



Diagnóstico molecular de factores genéticos relacionados con periodontitis en pacientes mestizos mexicanos. Estudio piloto

Laila Okie-Fayad,* Daniel De González Argüelles-Rosel,*
Samia Fayad-Hassan,* Esther Alhelí Hernández-Tobías**

RESUMEN

La periodontitis (EP) es una condición multifactorial ocasionada por agentes microbianos y un proceso inflamatorio crónico provocado por la respuesta inmunitaria del huésped, que progresa hasta ocasionar la pérdida de tejidos de soporte del diente. En los últimos años, el factor genético ha sido postulado como un aspecto fundamental que puede contribuir al desarrollo de la periodontitis. En el presente estudio se determinó la contribución de ciertos genes con el fin de identificar biomarcadores de riesgo que puedan ser empleados en el diagnóstico molecular de esta patología. Los genes estudiados fueron adiponectina (ADIPOQ) y T-caderina (CDH13), relacionados con la inflamación y el gen del receptor activador del proliferador de peroxisomas gamma (PPARG), vinculado al metabolismo óseo. Para ello, se estudiaron las diferencias de frecuencias (alélicas y genotípicas) de tres polimorfismos tipo SNP en 31 individuos mestizos mexicanos no relacionados genéticamente: 14 casos con periodontitis y 17 controles periodontalmente sanos. El material genético se obtuvo a partir de células epiteliales de saliva y la genotipificación se realizó mediante PCR cuantitativa empleando sondas TaqMan®. Los resultados sugieren que el alelo A del gen CDH13 podría contribuir al riesgo de periodontitis ($OR = 2.15$, $95\% CI = 1.05-4.43$, $p \leq 0.02$). Este hallazgo fue soportado por las frecuencias genotípicas, que mostraron una mayor frecuencia del genotipo AA en los casos (80%) que en los controles (50%). Por lo que se refiere a ADIPOQ, éste mostró mayor proporción del genotipo de riesgo reportado en otras poblaciones (TT), que se presentó en el 7% de los casos y estuvo ausente en los controles. Finalmente, PPARG no dejó ver disimilitudes entre los grupos estudiados. A pesar de que las diferencias no fueron estadísticamente significativas, nuestros resultados revelan tendencias interesantes que posiblemente hagan más evidentes estas distinciones al aumentar el tamaño de la muestra.

Palabras clave: Periodontitis, genética de poblaciones, polimorfismos, ADIPOQ, PPARG, CDH13, mestizo mexicano.

ABSTRACT

Periodontal disease (PD) is a complex condition caused by bacterial infection and increased host immune response, deeply involved in the loss of tooth supporting tissue. It is important to note that genetics has been considered an important factor in the etiology of periodontal disease. In the present study, we determined the contribution of certain genes to identify genetic risk markers for its future use in molecular PD diagnosis. The studied genes were adiponectin (ADIPOQ) and T-cadherin (CDH13), related to inflammation, and the gene that codes for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG), related to bone metabolism. In order to find genetic risk markers, we analyzed allele and genotype frequency differences in three SNP polymorphisms in 31 genetically unrelated Mexican mestizos: 14 periodontitis cases and 17 periodontal healthy controls. DNA was isolated from oral epithelial cells and polymorphisms were analyzed by TaqMan® SNP genotyping assays. Our results suggest that A allele on CDH13 gene may confer risk to PD development ($OR = 2.15$, $95\% CI = 1.05-4.43$, $p \leq 0.02$). In agreement with this finding, the homozygous genotype for this allele (AA) was more frequent among cases (80%) than controls (50%). Regarding ADIPOQ, it showed a higher proportion of risk genotypes reported in other populations (TT), where this genotype was more frequent in cases (7%) than in controls (absent). Finally, PPARG did not show any difference between both studied groups. Although the differences found in this study were not statistically significant, our results reveal interesting trends that may become evident with a higher sample size.

Key words: Periodontal disease, population genetics, polymorphisms, ADIPOQ, PPARG, CDH13, Mexican mestizo.

www.medigraphic.org.mx

INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una afección inflamatoria multifactorial y genéticamente heterogénea caracterizada por la pérdida de inserción y de tejido óseo.¹ Esta patología surge de la acumulación y organización de bacterias que inducen una respuesta inmune en el huésped, piedra angular en la progresión y severidad de esta enfermedad.² A medida que esta condición

* Departamento de Postgrado en Periodoncia de la Universidad Intercontinental. México, D.F.

** Departamento de Toxicología, Postgrado del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. México, D.F.

progresar, se promueve un estado de inflamación crónica que afecta el aparato de inserción del diente, ocasionando la pérdida de los tejidos de soporte.³

De acuerdo con los reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la periodontitis se presenta en el 11% de la población mundial. Sin embargo, se ha reportado una variabilidad entre regiones geográficas, en donde las poblaciones latinoamericanas presentan tasas de prevalencia altas.⁴ En México, las cifras son aún inconsistentes, pero se ha llegado a estimar que entre el 30 y 50% de la población padece algún grado de periodontitis.^{4,5} Estos datos epidemiológicos impactan económicamente al sistema de salud pública de nuestro país debido a que la periodontitis se presenta en comorbilidad con enfermedades no transmisibles, como las enfermedades cardiovasculares y diabetes, en las que el proceso inflamatorio tiene un papel fundamental.⁶⁻⁸ Aunado a este hecho, los elevados costos del tratamiento periodontal y la pérdida de días laborales secundarios al tratamiento también impactan la economía del país.^{4,9,10}

Anteriormente, la periodontitis se relacionaba principalmente con la presencia de placa dental bacteriana, la que si bien es un punto crítico que coadyuva a su desarrollo, por sí sola es incapaz de contribuir al establecimiento y pérdida del soporte óseo.¹¹ Consecuentemente, en los últimos años, la periodontitis ha sido considerada de origen multifactorial, en donde la interacción entre los agentes bacterianos y los mecanismos inmunológicos del huésped tienen un papel fundamental que actúa en conjunto con factores ambientales y en donde todos ellos contribuyen a su desarrollo.^{12,13} De tal forma, los estudios para estimar la heredabilidad (*h*) realizados en gemelos mono- y dicigóticos han revelado que la herencia tiene un papel fundamental en el desarrollo de la periodontitis, estimando para esta condición una heredabilidad superior al 50%.¹⁴ Si bien los datos epidemiológicos relacionados con la periodontitis son escasos en nuestro país, los estudios relacionados con la búsqueda de biomarcadores que contribuyan al diagnóstico molecular de esta patología son ausentes. No obstante, el alto componente genético de esta condición incita a la realización de estudios de asociación genética (EAG). Este tipo de trabajos tienen como objetivo la búsqueda de variantes alélicas y genotípicas en genes candidato que participen en los procesos etiopatológicos, determinando así patrones de susceptibilidad

que puedan ser empleados como biomarcadores de riesgo.¹⁵ Para tales fines, se analizan mutaciones comunes en el genoma, que se encuentran presentes en al menos el 1% de la población (polimorfismos). Estos polimorfismos pueden participar de manera sinérgica con factores ambientales contribuyendo a la generación de un fenotipo patológico (en este caso, la periodontitis). Los polimorfismos más comúnmente utilizados son los de un solo nucleótido (por sus siglas en inglés, SNPs, *single nucleotide polymorphisms*), cuya frecuencia es muy alta (uno cada 300 pares de bases) y tienen la capacidad de producir isoformas protéicas que pueden alterar algunos procesos biológicos.¹⁶ En este sentido, la periodontitis involucra la participación de múltiples procesos, entre los que destaca un proceso inflamatorio de bajo grado caracterizado por una desregulación en el patrón de citocinas, que se distingue por una disminución de la adiponectina (ADIPOQ, que tiene funciones antiinflamatorias) y la interacción con sus receptores (adipoR1, adipoR2 y T-caderina). La disminución en los niveles plasmáticos de la ADIPOQ le confiere al huésped una susceptibilidad al efecto bacteriano, denotando su participación en el desarrollo de la periodontitis. Por otro lado, el metabolismo óseo tiene un papel fundamental para que los procesos inflamatorios y la acumulación bacteriana causen estragos en el mecanismo de inserción del diente; así, el receptor activador del proliferador de peroxisomas gamma (PPAR γ) tiene una gran relevancia en el estudio de la génesis de la periodontitis.¹⁷ En este tenor, los EAG han relacionado variantes alélicas y genotípicas presentes en los genes que codifican para la adiponectina (ADIPOQ), la T-caderina (CDH13) y el PPARG con la periodontitis. Dichos estudios, realizados en su mayoría en poblaciones asiáticas, relacionan a algunas variantes genéticas con el riesgo de padecer periodontitis.¹⁸⁻²⁰ Los resultados de estas investigaciones sugieren que los polimorfismos en estos genes pueden ser buenos candidatos en el diagnóstico molecular temprano; es decir, pueden fungir como biomarcadores que permitan al periodontista medir el riesgo de cada individuo a padecer periodontitis y seleccionar el tratamiento más efectivo según la severidad del riesgo inherente de cada paciente. Sin embargo, los estudios en otras poblaciones no son extrapolables a la población mestiza mexicana, por lo que el objetivo de esta investigación fue determinar las diferencias de frecuencia entre un grupo de casos y un grupo

de controles con el fin de identificar biomarcadores de riesgo en genes candidatos (ADIPOQ, CDH13, PPARG) relacionados con la respuesta inmune y la inflamación en sujetos mestizos mexicanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio piloto de casos y controles participaron 31 pacientes mestizos mexicanos no relacionados genéticamente. Los individuos fueron captados de la Clínica de la Facultad de Odontología de la Universidad Intercontinental (UIC) en la Ciudad de México. El diagnóstico periodontal fue realizado mediante el análisis de la serie radiográfica completa, la evaluación de los niveles clínicos de inserción y la profundidad sondable. Posteriormente, los sujetos se clasificaron como casos (diagnosticados con periodontitis crónica generalizada, $n = 14$) o controles (periodontalmente sanos, $n = 17$). Las covariables como edad, peso, enfermedades sistémicas y tabaquismo fueron evaluadas por medio de un cuestionario. Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado.

ANÁLISIS MOLECULAR

El material genético se obtuvo a partir de células epiteliales de saliva utilizando un *kit* comercial basado en un método de precipitación salina (Jena, Bioscience, Alemania). La genotipificación de los tres polimorfismos tipo SNP se llevó a cabo mediante ensayos TaqMan®5' exonucleasa (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA) usando sondas de hibridación al DNA marcadas con los fluorocromos VIC y FAM (*Cuadro I*). Aproximadamente 10 ng de DNA se amplificaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante; las condiciones de la PCR consistieron en un periodo de preincubación de 10 minutos a 95 °C, seguidos de 40 ciclos de 15 segundos de desnaturación a 95 °C y 90 segundos de alineamiento a

60 °C. El termociclador C1000 (Bio-Rad, Richmond, CA) fue utilizado para la adquisición de datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Las frecuencias alélicas y genotípicas, así como el desequilibrio de ligamiento, se calcularon mediante el *software* Arlequin v. 3.5.²¹ El equilibrio de Hardy Weinberg se obtuvo por medio del análisis estadístico *F* de Weir y Cockerham, empleando el *software* Genetix v. 4.05.2.²² Para las diferencias entre las frecuencias genotípicas entre casos y controles, se utilizó el análisis estadístico T-Student, U de Mann-Whitney y exacto de Fisher con el *software* STATA MP v. 13.

RESULTADOS

Las características generales de las poblaciones de casos y controles se describen en el *cuadro II*. Las medidas antropométricas (peso y talla), el género de los participantes y el hábito de fumar fue similar en ambos grupos ($p \geq 0.05$). Por lo que respecta a la edad, esta se distribuyó como sigue: casos (rango de 46 a 56, promedio 50 ± 10.3) y controles (rango de 36 a 46, promedio 41 ± 9.8). Consiguientemente, se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos ($p \leq 0.02$), en donde los casos mostraron mayor edad con respecto a los controles.

Con respecto a las distribuciones de las frecuencias alélicas y genotípicas de los marcadores analizados, se observaron tendencias diferentes en ambos grupos (*Cuadro III*). Los análisis de comparación se llevaron a cabo tomando como referencia los alelos y genotipos de riesgo reportados previamente en otras poblaciones.²³ Para el gen ADIPOQ, el alelo de riesgo fue T y su genotipo homocigoto (TT). En cuanto a los genes CDH13 y PPARG, los alelos fueron A y G, respectivamente, con sus respectivos genotipos homocigotos.

Cuadro I. Secuencia de las sondas de hibridación al DNA.

Gen	SNP	Sonda [V/F]
ADIPOQ	rs864265	TTAAATTTGACAGAATTGAGTATTG[G/T]TGAGGATATAGAGAAATGGGCACTC
CDH13	rs3865188	AGGCTACTGAAGGTTGTACATAGAT[A/T]CCACAAAGACCAGGGACAAACTTGC
PPARG	rs1801282	AACTCTGGGAGATTCTCCTATTGAC[C/G]CAGAAAGCGATTCTTCACTGATAC

En lo referente a los genes relacionados con la inflamación (ADIPOQ y CDH13), estos presentaron frecuencias alélicas muy similares a las reportadas en otras poblaciones.²⁴ Con respecto a ADIPOQ, el alelo T no mostró diferencias entre los grupos; no obstante, el genotipo TT estuvo presente en el 7% de los casos y ausente en los controles. Por lo que se refiere al gen CDH13, el alelo A estuvo presente en el 86% de los casos y en el 74% de los controles, haciendo patente una importante diferencia significativa ($p \leq 0.02$) y sugiriendo una posible asociación

con la periodontitis, ya que mostró una razón de momios (OR) de 2.15, con un intervalo de confianza ($_{95\%}$ IC) de 1.05 a 4.43. En relación con el genotipo homocigoto de riesgo, éste se presentó en el 79% de los casos y 53% de los controles; sin embargo, estas diferencias no fueron significativas ($p \geq 0.40$). Finalmente, los resultados con respecto a PPARC mostraron que no hay diferencias significativas entre los casos y los controles con respecto a las frecuencias alélicas y genotípicas ($p \geq 0.20$). Cabe destacar que las frecuencias alélicas de estos tres

Cuadro II. Características generales de la población.

Características	Casos	Controles	Valor de p*
Edad (media)	50.14 \pm 2.76	41.23 \pm 2.39	0.024
Estatura (cm)	1.62 \pm 0.021	1.63 \pm 0.028	0.681
Peso (kg)	75.64 \pm 2.94	70.70 \pm 2.91	0.246
IMC (kg/m ²)	28.73 \pm 1.09	26.41 \pm 1.07	0.142
Género (F/M)	7/7	14/3	0.063
Fumadores (%)	29.4	35.7	0.709

* Prueba de T Student.

Cuadro III. Análisis de comparación entre las frecuencias genéticas de las poblaciones.

Gen-polimorfismo	Genotipo	Casos	Controles	Valor de p*
ADIPOQ-rs864265	GG	0.79	0.71	0.412
	GT	0.14	0.29	
	TT	0.07	0	
	G	0.86	0.85	
	T	0.14	0.15	
CDH13-rs3865188	AA	0.79	0.53	0.221
	AT	0.14	0.41	
	TT	0.07	0.06	
	A	0.86	0.74	
	T	0.14	0.26	
PPARG-rs1801282	CC	0.857	0.882	0.662
	CG	0.142	0.117	
	GG	0	0	
	C	0.93	0.94	
	G	0.07	0.06	

* Prueba de exacto de Fisher.

Cuadro IV. Equilibrio con respecto a la ecuación de Hardy-Weinberg en las poblaciones.

Gen-polimorfismo	Poblaciones de estudio			
	Casos		Controles	
	F_{is}	p	F_{is}	p
ADIPOQ-rs864265	0.446	0.24	0.01	1
CDH13-rs3865188	0.446	0.229	-0.02	0.757
PPARG-rs1801282	-0.04	1	-0.03	1
Total	0.343	0.06	-0.06	0.836
Bonferroni $p > 0.01$.				

marcadores fueron muy similares a los datos de la población mexicana (Hernández-Tobías EA, datos no publicados), lo que valida nuestros hallazgos. Así mismo, todas las poblaciones se encontraron en equilibrio con respecto a la ecuación de Hardy-Weinberg (Cuadro IV). Sin embargo, la población de casos presentó un importante exceso de homocigotos ($F_{is} = 0.34$), mientras que en los controles se observó un sutil exceso de heterocigotos ($F_{is} = -0.06$). Con respecto al desequilibrio de ligamiento, todos los *loci* estudiados no mostraron tendencia en la segregación dependiente ($p > 0.01$).

DISCUSIÓN

Los estudios de asociación genética (EAG) en condiciones periodontales han ido en aumento en los últimos años. Estos estudios han reportado variantes genéticas de riesgo que pueden contribuir de forma importante al desarrollo de la periodontitis, sobre todo en genes relacionados con los procesos de inflamación crónica y metabolismo óseo. En este sentido, la adiponectina y uno de sus receptores (T-caderina), así como el PPAR γ han sido el blanco de los EAG debido a que estos procesos confluyen en la génesis de la periodontitis a través de los procesos antiinflamatorios y de la génesis de osteoclastos, respectivamente.^{17,20}

En el presente estudio, analizamos las frecuencias alélicas y genotípicas de marcadores relacionados con la inflamación y el metabolismo óseo en dos poblaciones mestizas mexicanas (casos y controles). Con respecto a los marcadores relacionados a infla-

mación, ADIPOQ mostró sutiles diferencias en la distribución del genotipo TT de ADIPOQ, que fue más frecuente entre los casos que en los controles. Estos hallazgos concuerdan con reportes previos en poblaciones asiáticas, en donde relacionan al alelo T con una reducción del 40% en los niveles de expresión de la adiponectina sérica.²⁵ Por su parte, CDH13 mostró mayor frecuencia del alelo A en los casos (86%) versus controles (74%), sugiriendo que la presencia de este alelo aumenta hasta dos veces el riesgo de periodontitis. Estas diferencias se mantienen en las frecuencias genotípicas (AA), pero el tamaño de la muestra impide mantener la significancia estadística. No obstante, estudios *in vitro* soportan nuestros hallazgos, relacionando al alelo A con la disminución de la expresión de T-caderina y, por consiguiente, con los niveles de adiponectina sérica. Las diferencias encontradas en ambos marcadores genéticos relacionados con inflamación coinciden con los estudios clínicos que vinculan a la disminución de los niveles de adiponectina en enfermedades caracterizadas por un cuadro de inflamación crónica como la periodontitis.²⁶⁻²⁸

Por otra parte, PPARG, relacionado al metabolismo óseo, mostró distribuciones alélicas y genotípicas similares entre casos y controles. Estos resultados son congruentes con los obtenidos en poblaciones caucásicas.²⁰ Contrario a estos hallazgos, las poblaciones asiáticas (Japón) sustentan una posible asociación del alelo G-PPARG con la periodontitis, de manera dependiente de la densidad mineral ósea (DMO)¹⁸ y de los niveles de proteína C reactiva.¹⁹ Estas discrepancias reflejan la necesidad de realizar trabajos

con ajustes de variables confusoras relacionadas sobre todo en poblaciones con arquitectura genética compleja, como la mestiza mexicana.²⁹

Finalmente, nuestra investigación soporta la contribución genética en el desarrollo de la periodontitis, sugiriendo que los marcadores polimórficos pueden ser una herramienta útil para ser usados como biomarcadores de diagnóstico temprano. Sin embargo, es importante tomar los resultados obtenidos con cautela debido al bajo poder estadístico alcanzado por el reducido tamaño de muestra de este estudio piloto. Así mismo, y aunque las frecuencias genéticas se compararon con reportes previos en nuestra población, no se realizaron ajustes por estratificación poblacional, lo que podría llevar a resultados espurios. Por lo anterior, y con el fin de darle un mayor soporte a este tipo de investigaciones, es indispensable repetir el estudio con un mayor número de muestra, lo cual permitirá aumentar el poder estadístico. Además, se sugiere realizar análisis de genotipos *multiloci* que permitirán determinar la confluencia de alelos de riesgo en la susceptibilidad a padecer periodontitis. Estos trabajos deberán considerar un análisis de chi cuadrada (χ^2) condicional a la estratificación poblacional para soportar estadísticamente que las asociaciones encontradas estén relacionadas con la periodontitis y no estén retratando un rasgo de algún subgrupo de la población.

CONCLUSIONES

Encontramos que los alelos de riesgo rs3865188-A del gen CDH13 y rs864265-T del gen ADIPOQ podrían contribuir al riesgo de periodontitis en adultos mestizos mexicanos. En este sentido los marcadores pueden ser utilizados como herramientas de diagnóstico molecular en pacientes con periodontitis, acompañados de un diagnóstico clínico pertinente. Sin embargo, los datos deben ser tomados con cautela debido al reducido número de muestra. Los resultados encontrados en el presente estudio incitan a continuar con las investigaciones acerca de estos marcadores para permitir fortalecer los hallazgos.

REFERENCIAS

- Petersen PE, Ogawa H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontol* 2000. 2012; 60 (1): 15-39.
- Hiyari S, Atti E, Camargo PM, Eskin E, Lusic AJ, Tetradis S. Heritability of periodontal bone loss in mice. *J Periodontol Res*. 2015; 50 (6): 730-736.
- Pihlstrom BL. Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning. *Periodontol* 2000. 2001; 25 (1): 37-58.
- Petersen PE. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century. The approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2003; 31 (Suppl 1): 3-23.
- Minaya-Sánchez M, Medina-Solís CE, Maupomé G, Vallejos-Sánchez AA, Casanova-Rosado JF, Marquez-Corona M de L. Prevalence of and risk indicators for chronic periodontitis in males from Campeche, Mexico. *Rev Salud Pública (Bogotá)*. 2007; 9 (3): 388-398.
- Silva MF, Barbosa KG, Pereira JV, Bento PM, Godoy GP, Gomes DQ de C. Prevalence of oral mucosal lesions among patients with diabetes mellitus types 1 and 2. *An Bras Dermatol*. 2015; 90 (1): 49-53.
- Heaton B, Applebaum KM, Rothman KJ, Brooks DR, Heeren T, Dietrich T. The influence of prevalent cohort bias in the association between periodontal disease progression and incident coronary heart disease. *Ann Epidemiol*. 2014; 24 (10): 741-746.
- Nagpal R, Yamashiro Y, Izumi Y. The two-way association of periodontal infection with systemic disorders: an overview. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 793898.
- Richards D. Oral diseases affect some 3.9 billion people. *Evid Based Dent*. 2013; 14 (2): 35.
- Parenti A, Paccosi S, Cairo F, Defraia E. Treatment of periodontitis for the prevention of endothelial dysfunction: a narrative review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015; 13 (6): 749-758.
- Van Dyke TE. The etiology and pathogenesis of periodontitis revisited. *J Appl Oral Sci*. 2009; 17 (1).
- Perri R, Nares S, Zhang S, Barros SP, Offenbacher S. MicroRNA modulation in obesity and periodontitis. *J Dent Res*. 2012; 91 (1): 33-38.
- Buduneli N, Büyükoğlu B, Ilgenli T, Buduneli E, Nalbantsoy A, Saraç F. Is obesity a possible modifier of periodontal disease as a chronic inflammatory process? A case-control study. *J Periodontol Res (USA)*. 2014; 49 (4): 465-471.
- Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol*. 2000; 71 (11): 1699-707.
- Attia J, Ioannidis JP, Thakkestian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C. How to use an article about genetic association: A: background concepts. *JAMA*. 2009; 301 (1): 74-81.
- Hu XS, Hu Y. Genomic scans of zygotic disequilibrium and epistatic SNPs in hapmap phase III populations. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0131039.
- Nokhbehsaim M, Keser S, Nogueira AVB, Cirelli JA, Jepsen S, Jäger A. Beneficial effects of adiponectin on periodontal ligament cells under normal and regenerative conditions. *J Diabetes Res*. 2014; 2014: 796565.
- Wang Y, Sugita N, Yoshihara A, Iwasaki M, Miyazaki H, Nakamura K. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ polymorphism, vitamin D, bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *Oral Dis*. 2013; 19 (5): 501-506.
- Wang Y, Sugita N, Yoshihara A, Iwasaki M, Miyazaki H, Nakamura K. PPAR γ gene polymorphism, C-reactive protein level, BMI and periodontitis in post-menopausal Japanese women. *Gerodontology*. 2014; doi: 10.1111/ger.12110.

20. Folwaczny M, Manolis V, Markus C, Glas J. Variants of the human PPARG locus and the susceptibility to chronic periodontitis. *Innate Immun*. 2011; 17 (6): 541-547.
21. Excoffier L, Laval G, Schneider S. Arlequin (version 3.0): an integrated software package for population genetics data analysis. *Evol Bioinform Online*. 2005; 1: 47-50.
22. Belkhir K, Borsa P, Chikhi L, Raufaste N. BF. GENETIX 4.05, logiciel sous Windows TM pour la génétique des populations. Montpellier II, Lab Génome Popul Interact. 1996.
23. Kruzliak P, Haley AP, Starcevic JN, Gaspar L, Petrovic D. Polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ (rs1801282) and its coactivator-1 (rs8192673) are associated with obesity indexes in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14: 42.
24. Jee SH, Sull JW, Lee JE, Shin C, Park J, Kimm H et al. Adiponectin concentrations: a genome-wide association study. *Am J Hum Genet (USA)*. 2010; 87 (4): 545-552.
25. Nikolajević-Starčević J, Plesković A, Santl Letonja M, Jenko Pražnikar Z, Petrovič D. Polymorphisms +45T>G and +276G>T of the adiponectin gene does not affect plasma adiponectin level and carotid intima-media thickness in patients with diabetes mellitus type 2. *Int Angiol*. 2014; 33 (5): 434-440.
26. Dadson K, Liu Y, Sweeney G. Adiponectin action: a combination of endocrine and autocrine/paracrine effects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2011; 2: 62.
27. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11 (2): 85-97.
28. Damrongrungruang T, Ogawa H, Hori-Matsumoto S, Minagawa K, Hanyu O, Sone H. Correlation between SNP genotypes and periodontitis in Japanese type II diabetic patients: a preliminary study. *Odontology*. 2015; 103 (2): 233-240.
29. Gómez R, Magaña JJ, Cisneros B, Pérez-Salazar E, Faugeron S, Véliz D. Association of the estrogen receptor alpha gene polymorphisms with osteoporosis in the Mexican population. *Clin Genet*. 2007; 72 (6): 574-581.

Correspondencia:

M. en C. Esther Alhelí Hernández Tobías

E-mail: eahernandez@cinvestav.mx