

# Citología bucal como método auxiliar de diagnóstico en pacientes con diabetes Tipo II

Autores:

Rodríguez I<sup>(1)</sup>, Grunberg K<sup>(2)</sup>, Flores V<sup>(3)</sup>, Sanz A<sup>(4)</sup>, Arriaga A<sup>(5)</sup>, Gómez de Ferraris ME<sup>(6)</sup>.

(1) Doctor en Odontología. Profesor Asistente.

(2) Doctora en Ciencias Biológicas. Profesor Asistente.

(3) Odontóloga. Prof. Asistente.

(4) Odontóloga. Prof. Asistente.

(5) Dra. en Ciencias Biológicas. Profesora Adjunta.

(6) Dra. en Odontología. Profesora Titular Plenaria.

Departamento de Biología Bucal, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Subsidio: SECYT UNC Res 214 /2010

Dirección: melsa@odo.unc.edu.ar

Recibido: 12/03/2012 – Aceptado: 03/09/2012

## RESUMEN

El presente artículo tiene como objetivo actualizar los conocimientos sobre las alteraciones morfológicas y volumétricas de las células epiteliales de la mucosa bucal de pacientes con Diabetes tipo II, detectables con microscopía óptica y citología exfoliativa, con la finalidad de aportar datos que podrían ser útiles para el médico u odontólogo, junto a los análisis clínicos, para el diagnóstico precoz de esta enfermedad. Para una mejor comprensión y por la importancia de esta patología sistémica, se abordan los siguientes ítems: 1- *Diabetes Mellitus Tipo II y su impacto social* 2- *Diabetes Mellitus Tipo II y sus manifestaciones bucales*. 3- *Citología bucal como método auxiliar del diagnóstico clínico*. Los investigadores coinciden en que la diabetes causa alteraciones estructurales, morfológicas y morfométricas en las células bucales, fácilmente detectables por citología exfoliativa, por lo que esta técnica es viable para complementar el diagnóstico clínico y seguir la evolución de esta enfermedad.

**Palabras claves:** diabetes, citología bucal, morfometría, alteraciones estructurales.

## ABSTRACT

This review is an update about the knowledge on the morphological and volumetric alterations of the oral mucosa cells of patients affected by type II diabetes. These changes are detectable by microscopy and exfoliative cytology, which provide data that can be useful to the physician and dentist, together with clinical analysis, for early diagnosis of this disease. In this work we address the following issues: 1- Type II diabetes mellitus and its social impact; 2- Type II diabetes mellitus and its oral manifestations; 3- Oral cytology as an auxiliary method for clinical diagnosis. Researchers agree that diabetes causes structural, morphological and morphometric alterations in buccal cells, which are easily detected through exfoliative cytology. Thus, this technique might be a complement for clinical diagnosis of diabetes and for checking its evolution.

**Key words:** diabetes, oral cytology, morphometric study, structural changes.

## INTRODUCCIÓN

Este trabajo de compilación científica tiene como objetivo actualizar los conocimientos sobre la diabetes tipo II y específicamente sobre las alteraciones morfológicas y estructurales de las células epiteliales de la mucosa bucal de pacientes con esta patología, detectables con microscopía óptica y citología exfoliativa, con la finalidad de aportar otros datos que podrían ser útiles para el médico u odontólogo, junto a los análisis clínicos, para el diagnóstico precoz de esta enfermedad.

En este artículo, para una mejor comprensión se han seleccionado 30 referencias bibliográficas específicas de entre 1.640 resultados de búsqueda en MEDLINE, para poder abordar los siguientes ítems:

- 1- **Diabetes Mellitus Tipo II y su impacto social.**
- 2- **Diabetes Mellitus Tipo II y sus manifestaciones bucales.**
- 3- **Citología bucal como método auxiliar del diagnóstico clínico.**

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1- Diabetes Mellitus Tipo II y su impacto social

La diabetes es un síndrome metabólico crónico de base genética, ocasionado por una deficiencia parcial o total de insulina. Los tipos de diabetes pueden clasificarse en diabetes tipo I, II y III.

La diabetes **tipo I** se asocia a una carencia total de insulina, debido a la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  pancreáticas. Representa el 10% de todos los casos de diabetes.

La diabetes **tipo II** se produce por una combinación entre la resistencia a la acción de la insulina por parte de los tejidos y a una falla secretora de las células  $\beta$  pancreáticas. En Argentina cuatro millones de personas padecen este tipo de diabetes, lo que representa el 9,6% de la población; la OMS cita que en el mundo la sufren 246 millones de personas (1, 2). Se manifiesta generalmente en personas de la tercera edad y tiene un comienzo lento e insidioso. El período de desarrollo puede durar más de diez años sin que se presenten síntomas. La mayor parte de los casos de Diabetes Mellitus (DM) tipo II se diagnostica después de los 40 años, por ello varios autores la denominan diabetes del adulto, aunque actualmente se ha identificado en pacientes más jóvenes, de 25 a 30 años (5). Esto se atribuye al aumento de obesidad en la población, a causa de una mala alimentación y vida sedentaria; inclusive hay más niños obesos con predisposición genética a contraer diabetes tipo II (3-5). Por otra parte, la Asociación Americana de Diabetes (4) reconoce otro tipo de esta patología, que denomina diabetes **tipo III** o gestacional. Esta se presenta ocasionalmente en embarazadas sin antecedentes de diabetes; a nivel bucal se presentan las mismas manifestaciones que los diabéticos tipo II. Si bien

después del parto se normaliza la glucemia, esta debe controlarse periódicamente, ya que un porcentaje de estas mujeres con los años pueden desarrollar diabetes tipo II (6).

La diabetes tipo II representa el 90-95% del total de diabéticos (4) y se calcula que su prevalencia a nivel mundial aumentará para el año 2030 a 7,7%, o sea 439 millones de adultos la padecerán. Entre el 2010 y el 2030 habrá un aumento del 69% en el número de adultos con diabetes en países en desarrollo y un aumento del 20% en los países desarrollados (2). Las causas de este incremento se adjudican al aumento en la expectativa de vida, a la obesidad y a la vida sedentaria (3). Si bien la obesidad es un factor de riesgo importante en el desarrollo de la DM tipo II, la enfermedad se va expandiendo por todo el mundo y aumenta progresivamente en los países en desarrollo, acorde a los hábitos de alimentación, inactividad física y factores ambientales, hoy considerados importantes en la patogenia de esta enfermedad.

Según la 2<sup>da</sup> Encuesta Nacional del Ministerio de Salud Argentino de 2009, la inactividad física se incrementó significativamente a 54,9% en relación al año 2005, en que fue de 46,2%. Respecto al peso corporal, más de la mitad de la población (53,40%) presenta un exceso de peso, ya sea sobrepeso u obesidad, habiendo aumentado significativamente la obesidad del 14,60% al 18,0% (1).

La diabetes está asociada al 15% de los problemas coronarios, al 48% de las amputaciones de miembros inferiores no traumáticas (pie diabético), al 13% de las diálisis crónicas y es la primera causa de ceguera no traumática en adultos (7). Esta enfermedad implica un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes adultos. La diabetes es considerada un predictor de muerte prematura; las principales causas de fallecimiento son las complicaciones cardiovasculares y la insuficiencia renal crónica. Por todas estas razones, la diabetes se relaciona con elevados costos sociales en el sistema de salud (7). La hiperglucemia crónica causada por la diabetes y la desregulación metabólica concomitante pueden asociarse con lesiones secundarias en múltiples órganos, como riñones, ojos, miembros inferiores, vasos sanguíneos y la cavidad bucal no es una excepción, ya que no está aislada del resto del cuerpo y su condición de salud-enfermedad varía en cada patología sistémica, presentando características específicas en cada una de ellas (1, 2, 8).

### 2- Diabetes Mellitus Tipo II y sus manifestaciones bucales.

Entre las manifestaciones bucales más conocidas se describe la xerostomía o sensación de boca seca, causada por la disminución del flujo salival. La hiposialia incide sobre la salud e integridad de la mucosa bucal y predispone a las infecciones, a los cambios vasculares y estructurales especialmente a nivel del corion gingival, facilitando la instalación de gingivitis con o sin sangrado (6, 9). En los diabéticos el sistema de defensa está disminuido, por lo que contraen fácilmente infecciones, presen-

tan formación de abscesos, sangrado de encías y retardo en la cicatrización después de extracciones. También se reportan aftas, fisuras linguales, lengua saburral y alteraciones del sentido del gusto o sensación de ardor relacionada con modificaciones en la flora normal de la cavidad bucal, por la presencia de *Candida albicans*, ocasionando además halitosis (9-12).

Si bien ambos tipos de diabetes I y II han sido consideradas como factores de alto riesgo en la patología periodontal, es prevalente en la tipo II. Las investigaciones sugieren que los diabéticos tipo II, mal controlados, suelen padecer gingivitis severa. Ello se debe, generalmente, a su susceptibilidad a la infección bacteriana y a su reducida capacidad de defensa, lo cual se explica porque durante los procesos infecciosos, el metabolismo de los hidratos de carbono se altera por el efecto de los mediadores proinflamatorios, que incrementan la resistencia a la insulina (12). El aumento de los niveles de glucosa de por sí puede dificultar más el control de la diabetes, pues se ha comprobado su relación bi-direccional con la enfermedad periodontal.

La diabetes predispone a la infección y esta hace difícil el control glucémico; el tratamiento periodontal mejora el estado de salud general y a su vez, el buen control de la glucosa favorece al restablecimiento de la salud periodontal (10, 12). Asimismo, el control de la glucemia puede ayudar a prevenir y aliviar la sequedad de la boca causada por hiposialia, debido a que también se encuentran afectadas las glándulas salivales.

Al respecto, distintos autores han demostrado que la diabetes tipo II es uno de los factores etiológicos de la sialosis, patología de las glándulas salivales, que clínicamente en general afecta a la glándula parótida (11, 13, 14), pero estructural y funcionalmente afecta a todas las glándulas salivales mayores y menores (13, 15, 16). Los acinos glandulares de personas diabéticas se caracterizan por ser más reducidos en tamaño con respecto a los controles y a los acinos salivales de individuos alcohólicos crónicos (otro de los factores etiológicos de sialosis). Si bien los acinos del parénquima glandular presentan menor volumen, poseen mayor cantidad de inclusiones lipídicas y abundante infiltración grasa en el estroma (15, 16).

La sialosis se manifiesta por una hipofunción salival (disminución en la cantidad de saliva) y cambios en la composición química salival (11). Estudios sialoquímicos realizados en pacientes con diabetes tipo II, permitió demostrar un incremento de las proteínas totales y de la urea, así como una reducción de la microalbúmina, con respecto al grupo control. Además, se detectó en el 76,40% de los pacientes, síntomas de xerostomía y en el 100% lesiones periodontales (14).

Es conocido que la hipo-salivación trae aparejada alteraciones tanto a nivel de los tejidos duros dentarios como en la mucosa bucal. A nivel de la mucosa los síntomas más frecuentes son sensación de boca seca, sed frecuente, dolor y sensación de quemazón o ardor, dificultad para hablar, comer y portar las prótesis. Entre los signos clínicos, la mucosa pierde el brillo

característico, se vuelve seca, fina y friable, siendo común el asiento de candidas spp. y la saliva es espesa (6, 9).

### 3- Citología bucal como método auxiliar del diagnóstico clínico

La citología bucal actualmente ha ganado en importancia al permitir identificar en forma temprana cambios celulares en la mucosa bucal de apariencia clínicamente sana. Se trata de una técnica sencilla, no agresiva y bien aceptada por los pacientes, que facilita observar las características morfológicas y estructurales de las células que se descaman natural o artificialmente y, en general, refleja el estado de salud/enfermedad con cuadros citológicos específicos (17-19).

Es relevante considerar los aspectos de la mucosa en personas con diabetes tipo II en relación a su condición de salud clínica general y particularmente a nivel bucal. El análisis de extendidos de mucosa bucal de pacientes diabéticos tipo II, abre la posibilidad de disponer de indicadores que permitan identificar en forma temprana las alteraciones a nivel bucal, facilitando al diagnóstico de la diabetes, junto a los datos clínicos y de laboratorio. También aportaría datos para tipificar el cuadro citológico que permita el diagnóstico diferencial de las sialosis de distintas etiologías.

Se ha demostrado que la DM tipo II causa alteraciones en el epitelio bucal que son detectables con el método de la citología exfoliativa, especialmente en el índice de maduración celular (20-22). Al respecto, Cano y col (18) en frotis linguales de diabéticos tipo II con valores de glucosa mayores a 200 mg/dL, citan en sus hallazgos que existe una menor cantidad de células superficiales y profundas y una mayor cantidad de células intermedias respecto al control, proponiendo que ello se debe a una alteración del metabolismo y a la maduración celular y por ende se encuentra modificado el índice eosinófilo. En investigaciones previas (23), al analizar el grado de maduración del epitelio bucal, a través del índice eosinófilo (IE), se demostró que en los pacientes diabéticos tipo II, las células exfoliadas exhibían un IE significativamente menor con respecto a las muestras control. Los extendidos bucales (provenientes de la zona yugal y lingual) en general mostraron tendencia a la anofilia citoplasmática en las dos zonas analizadas, además de plegamientos, micronúcleos y algunas binucleaciones (Fig. 1 y 2). Por otra parte, el análisis morfométrico realizado por distintos autores, ha demostrado que la diabetes tipo II produce cambios de volumen en las células epiteliales de la mucosa bucal y varía en las distintas zonas analizadas. Los valores morfométricos del área nuclear (AN) y del área citoplasmática (AC), analizados en forma individual son superiores en las células epiteliales de los diabéticos comparados con los controles (ver Cuadro). Sin embargo, Alberti y col. (20) y Shareef y col. (22) al describir la relación núcleo/citoplasma (N/C) citan que es menor respecto al control. En nuestro estudio (23), también observamos que la relación N/C es significativamente menor

respecto al control, pero solo en las muestras tomadas de la zona lingual. Por su parte, Ogden y col. (17), Prasat y col. (24) y Zimmermann y Zimmermann (25) destacan que los cambios de volumen observados en células de la mucosa bucal de fumadores crónicos son similares a los diabéticos y describen que, en general, son células pequeñas con núcleos grandes. Estos hallazgos son parcialmente comparables a nuestros resultados (23), en el sentido de que si bien la relación núcleo/citoplasma está disminuida, el área nuclear (AN) es mayor, lo cual resultó estadísticamente significativo a nivel lingual en los pacientes diabéticos. Estos resultados fueron posteriormente corroborados (8) al observar que la proporción del AN fue mayor en el rango de células con menor tamaño celular ( $< 2250 \mu\text{m}^2$ ). Se identificó, además, un mayor porcentaje de células epiteliales binucleadas y/o con micronúcleos respecto al control (Fig. 2 y 3). Maeda y col (26) destacan que estos importantes cambios cualitativos y cuantitativos encontrados en mucosa bucal de pacientes diabéticos podrían ser confundidos con criterios de malignidad, aunque pueden ser diferenciados de ellos por la disminución de la relación núcleo/citoplasma y la uniformidad en la configuración nuclear. Existen coincidencias en el aumento del tamaño nuclear y se discrepa respecto a la relación núcleo/citoplasma. Actualmente, nosotros -al igual que otros autores (17-21, 23, 27-30) pretendemos aumentar el número de pacientes y por ende, el de las muestras citológicas para elaborar un patrón celular (cuadro citológico específico) de la mucosa bucal de pacientes diabéticos tipo II, a fin de facilitar el diagnóstico clínico (especialmente en sus inicios), y para aportar otros datos al diagnóstico citológico diferencial de la sialosis de distinta etiología.

## CONCLUSIONES

En general, todos los autores coinciden en base a los hallazgos que la diabetes, debido a la hiposalivación (producto de la sialosis), causa alteraciones estructurales, tintoriales y de volumen a nivel de las células del epitelio de la mucosa bucal, detectables tempranamente por citología exfoliativa, método que es útil y viable para el diagnóstico y evaluación de esta enfermedad (ver Cuadro).

En síntesis, todo profesional del área de la salud que esté vinculado con el tratamiento de este tipo de pacientes debe estar muy familiarizado con las diversas implicaciones y manifestaciones a nivel bucal que tiene consigo la DM tipo II. Ello es especialmente importante para el estomatólogo y el periodoncista, que están involucrados de manera activa en el tratamiento integral y multidisciplinario de esta enfermedad sistémica.

Figuras 1, 2 y 3: Citología bucal de pacientes diabéticos tipo II. PAP 25x

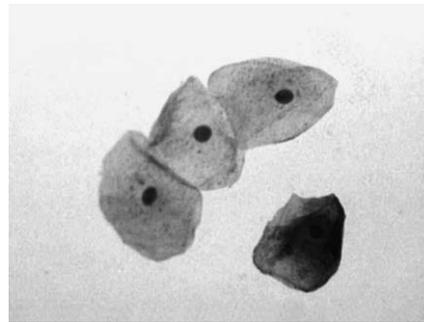


Figura 1, tres células basófilas y una anófila. (se tiñe con ambos colorantes). PAP 25x

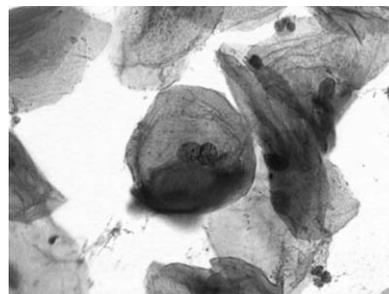


Figura 2, célula anófila binucleada. PAP 25x

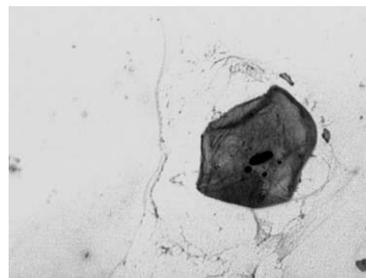


Figura 3, célula con micronúcleos y plegamientos. PAP 25x

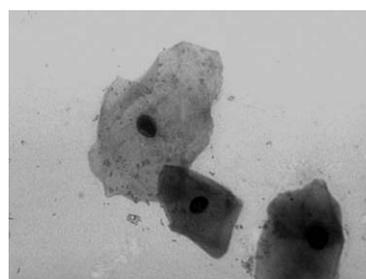


Figura 4: Células control de pacientes no diabéticos. PAP 25x

Cuadro comparativo entre diferentes investigaciones realizadas con citología exfoliativa bucal en pacientes diabéticos

	Alberti <i>et al</i> (2003)	Jajarm <i>et al</i> (2008)	Shareef <i>et al</i> (2008)	Abolsamadi <i>et al</i> (2009)	Rodriguez <i>et al</i> (2009)	Bharat <i>et al</i> (2010)	Prasad <i>et al</i> (2010)	Tozoglu and Bilge (2010)	Halikerimath <i>et al</i> (2011)	
<b>Cantidad de pacientes</b>	Diabéticos: 10 Controles: 10	Diabéticos: 30 Controles: 30	Diabéticos tipo II: 10 Controles: 10	Diabéticos tipo II: 12 Diabéticos tipo I: 12 Controles: 24	Diabéticos: 14 Controles: 6	Diabéticos: 10 Controles: 10	Diabéticos: 50 Controles: 5	Diabéticos tipo I: 30 Controles: 40	Diabéticos tipo II: 30 Controles: 30	
<b>Edad pacientes</b>	27 a 72 años	40 a 70 años	31 a 58 años	s/d	45- 60 años	s/d	adultos	s/d	s/d	
<b>Región de toma de muestra y Tinción</b>	Mejilla, dorso de lengua y piso de boca. Papanicolaou	Mejilla y dorso de lengua. Papanicolaou	Mucosa bucal (yugal) Papanicolaou	Mucosa bucal (yugal) Papanicolaou	Zona yugal y lingual. Papanicolaou y análisis con microscopía confocal	Mucosa bucal (yugal) Papanicolaou	Mucosa bucal (yugal) Papanicolaou	Mucosa bucal (yugal), dorso de lengua y piso de boca	Mucosa bucal (yugal) Papanicolaou y PAS	
<b>Afinidad tintorial y Morfología (diabéticos)</b>	Células basófilas pequeñas y grandes, eosinófilas grandes y amarillas pequeñas con y sin núcleo. Binucleaciones, cariorexis, mayor queratinización en algunas zonas e infiltración de neutrófilos.	Mayor proporción de cariorexis (significativa sólo en zona de la mejilla), mayor frecuencia de núcleo multilobulado y escasos citoplasmas vacuolizados.	Células superficiales eosinófilas pequeñas intermedias y profundas basófilas. Abundantes núcleos grandes binucleación, cariorexis, infiltración de neutrófilos.	Binucleación y cariorexis en ambos tipos de diabetes.	Abundantes células anófilas, plegamientos del citoplasma superficial, micronúcleos y binucleadas.	s/d	Micronúcleos, halo perinuclear binucleación, cariorexis, inclusiones y vacuolizaciones citoplasmáticas.	s/d	Diabéticos > cantidad de células PAS+ que controles	
<b>Área nuclear (AN)</b>	Diabéticos: marcado incremento significativo en diferentes zonas	Diabéticos: significativamente > en ambas regiones	Diabéticos: incremento significativo	Diabéticos I significativamente < controles	Diabéticos significativamente > que en control, especialmente en lingual	Diabéticos significativamente > que en control	Diabéticos significativamente > controles	Diabéticos I significativamente > controles	Diabéticos significativo > que en control (p<0.001)	
<b>Área citoplasmática (AC)</b>	Diabéticos: no hubo diferencias significativas	Diabéticos: significativamente > en ambas regiones	Diabéticos: < pero sin diferencias significativas	Diabéticos I significativamente < controles	Diabético > al control, significativa en lingual	Sin diferencias significativas	Diabéticos significativamente > controles	Diabéticos I significativamente < controles	Sin diferencias significativas	
<b>Conclusiones</b>	Diabetes causa alteraciones en células epiteliales detectables por microscopía y citomorfometría, que pueden ser útiles en el diagnóstico de diabetes.	Diabetes causa alteraciones en epitelio oral, detectables por citología exfoliativa, método que puede ser viable para la evaluación de esta enfermedad.	Los cambios morfológicos y morfométricos, se atribuyen a la diabetes misma. Su detección resulta útil como técnica auxiliar en el diagnóstico de diabetes.	Diabéticos: Alteraciones en las células epiteliales bucales. Si bien no esta enfermedad, pueden utilizarse para realizar diagnóstico de diabetes.	Las alteraciones celulares favorecen el diagnóstico diferencial entre síndosis de distinta etiología. La citología bucal es útil para detectar los cambios producidos por la diabetes.	Diabéticos presentan alteraciones morfológicas y funcionales en las células epiteliales bucales. La citología y morfometría pueden usarse en el diagnóstico de la diabetes.	Células de diabéticos manifiestan cambios morfológicos con núcleos significativamente grandes. Técnica válida para la detección de la diabetes.	Células de diabéticos manifiestan cambios morfológicos con núcleos significativamente grandes. Técnica válida para la detección de la diabetes.	En pacientes diabéticos tipo I hay alteraciones en las células epiteliales bucales, detectables por microscopía; puede ser útil en la detección precoz de diabetes.	En células epiteliales bucales de diabéticos tipo I hay alteraciones detectables por microscopía, que pueden ser útiles para la detección precoz de la diabetes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo Ministerio de Salud de la Nación Argentina (2009) <http://argentinawellness.org/2010/09/22/segunda-encuesta-nacional-factores-de-riesgo-enfr-para-enfermedades-no-transmisibles/>.
- 2- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Las estimaciones globales de la prevalencia de la diabetes para el año 2010 y 2030 (2008) [http://www.economiadelasalud.com/ediciones/72/08\\_pdf/analisisepidemiologia.pdf](http://www.economiadelasalud.com/ediciones/72/08_pdf/analisisepidemiologia.pdf)
- 3- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* (2004); 27(5):1047-1053. <http://care.diabetesjournals.org/content/27/5/1047.full.pdf+html>
- 4- American Diabetes Association (eds) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* (2011); 34 (1): 562-569.
- 5- Cada vez más jóvenes con diabetes tipo II. *La Voz del Interior* 15/02/2012; Suplemento Salud. [www.lavozdelinterior.com.ar](http://www.lavozdelinterior.com.ar).
- 6- Goretti de Menezes Sousa M, Lisboa Lopes Costa A, Roncalli AG. Clinical study of oral manifestation and related factors in type 2 diabetics patients. *Braz J Otorhinolaryngol* (2011); 77: 145-152.
- 7- Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo del Ministerio Nacional de Salud de la República Argentina (eds) Informe de resultados (2005); 116-127 <http://www.msal.gov.ar/hm/Site/enfr/index.asp>
- 8- Arriaga A, Escandriolo JD, Flores V, Sanz AD, Crohare L, Ferraris ME. Morphometric changes in buccal epithelial cells of diabetic patients. 4th Latin American Regional Session IADR-24th Annual Meeting of Chilean Division IADR (2011); <http://iadr.confex.com/iadr/htsearch.cgi>
- 9- García ER, Aranda RS, Cruz Mérida S, Mondragón Padilla A. Frecuencia de manifestaciones bucales en pacientes diabéticos tipo 2 de una unidad de Medicina Familiar del IMSS. *Rev Cienc Clín* (2006); 7 (2): 81-88.
- 10- García RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontology* (2001); 25: 21-36.
- 11- Mandel L, Patel S. Sialadenosis associated with Diabetes Mellitus: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* (2002); 60: 696-698.
- 12- Negrato CA, Tarzia O. Bucal alterations in diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* (2010); 2: 1-11. <http://www.dmsjournal.com/content/2/1/3>
- 13- Bohl L, Carda C, Gómez de Ferraris ME, Carranza M. Morphometric analysis of the parotid gland affected by alcoholic sialosis. *J Oral Pathol & Med* (2008); 37 (8): 499-503.
- 14- Carda C, Mosquera L, Loreda N, Salom L, Peydró A, Gómez de Ferraris ME. Structural and functional salivary disorders in type II diabetic patients. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* (2006); 11:309-314.
- 15- Merlo C, Bohl L, Carda C, Gómez de Ferraris ME, Carranza M. Parotid sialosis: Morphometrical analysis of the glandular parenchyme and stroma among diabetic and alcoholic patients. *J Oral Pathol & Med* (2010); 39:10-15.
- 16- Carda C, Carranza M, Arriaga A, Diaz A, Peydró A, Ferraris ME. Structural differences between alcoholic and diabetic parotid sialosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* (2005); 10: 309-314.
- 17- Ogden GR, Cowpe JG, Wight AJ. Oral exfoliative cytology: review of methods of assessment. *J Oral Pathol Med* (1997); 26:201-
- 18- Cano Cabeza CG, Ovalle Castro JW, Zintzung López LE. Frotis lingual como auxiliar en el diagnóstico de pacientes diabéticos tipo II. *Rev ADM* (1999); LVI (5):191-195.
- 19- Perez Bacete M, Sancho-Tello M, Montoliu C, Armengot M, Gomez de Ferraris ME, Carda C. Morphometrical analysis of buccal cytology in cirrhotic and type II diabetes patients. *Histol & Histopathol* (2009); 24 (Suppl 1) Page S123 Abstract 128.
- 20- Alberti S, Spadella CT, Francischone TR, Assis GF, Cestari TM, Taveira LAA. Exfoliative cytology of the oral mucosa in type II diabetic patients. *J Oral Pathol Med* (2003); 32(9):538-543.
- 21- Jajarm HH, Mohtasham N, Moshaverinia M, Rangiani A. Evaluation of oral mucosa epithelium in type II diabetic patients by an exfoliative cytology method. *J Oral Sci* (2008); 50(3):335-340.
- 22- Shareef BT, Ang KT, Naik VR. Qualitative and quantitative exfoliative cytology of normal oral mucosa in type 2 diabetic patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* (2008); 13 (11):693-696.
- 23- Rodríguez IA, Grunberg K, Carda C, Gómez de Ferraris ME. Citología de mucosa bucal en Diabéticos Tipo II. Estudio morfológico y morfométrico con microscopía laser confocal. *Rev Actual.Med* (2009); 94:18-23.
- 24- Prasad H, Ramesh V, Balamurali PD. Morphologic and cytomorphometric analysis of exfoliated buccal mucosal cells in diabetes patients. *J Cytol* (2010); 27(4):113-117.
- 25- Zimmermann ER, Zimmermann AL. Effects of race, age, smoking habits, oral and systemic disease on oral exfoliative cytology. *J Dent Res* (1965); 44:627-631.
- 26- Maeda MY, Di Loreto C, Shirata NK, Shih LW, Cavaliere MJ, Longatto Filho A, *et al*. Image analysis of nuclear/cytoplasmic ratio in cervical smears to discriminate three grades of cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Cytol* (1997); 41(3):744-748.
- 27- Abdolsamadi HR, Taheri MS, Mortazavi H, Abdollahzadeh SH, Zare R, Vahedi M. Evaluation of exfoliative cytology of buccal epithelium in diabetic patients. *J Mash Dent Sch* (2009); 33(1): 47-52. <http://www.sid.ir/en/ViewPaper.asp?ID=160706&varStr=7;abdalsamadi>
- 28- Bharat S, Sonali S, Madhusudhan AS, Priya B. Exfoliative cytology of oral mucosa: Cytomorphometric analysis of diabetic patients. *J Oral Sign* (2010); 2m(2) <http://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:joos&volume=2&issue=2&article=002>
- 29- Tozoglu U, Bilge OM. Exfoliative cytology of type 1 diabetic patients. *Eur J Gen Med* (2010); 7 (3):264-268.
- 30- Hallikerimath S, Sapra G, Kale A, Malur PR. Cytomorphometric analysis and assessment of periodic acid Schiff positivity of exfoliated cells from apparently normal buccal mucosa of type 2 diabetic patients. *Acta Cytol* (2011); 55(2):197-202.