en la transformación maligna de la LO a COCE, evaluando únicamente la progresión de la enfermedad en el grupo de casos, dado que tanto el grupo de estudio como el de control presentaron LO y hiperglucemia.

A pesar de las diferencias en la selección de los grupos control, los resultados reflejan consistentemente que la frecuencia de lesiones orales premalignas y malignas es mayor en los pacientes prediabéticos y diabéticos. En particular, la tasa de desarrollo de estas lesiones en pacientes con alteración glucémica es del 36.91%, superando la observada en el grupo control (27.08%).

La tabla 7 muestra los resultados descriptivos sobre la relación entre DM la presencia de lesiones orales premalignas y malignas, evidenciando que la diabetes es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de estas patologías, con una mayor prevalencia de DM en el grupo de estudio (19.25%) en comparación con el grupo control. Asimismo, la prediabetes se presenta con mayor frecuencia en el grupo de estudio (17.66%).

Tabla 7. Resultados descriptivos de la asociación entre DM y/o prediabetes y lesiones orales premalignas y malignas.

	SG		CG		
	DM	PD	DM	PD	Sin DM/PD
Remschmidt B y cols. (27)	34.9%	25%	21.1%	15.4%	-
Li J y cols. (28)	33.1%	15%	3.3%	10.2%	-
Rodriguez-Fonseca L y cols. (29)	8.73%	21.45%	4.73%	14.55%	-
Végh D y cols. (30)	25.9%	20.6%	10.3%	10.5%	-
Vikas y cols. (31)	4.4%	-	-	-	1.6%
Siewchaisakul P y cols. (32)	8.42%	6.24%	-	-	5.76%
Choi GW y cols. (33)	15.71%	-	11.77%	-	-
Kindler S y cols. (34)	22.8%	-	12.2%	-	-
TOTAL MEDIA ARITMÉTICA	19.25%	17.66%	10.56%	12.66%	3.86%

SG, grupo de estudio; CG, grupo de control; PD, prediabetes

9.4.2 Tipo y localización de lesión oral premaligna y maligna

Los estudios analizados evidenciaron una amplia variedad de lesiones orales premalignas y malignas, que abarcaron desde LO en sus distintas formas hasta COCE, adenocarcinoma, EO y fibrosis submucosa oral, con una distribución anatómica diversa dentro de la cavidad oral.

Remschmidt y cols. (27) y Choi GW y cols. (33) se enfocaron en el cáncer oral, sin especificar en detalle la localización, en el segundo caso, mientras que en el primero, se describió su presencia en regiones como la sublingual, gingival, lingual y labial.

Li y cols. (28) estudiaron la LO en sus formas homogénea y no homogénea, así como el COCE y la eritroleucoplasia, señalando su afectación en la cara ventral de la lengua y el suelo de la boca, áreas que también se implicaron en los hallazgos de Kindler y cols. (34), quienes además identificaron lesiones en la mucosa bucal, la cresta alveolar, los labios y el paladar, abarcando una de las distribuciones más extensas del conjunto de estudios.

Végh y cols. (30) añadieron el análisis del adenocarcinoma, localizando las lesiones en la mucosa labial, lingual, sublingual y gingival, en concordancia con otros estudios que también identificaron estas áreas como puntos clave para el desarrollo de lesiones premalignas y malignas.

Rodríguez-Fonseca y cols. (29) y Vikas y cols. (31) examinaron el LPO y la LO, respectivamente, sin precisar su localización, mientras que Siewchaisakul y cols. (32) ampliaron la investigación a la fibrosis submucosa oral, la hiperplasia verrugosa y la eritroleucoplasia, sin especificar su distribución anatómica.

En la tabla 8, se muestran los resultados obtenidos sobre cada estudio.

Tabla 8. Resultados descriptivos del tipo de lesión oral presente y su localización.

	Tipo	Localización
Remschmidt B y cols. (27)	Cáncer oral	Sublingual Gingival Lingual Labial y otros
Li J y cols. (28)	LO (homogénea, no homogénea) COCE Eritroleucoplasia	Cara ventral de la lengua Suelo de la boca y otros
Rodríguez-Fonseca L y cols. (29)	LPO (atrófico erosivo, no atrófico erosivo)	-
Végh D y cols. (30)	COCE Adenocarcinoma	Labial Lingual Sublingual Gingival y otros
Vikas y cols. (31)	LO	-
Siewchaisakul P y cols. (32)	LO Fibrosis submucosa oral Hiperplasia verrugosa EO Eritroleucoplasia	-
Choi GW y cols. (33)	Cáncer oral	-
Kindler S y cols. (34)	LO (homogénea, no homogénea) LPO EO Ulceras de la mucosa	Mucosa bucal Cresta alveolar Lengua Labios Paladar Suelo de la boca

9.4.3 Prevalencia de la lesión oral premaligna y maligna

La LO fue la lesión más frecuente entre las patologías orales premalignas y malignas analizadas en los estudios revisados, como se observa en la tabla 9. Li y cols. (28) diferenciaron entre LO no homogénea con transformación maligna y LO homogénea sin transformación, destacando la importancia de su clasificación en la progresión hacia el COCE. Siewchaisakul y cols. (32) también identificaron la LO sin especificar su morfología, mientras que Kindler y cols. (34) confirmaron la presencia de LO homogénea, reforzando su predominio dentro de las lesiones analizadas.

Remschmidt y cols. (27) y Végh y cols. (30) se centraron en el COCE, mientras que Rodríguez-Fonseca y cols. (29) abordaron el LPO en su forma atrófica erosiva, ambos con menor prevalencia en comparación con la LO. Vikas y cols. (31) y Choi GW y cols. (33) no detallaron datos específicos sobre prevalencia, lo que limita su comparación con el resto de los estudios.

Tabla 9. Resultados descriptivos sobre la frecuencia de las lesiones orales premalignas y malignas.

	Prevalencia
Remschmidt B y cols. (27)	COCE
Li J y cols. (28)	LO – con transformación maligna: no homogénea – sin transformación maligna: homogénea
Rodríguez-Fonseca L y cols. (29)	LPO atrófico erosivo
Végh D y cols. (30)	COCE
Vikas y cols. (31)	-
Siewchaisakul P y cols. (32)	LO
Choi GW y cols. (33)	-
Kindler S y cols. (34)	LO homogénea

9.4.4 Relación con el estilo de vida

Los estudios analizados evaluaron la influencia del estilo de vida en el desarrollo de lesiones orales premalignas y malignas considerando distintas variables dentro de los grupos control. En términos generales, la tabla 10 muestra que la prevalencia media del tabaquismo en el grupo de estudio es del 29.51%, superior a la del grupo control que es del 23.39%, lo que indica una mayor proporción de fumadores en pacientes con lesiones orales, mientras que, en el caso del alcohol, la media en el grupo de estudio es del 12.87%, ligeramente inferior a la del grupo control con 13.56%, lo que sugiere que su impacto en el desarrollo de las lesiones no es uniforme en todos los estudios.

Algunas investigaciones confirmaron la relación entre el estilo de vida y el desarrollo de estas enfermedades, como en los estudios de Remschmidt B y cols. (27) y Végh D y cols. (30), en los que el grupo de estudio estuvo conformado por pacientes fumadores con cáncer oral, mientras que el grupo control incluyó pacientes fumadores sin cáncer oral. En ambos casos, la prevalencia del tabaquismo fue significativamente mayor en el grupo de estudio, lo que sugiere que el hábito de fumar incide en la progresión maligna.

Hallazgos similares se observaron en los estudios de Choi GW y cols. (33) y Kindler S y cols. (34), en los que tanto el consumo de tabaco como el abuso de alcohol fueron más frecuentes en el grupo de estudio, compuesto por pacientes con lesiones orales premalignas o malignas, en comparación con el grupo control, conformado por pacientes sin lesiones orales, lo que refuerza la hipótesis de que estos factores aumentan el riesgo de malignización.

Siewchaisakul P y cols. (32) también analizaron la influencia del estilo de vida comparando pacientes con y sin hábitos tóxicos, observando que, aunque en ambos grupos se desarrollaron lesiones orales premalignas, la prevalencia fue aún mayor en aquellos que consumían tabaco y alcohol.

Por otro lado, existen estudios en los que el tabaco y el alcohol no parecieron ser determinantes en el desarrollo de lesiones orales. Rodríguez-Fonseca L y cols. (29) compararon pacientes fumadores y bebedores con y sin LPO, donde el grupo de estudio estuvo compuesto por pacientes con LPO y el grupo control por pacientes sin esta lesión, sin encontrar una asociación clara entre estos hábitos y la presencia de la enfermedad.

Resultados similares se observaron en el estudio de Li y cols. (28), en el que tanto el grupo de estudio como el grupo control estuvieron compuestos por pacientes con LO, pero diferenciados en función de su transformación maligna, concluyendo que ni el tabaco ni el alcohol fueron factores de riesgo significativos en la progresión de la lesión a COCE.

En el caso de Vikas y cols. (31), no fue posible determinar si la presencia del tabaco o alcohol influyó en la LO, ya que el estudio no estableció una relación directa entre estos hábitos y la lesión, sino que dividió a los pacientes entre fumadores y bebedores con DM y sin DM, sin considerar la presencia de la enfermedad oral como criterio de clasificación.

Tabla 10. Resultados descriptivos sobre la asociación entre el estilo de vida y el desarrollo de lesiones orales premalignas y malignas.

	Tabaco		Alcohol	
	SG	CG	SG	CG
Remschmidt B y cols. (27)	47.7%	32.3%	-	
Li J y cols. (28)	21.1%	27.1%	17.3%	28.2%
Rodriguez-Fonseca L y cols. (29)	10.18%	16.36%	18.91%	18.91%
Végh D y cols. (30)	64.3%	41.2%	-	
Vikas y cols. (31)	-		-	
Siewchaisakul P y cols. (32)	10.7%	2.18%	7.91%	3.96%
Choi GW y cols. (33)	25.09%	20.30%	4.42%	3.12%
Kindler S y cols. (34)	27.5%	24.3%	15.8%	13.6%
TOTAL MEDIA ARITMÉTICA	29.51%	23.39%	12.87%	13.56%

SG, grupo de estudio; CG, grupo de control

10. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática analiza la evidencia científica sobre la relación entre la diabetes mellitus y el desarrollo de enfermedades orales premalignas y malignas. Su objetivo principal fue evaluar la asociación entre la diabetes y la aparición de estas lesiones en la cavidad oral. De manera secundaria, se investigaron el tipo y la localización de las lesiones en pacientes diabéticos, así como su prevalencia. Asimismo, se examinó el impacto del estilo de vida en su desarrollo y progresión.

10.1 Diabetes mellitus y enfermedades orales premalignas y malignas

Los resultados de esta revisión sistemática, basados en diversas investigaciones científicas, evidencian que la frecuencia de enfermedades orales premalignas y malignas es significativamente mayor en pacientes con DM o prediabetes en comparación con los controles. En particular, se ha observado una mayor prevalencia de alteraciones glucémicas en pacientes con lesiones orales, así como una tasa elevada de progresión hacia la malignidad.

Estos hallazgos coinciden con estudios previos, como el de Bosetti y cols. (35), quienes reportaron un 58% más de riesgo de desarrollar cáncer oral y faríngeo en pacientes diabéticos, incluso tras ajustar por factores como edad, sexo, consumo de alcohol y tabaco, y nivel educativo. Además, su investigación evidenció que esta relación persistía incluso después de 10 años desde el diagnóstico de diabetes, lo que sugiere que la hiperglucemia crónica y la alteración metabólica prolongada pueden desempeñar un papel clave en la carcinogénesis oral. Un dato relevante es que esta asociación fue más fuerte en pacientes cuya diabetes fue diagnosticada después de los 40 años.

La evidencia acumulada indica, además, que la DM no solo contribuye a la aparición de estas enfermedades, sino que influye en su progresión y en la mortalidad de los pacientes. En este sentido, Gong y cols. (36), en su metaanálisis de estudios observacionales, identificaron un incremento del 15% en la incidencia de cáncer oral en personas diabéticas y un 85% en el riesgo de desarrollar lesiones precancerosas.

Asimismo, el riesgo de mortalidad por cáncer oral fue un 41% mayor en comparación con los controles sin DM.

Siguiendo esta línea de investigación, Campbell y cols. (37) observaron que la mortalidad por cáncer oral y faríngeo en hombres con DM era un 44% mayor que en aquellos sin la enfermedad. En mujeres, aunque el riesgo también fue elevado, no alcanzó significación estadística.

Este estudio también destacó que la DM estaba asociada con un mayor riesgo de mortalidad en otros tipos de cáncer, como el de hígado, páncreas, endometrio y colon en mujeres, así como el de vejiga y próstata en hombres. Particularmente en el caso del cáncer oral y faríngeo, el impacto de la DM fue más pronunciado en los hombres, lo que sugiere posibles diferencias en la interacción entre el metabolismo glucémico y los procesos de carcinogénesis según el sexo.

Los hallazgos se suman a la evidencia que indica que la DM no sólo aumenta la incidencia de cáncer oral, sino que también afecta negativamente la supervivencia de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad.

Esta tendencia es coherente con los resultados de Ujpál y cols. (38), quienes identificaron una mayor prevalencia de alteraciones metabólicas en pacientes con enfermedades premalignas y malignas orales en comparación con aquellos sin antecedentes de estas patologías. En su estudio, se observó que el 8% de los pacientes diabéticos presentaban lesiones orales precancerosas, en comparación con el 3.2% en el grupo control, lo que indica una asociación significativa entre la diabetes y la aparición de estas alteraciones.

Por otro lado, el estudio sistemático de Ramos-García y cols. (39) confirmó la existencia de una relación significativa entre la DM y el riesgo de desarrollar cáncer y trastornos orales potencialmente malignos. Según los datos recopilados, la prevalencia combinada de cáncer oral en pacientes diabéticos fue del 0,25%, y la probabilidad de desarrollar cáncer oral fue un 41% mayor en personas con DM en comparación con aquellos sin la enfermedad.

10.2 Tipo y localización de lesión oral premaligna y maligna

Los estudios analizados en esta revisión sistemática evidencian que la diabetes mellitus se asocia con una amplia variedad de lesiones orales premalignas y malignas, incluyendo LO, LPO, EO, fibrosis submucosa oral, queilitis actínica y COCE. Sin embargo, la distribución anatómica de estas lesiones es altamente variable, lo que se debe a diferencias metodológicas en los estudios revisados, la selección de pacientes y los criterios diagnósticos utilizados. Esta heterogeneidad en los resultados ha sido señalada en diversos metaanálisis.

Por ejemplo, Gong y cols. (36) identificaron un aumento del riesgo de LO, EO y fibrosis submucosa oral en pacientes con diabetes, señalando que estas lesiones aparecen con mayor frecuencia en la mucosa bucal, la lengua y la encía.

De manera similar, Ramos-García y cols. (39) ampliaron el análisis incluyendo LPO y queilitis actínica, y confirmaron que la DM es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de lesiones premalignas en la cavidad oral.

Sin embargo, la localización anatómica de estas lesiones sigue siendo un aspecto controvertido. Mientras que Ujpál y cols. (38) reportaron que, en pacientes diabéticos, los tumores eran más frecuentes en la encía (29%) y el labio (24%), en los no diabéticos predominaban en la zona sublingual y lingual. En contraste, Wu y cols. (40) reportaron que la mucosa bucal era la región más afectada, seguida por la lengua, la encía, el suelo de la boca y el labio.

Por otro lado, Bastos y cols. (41) analizaron específicamente la presencia de LPO, LO y queilitis actínica en pacientes diabéticos, encontrando diferencias significativas en comparación con los controles y destacando la mucosa bucal, la lengua y el paladar como las zonas más afectadas.

Existen, además, investigaciones que han analizado de manera exclusiva la relación entre LPO y DM. Montoya Carralero y cols. (42) encontraron una prevalencia del 9.1% de LPO en pacientes con DM tipo 2, identificando una correlación estadísticamente significativa entre la presencia de LPO y los años de evolución de la diabetes, lo que sugiere que el tiempo de exposición a la hiperglucemia podría influir en el desarrollo de esta patología.

En la misma línea, el metaanálisis de Mallah y cols. (43) concluyó que la DM y el LPO están moderadamente asociados, con una relación más evidente en estudios realizados en poblaciones europeas en comparación con las asiáticas. Además, se observó que la asociación entre LPO y diabetes era más fuerte en adultos que en estudios con poblaciones mixtas de adultos y niños.

10.3 Prevalencia de la lesión oral premaligna y maligna

Los datos recopilados a partir de los estudios incluidos en esta revisión sugieren que la lesión oral más frecuente en pacientes con diabetes mellitus es la LO. Este hallazgo se observa tanto en los resultados obtenidos en esta investigación como en la literatura revisada. No obstante, la frecuencia de aparición de esta y otras lesiones premalignas y malignas varía en función del tipo de estudio, el tamaño muestral y los criterios diagnósticos aplicados.

En particular, la LO fue la lesión premaligna más reportada, destacándose su potencial de transformación maligna en COCE. Estos resultados son coherentes con el metaanálisis de Gong y cols. (36), quienes identificaron que la asociación entre diabetes tipo 2 y el desarrollo de lesiones precancerosas fue más fuerte para LO, con un incremento del riesgo del 88% en comparación con los controles no diabéticos.

Además, los estudios han identificado diferencias de riesgo según el sexo. Dikshit y cols. (44) observaron que las mujeres con antecedentes de DM tenían el doble de probabilidades de desarrollar LO en comparación con mujeres sin diabetes. En los hombres, sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa, lo que sugiere que factores hormonales o metabólicos podrían influir en esta relación. Este mismo estudio reportó que la EO también era más frecuente en mujeres diabéticas, con un riesgo 3.2 veces mayor.

Por otro lado, Bastos y cols. (41) no sólo identificaron la presencia de LO en pacientes diabéticos, sino que también observaron una prevalencia significativamente mayor de queilitis actínica en este grupo (25,3% frente al 5,4% en el grupo control).

Asimismo, LPO fue diagnosticado en el 6,1% de los pacientes diabéticos, mostrando una diferencia significativa respecto a los no diabéticos. En cuanto a la LO,

aunque se encontró en el 2,7% de los pacientes con diabetes, no hubo una diferencia estadísticamente significativa con el grupo control.

La relación entre diabetes y lesiones orales premalignas también ha sido abordada por Ujpál y cols. (38), quienes reportaron que la LO y la EO fueron las más frecuentes en pacientes diabéticos, con una incidencia del 11% en diabetes tipo 2 y del 3.6% en diabetes tipo 1. Además, en pacientes con cáncer oral, la DM estuvo presente en el 14.6% de los casos, y un 9.7% adicional mostró niveles elevados de glucosa en sangre.

Por su parte, Ramos-García y cols. (39) incluyeron esta patología dentro de su metaanálisis, confirmando que es una de las lesiones premalignas más comúnmente asociadas a la DM. Según sus resultados, la LO tuvo una prevalencia del 2,49%, con un riesgo de desarrollo 4,34 veces mayor en personas con diabetes en comparación con la población no diabética. De manera similar, el LPO mostró una prevalencia del 2,72%, con un aumento del riesgo del 87% en pacientes con diabetes mellitus. En cuanto a la EO, aunque menos frecuente (0,02% de prevalencia), su relevancia radica en su alto potencial de transformación maligna.

En el caso de las lesiones malignas, varios estudios han señalado que el COCE es la neoplasia más prevalente en pacientes con diabetes. Wu y cols. (40) observaron que la prevalencia de diabetes en pacientes con COCE fue del 19.1%, aproximadamente 2.5 veces mayor que en la población general de Taiwán (7.5%). Además, el estudio evidenció un peor pronóstico en paciente diabéticos, con un riesgo de mortalidad 2.22 veces mayor en comparación con los no diabéticos, así como un incremento del 2.42 veces en la tasa de recurrencia tumoral. También se identificó una mayor frecuencia de invasión perineural en estos pacientes.

En conclusión, los hallazgos de esta revisión sistemática, en consonancia con la literatura disponible, posicionan a la LO como la lesión premaligna más prevalente en pacientes con diabetes mellitus, seguida en algunos estudios por la EO y la fibrosis submucosa oral. Sin embargo, la variabilidad en la selección de estudios y en los criterios diagnósticos dificulta la comparación directa entre investigaciones.

10.4 Relación con el estilo de vida

El impacto del estilo de vida en la aparición y progresión de enfermedades orales premalignas y malignas en pacientes con DM ha sido objeto de debate en la literatura científica. En los estudios analizados en esta revisión sistemática, el tabaquismo y el consumo de alcohol han sido considerados factores de riesgo relevantes, aunque con variabilidad en su impacto según la muestra y el diseño metodológico de cada estudio.

Una de las principales observaciones derivadas de esta revisión sistemática es que el tabaquismo ha demostrado una asociación más consistente con el desarrollo de lesiones orales premalignas en pacientes diabéticos, mientras que la relación con el consumo de alcohol es menos clara y, en algunos casos, no significativa.

Esta tendencia ha sido respaldada por diversos estudios. Ujpál y cols. (38), reportaron que el 70% de los pacientes diabéticos con LO eran fumadores o exfumadores, lo que sugiere que el tabaco podría potenciar el riesgo de transformación maligna en esta población. De manera similar, Dietrich y cols. (45) identificaron que los fumadores de más de 20 cigarrillos al día tenían hasta seis veces más riesgo de desarrollar LO, reforzando la hipótesis de que el tabaco desempeña un papel significativo en la aparición de estas lesiones.

El estudio de Bastos y cols. (41), también refuerza la relevancia del tabaquismo en este contexto. Sus hallazgos indicaron que el hábito de fumar estaba significativamente asociado con un mayor riesgo de alteraciones en la mucosa oral, lo que refuerza la necesidad de considerar el tabaco como un factor de riesgo clave en la progresión de estas patologías en pacientes diabéticos. A través de un modelo de regresión logística, identificaron que los diabéticos fumadores tenían una probabilidad casi cuatro veces mayor de desarrollar lesiones orales en comparación con los no fumadores no diabéticos.

En contraste, los estudios revisados presentan resultados contradictorios en cuanto al consumo de alcohol. Mientras que algunos análisis han identificado una posible asociación, Dietrich y cols. (45) concluyeron que el consumo de alcohol no mostró una relación significativa con la LO, lo que sugiere que su impacto podría depender de otros factores concomitantes, como el nivel de control glucémico o la

presencia de otros hábitos de riesgo. Por otro lado, Gong y cols. (36), en su metaanálisis, fueron más allá al señalar que ni el tabaco ni el alcohol modificaban significativamente la asociación entre DM y el desarrollo de cáncer oral, lo que sugiere que la diabetes podría ser un factor de riesgo independiente para estas enfermedades.

10.5 Limitaciones del estudio

A pesar de la evidencia que respalda la asociación entre la DM y las lesiones orales premalignas y malignas, esta revisión sistemática presenta diversas limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. Una de las principales limitaciones es la falta de información sobre el grado de control glucémico de los pacientes (28,31,32) ya que la hiperglucemia crónica y la variabilidad en los niveles de HbA1c pueden influir significativamente en el desarrollo y progresión de estas lesiones. Algunos estudios han intentado correlacionar el control glucémico con la presencia de LO, pero la ausencia de un análisis detallado sobre la influencia del control metabólico en la evolución de las lesiones dificulta la capacidad de establecer una relación causal clara.

Otra limitación importante radica en la heterogeneidad de los estudios incluidos, tanto en el diseño metodológico como en la población analizada. En esta revisión se han considerado estudios de casos y controles (27-31) y estudios de cohorte (32-34), pero con diferencias significativas en la definición y selección de los grupos de casos y controles. En general, los estudios definen los casos como pacientes con lesiones orales acompañadas de alguna alteración glucémica. Sin embargo, los grupos control varían considerablemente entre los trabajos: algunos estudios seleccionan controles sin diabetes, pero con lesiones orales (31,32), otros incluyen pacientes con diabetes, pero sin enfermedades orales (27,29,30,33,34), y en uno de los estudios (28), los casos y controles se definen combinando la diabetes con la presencia o ausencia del COCE. Además, la selección de criterios para definir las lesiones no ha sido uniforme, lo que dificulta la comparación directa entre los distintos trabajos (31,33). La falta de especificidad en la descripción anatómica de algunas lesiones también impide identificar patrones de afectación más precisos dentro de la cavidad oral.

La variabilidad en los métodos de diagnóstico de la DM es otro factor que introduce sesgos en los resultados. Mientras que algunos estudios utilizan pruebas clínicas y de laboratorio, otros dependen de autoinformes de los pacientes, lo que puede generar errores de clasificación (27,29,34). Esta falta de uniformidad en la evaluación de la diabetes mellitus puede afectar la validez de las asociaciones reportadas.

Otro aspecto relevante es la ausencia de datos sobre el uso de medicamentos para el control de la diabetes y su posible efecto en la progresión de las lesiones orales.

Algunos fármacos han sido asociados con un posible efecto protector contra el desarrollo de cáncer oral (29), pero la falta de un control estricto sobre este factor representa una posible fuente de confusión en los resultados.

Por último, algunas investigaciones revisadas presentan muestras relativamente pequeñas, lo que limita la generalización de los resultados (28,29,31). En algunos casos, los datos provienen de un solo centro hospitalario (31), lo que reduce la representatividad de la población diabética en general y dificulta la extrapolación de los hallazgos a nivel global.

En conclusión, aunque esta revisión sistemática proporciona información valiosa sobre la relación entre la diabetes mellitus y las lesiones orales premalignas y malignas, las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos, la falta de estandarización en la evaluación del control glucémico y el uso de tratamientos antidiabéticos, así como la variabilidad en los métodos de diagnóstico y en el análisis de factores de riesgo adicionales, destacan la necesidad de futuros estudios con metodologías más homogéneas, muestras más amplias y un enfoque prospectivo que permita una mejor comprensión de esta relación.

11. CONCLUSIONES

Según los objetivos planteados en este estudio podemos concluir que:

Objetivo general:

1. Se evidenció la relación entre la diabetes mellitus y las enfermedades orales premalignas y malignas.

Objetivos específicos:

1. Se evidenció que los principales tipos de enfermedades orales premalignas y malignas en pacientes con diabetes mellitus fueron la leucoplasia oral, el liquen plano oral, la eritroplasia y el carcinoma orales de células escamosas, afectando diversas zonas de la cavidad oral.
2. Se confirmó que la leucoplasia oral fue la lesión oral más frecuente en pacientes con diabetes mellitus.
3. Se identificó el tabaquismo como un factor de riesgo clave en la progresión de enfermedades orales premalignas y malignas en pacientes con diabetes mellitus, mientras que el impacto del alcohol sigue siendo un tema de debate.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S81-S90.
2. Abhinav RP, Williams J, Livingston P, Anjana RM, Mohan V. Burden of diabetes and oral cancer in India. *J Diabetes Complications*. 2020;34(11):107670.
3. García Mateos MM, Ortiz Urdiain FJ. Manifestaciones orales como primer signo de diabetes mellitus. *Semergen*. 2004;30(4):169-74.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20-S42.
5. Ahmad R, Haque M. Oral health messiers: diabetes mellitus relevance. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2021;14:3001-15.
6. González Arteta I, Arroyo-Carrascal D. Diabetes mellitus, manifestaciones en cavidad oral: una revisión de tema. *Rev Méd Risaralda*. 2019;25(2):115-20.
7. Verhulst MJL, Loos BG, Gerdes VEA, Teeuw WJ. Evaluating all potential oral complications of diabetes mellitus. *Front Endocrinol*. 2019;10:56.
8. Sanz-Sánchez I, Bascones-Martínez A. Diabetes mellitus: su implicación en la patología oral y periodontal. *Av Odontoestomatol*. 2009;25(5):249-63.
9. Li W, Zhang X, Sang H, Zhou Y, Shang C, Wang Y, y cols. Effects of hyperglycemia on the progression of tumor diseases. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):327.
10. Ezkurra Loiola P. Cáncer y diabetes. *Diabetes Práctica*. 2022;14(2):53-96.
11. Auluck A. Diabetes Mellitus: An Emerging Risk Factor for Oral Cancer?. *J Can Dent Assoc*. 2007;73(6):501-3.
12. Fadini GP, Albiero M, Bonora BM, Avogaro A. Angiogenic Abnormalities in Diabetes Mellitus: Mechanistic and Clinical Aspects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5431-44.
13. Bornstein MM, Reichart PA, Borradori L, Beltraminelli H. El liquen plano oral: clínica de los exantemas mucocutáneos. *Quintessence (ed. esp.)*. 2011;24(3):155-60.
14. Yao M, Lu Y, Liu T, Shang H, Lu H, Dong B, y cols. Genetic and therapeutic approaches for oral lichen planus and diabetes mellitus: a comprehensive study. *BMC Oral Health*. 2024;24 (1):1226.

15. De Porras-Carrique T, Ramos-García P, Aguilar-Diosdado M, Warnakulasuriya S, González-Moles MA. Autoimmune disorders in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2023;29(4):1382-94.
16. González Moles MA. Leucoplasia oral. *Actual Med.* 2018;103(803):44-6.
17. Iparraguirre-Nuñovero MF, Fajardo X, Carneiro E, Couto-Souza PH. Desórdenes orales potencialmente malignos: Lo que el odontólogo debe conocer. *Rev Estomatol Herediana.* 2020;30(3):216-23.
18. Estrada-Pereira GA, Agüero-Despaigne LA. Manifestaciones clínicas e histopatológicas de la eritroplasia bucal en pacientes fumadores de tabaco. *Medisur.* 2023;21(4):842-50.
19. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma—An update. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(5):401-21.
20. Mungarro-Cornejo GA, Muñiz-Trevizo KE, García-Calderón AG, Espinosa-Cristóbal LF, Donohue-Cornejo A, Cuevas-González JC, y cols. El carcinoma oral de células escamosas como un reto diagnóstico en nuestra población: una revisión de la literatura. *Cienc Frontera Rev Cienc Tecnol UACJ.* 2019;16(1):21-31.
21. Domínguez Santana L, Castellanos Prada DR. Manifestaciones bucales de la diabetes mellitus en el adulto mayor. *Rev Méd Electrón.* 2018;40(5):1536-55.
22. Tseng KS, Lin C, Lin YS, Weng SF. Risk of head and neck cancer in patients with diabetes mellitus: A retrospective cohort study in Taiwan. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(8):746-53.
23. Adhikari S, Karki A. Lichen planus and its association with diabetes mellitus. *Asian J Med Sci.* 2022;13(4):73-8.
24. Adnan Y, Ali SMA, Awan MS, Zahid N, Awan MO, Kayani HA, y cols. Body mass index and diabetes mellitus may predict poorer overall survival of oral squamous cell carcinoma patients: a retrospective cohort from a tertiary-care centre of a resource-limited country. *Clin Med Insights Oncol.* 2022;16:11795549221084832.
25. Giudice LW, Graff EA, Haripersad Y, Frydrych AM, Parsons R, Kujan O, y cols. Chronic disease comorbidity in patients with oral leukoplakia: A matched case-control study. *Oral Dis.* 2020;26(4):894-902.
26. Granero Fernandez M, Lopez-Jornet P. Association between smoking, glycaemia, blood lipoproteins and risk of oral leukoplakia. *Aust Dent J.* 2017;62(1):47-51.

27. Remschmidt B, Pau M, Gaessler J, Zemmann W, Jakse N, Payer M, y cols. Diabetes Mellitus and Oral Cancer: A Retrospective Study from Austria. *Anticancer Res.* 2022;42(4):1899-1903.
28. Li J, Liu Y, Zhang H, Hua H. Association between hyperglycemia and the malignant transformation of oral leukoplakia in China. *Oral Dis.* 2020;26(4):1-12.
29. Rodríguez-Fonseca L, Llorente-Pendás S, García-Pola M. Risk of Prediabetes and Diabetes in Oral Lichen Planus: A Case–Control Study according to Current Diagnostic Criteria. *Diagnostics.* 2023;13(9):1586.
30. Végh D, Bányai D, Hermann P, Németh Z, Ujpál M. Type-2 Diabetes Mellitus and Oral Tumors in Hungary: A Long-term Comparative Epidemiological Study. *Anticancer Res.* 2017;37(4):1853-57.
31. Vikas, Tak K, Choudhary SS, Chahar U. A hospital-based prospective study to assess the correlation between glycemic control, lipid profile and oral leukoplakia in diabetes patients. *Int J Acad Med Pharm.* 2023;5(5):1306-12.
32. Siewchaisakul P, Wang ST, Peng SM, Sarakarn P, Chen LS, Chen THH, y cols. Effect of metabolic syndrome on incidence of oral potentially malignant disorder: a prospective cohort study in Taiwan. *BMJ Open.* 2020;10:e041971.
33. Choi GW, Cheong HK, Choi SY, Lee YC, Oh IH, Eun YG. Association between oral cavity cancer and metabolic syndrome. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(12):4005-13.
34. Kindler S, Samietz S, Dickel S, Mksoud M, Kocher T, Lucas C, y cols. Prevalence and risk factors of potentially malignant disorders of the mucosa in the general population: Mucosa lesions a general health problem?. *Ann Anat.* 2021;237:151724.
35. Bosetti C, Rosato V, Polesel J, Levi F, Talamini R, Montella M y cols. Diabetes Mellitus and Cancer Risk in a Network of Case-Control Studies. *Nutr Cancer.* 2012;64(5):643-51.
36. Gong Y, Wei B, Yu L, Pan W. Type 2 diabetes mellitus and risk of oral cancer and precancerous lesions: A meta-analysis of observational studies. *Oral Oncol.* 2015;51(4):332-40.
37. Campbell PT, Newton CC, Patel AV, Jacobs EJ, Gapstur SM. Diabetes and Cause-Specific Mortality in a Prospective Cohort of One Million U.S. Adults. *Diabetes Care.* 2012;35(9):1835-44.
38. Ujpál M, Matos O, Bírók G, Somogyi A, Szabó G, Suba Z. Diabetes and oral tumors in Hungary: Epidemiological correlations. *Diabetes Care.* 2004;27(3):770-4

39. Ramos-Garcia P, Roca-Rodriguez MM, Aguilar-Diosdado M, Gonzalez-Moles MA. Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2020; 00:1-18.
40. Wu CH, Wu TY, Li CC, Lui MT, Chang KW, Kao SY. Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma: A retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(8):2175-83.
41. Bastos AS, Leite ARP, Spin-Neto R, Nassar PO, Massucato EMS, Orrico SRP. Diabetes mellitus and oral mucosa alterations: Prevalence and risk factors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;92(1):100-5.
42. Montoya Carralero JM, Saura Pérez M, Camacho Alonso F, Morata Murcia IM, Canteras Jordana M. Lesiones en la mucosa oral en una muestra de pacientes con diabetes tipo 2: liquen plano oral. *Av Diabetol.* 2010;26(5):358–60.
43. Mallah N, Varela-Centelles PI, Seoane-Romero J, Takkouche B. Diabetes mellitus and oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2022;28(8):2100–9.
44. Dikshit RP, Ramadas K, Hashibe M, Thomas G, Somanathan T, Sankaranarayanan R. Association between diabetes mellitus and pre-malignant oral diseases: A cross-sectional study in Kerala, India. *Int J Cancer.* 2006;118(2):453-7.
45. Dietrich T, Reichart PA, Scheifele C. Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol.* 2004;40(2):158-63.

13. ANEXOS

Tabla 1. Resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

Base de datos	Búsqueda	Numero de artículos	Fecha
PUBMED	((("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus, type 1"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperinsulinism"[MeSH Terms] OR ("diabetes mellitus"[Title/Abstract] OR "glucose metabolism disorder"[Title/Abstract] OR "chronic disease"[Title/Abstract] OR "hyperglycemia"[Title/Abstract] OR "hyperinsulinemia"[Title/Abstract])) AND ("mouth neoplasms"[MeSH Terms] OR "leukoplakia, oral"[MeSH Terms] OR "carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] OR "squamous cell carcinoma of head and neck"[MeSH Terms] OR "lichen planus, oral"[MeSH Terms] OR "erythroplasia"[MeSH Terms] OR ("oral precancerous lesions"[Title/Abstract] OR "oral dysplasia"[Title/Abstract] OR "pre malignant oral lesions"[Title/Abstract] OR "oral cancer"[Title/Abstract] OR "malignant lesions"[Title/Abstract] OR "oral leukoplakia"[Title/Abstract] OR "oral squamous cell carcinoma"[Title/Abstract] OR "oral lichen planus"[Title/Abstract] OR "erythroplasia"[Title/Abstract]))) AND (y_10[Filter]))	387	4.1.2025
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY ("glucose metabolism disorder*" OR "chronic disease*" OR "diabetes mellitus" OR hyperglycemia OR hyperinsulinemia) AND TITLE-ABS-KEY ("oral precancerous lesión*" OR "oral dysplasia" OR "pre-malignant oral lesión*" OR "oral cancer*" OR "Oral Neoplasm" OR "malignant lesión*" OR "oral leukoplakia" OR "oral squamous cell carcinoma" OR "oral lichen planus" OR erythroplasia)) AND PUBYEAR > 2013 AND PUBYEAR < 2025 AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "DENT")))	136	4.1.2025
WOS	(TS=(“glucose metabolism disorder*” OR “chronic disease*” OR “diabetes mellitus” OR Hyperglycemia OR hyperinsulinemia) AND TS=(“oral precancerous lesión*” OR “oral dysplasia” OR “pre-malignant oral lesión*” OR “oral cancer*” OR “Oral Neoplasm” OR “malignant lesión*” OR “oral leukoplakia” OR “oral squamous cell carcinoma” OR “oral lichen planus” OR Erythroplasia)) AND (PY=(“2024” OR “2023” OR “2021” OR “2022” OR “2020” OR “2019” OR “2018” OR “2017” OR “2016” OR “2015” OR “2014”))	268	5.1.2025

Tabla 2. Lista de verificación PRISMA 2020

Sección/Tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en el reporte
TÍTULO			
Título	1	Identifique el reporte como una revisión sistemática.	Portada
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.).	1-3
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	21-22
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	24
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	27
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	27-29
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	27-29
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada reporte recuperado, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	29-30
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o reportes, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada reporte, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	30-31

Sección/Tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en el reporte
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	31-32
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (<i>missing</i>) o incierta.	30-32
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	31-32
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	32
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5).	29-32
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	--
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	29-32
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metaanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	32
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	--

Sección/Tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en el reporte
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	--
Evaluación del sesgo en el reporte	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en los reportes).	--
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	--
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver Figura 1).	34-36
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	36
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	37-38
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	38-39
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	--
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	40-45
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metaanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por	--

Sección/Tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en el reporte
		ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	--
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	--
Sesgos en el reporte	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos del reporte) para cada síntesis evaluada.	--
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	--
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	47-53
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	53-54
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	53-54
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	--
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	--
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	--
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	--
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	--

Sección/Tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en el reporte
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	--
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	--

Declaración detallada de uso de IA

En la elaboración del presente trabajo, se ha ocurrido a herramientas de inteligencia artificial para guiar el procedimiento metodológico, concretamente ChatGPT-4o.

Herramienta: ChatGPT-4o.

Funciones: Apoyo en desarrollo de un esquema para la elaboración de un artículo de revisión sistémica sobre la diabetes y su relación con las enfermedades premalignas y malignas, siguiendo las pautas PRISMA.

Prompts utilizados: “corrígeme los errores ortográficos”, “mejórame la redacción de este párrafo”, “búscame informaciones sobre la diabetes y su relación con el cáncer oral”, “contrólame si los datos que he escrito son correctos”, “tradúceme en español este texto”.

Enlace: <https://openai.com/index/chatgpt/>

**IMPACT OF DIABETES ON THE DEVELOPMENT OF PREMALIGNANT AND MALIGNANT
ORAL DISEASES. SYSTEMATIC REVIEW**

**Running title: Impact of diabetes on the development of premalignant and malignant
oral diseases**

Authors:

Alessandra Da Rodda¹, Marta Cruz Pamplona²

¹ Fifth year student of Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.

² Professor of the Faculty of Dentistry, European University of Valencia, Valencia, Spain.

Correspondence and reprints author:

Marta Cruz Pamplona

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia, Spain

Marta.Cruz@universidadeuropea.es

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus is associated with various systemic complications, including oral conditions. While periodontal disease is one of the most common manifestations in diabetic patients, fewer healthcare professionals are aware of its potential relationship with the development of oral cancer. Since individuals with diabetes may have a higher risk of premalignant and malignant lesions in the oral cavity, proper vigilance is essential for early detection.

Aims: To analyse the relationship between diabetes and the occurrence of oral lesions with malignant potential, to contribute to greater awareness and improved prevention strategies in this population.

Material and Methods: An electronic search was conducted in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases to identify studies published in the last ten years on the association between diabetes mellitus and premalignant and malignant oral diseases.

Results: From an initial total of 793 articles, 8 studies met the inclusion criteria for this systematic review. The results showed a higher prevalence of premalignant and malignant oral lesions in patients with diabetes or prediabetes (36.91%) compared to controls (27.08%). Oral leukoplakia was the most frequent lesion. Lesions were mainly located in the buccal mucosa, tongue, and gingiva. Smoking was more prevalent in the group with lesions, reinforcing its role as a risk factor, while the impact of alcohol appeared less consistent.

Discussion: Despite the limitations, the results suggest that diabetes mellitus is associated with a higher prevalence of premalignant and malignant oral lesions, particularly oral leukoplakia, and that smoking may act as an aggravating factor, although the role of alcohol remains uncertain.

Key words: *Diabetes mellitus, Prediabetes, Oral premalignant lesions, Oral cancer.*

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a group of chronic metabolic disorders characterized by persistent hyperglycemia due to impaired insulin secretion, action, or both, and it is associated with long-term complications that affect various organ systems, including the oral cavity (1).

While the bidirectional relationship between DM and periodontal disease is well established (2,3), emerging evidence suggests that diabetes may also contribute to the development of potentially malignant and malignant oral lesions, such as oral lichen planus (OLP), oral leukoplakia (OL), oral erythroplasia (OE), and oral squamous cell carcinoma (OSCC) (4).

Recent studies have highlighted several pathophysiological mechanisms linking diabetes to oral carcinogenesis, including chronic hyperglycemia, insulin resistance, hyperinsulinemia, and low-grade systemic inflammation (5,6). These factors can promote oxidative stress, DNA damage, angiogenesis, and cellular proliferation, thereby creating an environment conducive to tumor initiation and progression (7,8). Despite this growing interest, current literature remains limited and fragmented, often focusing on isolated oral lesions rather than providing a comprehensive overview of the risk in diabetic patients.

This systematic review aims to assess whether metabolic alterations associated with diabetes and prediabetes increase the likelihood of developing premalignant and malignant oral diseases, and to describe the most frequent lesion types, their anatomical distribution, and the influence of lifestyle-related risk factors on their development.

Material and methods

The present systematic review was conducted following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) guideline statement.

Focus question

This research question was structured following the PICO format, adapted to PEO. The components were defined as follows:

- **P (Population):** Patients with prediabetes and diabetes mellitus.
- **E (Exposure):** Metabolic alterations.
- **O (Outcomes):** Premalignant and malignant oral diseases:
 - **O1:** Type and location of premalignant and malignant lesions.
 - **O2:** Prevalence of premalignant and malignant lesions.
 - **O3:** Influence of lifestyle on the development of these diseases.

Eligibility Criteria

The inclusion criteria were:

- **Study type:** Randomized controlled trials, cross-sectional observational studies, cohort studies, case-control studies, studies on human subjects, sample size ≥ 10 patients; publications in English, Spanish, French, or Italian; published between 2014 and January 2025.
- **Patient type:** Patients with prediabetes and diabetes mellitus.
- **Exposure type:** Patients with metabolic alterations (hyperglycemia, insulin resistance, systemic inflammation).
- **Outcome variables:** Studies reporting data on dysplastic oral alterations and the development of malignant neoplasms associated with metabolic alterations in diabetic patients. Specific outcomes included type, location, prevalence, and lifestyle-related influences on the development of premalignant and malignant lesions.

Exclusion criteria were: gestational diabetes, specific types of diabetes mellitus, and metabolic syndrome.

Information Sources and Data Search

An automated search was conducted in the three major electronics databases

(PubMed, Scopus, and Web of Science) using the following keywords:

“glucose metabolism disorder”, “chronic disease”, “diabetes mellitus”, “hyperglycemia”, “hyperinsulinemia”, “oral precancerous lesions”, “oral dysplasia”, “pre-malignant oral lesions”, “oral cancer”, “oral neoplasm”, “malignant lesions”, “oral leukoplakia”, “oral squamous cell carcinoma”, “oral lichen planus”, “erythroplasia”.

Keywords were combined using Boolean operators (AND, OR, NOT), and controlled vocabulary terms such as “MeSH” in PubMed, to optimize and expand the search results. In the PEO search, the Boolean operator OR was used between population (P) and exposure (E) terms, since metabolic alterations are an integral part of the definition of diabetes mellitus.

The PubMed search string was as follows:

```
((("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus, type 1"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperinsulinism"[MeSH Terms] OR ("diabetes mellitus"[Title/Abstract] OR "glucose metabolism disorder"[Title/Abstract] OR "chronic disease"[Title/Abstract] OR "hyperglycemia"[Title/Abstract] OR "hyperinsulinemia"[Title/Abstract]))
```

AND

```
("mouth neoplasms"[MeSH Terms] OR "leukoplakia, oral"[MeSH Terms] OR "carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] OR "squamous cell carcinoma of head and neck"[MeSH Terms] OR "lichen planus, oral"[MeSH Terms] OR "erythroplasia"[MeSH Terms] OR ("oral precancerous lesions"[Title/Abstract] OR "oral dysplasia"[Title/Abstract] OR "pre malignant oral lesions"[Title/Abstract] OR "oral cancer"[Title/Abstract] OR "malignant lesions"[Title/Abstract] OR "oral leukoplakia"[Title/Abstract] OR "oral squamous cell carcinoma"[Title/Abstract] OR "oral lichen planus"[Title/Abstract] OR "erythroplasia"[Title/Abstract]))))
```

AND

```
(y_10[Filter])
```

In addition, a manual search was conducted for scientific articles referenced in the bibliographies of the selected documents. As a final step, a cross-referencing search was

performed to identify additional publications that could provide valuable information for the analysis.

Search Strategy

The selection process was carried out in three stages. Study assessment was performed by two reviewers (ADR, MCP). In the first stage, titles were screened to exclude irrelevant studies. In the second stage, abstracts were analyzed and selected based on criteria such as study type, publication date, presence of diabetic patients with premalignant and malignant oral diseases, sample size, and outcome variables, applying the predefined inclusion and exclusion criteria. The third stage consisted of a full-text review of the selected studies to extract data using a pre-designed form to confirm eligibility. Duplicate studies were excluded from the review. In case of disagreement between reviewers at any stage, discrepancies were resolved through discussion, and when necessary, a third reviewer was consulted. The degree of agreement regarding inclusion was assessed using k-statistics (Cohen's kappa test) for the second and third stages.

Extraction Data

For each article, the following data were extracted: Authors and year of publication, type of study, study location, sample size, age range and mean age (years), sex, follow-up period, study group: patients with prediabetes and diabetes mellitus, metabolic alterations, premalignant and malignant oral diseases: type, location, prevalence, lifestyle and exposure to risk factors.

Quality and Risk of Bias Assessment

The risk of bias was assessed by two reviewers (ADR, MCP) to evaluate the methodological quality of the included studies.

For observational non-randomized studies, the Newcastle-Ottawa scale was used. A score >6 stars was considered “low risk of bias”; ≤6 was considered “high risk of bias”.

The degree of inter-examiner agreement of the methodological quality assessment was obtained with the Cohen kappa test, following the scale proposed by Landis and Koch.

Data Synthesis

For data synthesis, global data were provided for the study group (patients with prediabetes and diabetes) and the control group (patients without diabetes). Descriptive statistics were performed for each of the quantitative variables (arithmetic mean). For the qualitative variables, the type, location, and prevalence were described. A meta-analysis could not be conducted due to the lack of randomized studies comparing both treatment groups; therefore, the results focused on a descriptive analysis of the variables.

Results

Study Selection

A total of 793 articles were obtained from the initial search process: Medline - PubMed (n=387), SCOPUS (n=136), and Web of Science (n=268). Additionally, 2 studies were selected through manual search (reference lists and primary sources). Of these publications, 14 were identified as potentially eligible articles through title and abstract screening. The full texts of these articles were then retrieved and thoroughly evaluated. As a result, 8 articles that met the inclusion criteria were included in our systematic review(Fig.1). The k value for inter-examiner agreement on the inclusion of studies was 0.85 (titles and abstracts) and 1.0 (full texts), indicating a “high” and “perfect” agreement, respectively, according to Landis and Koch’s criteria.

Study Characteristics

In the review of the included studies, three investigations analyze the development of oral cancer (9-11), while four studies focus on potentially malignant disorders (PMDs) (12-15). Among these, one evaluates the malignant transformation of OL (12), another also addresses OLP (15), and two additionally include the study of OE (14, 15). Finally, one article focuses exclusively on the development of OLP (16). Regarding the total sample across the analyzed studies, 2.208 individuals were identified as having premalignant or malignant lesions associated with glucose alteration. Of these, 300 patients were classified as prediabetic (9, 10, 12, 16). The age of the subjects ranged from 18 to 96 years. Concerning gender, although the exact number of diabetic patients is not specified, most studies reported a higher proportion of male participants.

In terms of study design, all case-control studies were retrospective, while in cohort studies, the follow-up duration ranged from 9 to 11 years. Regarding the variables analyzed, four studies identified the location of the malignant lesion (9, 10, 12, 15). Additionally, each study analyzed the most prevalent type of lesion, with the exception of two articles (11, 13). All studies considered the impact of lifestyle factors in their analyses.

Risk of Bias

To assess the risk of bias in the case-control studies, the Newcastle-Ottawa Scale was used. The Figure 2 presents the five studies analyzed, all of which scored 8 points, indicating a low risk of bias. To evaluate the risk of bias in the cohort studies, the Newcastle-Ottawa Scale was also applied. According to Figure 3, the three studies analyzed scored 8 points, also indicating a low risk of bias. The k-value (Cohen's kappa test) for agreement between reviewers on methodological quality was 0.76, indicating substantial agreement according to the Landis & Koch scale.

Synthesis of Results

Diabetes mellitus and premalignant and malignant oral diseases

All studies included patients with diabetes and/or prediabetes alongside a premalignant or malignant oral disease in the study group. In five studies (9-11,15,16), the control group consisted of diabetic and/or prediabetic patients without oral lesions.

Vikas et al. (13) compared patients with and without diabetes, while Siewchaisakul et al. (14) analyzed a cohort with premalignant oral disorders, both in patients with and without metabolic conditions. Li et al. (12) focused on the malignant transformation of leukoplakia to oral cancer, evaluating only disease progression in cases, as both groups had hyperglycemia and leukoplakia. Despite differences in control group selection, results consistently show a higher frequency of premalignant and malignant oral lesions in diabetic patients. Notably, the development rate of such lesions in patients with glucose alterations is 36.91%, higher than in controls (27.08%). Table 1 summarizes descriptive data, showing diabetes as a significant risk factor. The prevalence of diabetes is higher in the study group (19.25%) compared to controls, as is prediabetes (17.66%).

Type and Location of Premalignant and Malignant Oral Lesions

The reviewed studies reported a wide range of premalignant and malignant oral lesions, including OL, OSCC, adenocarcinoma, OE, and oral submucous fibrosis, with varied anatomical locations. Remschmidt et al. (9) and Choi GW et al. (11) focused on oral cancer; only the former specified locations such as the sublingual, gingival, lingual, and labial regions. Li et al. (12) examined homogeneous, non-homogeneous, as well as OSCC and erythroleukoplakia, mainly in the ventral tongue and floor of the mouth. Kindler et al. (15) identified lesions in multiple areas including buccal mucosa, alveolar ridge, lips, and palate. Végh et al. (10) added adenocarcinoma, with lesions found in the labial, lingual, sublingual, and gingival mucosa. Other studies, such as Rodríguez-Fonseca et al. (16) and Vikas et al. (13), addressed OLP and OL without specifying location, while Siewchaisakul et al. (14) included oral submucous fibrosis and verrucous hyperplasia, also without anatomical detail. Table 2 presents the specific findings from each study.

Prevalence of Premalignant and Malignant Oral Lesions

OL was the most frequently reported lesion among the premalignant and malignant oral conditions analyzed in the reviewed studies, as shown in table 3. Li et al. (12) distinguished between non-homogeneous OL with malignant transformation and homogeneous OL without transformation, highlighting the importance of its classification in progression to OSCC. Siewchaisakul et al. (14) also identified OL but did not specify its morphology, while Kindler et al. (15) confirmed the presence of homogeneous OL, reinforcing its predominance among the analyzed lesions.

Remschmidt et al. (9) and Végh et al. (10) focused on OSCC, whereas Rodríguez-Fonseca et al. (16) studied OLP in its atrophic-erosive form, both showing lower prevalence compared to OL. Vikas et al. (13) y Choi GW et al. (11) did not report specific prevalence data, limiting comparison with other studies.

Association with Lifestyle

The studies reviewed examined the impact of lifestyle on the development of premalignant and malignant oral lesions by analyzing variables within the control groups. As shown in table 4, the average prevalence of smoking in the study group is 29.51%, higher than in the control group (23.39%), indicating a greater proportion of smokers

among patients with oral lesions. In contrast, alcohol consumption average 12.87% in the study group, slightly lower than in the control group (13.56%), suggesting inconsistent effects across studies. Some studies, such as Remschmidt et al. (9) and Végh et al. (10), confirmed a link between smoking and oral cancer, with significantly higher smoking rates in the study groups. Similarly, Choi GW et al. (11) and Kindler et al. (15) found higher rates of both tobacco and alcohol use in patients with premalignant or malignant lesions compared to controls without lesions, reinforcing the role of these habits as risk factors. Siewchaisakul et al. (14) also noted a higher prevalence of oral lesions in patients with toxic habits, though lesions were present in both groups. In contrast, Rodríguez-Fonseca et al. (16) found no clear association between smoking or alcohol and OLP. Li et al. (12) compared patients with OL who did and did not develop malignancy and found no significant impact of tobacco or alcohol on progression to OSCC. Finally, Vikas et al. (13) did not assess a direct relationship between tobacco/alcohol and OL, as patients were grouped by diabetic status rather than oral disease presence.

Discussion

This systematic review evaluated the association between DM and the development of premalignant and malignant oral diseases, focusing also on lesion type, location, prevalence, and the influence of lifestyle factors.

Diabetes Mellitus and Oral Premalignant/Malignant Diseases

Most studies reviewed reported a significantly higher prevalence of premalignant and malignant oral lesions in patients with DM or prediabetes compared to controls.

Bosetti et al. (17) found a 58% increased risk of oral and pharyngeal cancer in diabetics, independent of smoking or alcohol use. Gong et al. (18) observed a 15% rise in oral cancer incidence and an 85% increase in precancerous lesions. Campbell et al. (20) found oral cancer mortality was 44% higher in diabetic men. Ujpál et al. (19) noted an 8% prevalence of precancerous lesions in diabetic patients versus 3.2% in controls. Ramos-García et al. (21) reported a 41% greater risk of oral cancer in diabetics, supporting the role of chronic hyperglycemia in oral carcinogenesis.

Type and Location of Lesions

Diabetes was associated with a broad range of lesions including OL, OLP, OE, oral submucous fibrosis, actinic cheilitis, and OSCC (12, 15, 22).

Lesion location varied across studies: Ujpál et al. (19) found higher tumor rates in the gingiva and lip, while Wu et al. (23) reported buccal mucosa and tongue as most affected. Bastos et al. (22) highlighted buccal mucosa, tongue, and palate as key sites.

Montoya Carralero et al. (24) found a 9.1% prevalence of OLP in type 2 diabetics, with a positive correlation to diabetes duration. Mallah et al. (25) confirmed a moderate association between DM and OLP, especially in European populations.

Prevalence of Premalignant and Malignant Lesions

OL emerged as the most prevalent lesion in diabetics across most studies (12, 18, 22).

Gong et al. (18) reported an 88% increased risk of OL in type 2 DM. Dikshit et al. (26) found diabetic women had twice the risk of OL and over triple the risk of OE compared to non-diabetic women. Bastos et al. (22) noted actinic cheilitis in 25.3% of diabetics vs. 5.4% of controls; OLP was also significantly more common. Ramos-García et al. (21) reported a 2.49% prevalence of OL and 2.72% for OLP in diabetics, with significantly increased risk ratios (4.34x and 1.87x, respectively). Regarding malignancies, Wu et al. (23) observed a 19.1% prevalence of DM among OSCC patients in Taiwan, with higher recurrence and mortality rates, and increased perineural invasion.

Association with Lifestyle

Smoking was consistently linked to oral lesion development in diabetics (19, 22, 27).

Ujpál et al. (19) found that 70% of diabetic patients with OL were current or former smokers. Dietrich et al. (27) reported that heavy smokers (>20 cigarettes/day) had a 6-fold higher risk of OL.

In contrast, alcohol consumption showed mixed results. Dietrich et al. (27) found no significant association, while Gong et al. (18) concluded that neither smoking nor alcohol significantly modified the diabetes–oral cancer link. Bastos et al. (22) showed that smoking increased the likelihood of oral lesions nearly fourfold in diabetic patients.

Although this systematic review provides relevant evidence on the association between diabetes mellitus and the development of premalignant and malignant oral diseases,

several limitations should be acknowledged. A major issue is the lack of information on glycemic control (e.g., HbA1c), which limits the ability to assess the impact of metabolic status on lesion progression. There is also significant heterogeneity in study designs, populations, and definitions of cases and controls. Control groups vary widely, and criteria for defining oral lesions are not standardized, making comparisons difficult. In addition, diagnostic methods for DM differ across studies, with some relying on self-reporting. Most studies do not account for the use of antidiabetic medications, which may influence lesion development. Finally, small sample sizes and single-center designs in some studies reduce the generalizability of the findings. These limitations highlight the need for future research with standardized methodologies and larger, prospective cohorts. Despite these limitations, the results of this review confirm a significant association between diabetes mellitus and oral premalignant and malignant conditions. Leukoplakia emerged as the most prevalent premalignant lesion in diabetic patients, followed by oral lichen planus and erythroplakia, with a clear tendency for these lesions to affect multiple areas of the oral cavity. The literature also suggests that smoking plays a key role in the development and progression of these lesions, whereas the impact of alcohol remains less conclusive and appears to vary across studies. Taken together, the findings support the idea that diabetes may be an independent risk factor for oral carcinogenesis and highlight the need for more homogeneous, large-scale prospective studies to better understand the mechanisms involved and to improve prevention strategies in this at-risk population.

References

- (1) American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S81-S90.
- (2) García Mateos MM, Ortiz Urdiain FJ. Manifestaciones orales como primer signo de diabetes mellitus. *Semergen*. 2004;30(4):169-74.
- (3) Ahmad R, Haque M. Oral health messieurs: diabetes mellitus relevance. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2021; 14:3001-15.
- (4) Ramos-García P, Roca-Rodríguez MM, Aguilar-Diosdado M, González-Moles MA. Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2020; 00:1-18.

- (5) Abhinav RP, Williams J, Livingston P, Anjana RM, Mohan V. Burden of diabetes and oral cancer in India. *J Diabetes Complications*. 2020;34(11):107670.
- (6) Ezkurra Loiola P. Cáncer y diabetes. *Diabetes Práctica*. 2022;14(2):53-96.
- (7) Li W, Zhang X, Sang H, Zhou Y, Shang C, Wang Y, et al. Effects of hyperglycemia on the progression of tumor diseases. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):327.
- (8) Auluck A. Diabetes Mellitus: An Emerging Risk Factor for Oral Cancer?. *J Can Dent Assoc*. 2007;73(6):501-3.
- (9) Remschmidt B, Pau M, Gaessler J, Zemmann W, Jakse N, Payer M, et al. Diabetes Mellitus and Oral Cancer: A Retrospective Study from Austria. *Anticancer Res*. 2022;42(4):1899-1903.
- (10) Végh D, Bányaí D, Hermann P, Németh Z, Ujpál M. Type-2 Diabetes Mellitus and Oral Tumors in Hungary: A Long-term Comparative Epidemiological Study. *Anticancer Res*. 2017;37(4):1853-57.
- (11) Choi GW, Cheong HK, Choi SY, Lee YC, Oh IH, Eun YG. Association between oral cavity cancer and metabolic syndrome. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(12):4005-13.
- (12) Li J, Liu Y, Zhang H, Hua H. Association between hyperglycemia and the malignant transformation of oral leukoplakia in China. *Oral Dis*. 2020;26(4):1-12.
- (13) Vikas, Tak K, Choudhary SS, Chahar U. A hospital-based prospective study to assess the correlation between glycemic control, lipid profile and oral leukoplakia in diabetes patients. *Int J Acad Med Pharm*. 2023;5(5):1306-12.
- (14) Siewchaisakul P, Wang ST, Peng SM, Sarakarn P, Chen LS, Chen THH, et al. Effect of metabolic syndrome on incidence of oral potentially malignant disorder: a prospective cohort study in Taiwan. *BMJ Open*. 2020;10:e041971.
- (15) Kindler S, Samietz S, Dickel S, Mksoud M, Kocher T, Lucas C, et al. Prevalence and risk factors of potentially malignant disorders of the mucosa in the general population: Mucosa lesions a general health problem?. *Ann Anat*. 2021;237:151724.
- (16) Rodríguez-Fonseca L, Llorente-Pendás S, García-Pola M. Risk of Prediabetes and Diabetes in Oral Lichen Planus: A Case–Control Study according to Current Diagnostic Criteria. *Diagnostics*. 2023;13(9):1586.
- (17) Bosetti C, Rosato V, Polesel J, Levi F, Talamini R, Montella M, et al. Diabetes Mellitus and Cancer Risk in a Network of Case-Control Studies. *Nutr Cancer*. 2012;64(5):643-51.

- (18) Gong Y, Wei B, Yu L, Pan W. Type 2 diabetes mellitus and risk of oral cancer and precancerous lesions: A meta-analysis of observational studies. *Oral Oncol.* 2015;51(4):332-40.
- (19) Ujjál M, Matos O, Bírók G, Somogyi A, Szabó G, Suba Z. Diabetes and oral tumors in Hungary: Epidemiological correlations. *Diabetes Care.* 2004;27(3):770-4.
- (20) Campbell PT, Newton CC, Patel AV, Jacobs EJ, Gapstur SM. Diabetes and Cause-Specific Mortality in a Prospective Cohort of One Million U.S. Adults. *Diabetes Care.* 2012;35(9):1835-44.
- (21) Ramos-Garcia P, Roca-Rodriguez MM, Aguilar-Diosdado M, Gonzalez-Moles MA. Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2020; 00:1-18.
- (22) Bastos AS, Leite ARP, Spin-Neto R, Nassar PO, Massucato EMS, Orrico SRP. Diabetes mellitus and oral mucosa alterations: Prevalence and risk factors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;92(1):100-5.
- (23) Wu CH, Wu TY, Li CC, Lui MT, Chang KW, Kao SY. Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma: A retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(8):2175-83.
- (24) Montoya Carralero JM, Saura Pérez M, Camacho Alonso F, Morata Murcia IM, Canteras Jordana M. Lesiones en la mucosa oral en una muestra de pacientes con diabetes tipo 2: liquen plano oral. *Av Diabetol.* 2010;26(5):358–60.
- (25) Mallah N, Varela-Centelles PI, Seoane-Romero J, Takkouche B. Diabetes mellitus and oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2022;28(8):2100–9.
- (26) Dikshit RP, Ramadas K, Hashibe M, Thomas G, Somanathan T, Sankaranarayanan R. Association between diabetes mellitus and pre-malignant oral diseases: A cross-sectional study in Kerala, India. *Int J Cancer.* 2006;118(2):453-7.
- (27) Dietrich T, Reichart PA, Scheifele C. Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol.* 2004;40(2):158-63.

Funding: None declared.

Conflict of interest: None declared.

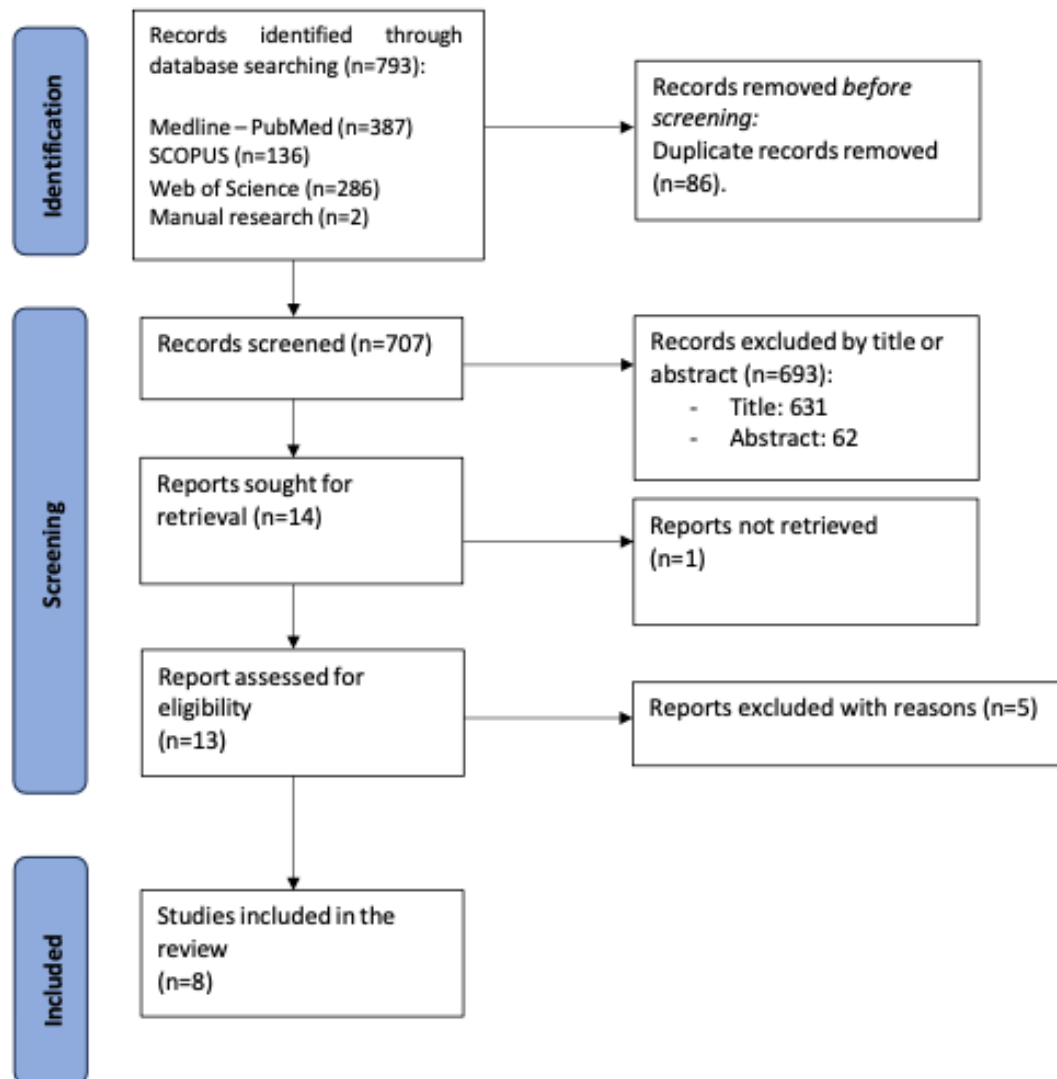


Fig. 1: PRISMA flowchart of searching and selection process of titles during systematic review.

	Case definition	Representativeness	Selection of controls	Definition of control	Comparability for main outcome	Comparability for additional factors	Ascertainment of exposure	Same method of ascertainment for case and control	Drop-out rate	Total
Remschmidt B et al. (9)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Li J et al. (12)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Rodriguez-Fonseca L et al. (16)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Végh D et al. (10)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Vikas et al. (13)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8

Fig. 2: Observational non randomized studies according to Newcastle-Ottawa scale- observational studies with control group non randomized.

	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start	Comparability of cohorts based on the design or analysis	Comparability for additional factors	Assessment of outcome	Adequacy of follow-up	Drop-out rate	Total
Siewchaisakul P et al. (14)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Choi GW et al. (11)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Kindler S et al. (15)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8

Fig. 3: Observational non randomized studies according to Newcastle-Ottawa scale- cohorts observational studies without control group.

Table 1: Descriptive results of the association between diabetes mellitus and premalignant and malignant oral lesions.

	SG		CG		
	DM	PD	DM	PD	No DM/PD
Remschmidt B et al. (9)	34.9%	25%	21.1%	15.4%	-
Li J et al. (12)	33.1%	15%	3.3%	10.2%	-
Rodriguez-Fonseca L et al. (16)	8.73%	21.45%	4.73%	14.55%	-
Végh D et al. (10)	25.9%	20.6%	10.3%	10.5%	-
Vikas et al. (13)	4.4%	-	-	-	1.6%
Siewchaisakul P et al. (14)	8.42%	6.24%	-	-	5.76%
Choi GW et al. (11)	15.71%	-	11.77%	-	-
Kindler S et al. (15)	22.8%	-	12.2%	-	-
TOTAL ARITHMETIC MEAN	19.25%	17.66%	10.56%	12.66%	3.86%

SG, study group; CG, control group; PD, prediabetes

Table 2: Descriptive results of the type of oral lesion and its location.

	Type	Localization
Remschmidt B et al. (9)	Oral cancer	Sublingual Gingival Lingual Labial and others
Li J et al. (12)	OL (homogeneous, non-homogeneous) OSCC Erythroleukoplakia	Ventral surface of the tongue Floor of the mouth and others
Rodriguez-Fonseca L et al. (16)	OLP (atrophic-erosive, non-atrophic-erosive)	-
Végh D et al. (10)	OSCC Adenocarcinoma	Labial Lingual Sublingual Gingival and others
Vikas et al. (13)	OL	-
Siewchaisakul P et al. (14)	OL Oral submucous fibrosis Verrucous hyperplasia OE Erythroleukoplakia	-
Choi GW et al. (11)	Oral cancer	-
Kindler S et al. (15)	OL (homogeneous, non-homogeneous) OLP OE Mucosal ulcers	Buccal mucosa, Alveolar ridge Tongue Lips Palate Floor of the mouth

Table 3: Descriptive results of the frequency of oral lesion.

	Prevalence
Remschmidt B et al. (9)	OSCC
Li J et al. (12)	OL with malignant transformation: Non-homogeneous without malignant transformation: Homogeneous
Rodriguez-Fonseca L et al. (16)	OLP atrophic-erosive
Végh D et al. (10)	OSCC
Vikas et al. (13)	-
Siewchaisakul P et al. (14)	OL
Choi GW et al. (11)	-
Kindler S et al. (15)	OL homogeneous

Table 4: Descriptive results on the association between lifestyle and the development of premalignant and malignant oral lesions.

	Tobacco		Alcohol	
	SG	CG	SG	CG
Remschmidt B et al. (9)	47.7%	32.3%	-	
Li J et al. (12)	21.1%	27.1%	17.3%	28.2%
Rodriguez-Fonseca L et al. (16)	10.18%	16.36%	18.91%	18.91%
Végh D et al. (10)	64.3%	41.2%	-	
Vikas et al. (13)	-		-	
Siewchaisakul P et al. (14)	10.7%	2.18%	7.91%	3.96%
Choi GW et al. (11)	25.09%	20.30%	4.42%	3.12%
Kindler S et al. (15)	27.5%	24.3%	15.8%	13.6%
TOTAL ARITHMETIC MEAN	29.51%	23.39%	12.87%	13.56%

SG, study group; CG, control group

**IMPACTO DE LA DIABETES EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES ORALES
PREMALIGNAS Y MALIGNAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Título corto: Impacto de la diabetes en el desarrollo de enfermedades orales
pre malignas y malignas**

Autores:

Alessandra Da Rodda¹, Marta Cruz Pamplona²

¹ Estudiante de quinto curso de Odontología de la Universidad Europea de Valencia, Valencia, España.

² Profesor de facultad de Odontología, Universidad Europea de Valencia, Valencia, España

Correspondencia:

Marta Cruz Pamplona
Paseo Alameda 7, Valencia
46010, Valencia

Marta.Cruz@universidadeuropea.es

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus está asociada con diversas complicaciones sistémicas, incluidas afecciones orales. Si bien la enfermedad periodontal es una de las manifestaciones más comunes en pacientes diabéticos, los profesionales de la salud no suelen estar al tanto de su posible relación con el desarrollo de cáncer oral. Dado que las personas con diabetes pueden presentar un mayor riesgo de lesiones premalignas y malignas en la cavidad oral, es fundamental una vigilancia adecuada para la detección temprana.

Objetivos: Analizar la relación entre la diabetes y la aparición de lesiones orales con potencial maligno, con el fin de contribuir a una mayor concienciación y mejores estrategias de prevención en esta población.

Material y método: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science para identificar estudios publicados en los últimos diez años sobre la asociación entre la diabetes mellitus y enfermedades orales premalignas y malignas.

Resultados: De un total inicial de 793 artículos, 8 estudios cumplieron con los criterios de inclusión para esta revisión sistemática. Los resultados mostraron una mayor prevalencia de lesiones orales premalignas y malignas en pacientes con diabetes o prediabetes (36.91%) en comparación con los controles (27.08%). La leucoplasia oral fue la lesión más frecuente. Las lesiones se localizaron principalmente en la mucosa bucal, la lengua y la encía. El tabaquismo fue más prevalente en el grupo con lesiones, lo que refuerza su papel como factor de riesgo, mientras que el alcohol mostró un impacto menos consistente.

Discusión: A pesar de las limitaciones, los resultados sugieren que la diabetes mellitus se asocia con una mayor prevalencia de lesiones orales premalignas y malignas, en especial leucoplasia oral, y que el tabaquismo parece actuar como un factor potenciador, aunque el papel del alcohol permanece incierto.

Palabras claves: *Diabetes Mellitus, Prediabetes, Lesiones orales premalignas, Cáncer oral.*

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de trastornos metabólicos crónicos caracterizados por hiperglucemia persistente, causada por una alteración en la secreción de insulina, en su acción, o en ambos casos, y se asocia con complicaciones a largo plazo que afectan diversos sistemas del organismo, incluida la cavidad oral (1).

Si bien la relación bidireccional entre la DM y la enfermedad periodontal está bien establecida (2,3), evidencia emergente sugiere que la diabetes también podría contribuir al desarrollo de lesiones orales potencialmente malignas y malignas, como el liquen plano oral (LPO), la leucoplasia oral (LO), la eritroplasia oral (EO) y el carcinoma oral de células escamosas (COCE) (4).

Estudios recientes han destacado varios mecanismos fisiopatológicos que vinculan la diabetes con la carcinogénesis oral, entre ellos la hiperglucemia crónica, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la inflamación sistémica de bajo grado (5,6). Estos factores pueden favorecer el estrés oxidativo, el daño en el ADN, la angiogénesis y la proliferación celular, creando un entorno propicio para la iniciación y progresión tumoral (7,8). A pesar del creciente interés en esta temática, la literatura actual sigue siendo limitada y fragmentada, con frecuencia centrada en lesiones orales aisladas en lugar de ofrecer una visión global del riesgo en pacientes diabéticos.

Esta revisión sistemática tiene como objetivo evaluar si las alteraciones metabólicas asociadas a la diabetes y prediabetes aumentan la probabilidad de desarrollar enfermedades orales premalignas y malignas, así como describir los tipos de lesiones más frecuentes, su localización anatómica y la influencia de los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida en su aparición.

Material y métodos

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Identificación de la pregunta PICO

La pregunta de investigación se estructuró siguiendo el formato **PICO**, adaptado a **PEO**.

- **P (Población):** Pacientes con prediabetes y diabetes mellitus.
- **E (Exposición):** Alteraciones metabólicas.
- **O (Resultados):** Enfermedades orales premalignas y malignas:
 - **O1:** Tipo y localización de las lesiones premalignas y malignas.
 - **O2:** Prevalencia de las lesiones premalignas y malignas.
 - **O3:** Influencia del estilo de vida en el desarrollo de estas enfermedades.

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron:

- **Tipo de estudio:** Ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales transversales, estudios de cohorte y estudios de casos y controles; investigaciones realizadas en humanos con un tamaño muestral ≥ 10 pacientes; publicaciones en inglés, español, francés o italiano; publicadas entre 2014 y enero de 2025.
- **Tipo de paciente:** Pacientes con prediabetes y diabetes mellitus.
- **Tipo de exposición:** Pacientes con alteraciones metabólicas (hiperglucemia, resistencia a la insulina, inflamación sistémica).
- **Tipo de Variables de Resultados:** Estudios que reporten datos sobre alteraciones orales displásicas y el desarrollo de neoplasias malignas asociadas a alteraciones metabólicas en pacientes diabéticos. Las variables específicas incluyeron el tipo, la localización, la prevalencia y la influencia del estilo de vida en dichas lesiones.

Se excluyeron de la revisión los estudios que involucraran diabetes gestacional, tipos específicos de diabetes mellitus y síndrome metabólico.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras clave:

“glucose metabolism disorder”, “chronic disease”, “diabetes mellitus”, “hyperglycemia”, “hyperinsulinemia”, “oral precancerous lesions”, “oral dysplasia”, “pre-malignant oral lesions”, “oral cancer”, “oral neoplasm”, “malignant lesions”, “oral leukoplakia”, “oral squamous cell carcinoma”, “oral lichen planus”, “erythroplasia”.

Se utilizaron palabras clave en combinación con los operadores booleanos AND, OR y NOT, además de términos controlados como los “MeSH” en PubMed, con el objetivo de optimizar y ampliar los resultados obtenidos en la búsqueda. En la búsqueda de la pregunta PEO, se utilizó el operador booleano OR entre los términos relacionados con la población (P) y la exposición (E), ya que las alteraciones metabólicas forman parte integral de la definición de diabetes mellitus.

La búsqueda en PubMed fue la siguiente:

```
("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus, type 1"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperinsulinism"[MeSH Terms] OR ("diabetes mellitus"[Title/Abstract] OR "glucose metabolism disorder"[Title/Abstract] OR "chronic disease"[Title/Abstract] OR "hyperglycemia"[Title/Abstract] OR "hyperinsulinemia"[Title/Abstract]))
```

AND

```
("mouth neoplasms"[MeSH Terms] OR "leukoplakia, oral"[MeSH Terms] OR "carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] OR "squamous cell carcinoma of head and neck"[MeSH Terms] OR "lichen planus, oral"[MeSH Terms] OR "erythroplasia"[MeSH Terms] OR ("oral precancerous lesions"[Title/Abstract] OR "oral dysplasia"[Title/Abstract] OR "pre malignant oral lesions"[Title/Abstract] OR "oral cancer"[Title/Abstract] OR "malignant lesions"[Title/Abstract] OR "oral leukoplakia"[Title/Abstract] OR "oral squamous cell carcinoma"[Title/Abstract] OR "oral lichen planus"[Title/Abstract] OR "erythroplasia"[Title/Abstract]))
```

AND

```
(y_10[Filter])
```

Además, se efectuó una búsqueda manual de los artículos científicos referenciados en las bibliógrafas de los documentos seleccionados. Como paso final, se realizó una búsqueda cruzada para localizar publicaciones adicionales que pudieran aportar información valiosa al análisis.

Proceso de selección de los estudios

El proceso de selección se llevó a cabo en tres etapas. La evaluación de los estudios fue realizada por dos revisores (ADR, MCP). En la primera etapa, se realizó un cribado de los títulos para descartar aquellos estudios que no eran relevantes. En la segunda etapa, se analizaron los resúmenes y se seleccionaron según criterios como el tipo de estudio, la fecha de publicación, pacientes con diabetes mellitus y con enfermedades orales premalignas y malignas, el tamaño de la muestra y las variables de resultado, aplicando los criterios de inclusión y exclusión establecidos. La tercera etapa consistió en la revisión completa del texto de los estudios seleccionados para la extracción de datos, utilizando un formulario previamente diseñado para confirmar su elegibilidad. Los estudios duplicados fueron eliminados de la revisión. En caso de desacuerdos entre los revisores en cualquiera de las fases, estos se resolvieron mediante discusión y, cuando fue necesario, se recurrió a un tercer revisor. El grado de concordancia respecto a la inclusión de estudios potenciales fue evaluado utilizando k-statistics (Cohen kappa test) para las etapas segunda y tercera del proceso.

Extracción de datos

Para cada artículo se extrajeron los siguientes datos: autores y año de publicación, tipo de estudio, lugar de realización, tamaño muestral, rango de edad y edad media (en años), sexo, período de seguimiento, grupo de estudio (pacientes con prediabetes y diabetes mellitus), alteraciones metabólicas, enfermedades orales premalignas y malignas (tipo, localización, prevalencia), estilo de vida y exposición a factores de riesgo.

Valoración de calidad

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por dos revisores (ADR, MCP) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa; se consideró “bajo riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación de estrellas >6 y “alto riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación ≤ 6 .

El grado de acuerdo inter-examinador en la evaluación de la calidad metodológica se determinó mediante la prueba kappa de Cohen, siguiendo la escala propuesta por Landis y Koch.

Síntesis de datos

Para la síntesis de los datos se proporcionaron datos globales del grupo de estudio (paciente con prediabetes y diabetes) y del grupo control (pacientes sin diabetes). Se realizaron cálculos descriptivos de cada una de las variables cuantitativas (media aritmética). Para las variables cualitativas se describe el tipo, localización y prevalencia. No se pudo realizar un metaanálisis por la falta de estudios randomizados, que comparan ambos grupos de tratamiento, por lo que los resultados se enfocaron hacia un estudio descriptivo de las variables.

Resultados

Selección de estudios

Se obtuvieron un total de 793 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=387), SCOPUS (n=136) y Web of Science (n=268). Además, se seleccionaron 2 estudios adicionales mediante búsqueda manual (listas de referencias y fuentes primarias). De estas publicaciones, 14 fueron identificadas como potencialmente elegibles a través del cribado por títulos y resúmenes. Posteriormente, se recuperaron los textos completos y se analizaron exhaustivamente. Como resultado, se incluyeron 8 artículos que cumplían con los criterios de inclusión en esta revisión sistemática (Fig. 1). El valor k para el acuerdo interexaminador sobre la inclusión de los estudios fue de 0.85 (títulos y resúmenes) y 1.0 (textos completos), lo que indica un acuerdo "casi perfecto" y "perfecto", respectivamente, según los criterios de Landis y Koch.

Análisis de las características de los estudios revisados

En la revisión de los estudios incluidos, tres investigaciones analizaron el desarrollo del cáncer oral (9–11), mientras que cuatro se centraron en trastornos orales

potencialmente malignos (12–15). Entre estos, uno evaluó la transformación maligna de la LO (12), otro abordó también LPO (15), y dos incluyeron además el estudio de la EO (14, 15). Finalmente, un artículo se enfocó exclusivamente en el desarrollo del LPO (16). En cuanto a la muestra total de los estudios analizados, se identificaron 2.208 individuos con lesiones orales premalignas o malignas asociadas a alteraciones de la glucosa. De estos, 300 pacientes fueron clasificados como prediabéticos (9, 10, 12, 16). La edad de los participantes osciló entre los 18 y 96 años. En relación con el sexo, aunque no se especifica el número exacto de pacientes con diabetes, la mayoría de los estudios reportaron una mayor proporción de hombres. Respecto al diseño de los estudios, todos los estudios de casos y controles fueron retrospectivos, mientras que en los estudios de cohorte, la duración del seguimiento varió entre 9 y 11 años. En relación con las variables analizadas, cuatro estudios identificaron la localización de las lesiones malignas (9, 10, 12, 15). Además, cada estudio analizó el tipo de lesión más prevalente, excepto dos artículos (11, 13). Todos los estudios consideraron el impacto de los factores relacionados con el estilo de vida.

Evaluación de la calidad metodológica

Para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios de casos y controles se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa. La Figura 2 presenta los cinco estudios analizados, todos los cuales obtuvieron una puntuación de 8, lo que indica un bajo riesgo de sesgo.

Del mismo modo, para los estudios de cohorte se utilizó también la escala Newcastle-Ottawa. Según la Figura 3, los tres estudios evaluados obtuvieron igualmente una puntuación de 8. El valor k (prueba kappa de Cohen) para el acuerdo entre revisores sobre la calidad metodológica fue de 0.76, lo que indica un acuerdo sustancial según la escala de Landis y Koch.

Síntesis de resultados

Diabetes mellitus y enfermedades orales premalignas y malignas

Todos los estudios incluyeron pacientes con diabetes y/o prediabetes junto con alguna lesión oral premaligna o maligna en el grupo de estudio. En cinco estudios (9, 10, 11, 15, 16), el grupo control estuvo compuesto por pacientes con diabetes y/o prediabetes pero sin lesiones orales. Vikas y cols. (13) compararon pacientes con y sin diabetes, mientras

que Siewchaisakul y cols. (14) analizaron una cohorte con trastornos orales premalignos tanto en pacientes con como sin alteraciones metabólicas. Li y cols. (12) se centraron en la transformación maligna de la LO a carcinoma oral, evaluando solo la progresión en el grupo de casos, ya que ambos grupos presentaban hiperglucemia y LO. A pesar de las diferencias en la selección de los grupos control, los resultados muestran de forma consistente una mayor frecuencia de lesiones orales premalignas y malignas en pacientes diabéticos. De manera destacada, la tasa de desarrollo de dichas lesiones en pacientes con alteraciones glucémicas es del 36.91%, superando la del grupo control (27.08%). La tabla 1 resume los datos descriptivos, indicando que la diabetes representa un factor de riesgo significativo. La prevalencia de DM es mayor en el grupo de estudio (19.25%) en comparación con los controles, al igual que la prediabetes (17.66%).

Tipo y localización de las lesiones orales premalignas y malignas

Los estudios revisados reportaron una amplia variedad de lesiones, incluyendo LO, COCE, adenocarcinoma, EO y fibrosis submucosa oral, con localizaciones anatómicas diversas. Remschmidt y cols. (9) y Choi GW y cols. (11) se centraron en el cáncer oral; solo el primero especificó localizaciones como sublingual, gingival, lingual y labial. Li y cols. (12) analizaron LO homogénea, no homogénea y verrugosa proliferativa, además de COCE y eritroleucoplasia, principalmente en la cara ventral de la lengua y el suelo de la boca. Kindler y cols. (15) identificaron lesiones en múltiples zonas, incluyendo mucosa bucal, cresta alveolar, labios y paladar. Végh y cols. (10) añadieron adenocarcinoma, con lesiones en mucosa labial, lingual, sublingual y gingival. Otros estudios, como los de Rodríguez-Fonseca y cols. (16) y Vikas y cols. (13), abordaron LPO y LO sin detallar la localización, mientras que Siewchaisakul y cols. (14) incluyeron fibrosis submucosa oral e hiperplasia verrugosa sin especificar distribución anatómica. La tabla 2 presenta los hallazgos específicos de cada estudio.

Prevalencia de las lesiones orales premalignas y malignas

La LO fue la lesión más reportada entre las condiciones orales premalignas y malignas analizadas, como se observa en la tabla 3. Li y cols. (12) distinguieron entre LO no homogénea con transformación maligna y LO homogénea sin transformación, subrayando la importancia de su clasificación en la progresión hacia el COCE.

Siewchaisakul y cols. (14) también identificaron LO sin especificar morfología, mientras que Kindler y cols. (15) confirmaron la presencia de LO homogénea. Remschmidt y cols. (9) y Végh y cols. (10) se centraron en el COCE, mientras que Rodríguez-Fonseca y cols. (16) estudiaron LPO en su forma atrófica erosiva, ambas con menor prevalencia que la LO. Vikas y cols. (13) y Choi GW y cols. (11) no reportaron datos específicos de prevalencia, lo que limita su comparación con los demás estudios.

Relación con el estilo de vida

Los estudios revisados evaluaron el impacto del estilo de vida en el desarrollo de lesiones orales premalignas y malignas mediante el análisis de variables dentro de los grupos control. Como muestra la tabla 4, la prevalencia media de tabaquismo en el grupo de estudio es del 29,51%, superior a la del grupo control (23,39%), indicando una mayor proporción de fumadores entre los pacientes con lesiones orales. En contraste, el consumo de alcohol es del 12,87% en el grupo de estudio, ligeramente inferior al 13,56% del grupo control, lo que sugiere efectos inconsistentes entre los estudios.

Remschmidt y cols. (9) y Végh y cols. (10) confirmaron una relación entre tabaquismo y cáncer oral, con tasas significativamente más altas de fumadores en los grupos de estudio. Choi GW y cols. (11) y Kindler y cols. (15) también observaron un mayor consumo de tabaco y alcohol en pacientes con lesiones orales, reforzando su rol como factores de riesgo. Siewchaisakul y cols. (14) observaron una mayor prevalencia de lesiones orales en pacientes con hábitos tóxicos, aunque estas también estuvieron presentes en el grupo sin dichos hábitos. En contraste, Rodríguez-Fonseca y cols. (16) no encontraron una relación clara entre tabaco o alcohol y LPO. Li y cols. (12) no hallaron impacto significativo del tabaco o alcohol en la progresión de la LO a COCE. Finalmente, Vikas y cols. (13) no evaluaron la relación directa entre estos hábitos y la LO, ya que los pacientes se agruparon según el estado diabético y no por la presencia de lesiones orales.

Discusión

Esta revisión sistemática evaluó la asociación entre la DM y el desarrollo de enfermedades orales premalignas y malignas, considerando además el tipo de lesión, su localización, prevalencia y la influencia de factores relacionados con el estilo de vida.

Diabetes mellitus y enfermedades orales premalignas/malignas

La mayoría de los estudios revisados reportaron una prevalencia significativamente mayor de lesiones orales premalignas y malignas en pacientes con DM o prediabetes en comparación con los controles. Bosetti y cols. (17) encontraron un aumento del 58% en el riesgo de cáncer oral y faríngeo en pacientes diabéticos, independientemente del consumo de tabaco o alcohol. Gong y cols. (18) observaron un incremento del 15% en la incidencia de cáncer oral y un aumento del 85% en el riesgo de lesiones precancerosas. Campbell y cols. (20) identificaron una mortalidad por cáncer oral un 44% mayor en hombres con diabetes. Ujpál y cols. (19) señalaron una prevalencia del 8% de lesiones precancerosas en pacientes con diabetes, frente al 3,2% en los controles. Ramos-García y cols. (21) reportaron un riesgo un 41% mayor de desarrollar cáncer oral en pacientes con DM, lo que refuerza el papel de la hiperglucemia crónica en la carcinogénesis oral.

Tipo y localización de las lesiones

La diabetes se asoció con una amplia variedad de lesiones, incluyendo LO, LPO, EO, fibrosis submucosa oral, queilitis actínica y COCE (12, 15, 22). La localización de las lesiones varió entre los estudios: Ujpál y cols. (19) encontraron mayor frecuencia de tumores en la encía y el labio, mientras que Wu y cols. (23) reportaron afectación predominante en la mucosa bucal y la lengua. Bastos y cols. (22) destacaron la mucosa bucal, la lengua y el paladar como las zonas más comúnmente afectadas. Montoya Carralero y cols. (24) hallaron una prevalencia del 9,1% de LPO en pacientes con diabetes tipo 2, con una correlación positiva con los años de evolución de la enfermedad. Mallah y cols. (25) confirmaron una asociación moderada entre DM y LPO, especialmente en poblaciones europeas.

Prevalencia de las lesiones premalignas y malignas

La LO fue la lesión más prevalente entre los pacientes diabéticos en la mayoría de los estudios revisados (12, 18, 22). Gong y cols. reportaron un aumento del 88% en el riesgo de LO en personas con diabetes tipo 2. Dikshit y cols. (26) encontraron que las mujeres diabéticas tenían el doble de riesgo de desarrollar LO y más de tres veces el riesgo de EO en comparación con mujeres no diabéticas. Bastos y cols. (22) observaron que la queilitis actínica estaba presente en el 25,3% de los pacientes diabéticos frente al 5,4% en los

controles; además, el LPO también fue significativamente más frecuente en el grupo diabético. Ramos-García y cols. (21) reportaron una prevalencia del 2,49% para LO y del 2,72% para LPO en pacientes con DM, con razones de riesgo aumentadas de 4,34 y 1,87 veces, respectivamente. En cuanto a las lesiones malignas, Wu y cols. (23) observaron una prevalencia del 19,1% de DM entre los pacientes con COCE en Taiwán, así como mayores tasas de recurrencia, mortalidad y frecuencia de invasión perineural.

Relación con el estilo de vida

El tabaquismo mostró una asociación consistente con el desarrollo de lesiones orales en pacientes diabéticos (19, 22, 27). Ujpál y cols. (19) encontraron que el 70% de los pacientes diabéticos con LO eran fumadores o exfumadores. Dietrich y cols. (27) indicaron que los grandes fumadores (>20 cigarrillos/día) tenían un riesgo seis veces mayor de desarrollar LO. Por otro lado, el consumo de alcohol arrojó resultados mixtos. Dietrich y cols. (27) no encontraron una asociación significativa entre alcohol y LO, mientras que Gong y cols. (18) concluyeron que ni el tabaco ni el alcohol modificaban significativamente la relación entre DM y cáncer oral. Bastos y cols. (22) mostraron que el hábito de fumar aumentaba casi cuatro veces la probabilidad de desarrollar lesiones orales en pacientes diabéticos. Aunque esta revisión sistemática proporciona evidencia relevante sobre la asociación entre la diabetes mellitus y el desarrollo de enfermedades orales premalignas y malignas, deben considerarse algunas limitaciones. Una de las principales es la falta de información sobre el control glucémico (por ejemplo, HbA1c), lo que dificulta evaluar el impacto del estado metabólico en la progresión de las lesiones. Además, existe una marcada heterogeneidad en los diseños de los estudios, las poblaciones analizadas y la definición de casos y controles. Los grupos control varían considerablemente, y los criterios para definir las lesiones orales no están estandarizados, lo que complica la comparación entre estudios. También se observan diferencias en los métodos de diagnóstico de la DM, con algunos estudios basados en autoinformes. La mayoría de los trabajos no considera el uso de medicamentos antidiabéticos, los cuales podrían influir en el desarrollo de las lesiones. Finalmente, el tamaño reducido de las muestras y el carácter unicéntrico de algunos estudios limitan la generalización de los resultados. Estas limitaciones refuerzan la necesidad de realizar investigaciones futuras con metodologías más homogéneas, muestras amplias y diseños

prospectivos que permitan comprender mejor esta relación. A pesar de estas limitaciones, los resultados de esta revisión confirman una asociación significativa entre la diabetes mellitus y las enfermedades orales premalignas y malignas. La leucoplasia oral fue la lesión premaligna más prevalente entre los pacientes con diabetes, seguida por el liquen plano oral y la eritroplasia, con una clara tendencia a afectar múltiples zonas de la cavidad oral. La literatura también sugiere que el tabaquismo desempeña un papel clave en el desarrollo y progresión de estas lesiones, mientras que el impacto del alcohol sigue siendo menos concluyente y parece variar entre estudios. En conjunto, los hallazgos respaldan la hipótesis de que la diabetes puede actuar como un factor de riesgo independiente para la carcinogénesis oral y subrayan la necesidad de futuros estudios prospectivos, homogéneos y a gran escala que permitan comprender mejor los mecanismos implicados y mejorar las estrategias de prevención en esta población de riesgo.

Bibliografía

- (1) American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S81-S90.
- (2) García Mateos MM, Ortiz Urdiain FJ. Manifestaciones orales como primer signo de diabetes mellitus. *Semergen*. 2004;30(4):169-74.
- (3) Ahmad R, Haque M. Oral health messiers: diabetes mellitus relevance. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2021; 14:3001-15.
- (4) Ramos-García P, Roca-Rodríguez MM, Aguilar-Diosdado M, González-Moles MA. Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2020; 00:1-18.
- (5) Abhinav RP, Williams J, Livingston P, Anjana RM, Mohan V. Burden of diabetes and oral cancer in India. *J Diabetes Complications*. 2020;34(11):107670.
- (6) Ezkurra Loiola P. Cáncer y diabetes. *Diabetes Práctica*. 2022;14(2):53-96.
- (7) Li W, Zhang X, Sang H, Zhou Y, Shang C, Wang Y, y cols. Effects of hyperglycemia on the progression of tumor diseases. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):327.
- (8) Auluck A. Diabetes Mellitus: An Emerging Risk Factor for Oral Cancer?. *J Can Dent Assoc*. 2007;73(6):501-3.

- (9) Remschmidt B, Pau M, Gaessler J, Zemmann W, Jakse N, Payer M, y cols.. Diabetes Mellitus and Oral Cancer: A Retrospective Study from Austria. *Anticancer Res.* 2022;42(4):1899-1903.
- (10) Végh D, Bányai D, Hermann P, Németh Z, Ujpál M. Type-2 Diabetes Mellitus and Oral Tumors in Hungary: A Long-term Comparative Epidemiological Study. *Anticancer Res.* 2017;37(4):1853-57.
- (11) Choi GW, Cheong HK, Choi SY, Lee YC, Oh IH, Eun YG. Association between oral cavity cancer and metabolic syndrome. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(12):4005-13.
- (12) Li J, Liu Y, Zhang H, Hua H. Association between hyperglycemia and the malignant transformation of oral leukoplakia in China. *Oral Dis.* 2020;26(4):1-12.
- (13) Vikas, Tak K, Choudhary SS, Chahar U. A hospital-based prospective study to assess the correlation between glycemic control, lipid profile and oral leukoplakia in diabetes patients. *Int J Acad Med Pharm.* 2023;5(5):1306-12.
- (14) Siewchaisakul P, Wang ST, Peng SM, Sarakarn P, Chen LS, Chen THH, y cols. Effect of metabolic syndrome on incidence of oral potentially malignant disorder: a prospective cohort study in Taiwan. *BMJ Open.* 2020;10:e041971.
- (15) Kindler S, Samietz S, Dickel S, Mksoud M, Kocher T, Lucas C, y cols. Prevalence and risk factors of potentially malignant disorders of the mucosa in the general population: Mucosa lesions a general health problem?. *Ann Anat.* 2021;237:151724.
- (16) Rodríguez-Fonseca L, Llorente-Pendás S, García-Pola M. Risk of Prediabetes and Diabetes in Oral Lichen Planus: A Case–Control Study according to Current Diagnostic Criteria. *Diagnostics.* 2023;13(9):1586.
- (17) Bosetti C, Rosato V, Polesel J, Levi F, Talamini R, Montella M y cols. Diabetes Mellitus and Cancer Risk in a Network of Case-Control Studies. *Nutr Cancer.* 2012;64(5):643-51.
- (18) Gong Y, Wei B, Yu L, Pan W. Type 2 diabetes mellitus and risk of oral cancer and precancerous lesions: A meta-analysis of observational studies. *Oral Oncol.* 2015;51(4):332-40.
- (19) Ujpál M, Matos O, Bírók G, Somogyi A, Szabó G, Suba Z. Diabetes and oral tumors in Hungary: Epidemiological correlations. *Diabetes Care.* 2004;27(3):770-4.
- (20) Campbell PT, Newton CC, Patel AV, Jacobs EJ, Gapstur SM. Diabetes and Cause-Specific Mortality in a Prospective Cohort of One Million U.S. Adults. *Diabetes Care.* 2012;35(9):1835-44.

- (21) Ramos-Garcia P, Roca-Rodriguez MM, Aguilar-Diosdado M, Gonzalez-Moles MA. Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2020; 00:1-18.
- (22) Bastos AS, Leite ARP, Spin-Neto R, Nassar PO, Massucato EMS, Orrico SRP. Diabetes mellitus and oral mucosa alterations: Prevalence and risk factors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;92(1):100-5.
- (23) Wu CH, Wu TY, Li CC, Lui MT, Chang KW, Kao SY. Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma: A retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(8):2175-83.
- (24) Montoya Carralero JM, Saura Pérez M, Camacho Alonso F, Morata Murcia IM, Canteras Jordana M. Lesiones en la mucosa oral en una muestra de pacientes con diabetes tipo 2: liquen plano oral. *Av Diabetol.* 2010;26(5):358-60.
- (25) Mallah N, Varela-Centelles PI, Seoane-Romero J, Takkouche B. Diabetes mellitus and oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2022;28(8):2100-9.
- (26) Dikshit RP, Ramadas K, Hashibe M, Thomas G, Somanathan T, Sankaranarayanan R. Association between diabetes mellitus and pre-malignant oral diseases: A cross-sectional study in Kerala, India. *Int J Cancer.* 2006;118(2):453-7.
- (27) Dietrich T, Reichart PA, Scheifele C. Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol.* 2004;40(2):158-63.

Financiamiento: ninguno declarado.

Conflicto de interés: ninguno declarado.

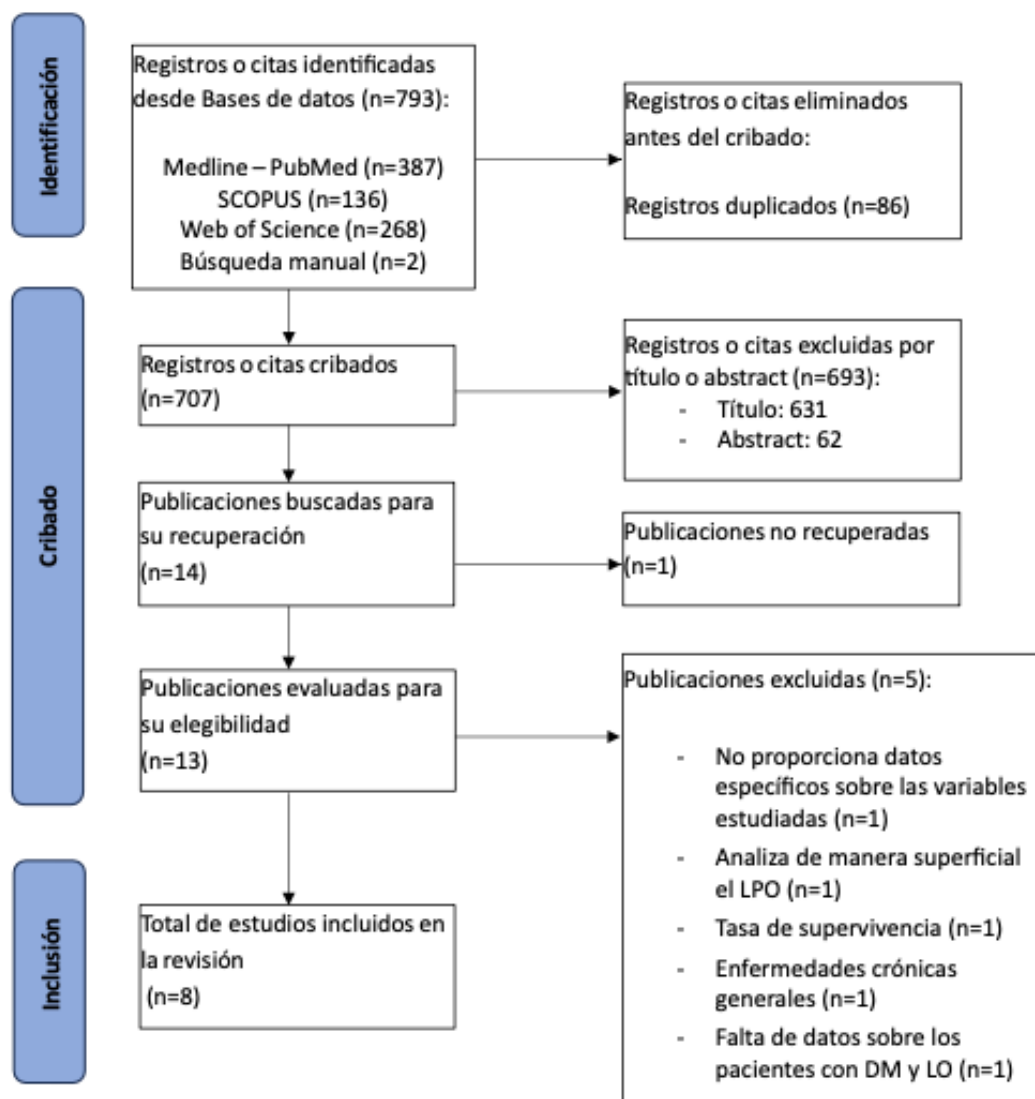


Fig. 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Remschmidt B y cols. (9)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Li J y cols. (12)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Rodriguez-Fonseca L y cols. (16)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Végh D y cols. (10)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Vikas y cols. (13)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8

Fig. 2. Medición del riesgo de sesgo de los estudio observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales con grupo control no randomizado.

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comparación exposición	Demostración no presencia variable	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Siewchaisakul P y cols. (14)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Choi GW y cols. (11)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Kindler S y cols. (15)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8

Fig. 3. Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observaciones cohortes no grupo control.

Tabla 1. Resultados descriptivos de la asociación entre DM y lesiones orales premalignas y malignas.

	SG		CG		
	DM	PD	DM	PD	Sin DM/PD
Remschmidt B y cols. (27)	34.9%	25%	21.1%	15.4%	-
Li J y cols. (28)	33.1%	15%	3.3%	10.2%	-
Rodriguez-Fonseca L y cols. (29)	8.73%	21.45%	4.73%	14.55%	-
Végh D y cols. (30)	25.9%	20.6%	10.3%	10.5%	-
Vikas y cols. (31)	4.4%	-	-	-	1.6%
Siewchaisakul P y cols. (32)	8.42%	6.24%	-	-	5.76%
Choi GW y cols. (33)	15.71%	-	11.77%	-	-
Kindler S y cols. (34)	22.8%	-	12.2%	-	-
TOTAL MEDIA ARITMÉTICA	19.25%	17.66%	10.56%	12.66%	3.86%

SG, grupo de estudio; CG, grupo de control; PD, prediabetes

Tabla 2. Resultados descriptivos del tipo de lesión oral presente y su localización.

	Tipo	Localización
Remschmidt B y cols. (27)	Cáncer oral	Sublingual Gingival Lingual Labial y otros
Li J y cols. (28)	LO (homogénea, no homogénea) COCE Eritroleucoplasia	Cara ventral de la lengua Suelo de la boca y otros
Rodriguez-Fonseca L y cols. (29)	LPO (atrófico erosivo, no atrófico erosivo)	-
Végh D y cols. (30)	COCE Adenocarcinoma	Labial Lingual Sublingual Gingival y otros
Vikas y cols. (31)	LO	-
Siewchaisakul P y cols. (32)	LO Fibrosis submucosa oral Hiperplasia verrugosa EO Eritroleucoplasia	-
Choi GW y cols. (33)	Cáncer oral	-
Kindler S y cols. (34)	LO (homogénea, no homogénea) LPO EO Úlceras de la mucosa	Mucosa bucal Cresta alveolar Lengua Labios Paladar Suelo de la boca

Tabla 3. Resultados descriptivos sobre la frecuencia de las lesiones orales premalignas y malignas.

	Prevalencia
Remschmidt B y cols. (27)	COCE
Li J y cols. (28)	LO – con transformación maligna: no homogénea – sin transformación maligna: homogénea
Rodriguez-Fonseca L y cols. (29)	LPO atrófico erosivo
Végh D y cols. (30)	COCE
Vikas y cols. (31)	-
Siewchaisakul P y cols. (32)	LO
Choi GW y cols. (33)	-
Kindler S y cols. (34)	LO homogénea

Tabla 4. Resultados descriptivos sobre la asociación entre el estilo de vida y el desarrollo de lesiones orales premalignas y malignas.

	Tabaco		Alcohol	
	SG	CG	SG	CG
Remschmidt B y cols. (9)	47.7%	32.3%	-	
Li J y cols. (12)	21.1%	27.1%	17.3%	28.2%
Rodriguez-Fonseca L y cols. (16)	10.18%	16.36%	18.91%	18.91%
Végh D y cols. (10)	64.3%	41.2%	-	
Vikas y cols. (13)	-		-	
Siewchaisakul P y cols. (14)	10.7%	2.18%	7.91%	3.96%
Choi GW y cols. (11)	25.09%	20.30%	4.42%	3.12%
Kindler S y cols. (15)	27.5%	24.3%	15.8%	13.6%
TOTAL MEDIA ARITMÉTICA	29.51%	23.39%	12.87%	13.56%

SG, grupo de estudio; CG, grupo de control