

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**DETERMINACIÓN DE NIVELES DE GLUCOSA EN SALIVA, EN PACIENTES  
CON DIABETES MELLITUS QUE HAN DESARROLLADO PERIODONTITIS**

**MARÍA DEL CARMEN CHÁN ESCOBAR**

**QUÍMICA BIÓLOGA**

**GUATEMALA, SEPTIEMBRE DE 2019**

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**DETERMINACIÓN DE NIVELES DE GLUCOSA EN SALIVA, EN PACIENTES  
CON DIABETES MELLITUS QUE HAN DESARROLLADO PERIODONTITIS**

**INFORME DE TESIS**

**PRESENTADO POR**

**MARÍA DEL CARMEN CHÁN ESCOBAR**

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE**

**QUÍMICA BIÓLOGA**

**GUATEMALA, SEPTIEMBRE DE 2019**

## **JUNTA DIRECTIVA**

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto	Decano
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	Secretaria
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal I
Dr. Roberto Enrique Flores Arzú	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Byron Enrique Pérez Díaz	Vocal IV
Br. Pamela Carolina Ortega Jiménez	Vocal V

## **ACTO QUE DEDICO A**

<b>A Dios</b>	Por darme la vida y una familia a quien amar, con quien compartir.
<b>A mi mamá Zuly Escobar</b>	Porque sos ejemplo de fortaleza, perseverancia e integridad. Te agradezco la vida, tus sacrificios, tus consejos, tu apoyo incondicional, tu amistad y tu infinito amor.
<b>A mi papá Milton Chán</b>	Porque sos ejemplo de responsabilidad y rectitud. Agradezco tus enseñanzas y la oportunidad de darme estudios universitarios.
<b>A mis hermanos Ricardo, Rocío y Adriana (†)</b>	Por su compañía y consuelo en momentos difíciles y por su amor incondicional.
<b>A mis abuelos Roquelino Escobar, María H. Sandoval Raymundo Chán y Carmen Santisteban</b>	Quiero compartir este logro con ustedes, porque gracias a sus esfuerzos mi papá y mi mamá tuvieron la oportunidad de ser las mejores versiones de ellos como padres y como profesionales.

## **AGRADECIMIENTOS A**

<b>Asesores</b>	Por su paciencia, por haber compartido sus conocimientos, por su cariño e incondicional apoyo durante este proceso.
<b>M.A. Isabel Cristina Gaitán Fernández</b>	
<b>M.A. Julio Antonio Turcios Pérez</b>	
<b>Revisor</b>	Por su colaboración en la revisión de este documento.
<b>Lic. Eliseo Albanes</b>	
<b>Patronato del Diabético</b>	Por abrirme las puertas de la institución para realizar la recolección de muestras.
<b>Dra. Miriam Recinos</b>	Por compartir sus conocimientos odontológicos conmigo y recibirme cálidamente en la institución.
<b>MSc. Rosario Hernández</b>	Por permitirme utilizar las instalaciones y equipos del departamento de Bioquímica.
<b>Departamento de Estadística</b>	Por su orientación y supervisión en el análisis estadístico de los datos obtenidos en esta investigación.
<b>Dr. Jorge De León</b>	

## ÍNDICE

TEMA	PÁGINA
I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCIÓN .....	2
III. ANTECEDENTES.....	3
A. Enfermedad periodontal .....	3
1. Factores de riesgo de la periodontitis.....	3
2. Etiología .....	5
3. Fisiopatología.....	6
4. Epidemiología .....	8
5. Diagnóstico.....	9
6. Tratamiento .....	15
B. Diabetes mellitus.....	16
1. Clasificación.....	16
2. Epidemiología .....	19
3. Diagnóstico.....	20
4. Complicaciones de la diabetes .....	27
5. Tratamiento .....	38
IV. JUSTIFICACIÓN.....	39
V. OBJETIVOS.....	40
A. Objetivo General.....	40
B. Objetivos Específicos .....	40
VI. HIPÓTESIS .....	41
VII. MATERIALES Y MÉTODOS .....	42
A. Universo.....	42
B. Muestra .....	42
C. Criterios de inclusión.....	42
D. Criterios de exclusión .....	42

E.	Recursos.....	43
1.	Recursos físicos.....	43
2.	Procedimiento.....	44
F.	Diseño del estudio.....	45
1.	Tipo de estudio.....	45
2.	Tipo de muestreo.....	45
G.	Análisis estadístico .....	46
VIII.	RESULTADOS .....	47
IX.	DISCUSIÓN.....	47
X.	CONCLUSIONES .....	62
XI.	RECOMENDACIONES .....	63
XII.	REFERENCIAS .....	64
XIII.	ANEXOS.....	74

## I. RESUMEN

La enfermedad periodontal es una infección crónica bacteriana que resulta en la inflamación y la destrucción del tejido de soporte de los dientes. La diabetes mellitus es una enfermedad que compromete la respuesta inflamatoria y reparativa del organismo, por lo tanto, al estar expuestos los tejidos periodontales a un ambiente infeccioso y traumático pueden llegar a ser sensibles a cambios patológicos. Por lo anterior, se considera a la enfermedad periodontal como una posible complicación crónica de la diabetes mellitus y como factor de riesgo para la misma.

Por lo tanto, los objetivos de este estudio fueron determinar los niveles de glucosa en saliva en pacientes con diabetes mellitus que han desarrollado enfermedad periodontal y correlacionar la enfermedad periodontal con niveles elevados de glucosa en saliva de pacientes que asisten a las clínicas del Patronato del Diabético.

Para dicha finalidad se determinó la concentración de glucosa en 100 muestras salivales provenientes de 50 pacientes con diabetes mellitus y enfermedad periodontal y 50 personas sanas, mediante el kit comercial *Glucose Colorimetric Detection* de *Human*®.

En la saliva de los 50 pacientes con diabetes mellitus y enfermedad periodontal se encontraron valores de glucosa entre 0.10 y 7.70 mg/dL con una media de 2.86 mg/dL y; en la saliva de las 50 personas sanas se encontraron valores de glucosa entre 0.00 y 4.26mg/dL con una media de 1.84 mg/dL. En este estudio se determinaron como valores de referencia el valor mínimo y máximo (0.00 y 4.26 mg/dL) obtenidos en el grupo control negativo.

Además, se estableció que no existe asociación entre los niveles elevados de glucosa en saliva y la enfermedad periodontal con un valor  $p > 0.05$  ( $p = 0.092$ ) para este estudio.



## II. INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una condición inflamatoria del tejido de inserción de los dientes que, al no ser tratada de manera adecuada, puede producir la destrucción del hueso alveolar; es una de las dos principales enfermedades dentales que afecta a la población mundial con una alta tasa de prevalencia en países de bajos ingresos, debido principalmente a la falta de acceso y disponibilidad de servicios de salud bucodental. En Guatemala se observa una prevalencia del 75% en adultos y 39% en niños (Briceño, Castellanos, Vargas y Fuentes, 2012; Quevedo, 2013).

La diabetes es una enfermedad que compromete la respuesta inflamatoria y reparativa del organismo, por lo tanto, al estar expuestos los tejidos periodontales a un ambiente infeccioso y traumático pueden llegar a ser sensibles a cambios patológicos (Smith, Retamal, Cáceres, Romero, Silva, Arancibia y Martínez, 2012). Por lo anterior, se considera a la enfermedad periodontal como una posible complicación crónica de la diabetes mellitus y como factor de riesgo para la misma (Horta, Rodríguez, López, Herrera y Coste, 2009).

La presencia de enfermedades sistémicas como la diabetes, puede contribuir a la severidad y a la velocidad a la que avanza la periodontitis. Por lo que la finalidad de esta investigación fue determinar los niveles de glucosa en saliva en pacientes con periodontitis que asisten a las clínicas del Patronato del Diabético y correlacionar este factor con la presencia de periodontitis, para establecer si la Diabetes Mellitus es un factor que puede contribuir a la periodontitis.

Para llevar a cabo este estudio se analizaron 100 muestras de saliva provenientes de la población que asiste a las clínicas del Patronato del Diabético y se cuantificó la glucosa mediante el kit comercial *Glucose Colorimetric Detection* de Human®. Posteriormente, se determinó la asociación de la periodontitis y los niveles de glucosa en saliva mediante una *t* de student empleando el software STATA.

### III. ANTECEDENTES

#### A. Enfermedad periodontal

Las enfermedades periodontales son patologías inflamatorias crónicas que afectan a los tejidos de soporte y protección del diente (Anexo 1). Las enfermedades periodontales pueden clasificarse de acuerdo a su severidad y extensión como se muestra en el Cuadro 1. En términos generales, y de mayor importancia para la comunidad global, estas incluyen la gingivitis inducida por placa bacteriana y la periodontitis crónica. La periodontitis es más significativa debido a que el proceso infeccioso causa la pérdida de dientes (Carvajal, 2016).

**Cuadro 1.** Clasificación de enfermedades periodontales de acuerdo a su severidad y extensión.

- 
1. Enfermedades gingivales
  2. Periodontitis crónica
  3. Periodontitis agresiva
  4. Periodontitis como una manifestación de enfermedades sistémicas
  5. Enfermedades periodontales necrotizantes
  6. Abscesos del periodonto
  7. Periodontitis asociada con lesiones endodónticas
  8. Deformidades del desarrollo o adquiridas y condiciones
- 

Fuente: de Juárez, Juárez y Valladares, 2009.

1. Factores de riesgo de la periodontitis
  - a. Factores de comportamiento o estilo de vida

El tabaquismo es el factor de riesgo modificable más significativo. Afecta la prevalencia y progresión de la periodontitis cuya severidad depende de la dosis. Además, es tóxico para los fibroblastos, interfiere con la cicatrización de los tejidos; en estudios *in vitro*, la nicotina afecta adversamente la proliferación, adherencia y quimiotaxis de las células del ligamento

periodontal. Puede ser un factor etiológico directo en la transición de una lesión estable de gingivitis a una lesión destructiva. La explicación biológica de la asociación entre el tabaquismo y la periodontitis se basa en los efectos potenciales de las sustancias contenidas en el tabaco como por ejemplo la nicotina, cianuro de hidrógeno y el monóxido de carbono (Alvear, Vélez y Botero, 2010).

b. Factores genéticos

Las diferentes formas de periodontitis no tienen una herencia mendeliana; sin embargo, existen varios polimorfismos genéticos que tienen una asociación significativa con un marcado riesgo de padecer la enfermedad. Los principales genes asociados a las distintas periodontitis se presentan en el Cuadro 2, descrita a continuación.

**Cuadro 2.** Genes involucrados en la periodontitis.

	<b>Polimorfismo</b>	<b>Gen</b>
<b>Genes asociados a riesgo de periodontitis crónica del adulto</b>	IL-1 $\alpha$ (+4845)	Gen <i>IL-1</i>
	IL-1 $\beta$ (+3954)	
	FNT $\alpha$ 308 alelo 1	Gen <i>FNT <math>\alpha</math></i>
	FNT $\beta$ NcoI, gen <i>ET-1</i>	Gen <i>ET-1</i> y gen <i>lifotoxina <math>\alpha</math></i>
	Alotipo Fc $\gamma$ RIIIb-NA2	Polimorfismo del receptor Fc
	NAT2	Polimorfismo N-acetiltransferasa
<b>Genes asociados a riesgo de periodontitis agresivas</b>	IL-1 $\alpha$ (+4845)	Gen <i>IL-1</i>
	IL-1 $\beta$ (+3954)	
	Polimorfismo IL-4	Gen <i>IL-4</i>
	Alelo Fc $\gamma$ RIIIb-NA2	Gen del receptor Fc
	Locus del cromosoma 4q	Desconocido
	Polimorfismo del receptor N-formil péptido	Gen del receptor fMLP
	Polimorfismo del receptor de la vitamina D	Gen <i>VDR</i>
<b>Genes asociados con salud periodontal</b>	HLA-A28 y HLA-B5	Alotipo HLA
	Fc $\gamma$ RIIIb-NA1	Polimorfismo del receptor Fc

Fuente: López, 2007

### c. Factores sistémicos

La diabetes mellitus se caracteriza por la presencia de inflamación sistémica, cuya manifestación en la cavidad se expresa algunas veces en los tejidos periodontales con cuadros típicos de periodontitis. Tanto la periodontitis como la candidiasis oral son manifestaciones de la diabetes mal controlada, siendo ésta última el factor de riesgo que tiene mayor influencia en el desarrollo y progresión de la periodontitis, debido a que en la diabetes se promueve la alteración de la función de los neutrófilos y la deposición en los tejidos periodontales de los productos finales derivados de la glicación avanzada (Alvear et.al., 2010).

### d. Factores de riesgo microbiano

Los microorganismos patogénicos participan en el proceso destructivo de las enfermedades por cualquiera de los siguientes mecanismos: evasión de las defensas del huésped, invasión de los tejidos periodontales y elaboración de enzimas capaces de destruir los tejidos. Por ejemplo, *Porphyromonas gingivalis* posee fimbrias que le permiten adherirse a las células epiteliales y endoteliales. Además, producen proteasas, las cuales degradan el colágeno, inmunoglobulinas y el complemento. Las endotoxinas son los productos biológicamente activos liberados por los microorganismos que estimulan la respuesta del huésped haciéndolo liberar citoquinas (Alvear et.al., 2010).

## 2. Etiología

Las enfermedades periodontales presentan una etiología multifactorial. El agente causal que las desencadena es la agresión bacteriana y se ha demostrado que la presencia de ciertas bacterias o grupos de bacterias Gram negativo, entre las que podemos mencionar *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Tarnnerella forsythia*. Adicionalmente, algunos estudios sugieren otras bacterias como *Prevotella*

*intermedia*, *Treponema denticola* y *Eikenella corrodens*. (Kumar, Vamsi, Sripriya & Sehgal, 2006).

Sin embargo, es importante resaltar el hecho de que aunque la presencia de bacterias específicas es necesaria para que ocurra la periodontitis, no es suficiente, porque la respuesta del huésped a los patógenos periodontales es la responsable de la destrucción de los tejidos (Alvear, et. al., 2010).

### 3. Fisiopatología

El proceso inicia cuando las bacterias producen factores de virulencia y estos entran en contacto con las células del epitelio del surco gingival, las células del epitelio de unión producen defensinas y citoquinas pro-inflamatorias. Las defensinas son péptidos antimicrobianos que dañan la superficie de las bacterias, permitiendo su eliminación. Además, la producción de interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) generan cambios a nivel vascular, incrementando el calibre de los vasos sanguíneos e induciendo la expresión de proteínas de adhesión celular. También producen IL-8, una citoquina con actividad quimiotáctica para leucocitos polimorfonucleares, éstos son atraídos al sitio donde se acumulan las bacterias, salen de los vasos sanguíneos y se acumulan en el tejido conectivo adyacente al surco alterando el tejido conectivo adyacente al epitelio de unión. Muchos polimorfonucleares se abren paso por los espacios intercelulares del epitelio de unión y salen al surco donde se degranulan, liberando reactivos del oxígeno y enzimas como catepsina G, lactoferrina, defensinas, mieloperoxidasa, metaloproteinasas y serin proteasas (Botero y Bedoya, 2010).

En la gingivitis predominan los leucocitos polimorfonucleares, que liberan numerosas enzimas con efectos deletéreos tanto para los tejidos del huésped como para los microorganismos. Si los leucocitos polimorfonucleares son capaces de controlar el crecimiento bacteriano, el proceso se mantiene bajo control. Sin embargo, si no se controla adecuadamente la agresión bacteriana, se activa el sistema inmune adaptativo, con la

presentación de antígenos bacterianos por las células de Langerhans y los macrófagos. Como resultado se produce la expansión clonal de linfocitos T y linfocitos B, que se transforman en células plasmáticas (Faria, López, Rodríguez y Herrera, 2013).

A lo largo de este proceso se producen diversos eventos celulares y moleculares que determinan que ocurra pérdida de inserción del diente. Cuando la respuesta inmune no es capaz de eliminar el agente infeccioso, el proceso inflamatorio se vuelve crónico. Con esto, la producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ , interleucina-1 $\beta$ , son secretados por tiempo prolongado y pasan desapercibidas por el sujeto. Esto genera un gradiente progresivo que se distribuye inicialmente en el tejido conectivo subyacente al epitelio de unión y luego progresa de forma apical hasta la inserción de tejido conectivo y hueso alveolar. A medida que siguen llegando monocitos y linfocitos T CD4+, se van estableciendo en estas zonas. Los monocitos, macrófagos y fibroblastos gingivales son estimulados por estas citoquinas para producir aún más IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$ . Por otra parte, los linfocitos T CD4+ expresan y producen el ligando de receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$  B (RANKL, por sus siglas en inglés), una citoquina determinante en la activación de osteoclastos junto con IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$  (Botero, 2009).

Además, los monocitos y macrófagos producen enzimas como las metaloproteinasas, particularmente MMP-2, MMP-3 y MMP-9, mientras que los fibroblastos gingivales producen principalmente MMP-1. De manera simultánea, se produce IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  y RANKL en la zona cercana a la cresta ósea, esta cascada de mediadores moleculares favorece la activación de osteoclastos permitiendo la pérdida ósea y la inhibición de los osteoblastos. Todo este proceso genera la lesión clínica característica de la periodontitis, denominada bolsa periodontal, la cual consiste en una profundización patológica del surco gingival que rodea los dientes, causada por la inflamación de la encía y la destrucción de los tejidos de soporte, óseo y ligamento periodontal (Bascones, Muñoz y Bascones, 2015).

#### 4. Epidemiología

La periodontitis es la enfermedad crónica inflamatoria más común que se observa en humanos, y afecta aproximadamente al 10% de la población global, representando casi 750 millones de personas en el mundo (Graziani, Gennai, Solini, & Petrini, 2018).

En países desarrollados como el Reino Unido y Estados Unidos afecta a casi la mitad de los adultos y al 60% de los adultos mayores de 65 años. En países en vías de desarrollo, entre los que se incluyen los que conforman Latinoamérica, se observa una prevalencia mayor al 60%. En Guatemala esta patología tiene una prevalencia del 75% en adultos y 39% en niños (Briceño, Vargas y Fuentes, 2011; Quevedo, 2013).

En un estudio realizado por Quiros, 2011 en escolares de 13 a 21 años se determinó que el 38.86% presentó periodontitis en la República de Guatemala y el 30% de los escolares presentó periodontitis en Petén.

En Guatemala, Mayorga, 2011 realizó un estudio en el que determinó que la prevalencia de la periodontitis en pacientes que padecen diabetes tipo I era del 36%; mientras que los pacientes con diabetes tipo II presentaron una prevalencia de enfermedad periodontal del 72%.

La periodontitis es un importante problema de salud pública que causa la pérdida de dientes, discapacidad, disfunción masticatoria y estado nutricional deficiente. Esta enfermedad también compromete el habla, reduce la calidad de vida y es una carga creciente para la economía. Además, algunos estudios han asociado las enfermedades periodontales con condiciones sistémicas como por ejemplo VIH, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular y artritis reumatoide (Carvajal, 2016).

## 5. Diagnóstico

En la práctica habitual de la periodoncia, el diagnóstico se deriva en primer lugar de la información obtenida mediante la historia clínica y dental en combinación con los resultados del examen oral. La totalidad de los signos y síntomas asociados con la enfermedad o proceso se toman en consideración antes de llegar al diagnóstico. En algunos casos la información adicional obtenida con las pruebas de laboratorio es útil en el proceso de toma de decisiones (Armitage, 2005).

Los métodos diagnósticos más empleados para detectar la periodontitis incluyen rayos X y evaluación del tejido gingival que rodea el diente. El desarrollo de herramientas diagnósticas innovadoras para la detección temprana de la enfermedad periodontal ha emergido como uno de los campos más estudiados de la investigación periodontal, y el diagnóstico en saliva aparece como una técnica altamente sensible y rentable para la detección temprana de la enfermedad periodontal debido a la facilidad de la recolección de muestras en pacientes (Wu, Ning, Tu, Huang, Huang, Chen., et al., 2017).

### a. Sondaje periodontal y rayos X

Desde el punto de vista clínico existe una lesión ósea que se puede constatar mediante la comprobación de la profundidad del surco gingival y de la radiografía. Los dos métodos de diagnóstico clínicos apropiados son el sondaje periodontal y la radiología intraoral (Botero y Bedoya, 2010).

El sondaje es uno de los métodos más usados en periodoncia para valorar clínicamente la destrucción del tejido conectivo en la periodontitis. El aumento de la profundidad del sondeo y la pérdida de inserción clínica son patognomónicos de la enfermedad periodontal. Este método se realiza mediante la sonda periodontal milimetrada que se introduce en el surco periodontal y mide la distancia con respecto a la línea amelocementaria. Se considera que la medida indicativa de salud es una pérdida de inserción del diente máxima de 3mm.



Sin embargo, el uso de estas sondas reduce el tacto del explorador y para el paciente es más molesto (Acuña, Monzón, Canga, Diez y Azzi, 2011).

En la radiografía se debe apreciar que la cresta marginal se encuentra a unos 2 o 3 mm de la línea amelocementaria. La técnica radiológica que se debe realizar es la técnica en paralelo, pues no supone estructuras. En un paciente se realiza la serie periapical de radiografías con la que se obtiene información del estado general del proceso alveolar de la mandíbula y del maxilar. Sin embargo, el principal problema de estas dos técnicas es que constatan la disminución de la altura del proceso alveolar pero sin dar información de cuando se ha producido o si se está produciendo en ese momento (Bullón, 2004).

#### b. Diagnóstico de laboratorio

Los métodos de diagnóstico más utilizados actualmente son el cultivo, métodos de inmunodiagnóstico, sonda de ácido desorribonucleico (ADN), reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y enzimología (Escribano, Matesanz y Bascones, 2005).

##### 1. Cultivo bacteriano

El cultivo de las bacterias es el procedimiento clásico y que se toma como referencia para validar cualquier otro método nuevo. Es el único método válido para determinar la susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* de los periodontopáticos y es capaz de cuantificar los microorganismos viables de una muestra. El cultivo identifica sólo especies vivas a diferencia de los otros métodos. Sin embargo, en el diagnóstico odontológico de la periodontitis no se realiza de rutina el aislamiento de las bacterias responsables, ya que son microorganismos fastidiosos con requerimientos nutricionales y atmosféricos complejos, lleva tiempo y es costoso (Pérez, 2009).

La técnica consiste en la toma de una muestra de placa subgingival, previo secado con aire de la superficie del diente y eliminación de la placa supragingival, mediante una punta

de cureta cortada con una punta de papel absorbente. Se introduce en un medio de transporte con dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y nitrógeno gaseoso (N<sub>2</sub>) y se remite al laboratorio lo antes posible. La muestra homogenizada se cultiva en un medio anaeróbico en placa con agar tripticosa soya suplementado con bacitracina y vancomicina (TSBV) y agar brucella con sangre de cordero enriquecido con hemina y menadiona (Bullón, 2004; Moreno, Parra, Botero, Moreno, Vásquez, Fernández, et. al., 2017).

Debido a que en el laboratorio los periodontopatógenos anaerobios precisan técnicas de cultivo especiales y que toman un tiempo considerable, en los últimos años se han desarrollado métodos sofisticados para la identificación de especies subgingivales como la inmunofluorescencia y las sondas genéticas, que permiten analizar directamente las muestras de placa, sin necesidad de prolongados cultivos, facilitando mucho la investigación en este campo. A fin de hacer factible el diagnóstico microbiológico periodontal en la clínica, se han desarrollado un número de pruebas de identificación microbiana rápida principalmente de tres tipos: pruebas enzimáticas, sondas de ADN y pruebas inmunológicas (Echeverría, 2003).

## 2. Métodos inmunológicos

Los métodos inmunológicos emplean anticuerpos específicos contra antígenos bacterianos. Dentro de este grupo pueden destacarse varias técnicas como la inmunofluorescencia directa, la inmunofluorescencia indirecta, la citometría de flujo, la aglutinación por látex y el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Entre sus ventajas podemos mencionar que no requieren bacterias viables, no son afectadas por la técnica de toma de muestra, son utilizadas tanto para establecer la naturaleza de las bacterias que forman el biofilm como para calcular los porcentajes en que están presentes, además cuentan con una sensibilidad y especificidad ligeramente superior a las del cultivo. Sin embargo, a diferencia del cultivo no sirven para evaluar la susceptibilidades bacterianas (Escribano et. al., 2005).

### 3. Métodos de detección enzimática

Actualmente se cuentan con procedimientos modernos como los métodos enzimáticos para la identificación bacteriana, estos fueron desarrollados a partir del perfil enzimático de los microorganismos anaerobios presentes en el proceso de actividad de la enfermedad periodontal. Estos microorganismos para poder utilizar proteínas y péptidos como fuente de energía forman enzimas capaces de degradarlos. La prueba de hidrólisis N-&-bencil-DL-arginina-2-naftilamida (BANA) también conocido como método de huella, consiste en aprovechar la síntesis de una enzima tripsinoide producida por *Phorphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* y *Treponema denticola*. Esta enzima no solo degrada las proteínas de la matriz extracelular del huésped, sino que también es capaz de hidrolizar el péptido sintético BANA. Este péptido es incoloro, pero su hidrólisis libera el cromóforo, beta-naftilamida, que al unirse con la anilina negra Evans (fast black) produce un viraje hacia color azul (Acuña, et. al., 2011).

### 4. Reacción en cadena de la polimerasa

Los principios de estas técnicas se basan en el análisis del ADN o ácido ribonucleico (ARN). Tras su extracción y purificación, pueden emplearse diferentes técnicas para su identificación como por ejemplo sondas de ADN y PCR. La técnica más importante es la PCR, la cual permite amplificar las cadenas de ADN. La PCR tiene la ventaja de presentar una alta especificidad, y como desventaja la facilidad con la que puede contaminarse la muestra durante el proceso. Esta técnica es empleada en el diagnóstico de las principales bacterias periodontopatógenas, pero presenta limitaciones en la cuantificación de las mismas. Con la finalidad de reducir estos inconvenientes fue diseñada la PCR cuantitativa, que sirve como técnica complementaria al cultivo (Escribano et. al., 2005).

## 5. Exámenes bioquímicos del fluido gingival

Aunque actualmente no son de uso rutinaria en la clínica, se consideran indicadores de enfermedad activa. Estos se clasifican en 1) enzimas derivadas del hospedero como por ejemplo colagenasa,  $\beta$ -glucuronidasa y mieloperoxidasa; 2) productos inflamatorios y mediadores de la inflamación derivados del hospedero como las prostaglandinas E<sub>2</sub>, las interleucinas IL-1B, IL-6 y factor de necrosis tumoral y; 3) productos de la descomposición de los tejidos como glucosaminoglucanos y fibronectina. Sin embargo, aún se desconoce el potencial de estos marcadores bioquímicos como auxiliares diagnósticos en la enfermedad periodontal (Pérez, 2009).

### i. $\beta$ glucuronidasa

La  $\beta$  glucuronidasa es una enzima que se utiliza como marcador para la liberación de gránulos primarios de los neutrófilos. Por lo tanto, la detección de esta enzima se utiliza para determinar la actividad de los leucocitos polimorfonucleares en el fluido crevicular (Frías, Herrera, Carasol y Donate, 2007)

### ii. Colagenasas

Las colagenasas pertenecen a una gran familia de enzimas conocidas como metaloproteinasas (MMPs), las cuales son producidas por una gran variedad de células neutrófilos, macrófagos, fibroblastos, queratinocitos y osteoblastos. En el Cuadro 3 se muestran los diferentes grupos de MMPs existentes, su función y las células que las producen.

**Cuadro 3.** Metaloproteinasas involucradas en la enfermedad periodontal.

<b>Metaloproteinasa</b>	<b>Célula productora</b>	<b>Función</b>
<b>MMP-1</b>	Fibroblastos gingivales, keratinocitos, macrófagos y leucocitos polimorfonucleares	Degradar colágeno tipo I y III
<b>MMP-2</b>	Neutrófilos	Degradar varias proteínas de la matriz extracelular, incluidas las de la membrana basal (colágeno tipo IV)
<b>MMP-8</b>	Neutrófilos	Degrada el colágeno tipo I y II de forma más rápida que el tipo III.
<b>MMP-9</b>	Neutrófilos, fibroblastos, keratinocitos y macrófagos	Degradar varias proteínas de la matriz extracelular, incluidas las de la membrana basal (colágeno tipo IV)

Fuente: Frías, Herrera, Carasol y Donate, 2007; Kumar, Vamsi, Sripriya y Sehgal, 2006.

### iii. Prostaglandinas

Las prostaglandinas E2 tienen efectos preinflamatorios e inmunorreguladores que interfieren con la función y la respuesta celular. La prostaglandina es liberada por los macrófagos y tiene como función mediar en la respuesta inflamatoria mediante el reclutamiento celular, la producción de colagenasa y la estimulación de la actividad osteoclástica. En la actualidad, el único test diagnóstico para la identificación de la prostaglandina E2 es el ELISA (Faria, Belén y Bascones, 2001)

### iv. Interleucina 1

La interleucina 1 (IL-1) también llamada factor activador de linfocitos, se presenta de dos formas moleculares  $IL\alpha$  e  $IL\beta$  y es secretada por células como macrófagos, células B,

neutrófilos, fibroblastos y células epiteliales. La IL-1 presenta efectos proinflamatorios que incluyen la modificación de las células epiteliales, estimulación y producción de proteasas y prostaglandina E2, así como activación de osteoclastos. La IL-1 se considera como un posible marcador para la progresión de la periodontitis, se ha demostrado su presencia en el fluido crevicular predominando en su forma  $\beta$  (Frías, et. al., 2007).

#### v. Fibronectina

En pacientes que padecen diabetes mellitus, la mantención de niveles elevados de glicemia induce la glicación de proteínas con múltiples efectos sobre la remodelación tisular. En células en cultivo, la glicación de fibronectina puede alterar la capacidad de adhesión de fibroblastos gingivales y de ligamento periodontal. Otra respuesta fisiológica alterada al inducir la glicosilación de fibronectina es una reducción de la velocidad de migración celular, lo que tiene importantes repercusiones sobre la regeneración de los tejidos afectados (Smith, Retamal, Cáceres, Romero, Silva, Arancibia y Martínez, 2012).

#### 6. Tratamiento

Cuando el paciente es diagnosticado con periodontitis, se emplean ayudas diagnósticas clínicas que permiten establecer el grado de destrucción periodontal. En este punto comienza la terapia periodontal mecánica, siguiendo el orden cronológico que tiene como objetivo reducir la infección, detener la pérdida de inserción de los dientes y mejorar los parámetros clínicos. Durante la fase higiénica, la cual consiste en el 80 al 90% del tratamiento periodontal, es necesario tomar provecho de antibióticos y antisépticos cuando esté indicado en el paciente. Después de la fase higiénica se toman decisiones en cuanto a tratamiento quirúrgico (Botero, 2009).

## **B. Diabetes mellitus**

La diabetes mellitus es un grupo de desórdenes metabólicos caracterizada por la hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la secreción de la insulina por un mal funcionamiento de las células  $\beta$  pancreáticas, de la resistencia al efecto de la insulina en el hígado y musculatura; o bien una combinación de ambas circunstancias (Castillo, López, Tineo, Villareal y Alarcón, 2012).

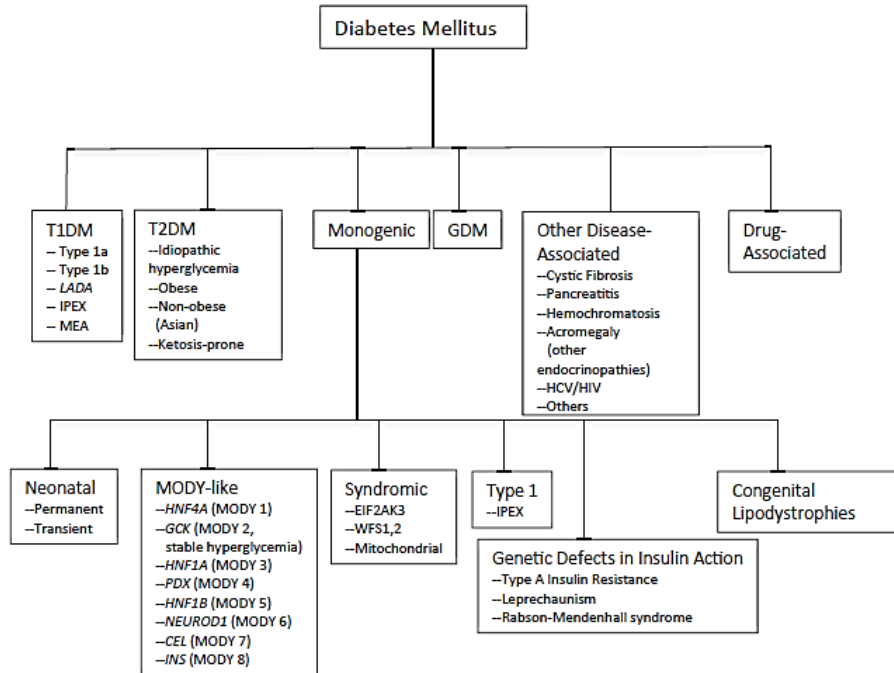
La hiperglicemia crónica de la diabetes resulta en trastornos en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas y está asociada al daño a largo plazo, disfunción y falla de varios órganos, especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos (Thomas & Philipson, 2015).

### **1. Clasificación**

Hasta hace poco, el concepto que prevalecía en la clasificación de la diabetes consistía en una autoinmune (tipo 1) y otra no autoinmune (tipo 2). Cualquier otro desorden metabólico de regulación de la glucosa era clasificado en una categoría especial de diabetes, tales como, monogénica, gestacional, inducida por esteroides, relacionada a fibrosis quística, entre otros. Sin embargo, la clasificación de la diabetes mellitus ha sufrido algunos avances que incluyen la evolución de la diabetes autoinmune de juvenil a insulino dependiente a diabetes tipo 1 (T1DM). Además, la T1DM ha sido dividida en anticuerpo positivo (tipo 1<sup>a</sup>) y anticuerpo negativo (tipo 1b) (Thomas & Philipson, 2015).

En la figura 1 se muestran las categorías en las que se clasifica la diabetes mellitus:

**Figura 1.** Clasificación de la diabetes.



Fuente: Thomas & Philipson, 2015.

a. Diabetes tipo 1

La diabetes mellitus tipo 1 es generalmente de etiología autoinmune, se han demostrado 1 a 4 anticuerpos positivos contra antígenos de las células  $\beta$ , entre los que podemos mencionar autoanticuerpos de los islotes, autoanticuerpos del enzima ácido glutámico descarboxilasa-65, autoanticuerpo del antígeno insulinoma o autoanticuerpos contra la insulina. En este tipo de diabetes el sistema inmune ataca a las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans localizados en el páncreas, destruyéndolas o dañándolas lo suficiente para reducir y eventualmente eliminar la producción de insulina (American Diabetes Association, 2015).



#### b. Diabetes tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) se caracteriza por la resistencia a la insulina y deficiencia relativa de la misma. Este tipo de diabetes está a menudo relacionado con obesidad y síndromes metabólicos. Sin embargo, el 15% de los individuos caucásicos con T2DM son no obesos. En la T2DM las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans continúan funcionando adecuadamente y, son capaces de mantener la homeostasis de la glucosa y compensarla debido al incremento de resistencia a la insulina aumentando la secreción de esta última (Thomas & Philipson, 2015).

#### c. Diabetes gestacional

La diabetes mellitus gestacional es considerada una típica condición de intolerancia a la glucosa en la cual una mujer previamente no diagnosticada con diabetes exhibe niveles de glucosa en sangre que, pese a ser superiores a los normales, son inferiores a los establecidos para diagnosticar una diabetes, durante el tercer trimestre del embarazo. Las mujeres con diabetes gestacional corren mayor riesgo de sufrir complicaciones durante el embarazo y el parto. Además, una historia clínica de diabetes mellitus gestacional puede considerarse como un factor de riesgo involucrado en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 tanto para ellas como para sus hijos (Chen, Wang, Ji, Ge, Chen, Zhu & et al., 2014; Coustan, 2013).

#### d. Diabetes monogénica

La diabetes monogénica incluye un grupo heterogéneo de tipos de diabetes que son causadas por mutaciones en un gen de una lista creciente de estos. Se han identificado más de 20 genes en estos subtipos, que se expresan altamente en las células  $\beta$  del páncreas. Esta puede ser esporádica o familiar, cuando es familiar la herencia puede ser de tipo dominante, recesiva o ligada al cromosoma X. Se ha estimado que las formas de diabetes monogénica podrían representar entre el 1-2% de todos los casos de diabetes mellitus. Entre los fenotipos principales podemos mencionar diabetes mellitus neonatal permanente (PNDM, por sus

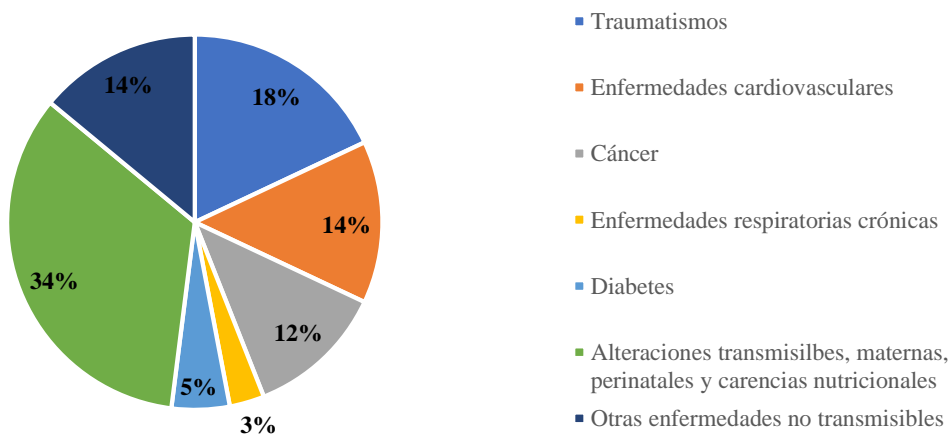
siglas en inglés), diabetes del inicio de madurez de los jóvenes (MODY, por sus siglas en inglés) y diabetes asociada a síndromes (Alkorta, Carmody, Cheng, Nelakuditi, Ma, Dickens & et al., 2014).

## 2. Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud, 2016, noviembre, el número de personas que padecen diabetes a nivel mundial ha incrementado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014, siendo la prevalencia mundial en mayores a 18 años del 8.5%. Además, se estima que en el año 2015 la diabetes fue la causa directa de 1.6 millones de muertes y otros 2.2 millones de muertes fueron atribuibles a la hiperglucemia en el 2012.

La prevalencia de la diabetes ha aumentado con mayor rapidez en los países de medianos y bajos ingresos. En Guatemala según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, 2016 la prevalencia de diabetes en hombres es del 6.8% y en mujeres del 8.2%, siendo en promedio 7.5% de prevalencia total en nuestro país. En la gráfica 1 se observa el porcentaje total de muertes causadas por enfermedades no transmisibles en Guatemala, donde el 5% corresponde a la diabetes.

**Gráfica 1.** Mortalidad proporcional de enfermedades en Guatemala.



Fuente: Organización Mundial de la Salud, 2016.

El representante de la Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) en Guatemala, señaló que el país es uno de los 15 países de América con mayores problemas de diabetes con 1.5 millones de personas afectadas y con tendencia a aumentar (Muñoz, 2016, abril 7).

### 3. Diagnóstico

#### a. Glucosa

La glucosa es una molécula no ionizada de seis átomos de carbono, a este tipo de moléculas se les denomina hexosas. Es el monosacárido más abundante en la naturaleza y el principal “combustible” de la mayoría de los organismos. (Flores, Carrillo, González, Fandiño y Jiménez, 2008).

En vertebrados se transporta en la sangre por todo el cuerpo cuando las reservas de energía celular son bajas, la glucosa se degrada por la vía glucolítica (Anexo 2) y las moléculas de glucosa que no se requieren para producir energía inmediata se almacenan en forma de glucógeno en el hígado y en los músculos. La glucólisis es regulada por las hormonas peptídicas glucagón e insulina. El glucagón, liberado por las células  $\alpha$  del páncreas cuando la glucemia es baja, activa la función fosfatasa de la enzima fosfofructoquinasa 2 (PFK-2) que reduce la concentración de fructosa-2,6-difosfato en la célula, disminuyendo la actividad de la fosfofructoquinasa 1 (PFK-1) y el flujo a través de la glucólisis (Voet, Voet y Pratt, 2009, p. 660).

La insulina es una hormona secretada por las células  $\beta$  del páncreas cuando la glucemia es elevada. Sus efectos en la glucólisis incluyen activación de la actividad de la función quinasa de la PFK-2, lo que incrementa la concentración de fructosa 2,6-difosfato en la célula, incrementando el flujo glucolítico (McKee y McKee, 2014, p. 279).

Por lo tanto, la glucosa es el indicador más sencillo del nivel de corrección del metabolismo de los hidratos de carbono de un paciente porque la glucosa se metaboliza rápidamente en el cuerpo. La concentración de glucosa en plasma refleja la situación inmediata del metabolismo de los carbohidratos y permite evaluar de forma retrospectiva o prospectiva el metabolismo de la glucosa (Organización Mundial de la Salud, 2006).

La glucosa se puede medir en muestras tales como sangre, plasma, suero, orina, líquido cefalorraquídeo y saliva (Organización Mundial de la Salud, 2006).

Los métodos para la determinación cuantitativa de glucosa en los líquidos biológicos tienen su origen en el siglo XIX, con la aparición del reactivo de Fehling para la determinación de carbohidratos. Sin embargo, debido a la falta de especificidad de este tipo de métodos se hizo necesario desarrollar métodos más específicos. En la actualidad, el método de la glucosa oxidasa sigue siendo el método de elección por la mayoría de los laboratorios clínicos, debido a sus características analíticas y su bajo costo. En adición a este método, aparecieron métodos basados en el uso de otras enzimas como la hexoquinasa y la glucosa deshidrogenasa. Actualmente, el método de la hexoquinasa es considerado como el método de referencia por su elevada especificidad, gran sensibilidad, así como por su excelente precisión y exactitud (Pérez y Brambila, 2005).

## 1. Glucosa preprandial

La palabra preprandial significa “antes de una comida”. Cuando hablamos de glucosa preprandial nos referimos a los niveles plasmáticos de glucosa antes de una comida. La ADA sugiere que esta prueba se realice en ayuno, este se define como la no ingesta calórica durante por lo menos ocho horas (Iglesias, Barutell, Artola y Serrano, 2014). Los valores normales de esta prueba en personas que no tienen diabetes comparados con los valores alterados en una persona que padece diabetes mellitus se presentan en la Tabla 4.

## 2. Glucosa postprandial

Según la American Diabetes Association la glucosa postprandial (GPP) se define como la concentración de glucosa plasmática después de las comidas, y por tanto la hiperglucemia postprandial (HPP) como las elevaciones de estas concentraciones. Diversos factores determinan el perfil de la GPP y la HPP, entre los que podemos mencionar la absorción, el tipo y la vía de metabolización de los hidratos de carbono ingeridos, la velocidad del vaciamiento gástrico, que está influida por las hormonas intestinales, las cuales potencian la secreción de insulina y que modulan también la secreción de glucagón, la captación de glucosa por el hígado e inhibición de la producción endógena de glucosa, y la captación de glucosa en tejidos periféricos (del Cañizo y Moreira, 2005). La ADA ha sugerido que la determinación de glucosa plasmática debe realizarse 2 horas después de una comida, ya que generalmente es en ese momento cuando se alcanzan los niveles máximos de glucemia (Iglesias, Barutell, Artola y Serrano, 2014). Los valores normales para esta prueba en una persona sin diabetes comparados con los valores alterados en una persona que padece diabetes se presentan en el Cuadro 4.

**Cuadro 4.** Niveles de glucosa plasmática.

<b>Glucosa preprandial</b>	
Persona sin diabetes	70-100 mg/dL (3.9-5.5 mmol/L)
Persona con diabetes	>126 mg/dL (7 mmol/L)
<b>Glucosa postprandial</b>	
Persona sin diabetes	<140 mg/dL (7.8 mmol/L)
Persona con diabetes	>200 mg/dL (11.1 mmol/L)

Fuente: Organización Panamericana de la Salud, 2006.

## 3. Curva de tolerancia a la glucosa

La prueba de tolerancia a la glucosa (TTOG) es una prueba de provocación que permite estudiar la eficiencia del cuerpo para metabolizar la glucosa. Aporta información sobre el

estado de diabetes latente y distingue a los sujetos metabólicamente sanos de otras personas con alteración de la tolerancia a la glucosa o con diabetes. Esta prueba consiste en la administración de glucosa por vía oral y la posterior medición del incremento de glucemia durante dos horas. El paciente debe presentarse en ayunas de 10 a 12 horas y una dieta rica en carbohidratos (<150 g/día) los tres días previos. Se toma una muestra de sangre en ayunas y luego se administran 75 g (1.75 g/kg de peso en niños) de glucosa oral. Posteriormente, se le toman muestras de sangre nuevamente cada 30 a 60 minutos (Organización Mundial de la Salud, 2006). Una persona que no padece diabetes mellitus, transcurridas las dos horas de ingerida la carga de glucosa presentará una disminución de la concentración de glucosa plasmática. Sin embargo, una persona que padece diabetes mellitus a las dos horas de ingerida la carga de glucosa presentará una concentración de glucosa plasmática mayor o igual a 200 mg/dL (Anexo 3).

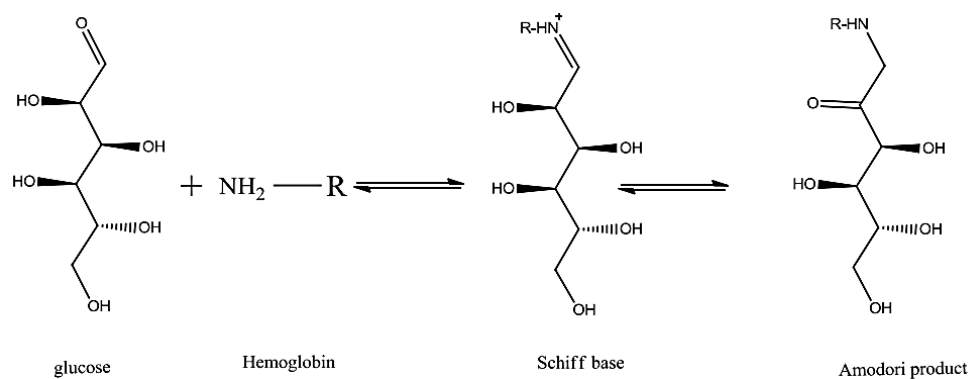
#### b. Hemoglobina glicosilada

En general, la hemoglobina de un individuo sano puede categorizarse en HbA (hemoglobina en adulto, 97%), HbA<sub>2</sub> (2.5%) y HbF (hemoglobina fetal, 0.5%). La mayoría de la hemoglobina no está glicada (94%) y el 6% restante de la hemoglobina puede clasificarse como hemoglobina glicosilada. El principal componente glicosilado consiste en HbA<sub>1a</sub> y HbA<sub>1b</sub> juntas, las cuales contribuyen con el 1% y la HbA<sub>1c</sub> compone el 5% del total de la hemoglobina en individuos sanos (Ang, Thevarajah, Alias & Khor, 2015).

Existen 88 métodos certificados por el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), entre los que podemos mencionar cromatografía líquida de alta eficiencia, electroforesis, inmunoturbimetría, inmunoanálisis enzimático, entre otros. En términos prácticos, los métodos para medir la hemoglobina glicada se basan en diferencias en las moléculas de la hemoglobina glicada y la hemoglobina no glicada ya sean físicas, químicas o inmunológicas entre la fracción glicada, ya sea la HbA<sub>1</sub> o sus fracciones como la HbA<sub>1c</sub>, y la fracción de la Hb<sub>0</sub> que corresponde a la fracción no glicada (Campuzano y Latorre, 2010).

En general, la glicación ocurre mediante la unión espontánea y no enzimática de la glucosa con los grupos amino de las proteínas para formar una cetamina estable, denominada compuesto de Amadori (ver figura 2). Además, la oxidación y el reordenamiento resulta en más especies reactivas conocidas como productos de glicación avanzada (AGEs, por sus siglas en inglés). De las proteínas glicadas, la hemoglobina HbA1c fue elegida para estimar el control glucémico en los pacientes diabéticos debido a la estabilidad de su compuesto de Amadori. La HbA1c se forma cuando la glucosa se une específicamente al extremo N-terminal de la valina de la subunidad  $\beta$  de la hemoglobina. Sin embargo, solamente el 60% de la glucosa se une a este sitio. La glicación puede ocurrir en la lisina de las cadenas laterales de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  (Ang, Thevarajah, Alias & Khor, 2015; Sacks y John, 2014).

**Figura 2.** Formación del compuesto de Amadori.



Fuente: Ang, Thevarajah, Alias & Khor, 2015.

El control metabólico de la diabetes puede realizarse mediante el examen de laboratorio de la hemoglobina glicosilada. Esta muestra la concentración de la glucosa en los glóbulos rojos. Actualmente, la HbA1c constituye una herramienta habitualmente utilizada para el manejo y el ajuste del tratamiento del paciente diabético (Villar, Rodríguez, Gil, Cidoncha, García y Donnay, 2014).

El resultado del examen es un balance de lo ocurrido con el control glucémico por lo menos en las últimas doce semanas y se interpreta según la escala que aparece en Cuadro 5.

**Cuadro 5.** Hemoglobina glicosilada.

<b>Interpretación</b>	<b>Resultado (%)</b>
Pésimo control	>18
Zona de peligro	14-18
Falla en el control	12-14
Buen control	10-12
Excelente control	8-10
Normal	6-8

Fuente: Alvear, Vélez y Botero, 2010.

c. Criterios diagnósticos

Las concentraciones de glucosa en sangre se mantienen normalmente en un rango muy estrecho, usualmente entre 70 y 120 mg/dL (Sanz y Bascones, 2009). El diagnóstico de diabetes se establece al demostrar una elevación de la glucosa plasmática según cualquiera de los criterios establecidos por la American Diabetes Association, presentados en el Cuadro 6 y Cuadro 7.



**Cuadro 6.** Criterios para el diagnóstico de diabetes.

<b>Criterio diagnóstico</b>	<b>Consideraciones</b>
A1C $\geq$ 6.5%	El test debe realizarse en un laboratorio empleando un método que sea certificado por el programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina (NGSP, por sus siglas en inglés) y estandarizado por una prueba de ensayo de control de diabetes y sus complicaciones (DCCT, por sus siglas en inglés)
	o
Glucosa en plasma en ayunas FPG $\geq$ 126 mg/Dl (7.0 mmol/L)	El FPG está definido como la no ingesta de calorías durante al menos 8 horas.
	o
Glucosa post-prandial 2-h PG $\geq$ 200 mg/Dl (11.1 mmol/L) durante una prueba de tolerancia a la glucosa	Esta prueba debe realizarse como lo describe la OMS, utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 gramos de glucosa disuelta en agua
	o
Glucosa plasmática al azar $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)	En pacientes con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglicémica

Fuente: American Diabetes Association, 2015.

**Cuadro 7.** Criterios para diagnosticar diabetes o prediabetes en adultos asintomáticos.

---

1. La prueba desde ser considerada en todos los adultos con sobrepeso ( $BMI \geq 25\text{kg/m}^2$  o  $\geq 23\text{ kg/m}^2$  en asiáticos americanos) y que tenga factores de riesgo adicionales:

- Inactividad física
- Pariente de primer grado con diabetes
- Etnicidad de alto riesgo (africo-americano, latino, nativo americano, asiático-americano)
- Mujeres que han dado a luz bebés con un peso  $> 9$  libras o que fueron diagnosticadas con diabetes gestacional
- Hipertensión ( $\geq 140/90$  mmHg o en terapia por hipertensión)
- Niveles de colesterol HDL  $< 35$  mg/dL (0.90 mmol/L) y/o niveles de triglicéridos  $> 250$  mg/dL (2.82 mmol/L)
- Mujeres con síndrome de ovario poliquístico
- $A1C \geq 5.7\%$ , pruebas anteriores de intolerancia a la glucosa o glucosa plasmática en ayunas
- Historia de enfermedad cardiovascular

---

2. Para todos los pacientes, particularmente aquellos que tienen sobrepeso u obesidad, la prueba debe realizarse a los 45 años de edad

---

3. Si los resultados son normales, la prueba debe repetirse en intervalos de por lo menos 3 años, con consideración de realizarse pruebas con mayor frecuencia dependiendo de los resultados iniciales y del estado de riesgo.

---

Fuente: American Diabetes Association, 2015.

#### 4. Complicaciones de la diabetes

Existen seis áreas que cubren este tema entre las que podemos mencionar la patogénesis de las complicaciones diabéticas, neuropatía diabética, nefropatía, retinopatía, complicaciones macrovasculares y complicaciones misceláneas.

## a. Patogénesis de las complicaciones diabéticas

Los mecanismos en la patogénesis de las complicaciones diabéticas incluyen el estrés oxidativo creado por la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) y defectos en la vía de señalización de transducción de la insulina, en donde la ceramida, un esfingolípido bioactivo, juega un efecto inhibitorio importante (Papatheodorou, Banach, Edmonds, Papanas y Papazoglou, 2015).

### 1. Estrés oxidativo

Existen varios mecanismos implicados en el incremento del estrés oxidativo en la diabetes mellitus entre los que podemos mencionar la autooxidación de la glucosa, la glicación de proteínas, la activación de la vía de los polioles y la disminución de las defensas antioxidantes. La interacción de los productos finales de la glicación avanzada (PFGA) con sus receptores celulares promueve la producción intracelular de antioxidantes. Así mismo, el glioxal, especie derivada de la oxidación de la glucosa, puede generar citotoxicidad mediada por un incremento de la generación de ROS y una disminución de glutatión reducido (GSH) intracelular. Por otro lado, la glicación de las proteínas puede disminuir la actividad de éstas y la hemoglobina glicosilada puede constituir una fuente donadora de radical  $O_2^-$  a la pared vascular de los diabéticos (Cruz, Licea, Hernández, Marcel y Yanes, 2011).

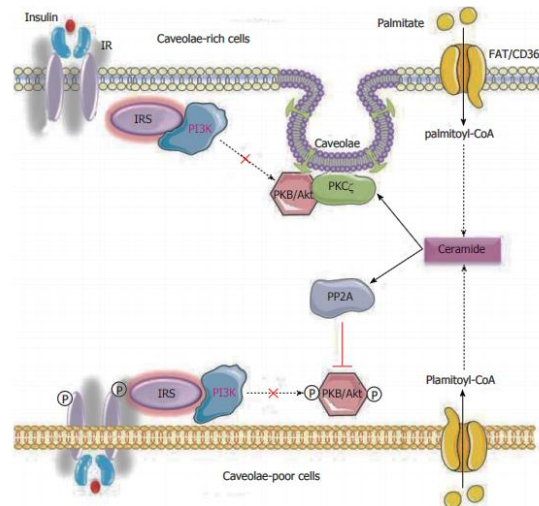
La hiperglicemia favorece la producción de radical superóxido ( $O_2^-$ ) mitocondrial, lo que ocasiona, entre otros efectos adversos, la activación de la vía de los polioles y, consecuentemente una disminución del NADPH, que constituye el cofactor de las enzimas generadoras de GSH. En los individuos diabéticos existe también disminución de las defensas antioxidantes, entre las que se incluyen el GSH, todas las enzimas, vitaminas antioxidantes y un aumento del estrés nitrosante, lo que implica un incremento del radical libre peroxinitrito, potente oxidante lipídico y proteico, y de la actividad de la proteína quinasa C (Ramos, Batista, Gómez y Zamora, 2006). Además, se ha precisado que el desbalance entre los ROS y los antioxidantes es un elemento patogénico importante de la

resistencia a la insulina, debido a que durante el estado de estrés oxidativo no se estimulan adecuadamente las vías de señalización mediados por esta hormona (Cruz, et. al., 2011).

## 2. Ceramida

Uno de los esfingolípidos principales que se ha demostrado juega un papel crucial en la resistencia a la insulina, es la ceramida. Durante la obesidad, la ceramida es generada principalmente a partir de largas cadenas de acil-coenzima A, y se ha observado que es un lípido tóxico cuando se acumula en los tejidos de personas que padecen de obesidad. La ceramida es un esfingolípido bioactivo que se encuentra involucrado en la mediación o regulación de múltiples procesos celulares, entre los que se incluyen, arresto del ciclo celular, proliferación, apoptosis, senescencia y respuestas al estrés (Hassan, Bourron & Hajduch, 2014). Como se observa en la figura 2, la ceramida inhibe la activación insulínica de la proteína quinasa B, la cual induce el transporte de glucosa en el organismo, mediante dos mecanismos diferentes.

**Figura 2.** Mecanismos de inhibición de la proteína quinasa B.



\*IR: receptor de insulina, IRS: sustratos del receptor de insulina, PI3K: fosfoinositida-3-quinasa, PP2A: proteína fosfatasa 2A, PKB/Akt: proteína quinasa B, PKC: proteína quinasa C.

Fuente: Hassan, Bourron & Hajduch, 2014.

La ceramida inhibe la activación insulínica de la proteína quinasa B (PKB/Akt) ya sea mediante la activación atípica de PKC o mediante la estimulación de fosfatasa PP2A. La activación de cualquiera de los dos mecanismos depende del enriquecimiento de la membrana plasmática con caveolae: 1) Ceramida activa a PKC y esta última fosforila el dominio PH de PKB/Akt en Thr/Ser34, cambiando el sitio de reconocimiento de PKD/Akt, e inhabilitando su activación mediante PIP3; 2) PP2A desfosforila a PKB/Akt, inhibiendo su actividad quinasa.

#### b. Neuropatía diabética

Una de las complicaciones más comunes de la diabetes es la neuropatía periférica. La diabetes puede causar lesiones en los nervios por distintos mecanismos, como el daño directo por la hiperglucemia y la disminución del flujo sanguíneo que llega a los nervios como resultado del daño de los vasos pequeños. La lesión de los nervios puede manifestarse por pérdida sensorial, lesiones de los miembros e impotencia sexual (Organización Mundial de la Salud, 2018).

Una alta proporción de pacientes diabéticos durante algunos años sufren ligera o moderada neuropatía difusa sensorial, esta se acompaña frecuentemente de parestesias dolorosas y quemantes y dolor lancinante sobre todo en pies, tobillos y pantorrillas de manera bilateral y simétrica; suele darse durante la noche y afectar el sueño. La neuropatía diabética generalmente es de causa vascular, que provoca lesión de los nervios sensitivos primarios por hipoxia neuronal y déficit de nutrientes. Los mecanismos potenciales de las lesiones nerviosas en la diabetes incluyen hiperglucemia, microangiopatía e isquemia, anomalías de la señalización celular debidas a diacilglicerol y a la proteína quinasa C, desregulación del canal de sodio y desmielinación (Samperl, Monerris, Homs y Soler, 2010).

### c. Nefropatía

Cuando el cuerpo digiere la proteína que comemos, el proceso crea productos de desecho. En los riñones existen millones de vasos sanguíneos pequeños denominados capilares con agujeros que actúan como filtros. A medida que la sangre fluye por los vasos sanguíneos, los productos de desecho pasan a través de los agujeros. Estos residuos pasan a ser parte de la orina. La diabetes puede dañar este sistema, un alto nivel de glucosa en la sangre hace que los riñones filtren demasiada sangre, todo este trabajo adicional afecta a los filtros. Después de muchos años, empieza a perderse proteína útil a través de la orina. Cuando la nefropatía se detecta en fases avanzadas, por lo general resulta en insuficiencia renal (American Diabetes Association, 2015).

### d. Retinopatía

La retinopatía diabética es la complicación microvascular más común. Constituye la primera causa de ceguera en personas entre los 20 y 74 años de edad. Son factores de riesgo el tiempo de evolución de la diabetes y el tipo de diabetes. De manera que el 98% de los pacientes diabéticos tipo 1 y el 60% de los pacientes con diabetes tipo 2, sufren retinopatía diabética en alguno de sus grados después de 20 años de evolución de la enfermedad (Hernández, Tirado, Rivas, Licea y Maciquez, 2011).

En la retina, el metabolismo de la glucosa es la mayoría de las veces por glicólisis y sus metabolitos van del endotelio vascular a través de los astrocitos a las neuronas; mientras que desde el exterior el metabolismo es por fosforilación oxidativa y los metabolitos de la glucosa llegan a las células de Müller y los fotorreceptores desde la coroides por el epitelio pigmentado. De tal manera que las capas internas de la retina son más susceptibles a los cambios hipóxicos que las capas externas que reciben mayor presión de oxígeno. Por otro lado, la activación de HRas, una proteína de bajo peso molecular, incrementa la apoptosis del capilar retiniano en condiciones hiperglucémicas. En el Cuadro 8 se enumeran los principales mecanismos patogénicos en la retinopatía diabética.

### **Cuadro 8.** Mecanismos patogénicos en la retinopatía diabética.

---

Incremento del flujo y permeabilidad vascular
Incremento de la proteína quinasa C (regulación de factor de crecimiento vascular endotelial)
Estrés oxidativo con aumento de productos reactivos al oxígeno
Muerte celular aumenta (factor nuclear kappa beta)
Infiltración de macrófagos y activación de la microglía
Aumento de adhesión leucocitaria (ICAM-1) en el endotelio retiniano
Aumento de expresión de citosinas (IGF-I, IL-1, beta-caspasas, TNF alfa, otros)
Incremento de productos del óxido nítrico, sobreproducción de COX-2
Neovascularización y proliferación de células gliales

---

Fuente: Tenorio y Ramírez, 2010.

#### e. Complicaciones macrovasculares

Entre las complicaciones macrovasculares asociadas a la diabetes mellitus podemos mencionar la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, la enfermedad vascular cerebral y la insuficiencia arterial periférica. Las complicaciones macrovasculares constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con diabetes mellitus en todo el mundo, al menos 65% de los pacientes diabéticos muere debido a alguna enfermedad cardíaca o cardiovascular asociada. Además, junto con la nefropatía son las complicaciones que mayor costo implica su atención (Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, 2004).

La diabetes mellitus produce disfunción del endotelio vascular con incremento de la liberación de agentes vasoconstrictores como la angiotensina II y la endotelina 1, y reduce la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial, la disponibilidad de óxido nítrico y la vasodilatación mediada por el endotelio. La disfunción endotelial, favorece también la expresión de moléculas que incrementan la infiltración leucocitaria a la íntima arterial. De la misma manera, en la diabetes hay una mayor producción de radicales libres de oxígeno e

incremento de la liberación de citoquinas que reducen la síntesis de colágeno por las células del músculo liso vascular y aumentan la producción de metaloproteinasas de matriz que favorecen la degradación del ya existente; estas dos acciones combinadas comprometen la estabilidad de la cápsula fibrosa de la placa aterosclerótica y favorecen su ruptura (Isea, Vilorio, Ponte y Gómez, 2012).

Además, varias alteraciones de la función plaquetaria y de la coagulación se encuentran presentes en los pacientes que padecen diabetes, favoreciendo la trombosis sobre las placas ateroscleróticas.

#### f. Complicaciones orales

La diabetes mellitus y la enfermedad periodontal se encuentran entre las enfermedades más comunes del ser humano (Fajardo, Rodríguez, Hernández y Mora, 2016), y el riesgo de desarrollar periodontitis es tres veces mayor en pacientes diabéticos que en no diabéticos (Kudiyirickal & Pappachan, 2015).

A pesar de que diversas enfermedades inflamatorias y de tejidos blandos en la cavidad oral están asociadas con la diabetes mellitus (ver Cuadro 9), la periodontitis ha sido reportada como una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes comparada con otras manifestaciones orales como la candidiasis o la alteración del sentido del gusto (Al-Maskari, Al-Maskari & Al-Sudairy, 2011).



**Cuadro 9.** Prevalencia de manifestaciones orales en pacientes diabéticos controlados y no controlados.

<b>Manifestación oral</b>	<b>Prevalencia en pacientes diabéticos controlados</b>	<b>Prevalencia en pacientes diabéticos no controlados</b>
	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>
Hiposalivación	68	84
Halitosis	52	76
Periodontitis	32	48
Sensación de ardor en la boca	32	24
Candidiasis	28	36
Alteración del sentido del gusto	28	44

Fuente: Indurkar, Maurya & Indurkar, 2016.

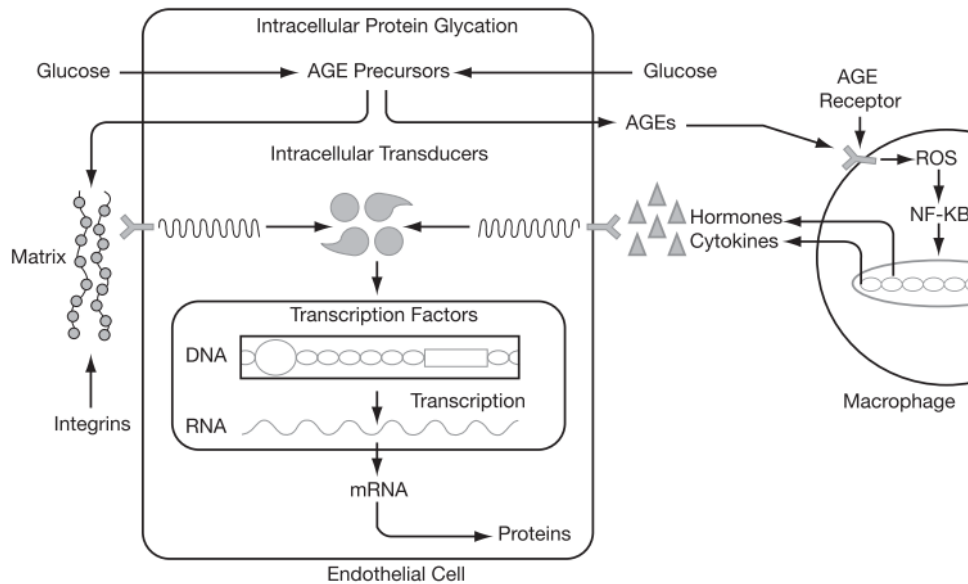
La enfermedad periodontal, ha sido propuesta como la sexta complicación de la diabetes mellitus y su asociación con la misma es bidireccional (Aguilar, Sosa, Bojórquez y Fontes, 2017).

La diabetes mellitus afecta adversamente la salud periodontal mediante dos mecanismos 1) disminución de la renovación del tejido periodontal y 2) defensa inmune local defectuosa (Kudiyirickal & Pappachan, 2015).

El primer mecanismo altera los procesos de cicatrización y reparación del tejido periodontal. Como se observa en la figura 4, la hiperglicemia resulta en el incremento de la expresión de receptores de productos de glicación avanzada (*RAGEs*, por sus siglas en inglés) y su interacción con productos de glicación avanzada (*AGE*, por sus siglas en inglés) en el endotelio, aumentando la permeabilidad vascular. La interacción AGE-RAGE en las células fagocíticas condiciona el incremento del factor nuclear de transcripción  $\kappa$ B, que resulta en la producción excesiva de citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  (Indurkar, Maruya & Indurkar, 2016). Estos compuestos inhiben la producción de colágeno por los osteoblastos o fibroblastos, promueven la inflamación local y sistémica, y aumentan la apoptosis de células

alteradas por la inflamación local, lo que acelera la destrucción de los tejidos de soporte de los dientes (Fajardo, Rodríguez, Hernández y Mora, 2016).

**Figura 4.** Efecto de los productos de glicación avanzada en células fagocíticas.



Fuente: Juárez, Juárez y Carlo, 2009.

Los pacientes diabéticos con un control pobre de la hiperglicemia tienen un alto riesgo a sufrir una progresión de la destrucción periodontal en el tiempo y es más probable que desarrollen una periodontitis severa que aquellos pacientes con diabetes controlada. De este modo, los sujetos diabéticos presentan una pérdida ósea 2.6 veces mayor en comparación con pacientes no diabéticos (Smith, et al., 2012).

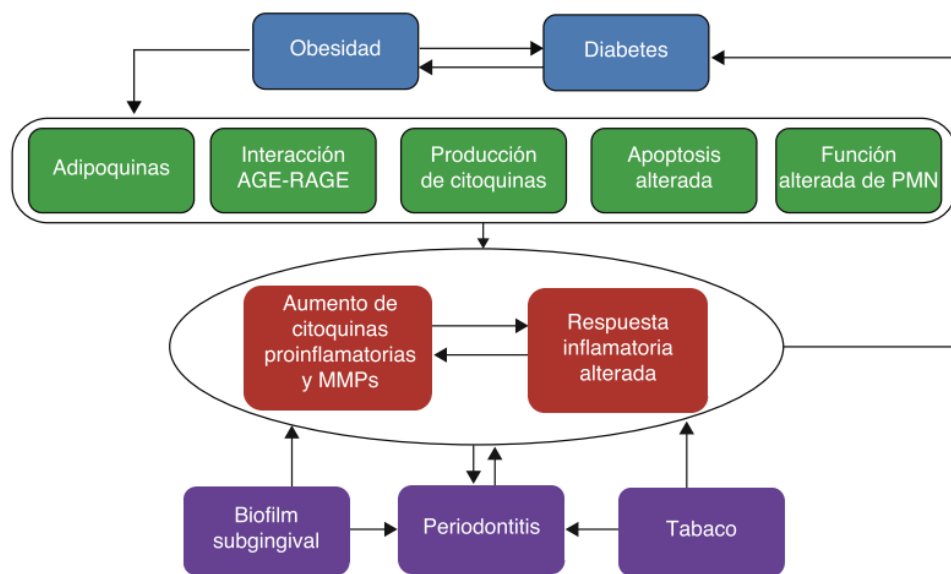
El segundo mecanismo consiste en una defensa inmune local defectuosa que puede comprometer la salud de la cavidad oral (Flores, et. al., 2008).

La función de las células inmunes, como neutrófilos, monocitos y macrófagos, está alterada en la diabetes. La adherencia neutrofílica, quimiotaxis y fagocitosis a menudo están deterioradas, lo cual podría inhibir la destrucción bacteriana en el periodonto y un incremento significativo de la destrucción periodontal. Los monocitos de la sangre periférica en pacientes

con diabetes producen niveles elevados de TNF- $\alpha$  en respuesta a antígenos de *Porphyromonas gingivalis*. Además, los efectos del estado hiperglicémico incluyen la inhibición de la proliferación de osteoblastos y la producción de colágeno resultando en una disminución de la formación de hueso y propiedades mecánicas disminuidas del nuevo hueso formado (Indurkar, et. al., 2016).

Por otro lado, la periodontitis puede iniciar o aumentar la resistencia a la insulina de una manera similar a como lo hace la obesidad, favoreciendo la activación de la respuesta inmunológica sistémica iniciada por las citoquinas (ver figura 5).

**Figura 5.** Plausibilidad biológica de la relación entre diabetes y periodontitis.



Fuente: Bascones, et. al., 2015.

La bacteriemia inducida por la periodontitis causa elevaciones en las citoquinas proinflamatorias en suero y especies de oxígeno reactivas (Leite, Marlow y Fernandes, 2013), esta inflamación crónica generada por la liberación de mediadores de la inflamación está asociada con el desarrollo de resistencia a la insulina, que además está condicionada por factores ambientales como la escasa actividad física, la alimentación inadecuada, la obesidad

o las infecciones. Además, ambas entidades clínicas poseen factores genéticos y alteraciones microbiológicas e inmunológicas en común (Fajardo, et. al., 2016).

Por lo tanto, los individuos con diabetes mal controlada, tanto en adultos como niños, deben ser considerados con riesgo de sufrir periodontitis, y es recomendable que sean referidos a profesionales odontológicos para la valoración de su estado periodontal. El diagnóstico precoz y la prevención tienen una importancia fundamental para evitar los daños irreversibles que provoca la periodontitis sobre los tejidos de soporte de los dientes. La salud bucodental debe ser promovida en los individuos con diabetes, por ejemplo cepillarse los dientes, como parte integral del manejo global de su diabetes (Herrera, Goday y Herrera, 2013; Utako, Nozomi, Takehiro, Yuko, Tetsuya y Shiho, 2017).

Dada la importante proporción de individuos con diabetes no diagnosticada, la detección de periodontitis en un individuo en la consulta dental, con o sin otros factores, puede sugerir la sospecha de padecer diabetes

#### g. Complicaciones misceláneas

La incidencia de infecciones cutáneas es mayor en diabéticos mal controlados y con complicaciones; 1/3 de los pacientes diabéticos experimenta complicaciones cutáneas (Quondamatteo, 2014). Además, éstas son más graves, más resistentes al tratamiento y con más tendencia a la recidiva. Entre los factores que favorecen las infecciones en el paciente diabético se encuentran la hiperglucemia, la cetoacidosis, el daño a la microcirculación, la neuropatía diabética, la hipohidrosis, los traumatismos, la alteración de la inmunidad celular y la alteración de la funcionalidad de los neutrófilos (Zaballos, Garrido, Cía, Esteve y Pinós, 2001).

La lesión cutánea más severa son las úlceras que se forman como consecuencia del escaso potencial curativo de la piel del paciente diabético. Estas pueden infectarse con mucha frecuencia, lo que conduce finalmente a la amputación (Quondamatteo, 2014). En su

etiopatogenia se incluyen la disminución de la resistencia a la formación de ampollas por la alteración de las fibras de anclaje y debilidad de la unión dermoepidérmica (Zaballos, et. al., 2001).

## 5. Tratamiento

El tratamiento de la diabetes se basa en el control de enfermedad y de las complicaciones derivadas de ella. En un primer lugar van a ser primordiales todos aquellos aspectos comportacionales del individuo (Sanz y Bascones, 2009).

En el caso de la diabetes tipo 1 el tratamiento más común es la insulino terapia. El objetivo principal es aportar la hormona y conseguir una disminución de la hemoglobina glicosilada, la cual nos muestra el control metabólico del paciente.

En el caso de la diabetes tipo 2, la principal opción terapéutica son los hipoglucemiantes orales, entre los que podemos mencionar 1) tiazolidinedionas o bisguanidas, que se emplean para sensibilizar el organismo a la insulina y controlar la producción de glucosa hepática; 2) meglitinidas o sulfonilureas para estimular al páncreas a producir más insulina; 3) inhibidores  $\alpha$ -glicosidasa para retrasar la absorción de carbohidratos o 4) insulina que se emplea para aumentar la captación periférica de glucosa (Sanz y Bascones, 2009).

#### IV. JUSTIFICACIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica que requiere atención médica continua, acompañada de estrategias multifactoriales para la reducción de riesgos que van más allá del control glicémico (American Diabetes Association, 2018). Se ha demostrado que las personas con diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de padecer infecciones, debido al proceso de hiperglucemia sostenida (Castillo et. al., 2012).

La enfermedad periodontal es probablemente la lesión más frecuente que presentan los pacientes diabéticos en la cavidad oral, limitando de esta manera el consumo de alimentos y perpetuando la elevación de la glucosa; ya que existe una relación bidireccional entre la periodontitis y la diabetes (Bascones et al. 2015). En Guatemala la prevalencia de periodontitis en pacientes que padecen diabetes tipo II es del 72% y tipo I del 36% (Mayorga, 2011). Estas tasas de prevalencia se atribuyen al limitado acceso a servicios de salud bucodental, escasa educación en relación a la higiene oral o poca importancia al cuidado preventivo por parte de la población (Petersen & Ogawa, 2005).

Los tejidos periodontales al estar expuestos a un constante desafío infeccioso y traumático podrían ser particularmente sensibles al efecto de la diabetes, debido a que la hiperglicemia activa diferentes vías que resultan en un aumento de la inflamación, estrés oxidativo y apoptosis (Smith et al., 2012). Por lo anterior se reconoce a la enfermedad periodontal como un factor de riesgo para el paciente diabético (Horta et. al., 2009). Los sujetos diabéticos presentan una pérdida ósea 2.6 veces mayor en comparación con pacientes no diabéticos.

El objetivo de este estudio fue determinar los niveles de glucosa en saliva en pacientes con periodontitis asociada a diabetes mellitus para confirmar que los niveles elevados en la cavidad oral son un factor de riesgo que predispone a todos los pacientes al desarrollo de periodontitis.

## **V. OBJETIVOS**

### **A. Objetivo General**

Determinar los niveles de glucosa en saliva, en pacientes con diabetes mellitus que han desarrollado periodontitis.

### **B. Objetivos Específicos**

- Correlacionar la periodontitis con niveles elevados de glucosa en saliva de pacientes que asisten a las clínicas del Patronato del Diabético.
- Estandarizar el método enzimático para la detección de glucosa en saliva.

## **VI. HIPÓTESIS**

Existe relación entre los niveles elevados de glucosa en saliva en pacientes que padecen diabetes mellitus y que han desarrollado periodontitis.



## **VII. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **A. Universo**

Pacientes con diagnóstico confirmado de periodontitis referidos a las clínicas del Patronato del Diabético.

### **B. Muestra**

Pacientes con diagnóstico confirmado de periodontitis referidos a las clínicas del Patronato del Diabético (n=50). Personas sanas como grupo control negativo (n=50).

### **C. Criterios de inclusión**

Para que el paciente pudiera participar en esta investigación debió cumplir con los siguientes requisitos:

- Edad mayor de 18 años
- Diagnóstico confirmado de periodontitis
- Diagnóstico confirmado de diabetes mellitus
- Aceptación del consentimiento informado para participar en el estudio

### **D. Criterios de exclusión**

- Tratamiento dental previo para periodontitis
- Pacientes que no padezcan diabetes mellitus
- Pacientes que no padezcan periodontitis
- Pacientes que no deseen participar en el estudio

## E. Recursos

### 1. Recursos humanos

#### a. Tesista

- María del Carmen Chán Escobar

#### b. Asesores

- M.A. Isabel Cristina Gaitán Fernández
- M.A. Julio Antonio Turcios Pérez

### 2. Recursos físicos

#### a. Reactivos

- 1 Kit comercial Glucose Colorimetric Human®

#### b. Materiales

- Tubos de vidrio de 3 mL
- Pipetas Pasteur de plástico de 3 mL
- Pipeta de volumen variable (2-20  $\mu$ L)
- Pipeta de volumen variable (100-1000  $\mu$ L)
- Envases plásticos con tapadera estériles
- Hielera

#### c. Equipo

- Espectrofotómetro
- Centrifugadora
- Vórtex

- Baño de María

### 3. Procedimiento

#### a. Estandarización del método

Para estandarizar la prueba enzimática se empleó un grupo experimental conformado por 50 pacientes con diabetes mellitus confirmada y con periodontitis y un grupo control negativo conformado por 50 personas sin diabetes mellitus ni periodontitis.

#### b. Recolección de muestras

Se llenó una ficha epidemiológica y un consentimiento informado (Anexos 4 y 5) a pacientes con diabetes mellitus que han desarrollado periodontitis.

Se procedió a la toma de muestra salival, de la siguiente manera:

1. El paciente se presentó en ayunas.
2. A continuación, se esperó a que el paciente produjera saliva permaneciendo en reposo.
3. Luego se colectaron 3 mL de muestra salival con una pipeta Pasteur plástica desechable.
4. Las muestras recolectadas fueron trasladadas en envases plásticos con tapadera hermética en una hielera al laboratorio.
5. Las muestras fueron centrifugadas a 5 000 rpm durante 10 minutos.
6. Luego, se trasvasó el sobrenadante a tubos de vidrio de 3mL.

### c. Procesamiento de muestras

A partir de las muestras salivales colectadas se procedió a realizar la determinación cuantitativa de glucosa empleando el kit comercial *Glucose Colorimetric Detection de Human®*.

En presencia de glucosa oxidasa, la glucosa es oxidada a ácido glucónico y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrogeno formado reacciona bajo la influencia de la peroxidasa con fenol y 4-aminoantipirina para formar un complejo rojo-violeta de quinona. La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de glucosa (Human glucose colorimetric detection kit, s.f.). El procedimiento seguido se expone a continuación:

- Protocolo de trabajo
  - Se pipetearon 1000  $\mu$ L del reactivo de trabajo a los tubos previamente enumerados.
  - A continuación, se pipetearon 10  $\mu$ L de la muestra o el estándar en tubos diferentes.
  - Posteriormente, se incubaron las muestras en baño de María durante 5 minutos a 37°C.
  - Por último, las muestras fueron leídas en un espectrofotómetro a 500 nm (Anexo 6)

## F. Diseño del estudio

### 1. Tipo de estudio

Estudio descriptivo, de corte transversal.

### 2. Tipo de muestreo

Sistemático, mediante el software Epidat 3.1, utilizando un intervalo de confianza del 95%, y un margen de error del 5%.

## G. Análisis estadístico

Se realizó el análisis de estadística descriptiva de las fichas epidemiológicas por edad, género, procedencia y antecedentes patológicos familiares, empleando el programa de Excel para determinar las frecuencias y el software estadístico Infostat para calcular el coeficiente de correlación de Pearson entre la edad y los niveles de glucosa en saliva de los dos grupos de estudio. El coeficiente de correlación de Pearson tiene como objetivo medir la fuerza o grado de asociación entre dos variables aleatorias cuantitativas que poseen una distribución normal bivariada conjunta. El coeficiente de correlación de Pearson se define por la siguiente fórmula:

$$\rho = \frac{cov(x,y)}{\sigma_x\sigma_y} \quad -1 \leq \rho \leq 1$$

Cuando  $\rho$ = positivo la relación es directa entre las variables. Si  $\rho$ = negativo la relación es inversa y si  $\rho=0$  son independientes (Restrepo y González, 2007).

Para comparar los niveles de glucosa en saliva entre el grupo experimental (grupo 1) y el grupo control negativo (grupo 2) se realizó una prueba de t de student empleando el programa estadístico STATA.

Para determinar la asociación de los niveles elevados de glucosa en saliva con la periodontitis se calculó mediante el test exacto de Fisher. Esta es una prueba estadística alternativa a la de chi cuadrado empleada para comparar dos proporciones binomiales independientes en una muestra pequeña, en la que en alguna de las casillas el valor esperado es  $< 5$  (Rivas, Castelán, Pérez y Talavera, 2013).

## VIII. RESULTADOS

En este estudio se analizaron 100 muestras de saliva divididas en dos grupos, el grupo experimental (grupo 1) estuvo conformado por 50 pacientes con diabetes mellitus (DM) que han desarrollado periodontitis y un grupo control negativo (grupo 2) formado por pacientes que no padecen diabetes mellitus ni periodontitis. Los datos sociodemográficos de ambas poblaciones se presentan en la Tabla 1.

El grupo 1 estuvo conformado en su mayoría por pacientes en las edades comprendidas entre 61 a 70 años (32%) y el grupo 2 estuvo formado en su mayoría por pacientes en las edades de 18 a 30 años (52%). En ambos grupos se obtuvo una mayor participación de mujeres (72% grupo 1 y 68% grupo 2).

La mayoría de los participantes eran procedentes del departamento de Guatemala (66% en el grupo 1 y 86% en el grupo 2). El antecedente familiar patológico más frecuente fue DM (78% en el grupo 1 y 68% en el grupo 2).

**Tabla 1.** Datos sociodemográficos.

	<b>Grupo 1</b>		<b>Grupo 2</b>	
	<b>No.</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>No.</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Género</b>				
Femenino	36	72	34	68
Masculino	14	28	16	32
<b>Grupo etario</b>				
18-30	0	0	26	52
31-40	4	8	13	26
41-50	5	10	5	10
51-60	13	26	3	6
61-70	16	32	1	2
71-80	10	20	1	2
81-90	2	4	1	2
<b>Procedencia</b>				
Guatemala	33	66	43	86
Chiquimula	3	6	0	0
Sacatepéquez	3	6	1	2
Escuintla	2	4	2	4
El Progreso	2	4	1	2
Zacapa	2	4	0	0
El Petén	1	2	0	0
Huehuetenango	1	2	0	0
San Marcos	1	2	0	0
Totonicapán	1	2	0	0
Alta Verapaz	0	0	1	2
Suchitepéquez	0	0	1	2
Chimaltenango	1	2	1	2
<b>Antecedentes patológicos familiares</b>				
Hipertensión arterial	2	4	32	64
Diabetes mellitus	39	78	34	68
Enfermedad cardiovascular	8	16	6	12
Sobrepeso	11	22	8	16
Otro	1	2	0	0

Grupo 1= Pacientes con diabetes mellitus que han desarrollado periodontitis, Grupo 2= personas que no padecen diabetes mellitus ni periodontitis, No.= Número de pacientes.

Fuente: Datos experimentales

En la Tabla 2 se puede observar que el 12% de los pacientes del grupo 1 presenta niveles de glucosa en saliva mayores a 5.01mg/dL, mientras que el 42% presentó valores de glucosa en saliva entre 0.00 mg/dL y 1.00 mg/dL. Por otro lado, el 2% de los pacientes del grupo 2 presenta niveles de glucosa en saliva mayores a 5.01mg/dL, mientras que el 56% presentó valores de glucosa en saliva entre 0.00 mg/dL y 1.00 mg/dL.

**Tabla 2.** Niveles de glucosa en saliva de ambos grupos de estudio.

Niveles de glucosa en saliva (mg/dL)	Grupo 1		Grupo 2	
	No.	%	No.	%
0.00 – 1.00	21	42	28	56
1.01 – 2.00	6	12	14	28
2.01 – 3.00	6	12	3	6
3.01 – 4.00	6	12	3	6
4.01 – 5.00	5	10	1	2
>5.01	6	12	1	2

mg/dL= miligramo por decilitro, Grupo 1= Pacientes con diabetes mellitus que han desarrollado periodontitis, Grupo 2= Pacientes sin diabetes mellitus ni periodontitis, No.= Número de pacientes, %= Porcentaje.

Fuente: Datos experimentales

Los valores de referencia fueron establecidos a partir del valor máximo 4.26 mg/dL y el valor mínimo 0.35 mg/dL obtenidos en el grupo 2 (Tabla 3). Uno de los pacientes presentó una concentración de glucosa en saliva de 33.03 mg/dL, la cual no se incluyó para la determinación de los valores de referencia por ser un dato atípico. Estos valores de referencia fueron utilizados posteriormente para la clasificación de los niveles de glucosa en saliva en pacientes del grupo 1.



**Tabla 3.** Estandarización del método enzimático para la detección de glucosa en saliva.

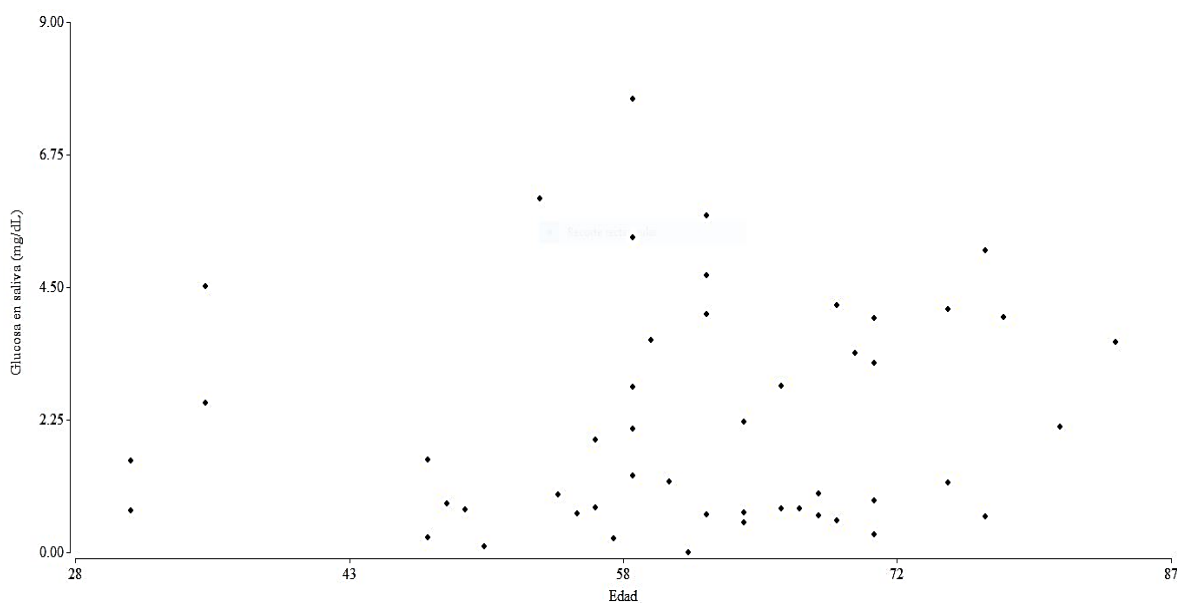
Valores de referencia		Media	Desviación estándar
Mínimo	Máximo		
0.35 mg/dL	4.26 mg/dL	1.85 mg/dL	4.58 mg/dL

mg/dL= miligramos por decilitro

Fuente: Datos experimentales.

En la Gráfica 1 se presentan las dispersiones de la concentración glucosa salival por edad de los pacientes del grupo 1. Este grupo presentó una mayor participación entre los 51 y 70 años.

**Gráfica 1.** Dispersión de concentración de glucosa salival por edad del grupo 1.



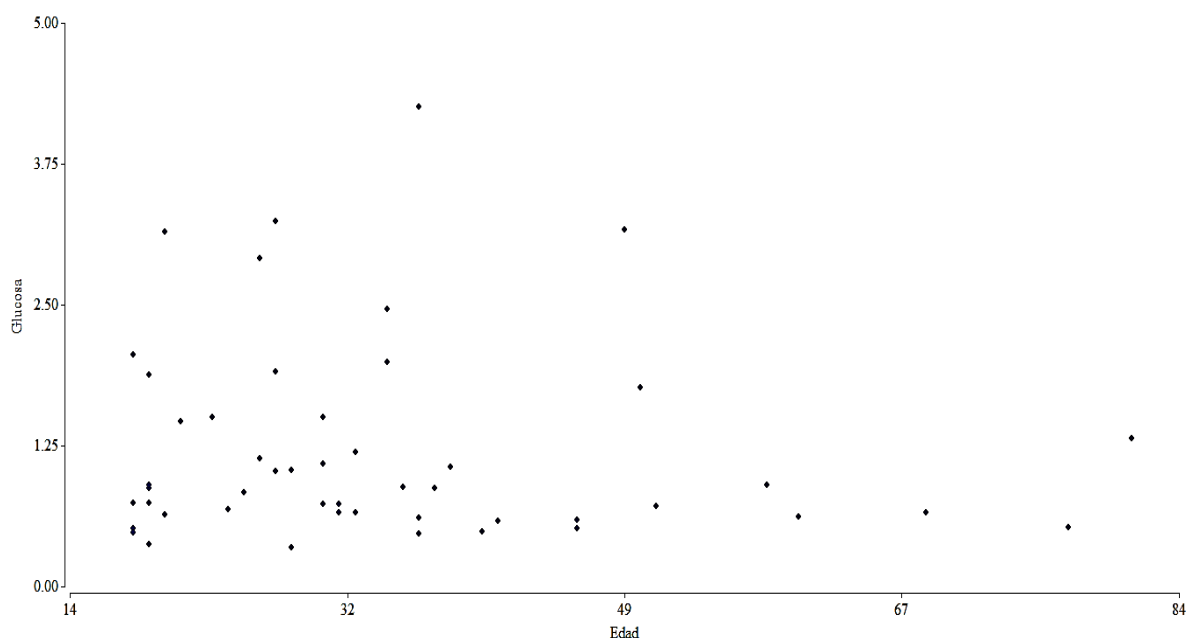
mg/dL= miligramos por decilitro

Fuente: Datos experimentales

En la Gráfica 2 se presentan las dispersiones de la concentración de glucosa salival por edad del grupo 2. Este grupo presentó una mayor participación de personas entre los 18 y 30 años.

El coeficiente de correlación de Pearson obtenido para ambos grupos de estudio fue cercano a cero (Anexo 7), por lo tanto, se determinó que no existe asociación entre la edad y los niveles de glucosa. Al comparar las Gráficas 1 y 2 se puede observar que los niveles de glucosa en saliva son independientes de la edad.

**Gráfica 2.** Dispersión de concentración de glucosa salival por edad del grupo 2.



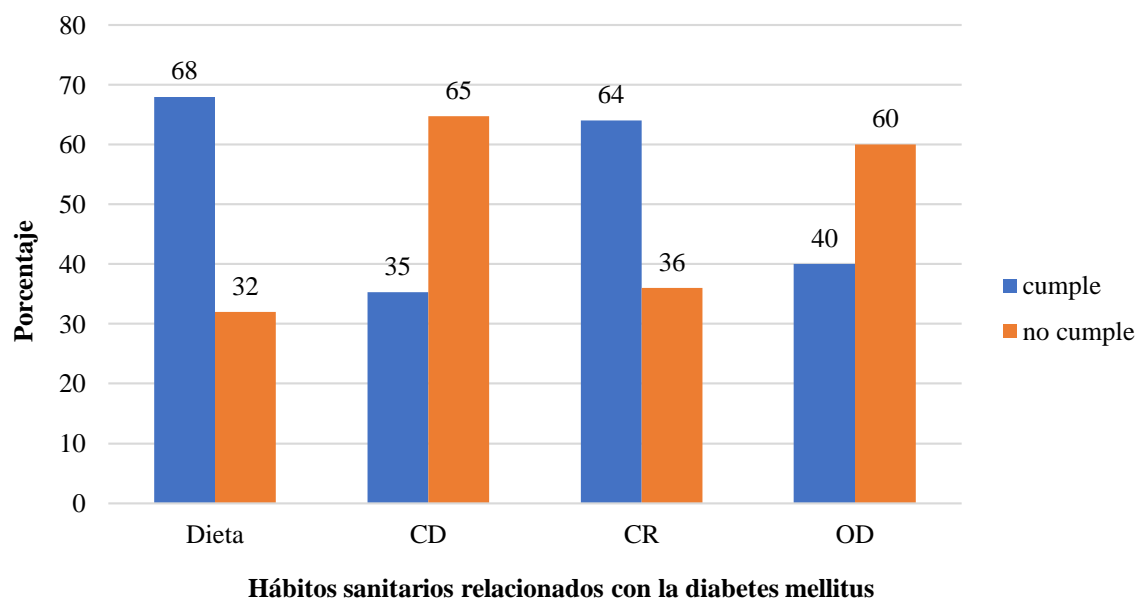
mg/dL= miligramos por decilitro

Fuente: Datos experimentales.

En la Gráfica 3 también se puede observar que el 64% de los pacientes consultan con frecuencia a su médico general. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que acude a un especialista como por ejemplo un odontólogo es menor (60%).

De acuerdo a los datos obtenidos en la encuesta realizada a las personas que conformaron el grupo 1 se identifica que el 68% tiene dieta prescrita por una nutricionista de los cuales un 64.71% no la cumple.

**Gráfica 3.** Frecuencia de hábitos sanitarios en pacientes del grupo 1.



\*CD= Cumplimiento de la dieta, CR= Consulta regular con el médico, OD= Visita al odontólogo

Fuente: Datos experimentales

Se realizó una prueba de t student para comparar los niveles de glucosa en saliva entre el grupo 1 y grupo 2. Como se observa en la Tabla 4 el valor de  $p > 0.05$  ( $p = 0.14$ ) por lo tanto no existe diferencia estadísticamente significativa entre las medias de ambos grupos.

**Tabla 4.** Análisis estadístico de niveles de glucosa salival entre ambos grupos de estudio.

	<b>No.</b>	<b>Promedio</b>	<b>E.E.</b>	<b><math>\sigma</math></b>	<b>IC (95%)</b>	
Grupo 1	50	2.86	0.69	4.86	1.48	4.24
Grupo 2	50	1.85	0.66	4.58	0.55	3.15

Grupo 1= Pacientes con diabetes mellitus que han desarrollado periodontitis , Grupo 2= Pacientes sin diabetes mellitus ni periodontitis, No. Número de pacientes, E.E= error estándar,  $\sigma$ .= desviación estándar, IC =

Intervalos de Confianza, %=porcentaje, t= valor de t (t= 1.08), p= probabilidad

Fuente: Datos experimentales

La Gráfica 4 describe la comparación de los promedios e intervalos de confianza de los niveles de glucosa en saliva obtenidos. Aunque el grupo 1 presenta una media (2.8612 mg/dL) más alta que la media del grupo 2 (1.8495 mg/dL) existe una zona de valores de glucosa en saliva compartida por ambos grupos.

**Gráfica 4.** Comparación de promedios e intervalos de confianza de los niveles de glucosa en saliva entre ambos grupos de estudio.



\*mg/dL= miligramos por decilitro; grupo 1= pacientes con diabetes mellitus que han desarrollado periodontitis; grupo 2= pacientes sin diabetes mellitus ni periodontitis.

Fuente: Datos experimentales

Se determinó la asociación entre los niveles elevados de glucosa en saliva con la periodontitis de los pacientes que padecían diabetes mellitus (Tabla 5), se obtuvo un valor de  $p > 0.05$ , por lo tanto, no existe asociación entre las variables.

**Tabla 5.** Asociación de niveles elevados de glucosa en saliva con periodontitis.

Periodontitis	Niveles altos de glucosa		Total	p
	0	1		
0	48	2	50	0.092
1	42	8	50	

0= ausencia, 1= presencia, p= probabilidad

Fuente: Datos experimentales

## IX. DISCUSIÓN

En la diabetes mellitus (DM) se incluye un grupo de trastornos metabólicos que se caracterizan por la manifestación de niveles elevados de glucosa en sangre; esta enfermedad puede tener su origen en trastornos en la secreción de insulina y/o alteraciones de la acción de la insulina sobre las células blanco (Smith et al., 2012).

La hiperglicemia crónica generada en los pacientes que padecen diabetes, produce daños en diferentes órganos, entre los que podemos mencionar corazón, ojos, riñones, nervios y sistema vascular. En la actualidad existe suficiente evidencia científica que supone a la periodontitis como una complicación de la diabetes mellitus (Mealey & Ocampo, 2007; Navarro, Faria y Bascones, 2002). La periodontitis se considera una infección crónica que se localiza en la cavidad oral, específicamente en el de periodonto, y es capaz de activar la respuesta inmunitaria inflamatoria del hospedador tanto a nivel local como sistémico, siendo además una fuente de bacteriemia (Bascones, Muñoz y Bascones, 2015).

La saliva es un fluido corporal en el que se encuentran moléculas plasmáticas, se han generado investigaciones para establecer la saliva como una muestra analítica estándar para el diagnóstico de enfermedades orales y sistémicas (Agrawal et al., 2013; Olier, 2017; Satish et al., 2014; Wu et al., 2017). Estas investigaciones han tenido por objetivo evaluar las interleucinas 1 y 6 (IL-1 y IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), metaloproteinasas, inmunoglobulina A (IgA) e incluso glucosa como posibles biomarcadores salivares para el diagnóstico y tratamiento de distintos desórdenes orales y sistémicos, tales como enfermedades periodontales y cardiovasculares (Hernández, Mäntiylä, Tervahartiala, Sorsa y Hernández, 2012).

Este estudio tuvo por objetivo principal determinar los niveles de glucosa en saliva en pacientes con diabetes mellitus y que han desarrollado periodontitis. Para lo cual se evaluaron 50 pacientes que padecían diabetes mellitus y que han desarrollado periodontitis (grupo 1) y 50 pacientes sin diabetes mellitus ni periodontitis (grupo 2).

Los resultados demuestran (Tabla 1) que hubo una mayor participación del sexo femenino en ambos grupos de estudio, con porcentajes del 72% en el grupo 1 y 68% en el grupo 2 respectivamente. En el caso del grupo 1 se evidenció un mayor porcentaje de participación del sexo femenino porque en Guatemala, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, 2016 la prevalencia de esta enfermedad es mayor en mujeres (8.2%) que en hombres (6.8%).

Además, el grupo 2 presentó una mayor participación de personas entre los 18 y 30 años mientras que en el grupo 1 se observó una mayor participación de personas mayores a los 50 años de edad; esto debido a que la diabetes mellitus es una enfermedad crónica que se presenta en su mayoría en personas mayores a los 45 años de edad (Organización Mundial de la Salud, 2006).

Entre los antecedentes patológicos familiares más relevantes se encontró hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. Se estableció que las patologías más frecuentes en los familiares de los pacientes evaluados de ambos grupos de estudio fue la diabetes mellitus con 78% en los familiares del grupo experimental y 68% en los familiares del grupo control negativo. Los datos obtenidos en este estudio no presentaron una similitud con la información reportada en el 2006 por la Organización Mundial de la Salud, en la que se indica que la diabetes mellitus presenta una frecuencia del 7.5%, la hipertensión arterial del 13% y las enfermedades cardiovasculares del 16%. Sin embargo, la elevada frecuencia de diabetes mellitus en los familiares de ambos grupos de estudio puede deberse a factores hereditarios.

El incremento en la frecuencia de este tipo de enfermedades se debe principalmente a cambios en el estilo de vida de la población como el sedentarismo, una alimentación rica en carbohidratos y/o grasas y el estrés; además de determinantes sociales como los ingresos económicos, la educación y el empleo (Organización Mundial de la Salud, 2018).

Se evidenció una diferencia en la frecuencia de las edades entre ambos grupos de estudio (Tabla 1, Gráfica 1 y 2). Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la dependencia entre los niveles de glucosa en saliva y la edad (Anexo 7), con el cual se estableció que el coeficiente de correlación de Pearson en ambos grupos del estudio fue cercano a cero, 0.15 en el grupo 1 y -0.15 en el grupo 2. Lo anterior indica que los niveles de glucosa en saliva son independientes de la edad y no presentan una tendencia con respecto a esta variable.

Según los datos analizados, el 42% del grupo 1 presentó valores de glucosa salival entre 0.00 mg/dL y 1.00 mg/dL (Tabla 2) y el 12% de este grupo presentó valores mayores a 5.01 mg/dL. Por otro lado, el 56% del grupo 2 (Tabla 2) presentó valores de glucosa en saliva entre 0.00 mg/dL y 1.00 mg/dL y el 2% presentó valores mayores a 5.01 mg/dL.

Para la estandarización del método, se determinaron los niveles de glucosa en saliva en ambos grupos de estudio, estableciendo como valores de referencia, un límite máximo de 4.26 mg/dL y un mínimo de 0.35 mg/dL. Estos datos se obtuvieron con los valores del grupo de pacientes que no padecen diabetes mellitus ni presentan periodontitis (Tabla 3).

Los hábitos sanitarios (Gráfica 3) que los pacientes del grupo 1 practican con mayor frecuencia se encontró la consulta regular con un médico general (64%), esto se debe principalmente a que, los médicos del Patronato del Diabético de Guatemala citan al paciente por lo menos una vez al mes para llevar el control integral de la enfermedad. Sin embargo, existen pacientes (36%) que, debido a su situación económica y/o lugar de residencia no cumplen con las consultas médicas regulares, esta situación puede agravar la hiperglicemia del paciente y, por lo tanto, hacerlo más propenso a padecer alguna complicación.

Cabe mencionar que el 60% de los pacientes consultados no ha acudido alguna vez a una clínica odontológica, esto se debe al limitado acceso a servicios públicos de salud bucodental, escasa educación en relación a la higiene oral o poca importancia al cuidado preventivo por parte de la población (Petersen & Ogawa, 2005).



De los pacientes del grupo 1, el 68% indicó que tenían prescrita una dieta y únicamente el 35.29% cumplía con la misma. El incumplimiento o la falta de apego a la dieta, genera una predisposición a padecer caries dental, que a su vez repercute en el desarrollo de una enfermedad periodontal. La presencia de más de un mal hábito sanitario en los pacientes con diabetes mellitus que han desarrollado periodontitis podría empeorar el estado de salud general de los mismos, observándose un incremento en la glucosa sanguínea y el posterior desarrollo de complicaciones crónicas macrovasculares graves como enfermedad cardiovascular, complicaciones crónicas microvasculares como la retinopatía y neuropatía y pie diabético que aparece como consecuencia de la neuropatía (Mediavilla, 2001).

Se realizó la comparación estadística de los niveles de glucosa en saliva entre ambos grupos de estudio (Tabla 4), obteniendo un valor de  $p > 0.05$  ( $p = 0.14$ ), esto indica que no existe diferencia estadísticamente significativa entre las medias de ambos grupos de estudio. A pesar que el grupo 1 presentó una media más alta (2.86 mg/dL) que la media del grupo 2 (1.85 mg/dL). Ambos grupos presentaron una zona de valores de glucosa en saliva compartida (Gráfica 4), y es por esto que no se observa una diferencia estadísticamente significativa.

Agrawal, et. al., en el año 2013, en su estudio “*Noninvasive method for glucose level estimation by saliva*” indica que existe una diferencia estadísticamente significativa entre un grupo de personas no diabéticas y otro de personas diabéticas, en edades mayores a los 41 años de edad ( $p < 0.05$ ), concluyendo que los niveles de glucosa en saliva pueden ser utilizados como un indicador de diabetes mellitus. Por lo tanto, el resultado obtenido en este estudio es diferente al presentado, y esta diferencia puede deberse a que los grupos etarios son diferentes para ambas investigaciones y existe homogeneidad etaria en el estudio presentado por Agrawal.

En este estudio como se mencionó con anterioridad se obtuvieron medias de glucosa en saliva de 2.8612 mg/dL (grupo 1) y 1.8495 mg/dL (grupo 2), y al compararlo con otros estudios, se identifica que las medias de glucosa en saliva oscilan entre 9.87 a 12.23 mg/dL

en grupos de pacientes diabéticos y entre 5 a 7 mg/dL en grupos de personas sanas o no diabéticas (Agrawal et al., 2013; Soares, Batista, Pimentel, Passos y Chimenos, 2009). La principal diferencia observada entre estos estudios es que el primer grupo se refiere únicamente a pacientes diabéticos que no padecen periodontitis.

En este estudio se determinó que no existe una asociación entre los niveles elevados de glucosa en saliva y la periodontitis  $p > 0.05$  (Tabla 5). Cabe mencionar que la mayoría de pacientes que participaron en este estudio además de presentar periodontitis presentaban alguna infección oral, Lamey, Darwazeh & Frier, 1992 indican que los pacientes diabéticos pueden estar predispuestos a padecer candidiasis oral en presencia de elevadas concentraciones de glucosa en saliva combinado con una disminución en la secreción salival. Además, las bacterias requieren la presencia de carbohidratos fermentables para su crecimiento como la glucosa proveniente del líquido crevicular y la saliva, esta podría ser la razón de la disminución de los niveles de glucosa en saliva en el grupo de pacientes con diabetes mellitus que han desarrollado periodontitis.

Por otro lado, Vibhakar, Patankar, Yadav y Vibhakar, 2014 indican que durante la toma de muestra de saliva el paciente debe evitar la estimulación de la secreción salival y/o realizar cualquier tipo de movimiento con la boca, puesto que se ha observado que los niveles de glucosa en saliva disminuyen si el paciente realiza movimientos de masticación o hablar, este puede ser un factor importante que no se consideró durante la toma de muestra salival en este estudio.

Además, durante la encuesta epidemiológica no se tomaron en cuenta algunos factores de riesgo como el tabaquismo, la hipertensión arterial ni la obesidad.

De acuerdo a Alvear, Vélez y Botero, 2010 el tabaquismo afecta la prevalencia y progresión de la periodontitis, además de interferir con la cicatrización de los tejidos. Por lo tanto, se recomienda evaluar la existencia del hábito de tabaquismo y la frecuencia de este para determinar si existe una asociación estadísticamente significativa con la periodontitis.

Por otro lado, Castellanos y Díaz, 2002 indican que la hipertensión arterial y la periodontitis presentan una relación mixta, puesto que ambas enfermedades se pueden desarrollar de manera simultánea pero independiente y que además comparten diversos factores de riesgo como por ejemplo el tabaquismo, produciéndose un efecto sinérgico en ambas direcciones. Sin embargo, el incremento en la frecuencia de periodontitis en pacientes que también padecen hipertensión arterial puede deberse a la presencia de uno o varios factores de riesgo compartidos por ambas patologías.

En la obesidad existe un estado proinflamatorio donde se ven aumentadas las producciones de TNF- $\alpha$ , leptina, IL-1 e IL-6 por los adipocitos; por un lado, la IL-1 inducirá a los fibroblastos a aumentar la producción de colagenasas ocasionando la destrucción del periodonto (tejido conectivo) y por otro, inducirá a los osteoblastos a generar señales químicas a los osteoclastos para reabsorber estructuras óseas del periodonto (Moreno, García y Alarcón, 2013).

Se recomienda evaluar la presencia de otras patologías como la hipertensión arterial y la obesidad en los pacientes participantes ya que se ha demostrado que pueden propiciar la aparición o incrementar la gravedad de la periodontitis.

En este estudio se evaluaron aquellos pacientes que presentaban algún grado de enfermedad periodontal, desde inflamación de las encías hasta periodontitis formal o severa.

En otro estudio, realizado por Patiño, Loyola, Medina, Pontigo, Reyes, Ortega, et. al., 2014 se estableció la frecuencia de la presencia de caries, enfermedad periodontal y pérdida dentaria en pacientes con diabetes mellitus tipo I y tipo II, demostrando diferencia estadística entre los grupos de pacientes con diabetes mellitus tipo II y personas sanas, pero no en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo I.

Por lo anterior, es posible que el porcentaje de pacientes que participaron en este estudio corresponda a personas con diabetes mellitus tipo I y no tipo II. Sin embargo, es necesario realizar en un próximo estudio esta clasificación para determinar si existe correlación entre los niveles de glucosa en saliva en pacientes con diabetes mellitus tipo I y tipo II y la periodontitis.

## **X. CONCLUSIONES**

1. Los niveles de glucosa en saliva en el grupo de personas sanas presentaron una media de 1.85 mg/dL con intervalos de confianza (95%) entre 0.55 y 3.15 mg/dL.
2. Los niveles de glucosa en saliva en el grupo de pacientes con diabetes mellitus y enfermedad periodontal presentaron una media de 2.86 mg/dL con intervalos de confianza (95%) entre 1.48 y 4.24 mg/dL.
3. Los valores de referencia utilizados en este estudio fueron establecidos a partir del valor máximo (4.26 mg/dL) y mínimo (0.00 mg/dL) de glucosa en saliva del grupo de personas sanas.
4. Los niveles elevados de glucosa en saliva no están asociados a la periodontitis en pacientes con diabetes mellitus ( $p= 0.092$ ), este resultado puede deberse a la presencia de infecciones orales como caries o candidiasis oral.

## **XI. RECOMENDACIONES**

1. Determinar si existe una asociación entre la presencia de microorganismos periodontopáticos y los niveles de glucosa en saliva en pacientes que padecen diabetes mellitus y que han desarrollado periodontitis.
2. Relacionar los niveles de glucosa en saliva en pacientes que presentan una patología periodontal.
3. Establecer la relación entre los antecedentes patológicos personales (obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial, etc.) y los niveles de glucosa en saliva en pacientes con diabetes mellitus que han desarrollado periodontitis.
4. Evaluar un nuevo grupo de personas sanas con edades a partir de los 45 años de edad como control negativo para redefinir los valores de referencia de los niveles de glucosa en saliva.

## XII. REFERENCIAS

- Acuña, M., Monzón, J., Canga, E., Diez, R. y Azzi, E. (2011). Presencia de actividad enzimática bacteriana en bolsas periodontales en pacientes de la ciudad de Corrientes. *Revista Odontológica Mexicana*, 15(3), 152–156.
- Agrawal, R., Sharma, N., Rathore, M., Gupta, V., Jain, S., Agarwal, V. & Goyal, S. (2013). Noninvasive Method for Glucose Level Estimation by Saliva. *Journal of Diabetes and Metabolism*, 4(5).
- Aguilar, F., Sosa, F., Bojórquez, Y. y Fontes, Z. (2017). Periodontitis una enfermedad multifactorial: Diabetes Mellitus. *Revista Iberoamericana de Las Ciencias de La Salud*, 6(11), 26.
- Al-Maskari, A., Al-Maskari, M. & Al-Sudairy, S. (2011). Oral manifestations and complications of diabetes mellitus: A review. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 11(2), 179–186.
- Alkorta, G., Carmody, D., Cheng, Y. W., Nelakuditi, V., Ma, L., Dickens, J. T. & del Gaudio, D. (2014). Phenotypic heterogeneity in monogenic diabetes: The clinical and diagnostic utility of a gene panel-based next-generation sequencing approach. *Molecular Genetics and Metabolism*, 113(4), 315–320.
- Alvear, F., Vélez, M. y Botero, L. (2010). Factores de riesgo para las enfermedades periodontales. *Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquía*, 22(1), 109–116.
- American Diabetes Association. (2015). Classification and diagnosis of diabetes: Sección 2 in standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 38(Suppl. 1), S8–S16.

- American Diabetes Association. (2018). Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 41(1), S1-S2.
- Ang, S., Thevarajah, M., Alias, Y. & Khor, S. (2015). Current aspects in hemoglobin A1c detection: A review. *Clinica Chimica Acta*, 439, 202–211.
- Armitage, G. (2005). Diagnóstico y clasificación de las enfermedades periodontales. *Periodontology 2000*, 9(1), 9–21.
- Asociación de diabetes. (2017, marzo 10). Gráfico de niveles de glucosa en la sangre: una herramienta útil para controlar la diabetes. Recuperado de: <https://diabetes-salud.org/grafico-de-niveles-de-glucosa-en-la-sangre/>
- Bascones, A., Muñoz, M. y Bascones, J. (2015). Diabetes y periodontitis: una relación bidireccional. *Medicina Clínica*, 145(1), 31–35.
- Botero, J. (2009). Respuesta inmune en las enfermedades del periodonto: Desde salud hasta enfermedad y sus implicaciones terapéuticas. *Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia*, 21(1), 122–128.
- Botero, J. y Bedoya, E. (2010). Determinantes del Diagnóstico Periodontal. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología Y Rehabilitación Oral*, 3(2), 94–99.
- Briceño, J., Vargas, L. y Fuentes, J. (2011). Higiene oral en enfermedad periodontal: consideraciones históricas, clínicas y educativas. *Acta Odontológica Colombiana*, 1(1), 63–76.
- Bullón, P. (2004). Diagnóstico por el laboratorio de las enfermedades periodontales y periimplantarias: Diagnóstico de la periodontitis. *Avances En Periodoncia E Implantología Oral*, 16(1), 35–45.



- Campuzano, G. y Latorre, G. (2010). La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. *Medicina & Laboratorio*, 16, 211–241.
- Carvajal, P. (2016). Enfermedades periodontales como un problema de salud pública: el desafío del nivel primario de atención en salud. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología Y Rehabilitación Oral*, 9(2), 177–183.
- Castellanos, J. y Díaz, L. (2002). Periodontitis crónica y enfermedades sistémicas. *Revista ADM*. 59(4). 121-127.
- Castillo, G., López, R., Tineo, M., Villareal, L. y Alarcón, M. (2012). Diabetes mellitus y enfermedad periodontal: Revisión bibliográfica de la situación actual. *Revista Estomatología Herediana*, 22(3), 183–188.
- Chen, P., Wang, S., Ji, J., Ge, A., Chen, C., Zhu, Y. & Wang, Y. (2014). Risk Factors and Management of Gestational Diabetes. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 71(2), 689–694.
- Coustan, D. R. (2013). Gestational diabetes mellitus. *Clinical Chemistry*, 59(9), 1310–1321. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.203331>
- Cruz, J., Licea, M., Hernández, P., Marcel, E. y Yanes, M. (2011). Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, 58(1), 4–15.
- del Cañizo, F. y Moreira, M. (2005). Glucemia posprandial y riesgo cardiovascular. *Endocrinología Y Nutrición*, 52(8), 452–465.
- Echeverría, J. (2003). Enfermedades periodontales V periimplantarias . Factores de riesgo V su diagnóstico. *Avances En Periodoncia E Implantología Oral*, 15(3), 149–156.

- Escribano, M., Matesanz, P. y Bascones, A. (2005). Pasado, presente y futuro de la microbiología de la periodontitis. *Avances En Periodoncia E Implantología Oral*, 17(2), 79–87.
- European Federation of Periodontology. What is periodontitis?. Recuperado de: <http://www.efp.org/patients/what-is-periodontitis.html>
- Fajardo, M., Rodríguez, O., Hernández, M. y Mora, N. (2016). Diabetes mellitus y enfermedad periodontal: aspectos fisiopatológicos actuales de su relación. *Medisan*, 20(6), 845–850.
- Faria, R., Belén, A. y Bascones, A. (2001). Nuevos métodos de diagnóstico en periodoncia: Métodos bioquímicos. *Avances En Periodoncia E Implantología Oral*, 13(1), 29–37.
- Faria, R., López, A., Rodríguez, H. y Herrera, D. (2013). Efectos de las enfermedades periodontales sobre la diabetes. *Avances En Diabetologia*, 29(5), 151–159.
- Flores, C., Carrillo, J., González, M., Fandiño, L. y Jiménez, C. (2008). Revista Electrónica Nova Scientia Determinación de niveles de glucosa antes del tratamiento dental , comparando dos métodos no invasivos y un invasivo en pacientes de las clínicas de posgrado de la UDLSB. *Revista de Investigación de La Universidad De La Salle Bajío*, 1(1), 65–79.
- Frías, M., Herrera, J., Carasol, M. y Donate, E. (2007). Diagnóstico de la enfermedad periodontal basado en la respuesta del huésped . *Revista Científica Dental*, 4(2), 159–169.
- Graziani, F., Gennai, S., Solini, A. & Petrini, M. (2018). A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(2), 167–187.

- Hassan, R. H., Bourron, O. & Hajduch, E. (2014). Defect of insulin signal in peripheral tissues: Important role of ceramide. *World Journal of Diabetes*, 5(3), 244–257.
- Hernández, P., Mäntylä, P., Tervahartiala, T., Sorsa, T. y Hernández, M. (2012). Análisis de MMPs en fluidos orales en el diagnóstico complementario de las enfermedades periodontales. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación oral*. 5(3). 150-153.
- Hernández, A., Tirado, O., Rivas, M. del C., Licea, M. y Maciquez, J. (2011). Factores de riesgo en el desarrollo de la retinopatía diabética. *Revista Cubana de Oftalmología*, 24(1), 86–99.
- Herrera, J., Goday, A. y Herrera, D. (2013). Efectos de la diabetes sobre las enfermedades periodontales. *Avances En Diabetologia*, 29(5), 145–150.
- Horta, D., Rodríguez, M., López, F., Herrera, G. y Coste, J. (2009). La diabetes mellitus como factor de riesgo de pérdida dentaria en la población geriátrica. *Revista Médica Electrónica*, 31(2), 17–25.
- Human glucose colorimetric detection kit, Innovative Research, Inc. (s.f.). Catalog number IRAAKT2517. Human Diagnostics®.
- Iglesias, R., Barutell, L., Artola, S. y Serrano, R. (2014). Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. *Diabetes Práctica*, 5(S2), 1–24.
- Indurkar, M., Maurya, A. & Indurkar, S. (2016). Oral manifestations of diabetes. *Clinical Diabetes*, 34(1), 54–57.

- Isea, J., Vilorio, J., Ponte, C. y Gómez, J. (2012). Complicaciones Macrovasculares De La Diabetes Mellitus: Cardíacas, Vásculocerebrales Y Enfermedad Arterial Periférica. *Revista Venezolana de Endocrinología Y Metabolismo*, 10(S1), 96–100.
- Juárez, J., Juárez, X. y Valladares, C. (2009). Relación entre las enfermedades periodontales de la cavidad oral y el control glucémico en Diabetes Mellitus . *Asociación Latinoamericana de Diabetes*, XVII(4), 128–138.
- Kudiyirickal, M. & Pappachan, J. (2015). Diabetes mellitus and oral health. *Endocrine*, 49(1), 27–34.
- Kumar, M., Vamsi, G., Sripriya, R. & Sehgal, P. (2006). Expression of matrix metalloproteinases (MMP-8 and -9) in chronic periodontitis patients with and without diabetes mellitus. *Journal of Periodontology*, 77(11), 1803–1808.
- Leite, R., Marlow, N. & Fernandes, J. (2013). Oral health and type 2 diabetes. *The American Journal of the Medical Sciences*, 345(4), 271–273.
- López, M. (2007). Diagnóstico de la enfermedad periodontal basado en la respuesta del huésped. *Revista Científica Dental*, 4(2), 159–169.
- McKee, T. y McKee, J. (2014). *Bioquímica: Las bases moleculares de la vida*. 5ª edición. México: McGraw-Hill Companies.
- Mayorga, C. (2011). Determinación de las características clínicas, radiográficas y microbiológicas de la enfermedad periodontal en pacientes diabéticos tipo I y tipo II de la asociación de diabéticos juveniles y del patronato para diabéticos de Guatemala (PAPADIGUA), en el año 2008. (Tesis de Licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.

- Mealey, B. & Ocampo, G. (2007). Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology* 2000. 44(1). 127-153.
- Mediavilla, J. (2001). Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento. *SEMERGEN*. 27(1). 132-145.
- Moreno, L., García, F. y Alarcón, M. (2014). Obesidad y enfermedad periodontal. *Revista Mexicana de Periodontología*. 3(3). 114-20.
- Moreno, S., Parra, B., Botero, J., Moreno, F., Vásquez, D., Fernández, A., et. al. (2017). Microbiota periodontal y microorganismos aislados de válvulas cardíacas en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de válvulas en una clínica de Cali, Colombia. *Biomédica*. 37(5). 516-525.
- Mrabet, Y. (2013). Esquema de la glucólisis. Recuperado de: <https://www.commons.wikimedia.org/wiki/File:Glycolysis-es.svg>
- Muñoz, G. (2016, 7 de abril). Diabetes afecta a 1.5 millones de guatemaltecos. Prensa Libre. Recuperado de: <https://www.prensalibre.como/guatemala/comunitario/opsoms-hace-un-llamado-a-prevenir-la-diabetes>
- Navarro, A., Faria, R. y Bascones, A. (2002). Relación entre diabetes mellitus y enfermedad periodontal. 14(1).
- Olier, D. (2017). Determinaciones en Saliva: método no invasivo atractivo para diagnóstico. *Ciencia Y Salud Virtual*, 9(1), 1–3.
- Organización Mundial de la Salud. (2006). *Diagnóstico y Monitorización de la Diabetes Mellitus desde el Laboratorio*.

- Organización Mundial de la Salud. (2016). Perfiles de los países para la diabetes. Recuperado de: [https://www.who.int/diabetes/country-profiles/gtm\\_es.pdf?ua=1](https://www.who.int/diabetes/country-profiles/gtm_es.pdf?ua=1)
- Organización Mundial de la Salud. (2018). Diabetes. Diabetes Action Online. Recuperado de: [http://www.who.int/diabetes/action\\_online/basics/es/index3.html](http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/es/index3.html)
- Organización Mundial de la Salud. (2018). Enfermedades no transmisibles. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- Organización Panamericana de la Salud. (2006). Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2, 1–80.
- Papatheodorou, K., Banach, M., Edmonds, M., Papanas, N. & Papazoglou, D. (2015). Complications of Diabetes. *Journal of Diabetes Research*, 5.
- Patiño, N., Loyola, J., Medina, C., Pontigo, A., Reyes, J., Ortega, J. et. al. (2008). Caries, periodontal disease and tooth loss in patients with diabetes mellitus types 1 and 2. *Acta Odontológica Latinoamericana*. 21(2). 127.133.
- Peraza, A., Bretón, M., Vale, A., Valero, Y., Díaz, T. y Leiva, Y. (2014). Estado de salud bucal en pacientes diabéticos de Sagua La Grande, 2010-2011. *Medisur*. 12(5). 709-716.
- Pérez, B. (2009). Periodontitis agresiva. Diagnóstico y tratamiento. *Acta odontológica Venezolana*. 47(4). 211-224.
- Pérez, M. y Brambila, E. (2005). Preparación y evaluación de un equipo de reactivos para la determinación de glucosa (glucosa oxidasa/peroxidasa). *Bioquímica*, 30(4), 110–117.
- Petersen, P. & Ogawa, H. (2005). Strengthening the prevention of periodontal disease: The WHO approach. *Journal of Periodontology*. 76(12). 2187-2193

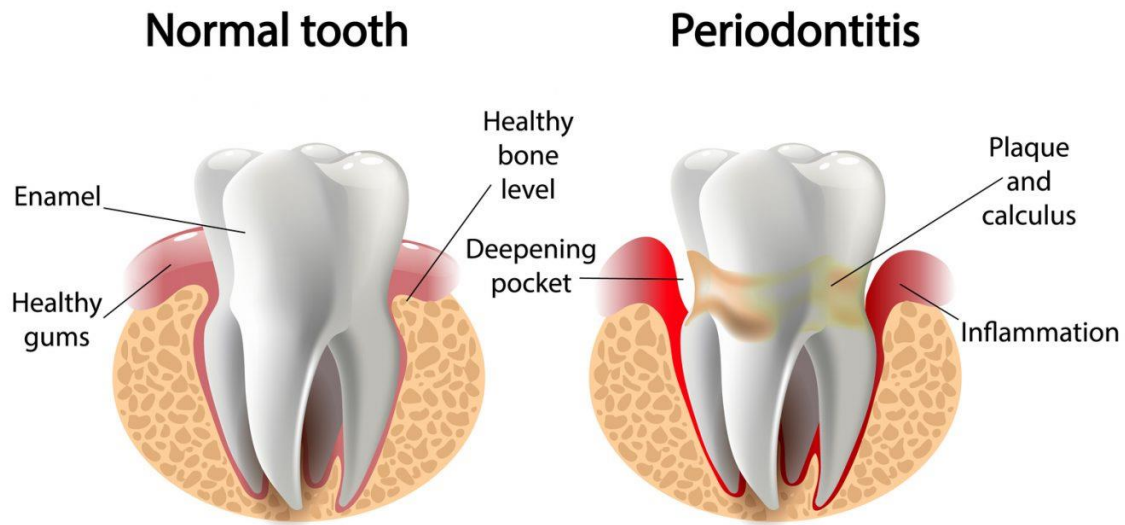
- Quevedo, A. (2013). Prevalencia y caracterización clínica y microbiológica de la enfermedad periodontal en escolares de 6-12 años de la República de Guatemala, año 2001. (Tesis de Licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
- Quiros, L. (2011). Prevalencia, severidad, extensión, características clínicas de la enfermedad periodontal y presencia de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis* en escolares de 13 a 21 años de la República de Guatemala, año 2007. (Tesis de Licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
- Quondamatteo, F. (2014). Skin and diabetes mellitus: What do we know? *Cell and Tissue Research*, 355(1), 1–21.
- Ramos, M., Batista, C., Gómez, B. y Zamora, A. (2006). Diabetes, estrés oxidativo y antioxidantes. *Investigación En Salud*, 8(1), 7–15.
- Sacks, D. & John, G. (2014). Interpretation of Hemoglobin A 1c Values. *American Medical Association*, 311(22).
- Samperl, D., Moneris, M., Homs, M. y Soler, M. (2010). Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. *Revista de La Sociedad Española Del Dolor*, 17(6), 286–296.
- Sanz, I. y Bascones, A. (2009). Diabetes mellitus: Su implicación en la patología oral y periodontal. *Avances En Odontoestomatología*, 25(5), 249–263.
- Satish, B., Srikala, P., Maharudrappa, B., Awanti, S., Kumar, P. & Hugar, D. (2014). Saliva: A tool in assessing glucose levels in Diabetes Mellitus. *Journal of International Oral Health*, 6(2), 114–117.
- Smith, P., Retamal, I., Cáceres, M., Romero, A., Silva, D., Arancibia, R. et. al. (2012). Diabetes y su impacto en el territorio periodontal. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología Y Rehabilitación Oral*, 5(2), 90–92.

- Soares, M., Batista, M., Pimentel, M., Passos, I. y Chimenos, E. (2009). Determinación de la glucosa salival en adultos sanos. *Medicina Oral*, 14(5), 276–278.
- Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. (2004). Complicaciones macrovasculares en la diabetes mellitus tipo 2. *Revista de Endocrinología Y Nutrición*, 12(2), S23–S30.
- Tenorio, G. y Ramírez, V. (2010). Retinopatía diabética: conceptos actuales. *Revista Medica Del Hospital General de México*, 73(3), 193–201.
- Thomas, C. & Philipson, L. (2015). Update on Diabetes Classification. *Medical Clinics of North America*, 99(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.08.015>
- Utako, R., Nozomi, D., Takehiro, M., Yuko, M., Tetsuya, D. & Shiho, R. (2017). A periodontal disease care program for patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Journal of General and Family Medicine*, 18(5), 249–257.
- Vibhakar, P., Patankar, R., Yadav, M. & Vibhakar, A. (2014). Correlation of salivary glucose levels with dental caries: a biochemical study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Pathology*. 5(1). 17-20.
- Villar, M., Rodríguez, G., Gil, P., Cidoncha, E., García, J. y Donnay, S. (2014). Concordancia diagnóstica entre dos métodos de detección de hemoglobina glucosilada A1c en Atención Primaria. *Medicina de Familia SEMERGEN*, 40(8), 431–435.
- Wu, Y., Ning, L., Tu, Y., Huang, C., Huang, N., Chen, Y. et. al. (2017). Salivary biomarker combination prediction model for the diagnosis of periodontitis in a Taiwanese population. *Journal of the Formosan Medical Association*.
- Zaballos, D., Garrido, A., Cía, P., Esteve, E. y Pinós, P. (2001). Manifestaciones cutáneas de la diabetes. *Medicina Integral*, 38(1), 36–42.



### XIII. ANEXOS

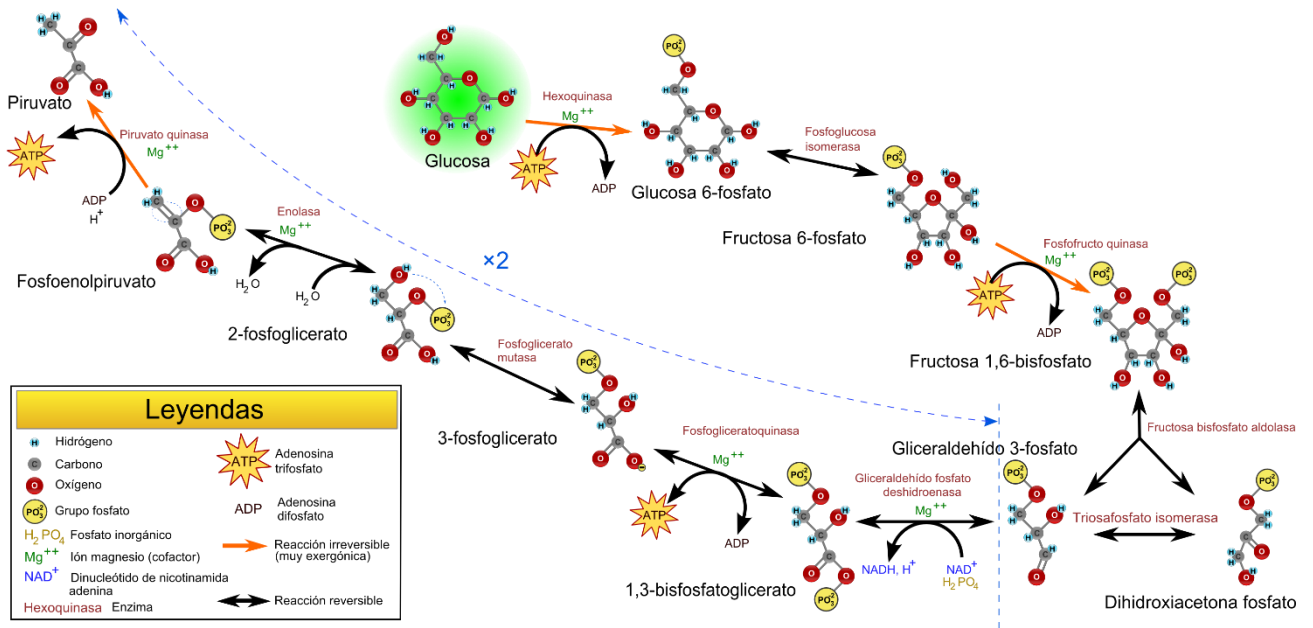
#### Anexo 1. Periodontitis



La periodontitis siempre inicia con la inflamación de las encías, conocida como gingivitis. Uno de los primeros signos es el sangrado de las encías cuando una persona se cepilla los dientes. Las encías pueden visualizarse rojas e inflamadas y es posible que se observe una capa decolorada de placa bacteriana en los dientes. Si la gingivitis no es tratada puede progresar a periodontitis. Algunos cambios que se experimentan en este caso incluyen el sangrado de las encías, mal aliento, recesión de las encías, dolor y cambios en el posicionamiento de los dientes en la mandíbula.

Fuente: European Federation of Periodontology, 2018.

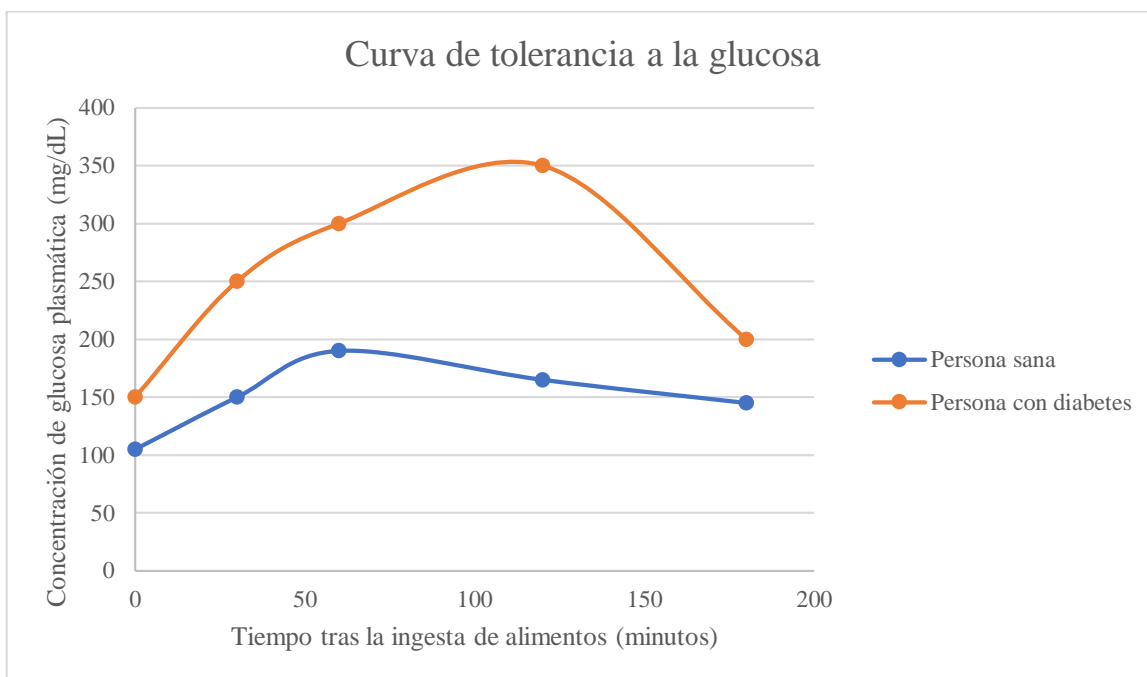
## Anexo 2. Glucólisis



En la glucólisis cada molécula de glucosa se convierte en dos moléculas de piruvato. Además, se producen dos moléculas de ATP y dos de NADH. Las reacciones con flechas dobles son reacciones reversibles y las que tienen una sola flecha son reacciones irreversibles que sirven como punto de control de la vía.

Fuente: Mrabet, 2013.

### Anexo 3. Curva de tolerancia a la glucosa



Los niveles de glucosa son más bajos en las mañanas, y en su mayoría tienden a subir pasadas un par de horas después de las comidas, según la cantidad de carbohidratos consumidos. Según los criterios de la ADA, si tras dos horas la glucemia se encuentra por encima de los 200 mg/dl se puede diagnosticar diabetes. Entre 140 y 200 mg/dl se considera intolerancia a la glucosa, lo que se suele relacionar con una posibilidad mayor de desarrollar diabetes.

Fuente: Asociación de Diabetes, 2017, marzo 10.

**Anexo 4.** Consentimiento informado utilizado en la recolección de datos y muestras dentro del estudio.



**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**  
**ESCUELA DE QUÍMICA BIOLÓGICA**



**Consentimiento informado**

Por este medio se le solicita participar en el estudio “**Determinación de niveles de glucosa en saliva, en pacientes con diabetes mellitus que han desarrollado periodontitis**”, cuyos objetivos principales son:

1. Determinar los niveles de glucosa en saliva, en pacientes con diabetes mellitus que han desarrollado periodontitis.
2. Correlacionar la periodontitis con niveles elevados de glucosa en saliva de pacientes que asisten a la clínica dental de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos.
3. Estandarizar el método enzimático para la detección de glucosa en saliva.

Además, debe saber que su participación en este estudio es voluntaria sin que medie coerción o fuerza. Tiene el derecho de dar por finalizada la entrevista y el estudio, así como proporcionar sus dudas en cualquier momento.

De aceptar usted, deberá contestar un cuestionario sobre su salud y permitir la toma de una muestra de saliva. Es preciso que usted esté enterado sobre los beneficios que este estudio le traerá, los cuales se presentan en los objetivos anteriormente mencionados. Este estudio no le provocará ningún efecto secundario, teniendo en cuenta la posible presencia de un moretón en el área de toma de muestra.

Las entidades responsables del estudio tomarán las medidas necesarias para asegurar la confidencialidad de toda la información que usted provea, garantizándole que no se revelará su identidad. Si usted tuviera alguna duda o pregunta adicional sobre este estudio, puede llamar a Carmen Chan al teléfono 5096-5475. Los resultados de los exámenes realizados se estarán proporcionando en 30 días vía telefónica, luego de la toma de muestra. Si en dado caso usted presenta niveles elevados de glucosa en saliva, se le remitirá con el médico para que le proporcione la atención que este considere necesaria.

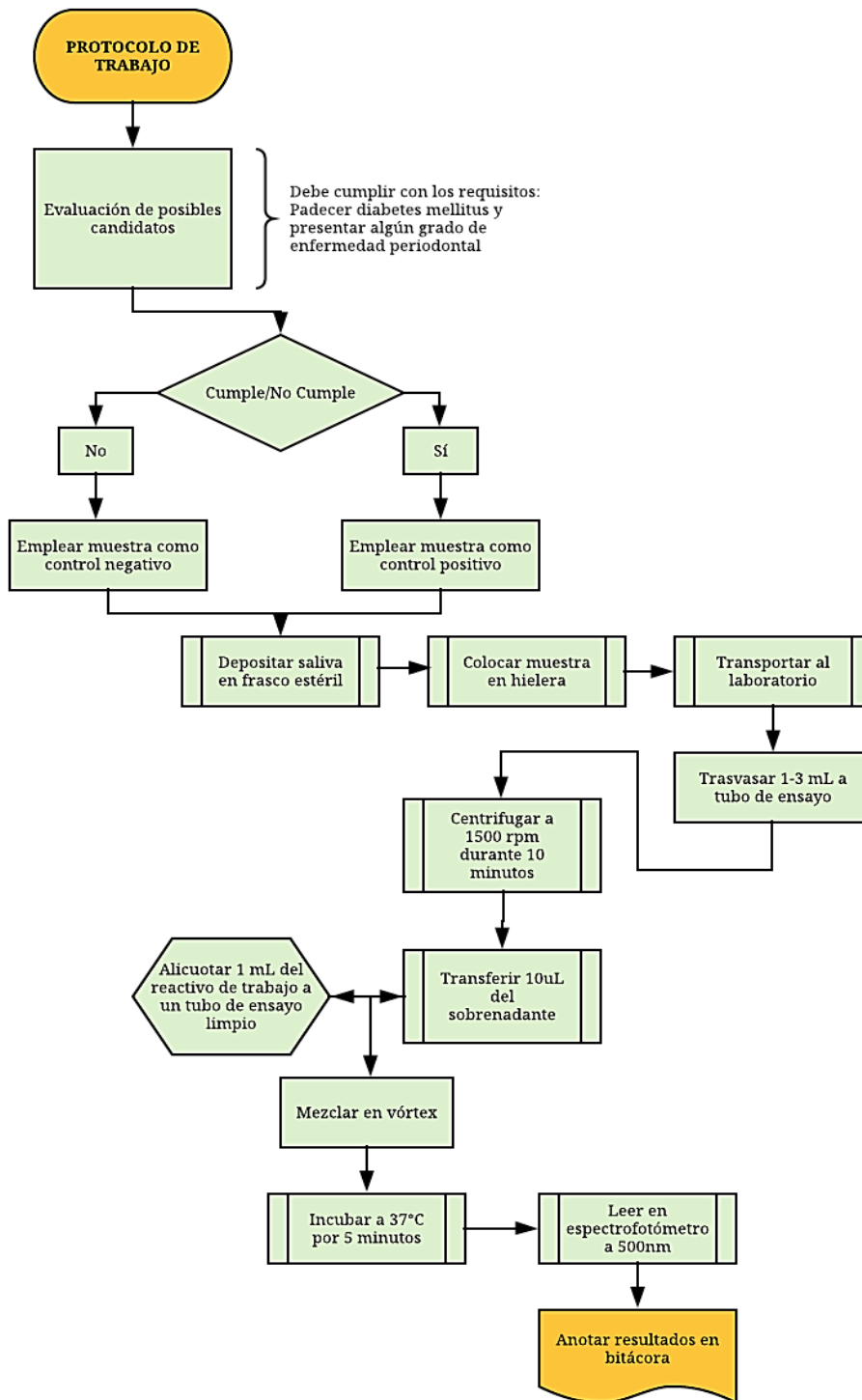
---

**Nombre y Firma de aceptación**





Anexo 6. Diagrama de flujo del protocolo de trabajo.



**Anexo 7.** Coeficiente de correlación de Pearson de concentración de glucosa salival por edad en ambos grupos de estudio.

<b>Grupos de estudio</b>	<b>Coeficiente de correlación de Pearson</b>	<b>P</b>
Grupo 1	0.15	0.29
Grupo 2	-0.15	0.29

Grupo 1= Pacientes con diabetes mellitus que han desarrollado periodontitis, Grupo 2= Pacientes sin diabetes mellitus ni periodontitis, p= probabilidad

Fuente: Datos experimentales



---

María del Carmen Chán Escobar

---

M.A. Isabel Cristina Gaitán Fernández  
**Asesora**

---

M.A. Julio Antonio Turcios Pérez  
**Asesor**

---

Lic. Eliseo Josué Albanés Gómez  
**Revisor**

---

MSc. Osberth Isaac Morales Esquivel  
**Director**  
**Escuela Química Biológica**

---

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto  
**Decano**  
**Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia**