

## Asociación del polimorfismo -174 G>C del gen *IL-6* en pacientes con periodontitis estadio II grado B

Lorena Ruiz-García<sup>1</sup>, José Alejandro Cruz-Rubio<sup>2</sup>, Bertha Arelly Carrillo-Ávila<sup>2</sup>, Eduardo Sauri-Esquivel<sup>2</sup>, Guillermo Valencia-Pacheco<sup>1</sup>, Nina Valadez-González<sup>1</sup>, Víctor Manuel Martínez-Aguilar<sup>1,2\*</sup>.

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”. Laboratorio de Hematología. Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México; <sup>2</sup> Departamento de Periodoncia, Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México.

### ABSTRACT

#### Detection of the polymorphism -174 G>C of the *IL-6* gene in patients with periodontitis

**Background.** Among the risk factors for periodontitis, genetic factors have been described. Interleukin-6 (*IL-6*) is a cytokine involved in the inflammatory process and periodontal destruction. Polymorphisms in the *IL-6* gene may explain the risk of suffering the disease in certain populations.

**Objective.** To determine the association of the gene g.-174 G>C polymorphism with stage II grade B periodontitis.

**Material and methods.** Case-control study. The genotypic and allelic frequencies of g.-174 G>C were analyzed in 102 subjects, 52 cases with periodontitis stage II grade B and 50 controls, by quantitative PCR (qPCR). The association of the polymorphism with the risk for periodontitis was determined by univariate analysis.

**Results.** Genotypic frequencies for the g.-174 G>C polymorphism were determined. The wild homozygous genotype GG was the most prevalent (90.4 %) in the cases with respect to the controls (78 %), as well as the allele G (95.2 % and 88 % respectively). The homozygous mutated CC genotype was observed decreased in controls and absent in cases. The analysis showed no association of the g.-174 G/C polymorphism with periodontitis stage II grade B.

**Discussion.** Walker *et al.*, (2017) obtained similar results to ours, with the studied population being African-American from western North Carolina.

**Conclusion.** No association was observed between the g.-174 G/C polymorphism and periodontitis stage II grade B. Likewise, a low frequency of the homozygous mutated CC genotype has been reported, which was found in 2% of the controls and absent in the cases studied.

### RESUMEN

**Antecedentes.** Entre los factores de riesgo para periodontitis están descritos los genéticos, siendo la interleucina 6 (*IL-6*) una citocina

#### Historial del artículo

Recibido: 11 sep 2020

Aceptado: 28 feb 2021

Disponible en línea: 1 may 2021

#### Palabras clave

Periodontitis, gen *IL-6*, polimorfismo g.-174 G/C, inflamación.

#### Keywords

Periodontitis, *IL-6* gene, polymorphism g.-174 G/C, inflammation.

Copyright © 2021 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

\*Autor para correspondencia:

Víctor Manuel Martínez-Aguilar, Departamento de Periodoncia, Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Yucatán, Calle 61A No.492A x Avenida Itzáes, Colonia Centro, Mérida, Yucatán, CP 97000, México.

Tel:+529999240508

Email: [victor.martinez@correo.uady.mx](mailto:victor.martinez@correo.uady.mx)

<https://revistabiomedica.mx>.

implicada en el proceso inflamatorio y destrucción periodontal. Los polimorfismos en el gen *IL-6* pueden explicar el riesgo de padecer la enfermedad en ciertas poblaciones.

**Objetivo.** Determinar la asociación del polimorfismo g.-174 G>C del gen *IL-6* con la periodontitis estadio II grado B.

**Material y métodos.** Estudio de casos y controles. Se analizaron las frecuencias genotípicas y alélicas de g.-174 G>C, en 102 sujetos, 52 casos con periodontitis estadio II grado B y 50 controles, mediante la técnica de PCR cuantitativa (qPCR). Se determinó la asociación del polimorfismo con el riesgo para periodontitis, mediante análisis univariado.

**Resultados.** Se determinaron las frecuencias genotípicas para el polimorfismo g.-174 G>C. El genotipo homocigoto silvestre GG fue el más prevalente (90.4 %) en los casos con respecto a los controles (78 %), al igual que el alelo G (95.2 % y 88 % respectivamente). El genotipo homocigoto mutado CC se observó disminuido en los controles y ausente en los casos. El análisis no mostró asociación del polimorfismo g.-174 G/C con periodontitis estadio II grado B.

**Discusión.** Walker y cols. (2017) obtuvieron resultados similares a los nuestros, siendo la población estudiada afro-americana de la zona oeste de Carolina del Norte.

**Conclusión.** No se observó asociación entre el polimorfismo g.-174 G/C y periodontitis estadio II grado B. Asimismo, se ha reportado una baja frecuencia del genotipo homocigoto mutado CC, el cual se encontró en el 2 % de los controles y ausente en los casos estudiados.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es una condición crónico-inflamatoria que se caracteriza por la afectación del tejido que rodea y sostiene los dientes. Inicialmente se presenta como gingivitis y posteriormente puede progresar a periodontitis, que se caracteriza por cambios inflamatorios de los tejidos circundantes al diente, lo que puede

llevar a una pérdida de las estructuras del soporte del diente y por lo tanto de éste (1).

Es importante destacar que diversos autores reportaron que la clasificación de las enfermedades periodontales de 1999 carecía de una distinción clara entre las categorías, lo que ha llevado a dificultades para establecer un diagnóstico claro, tanto en la práctica clínica como en el ámbito de investigación. Por este hecho se decidió establecer una nueva clasificación la cual fue desarrollada por expertos de la Academia Americana de Periodoncia (AAP) y la Federación Europea de Periodoncia (EFP), la cual utiliza información actualizada para delimitar los criterios de las diferentes categorías y para poder identificar patrones específicos de la enfermedad (2).

## Epidemiología

De acuerdo con lo publicado por Papapanou y Susin, en 2010 se estimó una prevalencia global de periodontitis severa del 10.85 %; en tanto que para países latinoamericanos y regiones subsaharianas este porcentaje asciende hasta un 20 % (3).

Sin embargo, la prevalencia puede ser muy variable, dependiendo de la región específica que se estudia, por ejemplo, en Colombia se reportó una prevalencia del 72 % de periodontitis en adultos, entre el 2013 y 2014 (4). Si bien, en México no se ha reportado la prevalencia de periodontitis debido a la diversidad de definiciones operacionales y el costo que esto implica, la Secretaría de Salud a través del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales (SIVEPAB) reportó la prevalencia de la población con periodonto sano que recurre a los servicios de salud pública. Por lo que de manera directa, se logró identificar la proporción de individuos con alguna enfermedad periodontal. Los datos presentados no se refieren a la periodontitis como tal, sin embargo, aporta un primer acercamiento a la identificación del problema. De acuerdo con los resultados reportados por el SIVEPAB en 2018, se presentó alguna enfermedad periodontal en el 39.9 % de individuos hasta antes de los 18 años,

en el 57.5 % de los adultos de 35 a 44 años y en el 65.7 % de adultos en edades de 65 a 74 años. El análisis por entidad federativa indicó que para Yucatán, la prevalencia fue de 47, 49.1 y 62.6 %, respectivamente (5).

Adicionalmente, se ha reportado la prevalencia de enfermedad periodontal en diversos grupos etarios en los estados del país. En el estado de México, en un estudio de infantes se observaron alteraciones periodontales en el 44 % de escolares. En un estudio en Yucatán, el 61 % de los niños de 6 a 14 años presentó manifestaciones de enfermedad periodontal y en Campeche la prevalencia de enfermedad periodontal fue de 62.7 % en adultos de entre 20 y 78 años (6).

### **Etiología y factores de riesgo**

La periodontitis es principalmente causada por bacterias patógenas específicas que afectan los tejidos periodontales comprometiendo la estabilidad de los dientes. Sin embargo, existen diversos factores que, en conjunto con ellas, desencadenan los síntomas de que llevan a una mayor destrucción y evolución de la misma. En ciertos procesos patológicos como es la periodontitis, intervienen factores locales, sistémicos, ambientales y genéticos (7); estos últimos pueden ser protectores o de riesgo (8).

La pérdida del soporte de los tejidos periodontales se produce debido a la inflamación del área afectada por la placa bacteriana (2). Existe evidencia de que la destrucción de los tejidos periodontales en las lesiones con periodontitis resulta de la concentración de las células huésped a través de la activación de los monocitos/macrófagos, linfocitos y fibroblastos entre otros. Estos estudios han demostrado que citocinas proinflamatorias, como la IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-17; se sintetizan en respuesta a las bacterias periodontopatógenas y sus productos, lo cual desencadena la inducción y mantenimiento de una respuesta inflamatoria en el periodonto (9).

La respuesta inflamatoria se caracteriza por una secreción no regulada de mediadores inflamatorios y destrucción tisular. Los más

estudiados son citocinas como la interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e IL-6, la prostaglandina E2 (PGE2), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), el ligando de receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL), metaloproteinasas de la matriz (MMP), particularmente MMP-8, MMP-9 y MMP-13; así como citocinas reguladoras de células T como la IL-12, IL-18 y las quimiocinas (10). La IL-6 parece inducir la reabsorción ósea, tanto de forma aislada como sinérgicamente con IL-1 $\beta$ , debido a una estimulación y diferenciación sobre los precursores de los osteoclastos (11).

La IL-6 se ha encontrado en concentraciones elevadas en el tejido gingival inflamado, en el fluido gingival crevicular y en sangre periférica en pacientes con diagnóstico de periodontitis por lo que es considerada como una herramienta diagnóstica en el desarrollo de la periodontitis. Adicionalmente, se ha reportado la participación de la IL-6 en la reabsorción ósea, en presencia de inflamación periodontal (12,13).

Si bien, las bacterias son esenciales para el inicio de la periodontitis; la cantidad y tipos de bacterias no son suficientes para explicar las diferencias en la severidad de la presentación de la enfermedad. En enfermedades crónicas, se han reportado factores modificadores que no causan la enfermedad, pero en ocasiones amplifican algunos mecanismos para hacer más severa la condición clínica (14). En este sentido, se ha descrito que las variaciones en los genes que codifican para las citocinas implicadas en la periodontitis, son un factor de riesgo para su severidad (15).

### **Gen *IL-6***

El gen *IL-6*, en humanos, se encuentra situado en el brazo corto del cromosoma 7 (7p22) (16). Éste regula la actividad y expresión del mRNA para la síntesis de IL-6. El incremento en la secreción de esta citocina parece estar relacionado con la reabsorción ósea, contribuyendo al desarrollo de periodontitis(17,18).

Se han descrito distintos polimorfismos de la región promotora de este gen, como el g-572 G>C, g-373A(n)T(n), -597G>A, p. D358A y

g.-174 G>C, siendo estos dos últimos los más estudiados (13,19). Para el polimorfismo g.-174 G>C, el genotipo GC ha presentado la prevalencia más elevada en la mayoría de los estudios poblacionales realizados. El genotipo CC, normalmente tiene menor incidencia y se ha relacionado con una menor expresión del gen y niveles menores de *IL-6* circulante. Otros estudios han relacionado al alelo G con mayor transcripción del gen y una mayor producción de *IL-6* (20, 21). La distribución de la frecuencia alélica de los polimorfismos se encuentra influenciada por el origen étnico y la distribución geográfica de la población, por lo que el g.-174 G>C no es la excepción. (22)

En general, en las diferentes poblaciones el alelo con menor frecuencia (MAF) para este polimorfismo es el C, en la tabla 1, se presentan las diferentes frecuencias alélicas reportadas para distintas poblaciones.

**Tabla 1.** Frecuencia de los alelos del polimorfismo g.-174 G>C en diferentes poblaciones.(23–25)

Población	Polimorfismo g.-174 G>C	
	Alelos (%)	
	C	G
Tribu Tsimané en Bolivia	0	100
Africana	4	96
Yoruba en África occidental	0	100
Etnia Han en China	0	100
Japonesa	0	100
Caucásica	50	50
India	19	81
Malasia	4	96
Iraquí	15	85
Europea	52	48
Sureste de Italia	23	77
Hispánica	20	80
Mujeres mexicano-mestizas	10.14	89.86
Mujeres maya-mestizas	5.33	94.67

El objetivo de este estudio fue determinar la asociación del polimorfismo g.-174G>C del gen *IL-6* con la periodontitis estadio II grado B.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles. La población de estudio fue seleccionada a través de un muestreo no probabilístico por conveniencia de los pacientes que acuden para atención estomatológica al programa de especialización en periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Yucatán (UADY) durante el periodo de enero de 2018 a junio de 2019. El estudio fue aprobado por el comité de bioética con registro: CIE-CIR-UADY-007-2011.

La aceptación para participar en el estudio se determinó mediante la firma de la carta de consentimiento informado. Se incluyeron sujetos de 25 a 65 años, de uno u otro sexo, nacidos en Yucatán, con un mínimo tres generaciones ascendentes. Los controles fueron sujetos con condición periodontal sana, demostrada radiográficamente por una distancia < 3mm entre la cresta alveolar y la unión cemento-esmalte y la presencia de cresta alveolar en un 95 % de los sitios interproximales de cada diente, medida a través de un sondeo periodontal con una sonda de Carolina del Norte (Hu Freidy) y radiografías periapicales. Ninguno de estos pacientes presentó algún desorden sistémico que afectara la condición periodontal. Los casos fueron clasificados con periodontitis estadio II grado B, de acuerdo a los criterios clínicos propuesto en el taller World Workshop para la clasificación de las condiciones y enfermedades periodontales y periimplantares de 2017 (15). Se excluyeron a aquellos que presentaron diabetes, enfermedades autoinmunes, renales y enfermedades gingivales activas; y que hubiesen recibido tratamiento previo con antibióticos en los últimos tres meses al estudio y/o con tratamiento periodontal en el último año, así mismo a las mujeres embarazada o en lactancia o personas que estuvieran emparentadas.

Se realizó la historia clínica completa, se tomaron muestras de sangre periférica por venopunción para determinación de glucosa y hemoglobina glicosilada, y así confirmar el estado de salud y descartar alteraciones en el metabolismo de la glucosa, y para la obtención



de ADN para la detección del polimorfismo g.-174 G/C del gen *IL-6*. Para la extracción del ADN se utilizó el kit de DNeasy blood and tissue (Qiagen), posteriormente se cuantificó con el espectrofotómetro NanoDrop 2000 (Thermo Scientific) y finalmente, se realizó la técnica qPCR con el termociclador ECO™ (Illumina®) y las sondas TaqMan C\_1839697\_20 (Applied Biosystem®) de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes.

**Análisis estadístico.** Se determinaron las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo por conteo simple y se analizó la distribución de acuerdo con los parámetros poblacionales para el equilibrio de Hardy-Weinberg mediante prueba de Ji cuadrada de Pearson. Se determinó la asociación del polimorfismo con el riesgo para periodontitis comparando el grupo control con el de casos mediante un análisis univariado y posteriormente también un análisis bivariado (prueba de Ji cuadrada, p de Fisher y razón de momios) considerando una  $p < 0.05$  y la razón de momios (OR, por sus siglas en inglés) y el intervalo de confianza (IC) fue del 95 % utilizando el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 23.0.0.0.

## RESULTADOS

Las características clínicas y metabólicas de los grupos de estudio se presentan en la tabla 2. No se presentó diferencia significativa en las características metabólicas entre los grupos. Tanto en los casos como en los controles hubo mayor prevalencia de mujeres. En el grupo control, la edad promedio fue de 30.06 años y no presentó diferencia estadísticamente significativa con la edad promedio de los casos; la pérdida de inserción fue significativamente menor con respecto de los casos, ya que es el parámetro que determina el estado patológico de los últimos. En ambos grupos, el promedio de índice de masa corporal corresponde a sobrepeso y la glucosa

sérica y la hemoglobina glicosilada (HbA1c) se encuentran dentro de los valores de referencia.

**Tabla 2.** Características sociodemográficas, bioquímicas y clínicas de casos y controles.

Características	Casos PII-B N=52 Media±DE (Rango)	Controles N=50 Media±DE (Rango)
Sexo		
M	37 (36.3%)	29 (28.4%)
H	15 (14.7%)	21 (20.6%)
Edad (años)	46.71±12.15 (25-65)	30.06±13.34 (25-65)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.66±3.65 (23.31-38.45)	28.07±5.61 (18.49-44.27)
Glucosa (mg/dl)	94.55±10.15 (75-123)	95.76±14.99 (75-151)
HbA1c (%)	5.39±0.47 (4.30-6.10)	5.57±0.69 (4.00-8.30)
PI	2.85±0.83* (1.70-5.60)	1.93±0.36 (1.50-3.60)

N= número de individuos; M= mujeres; H= hombres; DE= desviación estándar; PII-B = periodontitis grado II estadio B; HbA1C= hemoglobina glicosilada; PI= pérdida de inserción; \*Diferencia significativa entre casos y controles.

Se determinaron frecuencias genotípicas y alélicas de cada grupo. La distribución de los alelos se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg en ambos grupos. En los casos, las frecuencias genotípicas del polimorfismo g.-174 G>C fueron del 90.4 % (n= 47) para el genotipo homocigoto silvestre GG, 9.6 % (n=5) para el heterocigoto GC y no se observó el homocigoto mutado CC. En el grupo de controles se presentó un 78 % (n=39), 20 % (n=10) y 2 % (n=1) respectivamente (Tabla 3).

Con respecto a las frecuencias alélicas, el alelo G se observó en un 95 % (n=99) y el C de riesgo en un 5 % (n=5) para los casos. En los controles se observó un 88 % (n=88) y 12 % (n=12) respectivamente (Tabla 3). No se observó una asociación estadísticamente significativa entre el

polimorfismo g.-174G/C y la periodontitis crónica en la muestra de estudio.

**Tabla 3.** Análisis de las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo g.-174 G>C y su asociación con la periodontitis estadio II grado B.

Frecuencias	Casos N=52 (%)	Controles N=50 (%)	OR (IC 95%)	<i>p</i>
<b>Genotípicas</b>				
GG	47 (90.4)	39 (78)	Referencia	
GC	5 (9.6)	10 (20)	0.414 (0.130- 1.13)	0.135
CC	0 (0)	1 (2)	0.277 (0.11- 6.97)	0.436
<b>Alélicas</b>				
G	99 (95)	88 (88)	Referencia	
C	5 (5)	12 (12)	0.370 (0.125- 1.092)	0.07

G= alelo silvestre; C= alelo de riesgo; GG= homocigoto silvestre; GC= heterocigoto; CC= homocigoto mutado; OR= odds ratio.

## DISCUSIÓN

No se han identificado reportes que asocien específicamente al polimorfismo g.-174 G>C con la periodontitis grado II estadio B, sin embargo, al ser una enfermedad inflamatoria con presentación crónica, las asociaciones entre polimorfismos genéticos y ciertas enfermedades puede variar en las diferentes regiones geográficas y grupos étnicos (22). En la población hindú, se ha relacionado la presencia del alelo G del g.-174 G>C con la diabetes mellitus. Por otra parte, este polimorfismo se ha relacionado de manera significativa con enfermedades crónicas inflamatorias, autoinmunes y metabólicas (26–28). Los estudios de Bouhaha R. *et al*, y Papaoikonomou S. *et al*, reportan que los portadores del alelo G presentan niveles elevados de IL-6 promoviendo así una respuesta inflamatoria aumentada (29, 30).

En nuestro estudio, los resultados no muestran una relación directa con la periodontitis estadio II

grado B en la muestra de yucatecos analizada. Sin embargo, dadas las diferencias en la distribución alélica entre etnias, en otras poblaciones se han descrito distintas asociaciones. Por ejemplo, el genotipo GG en americanos nativos y caucásicos ha sido asociado con diabetes tipo 2 y en la población española se ha asociado al alelo G con hiperglucemia, con una disminución en la sensibilidad a la insulina y alteraciones lipídicas. En la población sueca y franco-canadiense se ha relacionado al alelo C con presencia de obesidad (28, 31).

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria, que suele comenzar a causa de agentes patógenos que alteran el biofilm subgingival. Nibali *et al*, proponen una asociación positiva entre el genotipo GG y la presencia de *A. actinomycetemcomitans* y *Capnocytophaga sputigena* en el biofilm subgingival que podría derivar en el desarrollo de la enfermedad (32). Raunio *et al*, demostraron asociación entre el polimorfismo g.-174G/C y la presencia de la *IL-6* en 52 pacientes de origen finlandés con periodontitis severa (33). Estos datos sugieren la importancia de considerar las diferencias étnicas en el estudio de la periodontitis.

Shao *et al*, realizaron una revisión sistemática y metaanálisis basados en la asociación entre el g.-174 G/C y la periodontitis, reportando que el genotipo GG aumentaba el riesgo de periodontitis agresiva, pero no modificaba el riesgo para la crónica (34). Por otra parte, en población brasileña el alelo C desempeña un papel protector para periodontitis crónica y el genotipo GG contribuye a la susceptibilidad para la enfermedad (35). El grado de la enfermedad puede ser una variable que podría estudiarse posteriormente, ya que en el presente estudio solamente se analizaron sujetos con periodontitis estadio II grado B.

Todo lo anterior, sugiere que las asociaciones con el polimorfismo g.-174 G/C varían entre poblaciones debido a su origen. En poblaciones con origen europeo se suele presentar asociación con la periodontitis, pero puede variar dependiendo de la severidad de la enfermedad. En las poblaciones nativo-americanas se observa una tendencia a la

asociación del alelo de riesgo C con la presencia de diabetes y alteraciones metabólicas de la glucosa.

En el presente estudio no se observó asociación entre la enfermedad y el alelo C, probablemente debido a la baja frecuencia que se encontró éste y al tamaño de muestra (n=52). La presencia del polimorfismo g.-174 G/C no supone un factor de riesgo para la aparición de la periodontitis estadio II grado B en la población yucateca. Estos resultados contrastan con lo reportado por Walker *et al*, quienes observan asociación del polimorfismo con la periodontitis agresiva en población afro-americana de la zona oeste de Carolina del Norte (36), así mismo, Pociot *et al*, reportaron que en población de Dinamarca, la severidad de la enfermedad periodontal se presentó en individuos con los genotipos GC y GG. (37).

## CONCLUSIÓN

Los datos sugieren que la baja frecuencia del alelo C y nula del genotipo CC para el polimorfismo g.-174 G/C del gen *IL-6* en los casos de la muestra estudiada, no es factor de riesgo para desarrollar periodontitis estadio II grado B.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado gracias al apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) con número de convenio: PROYECTO-2010-02-151325 y al PRODEP con número de convenio UADY-EXB-214.

## REFERENCIAS

- Ocampo PV. Enfoque salubrista de la enfermedad periodontal. *Rev Iberoam Ciencias* [Internet]. 2015;2(4):179–89. Disponible en: [www.reibci.org](http://www.reibci.org)
- Herrera D., Figuero E., Shapira L., Jin L. SM. Diagnóstico y Tratamiento Periodontal. *Rev científica la Soc Española Periodoncia*. 2018;(11):1–24.
- Papapanou PN, Susin C. Periodontitis epidemiology: is periodontitis under-recognized, over-diagnosed, or both? *Periodontol* 2000. 2017;75(1):45–51.
- Pardo Romero FF, Hernandez LJ. Enfermedad periodontal: enfoques epidemiológicos para su análisis como problema de salud pública. *Rev Salud Publica*. 2018;20(2):258–64.
- Lomelí G, Rodríguez K, Mejía A. Resultados 2018 del Sistema de vigilancia epidemiológica de patologías bucales. *Secr Salud, SIVEPAB*. 2018;80.
- Arróniz S, Furuya A, Gómez A, Garzón J, Redondo C, Martínez J. Proteína C Reactiva de alta especificidad como marcador de la enfermedad periodontal. *Oral*. 2013;(46):1026–9.
- Peña S, Calzado M, González M, Cordero S, Azahares H. Patógenos periodontales y sus relaciones con enfermedades sistémicas. *MediSan*. 2012;16(7):1137–48.
- Carranza F, Newman M, Takei H, Klokkevold P. *Periodontología Clínica*. 10a ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2017. 1552 p.
- Herrera M, Guerrero C, Martínez V. Participación de la IL-17 en la periodontitis crónica y agresiva. *Rev Mex Periodontol*. 2013;IV(2):73–7.
- Research S and therapy committee. Position Paper: Diagnosis of Periodontal Diseases. *J Periodontol* [Internet]. agosto de 2003;74(8):1237–47. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1902/jop.2003.74.8.1237>
- Nieminen A, Asikainen S, Torkko H, Kari K, Uitto V-J, Saxen L. Value of some laboratory and clinical measurements in the treatment plan for advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* [Internet]. junio de 1996;23(6):572–81. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-051X.1996.tb01827.x>
- Nieminen A, Sirén E, Wolf J, Asikainen S. Prognostic criteria for the efficiency of non-surgical periodontal therapy in advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* [Internet]. el 13 de diciembre de 2005;22(2):153–61. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-051X.1995.tb00127.x>
- Kornman KS, di Giovine FS. Genetic Variations in Cytokine Expression: A Risk Factor for Severity of Adult Periodontitis. *Ann Periodontol* [Internet]. julio de 1998;3(1):327–38. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1902/annals.1998.3.1.327>
- Nagarajan R, Miller CS, Dawson D, Al-Sabbagh M, Ebersole JL. Cross-talk between clinical and host-response parameters of periodontitis in smokers. *J Periodontal Res* [Internet]. junio de 2017;52(3):342–52. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/jre.12397>
- Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* [Internet]. junio de 2018;89:S173–82. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/JPER.17-0721>
- National Library of Medicine. dbSNP [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1800795>. 2020 [citado el 11 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1800795>
- Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today*

- [Internet]. enero de 1990;11:443–9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0167569990901737>
18. Bertazzolo N, Punzi L, Stefani MP, Cesaro G, Pianon M, Finco B, et al. Interrelationships between interleukin (IL)-1, *IL-6* and *IL-8* in synovial fluid of various arthropathies. Agents Actions [Internet]. marzo de 1994;41(1–2):90–2. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/BF01986402>
  19. Dongari-Bagtzoglou AI, Ebersole JL. Increased Presence of Interleukin-6 (*IL-6*) and IL-8 Secreting Fibroblast Subpopulations in Adult Periodontitis. J Periodontol [Internet]. agosto de 1998;69(8):899–910. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1902/jop.1998.69.8.899>
  20. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. J Clin Periodontol [Internet]. febrero de 2003;30(2):145–53. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1902/jop.1998.69.8.899>
  21. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. Am J Physiol Metab [Internet]. el 1 de mayo de 2001;280(5):E745–51. Disponible en: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.2001.280.5.E745>
  22. Vignal A, Milan D, SanCristobal M, Eggen A. A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics. Genet Sel Evol [Internet]. el 15 de junio de 2002;34(3):275. Disponible en: <https://gsejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1297-9686-34-3-275>
  23. Vasunilashorn S, Finch CE, Crimmins EM, Vikman SA, Stieglitz J, Gurven M, et al. Inflammatory gene variants in the tsimane, an indigenous bolivian population with a high infectious load. Biodemography Soc Biol. 2011;57(1):33–52.
  24. Martínez-Cortés G, Nuño-Arana I, Rubi-Castellanos R, Vilchis-Dorantes G, Luna-Vázquez a, Coral-Vázquez RM, et al. Origin and genetic differentiation of three Native Mexican groups (Purépechas, Triquis and Mayas): contribution of CODIS-STRs to the history of human populations of Mesoamerica. Ann Hum Biol [Internet]. 2010;37(6):801–19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20515366>
  25. Shehab MJ, Abdul-hassan IA. The Association of Interleukin-6 Gene Polymorphism at -174G?C SNP in Iraqi Patients with type 2 Diabetes Mellitus. Elixir Int J Physiol an Anat. 2015;88:3672–6.
  26. Martínez V, Carrillo B, García G, Vera L, Escobar D, Pozos A, et al. Asociación de los polimorfismos CCR5 G59029A y RANTES –28 C/G en pacientes con periodontitis crónica y/o diabetes mellitus tipo 2 en una población del sureste mexicano. Invest Clin. 2018;59(2):135.
  27. Saxena M, Agrawal C, Srivastava N, M. B. Interleukin-6 (*IL-6*)-597 A/G (rs1800797) & -174 G/C (rs1800795) gene polymorphisms in type 2 diabetes. Indian J Med Res. 2014;140(1):60–8.
  28. Kubaszek A, Pihlajamaki J, Komarovski V, Lindi V, Lindstrom J, Eriksson J, et al. Promoter Polymorphisms of the TNF- (G-308A) and *IL-6* (C-174G) Genes Predict the Conversion From Impaired Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes: The Finnish Diabetes Prevention Study. Diabetes [Internet]. el 1 de julio de 2003;52(7):1872–6. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diabetes.52.7.1872>
  29. Bouhaha R, Baroudi T, Ennafaa H, Vaillant E, Abid H, Sassi R, et al. Study of TNF-? -308G/A and IL6 -174G/C polymorphisms in type 2 diabetes and obesity risk in the Tunisian population. Clin Biochem [Internet]. abril de 2010;43(6):549–52. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912010000330>
  30. Papaoikonomou S, Tentolouris N, Tousoulis D, Papadodiannis D, Miliou A, Papageorgiou N, et al. The association of the 174G&gt;C polymorphism of interleukin 6 gene with diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications [Internet]. noviembre de 2013;27(6):576–9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1056872713001475>
  31. Song GG, Choi SJ, Ji JD, Lee YH. Association between tumor necrosis factor-? promoter ?308 A/G, ?238 A/G, interleukin-6 ?174 G/C and ?572 G/C polymorphisms and periodontal disease: a meta-analysis. Mol Biol Rep [Internet]. el 9 de agosto de 2013;40(8):5191–203. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11033-013-2621-4>
  32. Nibali L, Madden I, F. F, Chillida L, Heitz-Mayfield L, Brett P, et al. IL6 -174 genotype associated with Aggregatibacter actinomycetemcomitans in Indians. Oral Dis. 2011;17(2):232–7.
  33. Raunio T, Nixdorf M, Knuutila M, Karttunen R, Vainio O, Tervonen T. The extent of periodontal disease and the *IL-6* ?174 genotype as determinants of serum *IL-6* level. J Clin Periodontol [Internet]. diciembre de 2007;34(12):1025–30. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-051X.2007.01151.x>
  34. Shao M, Huang P, Cheng R, Hu T. Interleukin-6 polymorphisms modify the risk of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. J Zhejiang Univ Sci B [Internet]. el 4 de diciembre de 2009;10(12):920–7. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1631/jzus.B0920279>
  35. Gabriela Teixeira F, Mendonça SA, Menezes Oliveira K, Barbosa dos Santos D, Miranda Marques L,



- Mendonça Amorim M, et al. Interleukin-6 c.-174G>C Polymorphism and Periodontitis in a Brazilian Population. *Mol Biol Int* [Internet]. 2014;2014:1–8. Disponible en: <https://www.hindawi.com/archive/2014/490308/>
36. Walker SJ, Van Dyke TE, Rich S, Kornman KS, di Giovine FS, Hart TC. Genetic Polymorphisms of the IL-1 $\beta$  and IL-1 $\alpha$  Genes in African-American LJP Patients and an African-American Control Population. *J Periodontol* [Internet]. mayo de 2000;71(5):723–8. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1902/jop.2000.71.5.723>
37. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) gene correlates with IL-1 $\beta$  secretion in vitro. *Eur J Clin Invest* [Internet]. junio de 1992;22(6):396–402. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2362.1992.tb01480.x>