

Salivary markers of metabolic risk in childhood

Marcadores salivales de riesgo metabólico en la infancia

Amezola Villegas Natalia Paola¹, Rivera Hernández Andrea Samara¹, Rayas Hernández Tadeo Maximiliano¹, Preciado Puga Mónica del Carmen¹, Ibarra Reynoso Lorena del Rocío².

¹Departamento de Medicina y Nutrición, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato. ¹np.amezolavillegas@ugto.mx, as.riverahernandezgto.mx, tm.rayashernandez@ugto.mx, mdc.preciadopuga@ugto.mx

Médicas, División de Ciencias de la salud, Campus León, Universidad de Guanajuato.

²lorena.ibarra@ugto.mx

²Departamento de Ciencias

Resumen

Las enfermedades metabólicas, como la diabetes mellitus y el síndrome metabólico, son trastornos crónicos que han aumentado alarmantemente en la infancia debido al sedentarismo, mala alimentación y predisposición genética, resultando en una crisis global de obesidad infantil. En 2022, se reportaron 37 millones de niños menores de 5 años y 390 millones de niños y adolescentes de 5 a 19 años con sobrepeso. La detección temprana es crucial para prevenir complicaciones graves como enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2 en la adultez. Los métodos tradicionales de detección son invasivos, limitando su uso en niños. Como alternativa, los marcadores salivales, siendo fáciles de obtener y no invasivos, proporcionan información valiosa sobre la salud metabólica. Estudios recientes han demostrado que componentes de la saliva, como glucosa, amilasa, resistina y leptina, entre otros, pueden indicar alteraciones metabólicas y riesgos antes de que aparezcan síntomas clínicos, facilitando el diagnóstico temprano y manejo de estas condiciones.

Palabras clave: Enfermedad metabólica, Diabetes mellitus, Síndrome metabólico, Obesidad infantil, Marcadores salivales, Biomarcadores.

Abstract

Metabolic diseases, such as diabetes mellitus and metabolic syndrome, are chronic disorders that have increased in childhood due to sedentary lifestyles, poor diet, and genetic predisposition, resulting in a global childhood obesity crisis. In 2022, 37 million children under 5 and 390 million children and adolescents aged 5 to 19 were reported to be overweight. Early detection is crucial to prevent severe complications such as cardiovascular diseases and type 2 diabetes in adulthood. Traditional detection methods are invasive, limiting their use in children. As an alternative, salivary markers, being easy to obtain and non-invasive, provide valuable information about metabolic health. Recent studies have shown that components of saliva, such as glucose, amylase, resistin, and leptin, among others, can indicate metabolic alterations and risks before clinical symptoms appear, facilitating early diagnosis and management of these conditions.

Key words: Metabolic disease, Diabetes mellitus, Metabolic syndrome, Childhood obesity, Salivary markers, Biomarkers.

Introducción

Las enfermedades metabólicas abarcan una serie de desórdenes crónicos que afectan significativamente la salud y el bienestar a lo largo de la vida. Entre estas, la diabetes mellitus y el síndrome metabólico son las más prevalentes y preocupantes, especialmente en la infancia. Estos trastornos metabólicos interfieren con la forma en que el cuerpo procesa los nutrientes y produce energía, lo que lleva a complicaciones graves si no se detectan y manejan a tiempo.

La prevalencia de alteraciones metabólicas en la infancia ha aumentado alarmantemente en las últimas décadas. Factores como el sedentarismo, la mala alimentación y la predisposición genética han contribuido al aumento notable en la incidencia de obesidad infantil, una condición que está estrechamente relacionada con el desarrollo de diabetes tipo 2 y otras enfermedades metabólicas. Datos recientes indican que la obesidad infantil no solo es un problema de salud pública en países desarrollados, sino también en muchas regiones en desarrollo, creando una crisis global. En 2022, se estimó que 37 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso. En la misma línea, más de 390 millones de niños y adolescentes de 5 a 19 años presentaban sobrepeso, y el porcentaje de obesidad en este grupo etario aumentó del 2% en 1990 al 8% en 2022 (World Health Organization, 2024). Estudios longitudinales han demostrado que las alteraciones metabólicas en la niñez, si no se controlan adecuadamente, pueden llevar a complicaciones severas como enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2 en la adultez. Esta situación resalta la necesidad urgente de desarrollar estrategias efectivas para la detección y el manejo temprano de estas condiciones (Hartman et al., 2014).

La importancia de la detección temprana de riesgos metabólicos en los niños no puede ser subestimada. Identificar a tiempo a los niños en riesgo permite implementar intervenciones preventivas y terapéuticas que pueden mitigar o incluso revertir el desarrollo de estas enfermedades. Sin embargo, los métodos tradicionales de detección, como los análisis de sangre, pueden ser invasivos y estresantes, lo que limita su aceptación y frecuencia de uso en la población pediátrica (Tvarijonaviciute et al., 2020).

Una alternativa prometedora en este campo es el uso de marcadores salivales para la detección temprana de riesgos metabólicos. La saliva, un fluido biológico fácil de obtener, contiene una variedad de biomarcadores que pueden reflejar el estado metabólico del cuerpo. La recolección de saliva es un proceso sencillo y no invasivo, lo que lo convierte en una herramienta ideal para el monitoreo regular de la salud metabólica en niños (Shah et al., 2021). La saliva está compuesta principalmente por agua, pero también contiene electrolitos esenciales como sodio, potasio, calcio, magnesio, bicarbonato y fosfato, así como glucosa, amilasa, glicoproteínas y enzimas antimicrobianas (Patel et al., 2015). Estos componentes pueden proporcionar información valiosa sobre el estado de salud general y específico del individuo.

En estudios recientes, se ha demostrado que ciertos componentes de la saliva, como la glucosa, la amilasa y varias proteínas, pueden ser indicadores confiables de alteraciones metabólicas. Por ejemplo, en pacientes con diabetes mellitus, la composición y función de la saliva se ven alteradas, lo que resulta en niveles elevados de glucosa salival. Esto se debe a la mayor permeabilidad de la membrana basal de la glándula parótida, que permite el paso de glucosa y otras moléculas a la saliva (Kumar et al., 2020). Este fenómeno subraya el potencial de la saliva como una fuente de biomarcadores para la detección temprana de la diabetes y otras enfermedades metabólicas.

Además, los marcadores salivales han demostrado ser útiles en la identificación de riesgos metabólicos asociados con la obesidad infantil. La obesidad en la infancia es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades metabólicas en la adultez (Alqaderi et al., 2022). La investigación sobre biomarcadores salivales ha revelado que estos pueden detectar cambios inflamatorios y otros indicadores de riesgo metabólico antes de que se presenten síntomas clínicos. Por ejemplo, la leptina, una adipocina crucial que regula el peso corporal y suprime el apetito, se ha estudiado como un biomarcador salival. Los niveles de leptina en saliva han mostrado una correlación con el índice de masa corporal (IMC) y la distribución de grasa, lo que sugiere su potencial en la predicción y monitoreo de la obesidad infantil (Alqaderi et al., 2022).

Método de recolección de saliva

En los estudios revisados, se emplearon métodos que buscan ser lo menos invasivos posible y, al mismo tiempo, efectivos para detectar los marcadores metabólicos de interés, asegurando la integridad del paciente y la precisión de los resultados del estudio. Se utilizaron dos métodos principales de recolección de saliva: el hisopado de la mucosa oral y la salivación pasiva. En el primero, se recolecta saliva mediante el frotamiento suave de un hisopo estéril sobre la mucosa oral del paciente. En el segundo, se permite que los pacientes generen saliva de forma natural, la cual se recolecta en un tubo estéril. Ambos métodos demostraron ser eficaces para obtener resultados confiables en los estudios analizados (Shah et al., 2021; Obradovic et al., 2021; Soukup et al., 2012).

Marcadores salivales

Glucosa

La glucosa es un tipo de azúcar simple que es la principal fuente de energía del cuerpo. Es transportada por la sangre a las células para ser utilizada como combustible. Elevados niveles de glucosa en la sangre pueden ser indicativos de diabetes u otros problemas de salud (Patel et al., 2015).

Asimismo, se ha descubierto que la saliva contiene glucosa en cantidades mucho más bajas que la sangre, pero, puede ser útil para estimar el control glucémico en pacientes con diabetes. También se ha demostrado que existe una correlación positiva entre los niveles de glucosa en suero y los niveles glicémicos en saliva, lo cual indica la utilidad de la medición de glucosa salival en el diagnóstico de patologías metabólicas como resistencia a insulina o DM2. (Patel et al., 2015).

Alfa-amilasa

La alfa-amilasa es una enzima salival que pertenece a la familia de los glucósidos hidrolasas, su función es digerir macromoléculas como carbohidratos y almidón. Se produce principalmente por las glándulas salivales, principalmente parótidas (Shah et al., 2021).

Estudios demuestran que esta enzima se relaciona con los niveles de glucosa en la sangre en individuos diabéticos en comparación con los no diabéticos, convirtiéndolo en un marcador para el diagnóstico de diabetes. (Shah et al., 2021).

En adultos, estudios confirman el aumento considerable de los niveles de amilasa salival en pacientes con diabetes en comparación con individuos sanos, asimismo se establece que la amilasa salival puede usarse como biomarcador para el diagnóstico de la diabetes y también para su seguimiento (Moreno-Padilla, Maldonado-Montero, Enguix-Armada, & Reyes Del Paso, 2020).

Asimismo, en población pediátrica, los estudios indican la utilidad de la alfa amilasa salival como marcador de los niveles de hambre, la conducta alimentaria, la resistencia a la insulina y la obesidad (Moreno-Padilla, Maldonado-Montero, Enguix-Armada, & Reyes Del Paso, 2020).

Resistina

La resistina es un polipéptido rico en cisteína que fue descubierto como un vínculo potencial entre la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. Se propone que está regulada positivamente en modelos de obesidad e IR (insulinorresistencia) en roedores y regulada negativamente por los sensibilizadores a la insulina (Obradovic et al.).

Además, es conocida como un factor secretor específico del tejido adiposo, que en humanos está codificado por el gen RETN ubicado en el cromosoma 19.

La resistina estimula la gluconeogénesis en el hígado, lo que aumenta el nivel de glucosa en aproximadamente un 25%. Además, la hiperresistinemia aumenta el nivel de glucosa en ayunas y la producción de glucosa hepática. Estos hallazgos respaldan una asociación entre la resistina y el nivel de glucosa (Obradovic et al.).

Estudios recientes indican que la resistina desempeña un papel en el desarrollo de la IR. También respaldan el uso de la resistina sérica como un marcador confiable para la IR. Asimismo, la evidencia también respalda el uso potencial de la resistina salival como un biomarcador confiable para la IR. Sin embargo, el número de estudios que evaluaron la correlación de la resistina salival con la IR entre pacientes obesos con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2 aún es limitado (Gürlek & Çolak, 2021).

Añadido a esto, se han encontrado estudios a nivel gestacional que hablan sobre la determinación de los niveles de resistina en saliva a la edad gestacional entre 24 y 28 semanas, y su uso como una técnica alternativa, libre de estrés y no invasiva que puede emplearse en la detección de DMG (Shah et al., 2021).

Leptina

La leptina es una hormona producida principalmente en el tejido adiposo, regula la ingesta de alimentos, la masa corporal y la función reproductiva, además participa en el crecimiento fetal, respuestas inmunitarias proinflamatorias, angiogénesis y lipólisis. Se ha demostrado que la leptina circulante disminuye en el ayuno o restricción energética y aumenta durante la realimentación y sobrealimentación (Srikanthan et al., 2016).

Se ha demostrado en diversos estudios una asociación entre el nivel sérico de leptina y el índice de masa corporal, así como de la distribución de grasa en individuos obesos, dicho nivel de leptina varía con cada nivel de IMC (Srikanthan et al., 2016).

El papel de la leptina sérica como biomarcador del síndrome metabólico se ha investigado en diferentes poblaciones, independientemente del grupo demográfico analizado, los niveles elevados de leptina se asocian con el síndrome metabólico. Además, se ha encontrado que la leptina es más sensible para predecir síndrome metabólico en niños y está fuertemente correlacionada con el perfil lipídico. Por otro lado, se ha descrito que los niveles séricos de leptina aumentaron a medida que aumentaban los componentes del síndrome metabólico (Ibrahim & Siew Choo, 2018).

En estudios previos se evaluaron las concentraciones de leptina salival en adultos sanos con peso normal y con sobrepeso/obesidad. Se encontró que, en el grupo con peso normal, los niveles de leptina salival se correlacionaron positivamente con medidas antropométricas de riesgo metabólico, siendo la circunferencia de cadera el predictor más importante (Zyśk et al., 2021).

Se ha mostrado que los niños obesos tienen niveles significativamente más altos de leptina salival, además se encontró que los niños obesos con niveles altos de PCR también tienen leptina salival elevada en comparación con niños de peso normal sin PCR elevada (Soukup et al., 2012).

Por lo anterior, se sugiere que la leptina salival puede ser un marcador no invasivo, sensible y predictivo de riesgo metabólico en la infancia, correlacionándose con el perfil lipídico y otros indicadores metabólicos.

Ácido Úrico

El ácido úrico es el producto final de la degradación de las purinas y contribuye a la capacidad antioxidante de la sangre y la saliva. Además de su papel en la artritis gotosa, el ácido úrico se ha relacionado con cálculos renales, obesidad e hipertensión. Diversos estudios han demostrado que el ácido úrico juega un papel en el desarrollo de la hipertensión en adolescentes y adultos. Se ha

mostrado que los niveles de ácido úrico salival son significativamente más elevados en pacientes con síndrome metabólico, y se encontraron correlaciones positivas entre los niveles de ácido úrico salival y varios factores de riesgo cardiometabólico, como la presión arterial sistólica y diastólica, circunferencia de la cintura, IMC, glucemia en ayunas, triglicéridos y el número de factores de riesgo cardiometabólico presentes (Martínez et al., 2017).

Además, se ha encontrado que los niveles más altos de ácido úrico salival se presentaron en niñas pequeñas y hombres adultos. Se observó que los niveles de ácido úrico salival eran más altos en aquellos con mayores percentiles de IMC y en la etapa de la primera infancia en comparación con la niñez media y la adolescencia. Se ha mostrado que, en jóvenes y adultos, el IMC estaba significativamente relacionado con los niveles de ácido úrico salival. En los jóvenes, por cada aumento en la puntuación z del IMC, se esperaba un aumento de 1,26 mg/ml de ácido úrico salival, mientras que en adultos este aumento era de 1,43 mg/dl. (Nehring et al., 2023).

Como se ha mencionado, el ácido úrico salival se ha relacionado factores de riesgo metabólico tanto en niños como en adultos, por lo que se sugiere presenta un potencial relevante como marcador de riesgo metabólico en la infancia.

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína pentamérica sintetizada por el hígado, cuyo nivel aumenta en respuesta a la inflamación, inducida principalmente por la interleucina-6. La PCR actúa en la fase aguda de procesos inflamatorios o infecciosos y tiene propiedades proinflamatorias, así como antiinflamatorias (Martínez et al., 2017, Farrag et al. 2023).

En estudios previos se ha informado una correlación positiva entre la PCR salival y el IMC, además se menciona que los niveles de PCR salival han sido significativamente más altos en niños con sobrepeso/obesidad en comparación con aquellos con peso normal; así mismo han mostrado una correlación positiva con la composición de la dieta y una correlación inversa con el nivel de actividad física, especialmente en niños (Tvarijonaviute et al., 2020).

En otro estudio se muestra relación entre los niveles de PCR salival y sérica que indican una correlación con indicadores de riesgo metabólico en niños y adolescentes, se observó que los niveles elevados de PCR salival se asociaron con hiperglucemia intermedia y obesidad. (Alqaderi et al., 2022).

La PCR ha demostrado ser un marcador sensible de inflamación y riesgo metabólico en la infancia, mostrando correlación con el IMC y factores de riesgo como la obesidad, por ello es relevante ahondar en métodos para su implementación clínica.

Interleucinas

Entre los biomarcadores salivales, las interleucinas IL-6, IL-8 e IL-1 β son de particular interés debido a su papel en la inflamación y su potencial para indicar riesgo metabólico. La IL-6, IL-8 e IL-1 β son citocinas proinflamatorias que juegan un papel crucial en la respuesta inflamatoria y la regulación del metabolismo. En el contexto de la obesidad y el riesgo metabólico infantil, estos marcadores pueden ofrecer información valiosa sobre el estado inflamatorio del niño y su riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas (Tvarijonaviute et al., 2020, Soukup et al., 2012).

- **IL-6**

Es una citocina multifuncional que participa en la regulación de la respuesta inmune y la inflamación. Se ha encontrado en adultos que niveles elevados de IL-6 en la saliva están asociados con un mayor índice de masa corporal (IMC) y una mayor resistencia a la insulina. En los niños, la IL-6 puede servir como un indicador temprano de riesgo metabólico, reflejando el estado inflamatorio que acompaña a la obesidad y otras condiciones metabólicas. Sin embargo, en niños no se han realizados estudios aún (Tvarijonaviute et al., 2020).

- **IL-1 β**

La IL-1 β es una citocina clave en la mediación de respuestas inflamatorias. Niveles elevados de IL-1 β en la saliva han sido asociados con un mayor IMC y un riesgo elevado de resistencia a la insulina.

La presencia de IL-1 β en la saliva puede ser un marcador importante para la identificación temprana de niños en riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas (Tvarijonaviute et al., 2020). Sin embargo, solo se han realizado en adultos y no en niños, lo que resalta la necesidad de investigar su validez y eficacia en la población pediátrica.

- **TNF- α**

El TNF- α juega un papel inductor en el desarrollo de procesos inflamatorios, lo anterior al participar en la generación de especies reactivas de oxígeno y la activación de diversas vías transcripcionales. Los niveles elevados de esta citocina interfieren con la señalización de la insulina a través de la fosforilación de serina, lo que lleva al desarrollo de resistencia a la insulina en los adipocitos y tejidos periféricos y a la diabetes tipo 2 (Soukup et al., 2012).

Por lo anterior, estudios demuestran la existencia de una relación entre la concentración de TNF- α en saliva y la obesidad presentada en los pacientes de los diversos estudios realizados, resultando que, el gran número de estos indican que la concentración de TNF- α medida en saliva es un buen marcador para evaluar el desarrollo de la obesidad y sus trastornos metabólicos asociados (Soukup et al., 2012).

Asprosina

La asprosina es una glicoproteína fibrilina-1 de 320 kDa, una nueva hormona peptídica. Pertenece a la recientemente establecida subclase de hormona proteica caudamina y se deriva de un evento de escisión del extremo C que produce una proteína grande. La asprosina promueve la inflamación, la disfunción de las células B de los islotes y la apoptosis por la activación de la expresión del receptor (TLR4) y la fosforilación de JNK de una manera dependiente de la dosis. La asprosina influye en la vía de señalización de la insulina por medio del estrés del retículo endoplásmico (RE) activado por PKC δ y la inflamación en el músculo esquelético (Farrag et al., 2023).

En estudios in vitro se ha demostrado que la asprosina puede ejercer un papel proinflamatorio en las células B pancreáticas y las células del músculo esquelético (Farrag et al., 2023).

Asimismo, se ha reportado que las concentraciones séricas de asprosina aumentadas se asociaron con resistencia a la insulina en niños con obesidad. Por lo tanto, la asprosina está relacionada con la función y resistencia a la insulina en el cuerpo humano y por ende es un útil marcador metabólico salival para un diagnóstico patológico (Farrag et al., 2023).

En adultos, estudios recientes demostraron que los niveles de asprosina en suero y saliva aumentaron significativamente en individuos recientemente identificados con DM2, por lo que los datos muestran que la asprosina podría ser un factor de riesgo potencial relacionado con el desarrollo de DM2. A la luz de estos datos, se reconoce que las mediciones del nivel de asprosina en suero y saliva son un indicador importante para predecir el desarrollo de diabetes, y esta hormona puede evaluarse como una molécula diana para tratar la diabetes. No obstante, no se cuenta con información de estudios en población pediátrica (Farrag et al., 2023).

Adiponectina

La adiponectina es una adipocina beneficiosa que se encuentra principalmente en el tejido adiposo subcutáneo. A diferencia de otras adipocinas proinflamatorias, la adiponectina desempeña un papel protector en el metabolismo de las grasas y en la regulación de la sensibilidad a la insulina. En el contexto de la obesidad infantil, la acumulación de grasa visceral suele estar asociada con la liberación de adipocinas proinflamatorias, lo que contribuye a un estado inflamatorio crónico y al desarrollo de complicaciones metabólicas (Obradovic et al., Zyšk et al., 2021).

El estado inflamatorio crónico en la obesidad se reconoce como un mecanismo patogénico significativo que puede llevar a la resistencia a la insulina y a otras complicaciones metabólicas. Las adipocinas, incluyendo la adiponectina, juegan un papel crucial en la respuesta inflamatoria y en la regulación del equilibrio energético (Obradovic et al.).

En estudios recientes, la adiponectina se ha destacado por sus propiedades antiinflamatorias y su capacidad para aumentar la sensibilidad a la insulina. Esto la convierte en un marcador potencialmente valioso para evaluar el riesgo metabólico en niños (Zyšk et al., 2021).

La adiponectina salival puede reflejar el estado inflamatorio y metabólico del individuo, y su análisis podría ayudar en la detección temprana de riesgos metabólicos, permitiendo intervenciones preventivas oportunas para mitigar el desarrollo de condiciones como la diabetes tipo 2 y la resistencia a la insulina (Zyšk et al., 2021).

Visfatina

La visfatina, es una adipocina proinflamatoria que se encuentra predominantemente en el tejido adiposo visceral. En el contexto de la obesidad y enfermedades metabólicas, la visfatina ha mostrado ser un marcador significativo debido a su fuerte asociación con la inflamación crónica y la resistencia a la insulina. En estudios epidemiológicos, se ha observado que en los pacientes adultos, los niveles elevados de visfatina están vinculados con un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico, el cual incluye una combinación de diabetes, obesidad e hipertensión, y puede llevar a complicaciones cardiovasculares graves (Abdalla, 2021).

Además, la visfatina ha sido implicada en el remodelado cardíaco y la disfunción en pacientes adultos con enfermedades metabólicas, destacando su relevancia en la evaluación del riesgo cardiovascular. En niños, la utilización de visfatina como biomarcador salival puede proporcionar una herramienta no invasiva, y efectiva para la detección temprana de riesgos metabólicos. Sin embargo, no se cuenta con estudios en pacientes pediátricos (Abdalla, 2021).

Conclusión

El uso de marcadores salivales representa una alternativa prometedora para la detección temprana de riesgos metabólicos tanto en niños como en adultos, ofreciendo un método no invasivo y menos estresante en comparación con los análisis de sangre tradicionales. La saliva contiene diversos biomarcadores que pueden reflejar el estado metabólico del cuerpo, como la glucosa, alfa-amilasa, resistina, leptina, ácido úrico, proteína C reactiva, interleucinas, asprosin, adiponectina y visfatina. Estos marcadores han demostrado correlaciones significativas con factores de riesgo metabólicos como el IMC, la presión arterial y los niveles de glucosa, resistencia a la insulina, entre otros, proporcionando valiosa información para la identificación y el manejo temprano de condiciones como la obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares en todas las edades.

Dentro de los análisis cotidianos para detección de patologías, tenemos aquellos que implican una punción o procedimiento invasivo para el paciente, por lo que, al ser pacientes pediátricos, puede ser compleja la recolección de la muestra por el dolor causado, fobias de los niños o temor de los padres por la integridad de sus hijos. Derivado de lo anterior, la detección mediante marcadores salivales, que a su vez es un proceso no invasivo e indoloro, facilita no solo la recolección de muestras, sino también apoya en el fácil diagnóstico o detección de factores predisponentes patológicos metabólicos sin la necesidad de una intervención invasiva. Por lo tanto, ahora se puede considerar como un nuevo método evaluativo de utilidad y fácil acceso. El desarrollo y la implementación de métodos salivales pueden mejorar significativamente la prevención y tratamiento de las enfermedades metabólicas, contribuyendo a la salud y el bienestar a largo plazo de niños y adultos.

Referencias

- Abdalla, M. M. I. (2021). Salivary resistin level and its association with insulin resistance in obese individuals. *World Journal of Diabetes*, 12(9), 1507-1517. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i9.1507>
- Aljafary, M. A., & Al-Suhaimi, E. A. (2022). Adiponectin system (rescue hormone): The missing link between metabolic and cardiovascular diseases. *Pharmaceutics*, 14(7), 1430. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071430>
- Alqaderi, H., Hegazi, F., Al-Mulla, F., Chiu, C. J., Kantarci, A., Al-Ozairi, E., Abu-Farha, M., Bin-Hasan, S., Alsumait, A., Abubaker, J., Devarajan, S., Goodson, J. M., Hasturk, H., & Tavares, M. (2022). Salivary biomarkers as predictors of obesity and intermediate hyperglycemia in adolescents. *Frontiers in Public Health*, 10, 800373. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.800373>
- Farrag, M., Ait Eldjoudi, D., Gonzalez-Rodríguez, M., Cordero-Barreal, A., Ruiz-Fernández, C., Capuozzo, M., González-Gay, M. A., Mera, A., Lago, F., Soffar, A., Essawy, A., Pino, J., Farrag, Y., & Gualillo, O. (2023). Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 13, 1101091. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1101091>
- Gozel, N., & Kilinc, F. (2021). Investigation of plasma asprosin and saliva levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients treated with metformin. *Endokrynologia Polska*, 72(1), 37-43. <https://doi.org/10.5603/EP.a2020.0059>
- Gürlek, B., & Colak, S. (2021). Saliva resistin as a screening marker of gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology*, 37(4), 324-327. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1807504>
- Hartman, M. L., Goodson, J. M., Barake, R., Alsmadi, O., Al-Mutawa, S., Ariga, J., Soparkar, P., Behbehani, J., Behbehani, K., & Welty, F. (2014). Salivary glucose concentration exhibits threshold kinetics in normal-weight, overweight, and obese children. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity*, 8, 9-15. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S72744>
- Ibrahim, A. M. M., & Siew Choo, S. (2018). Salivary leptin level in young adult males and its association with anthropometric measurements, fat distribution and muscle mass. *European Endocrinology*, 14(2), 94-98. <https://doi.org/10.17925/EE.2018.14.2.94>
- Jones, B. L., Elwazeer, S., & Taylor, Z. E. (2018). Salivary uric acid and C-reactive protein associations with hypertension in Midwestern Latino preadolescents and their parents. *Developmental Psychobiology*, 60(1), 104-110. <https://doi.org/10.1002/dev.21577>
- Kumar, A., Kumar, T., Bhargava, M., Raj, R., Vaibhav, V., & Kishore, J. (2020). Salivary and serum glucose levels in diabetes mellitus patients versus control - A randomized control trial. *Journal of Medicine and Life*, 13(2), 235-240. <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0062>
- Martínez, A. D., Ruelas, L., & Granger, D. A. (2017). Association between body mass index and salivary uric acid among Mexican-origin infants, youth, and adults: Gender and developmental differences. *Developmental Psychobiology*, 59(2), 225-234. <https://doi.org/10.1002/dev.21492>
- Moreno-Padilla, M., Maldonado-Montero, E. F., Enguix-Armada, A., & Reyes Del Paso, G. A. (2020). Salivary alpha-amylase mediates the increase in hunger levels in adolescents with excess weight after viewing food images. *Child Obesity*, 16(1), 53-58. <https://doi.org/10.1089/chi.2019.0133>
- Nehring, S. M., Goyal, A., & Patel, B. C. (2023). C Reactive Protein. En *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 28722873
- Obradovic, M., Sudar-Milovanovic, E., Soskic, S., Essack, M., Arya, S., Stewart, A. J., Gojobori, T., & Isenovic, E. R. (2021). Leptin and obesity: Role and clinical implication. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 12, 585887. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>

- Patel, B. J., Dave, B., Dave, D., Karmakar, P., Shah, M., & Sarvaiya, B. (2015). Comparison and correlation of glucose levels in serum and saliva of both diabetic and non-diabetic patients. *Journal of International Oral Health*, 7(8), 70-76.
- Shah, V. S., Pareikh, D., & Manjunatha, B. S. (2021). Salivary alpha-amylase-biomarker for monitoring type II diabetes. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 25(3), 441-445. https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_84_21
- Shah, V. S., Pareikh, D., & Manjunatha, B. S. (2021). Salivary alpha-amylase-biomarker for monitoring type II diabetes. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 25(3), 441-445. https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_84_21
- Soukup, M., Biesiada, I., Henderson, A., Idowu, B., Rodeback, D., Ridpath, L., Bridges, E. G., Nazar, A. M., & Bridges, K. G. (2012). Salivary uric acid as a noninvasive biomarker of metabolic syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 4(1), 14. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-14>
- Srikanthan, K., Feyh, A., Visweshwar, H., Shapiro, J. I., & Sodhi, K. (2016). Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: A panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *International Journal of Medical Sciences*, 13(1), 25-38. <https://doi.org/10.7150/ijms.13800>
- Tvarijonaviciute, A., Martinez-Lozano, N., Rios, R., Marcilla de Teruel, M. C., Garaulet, M., & Cervellin, J. J. (2020). Saliva as a non-invasive tool for assessment of metabolic and inflammatory biomarkers in children. *Clinical Nutrition*, 39(8), 2471-2478. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.10.034>
- World Health Organization. (2024). Obesity and overweight. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Zysk, B., Ostrowska, L., & Smarkusz-Zarzecka, J. (2021). Salivary adipokine and cytokine levels as potential markers for the development of obesity and metabolic disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11703. <https://doi.org/10.3390/ijms222111703>