

Nutrición y prevención de las enfermedades de la mucosa oral

Marco Stifano ¹, Eduardo Chimenos Küstner ², José López López ², Vicente Lozano de Luaces ³

1 Postgrado de Medicina Bucal, Facultad de Odontología, Universidad de Barcelona

2 Profesor Titular de Medicina Bucal, Facultad de Odontología, Universidad de Barcelona

3 Profesor Titular de Patología y Terapéutica Dental, Facultad de Odontología, Universidad de Barcelona

Correspondencia:

Dr. Eduardo Chimenos Küstner
Vía Augusta 124, 1º 3ª
08006 – Barcelona
13598eck@comb.es

Stifano M, Chimenos-Küstner E, López-López J, Lozano-de Luaces V. Nutrición y prevención de las enfermedades de la mucosa oral. *Odontol. Prev.* 2008;1(2):65-72.
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN1888-6450

Resumen

La salud oral y la nutrición son sinérgicos: tanto las infecciones orales, como las afecciones sistémicas agudas, crónicas o terminales, afectan a las habilidades funcionales masticatorias y por tanto el régimen alimentario y el estado nutricional. Asimismo, la nutrición y la dieta influyen en la integridad de la cavidad oral y contribuyen a la progresión de las enfermedades orales.

En el presente trabajo de revisión se identifican y se evalúan las influencias de los diferentes micronutrientes que, en forma aislada o en asociación, pueden condicionar el estado periodontal, la salud de las mucosas bucales y la incidencia del cáncer en el territorio de competencia del odontólogo. Seguidamente, se establecen criterios preventivos nutricionales de las enfermedades orales, subrayando la importancia de un estilo de vida saludable y de las costumbres dietéticas “mediterráneas”. Destaca la oportunidad del odontólogo para fijar amplios planes de prevención primaria, a través de la recuperación de las capacidades funcionales masticatorias, ofreciendo de esta manera a los pacientes la posibilidad de consumir una alimentación más saludable y variada.

Palabras clave: *Nutrición, alimentación, enfermedades orales, mucosa bucal, micronutrientes.*

Introducción

La salud oral y la dieta interaccionan de muchas maneras; por ejemplo, la nutrición influye en el desarrollo craneofacial y de la mucosa oral, tiene decisiva influencia sobre la aparición de enfermedades dentales y periodontales y se relaciona con un tercio de los casos de carcinogénesis de la mucosa oral (1). Por otro lado, las enfermedades orales tienen un fuerte impacto sobre la capacidad de los individuos de alimentarse correctamente, instaurando un círculo vicioso que lleva a un progresivo estado de decaimiento orgánico (2). Así pues, la salud oral y la nutrición son sinérgicos: tanto las infecciones orales, como las afecciones

sistémicas agudas, crónicas o terminales, afectan a las habilidades funcionales masticatorias y por ende el régimen alimentario y el estado nutricional. Asimismo, la nutrición y la dieta influyen en la integridad de la cavidad oral y contribuyen a la progresión de las enfermedades orales (3). Finalmente la pérdida de dientes, causando dolor, ansiedad y depresión, tiene un impacto negativo sobre las capacidades sociales (4).

Si es cierto que estamos hechos de lo que comemos y que todo lo que comemos pasa por la boca, se puede entender fácilmente cuán estrechas y complejas son las relaciones recíprocas entre dieta, nutrición y fisiopatología de la cavidad bucal.

Influencia de la nutrición sobre la integridad de la mucosa oral

** Enfermedad periodontal*

Las enfermedades periodontales son la causa más común de inflamación crónica observada en adultos y se sabe que progresan más rápidamente en las poblaciones desnutridas (4); el papel de la nutrición en el mantenimiento de un adecuado estado inmunológico puede explicar esta observación.

El principal efecto sistémico de un proceso inflamatorio es la denominada Fase de Respuesta Aguda [Acute Phase Response – APR] (5). Esta comporta la estimulación de células hepáticas, por parte de citoquinas pro-inflamatorias producidas en los tejidos inflamados, y la síntesis de proteínas como la proteína C-reactiva [C-Reactive Protein – CPR]. La APR es la interfaz de interacción entre la nutrición y las respuestas inflamatorias en el curso de la infección. Asimismo, el estado inflamatorio sistémico conlleva la producción de diferentes mediadores inflamatorios (IL-1, TNF- α), la proliferación de células inmunitarias y diversas modificaciones metabólicas, que alteran el aprovechamiento de varios macronutrientes y aumentan el consumo celular de importantes vitaminas y minerales.

Además, la enfermedad periodontal está asociada con un aumento de producción de radicales de oxígeno reactivo que, si no son suficientemente metabolizados, son causa de pérdida de función y mutaciones, con daños celulares y de los tejidos (4,6).

Por ende, el estado nutricional condiciona la respuesta inflamatoria y los fenómenos reparativos de los tejidos, tiene influencia directa sobre la síntesis, la liberación y la acción de las citoquinas (7). El volumen, las propiedades antibacterianas y físico-químicas de la saliva se modifican negativamente en el curso de una malnutrición (8).

La reabsorción ósea es un denominador común para la enfermedad periodontal y la osteoporosis; una importante parte de la literatura científica se ha ocupado de la relación entre una escasa absorción de calcio y vitamina D y el aumento del riesgo de periodontitis (9-10). Sin embargo, aparte de la deficiencia severa de vitamina C, que puede conducir a periodontitis asociada al escorbuto por defectos en las membranas basales, en el colágeno del epitelio oral (11) y en el hueso alveolar (12), aún no existen evidencias fuertes y unívocas de las relaciones entre la dieta y la enfermedad periodontal (4).

** Enfermedades de la mucosa oral*

Las primeras señales de deficiencia de algunos micronutrientes, por ejemplo las vitaminas B, se encuentran en la boca incluyendo glositis, queilitis y estomatitis angular (6). La desnutrición exagera la severidad de infecciones orales y es un factor favorecedor para el desarrollo de enfermedades como el noma (7). Enfermedades crónicas como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, que son moduladas por la dieta, tienen secuelas orales (13).

En el caso de la diabetes, por ejemplo, la microangiopatía, la alteración de la permeabilidad vascular, la alteración de la respuesta inmunitaria y la xerostomía, incrementan el riesgo de padecer enfermedad periodontal, caries dentales, alteración del sentido del gusto, alteración de las capacidades reparativas tisulares, aumento de incidencia y gravedad de infecciones por hongos como *Candida*, además de síntomas como en el Síndrome de Boca Ardiente (SBA) (8). Sin embargo, en el caso de SBA, la hipótesis de la participación efectiva de la deficiencia de hierro, vitamina B12 y ácido fólico en su etiopatogenia sigue siendo controvertida y muchos estudios señalan prevalencia muy baja de deficiencias nutricionales entre los pacientes (14). Malformaciones craneofaciales congénitas, como el labio hendido con o sin implicación del paladar, han sido asociadas a carencias nutricionales de vitamina A (12) o de ácido fólico en mujeres embarazadas (8).

La malnutrición -es decir, la carencia de calorías, de proteínas o de micronutrientes-, es más común en la población mayor de 75 años. No obstante, no es una inevitable consecuencia de la edad, ni exclusiva de los ancianos. El diagnóstico de las deficiencias nutricionales es difícil y, a menudo, no se detecta hasta que aparecen signos avanzados; hemos de tener en cuenta, además, que, debido a que los micronutrientes suelen coexistir en los alimentos, es infrecuente que se produzcan deficiencias aisladas; lo habitual es que estas sean combinadas. Frecuentemente los signos primarios de algunas deficiencias nutricionales se hallan en la cavidad oral (11) (Tabla 1).

** Cáncer oral*

El cáncer oral es el octavo cáncer más común y una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en el mundo; su prevalencia es alta en los países en desarrollo y en incremento en algunos países avanzados, como Dinamarca, Escocia, España, Italia, así como en Europa Oriental. En los países desarrollados, la herencia parece estar implicada en alrededor del 6% de las enfermedades cancerosas, el tabaco en un 30%, la alimentación

Tabla 1. Signos y síntomas primarios observables en la cavidad oral, en las deficiencias nutricionales más comunes.

DEFICIENCIAS	SIGNOS / SÍNTOMAS
<i>Calcio y Vitamina D</i>	Su carencia puede contribuir a la patogenia de la osteoporosis y, por ende, a la pérdida de hueso alveolar.
<i>Hierro</i>	Los primeros síntomas clínicos de deficiencia son las modificaciones de las mucosas bucal y esofágica (glositis, queilitis angular, ulceraciones).
<i>Zinc</i>	Es importante en algunas funciones inmunitarias (cofactor de la timulina) y reparativas tisulares (se utiliza desde hace muchos años para la cicatrización de las heridas).
<i>Vitamina C</i>	Juega un papel importante en los procesos de detoxificación (propiedades reductoras del ácido α -ascórbico) y los procesos reparativos (biosíntesis del colágeno); la deficiencia puede exacerbar las infecciones orales.
<i>Vitamina B₁₂ (cobalamina) y ácido fólico</i>	Los síntomas y los hallazgos físicos de deficiencia son similares a los de la anemia en general; la carencia está asociada con glositis dolorosa, atrofia de las papilas linguales, mucosa oral fina y eritematosa, gingivitis.
<i>Vitamina B₂ (riboflavina)</i>	Sus funciones dependen de los efectos oxidorreductores de la FMN (Flavina Mononucleótido) y la FAD (Flavina Adenina Dinucleótido); los síntomas clínicos de deficiencia comprometen sobre todo a las mucosas de la cabeza (ej.: estomatitis, queilitis).
<i>Vitamina A (ác. retinoico)</i>	Por medio de su actividad directa sobre la expresión de ciertos genes, actúa sobre la diferenciación celular y tisular. Su carencia se manifiesta, entre otras, con xeroftalmia, xerostomía y aumento de susceptibilidad a las infecciones en piel y mucosas.

en un 35% y el resto se debe al alcohol, a la contaminación ambiental, a las radiaciones y a virus, entre otros (1). La dieta es un factor de riesgo prevenible (4). Sin embargo, ensayos de nutrientes individuales que incluyen hierro, selenio y vitaminas E, A y beta-caroteno han producido resultados ambiguos, mientras que otros han mostrado un papel protector de la vitamina C (6) y de los carotenoides, en particular el licopeno (15,16).

Los micronutrientes influyen sobre la activación de los oncogenes y la delección de genes supresores de tumores, condicionando la diferenciación celular. La patogénesis del cáncer oral está influenciada por la presencia de muchos de ellos: por ejemplo hay evidencias de disminución de metilación del ADN, aumento de daños y ruptura de integridad del ADN en las deficiencias de folato (17). Los carotenoides pueden estabilizar los tejidos a través de uniones comunicantes. Los retinoides actúan de forma directa sobre la diferenciación celular. Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) ω -3 y ω -6 participan en las fases de crecimiento y promoción de los blastomas por medio de su papel modulador sobre la inmunología celular (12).

En el proceso de la carcinogénesis intervienen productos del metabolismo llamados radicales libres (superóxido O_2^- , hidroxilo OH^- , peróxido de hidrógeno H_2O_2 , peróxidos lipídicos) y agentes cancerígenos exógenos (micotoxinas, nitrosamidas y nitrosaminas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas heterocíclicas, aditivos, alcohol, tabaco). Estos productos proporcionan reacciones químicas endocelulares en cadena, produciendo, entre otros, alteraciones de la integridad del ADN y mutaciones. Afortunadamente, muchas células mutadas son destruidas probablemente antes de que formen un clon. La promoción y la progresión del tumor implican la aparición de mutaciones adicionales y la influencia de factores de crecimiento. Se sabe que la nutrición actúa en cada una de estas fases de la carcinogénesis y la alta variabilidad de la dieta hace que esta relación sea compleja y difícil de estudiar (1,9,15).

Es posible obtener una reducción de la incidencia de esta enfermedad por medio de medidas preventivas. Tales estrategias tienen como objetivos la prevención, el retroceso o la eliminación de las lesiones premalignas y su sucesivo desarrollo a través de las fases de iniciación, promoción y progresión a cáncer.

En líneas generales, aparte de la presencia de posibles compuestos cancerígenos o anticancerígenos vehiculados por los alimentos, es posible afirmar que:

- 1) la restricción calórica inhibe el crecimiento de la mayoría de tumores;
- 2) las grasas en general y el colesterol en particular activan varios tumores;
- 3) los AGPI ω -6 estimulan y los ω -3 inhiben el desarrollo de tumores;
- 4) el desarrollo tumoral es inhibido por dietas hipoproteicas y estimulado por dietas muy hiperproteicas.

Nutrición

Hace sólo algunas décadas, algunos científicos propusieron que la ingesta de abundante cantidad de hidratos de carbono o de alimentos con índice glucémico elevado, podría ser la base de muchas enfermedades degenerativas. En 1972 el médico estadounidense Atkins recomendaba el consumo de más lípidos y menos hidratos de carbono; la publicación reciente de una nueva pirámide alimentaria creada por científicos de la Universidad de Harvard también respalda su tesis. Por el contrario, las autoridades gubernamentales todavía

indican que la ingesta de abundante cantidad de lípidos representa el problema principal, mientras que los hidratos de carbono ocupan la base de la pirámide de referencia (pirámide de alimentos del Departamento de Agricultura de EEUU (USDA)). Se desconoce si las recomendaciones oficiales cambiarán debido a las nuevas adquisiciones científicas. A pesar de las controversias sobre las cantidades relativas de nutrientes consideradas óptimas, la nutrición preventiva puede traducirse en consejos prácticos sobre el consumo alimentario. Por ejemplo, aumentar el consumo de cereales, frutas y verduras, preferir el uso de lípidos derivados de vegetales más que de animales y disminuir el consumo de alimentos fritos y procesados, en especial azúcares simples. La aplicabilidad de las dietas alternativas, de todos modos, pueden tener más éxito si se identifican con un “estilo de vida” específico (18), como se observa en la “dieta mediterránea”. En los países mediterráneos, de hecho, predomina el consumo de diversos vegetales, cereales, aceites vegetales (sobre todo el de oliva), pescados, pequeñas cantidades de lípidos y proteínas derivados de animales, y coinciden en gran medida con las dietas consideradas preventivas.

En estos aspectos es notable el intento del National Cancer Institute [Instituto Nacional del Cáncer], por medio de la campaña “5 A Day” [5 Por Día], de establecer el simple principio de consumir frutas o verduras 5 veces al día, sin establecer otras restricciones, para convertir el plan de prevención alimentaria en un principio fácil de comprender y aplicar (12).

Aunque las comidas contengan todas las vitaminas y minerales que la mayoría de las personas necesitan, algunos individuos seleccionados (en los que se haya reconocido un estado de carencia o unas condiciones de mayor necesidad) podrían beneficiarse de un aporte nutricional suplementario. El médico puede prescribir integradores en forma de (11):

- Suplementos de vitaminas y minerales (entre el 50 y el 150% de la Ración Alimentaria Recomendada) [Recommended Dietary Allowance – RDA] en pacientes con riesgo de desarrollar deficiencias vitamínicas.
- Vitaminas y minerales terapéuticos (no deben exceder de 2 a 10 veces la RDA) para el tratamiento de estados de deficiencia.

**Prevención periodontal*

Un buen estado nutricional y buenas costumbres dietéticas, combinados con una adecuada remoción de los estímulos inflamatorios periodontales, resultan factores muy importantes en reducir la morbilidad de la enfermedad periodontal (8).

En relación con la modulación de la respuesta inflamatoria, cabe recordar las modificaciones en las exigencias nutricionales del organismo en curso de inflamación (5):

- La APR provoca un cambio en el metabolismo de los aminoácidos, para permitir la síntesis de las Proteínas de la Fase Aguda [Acute Phase Proteins – APPs]. En particular aumentan los requerimientos de aminoácidos como arginina, cisteína, metionina, glicina (importante componente del colágeno) (19).
- La creciente producción de radicales de oxígeno reactivos necesita de un elevado aporte de nutrientes involucrados en las defensas antioxidantes: zinc, cobre y selenio. El selenio en particular es esencial para la activación de la glutatión peroxidasa plasmática, que tiene funciones defensivas antioxidantes y de regulación inmunitaria (12).
- La naturaleza y magnitud de las defensas están influenciadas por la ingesta de aminoácidos azufrados (metionina y cisteína), para la síntesis del glutatión, y de vitaminas E y C (20).
- Los β -carotenos y las vitaminas A, C y E (α -tocoferol), pueden consumirse en el curso de una inflamación: aparte de la acción antioxidante frente a la agresión oxidativa,

particularmente de la vitamina C, estas vitaminas están implicadas en el mantenimiento estructural y funcional de los tejidos epiteliales (21).

- Generalmente, los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 reducen la producción de citoquinas pro-inflamatorias: los metabolitos de estos lípidos podrían servir como “indicador de alto” para prevenir el daño tisular mediado por neutrófilos (22).

- La reabsorción ósea sistémica, y por ende alveolar, puede ser controlada manteniendo adecuados niveles de calcio y vitamina D (23).

Se continúa investigando con interés el papel protector potencial de nutrientes antioxidantes en la enfermedad periodontal (4).

La American Dietetic Association [Asociación Dietética Americana] no recomienda la utilización de integradores para la prevención o el tratamiento de la enfermedad periodontal (8) en una persona sana no malnutrida; recomienda que todos estos requerimientos nutricionales se encuentren en una alimentación equilibrada, ya que el consumo de alimentos ricos en vitaminas, minerales y ácidos grasos poliinsaturados puede tener efectos positivos sobre la salud periodontal (5).

** Prevención de las enfermedades de la mucosa oral*

A diferencia de las enfermedades asociadas a deficiencias nutricionales, como las anemias ferropénica y perniciosa, que incluyen manifestaciones orales como glositis o queilitis, no hay evidencia de que la utilización de suplementos vitamínicos y minerales pueda curar o prevenir las enfermedades orales.

El empleo de suplementos integradores está justificado para mejorar el estado nutricional, cuando se encuentra comprometido a causa de dificultades masticatorias, enfermedades orales específicas, largos períodos de edentulismo o durante el periodo de adaptaciones de nuevas prótesis. Por el contrario, se considera inapropiado su uso con el objetivo de sustituir una dieta variada en sujetos con adecuadas capacidades masticatorias (13).

En realidad, los odontólogos deberían entrenarse para poder interceptar los signos precoces locales de las deficiencias nutricionales y reconocer otros indicadores de malnutrición, como la pérdida de peso. Según la American Dental Association [Asociación Dental Americana] y la American Dietetic Association [Asociación Dietética Americana] (3,8,10), la colaboración entre profesionales dietistas y odontólogos, a través del conocimiento y la comprensión de las causas y los efectos de una malnutrición (17), puede desarrollar estrategias positivas de prevención y tratamientos de estados nutricionales deficitarios, particularmente en los ancianos (24).

** Prevención del cáncer oral*

Existen muchas moléculas capaces de limitar los procesos carcinogénicos, en especial a través de reacciones con los radicales libres.

Estas moléculas se definen como antioxidantes y pueden ser:

a) endógenas: enzimas (superóxido dismutasa, glutatión-peroxidasa, catalasa), vitaminas, proteínas plasmáticas (albúmina, lactoferrina, transferrina, ceruloplasmina);

b) exógenas: vitaminas, minerales, carotenoides, flavonoides.

Generalmente, los alimentos más ricos en antioxidantes se encuentran entre los vegetales (1). Los alimentos a base de trigo pueden ejercer efectos protectores; sin embargo, los resultados más evidentes se relacionan con el papel protector de frutas (sobre todo cítricos) y verduras (sobre todo ricas en carotenoides) (8, 9, 15).

Un estudio serológico prospectivo en pacientes con cáncer oral, faríngeo o laríngeo, demostró

que concentraciones plasmáticas más altas de licopeno están asociadas con una reducción de la mortalidad (16).

Sin embargo, muchas de las correlaciones observadas durante varios estudios epidemiológicos no han sido bien establecidas; en consecuencia, las recomendaciones generales para la prevención del cáncer siguen siendo amplias (1, 11, 12):

- Mantener un peso razonable (control calórico y ejercicio físico).
- Ingerir una dieta variada.
- Consumir diariamente frutas y verduras (ricas en antioxidantes, fitoestrógenos, fibras), y más legumbres, cereales, pescado y leche.
- Reducir el consumo de lípidos a menos del 30% del total de calorías ingeridas.
- Limitar el consumo de bebidas alcohólicas.
- Limitar el consumo de carnes asadas, alimentos de conservas o muy salados.
- Evitar los azúcares torrefactos.
- Evitar el consumo de alimentos a temperaturas extremas.
- Mantener una buena hidratación.

Cabe subrayar el papel importante de los operadores de la salud oral, no sólo en el diagnóstico precoz de estados de malnutrición, sino también en la recuperación de las capacidades funcionales masticatorias de pacientes con una o diversas enfermedades orales. De esta manera, mientras por un lado se rehabilita el órgano de la masticación, por el otro se establecen planes de prevención primaria, ofreciendo a los pacientes la posibilidad de consumir una alimentación más saludable y variada (10).

Consideraciones finales

Las buenas prácticas dietéticas y los estados nutritivos equilibrados promueven el crecimiento y desarrollo armónico de los tejidos, actuando a su vez en la prevención de enfermedades. La desnutrición (particularmente la desnutrición proteica-energética, que invariablemente conlleva coexistentes deficiencias de micronutrientes antioxidantes) promueve, entre otros, hipofunción de las glándulas salivales, disfunciones inmunitarias, un cambio precoz en la ecología microbiana oral hacia una preponderancia de organismos anaerobios. La alteración de los mecanismos inmunitarios, por su parte, influye negativamente en la historia natural de enfermedades periodontales y otras enfermedades crónicas de las mucosas.

La eliminación de la desnutrición ayudará a prevenir y controlar los defectos de desarrollo del esmalte, la enfermedad periodontal y otras enfermedades orales infecciosas, y puede retardar la aparición de los síntomas orales de la infección por VIH. Por otra parte, el control de la obesidad constituye una pauta coadyuvante para prevenir la aparición de cáncer oral y otras enfermedades crónicas.

De acuerdo con los objetivos de prevención de todas las grandes enfermedades crónicas relacionadas con la dieta, una alimentación rica en frutas, verduras y alimentos a base de almidón y escasa en azúcares libres y grasas, beneficia en muchos aspectos la salud oral.

Bibliografía

1. Chimenos Küstner E. Aspectos prácticos en la prevención del cáncer oral. *Av Odontoestomatol.* 2008;24(1):61-7.
2. Ritchie CS, Joshipura K, Hung HC, Douglass CW. Nutrition as a mediator in the relation between oral and systemic disease: associations between specific measures of adult oral health and nutrition outcomes. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(3):291-300.
3. Touger-Decher R, Mobley CC. Position of the American Dietetic Association: oral health and nutrition. *J Am Diet Assoc.* 2007 Aug;107(8):1418-28.
4. Moynihan PJ. The role of diet and nutrition in the etiology and prevention of oral diseases. *Bull of World Health Organ.* 2005 Sep;83(9):694-9. Epub 2005 Sep 30.
5. Enwonwu CO, Ritchie C S. Nutrition and inflammatory markers. *JADA.* 2007 Jan;138(1):70-3.
6. Moynihan PJ, Lingström P. Oral consequences of compromised nutritional well-being. In: Touger-Decker R, Sirois D, Mobley C, editors. *Nutrition and oral medicine.* New Jersey: Humana Press; 2005.
7. Wan JMF, Haw MP, Blachburn GL. Symposium on: the interaction between nutrition and inflammation. Nutrition, immune function and inflammation: an overview. *Proceedings of the Nutrition Society.* 1989 Sep;48:315-35.
8. Touger-Decher R, Mobley CM. Position of the American Dietetic Association: Oral health and nutrition. *J Am Diet Assoc.* 2003; May;103(5):615-25.
9. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol.* 2001 Dec;6(1):197-208.
10. Moynihan PJ. The relationship between nutrition and systemic and oral well-being in older people. *JADA.* 2007 Apr;138(4):493-7.
11. Morgan SL, Weinsier RL. *Nutrición Clínica.* Madrid. Ediciones Harcourt, S.A.; 2000.
12. Biesalski HC, Grimm P. *Nutrición.* Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana, S.A.; 2007.
13. Touger-Decher R. Vitamin and mineral supplements: what is the dentist to do? *JADA.* 2007 Sep;138(9):1222-6.
14. Marques Soares MS. Estudio clínico de pacientes con síndrome de boca ardiente: xerostomía, flujo salival, medicamentos, ansiedad y depresión. Tesis Doctoral Universidad de Barcelona. 2003 Jan 24. URL <http://www.tdx.cat/TDX-0205103-124344>
15. Livny O, Kaplan I, Reifen R, Polak-Charcon S, Madar Z, Schwartz B. Lycopene inhibits proliferation and enhances gap-junction communication of KB-1 human oral tumor cells. *J Nutr.* 2002 Sep;132:3754-9.
16. Mayne ST, Cartmel B, Lin H, Zheng T, Goodwin WJ. Low plasma lycopene concentration is associated with increased mortality in a cohort of patients with prior oral, pharynx or larynx cancers. *J Am Coll Nutr.* 2004 May;23(1):34-42.
17. Enwonwu CO, Sanders C. Nutrition: impact on oral and systemic health. *Compend Contin Educ Dent.* 2001 Jul;22(3 Spec No):12-8.
18. Rugg-Gunn AJ. Nutrition, diet and oral health. *J R Coll Surg Edinb.* 2001 Dec;46(6):320-8.
19. Moldawer LL. Cytokine regulation of nutrient physiology. In: *Nutrition and cytokines: Postgraduate course 10.* New York: Aspen; 1992:7-11.
20. Grimble RF. Nutritional antioxidants and the modulation of inflammation: theory and practice. *New Horiz.* 1994 May;2(2):175-85
21. Chapple IL. Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. *Clin Mol Pathol.* 1996 Oct;49(5):M247-55.
22. Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res.* 2003 Feb;82(2):82-90.
23. Kaye EK. Bone health and oral health. *J Am Dent Assoc.* 2007 May;138(5):616-9.
24. Ritchie CS, Joshipura K, Hung HC, Douglass CW. Nutrition as a mediator in the relation between oral and systemic disease: associations between specific measures of adult oral health and nutrition outcomes. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(3):291-300.