

Niveles de proteína carbonilada y capacidad antioxidante total en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico y enfermedad periodontal.

Carbonylated protein levels and total antioxidant capacity in patients with type 2 diabetes mellitus of recent diagnosis and periodontal disease.

Miriam Lucía Rocha Navarro,* Martha Eugenia Fajardo Araujo,† Mariana Arlette Orrantia Bustos,§
Joel Ramírez Emiliano,† Guadalupe Estefanía Salinas Pedroza||

RESUMEN

Objetivo: Comparar las concentraciones de proteínas carboniladas y capacidad antioxidante total (CAT) en fluido crevicular gingival (FCG) de pacientes con recién diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con periodontitis crónica (PC), sujetos con PC y sujetos con gingivitis (G). **Material y métodos:** Estudio transversal en sujetos de ambos sexos (35-55 años). Se formaron tres grupos: DM2+PC, PC y G. Se incluyeron sujetos con ≤ 1.6 años de DM2 con PC. Se evaluaron parámetros clínicos y periodontales. Los marcadores de estrés oxidativo (OxS) se determinaron por colorimetría y se cuantificaron por espectrofotometría. Se utilizó ANOVA/Kruskal-Wallis para observar diferencias entre los grupos y se analizaron las correlaciones con Pearson/Spearman. **Resultados:** El grupo DM2 + PC mostró un incremento significativo en la edad, índice de masa corporal y glucosa en comparación con los grupos PC y G. La profundidad de la bolsa (PD), pérdida de inserción, sangrado e índice gingival fueron mayores en el grupo DM2 + PC versus grupos PC y G ($p < 0.001$). No se encontró diferencia entre los grupos en CAT. El grupo DM2 + PC mostró mayor concentración de proteínas carboniladas versus grupo G ($p = 0.03$). PD correlacionó directamente con LDL en el grupo DM2 + PC ($p = 0.04$). **Conclusión:** Las proteínas carboniladas en el grupo DM2 + PC presentaron una diferencia significativa, indicando el daño oxidativo sinérgico de ambas patologías. La concentración de CAT tiende a elevarse en el grupo DM2 + PC, probablemente como un mecanismo compensatorio en busca del restablecimiento de homeostasis.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, periodontitis, estrés oxidativo, capacidad antioxidante total, proteínas carboniladas.

ABSTRACT

Objective: To compare the concentrations of carbonylated proteins and total antioxidant capacity (TAC) in gingival crevicular fluid (GCF) of patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (DM2) with chronic periodontitis (CP), subjects with CP and subjects with gingivitis (G). **Material and methods:** Cross-sectional study in subjects of both sexes (35-55 years). Three groups were formed: DM2 + CP, CP and G. Subjects with ≤ 1.6 years of DM2 with CP were included. Clinical and periodontal parameters were evaluated. OxS markers were determined by colorimetry and quantified by spectrophotometry. ANOVA/Kruskal Wallis was used to observe differences between the groups and the correlations were analyzed with Pearson/Spearman tests. **Results:** The DM2 + CP group showed a significant increase in age, body mass index and glucose in comparison with groups CP and G. The depth of the pocket (DP), insertion loss, bleeding and gingival index were higher in the group DM2 + CP versus groups CP and G ($p < 0.001$). No difference was found between the groups in TAC. The DM2 + CP group showed a higher concentration of carbonylated proteins versus group G ($p = 0.03$). DP correlated directly with LDL in the DM2 + CP group ($p = 0.04$). **Conclusion:** The carbonylated proteins in the DM2 + CP group showed a significant difference, indicating the synergistic oxidative damage of both pathologies. The concentration of TAC tends to rise in the DM2 + CP group, probably as a compensatory mechanism in search of the restoration of homeostasis.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, periodontitis, oxidative stress, total antioxidant capacity, carbonylated proteins.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un desorden metabólico de alta prevalencia en la población mundial adulta. En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2016), informó que es la primera causa de muerte en el país.¹ La DM tipo 2 (DM2) es la más fre-

* Doctora en Ciencias Médicas, Profesor-Investigador (Universidad De La Salle Bajío, León, Guanajuato).

† Doctor en Ciencias Médicas, Profesor-Investigador (Departamento de Ciencias Médicas, Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato).

§ Licenciada en Cirugía Dental (Departamento de Ciencias Médicas, Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato).

|| Licenciada en Odontología (Universidad De La Salle Bajío, León, Guanajuato).

Recibido: 07 Mayo 2019. Aceptado para publicación: 26 Junio 2019.

cuente, presentándose en 90% de los casos. Se caracteriza por una disminución en la producción de insulina y la resistencia a su acción, provocando una hiperglicemia crónica asociada a complicaciones agudas y crónicas de diversos órganos y tejidos, incluyendo los tejidos gingivales y periodontales que soportan a los dientes en la cavidad oral.² La DM aumenta tres veces el riesgo, la severidad y la extensión de la enfermedad periodontal, por lo que es reconocida como su sexta complicación.³

La etiología de la DM2 y de la enfermedad periodontal es compleja, ambas patologías comparten la presencia de inflamación crónica. La periodontitis se ha relacionado con el exceso en la secreción de los mediadores inflamatorios, los cuales son responsables de la destrucción del tejido conectivo y hueso alveolar, exacerbando la respuesta inflamatoria inmune.⁴ Además, las bacterias subgingivales y sus productos aumentan el número y la actividad de leucocitos polimorfonucleares, los cuales producen especies reactivas de oxígeno (ROS) y superóxido como una forma de defensa a la infección.⁵ Grandes cantidades de prooxidantes son producidas por estas enfermedades inflamatorias individualmente así como de manera conjunta, elevando los niveles de marcadores de estrés oxidativo (OxS) del periodonto y disminuyendo la capacidad antioxidant del fluido crevicular gingival (FCG).⁶

Por su tiempo corto de vida media *in vivo* y porque no es posible su medición de forma directa, las ROS, los radicales libres y otras especies reactivas se cuantifican mediante biomarcadores de daño tisular a macromoléculas vitales o de OxS.⁵ Las fuentes principales de biomarcadores para la actividad de ROS son: a) peroxidación lipídica (sustancias reactivas de ácido tiobarbitúrico (TBARS), malondialdehído (MDA), isoprostanos y 4-hidroxialquenales); b) oxidación de proteínas y/o aminoácidos (proteína carboniladas); c) biomarcadores de daño a los carbohidratos; d) biomarcadores de daño al ADN (8- hidroxi-desoxiguanosina); y e) capacidad antioxidant total (CAT).⁷

Niveles significativos altos en saliva y FCG de MDA y estado oxidante total (TOS) fueron reportados en sujetos con periodontitis versus controles.⁸ También se encontró en plasma, eritrocitos y tejido gingival, elevado de forma significativa el TBARS en un estudio de casos y controles.⁹ Además, la concentración de CAT en saliva de sujetos con periodontitis fue mayor que los controles.¹⁰ Pradeep y colaboradores reportaron que las concentraciones de proteínas carboniladas en FCG fueron mayores en los pacientes con periodontitis en comparación con sujetos con gingivitis y sujetos sanos, así como una correlación directamente proporcional entre los parámetros pe-

riodontales y los niveles de proteína carbonilada.¹¹ Baltacıoğlu y su grupo corroboraron estos resultados, ya que observaron niveles de proteínas carboniladas en suero y FCG significativamente más altos en el grupo periodontitis en comparación con el grupo control.¹² Sculley y su equipo encontraron una asociación positiva entre sujetos con periodontitis y las concentraciones de proteínas carboniladas en saliva y una disminución de la CAT, versus sujetos sanos.⁷

En sujetos diabéticos, Gümüş P y asociados compararon la CAT en pacientes con DM2 + periodontitis, DM1 + periodontitis y sujetos controles en muestras de saliva, no observando diferencias significativas entre los grupos.¹³ Allen y colaboradores reportaron que en pacientes con DM2 + periodontitis se encontraron niveles mayores de proteínas carboniladas en comparación con sujetos DM2 sin periodontitis. Por lo que concluyeron que la periodontitis está relacionada con un incremento de estrés oxidativo y con un control glicémico comprometido en pacientes con DM2.¹⁴

Trivedi y su grupo corroboraron el importante papel que tiene la enfermedad periodontal en la creación de ROS, además observaron un incremento en el nivel de MDA en saliva si se asocia con DM2.¹⁵ Patil y su equipo observaron un aumento progresivo en los niveles de MDA plasmático en los pacientes con periodontitis, seguidos de los pacientes con DM2 + periodontitis y grupo gingivitis comparados con el grupo control. Además, una disminución en la CAT en los pacientes con DM2 + periodontitis versus grupo control.¹⁶ Sin embargo, es escasa la información acerca de las concentraciones de proteína carbonilada y CAT en FCG de sujetos diabéticos de recién diagnóstico.

El FCG es un trasudado sérico normal que lubrica el surco gingival, la presencia de enfermedad periodontal lo convierte en un exudado inflamatorio. La recolección del FCG por medio de tiras de papel estandarizado, es una técnica no invasiva que ha sido utilizada en diferentes estudios como auxiliar diagnóstico de la enfermedad periodontal.¹⁷

El objetivo de este estudio fue comparar los niveles de proteína carbonilada y CAT en FCG de pacientes con recién diagnóstico de DM2 con periodontitis crónica (PC), sujetos con PC y sujetos con gingivitis, así como correlacionar estos marcadores de OxS con los parámetros periodontales de la población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal, observacional y comparativo que comprende sujetos de ambos sexos, seleccionados de

fábricas y sujetos que asistieron para recibir atención en la Facultad de Odontología de la Universidad de la Salle Bajío, A.C. (UDLSB) y el Departamento de Ciencias Médicas de la Universidad de Guanajuato. El tamaño de la muestra se realizó utilizando una muestra no probabilística por simple disponibilidad de acuerdo con los criterios de selección para formar los grupos. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética de la UDLSB (#14CIIT17/18), y, antes del estudio, cada sujeto firmó un consentimiento informado.

El estudio constó de tres grupos en el rango de 35 a 55 años de edad: grupo 1: sujetos con gingivitis (G); grupo 2: sujetos con PC; y grupo 3: diagnóstico reciente de DM2 (≤ 1.6 años desde su diagnóstico de DM2) y PC (DM + PC). Se incluyeron sujetos con un mínimo de 20 dientes; DM2 diagnosticada de forma reciente (≤ 1.6 años desde el diagnóstico de DM2) y con medicación hipoglucémica oral (metformina, glibenclamida o ambas) para el grupo de DM2 + PC. PC con profundidad de la bolsa y pérdida de inserción clínica ≥ 4 mm en más del 30% de los sitios para los grupos de DM2 + PC y grupo PC; así como gingivitis de acuerdo a los criterios de Löe y Silness¹⁸ para el grupo 1.

Se excluyeron sujetos que practican ejercicio vigoroso; con historial o consumidores de tabaco o alcohol en los últimos cinco años; así como mujeres embarazadas, lactando o con terapia de reemplazo hormonal; no tratamiento periodontal en los últimos seis meses; con alguna enfermedad o afección sistémica aparte de DM2 y PC; no bruxismo o hiperplasia gingival; no terapia con antibióticos, vitaminas, medicamentos antiinflamatorios, suplementos minerales, antioxidantes o esteroides en los últimos seis meses.

A los sujetos que participaron en el estudio se les administró un cuestionario de salud que incluía datos personales (edad, sexo) y hábitos personales (tabaco, alcohol, ejercicio). También se tomaron signos vitales, medidas antropométricas para calcular el índice de masa corporal (IMC), cuestionario de higiene oral y parámetros periodontales. Se tomó una muestra de sangre venosa después de un ayuno de 10 horas para determinar las siguientes pruebas de laboratorio: glucosa en ayunas, hemoglobina glucosilada (HbA1c) y perfil de lípidos (triglicéridos, colesterol, HDL y LDL), así como un análisis general de orina. Los análisis clínicos se llevaron a cabo por un mismo investigador.

Los parámetros periodontales registrados incluyeron la profundidad de sondaje (PD), sangrado de sondaje (BOP), recesión gingival, pérdida de inserción clínica

(CAL), índice gingival (GI) y movilidad dental. La profundidad de la bolsa se evaluó en 6 sitios por diente utilizando una sonda periodontal manual (Williams PW6, Hu-Friedy, Chicago, IL, EUA). Los valores medios de PD se sumaron para obtener un promedio total por paciente. En el caso de la recesión gingival, medimos la distancia desde la unión cemento-esmalte hasta el margen gingival libre y sumamos los valores obtenidos para obtener un promedio total para cada diente. La CAL se evaluó agregando recesión gingival y PD, sumando los valores obtenidos para obtener un promedio total por paciente. El índice gingival se determinó según los criterios de Löe y Silness¹⁸ y la movilidad dental de acuerdo a los criterios de Laster y colaboradores.¹⁹ Por último, el sangrado gingival se registró como ausente o presente después de 30 segundos de sondeo de la PD. Se calculó el porcentaje total de dientes con sangrado por paciente. La evaluación periodontal fue realizada por un mismo examinador.

El FCG se colectó solicitando a los sujetos acudir en ayunas y no cepillarse antes de la toma de muestra. Se escogieron cuatro dientes diferentes con PD ≥ 4 mm y CAL ≥ 5 mm. Se realizó aislamiento de las zonas elegidas, remoción de placa dentobacteriana y secado suave con corriente de aire por 15 segundos. Inmediatamente después se insertó el papel absorbente (Periopaper, Oraflow Inc. Smithtown, NY, EUA) durante 30-60 segundos. Se retiró el papel absorbente del paciente y se colocó en un tubo Eppendorf con 200 μ L de buffer fosfato salino (PBS), centrifugándolo a 5000 rpm durante 10 minutos a -4 °C y se almacenó a -70 °C hasta la medición de los marcadores de Oxs. Las muestras se analizaron utilizando un ensayo CAT (ABCAM Kit ab65329; Cambridge, Reino Unido), y un ensayo para proteína carbonilada (ABCAM Kit ab126287; Cambridge, Reino Unido). Ambos niveles de FCG de CAT y proteína carbonilada se determinaron mediante colorimetría y se cuantificaron por espectrofotometría. Los ensayos se realizaron de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, evaluando la normalidad de la distribución de los datos con la prueba de Lillefort. Dependiendo de si los datos presentaron una distribución normal o no normal, se utilizó la prueba de análisis de varianza (ANOVA) o la prueba de Kruskal-Wallis, para explorar las diferencias entre los grupos. Para analizar las correlaciones, se utilizaron las pruebas de Pearson o Spearman. El paquete estadístico Statistica 7 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, EUA) Se utilizó en todo momento. Se consideró significación estadística para $\alpha < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 25 sujetos para cada uno de los tres grupos. Las características demográficas de cada grupo se muestran en la *Tabla 1*. Se observaron diferencias significativas en la edad e IMC ($p < 0.001$) entre los grupos.

La *Tabla 2* muestra las características bioquímicas de los participantes. Se encontraron diferencias en los niveles de glucosa entre los grupos ($p < 0.001$), entre el grupo DM2 + PC versus grupos G y PC ($p < 0.05$).

Los parámetros clínicos periodontales se muestran en la *Tabla 3*. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en todos los parámetros periodontales.

Tabla 1: Características antropométricas en los tres grupos.

	G X ± DE n = 25	PC X ± DE n = 25	DM2 + PC X ± DE n = 25	p
Sexo (H/M)	15/10	13/12	20/5	0.1 [€]
Edad (años)	40.1 ± 5.9	41.7 ± 6.0	47.8 ± 4.1 ^{ab}	< 0.001
IMC (kg/m ²)	23.9 ± 1.5	26.0 ± 3.0	29.3 ± 4.2 ^{ab}	< 0.001
Diagnóstico			8.6 ± 7.2	
DM2 (meses)				

Los datos se presentan como media (X) ± desviación estándar (DE). Valor de p para Kruskal Wallis, [€] χ^2 . ^a) $p = 0.0001$ en relación con el grupo gingivitis, ^b) $p = 0.002$ en relación con el grupo PC.

Los niveles de proteínas carboniladas fueron mayores ($p = 0.03$) en el grupo DM2 + PC respecto al grupo G [2.3 (2.0-2.4) versus 1.7 (1.7-1.9) nM/mg proteína, respectivamente]. No hubo diferencia entre los grupos para CAT (*Tabla 4*).

En el grupo DM2 + PC la profundidad de la bolsa correlacionó positivamente con LDL ($r_s = 0.42$, $p = 0.04$) mostrada en la *Figura 1*.

DISCUSIÓN

Los sujetos del grupo DM2 + PC mostraron tener mayor edad e IMC. Estos resultados son razonables, ya que las personas de mayor edad tienden a presentar mayor número de enfermedades y obesidad. Como se esperaba, el grupo DM2 + PC presentó niveles significativos de glucosa versus grupos PC y G.

Nuestros resultados concuerdan con las características periodontales reportados por Trivedi y colaboradores¹⁵ quienes reportan un menor número de dientes y mayor movilidad en el grupo DM2 + PC, quienes reportaron los peores parámetros periodontales. Manosudprasit y su equipo mencionan que el aumento de la susceptibilidad a infecciones y a enfermedad periodontal en los pacientes con diabetes se explica por la disminución en la apoptosis espontánea de leucocitos polimorfonucleares en pacientes con diabetes mellitus.²⁰

En nuestros resultados respecto a los marcadores de estrés oxidativo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de CAT entre los grupos, lo cual concuerda con los resultados de Tóthová y su grupo²¹ quienes argumentan que la disminución de la CAT no es necesariamente una condición indeseable

Tabla 2: Características bioquímicas en los tres grupos.

	G X ± DE n = 25	PC X ± DE n = 25	DM2 + PC X ± DE n = 25	p
Glucosa (mg/dL)	89.3 ± 15.5 ^c	93.5 ± 13.7 ^c	133.6 ± 53.7 ^{ab}	< 0.0001
Colesterol (mg/dL)	197.0 ± 39.0	190.0 ± 30.3	193.0 ± 33.9	0.71
HDL (mg/dL)	43.8 ± 9.1	41.6 ± 7.7	50.7 ± 34.1	0.70
LDL (mg/dL)	128.0 ± 36.0	120.5 ± 25.4	117.7 ± 39.1	0.55 [§]
Triglicéridos (mg/dL)	133.9 ± 99.9	139.2 ± 68.4	153.9 ± 88.7	0.37
HbA1C (mmol/mol)			5.3 ± 1.2	

Los datos se presentan como media (X) ± desviación estándar (DE). Valor de p para Kruskal-Wallis, [§] Valor de p para ANOVA. ^a) $p < 0.005$ en relación con el grupo gingivitis, ^b) $p < 0.01$ en relación con el grupo PC, ^c) $p < 0.01$ en relación con el grupo DM2 + PC.

Tabla 3: Características periodontales en los tres grupos.

	G X ± DE n = 25	PC X ± DE n = 25	DM2 + PC X ± DE n = 25	p
Movilidad (%)	0.0	3.0 ± 11.6	6.6 ± 14.9	0.003
Recesión (mm)	0.5 ± 0.8	1.0 ± 0.9	1.7 ± 1.1 ^a	0.003
PD (mm)	3.3 ± 1.7	4.8 ± 1.1 ^a	4.8 ± 0.6 ^a	< 0.001
CAL (mm)	0.9 ± 1.4 ^c	2.3 ± 2.2	4.0 ± 2.5 ^a	< 0.001
Sangrado (%)	1.4 ± 2.3 ^{bc}	11.3 ± 12.2	9.5 ± 9.3	< 0.001
Índice gingival	1.0 ± 1.0 ^{bc}	2.1 ± 0.5 ^a	2.2 ± 0.5 ^a	< 0.001

Los datos se presentan como media (X) ± desviación estándar (DE). Valor de p para Kruskal-Wallis, ^a) p < 0.01 en relación con el grupo gingivitis, ^b) p < 0.01 en relación con el grupo PC, ^c) p < 0.01 en relación con el grupo DM2 + PC.

Tabla 4: Marcadores de estrés oxidativo entre los grupos.

	G M (rango) n= 25	PC M (rango) n= 25	DM2 + PC M (rango) n= 25	p
CAT (equivalentes trolox nmol)	6.3 (3.7-10.6)	10.3 (5.6-20.2)	10.3 (6.9-18.3)	0.1
Proteínas carboniladas (nmol/mg)	1.7 (1.7-1.9)	2.2 (2.0-2.4)	2.3 (2.0-2.5) ^a	0.01

Los datos se expresan como mediana (M) y rangos, se analizaron con la prueba Kruskal-Wallis. ^a) p < 0.05 en relación con el grupo gingivitis.

cuando la producción de ROS disminuye; sin embargo nuestros hallazgos sugieren que existe una mayor CAT en los pacientes con DM2 sin ser estadísticamente significativa. Curiosamente en un estudio realizado en pacientes con reciente diagnóstico de diabetes Zingler y asociados demostraron un incremento de la actividad de la enzima antioxidante superóxido dismutasa (SOD) en biopsias de músculo esquelético de DM2 versus control, lo cual sugiere que en pacientes diagnosticados de forma reciente con diabetes mellitus existe una lucha por encontrar la homeostasis, aumentando la actividad de diferentes enzimas antioxidantes y con ello los niveles de CAT, lo cual se ve reflejado en nuestros hallazgos.²²

Sólo un estudio ha cuantificado la CAT en DM2 en plasma, el estudio de Patil y colaboradores,¹⁶ quienes al contrario de nuestros resultados reportaron menor CAT

en pacientes de reciente diagnóstico de DM2 + PC versus control, esto puede deberse a que son diferentes fluidos y el plasma puede ser influenciado por mecanismos intrínsecos de la diabetes mellitus y el FCG se relaciona de manera más directa a la enfermedad periodontal de estos pacientes. En contraparte con nuestros resultados, Brock y su grupo reportaron mayores niveles de CAT en el FCG de sujetos con PC versus control.²³

Las proteínas carboniladas presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p = 0.1) siendo mayor los niveles para el grupo DM2 + PC que tuvo diferencias con el grupo gingivitis (p < 0.05), estos resultados reflejan el daño oxidativo presente en ambas patologías. No existen estudios que hayan cuantificado las proteínas carboniladas en el paciente de reciente diagnóstico de DM2.

Concordando con nuestros resultados, Allen y asociados¹⁴ reportaron mayores niveles de proteínas carboniladas en suero de paciente con DM2 (de más de cinco años de evolución) con enfermedad periodontal comparándolo con pacientes únicamente con diabetes mellitus. De la misma manera Pradeep y su equipo,¹¹ Baltacioglu y colaboradores,¹² y Atabay y su grupo,²⁴ reportaron mayores niveles de proteínas carboniladas en el FCG de pacientes con periodontitis comparados con sujetos control.

Por último, registramos una correlación positiva entre la bolsa periodontal y los niveles de LDL en el grupo DM2 + PC. Estos resultados concuerdan con lo antes reportado por Sangwan y asociados que encontraron una correlación positiva entre LDL y PD en sujetos con hiperlipidemia y periodontitis.²⁵

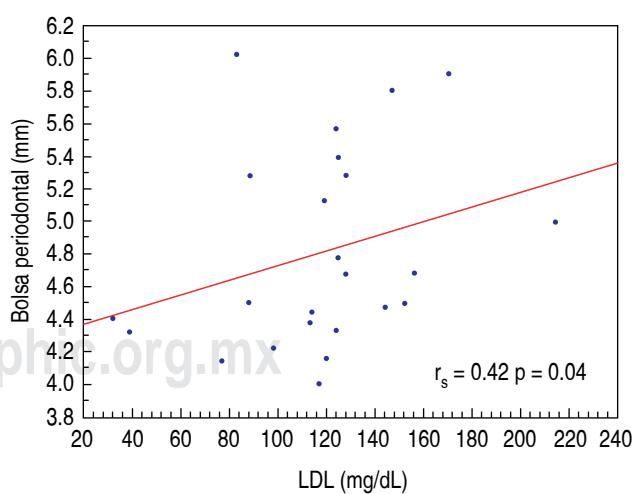


Figura 1: Correlación positiva de bolsa periodontal y LDL en el grupo DM2 + PC.

CONCLUSIONES

Este es el primer estudio realizado en el fluido crevicular gingival en pacientes de recién diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en donde se estudian los mecanismos anti-oxidantes en etapas tempranas de la enfermedad. Las proteínas carboniladas en el grupo DM2 + PC presentaron una diferencia significativa, indicando el daño oxidativo sinérgico de ambas patologías. Además, la concentración de la capacidad antioxidante total tiende a elevarse en el grupo DM2 + PC en el inicio temprano de la diabetes, probablemente como un mecanismo compensatorio en busca del restablecimiento de homeostasis.

BIBLIOGRAFÍA

- Hernandez M, Rivera J, Shamah T, CNL et al. Informe final de resultados. Investig Proy DE. 2009; 2016 (FNSANUT).
- Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000. 1997; 14: 9-11.
- Kumar M, Mishra L, Mohanty R, Nayak R. Diabetes and gum disease: the diabolic duo. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2014; 8: 255-258.
- Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000. 1997; 14 (296): 112-143.
- Oktay S, Chukkapalli SS, Rivera-Kweh MF, Velsko IM, Holliday LS, Kesavalu L. Periodontitis in rats induces systemic oxidative stress that is controlled by bone-targeted antiresorptives. *J Periodontol*. 2015; 86 (1): 137-145.
- Koromantzos P, Makrilakis K, Dereka X, Offenbacher S, Katsilambros N, Vrotsos I et al. Effect of non-surgical periodontal therapy on C-reactive protein, oxidative stress, and matrix metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *J Periodontol*. 2012; 83 (1): 3-10.
- Sculley D V, Langley-Evans SC. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clin Sci (Lond)*. 2003; 105: 167-172.
- Akalin FA, Baltacioglu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2007; 34 (7): 558-565.
- Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran CR. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cell Mol Biol Lett*. 2005; 10: 255-264.
- Diab-Ladki R, Pellan B, Chahine R. Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases. *Clin Oral Investig*. 2003; 7 (2): 103-107.
- Pradeep AR, Ramchandraprasad M V, Bajaj P, Rao NS, Agarwal E. Protein carbonyl: An oxidative stress marker in gingival crevicular fluid in healthy, gingivitis, and chronic periodontitis subjects. *Contemp Clin Dent*. 2013; 4 (1): 27-31.
- Baltacioglu E, Akalin FA, Alver A, Değer O, Karabulut E. Protein carbonyl levels in serum and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2008; 53 (8): 716-722.
- Gümüş P, Buduneli N, Cetinkalp S, Hawkins SI, Renaud D, Kinane DF et al. Salivary antioxidants in patients with type 1 or 2 diabetes and inflammatory periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol*. 2009; 80 (9): 1440-1446.
- Allen EM, Matthews JB, O'Halloran DJ, Griffiths HR, Chapple IL. Oxidative and inflammatory status in type 2 diabetes patients with periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2011; 38: 894-901.
- Trivedi S, Lal N, Mahdi AA, Mittal M, Singh B, Pandey S. Evaluation of antioxidant enzymes activity and malondialdehyde levels in patients with chronic periodontitis and diabetes mellitus. *J Periodontol*. 2014; 85 (5): 713-720.
- Patil VS, Patil VP, Gokhale N, Acharya A KP. Chronic periodontitis in type 2 diabetes mellitus: oxidative stress as a common factor in periodontal tissue injury. *J Clin Diagnostic Res*. 2016; 10 (4): 12-16.
- Bostancı N, Belibasakis GN. Gingival crevicular fluid and its immune mediators in the proteomic era. *Periodontol* 2000. 2018; 76 (1): 68-84.
- Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand*. 1963; 21: 533-551.
- Laster L, Laudenbach KW, Stoller NH. An evaluation of clinical tooth mobility measurements. *J Periodontol*. 1975; 46 (10): 603-607.
- Manosudprasit A, Kantarci A, Hasturk H, Stephens D, Van Dyke TE. Spontaneous PMN apoptosis in type 2 diabetes and the impact of periodontitis. *J Leukoc Biol*. 2017; 102: 4A0416-209RR.
- Tóthová L, Celecová V, Celec P. Salivary markers of oxidative stress and their relation to periodontal and dental status in children. *Dis Markers*. 2013; 34 (1): 9-15.
- Ziegler D, Strom A, Brüggemann J, Ziegler I, Ringel B, Püttgen S, Roden M; GDS Group. Overexpression of cutaneous mitochondrial superoxide dismutase in recent-onset type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015; 58 (7): 1621-1625.
- Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol*. 2004; 31 (7): 515-521.
- Atabay VE, Lutfioğlu M, Avci B, Sakallioglu EE, Aydoğdu A. Obesity and oxidative stress in patients with different periodontal status: a case-control study. *J Periodontal Res*. 2017; 52 (1): 51-60.
- Sangwan, Aditi, Tewari, Shikha, Singh, Harpreet, Sharma Rajinder NS. Periodontal status and hyperlipidemia? *J Periodontol*. 2013; 84 (1): 3-12.

Correspondencia:

Dra. Miriam Lucía Rocha Navarro

Av. Universidad Núm. 602, Col. Lomas del Campestre,
37150, León, Guanajuato.
Cel: 47-7700-3322
E-mail: miriamrocha@yahoo.com