



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
ÁREA DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
ODONTOLÓGICAS
UNIDADES DE BIOLOGÍA CELULAR Y BIOQUÍMICA**

"Comparación de velocidad de flujo salival, pH salival y concentración de proteínas en saliva entre sujetos con diabetes mellitus tipo 2 compensados y descompensados".

Florencia María Nogueira Ferrada

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE

CIRUJANO-DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Juan Pablo Aitken Saavedra

TUTORES ASOCIADOS

Dr. Alejandro Escobar Álvarez

Dra. Irene Morales Bozo

Adscrito a proyecto FIOUCH 13-002

Santiago-Chile 2015

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas aquellas personas que contribuyeron con mi crecimiento personal y profesional durante estos seis largos años de carrera, especialmente al Dr. Juan Pablo Aitken por ser un excelente docente y por tenerme infinita paciencia desde segundo año de Universidad hasta el día de hoy. Gracias por hacer posible la realización de este trabajo, y por su enorme disposición siempre.

Quiero agradecer también al Dr. Alejandro Escobar por su colaboración y buena disposición.

Al proyecto FIOUCH 13-002.

A mis amigas y amigos queridísimos que me acompañaron en cada trago dulce y amargo a lo largo de todos estos años y que estoy segura que lo seguirán haciendo por muchos años más. Fueron un pilar esencial durante toda mi carrera, sin duda, mi paso por la Universidad no hubiera sido tan satisfactorio si no hubieran estado presentes.

Por último, quiero agradecer enormemente a mis padres María Paz y Juan Ignacio, por ser siempre un apoyo incondicional y por alentarme cada vez que sentía que perdía el aliento. Sin ellos no habría podido salir adelante. A mis hermanos Martín, María Paz y Juan Ignacio por celebrar conmigo todas mis alegrías y por aguantarme hasta en mis peores momentos de estrés y mal genio. A mi querido Vicente por toda la ayuda logística para sacar adelante este trabajo y por todo el cariño, apoyo y paciencia entregada durante todo este proceso.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	2
2.1 Diabetes Mellitus	2
2.2 Diabetes Mellitus tipo 2	4
2.3 Saliva	13
3. HIPÓTESIS	17
4. OBJETIVO GENERAL	18
5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
6. METODOLOGÍA	19
6.1 Tipo de estudio	19
6.2 Población objetivo	19
6.3 Criterios de inclusión y exclusión	19
6.4 Procedimientos	20
6.5 Análisis estadístico	21
7. RESULTADOS	22
8. DISCUSIÓN	30
9. CONCLUSIONES	36
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
11. ANEXOS	44
11.1 Consentimiento informado	44
11.2 Encuesta xerostomía	46

RESUMEN

Introducción. La Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por una hiperglicemia crónica causada por la acción o producción deficiente de la insulina. En el curso de esta enfermedad y de acuerdo al grado de descompensación metabólica expresada en valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c), surgen complicaciones sistémicas y manifestaciones orales. Dentro de estas últimas, se encuentran las alteraciones de parámetros cuantitativos y cualitativos salivales, afectando la calidad de vida de los pacientes e incrementando la susceptibilidad a desarrollar patologías orales como caries y candidiasis oral. Existe escasa evidencia que relacione características salivales en diabéticos con sus niveles de HbA1c, por lo que el objetivo de este estudio fue comparar la velocidad de flujo salival, pH salival, concentración de proteínas en saliva y presencia de xerostomía entre sujetos con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) compensados (Hb1Ac < 7%) y descompensados metabólicamente (Hb1Ac ≥ 7%).

Metodología. Este trabajo incluyó a 50 voluntarios con DM2, pertenecientes a la Asociación De Diabéticos de Chile (ADICH), de los cuales 25, correspondían a descompensados metabólicamente (grupo experimental) y los otros 25, a compensados (grupo control). Se realizó una ficha clínica que incluía el cuestionario para la xerostomía y se tomaron muestras salivales en las cuales se analizaron la velocidad de flujo salival, pH salival y concentración total de proteínas en saliva.

Resultados. La concentración total de proteínas en saliva fue mayor en diabéticos descompensados que en compensados, con diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado, para la comparación de velocidad de flujo salival, pH salival y xerostomía, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

Conclusiones. En este trabajo, la concentración total de proteínas salivales fue significativamente mayor en sujetos con DM2 con valores de HbA1c ≥ 7%, en comparación con sujetos con HbA1c < 7%, lo que podría ser un indicador de descompensación metabólica en diabéticos o de disfunción de glándulas salivales. Sin embargo, son necesarios más estudios futuros para esclarecer el verdadero rol de la saliva en el diagnóstico y control de la DM2.

1. INTRODUCCIÓN

El incremento de la prevalencia de Diabetes Mellitus (DM) a nivel mundial y nacional, hace de este, un asunto muy relevante para profundizar los estudios existentes. Cada año, aumenta la morbilidad y mortalidad en sujetos diabéticos, y existen proyecciones que señalan a la DM como una posible pandemia dentro de 15 años más (Hossain y cols., 2007).

En el curso de la DM, aparecen complicaciones sistémicas a causa de la hiperglicemia mantenida en el tiempo, tales como; retinopatías, nefropatías, neuropatías, cicatrización alterada y anormalidades en la circulación, las que van considerablemente en desmedro de la calidad de vida (Weber y cols., 2010).

Por otro lado, hay un vínculo de reciprocidad entre la salud oral y la DM, existiendo manifestaciones orales de esta enfermedad. Se ha descrito que la DM puede afectar la progresión y severidad de la enfermedad periodontal, así como la enfermedad periodontal, altera las vías metabólicas sistémicas, agravando la DM y aumentando el riesgo de disfunción renal y cardiovascular (Philip, 2009). Otra manifestación oral frecuente es la enfermedad de caries, que aumenta su incidencia en sujetos diabéticos descompensados (Hampel y cols., 2000). Por otro lado, existe mayor predisposición a infecciones orales, por alteración en la inmunidad celular y humoral (Bremenkamp y cols., 2011).

Respecto a la saliva en sujetos diabéticos, existen modificaciones causadas por alteración en glándulas salivales o por cambios bioquímicos en la saliva. Estas alteraciones son producidas por los altos niveles de glucosa contenidos en la saliva de un sujeto con DM. A su vez, esto puede contribuir con el desarrollo de otras patologías orales, como caries dental y candidiasis (Vasconcelos y cols., 2010).

Es muy importante el manejo odontológico de pacientes diabéticos, por lo tanto, es necesario tener en cuenta el funcionamiento y patologías asociadas de esta enfermedad, para mejorar la atención odontológica, optimizar el enfoque de los procedimientos y realizar un tratamiento de salud integral, y así, contribuir en el mejoramiento de la calidad de vida de cada paciente.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Diabetes Mellitus (DM)

La DM es un grupo de enfermedades asociadas a diferentes desórdenes metabólicos, siendo el principal, la hiperglicemia crónica causada por una acción o producción deficiente de la insulina (Kuzuya y cols., 2002). La DM se asocia a un descenso en la expectativa de vida, aumento de riesgo de eventos mórbidos y disminución de la calidad de vida (World Health Organization, 2006).

La clasificación de la DM se realiza principalmente en base a la etiología y al grado de deficiencia de la acción de la insulina. Dicha clasificación consta de cuatro grupos: (i) diabetes mellitus tipo 1, (ii) diabetes mellitus tipo 2, (iii) diabetes mellitus causada por otros mecanismos específicos o enfermedades y (iv) diabetes mellitus gestacional (Kuzuya y cols., 2002).

(i) Diabetes tipo 1 (DM1)

Esta enfermedad es causada por la acción deficiente de la insulina, debido a la destrucción de las células β del páncreas, principalmente por una reacción autoinmune provocada por distintos factores. La DM1, se ha visto asociada a ciertos factores hereditarios y ambientales, así como también a otros trastornos autoinmunes.

La destrucción de las células β del páncreas habitualmente es de rápida progresión, lo cual termina con una absoluta deficiencia de la insulina (Kuzuya y cols., 2002).

(ii) Diabetes tipo 2 (DM2)

El desarrollo de DM2 se asocia con múltiples factores genéticos, que conducen a una disminución de la secreción o resistencia a la insulina. El desarrollo de esta patología puede ser más agresivo en presencia de ciertos hábitos y estilos de vida, tales como el exceso de alimentación y el sedentarismo, que resultan a menudo en obesidad. El déficit de secreción de insulina y la disminución de la sensibilidad a la insulina en las células, están implicados en la aparición de DM2 (Kuzuya y cols., 2002).

- (iii) Diabetes mellitus causada por otros mecanismos específicos o enfermedades.

Este tipo de Diabetes Mellitus está dividido en dos grupos.

a) Diabetes Mellitus con anomalías genéticas identificadas: Con los avances de la tecnología genética, se han identificado varias anomalías genéticas como causantes de Diabetes Mellitus. Estas anomalías pueden relacionarse con la función de las células β del páncreas o con los mecanismos de acción de la insulina (Kuzuya y cols., 2002).

b) Diabetes Mellitus asociada con otros trastornos y condiciones: Algunos trastornos, síndromes y condiciones pueden ser acompañados por una etapa diabética, a lo cual convencionalmente, se le llama diabetes secundaria. Esto incluye la diabetes asociada con enfermedad de páncreas, enfermedad endocrina, enfermedad hepática, uso de drogas, la exposición a sustancias químicas, infecciones virales, y diversos síndromes genéticos (Kuzuya y cols., 2002).

- (iv) Diabetes gestacional

La DM gestacional es un trastorno del metabolismo de la glucosa que se descubre por primera vez o se desarrolla durante el embarazo, excluyendo a la diabetes diagnosticada clínicamente. La etiología se basa en mecanismos patogénicos comunes a DM1, DM2 y el embarazo, gatillando un trastorno en el metabolismo de la glucosa. Durante el embarazo, se empeora el metabolismo de la glucosa, y se requieren consideraciones especiales para el diagnóstico y control de esta enfermedad, incluso podría afectar al feto y a la madre. Luego del parto, el metabolismo de la glucosa de la madre, suele volver a la normalidad, pero se incrementa el riesgo de desarrollar DM en el futuro (Kuzuya y cols., 2002).

2.2 Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

Epidemiología

La prevalencia global de la DM2 el 2008 estaba estimada en aproximadamente un 10% de los adultos mayores de 25 años, es decir, más de 347 millones de personas (Danaei y cols., 2011). Luego, para el año 2014, se incluyeron adultos mayores desde los 18 años de edad y se estimó prevalencia mundial de un 9% (World Health Organization, 2012).

La DM2 está emergiendo rápidamente como un problema mundial de salud pública, que amenaza con llegar a niveles de pandemia para el año 2030. Se estima un incremento en el número de sujetos afectados por la DM2 de 171 millones de personas en el año 2000 a 366 millones de personas para el año 2030, incluyendo a niños y adultos (Hossain y cols., 2007) (Figura 1).

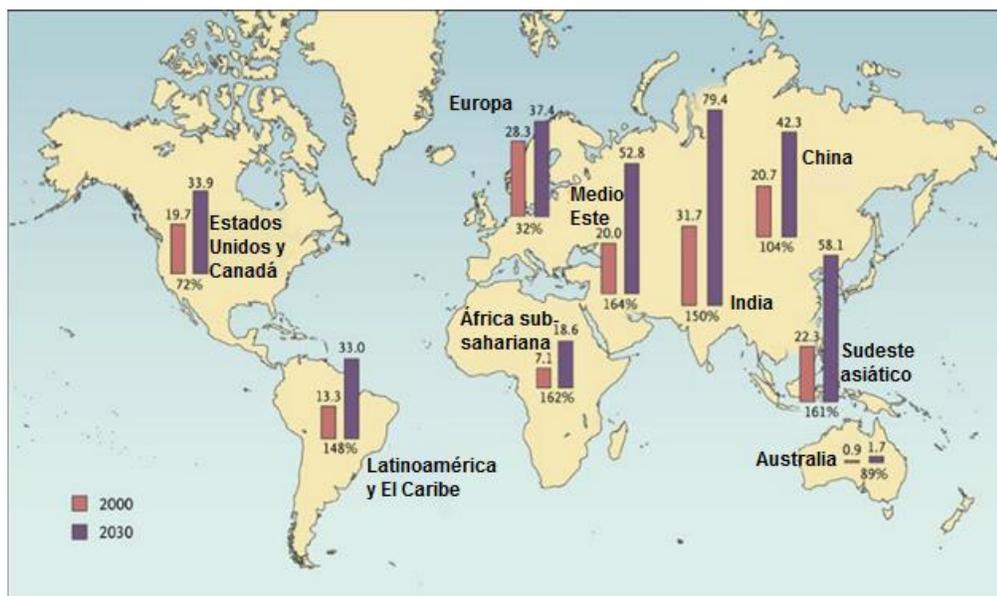


Figura 1. Millones de casos de diabetes en año 2000 y proyecciones para el año 2030, con proyección de porcentaje de cambios. (Hossain y cols., 2007)

Respecto a la mortalidad, para el año 2012 se calculó que 1,5 millones de personas en el mundo fallecieron a consecuencia directa de la DM2 (World Health Organization, 2014), y se estima para el año 2030, que esta enfermedad será la séptima causa de mortalidad (Mathers y Loncar, 2006).

En cuanto al nivel de ingresos, se apreció una prevalencia de un 8% para países de bajos ingresos y de un 10% en países con ingresos medio-altos (World Health Organization, 2011).

A nivel nacional ha aumentado la prevalencia de DM2 a niveles preocupantes. De acuerdo a las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud de las Américas para el año 2000, Chile se encontraba en el grupo de países con las mayores prevalencias de DM2 en poblaciones adultas junto a Estados Unidos, Canadá, Argentina y Uruguay, con valores entre 6,1% y 8,1% (Barceló, 2001).

La Encuesta Nacional de Salud (figura 2) para el año 2003, indicaba una prevalencia de DM2 en Chile de un 6,3% (700 mil personas). Para el año 2010, la prevalencia aumentó a un 9,4%, es decir, 1.200.000 personas. De acuerdo al nivel educacional, se indica mayor prevalencia de DM2 en sujetos con bajo nivel educacional (20,5%) comparado con los de alto nivel educacional (6,2%).

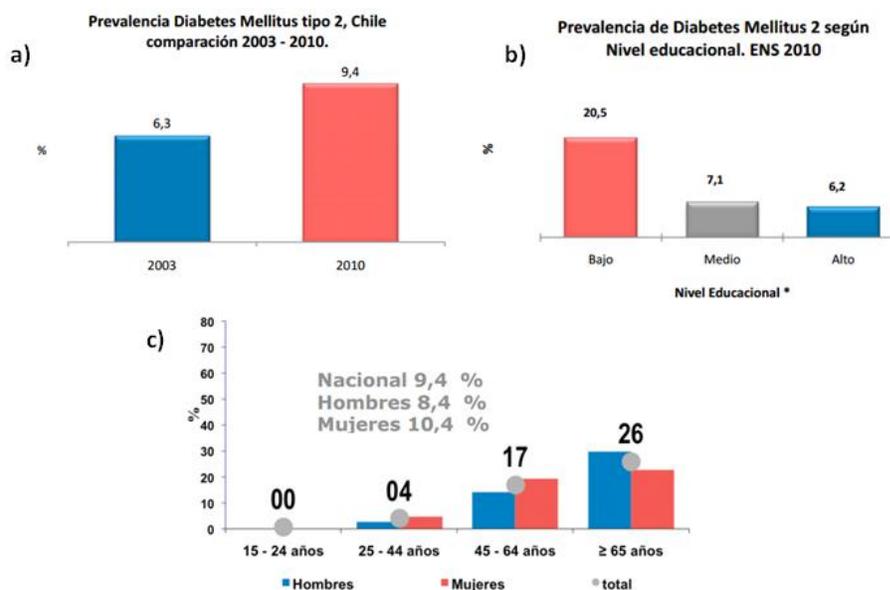


Figura 2. (a) Prevalencia de DM2 en Chile. Comparación entre año 2003 y año 2010. **(b)** Prevalencia de DM2 en Chile según nivel educacional en el año 2010. Diferencias sin significación estadística. **(c)** Prevalencia de DM2 en distintos grupos de edad, comparación entre hombres y mujeres (Encuesta Nacional De Salud, Minsal 2010).

Respecto a la prevalencia de DM2 por género, las mujeres tienen una prevalencia de un 10,4% y los hombres de un 8,4%. Las mujeres tienen mayor prevalencia en todos los grupos de edad exceptuando en los mayores de 65 años, donde los hombres superan el 30% (Figura 2) (Encuesta Nacional De Salud, Minsal 2009-2010).

Diagnóstico

Para confirmar el diagnóstico de la DM2 deben presentarse en forma simultánea, dos de los siguientes cuatro criterios (American Diabetes Association, 2010).

- (i) Hemoglobina glicosilada mayor o igual a 6,5% medido por un método certificado y estandarizado.
- (ii) Glicemia mayor o igual a 126 mg/dl en período de ayuno, esto es, la no ingesta calórica en al menos 8 horas.
- (iii) Glicemia mayor o igual a 200 mg/dl 2 horas postprandial. La prueba debe realizarse con una carga de glucosa que contenga el equivalente de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.
- (iv) Síntomas clásicos de crisis de hiperglicemia, con valores de glicemia mayores o iguales a 200 mg/dl en cualquier momento del día.

Complicaciones

Es importante mantener la glicemia dentro de rangos normales en sujetos con DM2, para evitar consecuencias sistémicas (Cuevas y cols., 2008). La evidencia científica relaciona un pobre control metabólico con patologías renales, neurológicas y cardiovasculares (Weber y cols., 2010).

La DM2 aumenta el riesgo de cardiopatía y accidente vascular cerebral (AVC), siendo estas dos patologías el 50% de las causas de mortalidad de sujetos diabéticos (Morrish y cols., 2001).

La neuropatía de los pies junto con la reducción en el flujo sanguíneo característica en sujetos con DM2, incrementan el riesgo de úlceras en los pies, infección y en última instancia, amputación (World Health Organization, 2012).

La retinopatía es una complicación frecuente en sujetos con DM2 y es causada por el daño acumulativo producido en los pequeños vasos sanguíneos de la retina. La retinopatía es una causa importante de ceguera en diabéticos. El 1% de los casos mundiales de ceguera, son consecuencia de la DM2 (World Health Organization, 2012).

Las complicaciones macrovasculares constituyen las principales causas de morbilidad y mortalidad en sujetos con DM2 (Weber y cols., 2010). Se indica que en sujetos diabéticos el riesgo de mortalidad, es al menos dos veces mayor que en sujetos no diabéticos (Roglic y cols., 2005).

Existen patologías sistémicas asociadas a la DM2 y a su nivel de control metabólico.

(i) Hipertensión arterial (HTA)

La HTA afecta entre un 40% y 50% de los sujetos con diagnóstico de DM2 (Petersen, 2003).

En un estudio realizado por Michaela Modan y cols., se dividió a sujetos en normotensos, hipertensos tratados e hipertensos no tratados. Se identificó intolerancia a la glucosa en un 27,8% de normotensos, 48,1% en hipertensos tratados y 61,7% en no tratados. Es decir, existe una fuerte asociación entre la intolerancia a la glucosa y la HTA. Asimismo, este estudio evidenció un aumento de la frecuencia de HTA en sujetos con DM2 en comparación con sujetos sin DM2.

(ii) Índice de masa corporal (IMC), sobrepeso y obesidad

El IMC, es un indicador de la densidad corporal y es determinado por la relación entre peso y talla (Figura 3) (World Health Organization, 2015).

Índice de Masa Corporal

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Altura (m)}^2}$$

Figura 3. Fórmula para calcular IMC en unidades de Kilogramos (*Kg*) y metros (*m*).

Esta relación varía según la edad y el género, pero para adultos mayores de 20 años, la Organización Mundial de la Salud (OMS) utilizan los siguientes datos contenidos en la tabla 1.

Tabla 1. Valores de IMC y su correspondiente categoría (World Health Organization, 2015).

Clasificación	IMC (Kg/m ²)
Bajo peso	<18,50
Delgadez severa	<16,00
Delgadez moderada	16,00-16,99
Delgadez aceptable	17,00-18,49
NORMAL	18,5-24,99
Sobrepeso	≥25,00
Pre-obesidad	25,00-29,99
Obesidad	≥30,00
Obesidad I	30,00-34,99
Obesidad II	35,00-39,99
Obesidad III	≥40,00

Abhijit Mandal describe la relación entre la DM2 y el aumento de peso corporal. La prevalencia de DM2 es mayor en sujetos con sobrepeso y obesidad que en sujetos con normopeso. Este autor indicó que un 15,5% de los sujetos con sobrepeso y un 20,2% de los obesos fueron diagnosticados con DM2. La

presencia de esta enfermedad es mayor en el grupo con obesidad que en el grupo con sobrepeso, lo que indica que la prevalencia de DM2 aumenta, con el aumento del peso corporal (Abhijit Mandal, 2014).

Costanzo y cols., realizó un estudio de cohorte e identificó una mayor tasa de eventos cardíacos en sujetos diabéticos con sobrepeso u obesidad, que en sujetos con peso normal. No obstante, los diabéticos bajo peso, tienen peor pronóstico para esta enfermedad (Costanzo y cols., 2015).

Para evitar estas patologías y complicaciones asociadas a la DM2, es muy relevante la mantención del control metabólico de la enfermedad.

Control de Diabetes

Si bien, la glicemia instantánea es el método de control más utilizado por los sujetos con DM2, el examen de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) es el que proporciona datos más certeros, ya que evidencia el control metabólico de hasta 60 a 90 días anteriores al examen (Sacks, 2011).

HbA1c corresponde a la unión de la glucosa sanguínea con la cadena β de la hemoglobina A. Dado que la hemoglobina A es una proteína presente en los eritrocitos y considerando que estas células tienen una vida media de 120 días, la HbA1c proporciona información relacionada con la glucosa sanguínea para un período de tiempo más extenso (Sacks, 2011).

Este examen también es utilizado para diagnosticar la DM2. Valores de HbA1c $\geq 6,5\%$ es indicativo de DM2, en tanto que niveles de entre un 6% y 6,5%, sugiere estados pre-diabéticos (Pereira, 2013). Por otro lado, niveles de HbA1c $\geq 7\%$, determinan un estado de descompensación metabólica en sujetos con DM2 (Iorio y cols., 2011).

Asimismo, un menor nivel de control metabólico de DM2, aumenta la probabilidad, tanto de complicaciones sistémicas como de manifestaciones orales de la enfermedad. Estas últimas, podrían relacionarse con cambios salivales cualitativos y cuantitativos (Malicka y cols., 2014).

Manifestaciones orales de DM2

De acuerdo a las manifestaciones orales de la DM2, se han reportado; enfermedad periodontal, caries, infecciones orales, alteración de glándulas salivales, xerostomía, entre otras.

(i) Enfermedad periodontal (EP)

Se ha descrito una gran prevalencia de EP en sujetos con DM2. Un autor asoció esta enfermedad con una mayor destrucción periodontal producida por la disminución de la resistencia del tejido frente a la acción microbiana. Esta condición de los tejidos del periodonto se produce a su vez, por cambios en la vascularización periodontal, alteraciones del metabolismo del colágeno y modificaciones de la microbiota subgingival. Asimismo, este estudio evidenció una mayor frecuencia de EP en sujetos con mayores niveles de glicemia (Bajaj y cols., 2012).

En efecto, la DM2, se relaciona con mayor severidad de EP, lo que podría estar condicionado por cambios salivales descritos en estos sujetos (Wang y cols., 2013).

(ii) Caries

Hay estudios que indican un aumento en la incidencia de caries en sujetos con DM2 descompensados metabólicamente (Hampel y cols., 2000), sin embargo la literatura no describe una relación consistente entre DM2 y caries dental (Taylor y cols., 2004). Los estudios realizados muestran resultados contradictorios. Aquellos de más antigüedad, señalan una menor historia de caries en sujetos con DM2, atribuible a la disminución en el consumo de azúcar en la dieta. Por el contrario, estudios más recientes, indican mayor frecuencia de caries en sujetos con DM2, principalmente causada por la reducción del flujo salival (Tavares y cols., 1991).

Respecto a la ubicación de las lesiones de caries en sujetos con DM2, se demostró mayor frecuencia de lesiones en la superficie radicular de los dientes.

De acuerdo a las lesiones de caries coronales en sujetos diabéticos, no varía la prevalencia respecto a los sujetos no diabéticos (Tavares y cols., 1991).

(iii) Infecciones Orales

Se ha observado que un mal control metabólico de la DM2 aumenta la susceptibilidad de contraer infecciones (Olmos y cols., 2011), ya que existe una alteración en la inmunidad celular y humoral del paciente (Bremenkamp y cols., 2011).

Una de las infecciones más frecuentes en la cavidad oral es la candidiasis, que se produce por una proliferación de levaduras del género *Candida*. En sujetos diabéticos descompensados, se ha reportado una colonización mixta por *Candida albicans* y otras especies no *albicans* (Torres y cols., 2002; Suárez y cols., 2013).

En diabéticos, principalmente descompensados, se produce una disminución en el flujo salival, lo cual facilita el desarrollo de patologías fúngicas como la candidiasis (Suárez y cols., 2013).

Por otro lado, la acidificación de la saliva debida a un pobre control metabólico, también predispone a diabéticos, a ser más susceptibles al desarrollo de especies de *Candida* (Araujo y cols., 2014).

(iv) Alteración de glándulas salivales

Se han definido cambios bioquímicos en la saliva de sujetos con DM2 en relación a niveles de proteínas, electrolitos y concentración de glucosa. Estos trastornos bioquímicos en saliva, podrían estar relacionados con los cambios estructurales que afectan el parénquima de glándulas salivales en diabéticos (Carda y cols., 2006). Esta degeneración de las glándulas se debe a inclusiones lipídicas en células acinares y ductales, además de la infiltración adiposa del estroma y la dilatación de los ductos salivales frecuente en sujetos con DM2 (Carda y cols., 2005).

La modificación glandular produce alteraciones en la producción de saliva, variando sus parámetros cualitativos y cuantitativos (Malicka y cols., 2014).

(v) Xerostomía

La Xerostomía es la percepción subjetiva de boca seca. Aunque no es una enfermedad propiamente tal, es un síntoma de muchas condiciones subyacentes. Esta condición es frecuentemente asociada a algunas enfermedades como diabetes, condiciones autoinmunes, enfermedad de Parkinson, secuelas de un accidente cardiovascular o infarto, terapia de radiación en cabeza y cuello, quimioterapia y síndrome de Sjögren (Friedman e Isfeld, 2008).

El diagnóstico de xerostomía es complejo y subjetivo, ya que se basa principalmente en la evidencia obtenida en la historia clínica relatada por el paciente (Alsakran, 2014). La xerostomía puede afectar significativamente la calidad de vida; alterando la fonación, el sentido del gusto, la ingesta de alimentos y el uso de prótesis dentales (Thomson y cols., 2006). Es por esto, que es relevante un diagnóstico y tratamiento oportuno (Friedman e Isfeld, 2008).

Las principales causas de la xerostomía son la reducción del flujo salival o hiposalivación y los cambios bioquímicos producidos en la composición de la saliva. Sin embargo, la xerostomía no siempre se atribuye a hiposalivación. Se ha observado sujetos con xerostomía con un flujo salival normal (Alsakran, 2014).

La xerostomía también ha sido asociada al consumo de múltiples medicamentos, siendo los más frecuentes los antidepresivos y antihipertensivos (Alsakran, 2014).

Otros agentes que contribuyen a la xerostomía son la cafeína, alcohol, tabaco y bebidas carbonatadas. Además, la sensación de boca seca puede ser causada por estrés emocional, desórdenes de ansiedad, enfermedad de glándulas salivales, desórdenes endocrinos, SIDA y/o cambios hormonales durante la menopausia. Del mismo modo, los ronquidos y respiración bucal pueden causar xerostomía (Friedman e Isfeld, 2008).

La presencia de xerostomía es común en sujetos con DM1 y DM2 y puede ser causada por los efectos secundarios de los medicamentos para controlar la enfermedad (Bajaj y cols., 2012).

La presencia de manifestaciones orales en sujetos con DM2, también se vincula con alteraciones en los parámetros salivales del individuo.

2.3 Saliva

La saliva es una secreción exocrina de las glándulas salivales, que contiene agua en un 99%, y el resto se compone por electrolitos, proteínas y enzimas.

Este fluido orgánico, provee la percepción sensorial de la comida, permite la masticación, deglución y digestión de nutrientes. Tiene una función protectora de los tejidos; evitando la desecación y ulceración. Además, colabora en la cicatrización de injurias (Desai y Mathews, 2014).

Los componentes salivales están relacionados con el estado de salud general de los individuos y entregan información acerca de la condición hormonal, inmunológica, neurológica, nutricional y metabólica (Vasconcelos y cols., 2010). Esto es posible, ya que la sangre contiene moléculas y sustancias que entran a la saliva intracelularmente a través de difusión pasiva o transporte activo y paracelularmente, por ultrafiltración a través de las uniones estrechas entre las células (Desai y Mathews, 2014).

Respecto a la DM2, el aumento de la glicemia se traduce en un incremento de los niveles de glucosa en la saliva, lo que puede alterar la homeostasis y hacer más susceptible a la cavidad oral al desarrollo de patologías como caries, enfermedad periodontal, lesiones orales y candidiasis (Vasconcelos y cols., 2010).

Algunos parámetros salivales que se ven afectados en sujetos diabéticos son la velocidad de flujo salival (VFS), pH y concentración de proteínas salivales.

(i) **VFS:**

La VFS es un procedimiento destinado a medir la cantidad de saliva que produce un individuo en un tiempo determinado (Aitken y cols., 2013).

Los valores de flujo salival varían, pero en general se considera normal una VFS mayor o igual a 0,4 mL/min, flujo salival reducido entre 0,2 y 0,39 mL/min e hiposalivación o hiposialia, menor a 0,2 mL/min (Glazar y cols., 2010).

La hiposalivación es una de las manifestaciones orales más prevalentes en sujetos con DM2. Un 68% de sujetos diabéticos compensados y un 84% de descompensados, padecen hiposalivación (Shrimali y cols., 2011). Es por esto, que el nivel de control de DM2 es un factor mediador crucial para la secreción salival (Chávez y cols., 2001).

Una de las causas de la disminución del flujo salival en sujetos con DM2 se explica por los altos niveles de hiperglicemia que producen glucosuria, es decir, presencia de glucosa en la orina. La glucosuria produce una deshidratación corporal y como consecuencia, disminuye el flujo salival. Asimismo, en el curso de esta enfermedad, aumenta la prevalencia de patologías estructurales en glándulas salivales, lo que conduce a trastornos en la producción de saliva (Malicka y cols., 2014).

Sabino-Silva y cols. explica otro mecanismo patogénico de la disminución del flujo salival en pacientes con DM2. Este autor estudió el gen SLC5A1, responsable de la biosíntesis de la proteína SGLT1, agente importante para el intercambio de glucosa y el transporte de agua. En sujetos diabéticos, aumenta la expresión del gen SLC5A1 en glándulas salivales. En efecto, se incrementa el contenido de la proteína SGLT1 en la membrana luminal de ductos salivales, produciendo un aumento de la reabsorción de agua. Esto podría explicar la disminución de la secreción salival en pacientes con DM2 (Sabino-Silva y cols., 2009, Shrimali y cols., 2011).

(ii) pH salival

El pH salival promedio de un sujeto sin diagnóstico de DM2, tiene valores de 7,0 a 7,5. Sin embargo, en sujetos diabéticos se evidencia una disminución en el pH de la saliva (Arul y cols., 2014).

En un estudio, se midió pH salival de sujetos no diabéticos, diabéticos compensados y descompensados. Los resultados muestran un pH promedio para diabéticos compensados de 6,5 a 7,0 y para sujetos descompensados un pH de 5,5 a 6,0. En efecto, el pH salival es más ácido en sujetos con DM2 sin control metabólico. Además, en sujetos con DM2 descompensados existen altos niveles

de glucosa salivales, lo que provoca cambios en procesos metabólicos corporales generando un ambiente salival más ácido (Arul y cols., 2014).

Otro autor indica que el pH salival en sujetos diabéticos es inferior a lo normal, especialmente en aquellos descompensados, existiendo una asociación inversa entre glicemia instantánea y pH salival (Arrieta y cols., 2003). Sin embargo, hay escasa evidencia que asocie pH salival con niveles de HbA1c.

La acidificación salival predispone a diabéticos no compensados a ser más susceptibles tanto a enfermedad de caries (Arul y cols., 2014), como al desarrollo de especies de *Candida*. En un medio ácido, como la saliva de un sujeto diabético con mal control metabólico, existe un mayor desarrollo de levaduras de especies *Cándida* (Araujo, 2014) debido al aumento de la actividad proteolítica y activación de la producción de fosfolipasas extracelulares (Darwazeh y cols., 1991).

Respecto al tratamiento de candidiasis, la efectividad de los antifúngicos se ve afectada por el pH ambiental. Entre más ácido el pH salival, se requiere mayor concentración de Fluconazol para lograr su actividad antifúngica. Esto podría relacionarse con una mayor severidad de los cuadros de esta infección oral (Araujo y cols., 2014).

(iii) Proteínas salivales:

Las proteínas salivales tienen relevantes funciones, como mantener la osmolaridad y capacidad tampón de la saliva. Es por esto, que es muy importante la mantención de estos parámetros dentro de un rango estable.

Estas proteínas son secretadas principalmente por la glándula parótida y su concentración habitualmente es de 0,5 a 3 mg/mL (500 A 3000 ug/mL). Sin embargo, en presencia de infecciones bucales, enfermedades sistémicas como la DM2 o en sujetos irradiados luego de tratamiento por cáncer, la concentración total de proteínas puede ser mayor (Maier y Bihl 1987, Banderas y Gonzalez, 1994).

En un estudio comparativo, se encontraron mayores concentraciones de proteínas salivales en sujetos diabéticos, que en no diabéticos. Principalmente las proteínas que aumentaron en sujetos con DM2 fueron: SP lactoferrina, mieloperoxidasa y saliva peroxidasa. También incrementó la cantidad total de proteínas, la albúmina, lactoferrina, IgA y MMP8, lo que se podría explicar debido al aumento de procesos inflamatorios en sujetos con DM2 (Dodds y cols., 2000, Rathnayake N. y cols., 2013).

Es de alto interés identificar alteraciones en parámetros salivales en sujetos con DM2, dado que podrían indicar el deterioro de los tejidos y el desarrollo de patologías orales o generales ligadas a esta enfermedad. Hasta nuestro conocimiento, no existe suficiente evidencia que compare alteraciones en características salivales entre pacientes con DM2 compensados y descompensados.

El desarrollo de este trabajo busca determinar diferencias entre parámetros cuantitativos y cualitativos salivales entre estos grupos de estudio, pudiendo colaborar en la temprana detección del nivel de control metabólico de la DM2, a entregar tratamientos oportunos y a contribuir en una mejor calidad de vida para el paciente.

3. HIPÓTESIS

Sujetos con diabetes mellitus tipo 2 descompensados presentan menor velocidad de flujo salival, menor pH salival y mayor concentración total de proteínas en saliva, que sujetos con diabetes mellitus tipo 2 compensados metabólicamente.

4. OBJETIVO GENERAL

Comparar velocidad de flujo salival, pH salival y concentración de proteínas en saliva entre sujetos con diabetes mellitus tipo 2 compensados y descompensados.

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 5.1 Determinar velocidad de flujo salival, pH salival y concentración de proteínas en saliva no estimulada en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 compensados y descompensados.
- 5.2 Asociar velocidad de flujo salival, pH salival y concentración de proteínas en saliva con valores de hemoglobina glicosilada.
- 5.3 Determinar y comparar xerostomía entre sujetos con diabetes mellitus tipo 2 compensados y descompensados.

6. METODOLOGÍA

6.1 Tipo de estudio

Estudio de casos y controles. Análisis de parámetros salivales cualitativos y cuantitativos en sujetos con DM2 compensados y descompensados metabólicamente. Serán considerados “casos”, sujetos con valores de HbA1c \geq 7% y “controles”, sujetos con valores de HbA1c $<$ 7%.

6.2 Población objetivo y muestra

El presente trabajo incluyó una muestra aleatoria de 50 sujetos voluntarios con diagnóstico de DM2, hombres y mujeres pertenecientes a la Asociación de diabéticos de Chile (ADICH). Se eligió aleatoriamente a 25 sujetos descompensados metabólicamente (Hb1Ac \geq 7%) que formaron el grupo de los casos del estudio y a 25 sujetos compensados (Hb1Ac $<$ 7%) que correspondieron a los controles.

Este estudio se realizó en las dependencias de la ADICH, conforme los principios de bioética universales. Cada individuo firmó un consentimiento informado para poder participar en el estudio, previamente aprobado por el comité de ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile (Anexo 1).

6.3 Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión

Se incluyó en el estudio a adultos, mayores de 18 años de ambos sexos con diagnóstico de DM2, compensados o descompensados. Todos con aceptación de participar en investigación vía consentimiento informado.

Criterios de Exclusión

Fueron excluidos de este estudio sujetos con enfermedades reumatológicas, irradiados en zona de cabeza y cuello, con enfermedades terminales, daño neurológico, procesos inflamatorios agudos en boca y a embarazadas.

6.4 Procedimientos

Determinación de flujo salival no estimulado

Se tomaron muestras salivales de los sujetos participantes por un único estudiante de odontología previamente calibrado con un cirujano dentista especialista en patología oral. Cada sujeto realizó un enjuague con agua destilada y permaneció en reposo aproximadamente por cinco minutos. Luego depositaron saliva durante cinco minutos en un tubo estéril, previamente pesado y rotulado. La saliva se pesó por gravimetría asignándole un peso específico de 1,005 g/mL. Los resultados se expresaron en mililitros/ minutos (mL/min) conforme el protocolo descrito por Navazesh (Navazesh M., 1993).

Medición del pH salival

A partir de las mismas muestras anteriores, a temperatura ambiente, se determinó el pH salival a través de un pH-metro digital (Modelo PL-600 EZDO-OMEGA que cumple la norma ISO-9001), que de forma automatizada reveló el valor del pH de forma digital con 2 decimales. La saliva se almacenó refrigerada a -20°C para su posterior análisis proteico.

Proteínas Salivales

Se utilizó el kit de ensayo de proteínas BioRad (BRL SD 500-0002, Richmond CA, USA) y se usó estándares de albúmina bovina (BSA, Sigma). Las muestras de saliva se procesaron en duplicado, en diluciones sucesivas de 1:100 a 1:200 y se determinó la absorbancia a 595 nm. Con los datos obtenidos, se trazó una curva de calibración y se estimó la concentración de proteínas total en ug/mL.

Se realizó un análisis de las alícuotas de saliva en el espectrofotómetro utilizando geles de SDS-poliacrilamida al 10% para la separación de las proteínas de acuerdo al método descrito por Laemmli (Laemmli UK. y cols., 1979) y se empleó tinción de Coomassie Blue. Se identificaron las bandas de polipéptidos teñidas y se estableció el peso molecular aparente según proteínas estándares de los geles para determinar la concentración total de proteínas en saliva expresada en ug/mL.

Evaluación de Xerostomía

Para evaluar xerostomía se aplicó el test validado de Fox (Valdez y Fox, 1993), el cual consiste en un cuestionario de 5 preguntas. Se considera como xerostómico, al sujeto que responde la primera pregunta en forma afirmativa o en su defecto, la primera pregunta negativa y las tres siguientes afirmativas (Anexo 2).

6.5 Análisis Estadístico

Se realizó análisis estadístico descriptivo en base a promedio, mediana y desviación estándar para VFS, pH y concentración de proteínas totales libres. Se aplicaron pruebas de normalidad para las variables cuantitativas en base al test de *Shapiro Wilk*. Se utilizó el test *t student* para comparar las mediciones entre sujetos con DM2 con HbA1c $\geq 7\%$ y sujetos con DM2 con HbA1c <7 . Se aceptaron diferencias estadísticas con un nivel de significación menor a 0,05 ($p < 0,05$). Se ocupó el software *Stata® SE 11.0*.

7. RESULTADOS

7.1 Análisis de datos demográficos

El presente estudio incluyó 50 sujetos voluntarios con diagnóstico de DM2 de los cuales, el 26% correspondían a hombres (13 individuos), y el 74% a mujeres (37 individuos). El promedio de edad de los individuos fue de 61 años y el rango etario de 32 años hasta los 83 años de edad.

En la tabla 2, se muestra la distribución según género y edad en cada grupo de estudio. En el grupo de sujetos compensados, 84% eran mujeres (21 individuos) y el 16% hombres (4 individuos). Dentro de los sujetos con DM2 descompensados un 64% eran mujeres (16 individuos) y un 36%, hombres (9 individuos).

Tabla 2. Distribución de género y edad en ambos grupos de estudio.

	Hombres	Mujeres	TOTAL
Compensados	4	21	25
Descompensados	9	16	25
TOTAL	13	37	50
Edad promedio	57 años	62,5 años	61 años

7.2 Determinación de VFS en sujetos con DM2 compensados y descompensados metabólicamente

La VFS promedio de la totalidad de la muestra fue de 0,58 mL/min. El menor valor registrado fue 0,1 mL/min y corresponde al grupo de los sujetos con DM2 compensados (Hb1Ac = 6,3%). El mayor valor de VFS fue 2,31 mL/min y también corresponde al grupo de los compensados (Hb1Ac = 6,2%)

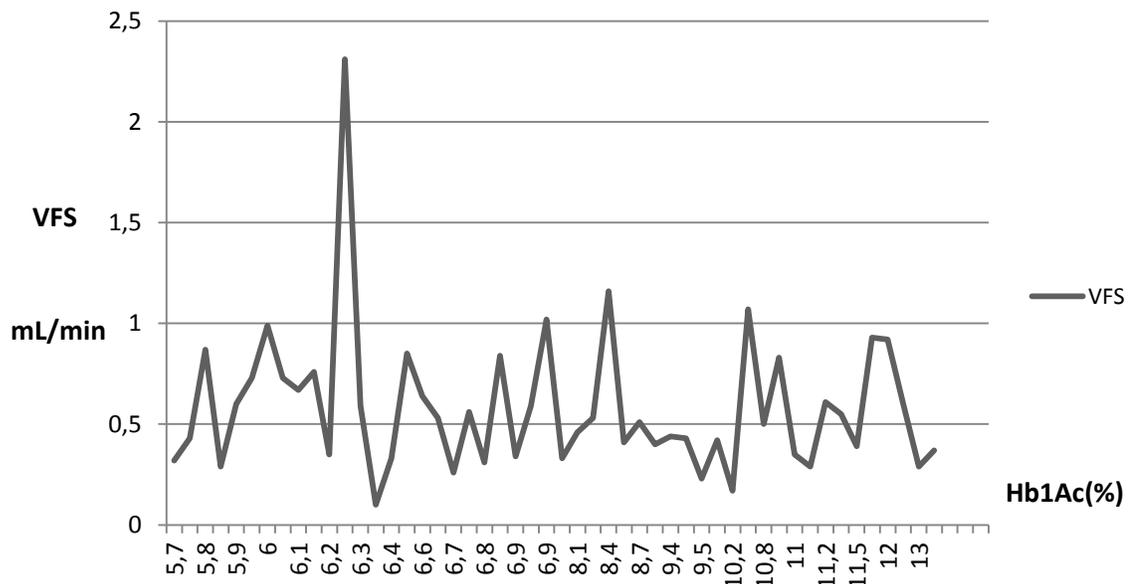


Figura 4. Asociación de Hb1Ac y VFS en sujetos con DM2. El histograma muestra los valores de VFS asociada a los distintos porcentajes de Hb1Ac.

Como muestra el gráfico no hay una asociación entre el grado de compensación metabólica de los diabéticos (Hb1Ac%) y VFS.

En la figura 5 se muestra la VFS para cada grupo de estudio. No hubo diferencias significativas (N.S) entre VFS de sujetos con DM2 compensados (mediana = 0,59 mL/min; desviación estándar (ds) = 0,46) y VFS de descompensados metabólicamente (mediana= 0,44 mL/min; desviación estándar (ds) = 0,42).

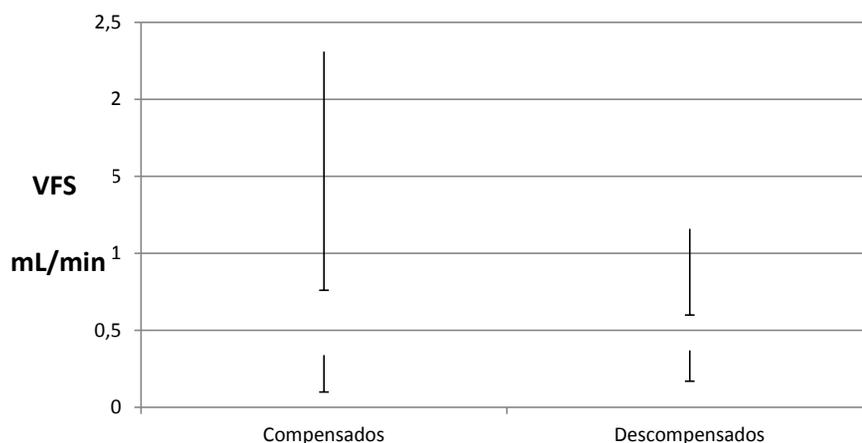


Figura 5. Comparación de VFS entre sujetos con DM2 compensados y descompensados metabólicamente. Las cajas y bigotes representan la mediana de la VFS observada en ambos grupos de estudio ($p > 0,05$; N.S).

7.3 Determinación de pH salival en sujetos con DM2 compensados y descompensados metabólicamente

El pH salival promedio de la totalidad de la muestra fue de 7,65. El menor valor de pH registrado fue de 6,46 y correspondía a un sujeto con DM2 compensado ($Hb1Ac < 7\%$) y el mayor valor de pH, fue de 8,58 también correspondiente al grupo de compensados.

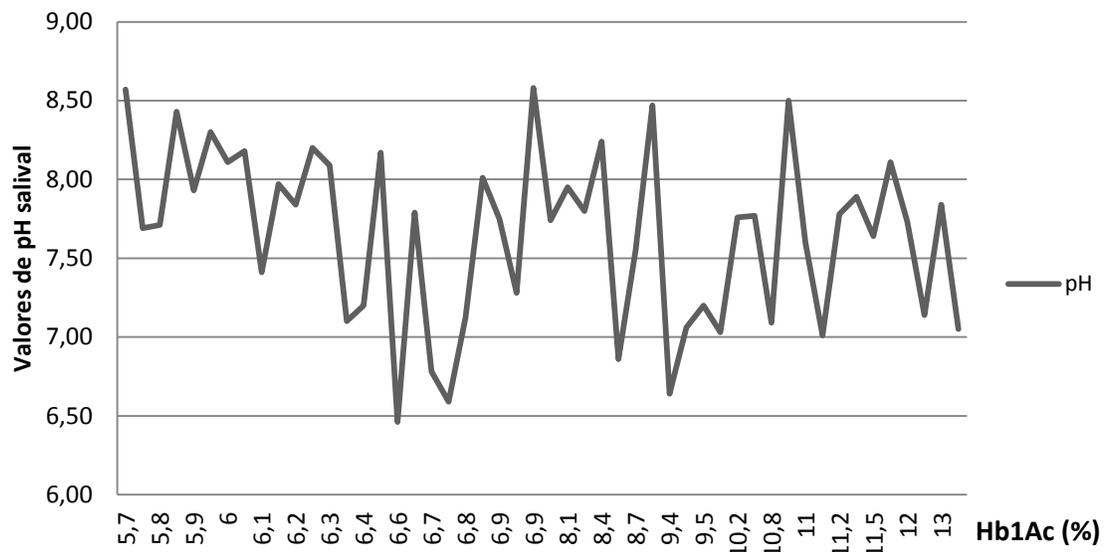


Figura 6. Asociación entre valores de Hb1Ac y pH salival. El histograma muestra los valores de pH salival asociado a los distintos porcentajes de Hb1Ac.

La figura 6 muestra la relación entre los valores de Hb1Ac y el pH salival. Se determinó que ninguna de las variables estudiadas tenía distribución normal. No hay asociación entre compensación metabólica de DM2 y pH salival.

El análisis de cada grupo de estudio por separado se muestra en la figura 7 e indica que el pH salival del grupo de sujetos con DM2 compensados es mayor (mediana = 7,84; desviación estándar (ds) = 0,59) que en el grupo de descompensados (mediana = 7,73; desviación estándar (ds) = 7,57). Estos valores indican que los diabéticos descompensados tienen un pH salival más ácido que los sujetos compensados, sin embargo, las diferencias no son significativas (N.S).

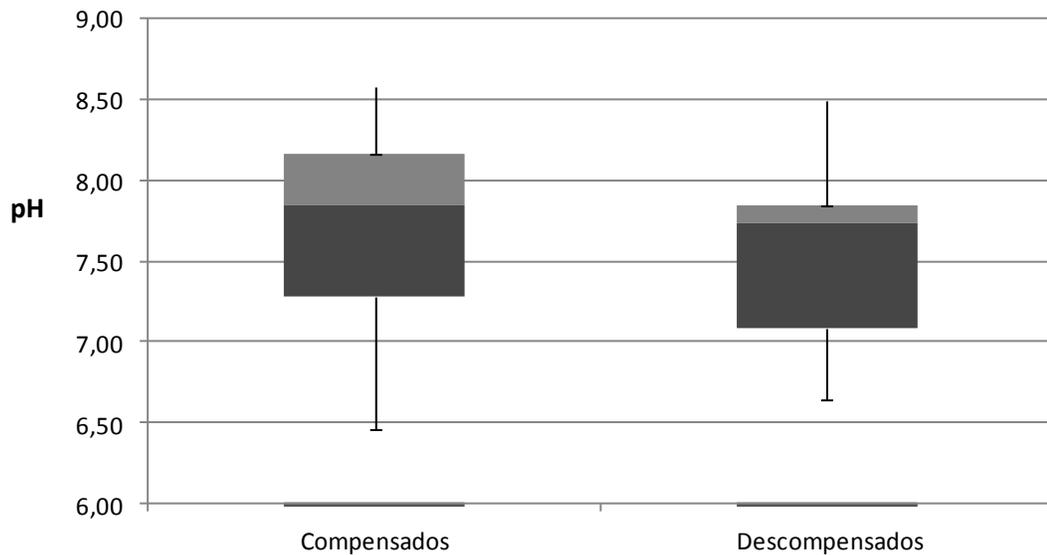
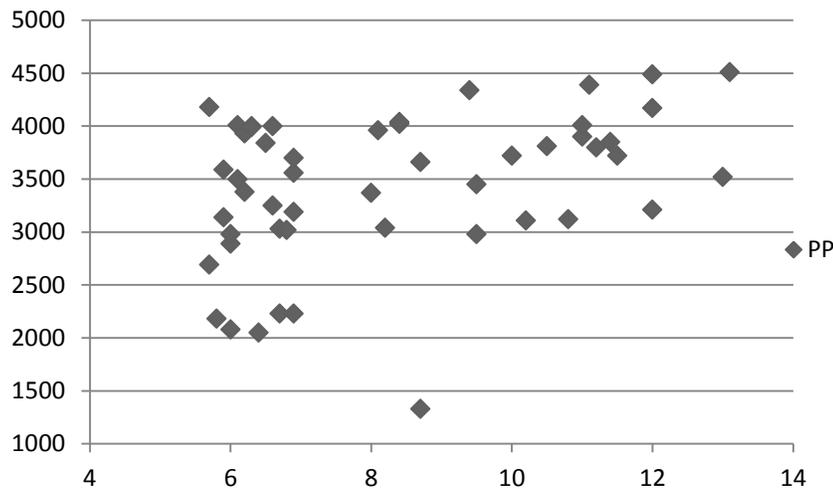


Figura 7. Comparación de pH salival entre sujetos con DM2 compensados y descompensados metabólicamente. Las cajas y bigotes representan la mediana del pH salival observada en ambos grupos de estudio ($p > 0,05$; N.S).

7.4 Determinación de concentración de proteínas salivales en sujetos con DM2 compensados y descompensados.

El promedio de concentración de proteínas en saliva para el total de la muestra fue de 3.443 ug/mL. El menor valor registrado fue de 1.330 ug/mL y pertenecía al grupo de los sujetos con DM2 descompensados (Hb1Ac = 8,7%), mientras que el mayor valor fue 4.510 ug/mL y también estaba descompensado metabólicamente (Hb1Ac = 13,1%).

En la figura 8 se muestra la asociación entre el grado de compensación metabólica y la concentración de proteínas salivales.



ug/mL

Figura 8. Asociación entre valores de Hb1Ac y concentración de proteínas salivales (PP). El gráfico de dispersión muestra una asociación entre concentración de proteínas salivales y porcentajes de Hb1Ac.

Se puede apreciar una relación de carácter directa entre el nivel de compensación metabólica y la concentración de proteínas salivales, de tal forma que si el nivel de Hb1Ac % aumenta, la cantidad de proteínas en saliva, también se incrementa.

En la figura 9 se muestra una comparación entre concentración de proteínas salivales en sujetos con DM2 compensados y descompensados metabólicamente. Se evidencia que el grupo de sujetos compensados tiene una menor concentración de proteínas salivales (mediana = 3.250 ug/mL; desviación estándar (ds) = 679) que los descompensados (mediana = 3800 ug/mL; desviación estándar (ds) = 661) ($p = 0,014^{**}$).

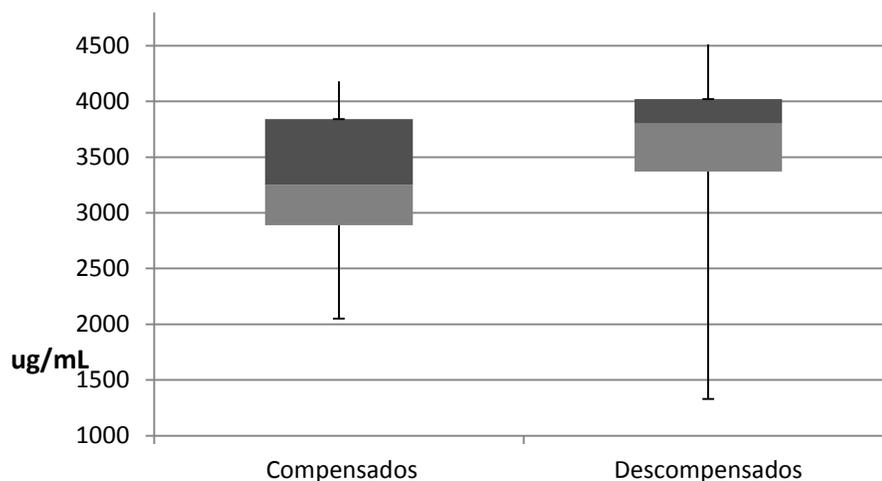


Figura 9. Comparación de concentración de proteínas en saliva entre sujetos con DM2 compensados y descompensados metabólicamente. Las cajas y bigotes representan la mediana de concentración total de proteínas en saliva observada en ambos grupos de estudio ($p = 0,014^{**}$).

7.5 Determinación de prevalencia de xerostomía en sujetos con DM2 compensados y descompensados.

La prevalencia de xerostomía en sujetos con DM2 compensados fue de 52% (13 individuos) y para los descompensados la prevalencia de xerostomía fue de un 40% (10 individuos). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (N.S). Los datos se muestran en la figura 10.

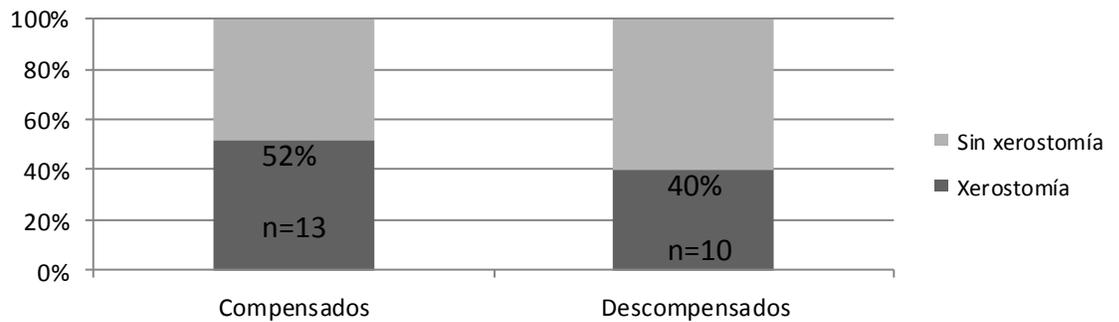


Figura 10. Prevalencia de xerostomía en sujetos con DM2 compensados y descompensados. El gráfico de barras muestra el porcentaje de sujetos xerostómicos en ambos grupos de estudio. ($p > 0,05$; N.S).

En la tabla 3 se resumen los datos obtenidos, en la cual se observa la comparación entre las variables analizadas del grupo de sujetos con DM2 compensados y descompensados metabólicamente.

Tabla 3. Comparación de parámetros salivales y prevalencia de xerostomía entre los grupos compensados y descompensados

Grupo	VFS mL/min mediana (ds)	Prevalencia Xerostomía % (ds)	PH promedio (ds)	[Proteínas] ug/mL mediana (ds)
DM2 compensados	0,64 (0,46)	52 (0,51)	7,73(0,59)	3.225 (679)
DM2 descompensados	0,52 (0,42)	40 (0,50)	7,57(0,50)	3.660 (661)
Valor de p	N.S	N.S	N.S	0,014**

ds = desviación estándar, ** = significación estadística, N.S = sin diferencias significativas

8. DISCUSIÓN

El aumento de la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a nivel mundial, nos lleva a discutir más profundamente acerca del manejo odontológico de los pacientes diabéticos y de sus manifestaciones orales. La saliva está estrechamente relacionada tanto con la salud oral, como con la salud general, siendo un elemento auxiliar a la hora de diagnosticar ciertas patologías (Lasisi y Fasanmade; 2012). Frecuentemente las enfermedades sistémicas, como la DM2, se manifiestan en la cavidad oral a través de la alteración cualitativa y cuantitativa de los parámetros salivales, volviéndose un ambiente más propenso para el desarrollo de otras patologías (Malicka y cols., 2014).

El objetivo del presente trabajo fue comparar velocidad de flujo salival (VFS), pH salival y concentración de proteínas en saliva entre sujetos con DM2 compensados y descompensados metabólicamente.

La primera variable estudiada fue la VFS. Para este estudio se consideró la clasificación de Glazar y cols. (2010), la cual establece como flujo salival normal a VFS mayor o igual a 0,4 mL/min, flujo reducido entre 0,2 y 0,39 mL/min y valores menores a 0,2 mL/min son considerados como hiposialia o hiposalivación. El valor promedio de VFS en el total de la muestra fue 0,58 mL/min, es decir, corresponde a un flujo salival normal. Al comparar los dos grupos de estudio se evidenció una menor VFS para sujetos con DM2 descompensados (mediana = 0,44 mL/min; promedio = 0,52 mL/min), comparado con los sujetos compensados (mediana 0,59 mL/min; promedio=0,64 mL/min), tal como indica nuestra hipótesis. Sin embargo, se determinó que esta diferencia no es estadísticamente significativa y no se observó una correlación entre los valores de Hb1Ac y los valores de VFS. A pesar de esto, ambos grupos presentaron valores de VFS dentro de rangos normales. La prevalencia de hiposalivación en los participantes de este trabajo fue de 4% para cada uno de los grupos de estudio, distinto a lo que muestra Shrimali y cols., quien señala a la hiposialia como la manifestación oral más prevalente de la DM2, afectando a un 68% de sujetos compensados y un 84% de descompensados (Shrimali y cols., 2011).

Por otro lado, Chavez y cols., señala que el grado de control metabólico de la DM2, es un factor crucial en la secreción salival, ya que en sujetos descompensados la disminución del flujo salival es evidente (Chavez y cols., 2001). Malicka y cols. (2014), también relaciona el mal control metabólico de la DM2 con la disminución de la VFS y lo atribuye al daño estructural de las glándulas salivales secundario al mal control de esta enfermedad. Otra posible explicación, descrita por Lasisi y Fasanmade, indica que la deshidratación generalizada que se observa frecuentemente en sujetos diabéticos y que se exacerba en la descompensación metabólica, reduce la secreción salival (Lasisi y Fasanmade, 2012) Una tercera causa probable de la disminución del flujo salival en diabéticos, es el aumento de la expresión del gen SLC5A1, involucrado en la síntesis de la proteína SGLT1 que incrementa la reabsorción de agua en los ductos salivales (Sabino-Silva y cols., 2009, Shrimali y cols., 2011).

Los resultados obtenidos en este estudio, no pueden comprobar con valores significativos que la VFS disminuye a medida que aumenta el valor de Hb1Ac, sin embargo existe una tendencia a la disminución del flujo salival en sujetos con DM2 descompensados. No obstante, al aumentar el tamaño de la muestra, esta diferencia podría ser significativa. Otra posible explicación para dicho suceso, es la interacción de diferentes factores que alteran la producción de flujo salival y que no fueron considerados en este estudio, tales como la edad de los participantes, ya que a medida de que aumenta la edad, la VFS disminuye. No se tomó en cuenta la deshidratación posiblemente causada por beber poco líquido, presencia de emesis, diarrea o poliurea, que contribuyen a una reducción del flujo salival (Gupta y cols., 2006). Por último, no se estudió la presencia de otras condiciones sistémicas como el Síndrome de Sjögren, un desorden autoinmune crónico que se caracteriza por la hipofunción glandular, incluyendo a glándulas salivales, lo que se traduce en una disminución de la VFS (Chaudhury y cols., 2015). Tampoco se consideró la HTA ni su tratamiento con fármacos, una de las principales causas de la hiposalivación (Alsakran, 2014). En nuestro estudio, no habían sujetos con Síndrome de Sjögren, no obstante, un 56% de la muestra

padecía de HTA y el 100% de estos, estaban bajo tratamiento farmacológico con antihipertensivos, lo que pudo haber condicionado nuestros resultados.

Se sugiere dirigir próximos estudios a sujetos con DM2 sin HTA asociada y considerar el resto de las variables nombradas que influyen en la alteración del flujo salival, para dilucidar el verdadero rol de la VFS y sus variaciones en la DM2.

Respecto al pH salival, se ha descrito que es relevante la mantención de este parámetro dentro de niveles aceptables, ya que la alteración del pH puede contribuir con el desarrollo de patologías orales relevantes como la caries dental y la candidiasis (Arul y cols., 2014; Araujo, 2014). Núñez y García, explican que el pH salival menor a 5,5 o pH crítico, es aquel límite donde comienza el proceso de desmineralización del tejido dentario en la enfermedad de caries (Nuñez y García, 2010). Por otro lado, la acidificación salival, predispone a la cavidad oral al desarrollo de levaduras de especies *Cándida*, (Araujo, 2014) ya que existe un aumento de la actividad proteolítica y activación de producción de fosfolipasas extracelulares (Darwazeh y cols., 1991). Además en un estudio descriptivo, se señala que un pH salival ácido menor a 5,0, genera un ambiente propicio para la formación de placa bacteriana (Caridad, 2008).

En relación al pH salival en DM2, Arul y cols. asocia la disminución del pH salival con el aumento del grado de descompensación metabólica. En su estudio se obtienen valores entre 7,0 y 7,5, para sujetos sin DM2, para sujetos con DM2 compensados se observan valores de 6,5 a 7,0 y para descompensados de 5,5 a 6,0 (Arul y cols., 2014). En el presente trabajo, el pH salival promedio para sujetos con DM2 fue de 7,65, pH más alcalino a lo descrito por el autor anterior. El menor valor obtenido fue 6,46 y pertenecía al grupo de los compensados, lo que se acerca a lo descrito por Arul y cols. para el mismo grupo de estudio. El mayor valor fue 8,58 y no se asemeja a los resultados descritos en la literatura.

Al análisis de los dos grupos de estudio por separado, los resultados indican menores valores de pH en sujetos con Hb1Ac $\geq 7\%$ comparado con el grupo de Hb1Ac $< 7\%$, indicando acidificación salival en sujetos descompensados, mas estas diferencias carecen de valor significativo. Cortelli y cols., estudió el pH

salival en sujetos con DM2 y sin DM2 y tampoco evidenció diferencias estadísticas significativas (Cortelli y cols., 2014). Sin embargo, al aumentar el tamaño de la muestra, estas diferencias podrían haber sido significativas.

Existen variados factores que alteran el pH salival. Si bien la hiposalivación (Núñez y García, 2010) y la mantención de una dieta rica en azúcares puede acidificar la saliva (Caridad C., 2008), la enfermedad periodontal y el tabaquismo, incrementan el pH salival generando un ambiente más alcalino (Osorio y cols., 2009). La interferencia de estos elementos con el pH salival no fue analizada en este trabajo, por lo que los resultados podrían haber sido alterados. Se sugiere en estudios futuros, la identificación de variables influyentes en el pH salival y su correcto manejo para poder esclarecer la asociación concluyente entre el pH salival y valores de Hb1Ac en DM2.

Respecto a la concentración total de proteínas en saliva no estimulada en sujetos con DM2, el promedio para la totalidad de la muestra fue de 3.443 ug/mL. Para el grupo de los diabéticos compensados se obtuvieron valores promedio de 3.225 ug/mL y para los descompensados 3.660 ug/mL con una diferencia significativamente estadística ($p = 0,01^{**}$). Los resultados obtenidos muestran una relación directa entre el valor de HbA1c en DM2 y el aumento de la concentración de proteínas salivales, tal como se plantea en la hipótesis.

Un autor, al comparar sujetos con y sin DM2, señala que existe mayor concentración de proteínas salivales en diabéticos que en no diabéticos, (Dodds y cols., 2000) lo que podría sugerir un incremento de este parámetro a medida de que el valor de HbA1c vaya aumentando. Por otro lado, Rathnayake y cols. (2013), explica que el aumento de proteínas salivales puede ser atribuido al aumento de procesos inflamatorios frecuentes en sujetos con DM2. Contrariamente, Indira y cols. evidencia una disminución de la concentración total de proteínas salivales en sujetos con DM2 comparado con sujetos sin DM2 y lo atribuye a la disminución de la amilasa salival por alteraciones hormonales y metabólicas descritas en diabéticos.

La evidencia bibliográfica es escasa y controversial, por lo que se propone profundizar los estudios futuros en la comparación de la concentración total de proteínas salivales en sujetos con DM2, compensados y descompensados. Esto podría facilitar la detección temprana de complicaciones frecuentes en diabéticos, usando este parámetro como biomarcador para el monitoreo del control metabólico de la enfermedad.

De acuerdo a la xerostomía, Vasconcelos y cols. (2010), comparó este parámetro entre sujetos con y sin DM2. Un 12,5% de los sujetos con DM2 padecían xerostomía, mientras que un 5% de sujetos no diabéticos reportaron el síntoma de boca seca. Otro autor, mostró una prevalencia de xerostomía de un 76,4% en sujetos con DM2, mientras que sólo un 18,7% de los sujetos no diabéticos, presentaban xerostomía (Carda y cols., 2006). Esta información nos podría sugerir un aumento de la xerostomía, a medida que incrementa el valor de HbA1c, sin embargo existe escasa evidencia bibliográfica que compare estas dos variables.

En el presente trabajo se comparó la prevalencia de xerostomía en sujetos con DM2 compensados y descompensados. Un 46% del total de la muestra mostró padecer sensación de boca seca. Este resultado se aleja de lo mostrado por los autores anteriores siendo considerablemente mayor que lo indicado por Vasconcelos y cols. (12,5%), y menor que lo evidenciado por Carda y cols. (76,4%). Para el estudio de esta variable en los dos grupos por separado, obtuvimos una prevalencia del 52% para sujetos con DM2 compensados y un 40% en los descompensados, resultados que carecen de diferencias significativas. Del mismo modo, un autor estudió la prevalencia de xerostomía en sujetos con DM2 y no encontraron asociación con los valores de HbA1c.

En este estudio, la xerostomía fue medida a través del test validado de Fox (Valdez y Fox, 1993), y consta de un cuestionario con 5 preguntas con respuesta dicotómica acerca de la sensación de sequedad bucal. Los considerados xerostómicos son aquellos que respondieron la primera pregunta de forma positiva o bien, la primera pregunta negativa y las tres siguientes afirmativas. Esto podría

explicar las diferencias con los otros autores, quienes utilizaron variaciones del test de Fox, o bien, cuestionarios distintos. Además, este test no fue validado en la población donde fue utilizado, otra razón que puede explicar las diferencias de los resultados del estudio con lo descrito en la literatura.

Una de las principales causas de la xerostomía en diabéticos es la hiposalivación producida por el consumo de fármacos, principalmente antihipertensivos, lo que podría verse expresado en los resultados de nuestro trabajo, en el cual no se consideró esta variable. En los sujetos con DM2 compensados, se obtuvo una mayor prevalencia de xerostomía que para los descompensados, lo que puede explicarse por la presencia de hipertensos en tratamiento farmacológico pertenecientes a este grupo.

La información no es concluyente ni significativa, por lo que se sugiere en estudios futuros, un mejor manejo de las variables que afectan a la xerostomía de sujetos diabéticos para aclarar las causas de este síntoma y tener un correcto manejo para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

9. CONCLUSIONES

- La concentración total de proteínas en saliva fue mayor en los diabéticos descompensados que en los compensados, lo que nos permite aprobar nuestra hipótesis planteada.
- La velocidad de flujo salival fue menor en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 descompensados, comparado con el grupo de los compensados. Sin embargo, estas diferencias carecen de valores significativos.
- Los valores de pH salival fueron menores en el grupo de sujetos con diabetes mellitus tipo 2 descompensados, que en los compensados. No obstante estos resultados no son estadísticamente significativos.
- La prevalencia de xerostomía no presentó diferencias significativas entre los dos grupos de estudio.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abhijit Mandal, "Study of Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension in Overweight and Obese People", J Family Med Prim Care. 2014 Jan-Mar; 3(1): 25–28.
- Aitken Saavedra J, Maturana Ramírez A, Morales Bozo I, Hernández Ríos M, Rojas-Alcayaga G, "Estudio de confiabilidad de la prueba de sialometría para flujo no estimulado en sujetos adultos clínicamente sanos", Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral Vol. 6(1); 25-28, 2013.
- Alsakran Altamimi M., "Update knowledge of dry mouth- A guideline for dentists", Afr. Health Sci. 2014 Sep; 14(3):736-42.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010 Jan; 33Suppl 1:S62-9.
- Araújo A.; Machado L.; Antoninha A.; José W. (2014) Environmental pH Influences Candida Albicans Biofilms Regarding Its Structure, Virulence And Susceptibility To Fluconazole. MicrobialPathogenesis. Aceptado 20 de Marzo de 2014.
- Arrieta J.; Bartolomé B.; Jiménez E.; Saavedra P.; Arrieta F. (2003). Problemas Bucodentales En Pacientes Con Diabetes Mellitus (I): Índice De Placa Y Caries Dental. Medicina Oral 2003; 8:97-109.
- Arul A., Sri Kennath J., Sanjay R., Peramachi P., Evaluation of correlation between Salivary pH and prevalence of Dental Caries in subjects with and without Diabetes Mellitus, Research Journal of Recent Sciences, 2502 Vol. 3(ISC-2013), 224-226 (2014)).
- Bajaj S, Prasad S, Gupta A, Singh VB. Oral manifestations in type-2 diabetes and related complications., Indian J Endocrinol Metab. 2012;16:777–779)
- Bajaj S., Prasad S., Gupta A., Singh VB., Oral manifestations in type-2 diabetes and related complications., Indian J Endocrinol Metab. 2012;16:777–779

- Banderas JA, Gonzalez M. Saliva y Cavidad Bucal: Parte II, Proteínas Salivales: Funciones Biológicas en el Mantenimiento de la Homeostasis Bucal. *Práctica Odontológica*. 1994;15(7):8.
- Barceló A. La diabetes en las Américas. *Boletín Epidemiológico OPS* 2001; 22: 1-3
- Bremenkamp R.; Caris A.; Jorge A.; Back-Brito G.; Mota A.; Balducci I.; Brighenti F.; Koga-Ito C. (2011). Prevalence And Antifungal Resistance Profile Of Candida spp. Oral Isolates From Patients With Type 1 And 2 Diabetes Mellitus. *Archives of Oral Biology* 56 (2011) 549 – 555.
- Carda C., Mosquera-Lloreda M., Salom L., Gomez ME., Peydró A., Structural and functional salivary disorders in type 2 diabetic patients, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11:E309-14.
- Carda C., Carranza M, Arriaga A, Díaz A, Peydró A, Gomez de Ferraris ME, Structural differences between alcoholic and diabetic parotid sialosis., *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005 Aug-Oct;10(4):309-14.
- Caridad C., El pH, Flujo Salival y Capacidad Buffer en Relación a la Formación de la Placa Dental, *Odus Científica*, Vol. IX No. 1, 2008.
- Chaudhury NM, Proctor GB, Karlsson NG, Carpenter GH, Flowers SA., Reduced MUC7 mucin sialylation and altered saliva rheology in Sjogren's syndrome associated oral dryness., *Mol Cell Proteomics*. 2015 Dec 2. pii: mcp.M115.052993.
- Chavez EM, Borrell LN, Taylor GW, Ship J: A longitudinal analysis of salivary flow in control subjects and older adults with type 2 diabetes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2001, 91, 2, 166–173.
- Cortelli JR., Pinheiro RM., Costa FO., Aquino DR., Raslan SA. , Cortelli SC., Salivary and microbiological parameters of chronic periodontitis subjects with and without type 2 diabetes mellitus: a case-control study, *Rev Odontol UNESP*. 2014 May-June; 43(3): 196-202.
- Cuevas A, Molina A, Rigotti A, Miquel JF, Marshall G, Reyes S, et al. Trends in obesity and diabetes prevalence in a Chilean urban population: 1993-2001. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008 Sep;6(3):219-22.

- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*, 2011, 378(9785):31–40.
- Darwazeh AMG., MacFarlane TW., McCuish A., Lamey P-J.: Mixed salivary glucose levels and eandidal carriage in patients with diabetes mellitus., *J Oral Pathology Med* 1991;20: 280-3
- Desai GS, Mathews ST., " Saliva as a non-invasive diagnostic tool for inflammation and insulin-resistance", *World J Diabetes*. 2014 Dec 15; 5(6): 730–738.
- Dodds MW, Yeh CK, Johnson DA., "Salivary alterations in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and hypertension"., *Community Dent Oral Epidemiol*. 2000 Oct;28(5):373-81.
- Encuesta Nacional de Salud 2009-2010, ENS, Minsal.
- Fox PC., Busch KA., Baum BJ., Subjective reports of xerostomia and objective measures of salivary gland performance., *J Am Dent Assoc*. 1987 Oct;115(4):581-4.
- Friedman PK., Isfeld D, "Xerostomia: the “invisible” oral health condition”, *J Mass Dent Soc*. 2008 Fall;57(3):42-4.
- Glazar I, Urek MM, Brumini G, Pezelj-ribaric S., Oral sensorial complaints, salivary flow rate and mucosal lesions in the institutionalized elderly. *Journal of Oral Rehabilitation* 2010, 37: 93–99.
- Global status report on non communicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011.
- Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, Sacks DB. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jul;27(7):1761-73).
- Gupta A., Epstein JB., Sroussi H., Hyposalivation in elderly patients., *J Can Dent Assoc*. 2006 Nov;72(9):841-6.

- Hampel H., Marino A., Pantoja R., Villanueva J., Manejo estomatológico del paciente diabético. *Rev dental Chile* 2000; 91 (2): 39-45.
- Heintze U, Birkhed D, Bjornhd (1983). Secretion rate and buffer effect of resting and stimulated whole saliva as a function of age and sex. *SwedDent J* 7: 227-238
- Hossain P, Kavar B, El Nahas M., Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge., *N Engl J Med*. 2007 Jan 18;356(3):213-5.
- Indira M, Chandrashekar P, Kattappagari KK, Chandra LP, Chitturi RT, Bv RR., Evaluation of salivary glucose, amylase, and total protein in Type 2 diabetes mellitus patients., *Indian J Dent Res*. 2015 May-Jun;26(3):271-5. doi: 10.4103/0970-9290.162883.
- Iorio R, Williams KM, Marcantonio AJ, Specht LM, Tilzey JF, Healy WL. Diabetes Mellitus, Hemoglobin A1C, and the Incidence of Total Joint Arthroplasty Infection, *J Arthroplasty*. 2012 May; 27(5):726-9.
- Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M, Nanjo K, Sasaki A, Seino Y, Ito Ch, Shima K, Nonaka K, Kadowaki T: Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. The Committee of the Japan Diabetes Society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002, 55, 1, 65–85.
- Laemmli UK, Mölbert E, Showe M, Kellenberger E Form-determining function of the genes required for the assembly of the head of bacteriophage T4. *J Mol Biol*. 1970 Apr 14;49(1):99-113.
- Lasisi TJ, Fasanmade AA. Salivary flow and composition in diabetic and non-diabetic subjects. *Niger J Physiol Sci*. 2012;27:79-82.
- Maier H, Bihl H. Effect of radioactive iodine therapy on parotid gland function. *Acta Otolaryngol*. 1987 May-Jun;103(5-6):318-24.
- Malicka B., Kaczmarek U., Skośkiewicz-Malinowska K., Prevalence of Xerostomia and the Salivary Flow Rate in Diabetic Patients, *adv Clin Exp Med* 2014, vol. 23, 2, pag. 225–233.

- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006, 3(11):e442.
- Michaela Modan M., Hillel Halkin, Shlomo Almog, Ayala Lusky, Aliza Eshkol, Menachem Shefi, Angela Shitrit, and Zahava Fuchs, Hyperinsulinemia A Link Between Hypertension Obesity and Glucose Intolerance, Departments of Clinical Epidemiology and Medicine, Clinical Pharmacology Unit, and Institute of Endocrinology, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, affiliated with the Tel Aviv University Sackler Medical School, Israel
- Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001, 44 Suppl 2:S14–S21
- Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 694: 72-77
- Núñez D., García L., Bioquímica de la caries dental, *Rev haban cienc méd v.9 n.2 Ciudad de La Habana abr.-jun. 2010*
- Olmos C.; De La Espriella A.; Escobar L. (2011). Inmunodeficiencias Secundarias. Volume 11, N°1. http://www.scp.com.co/precop/precop_files/ano11/11_2_cont.pdf. Visto 23 de Septiembre, 01:20 hrs.
- Osorio AY., Bascones A., Villarroel-Dorrego M., Alteración del pH salival en pacientes fumadores con enfermedad periodontal., *Avances en Periodoncia v.21 n.2 Madrid ago. 2009.*
- Pereira MA. Diet beverages and the risk of obesity, diabetes, and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Nutr Rev.*2013 Jul; 71(7):443-40.
- 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 Dec;31 (1):3-23.
- Philip M., Preshaw. Periodontal disease and diabetes. *Journal of Dentistry* 37 (2009) s567-s584.
- Pierluigi Costanzo, MD, MSc; John G.F. Cleland, MD; Pierpaolo Pellicori, MD; Andrew L. Clark, MD; David Hepburn, MD; Eric S. Kilpatrick, MD;

Pasquale Perrone-Filardi, MD, PhD; Jufen Zhang, MSc, PhD; and Stephen L. Atkin, MD, PhD, "The Obesity Paradox in Type 2 Diabetes Mellitus: Relationship of Body Mass Index to Prognosis: A Cohort Study", *Ann Intern Med.* 2015; 162(9):610-618.

- Rathnayake N, Åkerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H, Tryselius Y, et al. (2013) Salivary Biomarkers for Detection of Systemic Diseases. *PLoS ONE* 8(4): e61356. doi:10.1371/journal.pone.0061356
- Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*, 2005, 28(9):2130–2135.
- Sabino-Silva R., Freitas H.S., Lamers M.L, Okamoto M.M, Santos M.F., Machado U.F.," Na⁺-Glucose Cotransporter SGLT1 Protein in Salivary Glands: Potential Involvement in the Diabetes-Induced Decrease in Salivary Flow", *Journal of Membrane Biology*, March 2009, Volume 228, Issue 2, pp 63-69
- Sacks DB, "A1C versus glucose testing: a comparison". *Diabetes Care*. 2011 Feb; 34(2):518-23.
- Shrimali L, Astekar M, Sowmya GV. Correlation of oral manifestations in diabetes mellitus. *Int J Oral Max Pathol.* 2011;27
- Suárez B., Álvarez MI., De Bernal M., Collazos A., Candida species and other yeasts in the oral cavities of type 2 diabetic patients in Cali, Colombia, *Colombia médica*, vol 44, 1; 2013.
- Tavares M., Depaola P., Opakar P., Joshipura K." Prevalence of root caries in diabetic population". *J.Dent Res* 1991; 70: 979-83.
- Taylor GW, Manz MC, Borgnakke WS., Diabetes, periodontal diseases, dental caries, and tooth loss: a review of the literature., *Compend Contin Educ Dent.* 2004 Mar; 25(3):179-84, 186-8, 190; quiz 192.
- Thomson WM, Lawrence HP, Broadbent JM, Poulton R., The impact of xerostomia on oral-health-related quality of life among younger adults., *Health Qual Life Outcomes.* 2006 Nov 8;4:86.

- Torres S., Bernardo C., Manhães D., Barboza E., Akiti T., Nucci M., De Uzeda M., " Relationship between salivary flow rates and *Candida* counts in subjects with xerostomia", Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology, Oral radiology, Feb 2002, Vol. 93, I 2, Pag 149-154.
- Valdez IH, Fox PC (1993). Diagnosis and management of salivary dysfunction. Crit Rev Oral Biol Med 4(3-4):271-7.
- Vasconcelos AC., Soares MS., Almeida P., Soares T., Comparative study of the concentration of salivary and blood glucose in type 2 diabetic patients, Journal of Oral Science, Vol. 52, No. 2, 293-298, 2010
- Wang MX., Wang X., Zhang Z., Qin M., "The salivary factors related to caries and periodontal disease in children and adolescents with diabetes mellitus", Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2013 Sep;48(9):545-9)
- Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol. 2010 Jun 29;56(1):77-85.
- World Health Organization 2006. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation.
- World Health Organization, Global data on visual impairments 2010. Geneva, 2012
- World Health Organization, Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, 2012.
- World Health Organization, Obesity and overweight, Fact sheet N°311. January, 2015
- World Health Organization. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000-2012. Geneva, WHO, 2014.

11. ANEXOS

11.1 Anexo 1

Consentimiento informado



Acta de Consentimiento Informado

Fecha: _____

Esta acta de consentimiento, tiene como fin entregar a Ud. toda la información necesaria y explicar los compromisos suyos, como paciente y el de los investigadores, para que su participación en el estudio: "validación del biomarcador alfa-2-macroglobulina en saliva humana como herramienta complementaria para el control metabólico de pacientes con diabetes tipo 2" sea libre, informada y voluntaria.

A continuación, usted declara que:

1. Al firmar este documento, voluntariamente doy mi consentimiento para participar de una investigación, patrocinada por la Asociación de diabéticos de Chile (ADICH), institución de asistencia social sin fines de lucro, ubicada en la calle Quebec 496 y por la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, domiciliada en Sergio Livingstone Polhammer 943. El profesional responsable de esta investigación es el Dr. Gonzalo Rojas Alcayaga y se realizará además, por los Doctores Juan Pablo Aitken, Irene Morales y Alejandro Escobar, todos académicos de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.
2. Estoy en conocimiento que esta investigación tiene como objetivo validar en saliva humana, una sustancia proteica que circula en el cuerpo de las personas denominada alfa-2-macroglobulina y que pretende en lo sucesivo, ser de utilidad para el pronóstico y control metabólico de la diabetes mellitus tipo 2.
3. Comprendo que se me realizará una entrevista con algunas preguntas relacionadas con mi estado de salud y sintomatología asociada a patrones salivales. Además, comprendo que se me realizará un examen clínico bucal y toma de muestra de saliva por parte de un cirujano dentista.
4. Autorizo a que el cirujano dentista responsable de la investigación, tenga acceso a mi ficha clínica única y exclusivamente para obtener el dato de la Hemoglobina Glicosilada en caso que yo lo ignore. Este dato es necesario para validar a alfa-2-macroglobulina. En caso que este dato sea de mi conocimiento y entregue esta información al profesional con el documento que lo certifique, el cirujano dentista no podrá acceder a mi ficha.
5. El cirujano dentista puede estar acompañado por alumnos de pregrado de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, a quienes autorizo para que estén presentes, realizando labores de colaboración al profesional, pero no tendrán acceso a la ficha clínica.
6. Podrán ser reclutados para esta investigación, sujetos de ambos sexos mayores de 30 años con diagnóstico de diabetes tipo 2 confirmada en la ADICH conforme el criterio establecido por el Ministerio de Salud (MINSAL). No podrán ser reclutados los voluntarios que presenten enfermedades reumatológicas, que hayan sido irradiados en zona de cabeza y cuello, con enfermedades terminales, con daño neurológico, con procesos inflamatorios agudos en boca y mujeres embarazadas.
7. Comprendo que el odontólogo, me realizará algunas preguntas relacionadas con mi estado de salud y posteriormente me solicitará juntar saliva durante 5 minutos en un tubo plástico estéril. Durante este procedimiento, deberá permanecer sentado y no conversará mientras se realice la medición. Además, no debo haber ingerido alimentos, fumado, masticado chicles ni haberme lavado los dientes, por lo menos, una hora antes de la recolección salival. Deberé además, apagar o mantener en silencio mi celular.
8. Declaro que mi participación en este estudio es libre y voluntaria, pudiendo incluso abandonarlo en el momento que desee, lo que no me afectará de ningún modo.



9. Comprendo que ninguno de los procedimientos mencionados (examen clínico, entrevista y depósito de saliva) tendrá costo para mi persona.
10. Comprendo que no hay un beneficio directo para mi persona, pero mi participación podría ayudar a encontrar un método clínico no invasivo (sin necesidad de punción venosa) para la medición del control metabólico de la diabetes mellitus tipo 2, que podría beneficiar a todos los pacientes diabéticos.
11. Estoy en conocimiento que no está considerada una retribución económica para mí. Sin embargo, y por el hecho de participar en el estudio, tendré el derecho a que se me informe sobre los resultados de los exámenes que se me practicarán y a recibir un consejo u orientación y/o posible derivación médica o dental según corresponda, en el caso de observarse alguna condición o lesión patológica observada. En este caso, no existe obligación de la institución a cargo (Facultad de Odontología de la Universidad de Chile) o a los investigadores, a hacerse cargo en forma gratuita del tratamiento de su enfermedad. Sin embargo, contaré con el beneficio de ser derivado Facultad de Odontología de la Universidad de Chile para tratamiento odontológico.
12. Entiendo que la información obtenida de mi persona, será tratada de manera absolutamente confidencial, y únicamente utilizada para fines de investigación sin fines de lucro. Mi nombre y datos personales jamás serán identificados públicamente.
13. Estoy en conocimiento que los investigadores, podrán obtener a partir de mi saliva, además de la información de la alfa-2-macroglobulina, datos del pH, concentración de proteínas libres y capacidad buffer.
14. Comprendo que los resultados que se obtengan de la investigación, pueden ser divulgados en congresos o publicados en una revista de investigación, manteniendo mi identificación en estricta confidencialidad. Si lo sugiero, los investigadores me harán llegar un resumen con los principales resultados obtenidos.
15. Comprendo que los datos obtenidos serán codificados y solo se usarán para este estudio, según lo que dicta la ley 19.628 sobre protección de datos de carácter personal y disposiciones aplicables al secreto profesional
16. Si necesito aclarar cualquier duda respecto de esta investigación y de mi participación en él o si necesito más información para tomar la decisión de participar, debo dirigirme al Dr. Juan Pablo Aitken, al Dr. Gonzalo Rojas o al Dr. Alejandro Escobar. Dirección: Sergio Livingstone Polhammer 943, Independencia. Teléfono 9781811 de lunes a viernes entre 8:00 AM y 13:00 AM. Correo electrónico: jaitekens@uachile.cl.
17. Para cualquier aclaración sobre mis derechos como voluntario para esta investigación, puedo tomar contacto con el Presidente del Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, Profesora María Angélica Torres. Dirección: Sergio Livingstone Polhammer 943, Independencia.

Leí la información precedente o me la leyeron. He tenido la oportunidad de hacer preguntas acerca de ella y todas las preguntas que se me hicieron, fueron respondidas a mi entera satisfacción. Consiento voluntariamente participar en estudio y entiendo que tengo el derecho a retirarme del procedimiento de recolección salival en cualquier momento, sin poner en riesgo ni mi salud ni mi integridad física.

Fecha de aplicación _____

_____ Nombre del voluntario	_____ Firma del voluntario
_____ Nombre del Investigador que toma el C.I.	_____ Firma del Investigador
_____ Nombre del Investigador responsable del proyecto.	_____ Firma del Investigador

Se ha entregado una copia de este documento al participante



11.2 Anexo 2

Encuesta de Xerostomía

Encuesta de Xerostomía (Fox, Busch y Baum, 1987)		
Conteste las siguientes preguntas:	Si	No
¿Siente la boca seca usualmente?		
¿Siente la saliva espesa?		
¿Tiene sensación de ardor en la lengua?		
¿Necesita tomar líquidos para tragar la comida?		
¿Tiene dificultades para tragar?		