



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

EL METABOLISMO DE COLAGENA EN EL  
PERIODONTO DEL PACIENTE CON  
DIABETES MELLITUS.

T E S I S I N A  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
CIRUJANO DENTISTA  
P R E S E N T A N:

Adriana Josefina Hernández López  
Mayra Ibarra Jiménez

Asesor: Dr. en C. José Domingo Méndez

Coordinadora del Seminario de Periodoncias

C.D.M.O. Alma Ayala Pérez



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

MEXICO. D. F.

1998

26 9573

170  
2cc  
1



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Mi infinito agradecimiento:

A Dios, proveedor de todas mis necesidades.

A mis padres, Miguel Angel Cid y Ma. de Lourdes López, que gracias a su apoyo incondicional y guía logré mis metas y mi formación.

A mis queridos hermanos, Gabriela, Juan, Isabel, Rodrigo, Laima y Tahana, por el cariño y apoyo recibido por parte de ellos.

A Juan Manuel Ruiz Mora, mi amigo y compañero; agradezco el amor, cariño y apoyo que en los momentos difíciles recibí de ti.

Al Dr. José Domingo Méndez, que tuvo el valor para soportarme y guiarme en el desarrollo de esta tesina.

A mis tías, Beatriz Hernández y María de la Luz Hernández, por las palabras de aliento y el apoyo dados.

A mis amigos incondicionales, Jenny, Alma, Graciela, Fernando, Rubén, Ernesto, Vicente, David, los cuales en su momento estuvieron a mi lado apoyándome.

A los profesores que me ayudaron a superarme cada día y a la Facultad de Odontología que me dio la oportunidad de ser una persona preparada para el futuro.

A la doctora Alma Ayala Perez coordinadora del seminario de titulación por su apoyo en todo momento.

Con todo mi cariño:

ADRIANA J. HERNÁNDEZ LÓPEZ.

## DEDICATORIAS.

A mis padres:

Les dedico este trabajo y todo mi esfuerzo, gracias por darme su apoyo en todo momento, la gran oportunidad de estudiar y ver este sueño hecho realidad, gracias por ser en mi vida un gran ejemplo.

Los amo.

A mis hermanas:

Nélida y Sandra, gracias por brindarme su apoyo, cariño , comprensión y por estar siempre presentes en mi vida compartiendo este momento tan especial conmigo.

A mi hermanita Citlalli:

Por tener esa gran bondad, dulzura y fuerza que siempre me has mostrado, siendo la persona más linda que conozco alentandome siempre.

Gracias nena.

Enrique:

Gracias por ser parte de mi vida, por darme tu apoyo, tiempo, cuidados y desvelos.

Te amo.

Al Doctor José Domingo Méndez, mil gracias por su valiosa asesoría, por sus sabios consejos que me ayudaron a realizar este gran sueño, por su paciencia, amistad y cariño demostrados.

Toda mi admiración y respeto.

A la Doctora Alma Ayala Pérez, por contar siempre con su apoyo y comprensión durante el seminario de titulación.

Agradezco infinitamente a Dios, que me ha dado la fuerza necesaria para culminar esta maravillosa etapa en mi vida.

Finalmente agradezco a la UNAM por la oportunidad de haber realizado no solamente una carrera profesional, si no también el haberme encontrado a mi misma y conocer a mis amigos y maestros que son importantes en mi vida.

Con todo mi amor:

MAYRA

## INDICE

### RESUMEN

- I. PROTEÍNAS.
  - 1.1 Generalidades.
  - 1.2 Composición.
  - 1.3 Tamaño.
  - 1.4 Configuración.
- II. PROTEÍNAS GLOBULARES.
  - 2.1 Generalidades.
  - 2.2 Estructuras jerárquicas:
    - a) Estructura primaria.
    - b) Estructura secundaria.
    - c) Estructura terciaria.
    - d) Estructura cuaternaria.
  - 2.3 Organización de los grupos proteínicos.
  - 2.4 Zonas llamadas dominios.
  - 2.5 Estructuras supersecundarias, papeles funcionales y estructurales.
  - 2.6 Estructura de las proteínas globulares.
  - 2.7 Patrones de plegamiento proteínico.
- III. PROTEÍNAS FIBROSAS.
  - 3.1 Generalidades.
  - 3.2 Enlace peptídico polar.
  - 3.3 Organización estructural de las proteínas.
  - 3.4 Láminas  $\beta$ .
  - 3.5 Conformaciones.
- IV. TEJIDO CONECTIVO.
  - 4.1 Generalidades.
  - 4.2 Función.
    - a) Sostén
    - b) Defensa.
    - c) Reparación.
  - 4.3 Tipos.
    - a) Tejido conectivo laxo.
    - b) Tejido conectivo denso.
  - 4.4 Componentes fundamentales.

- 4.5 Matriz extracelular.
- 4.6 Origen embrionario.
- 4.7 Sustancia fundamental.
- 4.8 Fibroblastos.
- 4.9 Almacenamiento.
- 4.10 Transporte.

## V. COLÁGENA.

- 5.1 Generalidades.
- 5.2 La colágena como glicoproteína.
- 5.3 Estructura primaria de la colágena.
- 5.4 Fibrillas (organización).
- 5.5 Biosíntesis.
  - a) Pasos intracelulares.
  - b) Pasos extracelulares.
- 5.6 Tipos de colágena.
  - a) Tipo I.
  - b) Tipo II.
  - c) Tipo III.
  - d) Tipo IV.
  - e) Tipo V.
  - f) Tipo VI.
  - g) Tipo VII.
  - h) Tipo VIII.
  - i) Tipo IX.
  - j) Tipo X.
  - k) Tipo XI.
  - l) Tipo XII.
  - m) Tipo XIII.
  - n) Tipo XIV.
  - o) Tipo XV.
  - p) Tipo XVI.
  - q) Tipo XVII.
  - r) Tipo XVIII.
  - s) Tipo XIX.
- 5.7 Aspecto histológico.
  - a) Microscopía de luz.
  - b) Microscopía electrónica.
- 5.8 Propiedades mecánicas.



- 5.9 Localización.
- 5.10 Efectos hormonales.
- 5.11 Factores nutricionales.
- 5.12 Renovación de la colágena.
- VI. EL METABOLISMO DE COLÁGENA EN EL PERIODONTO DEL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS.
  - 6.1 Definición de Diabetes Mellitus.
  - 6.2 Clasificación.
    - 6.2.1 Diabetes Mellitus tipo 1.
    - 6.2.2 Diabetes Mellitus tipo 2.
    - 6.2.3 MODY.
    - 6.2.4 Diabetes Mellitus asociada con desnutrición.
  - 6.3 Diagnóstico.
  - 6.4 Complicaciones.
    - 6.4.1 Cetoacidosis.
    - 6.4.2 Desequilibrio hiperosmolar no cetósico.
    - 6.4.3 Hipoglucemia.
  - 6.5 Tratamiento.
    - 6.5.1 Hipoglucemiantes orales.
    - 6.5.2 Insulina.
    - 6.5.3 Dieta.
    - 6.5.4 Ejercicio.
  - 6.6 La relación diabetes y enfermedad periodontal.
    - 6.6.1 Relación de enfermedad periodontal con DM tipo 1.
    - 6.6.2 Relación de enfermedad periodontal con DM tipo 2.
    - 6.6.3 Manifestaciones bucales.
    - 6.6.4 Infecciones bucales en pacientes diabéticos.
    - 6.6.5 Revisión de la cavidad bucal.
    - 6.6.6 Tratamiento periodontal.

## RESUMEN.

En este trabajo se revisan aspectos generales sobre la estructura y clasificación de las proteínas fibrosas y globulares. Se destaca la participación que tiene la colágena y sus diferentes variantes como proteína estructural constituyente del tejido periodontal.

Se describe el metabolismo de la colágena en condiciones normales y se hace énfasis en los cambios que ocurren en condiciones de patogenia, particularmente en la enfermedad periodontal; incluyéndose información sobre los cambios que ocurren en su metabolismo en el periodonto de pacientes con diabetes mellitus, donde hay una mayor incidencia de enfermedad periodontal y de otras enfermedades de la cavidad bucal derivadas de su compromiso sistémico.

# CAPITULO 1

## PROTEÍNAS

### INTRODUCCIÓN.

En el mantenimiento de la arquitectura normal de los tejidos, el papel que juegan las proteínas es fundamental. Las proteínas son de dos tipos: las fibrosas y las globulares.

De particular importancia resultan las proteínas fibrosas, entre las que destacan la colágena.

La colágena es una de las proteínas más abundantes de los tejidos, se han identificado varios tipos que difieren entre sí por su composición aminoacídica.

La estructura de los tejidos bucales, varía dependiendo del estado de salud o enfermedad en que se encuentre. Dada la importancia que esta tiene y sus diferentes variantes, se consideró importante revisar la literatura sobre los cambios que se asocian con el tejido periodontal en condiciones patológicas, particularmente en la diabetes; es una enfermedad que afecta entre el 8 – 10 %de la población de nuestro país.

## 1.1 GENERALIDADES.

Las proteínas son las moléculas orgánicas más abundantes en la célula, constituyen el 50 por ciento o más de su peso seco. Se encuentran en todas partes de la célula, ya que son fundamentales en todos los aspectos de su estructura y función. Existen muchas clases de proteínas, cada una de ellas está especializada en determinada función. Además la información genética es expresada en su mayor parte por las proteínas.

## 1.2 COMPOSICIÓN.

Se han aislado centenares de proteínas diferentes, en forma cristalina y pura, todas ellas contienen carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno, casi todas contienen azufre. La sal que contienen algunos elementos adicionales particularmente el fósforo, hierro, zinc y cobre. Los pesos moleculares de las proteínas son muy elevados pero por hidrólisis ácida, las moléculas proteínicas dan una serie de compuestos orgánicos sencillos de bajo peso molecular; son los  $\alpha$  - *aminoácidos*, que difieren entre sí en la estructura de sus grupos R o cadenas laterales. Por lo común solamente se encuentran veinte  $\alpha$  - *aminoácidos* distintos como sillares de las proteínas.

En las moléculas proteínicas los sucesivos restos aminoácidos se hallan unidos covalentemente entre sí formando largos polímeros no ramificados. Están unidos en una ordenación de cabeza a cola mediante unas uniones amida sustituidas llamadas enlaces peptídicos, producidas por eliminación de los elementos del agua entre el grupo carboxilo de un aminoácido y el grupo  $\alpha$  amino del siguiente. Estas macromoléculas, que reciben el nombre de polipéptidos, pueden contener centenares de unidades de aminoácidos; las cadenas polipeptídicas poseen una específica composición química, un peso molecular y una secuencia ordenada de sus aminoácidos estructurales y una forma tridimensional.

Las proteínas se dividen en dos clases principales basándose en su composición: proteínas simples y conjugadas. Las proteínas simples son aquellas que por hidrólisis producen solamente aminoácidos, sin ningún otro producto principal orgánico o inorgánico. Contienen habitualmente 50% de carbono, 7% de hidrógeno, 23% de oxígeno, 16% de nitrógeno y de 0 - 3% de azufre. Las proteínas conjugadas son aquellas que por hidrólisis producen no solamente aminoácidos, sino también otros componentes orgánicos o inorgánicos. La porción no aminoácida de una proteína conjugada se denomina grupo proteínico. Las proteínas conjugadas pueden clasificarse de acuerdo con la naturaleza química de sus grupos proteínicos. Las proteínas conjugadas pueden clasificarse de acuerdo con la naturaleza

química de sus grupos proteínicos de éste modo tenemos nucleoproteínas y lipoproteínas, las cuales contienen ácidos nucleicos y lípidos respectivamente, así como fosfoproteínas, metaloproteínas y glucoproteínas.

### 1.3 TAMAÑO DE LAS MOLÉCULAS PROTEÍNICAS.

Los pesos moleculares de las proteínas oscilan desde 5 000, que es el más bajo, fijando arbitrariamente, hasta por encima de 1 000 000. Aún entre las proteínas que desempeñan el mismo tipo de función no se pueden establecer generalizaciones sobre el tamaño. Muchas enzimas que poseen pesos moleculares superiores a 36 KDa, contienen dos o más cadenas polipeptídicas. Las cadenas polipeptídicas individuales de la mayor parte de las proteínas de estructura conocida contienen de 100 a 300 restos aminoácidos (PM 12 KDa a 36 KDa). Sin embargo algunas proteínas poseen cadenas mucho más largas, tales como la seroalbúmina aproximadamente 550 restos y la miosina aproximadamente 1800 restos.

### 1.4 CONFIGURACIÓN DE LAS PROTEÍNAS.

Cada tipo de molécula proteínica posee en su estado nativo una forma tridimensional característica que es conocida como conformación, pudiéndose clasificar en dos tipos principales: *globulares y fibrosas*.

## CAPITULO 2

### PROTEÍNAS GLOBULARES

#### 2.1 GENERALIDADES.

Comprenden un grupo de sustancias muy diferentes que en su estado nativo aparecen como moléculas esferoidales compactas.<sup>27</sup> La mayoría de las proteínas globulares son solubles en el citosol o en la fase lipídica de las membranas biológicas, por el contrario las proteínas fibrosas son insolubles en la célula normalmente, las proteínas globulares son las principales responsables de las actividades biológicas de la célula.

Las enzimas son proteínas globulares lo mismo que las proteínas de transporte de oxígeno o lípidos por la sangre; otras son hormonas o receptores ligados a las membranas que median la acción de éstas. Las inmunoglobulinas, o anticuerpos, forman la primera línea de defensa del organismo frente a agentes patógenos. Las laminas  $\beta$  son componentes estructurales importantes de estas proteínas como vemos en el caso de la enzima triosa fosfato isomerasa: Un cilindro formado por laminas  $\beta$ , estructura que se conoce por el nombre de barril  $\beta$ , aparece rodeado por un collar de hélices  $\alpha$ .

## 2.2 ESTRUCTURAS JERARQUICAS.

El conjunto de estructura de una proteína globular viene determinado por una jerarquía de unidades estructurales que son, al menos parcialmente independientes. Cada nivel estructural presenta unas propiedades que no podrían haber sido deducidas del conocimiento de los niveles estructurales inferiores.

a) Estructura primaria. Está formada por una secuencia lineal de aminoácidos, es el nivel más sencillo de organización estructural y, en algunos aspectos, el más importante, ya que la conformación y la función de una proteína vienen determinados por su estructura primaria.

b) Estructura secundaria. Consiste en la repetición regular de ciertas conformaciones en el esqueleto polipeptídico, como las hélices  $\alpha$  y las laminas  $\beta$ . Las cadenas polipeptídicas de una proteína globular cambian dos o más veces de dirección durante su plegamiento. Por ello las conformaciones conocidas como giros de inversión, o giros  $\beta$ , van a ser unos elementos importantes en la estructura secundaria de las proteínas. Los giros  $\beta$  van a aparecer en las superficies de las proteínas globulares, donde apenas existen impedimentos estéricos que ofrezcan resistencia al cambio de dirección de las cadenas polipeptídicas.



Existen dos tipos de giros  $\beta$  especialmente frecuentes, cada uno formado por cuatro aminoácidos. En los dos tipos el oxígeno carbonílico del primer residuo se une mediante un enlace de hidrógeno al átomo de hidrógeno amídico del cuarto residuo, estabilizando de este modo un bucle de 10 átomos. Los giros  $\beta$  de tipo I y de tipo II difieren entre sí por una rotación de  $180^\circ$  del plano peptídico central del bucle. El tercer residuo del giro  $\beta$  de tipo II solo puede ser una glicina, porque las cadenas laterales del resto de los aminoácidos son demasiado grandes para que se acomoden en un espacio tan reducido. Debido a la escasa libertad conformacional del anillo de prolina, este residuo está especialmente adaptado para ocupar la segunda posición del giro  $\beta$ .

c) Estructura terciaria. La estructura proteínica de disposición espacial; es decir, el plegamiento de los elementos estructurales secundarios junto con las disposiciones espaciales de sus cadenas laterales, cada estructura es singular y representa una entidad complicada, no obstante, sus estructuras terciarias muestran diversos rasgos sobresalientes comunes.

Los tipos principales de elementos estructurales secundarios, las hélices  $\alpha$  y las hojas  $\beta$  plegadas, aparecen comúnmente en las proteínas, pero en proporciones y combinaciones variables, algunas proteínas tal como la

mioglobina, están constituidas solamente por hélices  $\alpha$ , separadas por enlaces cortos que las conectan, que poseen una conformación enrollada, otras como ocurre con la concavalina A, poseen una proporción grande de hojas  $\beta$ , pero carecen de hélices  $\alpha$ . Sin embargo la mayor parte de las proteínas poseen cantidades significativas de ambos tipos de estructuras secundarias (por término ~27% de hélice  $\alpha$  y 23% de hoja  $\beta$ ). La anhidrasa carbónica humana así como la carboxipeptidasa y la isomerasa del fosfato de triosa, constituyen un ejemplo de estas proteínas. Las estructuras primarias de las proteínas globulares carecen en general de secuencias que se repiten o seudorepeticivas, que son responsables de las conformaciones regulares de las proteínas fibrosas.

Las cadenas laterales de los aminoácidos en las proteínas globulares se hallan, no obstante distribuidas espacialmente de acuerdo con sus polaridades:

- ❖ Los restos no polares Val, Leu, Ile, Met, Phe aparecen, casi siempre, en el interior de una proteína, fuera del contacto con el disolvente acuoso. Las interacciones hidrofóbicas que promueven esta distribución, que son, en gran parte, las responsables de las estructuras tridimensionales de las proteínas nativas.

- ❖ Los residuos polares con carga Arg, His, Lys, Asp, Glu se hallan situados, casi invariablemente, en la superficie de una proteína, en contacto con el disolvente acuoso. Ello es debido a que la inmersión de un ión en el interior, virtualmente anhidrido de una proteína da por resultado la pérdida, no compensada de gran parte de su energía de hidratación. Son raros los casos en que estos grupos aparecen en el interior de una proteína y habitualmente desempeñan una función química específica como la de promover la catálisis o la de participar en la unión con un ion metálico.
  - ❖ Los grupos polares se encargan Ser, Thr, Asn, Gln, Tyr y Trp aparecen habitualmente sobre la superficie de la proteína pero, con frecuencia, aparecen en el interior de la molécula. En éste último caso estos restos se hallan casi siempre unidos hidrofólicamente a otros grupos de la proteína. En realidad, virtualmente todos están ocultos comportándose como dadores en enlaces de hidrógeno que forman con grupos receptores que también se hallan ocultos; en cierto sentido la formación de un enlace de hidrógeno "neutraliza" la polaridad de un grupo capaz de establecerlo.<sup>27</sup>
- c) Estructura cuaternaria de una proteína hace referencia al ensamblaje de dos o más cadenas polipeptídicas separadas que se unen mediante interacciones no covalentes o por entrecruzamientos covalentes. El conjunto debe denominarse oligómero y sus cadenas peptídicas constituyentes, monómeros o subunidades. Los monómeros de una proteína

oligomérica pueden ser idénticos o distintos en sus estructuras primarias, secundarias y terciarias. La mayoría de las proteínas globulares intracelulares suelen ser múltiples cadenas, lo que no ocurre en las proteínas secretadas.<sup>18</sup>

### 2.3 ORGANIZACIÓN DE LOS NÚCLEOS DE LAS PROTEÍNAS.

Las proteínas globulares son muy compactas, hay poco espacio en su interior, de modo que el agua se encuentra excluida de dicho espacio. La ordenación micelar de sus cadenas laterales (los grupos polares al exterior y los no polares al interior) han conducido a describirlas como "gotas de aceite con una cubierta polar". Esta generalización, aunque es pintoresca carece de precisión. La *densidad de empaquetamiento* (que es la relación de volumen definido por las envolventes de Van der Waals de los átomos de una región y el volumen total de la región) de las regiones internas de las proteínas globulares es  $\sim 0.75$ , que es el mismo orden que el de los cristales moleculares de las moléculas orgánicas pequeñas.

En comparación, las esferas empaquetadas en contacto, de igual tamaño, poseen una densidad de empaquetamiento de 0.74, mientras que los líquidos orgánicos (gotas de aceite) muestran una densidad de empaquetamiento que, en la mayor parte de los casos, se halla entre 0.60 y 0.70. el interior de una proteína es, por tanto, más semejante a un cristal molecular que a una gota de aceite; es decir, se halla empaquetado eficazmente.

## 2.4 ZONAS LLAMADAS DOMINIOS.

Las cadenas de polipéptidos que están constituidas por más de ~ 200 restos suelen plegarse formando dos o más agrupaciones globulares o claustrros, conocidos como dominios, que confieren a estas proteínas una apariencia bi o multilobular. La mayor parte de los dominios están constituidos por 100 a 200 restos aminoácidos y poseen por término medio un diámetro de ~ 25 Å. Cada subunidad del gliceraldehído 3- fosfato deshidrogenasa, por ejemplo, tiene dos dominios diferentes, una cadena polipeptídica oscila hacia atrás y hacia adelante en el interior de un dominio, pero los dominios vecinos se hallan conectados habitualmente, por uno o menos frecuentemente, por dos segmentos polipeptídicos. *Los dominios son, por tanto, unidades independientes, desde el punto de vista estructural, cada una de las cuales poseen las características de una proteína globular pequeña.* En realidad, la proteólisis limitada de una proteína con varios dominios libera, con frecuencia sus dominios sin alterar mucho sus estructuras, no obstante, la estructura en dominios de una proteína no es siempre evidente, ya que sus dominios pueden establecer contactos tan extensos entre sí que la proteína aparece como una entidad globular simple.

Los dominios desempeñan frecuentemente una función específica, tal como la unión con una molécula pequeña. Los sitios de enlace de moléculas pequeñas en las proteínas con varios dominios aparecen, con frecuencia, en las hendiduras

situadas entre los dominios; es decir, que las moléculas pequeñas se hallan unidas a grupos de los dominios. Esta disposición, surge en parte, de la necesidad de una interacción flexible entre la proteína y la molécula pequeña, que proporciona la conexión covalente relativamente plegable entre los dominios.

## 2.5 ESTRUCTURAS SUPERSECUNDARIAS. PAPELES FUNCIONALES Y ESTRUCTURALES.

En muchas proteínas globulares, que no se halla relacionadas, aparecen algunas agrupaciones de elementos estructurales llamadas *estructuras supersecundarias*.

- ❖ La forma más corriente de estructuras supersecundarias es la unidad  $\beta\alpha\beta$ , en la que la conexión transversal entre dos hebras paralelas de hoja  $\beta$  está constituida por un hélice  $\alpha$ , con enrollamiento normalmente hacia la derecha.
- ❖ Otra estructura supersecundaria corriente es el meandro  $\beta$  que está constituido por una hoja  $\beta$  antiparalela formada por segmentos secuenciales de cadena de polipéptido que están conectados por vueltas que cambian el sentido y son relativamente cerradas.
- ❖ En una unidad  $\alpha\alpha$ , dos hélices  $\alpha$  antiparalelas se empaquetan una contra otra, con sus ejes inclinados de modo que permita una interpenetración favorable energéticamente de sus cadenas laterales en contacto. Este tipo de asociaciones

estabilizan también, la conformación de enrollamientos de  $\alpha$  queratina.

Las hojas  $\beta$  extendidas se enrollan frecuentemente para formar barriles  $\beta$ . Se han designado tres topologías (modos de orientación de las hebras y de sus interconexiones) de barriles  $\beta$  diferentes.

Las estructuras supersecundarias pueden tener significado funcional y estructural. Una unidad  $\beta\alpha\beta\alpha\beta$ , en la que las hebras  $\beta$  formen una hebra paralela, con conexiones transversales con una hélice  $\alpha$  y un giro hacia la derecha (una unidad doble  $\beta\alpha\beta$ ) forma el sitio de unión del nucleótido en muchas enzimas que se unen con estas moléculas, en algunas enzimas, la segunda hélice  $\alpha$  de este pliegue de unión del nucleótido o pliegue de Rossmann, se halla sustituido por una longitud de polipéptido no helicoidal. Esto ocurre, entre las hebras de  $\beta E$  y  $\beta F$  del gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa.

## 2.6 ESTRUCTURA DE LAS PROTEINAS GLOBULARES.

Todos los niveles estructurales de una proteína, desde el secundario hasta el cuaternario, dependen de un número de interacciones químicas. La conformación final de una proteína globular refleja un equilibrio de estas fuerzas, donde se incluyen el efecto hidrofóbico, los enlaces de hidrógeno, las interacciones iónicas, las interacciones de Van der Waals y los

entrecruzamientos covalentes. Siendo algunos de estos los que estabilizan la conformación de la proteína o proporcionan la energía necesaria para su plegamiento. Figura 1

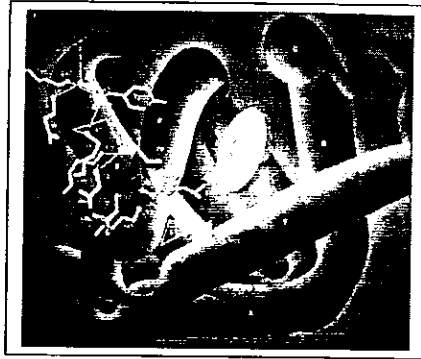


Fig. 1 Plegamiento de una proteína globular de esperma de ballena.

## 2.7 PATRONES DE PLEGAMIENTO PROTEÍNICICO

Actualmente se conocen alrededor de 400 estructuras de proteínas de alta resolución y este número crece rápidamente. Las comparaciones estructurales entre estas proteínas revelan que sus elementos de estructura secundaria están organizados en un número asombrosamente pequeño de patrones geométricos básicos para la formación de estructuras terciarias. Los análisis de estos patrones sugieren que las estructuras terciarias pueden ser racionalizadas, en gran parte, en términos de unas pocas restricciones estructurales bastante simples, tales como la rigidez del esqueleto polipeptídico, la tendencia de los elementos de



estructura secundaria adyacentes a la secuencia a plegarse conjuntamente de manera antiparalela y la necesidad de empaquetar eficientemente las superficies en contacto de los elementos de estructuras secundarias adyacentes en el espacio.

Sin embargo, todavía no se puede predecir correctamente el patrón de plegamiento de un polipéptido determinado. Otro autor menciona que el plegamiento de las proteínas es dado por un efecto hidrofóbico llamado aumento de la entropía del disolvente, que es cuando las cadenas apolares pasan al interior de la proteína, generando una parte significativa de la energía que dirige el plegamiento de las proteínas.<sup>18, 27</sup>

## **CAPITULO 3**

### **PROTEÍNAS FIBROSAS**

#### **3.1 GENERALIDADES.**

Las proteínas fibrosas son moléculas muy alargadas cuyas estructuras secundarias constituyen sus motivos estructurales dominantes. Muchas proteínas fibrosas desempeñan el papel de materiales estructurales, actuando en los organismos vivos en funciones de conexión, protección y soporte.

Otras como las proteínas musculares y ciliares, desempeñan funciones matrices.

La sencillez estructural de estas proteínas, en relación con las proteínas globulares las hace particularmente recomendables para la comprensión de como sus estructuras las adecuan a sus papeles biológicos.

Las moléculas fibrosas raramente cristalizan de ahí que habitualmente no se sometan a la determinación estructural por análisis de estructura de cristal por rayos X.

En lugar de cristalizar se asocian en fibras que sus prolongados ejes moleculares son más o menos paralelos a l eje de la fibra, pero en las cuales carecen de orientación específica en otras direcciones.

El modelo de difracción por rayos X de estas fibras, (Figura 2) contiene poca información, mucho menos que la que se obtendría si pudiese hacer cristalizar la proteína. Por consiguiente, las estructuras de las proteínas fibrosas no se conocen con gran detalle.<sup>27</sup>

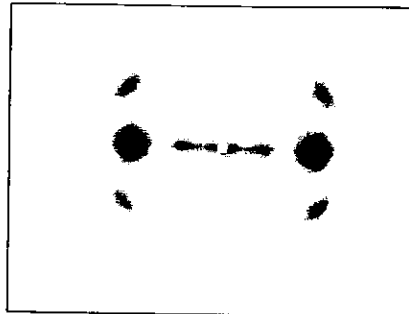


Fig. 2 Difracción de Rx en una proteína fibrosa.

### 3.2 ENLACE PEPTÍDICO POLAR.

Como se había mencionado anteriormente estas proteínas son cadenas lineales de aminoácidos unidos por enlaces amida en el grupo carbonilo ( $C = O$ ) de un aminoácido y el grupo amino ( $N - H$ ) del siguiente. Esta unión se denomina enlace peptídico y los aminoácidos unidos se llaman residuos; los grupos amino y carboxilo que se encuentran en los polos opuestos de la cadena polipeptídica son denominados grupo N-terminal y C-terminal, respectivamente. Existe más de una forma de dibujar los enlaces en la proximidad del enlace peptídico, el carbono y el oxígeno del

grupo carbonilo, aparecen unidos por un doble enlace y el nitrógeno amidico posee un par de electrones sin compartir.

Sin embargo, el par de electrones  $\pi$  del enlace carbonilo pueden desplazar completamente al átomo de oxígeno y el par de electrones del nitrógeno amidico, antes sin compartir forma ahora un doble enlace con el carbono del carbonilo.

En la década de los 50, Linus Pauling mostró que, cuando se podía dibujar mas de una estructura electrónica para una molécula, la estructura real resulta ser un híbrido o una mezcla de las estructuras extremas.

Llamándolo *híbrido de resonancia* para está estructura real. En la estructura del híbrido de resonancia en el enlace peptídico, el par de electrones del enlace  $C = O$  se ha desplazado sólo parcialmente al oxígeno, y el par de electrones sin competir del nitrógeno se desplaza parcialmente hacia el grupo carbonilo. El enlace  $C - N$  del enlace peptídico tiene, por lo tanto un carácter parcial de doble enlace.

Como el oxígeno es más electronegativo que el nitrógeno, los enlaces localizados del enlace peptídico están desplazados hacia el oxígeno, dando como resultado un enlace peptídico polar.

El oxígeno del carbonilo presenta una carga negativa parcial y puede ser un receptor de hidrógeno en los enlaces de hidrógeno; el nitrógeno amidico del enlace peptídico tiene una carga positiva parcial y puede ser un donador de hidrógeno.

El carácter de doble enlace parcial del enlace peptídico es

suficiente para impedir la libre rotación del enlace C – N a temperaturas fisiológicas, los seis átomos que participan en el enlace están obligados a permanecer en un mismo plano, debido a que está impedida la rotación libre alrededor del enlace C – N, son posibles dos configuraciones en el enlace peptídico.

En la configuración *trans*, la cadena polipeptídica entra y sale del rectángulo formado por los átomos del enlace peptídico por esquinas opuestas. Figura 3

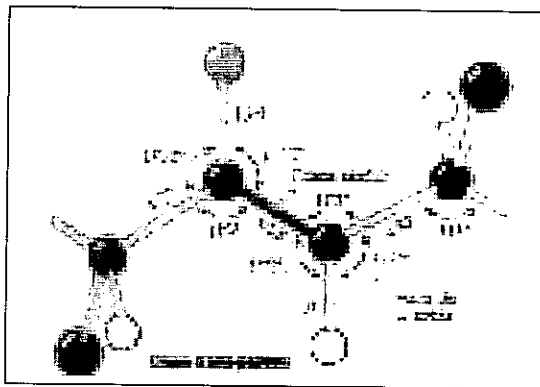


Fig. 3 Configuración *trans*.

En la configuración *cis*, los dos átomos C de los aminoácidos adyacentes se encuentran más próximos. Ésta cercanía provoca una repulsión estérica o espacial, entre los grupos laterales de los dos carbonos  $\alpha$ , haciendo que la configuración *cis* sea menos favorable que la configuración *trans*.

Sin embargo en el caso de la prolina, la configuración *cis* tiene la misma probabilidad de aparecer que la configuración *trans*, porque el nitrógeno amídico forma parte de un anillo, por lo

tanto, la prolina permite un pequeño giro en la cadena polipeptídica. Figura 4

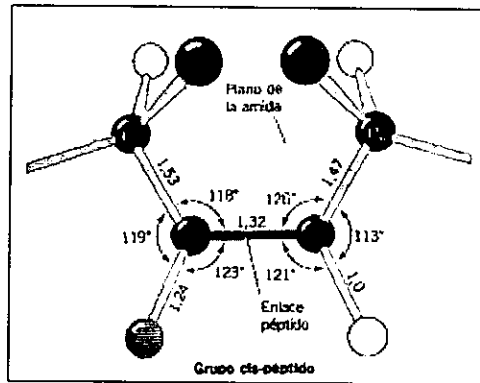


FIG. 4 Configuración *cis*.

### 3.3 ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL DE PROTEÍNAS.

La estructura primaria de una proteína viene definida por su secuencia de aminoácidos y la localización de los puentes de disulfuro. La estructura secundaria es la conformación que se repite de forma regular en la cadena polipeptídica. Las hélices  $\alpha$ , pueden ser por tanto dextrógiras o levógiras, siendo más estable la hélice  $\alpha$  dextrógira compuesta por L- aminoácidos ya que en la hélice  $\alpha$  levógira van a aparecer expulsiones estéricas entre los grupos C = O y las cadenas laterales, la hélice  $\alpha$  dextrógira es la única encontrada en la estructura de las proteínas.

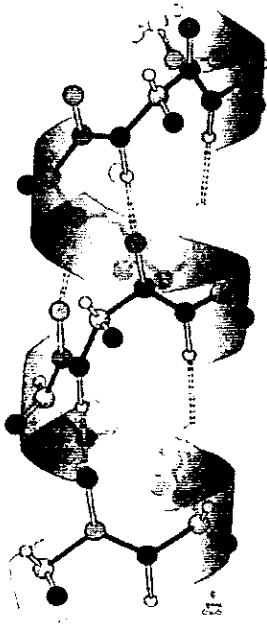


Fig. 5 Hélice  $\alpha$

En una hélice  $\alpha$ , todos los oxígenos carbonílicos del esqueleto polipeptídico están

unidos, mediante enlaces de hidrógeno a los átomos de hidrógeno de los grupos amídicos de la cadena que están alejados tres residuos. Figura 5

Estos enlaces de hidrógeno son casi paralelos al eje longitudinal de la hélice, estando los átomos del N, H, y O que forman dicho enlace prácticamente alineados. Se requieren 3.6 residuos para dar una vuelta de hélice completa, siendo el avance longitudinal.

Cada 0.54 nm se repiten posiciones equivalentes, denominándose a ésta distancia paso de la hélice.

Algunos aminoácidos tienen mayor tendencia que otros a parecer en hélices  $\alpha$ .

Este es el caso de los residuos pequeños o no cargados como la alanina, leucina, fenilalanina. Los residuos más polares

como la arginina, glutamato y la serina tienden a repelerse y a desestabilizar la hélice, teniendo por ello la menor tendencia a encontrarse en las hélices  $\alpha$ .

La prolina no aparece nunca en las hélices  $\alpha$  porque su anillo de pirrolidina no puede asumir la conformación necesaria.

Un grupo de proteínas fibrosas que se encuentra casi completamente estructurado en hélice  $\alpha$  es el conocido como  $\alpha$ -*queratinas*. En la mayoría de los vertebrados, estas proteínas son los componentes mayoritarios del pelo, piel, uñas y picos de las aves.

La unidad estructural básica de las  $\alpha$ -*queratinas* es una estructura formada por cuatro hebras denominada protofibrillas, éstas, son constituidas por dos hélices cada una de ellas de dos hebras, enrollada la una sobre la otra, de forma levógira para formar una espiral conocida como hélice superenrollada o superhélice.

Cada una de éstas hélices ésta compuesta por dos hélices  $\alpha$  dextrógiras que contienen algunas regiones helicoidales. La hélice superenrollada se estabiliza por interacciones de Van der Waals entre las cadenas laterales apolares, estrechamente empaquetadas, y por entrecruzamientos mediante puentes disulfuro entre las cadenas peptídicas.

Estas protofibrillas se disponen, en estructuras superiores, llamadas microfibrillas, consistentes en la asociación de ocho protofibrillas dispuestas en forma de círculo o de cuadros



huecos.

A semejanza de la protofibrillas las microfibrillas están entrecruzadas por formación de puentes disulfuro. El número de enlaces, va a determinar la rigidez de ésta fibra. Así las queratinas con pocos entrecruzamientos, de tipo disulfuro como las que se encuentran en la lana, son suaves, flexibles y se alargan con facilidad. Una fibra de lana se puede estirar hasta alcanzar casi el doble de su longitud original; en cambio, las queratinas con un elevado número de puentes disulfuro, son duras, rígidas, no flexibles y no se pueden estirar fácilmente.

### 3.4 LÁMINAS $\beta$ .

En algunos tipos de proteínas fibrosas, las cadenas que las constituyen aparecen casi completamente extendidas en vez de enroscadas.

En estas proteínas los oxígenos carbonílicos y los hidrógenos amídicos se encuentran casi perpendiculares al eje longitudinal de la cadena extendida, cuando se forman los enlaces de hidrógeno en los oxígenos carbonílicos y los hidrógenos amídicos de dos o más cadenas polipeptídicas extendidas y adyacentes aparece un tipo de conformación denominado lámina  $\beta$  plegada o lámina  $\beta$ .

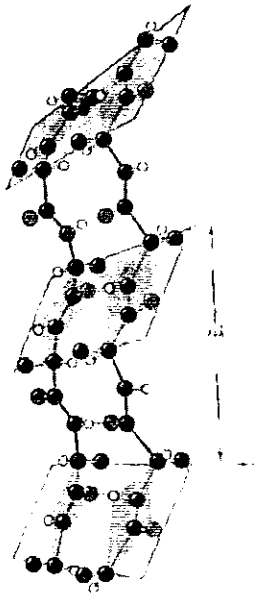


Fig. 6 Lámina  $\beta$

Esta estructura no es

completamente plana, sino que presenta un ligero plegamiento debido a los ángulos de los enlaces que forman las cadenas polipeptídicas. Las cadenas adyacentes que forman la lámina  $\beta$  pueden ser paralelas o antiparalelas, según como los enlaces peptídicos de las distintas cadenas avancen en el mismo o en distinto sentido. En ambos tipos de lámina  $\beta$ , las cadenas laterales de los residuos consecutivos se encuentran en lados opuestos de la lámina. Figura 6

Esta propiedad es particularmente importante en la estructura de la fibroína de la seda, proteína producida por el gusano de seda, *Bombix mori*. Figura 7

La estructura secundaria de la fibroína de la seda está basada en cadenas polipeptídicas que se disponen formando laminas  $\beta$  antiparalelas.



Fig. 7 *Bombix mori*

La estructura primaria de esta proteína está formada por la repetición de numerosas secuencias del tipo ( Ser - Gly - Ala - Gly ). Esta secuencia alternada conduce a que los hidrógenos del carbono  $\alpha$  de la glicina se sitúen a un lado de la lámina y los grupos metilo de la alanina y los grupos  $\text{CH}_2\text{OH}$  de la serina, del lado contrario.

Esta disposición permite un apilamiento de laminas en el cual las cadenas laterales de alanina y de serina de cada lámina se acoplan en nichos del tamaño adecuado para éstas cadenas. No todos los aminoácidos aparecen con la misma frecuencia en la laminas  $\beta$ .

### 3.5 CONFORMACIONES.

Hasta el momento se han visto dos tipos de estructura secundaria de las proteínas la hélice  $\alpha$  y la lámina  $\beta$ , pero pueden aparecer otras estructuras menos regulares debido a la flexibilidad de la cadena peptídica.

Mientras que el carácter doble del enlace peptídico le impide la rotación libre, está si es posible en torno a los enlaces sencillos C - C<sub>α</sub> y N - C<sub>α</sub> en los lados opuestos de dicho enlace peptídico, de forma análoga en lo que ocurre en la mayoría de los enlaces de las cadenas laterales de los aminoácidos.

La posición de éstos grupos móviles va a definir la conformación de la cadena peptídica en un residuo dado. En cada conformación están implicadas numerosas interacciones no covalentes; además hay que tener en cuenta la rotación simultánea alrededor de dos o más enlaces.

Uno de los factores principales en la determinación de la conformación final de un determinado residuo es la existencia de una repulsión mínima entre los pares de electrones de los enlaces.

Cuando se considera la conformación en una cadena polipeptídica, el carbono α va a actuar como un pivote que conecta dos planos peptídicos contiguos, teniendo cada plano posibilidad de rotación alrededor del enlace que lo conecta con el carbono α.

El ángulo de rotación del enlace entre el C<sub>α</sub> y el C = O se denomina Ψ y el del enlace C<sub>α</sub> y el N - H, se denomina φ. e y de menor energía.

Existen numerosas conformaciones posibles, pero algunas son más estables que otras porque son más favorables energéticamente. De echo la conformación alternada es la

predominante porque los átomos de hidrógeno y los pares de los electrones de los enlaces se encuentran en la mayor distancia posible , haciendo que esta sea la conformación más estables y de menor energía.

La conformación en que los átomos de hidrógeno están enfrentados, o de forma eclipsada, es la de mayor energía porque los átomos de hidrógeno y los pares de electrones de los enlaces están lo más próximo posibles y, por ello, es la menos estable. Las conformaciones sesgadas poseen una estabilidad y energía intermedias.

Las repulsiones de Van der Waals entre los pares de electrones de átomos de oxígeno carbonílicos vecinos no son los únicos límites que se imponen en la conformación de las proteínas. Algunas conformaciones no son imposibles porque generan importantes repulsiones de Van der Waals entre las cadenas laterales de los aminoácidos.

De este modo, solo son estables un número relativamente pequeño de las infinitas conformaciones que se pueden plantear para un residuo dado en una cadena polipeptídica.<sup>18</sup>

## **CAPITULO 4**

### **TEJIDO CONECTIVO.**

#### **4.1 GENERALIDADES**

Se encuentra en la mayor parte de los órganos; se caracteriza por el predominio de fibras (principalmente colágena tipo I) en la matriz extracelular, sus funciones variadas se relacionan principalmente con la unión de células y la unión de tejidos en órganos, aparatos y sistemas. Sus subclases se basan en el tipo, densidad y orientación de sus fibras.

#### **4.2 FUNCION.**

Las funciones de los tejidos conectivos, determinadas principalmente por sus propiedades mecánicas, incluyen la unión, la división en compartimentos, el apoyo y la protección física e inmunológica de otros tejidos y órganos, así como el almacenamiento.

##### **a) Sostén:**

El sostén estructural es la función principal de éste tejido, forma el armazón en el que están montados el resto de los

tejidos corporales. Sus propiedades físicas les permiten unir, rellenar espacios y separar las unidades funcionales de otros tejidos y órganos; de esta manera conservan la relación tridimensional adecuada, permitiendo la conservación y coordinación de todas las funciones corporales.

b) Defensa:

Física. La viscosidad de la matriz extracelular, debido en gran parte al ácido hialurónico, retarda el avance de muchas bacterias y partículas extrañas. Las láminas de fibra de colágena dispuestas en forma apretada, y con frecuencia entrelazadas, como en las envolturas de los órganos, ayudan a confinar las infecciones locales; sin embargo, algunas bacterias secretan enzimas que rompen los componentes de la matriz ( colagenasa, hialuronidasa ).

Inmunológica. Los cuerpos extraños que penetran con éxito los epitelios son interceptados por células con respuesta inmunológica que habitan el tejido conectivo subyacente. Estas células no solo activan la respuesta inmunológica local (inflamación) sino que activan el sistema inmunológico para proporcionar células adicionales a través del torrente sanguíneo, las células reclutadas migran a través de las paredes de las vénulas y capilares hacia el tejido conectivo (diapédesis).<sup>16</sup>

### c) Reparación:

El cierre rápido de cualquier brecha en las barreras protectoras del organismo es una función importante de este tejido, manteniendo la integridad del tisular. La lesión estimula la invasión del sitio lesionado por células inmunocompetentes, y la proliferación de fibroblastos, es importante señalar que la regulación es importante no solo para controlar la cantidad de fibras colágenas, sino también para el control arquitectónico de las fibras. Los macrófagos eliminan la sangre coagulada, el tejido lesionado y las sustancias de la matriz extracelular para llenar la brecha.

Con frecuencia las matrices colágenas rápidamente que cierran las heridas están menos organizadas que los tejidos originales y forman cicatrices, teniendo la misma matriz constituyente pero de diferentes fuerzas tensiles, reemplazando únicamente las propiedades tisulares dimensionales pero no funcionales. Las cicatrices pequeñas se pueden remodelar en forma completa al final; las cicatrices más grandes sólo presentan remodelación parcial.<sup>3, 16</sup>

### 4.3 TIPOS.

Para mayores detalles. Los tejidos conectivos descritos en forma específica son el tejido conectivo colágena laxo y denso (tejido conectivo propio), tejido conectivo reticular, tejido conectivo



elástico, y tejido conectivo mucoso. El tejido adiposo, el cartílago y el hueso son tejidos conectivos especializados.

(a) **Tejido conectivo laxo:** por lo general el tejido conectivo laxo o tejido areolar tiene un aspecto muy desorganizado; consistiendo principalmente en una red laxa de diferentes tipos de fibras, en las que se encuentran suspendidas clases de células fijas y errantes.

La sustancia fundamental es abundante y moderadamente viscosa. Este tejido flexible y, sin embargo, delicado rodea y contiene suspendidos a los vasos y nervios en su paso por la mayor parte de los órganos, se encuentra subyacente a la mayor parte de los epitelios y los sostiene, y rellena los espacios entre los otros tejidos; también, sostiene las membranas serosas de la pleura, pericardio y peritoneo.

Siempre bien vascularizado, el tejido areolar transporta oxígeno y nutrientes a los epitelios avasculares, sus células participan en la vigilancia inmunológica de las sustancias extrañas que entran al organismo a través de la sangre o de los epitelios.

(b) **Tejido conectivo denso:** Las fibras colágenas son el componente predominante del tejido conectivo denso. Casi todas las fibras son de colágena tipo I. Las células son en su mayor parte fibroblastos maduros (fibrocitos). La sustancia fundamental es en esencia idéntica a la del tejido areolar pero está presente en cantidades menores.

Existen dos tipos de tejido conectivo denso: regular, con una disposición de haces de fibras semejante a cuerdas e irregular, con una disposición de fibras semejantes a tela.

#### 4.4 COMPONENTES FUNDAMENTALES.

Los tipos de tejido conectivo difieren en su aspecto microscópico, pero todos consisten de células, fibras y sustancia fundamental. Los tipos y subtipos de tejido conectivo se clasifican según las cantidades, tipos y proporciones de cada uno de estos componentes.

#### 4.5 MATRIZ EXTRACELULAR.

Las fibras y la sustancia fundamentales constituyen la matriz extracelular. Los tejidos conectivos contienen abundantemente matriz, que en gran parte determina sus propiedades mecánicas. Las fibras son de dos tipos, fibras colágenas y elásticas. La sustancia fundamental en que están incluidas las fibras y células, se compone principalmente de glucosaminoglucanos (GAG) disueltos en líquido tisular. La viscosidad y rigidez de la matriz son determinadas por la cantidad y tipos de GAG con proteínas del centro para formar proteoglicanos, asociación de GAG con proteínas del centro para formar proteoglicanos, asociación GAG- fibras y asociaciones GAG-GAG. Los componentes de las fibras y de la sustancia

fundamental se sintetizan y secretan por las células de tejido conectivo (en su mayor parte por los fibroblastos) y las fibras se ensamblan en el espacio extracelular.

#### 4.6 ORIGEN EMBRIONARIO.

Todos los tipos de células del tejido conectivo derivan de células del mesénquima embrionario. El mesénquima se deriva de la cresta neural (mesectodermo).<sup>16</sup>

#### 4.7 SUSTANCIA FUNDAMENTAL.

La sustancia fundamental consiste en su mayor parte de glicoconjugados de dos clases, proteoglicanos y glicoproteínas; también contiene lípidos y sales tisulares.<sup>14, 16</sup>

Los proteoglicanos se componen de una proteína central a la que se adhiere GAG. Los GAG de los proteoglicanos son polímeros de cadena derecha de heterodímeros de azúcar repetidos formados de hexosamina (glucosamina o galactosamina) y ácido urónico (ácido glucurónico o idurónico). Existen cinco clases principales de GAG, en los tejidos conectivos que difieren en sus azúcares: ácido hialurónico (que no forma proteoglicanos), sulfato de condroitina, sulfato dermatán, sulfato queratán y sulfato de heparán.

Las glicoproteínas son proteínas que se unen mediante enlaces covalentes a cadenas más cortas de oligosacáridos

ramificados. Las glicoproteínas de la sustancia fundamental son mucho más pequeñas que los proteoglicanos. Ejemplos: la fibronectina, que media la adhesión de células a la matriz extracelular, la laminina, un componente de la lamina basal que media la adhesión de las células epiteliales y la condronectina, un componente de la matriz.

Se ha demostrado que tiene actividades biológicas varios complejos citocina/factores de crecimiento modulando las moléculas de la matriz extracelular, aquí las interacciones de las isoformas del PDGF (AA, BB Y AB) mitogénicas para las células mesenquimales de la colágena se investigan.

Todas las isoformas de PDGF (factores de crecimiento derivados de plaquetas) interactuaron específicamente con los tipos I, II, III, IV, V, y VI de la colágena. En un estudio el PDGF enlace-colágena interactuó siendo afin a los medios, inhibiéndose por diferentes cambios solubles de la colágena, sugiriendo sitios de enlace con las isoformas de la PDGF investigada.<sup>17</sup>

Como es un mitógeno importante para las células mesenquimales, las bases derivadas de los factores de crecimiento juegan un papel importante caracterizado por la producción y deposición forzada de la matriz extracelular en casos como en la aterosclerosis, cicatrización de heridas, glomeruloesclerosis, focos de fibrosis en el hígado, y escleroderma.

Aún habiéndose hecho este tipo de estudios; en el efecto directo de la PDGF en las células involucradas en la producción

de la matriz, poco es conocido sobre su papel en estas funciones. Algunos de estos ejemplos son los enlaces de los fibroblastos con factores de crecimiento de los hepatocitos, así como con las interleucinas -1 (IL -1), interleucina -2 (IL -2), interleucina -6 (IL -6), en los macrófagos-granulocitos los estimulan este tipo factores; la interleucina -3 (IL -3), el interferon -1, heparan y el heparan sulfato, se encadenan a los proteoglicanos, transformándose a ligandos de los factores de crecimiento con las proteínas centrales, proteoglicanos y biglicanos, fibronectina, y TGF -1 (factor transformador de crecimiento).<sup>17</sup> Pudiendo actuar la fibrinectina con el factor de necrosis tumoral. Algunos resultados arrojados por la investigación indican que la colágena al ser el componente más importante de la mayoría de las matrices extracelulares sirven como ligandos específicos para los factores de crecimiento, específicamente el TGF-1 se une a la colágena tipo IV y sirve como depósito de los factores de crecimiento activos. En estudios inmunohistológicos anteriores se ha detectado proliferaciones locales extracelulares en la dermatoesclerosis y en heridas de fetales sugiriendo uniones con los componentes de la matriz extracelular. Otros estudios muestran que la PDGF AB y BB (pero no la AA) pueden actuar con las glicoproteínas extracelulares SPARC / osteonectina (ác. proteínico secretado, rico en cisteína).<sup>17</sup>

Considerando que la forma extendida del PDGF AA, con una terminal carboxílica extendida del aminoácido básico puesta en el código del exón 6, y a una magnitud menor se encuentra la

PDGF BB uniendo al heparan sulfato extracelular. Se muestra en el estudio que todas las isoformas de PDGF (AA, BB Y AB) tienen una retención específica y como intermediador es afín a varios tipos de colágena representantes de la mayor parte del contenido en la matriz extracelular en tejidos fibróticos principalmente, además este enlace-colágena PDGF es biológicamente activo.<sup>17</sup>

La interacción es inhibida por estructuras colágenas primarias teniendo un número limitado de cross-reactivo de colágeno epítopo envolvente. Se observó que los enlaces para inmovilizar al PDGF con la colágena tipo I, II, III, IV, V y VI también son como las de las fibras reconstituídas de colágena tipo I *in vitro*. Los experimentos de la inhibición –entrecruzamiento demostraron que las diferentes cadenas de colágena pueden tener inhibición de sus enlaces por las isoformas de la PDGF. Este estudio en específico nos lleva a la conclusión de que la colágena tiene sitios de enlace para las isoformas de la PDGF de acuerdo a las variaciones dominantes. La inhibición eficaz de la PDGF tuvo interacción con la triple hélice de las cadenas simples de la colágena ( desnaturalizada para este estudio ) sugiriendo una involucración de las estructuras primarias de la colágena por su alto grado de inhibición, explicado por la exposición variable de los aminoácidos de la colágena potencialmente interactivos en la superficie de la triple hélice durante la replicación, y posiblemente no son interactivos los restos de glicina que se encuentran en el centro de la triple hélice. Se pudo mostrar que la actividad biológica, determinada como estímulo de proliferación de células

mesenquimales se mantuvo cuando la PDGF BB se unió a la colágena , constituyendo también enlaces entre la PDGF y las matrices extracelulares fibrosas, en donde existe una patogénesis fibrosa de algún órgano relacionada con la PDGF, incluyendo también tejidos normales; esto puede ser explicado por una captación rápida e internalización de PDGF, depositado debido a una alta afinidad receptora que despliegan constantes de 2-3 órdenes de magnitud siendo más altas que las interacciones de PDGF-colágena. Las colágenas pueden servir a corto plazo como un almacén para la prevención de la rápida difusión del fluido intersticial o flujo sanguíneo. El PDGF almacenado puede perpetuar la proliferación mesenquimal, y por ende la acumulación de la matriz, inclusive en ausencia de inflamación significativa, como se observó en los casos de glomeruloesclerosis avanzada, fibrosis ó cirrosis hepáticas .<sup>17</sup>

Como se mencionó anteriormente la PDGF AA actúa recíprocamente en la heparina o heparan sulfato proteoglicano, y la PDGF BB,AB se ligan a glicoproteínas SPARC, los componentes de la matriz extracelular que se expresan durante la remodelación del tejido en lesiones fibrosas activas, dado por la influencias de isoformas de PDGF con las colágenas predominantes en los tejidos fibrosos avanzados. La corta preferencia de los enlaces de PDGF a colágenas intersticiales puede ser un mecanismo regulador importante en la fisiología y patofisiológica, en cicatrización de heridas y fibrosis en órganos. Desde que los enlaces PDGF parecen ser mediadores e

inhibidores eficaces de secuencias colágenas, el trabajo se enfoca al uso de péptidos para tratar lesiones y modular estas condiciones.<sup>17</sup>

#### 4.8 FIBROBLASTOS.

Son las células predominantes del tejido conectivo y están presentes en gran cantidad en el ligamento periodontal; sintetizan, secretan y conservan todos los componentes principales de la matriz extracelular.<sup>14, 16, 17</sup> Estructuralmente los fibroblastos son de dos tipos, uno de los cuales es semejante a las células mesenquimales.

Este tipo tiene forma de estrella con prolongaciones citoplasmáticas largas y un núcleo grande oval, su citoplasma contiene abundantes retículos endoplásmicos rugosos y complejos de Golgi, siendo importante esta célula por su producción de colágena y otros componentes de la matriz.<sup>16, 18</sup> Las células del segundo tipo son menos activas y algunas veces se denominan fibrocitos, ya que se piensa que son más maduras. Los fibrocitos son más pequeños y en forma de huso, con núcleo obscuro, alargado y menor número de organelos citoplásmicos, puede revertir al estado de fibroblasto y participar en la reparación tisular.<sup>16</sup>

La endotelina -1 (Et 1) es una molécula de 21-aminoácidos sintetizada por las células endoteliales, fue clasificada originalmente como una molécula vasoconstrictora potente en el



sistema circulatorio y pulmonar, pero actualmente se sugiere que tiene un amplio uso en acciones biológicas como receptores de membrana específicos.

Estimula la mitogénesis del fibroblasto, y proliferación de células de músculo liso, estimulando también la producción de colágena fibroblástica, aunque los estudios aún no sean suficientes en el efecto traduccional de la procolágena, este estudio se realizó en células de pulmón fetal humano y fibroblastos fetales de ratas; incubándose cultivos de fibroblastos por 24 horas en Et -1 y en ausencia del mismo, después el metabolismo de la procolágena fue determinado midiendo la hidroxiprolina presente.

El metabolismo de proteínas no-colágenas también fue determinado en estos cultivos por la captación de fenilalanina tritiada. La Et -1 estimula la síntesis de procolágena en la HFL -1 fibroblástica y se reduce la síntesis en las células de las ratas. El resultado de este estudio fue una producción escasa de procolágena por cultivos de fibroblastos HFL -1 en ratas, incubados con y sin Et -1 por 24 horas, las proporciones de la producción variaron entre los dos tipos de células, con HFL -1 de fibroblastos produjo cinco veces más hidroxiprolina que las células de rata. La síntesis total de procolágena es totalmente afectada por la Et-1. La hidroxiprolina es el producto de la hidroxilación de la prolina, están presentes predominantemente como proteínas de la procolágena y colágena, pudiéndose utilizar como medida en la síntesis y degradación de la procolágena y la

colágena.<sup>6,8</sup>

La Et -1 es un marcador común en patologías como la aterosclerosis, hipertensión, esclerosis sistémica, síndrome doloroso respiratorio agudo y desórdenes como trombosis, en todas estas condiciones existe una producción en exceso de la matriz extracelular, incluyendo la colágena de las células residentes, la Et -1 contribuye a la distribución del tejido fibrótico. Se puede decir que el Et -1 es antagonista y muy específico a sus receptores, pudiéndose bloquear las respuestas, necesitando indudablemente unirse al receptor para comenzar su efecto.<sup>6</sup>

Otro estudio marca una comparación entre los fibroblastos gingivales humanos y los provenientes del ligamento periodontal, realizado en mujeres, se encontró que los niveles de fosfatasa alcalina (FA) tienen un nivel muy alto en su actividad en los fibroblastos del ligamento periodontal, existiendo un nivel más bajo en los de la gingiva.

El ligamento periodontal es un tejido conectivo que se encuentra presente entre dos tejidos calcificados. El cemento y el hueso alveolar, teniendo varias funciones séricas que involucran el anclaje de los dientes al hueso alveolar, la erupción dental, soporte e información propioceptiva en los órganos dentales. Las técnicas más recientes de regeneración tisular guiada se basan en el potencial de regeneración del ligamento periodontal, donde se sugiere que las células del ligamento periodontal tienen un papel importante en la recuperación, mostrando nuevos anclajes en la regeneración del periodonto.

El uso de factores de crecimiento y factores quimiotácticos de las células del ligamento periodontal han sugerido que el uso de estos factores podría ser útil en la terapia de regeneración periodontal. Algunos estudios demostraron que las células del ligamento periodontal tienen características osteoblásticas con un alto nivel de actividad de FA, produciendo proteínas no colágenas que son específicas de tejidos conectivos ricamente mineralizados.<sup>8, 15</sup>

En cuanto a crecimiento las células del ligamento periodontal tienen una proporción más alta que la de la gingiva, sin tener una significativa diferencia en cuanto a morfología entre ambas.

El isoproterenol y la prostaglandina E2 (PGE<sub>2</sub>) ,estimulan la producción de AMPc (adenosín monofosfato cíclico) en ambos tipos de células resultado que no se logró por la acción de la paratohormona, demostrándose que aunque puedan secretar una matriz extracelular semejante las células del ligamento periodontal y los osteoblastos, no tienen el mismo tipo de fenotipo, también se ha informado que estos fibroblastos del ligamento periodontal pueden inhibir la formación de nódulos óseos, siendo este inhibidor en control de mineralización de las células del ligamento periodontal, otros autores como Nojima reportan que los fibroblastos del ligamento periodontal bovino producen una proteína semejante a la osteocalcina, también reportó que la paratohormona (PTH) estimuló la producción de AMPc en las células del ligamento periodontal.<sup>15</sup>

Después de analizar concienzudamente estos datos contradictorios, se podría decir que se deben a la toma de las muestras de las células del ligamento periodontal en diferentes fases de diferenciación.

La bradicinina y la histamina se distribuyen en muchos tipos de tejidos actuando como mediadores químicos en las reacciones de inflamación y reacciones alérgicas. La bradicinina es un vasodilatador potente y refuerza la actividad mitótica del fibroblasto, también puede estimular la resorción ósea observada en las enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide, y periodontitis.

Se ha sugerido que por otro lado, la histamina regula la proliferación celular en la cicatrización de heridas, y también en el control del ciclo celular, tiene la propiedad de ser quimiotáctica a ciertos tipos de células de carcinomas y en casos de periodontitis juegan un rol importante estas moléculas de histamina al promover el proceso de proliferación en el tejido conectivo con periodos de remisión y de exacerbación, siendo en menor grado en alteraciones como la gingivitis, por lo tanto, la bradicinina y la histamina son indispensables en los procesos de regulación en la regeneración y degradación del tejido periodontal durante los procesos inflamatorios.<sup>15</sup>

#### 4.9 ALMACENAMIENTO.

Las reservas de agua y electrolitos, sobre todo sodio,

son almacenadas en la matriz extracelular, debido a la alta densidad de carga polianiónica de los glucosaminoglicanos, las reservas energéticas en forma de lípidos se almacenan en los adipocitos.

#### 4.10 TRANSPORTE.

Excepto en el sistema nervioso central, la mayor parte de los vasos sanguíneos y linfáticos están rodeados por tejido conectivo laxo, por lo que es esencial para el transporte de sustancias desde y hacia los tejidos.<sup>16</sup>

## CAPITULO 5

### COLÁGENA.

#### 5.1 GENERALIDADES.

El tejido conectivo de los vertebrados está compuesto por unas células especializadas y una matriz extracelular que contiene numerosas y complejas proteínas e hidratos de carbono. Su componente mayoritario en el tejido proteínico es la colágena, constituyendo aproximadamente un 25 % total proteínico.<sup>18</sup>

La colágena (cable helicoidal triple) se encuentra en todos los animales multicelulares. Es una proteína extracelular que está organizada en fibras insolubles que exhiben gran fuerza de tensión. Ello es adecuado para el papel que desempeña la colágena como el componente que soporta la tensión principal de los tejidos conjuntivos o conectivos, tales como hueso, dientes, cartilagos, tendones, ligamentos, matrices fibrosas de la piel y vasos sanguíneos.

Una molécula simple de colágena tipo I esta compuesta por tres cadenas polipeptídicas. Los mamíferos tienen al menos, 17 cadenas polipeptídicas diferentes genéticamente, que comprenden a las 10 variantes de colágena que se encuentran en los tejidos de un mismo individuo.

La colágena exhibe una composición aminoácida característica: casi la tercera parte de sus restos son Gly, entre el 15 y 30% de sus restos son Pro y 4-hidroxiprolina (Hyp).

Los restos 3- hidroxiprolina y 5- hidroxilisina (Hyl) se encuentran, también, en la colágena pero en cantidades menores. Experimentos de marcado radioactivo han establecido que estos aminoácidos diferentes a los estándares no se incorporan a la colágena durante la síntesis del polipéptido.

El resto de Hyp confiere estabilidad a la colágena, probablemente mediante el establecimiento de enlaces intramoleculares de hidrógeno que pueden incluir puentes con moléculas de agua. Si por ejemplo, la colágena se sintetiza en condiciones en que se inactive la prolil hidroxilasa, se pierde su conformación nativa a 24° C, mientras que la colágena normal se desnaturaliza a 39°C (conocido como gelatina), algunos autores mencionan 37 ° C.<sup>18, 27</sup> La prolil hidroxilasa y la lisil hidroxilasa precisan de ácido ascórbico (vitamina C) para mantener su actividad enzimática.

En el escorbuto (enfermedad producida por deficiencia de vitamina C) no se forman los residuos de Hyp ni los de Hyl produciendo que la colágena que se sintetiza no puede formar fibras adecuadamente ( no se ensambla ), dando por resultado lesiones cutáneas, fragilidad de los vasos sanguíneos y mala cicatrización constituyendo el cuadro podrómico del escorbuto.<sup>18,</sup>

<sup>27</sup> Figura 8

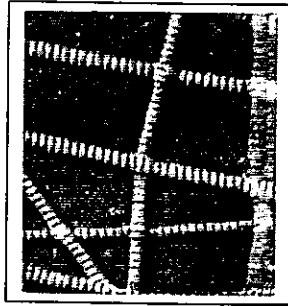


Fig. 8 Fibras de colágena en piel.

## 5.2 LA COLÁGENA COMO GLICOPROTEÍNA.

Algunos residuos del Hyl de las moléculas de colágena poseen hidratos de carbono unidos covalentemente, haciendo que el colágena sea una glicoproteína.

La unidad de carbohidrato más frecuente es un disacárido formado por un residuo de glucosa que está unido por un enlace glucosídico a un residuo de galactosa.<sup>27</sup>

## 5.3 LA ESTRUCTURA PRIMARIA DE LA COLÁGENA.

La colágena tipo I es la más abundante de todos los tipos de colágena, esta compuesta de dos clases de hélices polipeptídicas,  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$ , combinadas en una relación 2:1, respectivamente para formar una triple hélice de tipo I. La estructura primaria de éstas cadenas  $\alpha$  de tropocolágena, así



como las cadenas  $\alpha$ , difieren de su composición de aminoácidos. Las cadenas  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  de la tropocolágena tienen una secuencia que se repite de forma irregular e ininterrumpida, en la que la glicina aparece cada tercer residuo.<sup>18</sup>

Los estudios por rayos X y de construcción de modelos indican que las tres cadenas polipeptídicas de la colágena que se parecen individualmente a las hélices de la poliprolina II, son paralelas y se envuelven entre sí, una con otra con un giro suave hacia la derecha, como el de una cuerda para formar una estructura triplehelicoidal.

Cada tercer resto de cada cadena polipeptídica pasa a través del centro de la hélice triple, que es cruzada de modo que solamente puede adaptarse allí una cadena lateral de Gly.

Este cruzamiento explica la necesidad absoluta de que en cada tercera posición de una cadena polipeptídica de colágena se halle un resto Gly. También precisa que las tres cadenas polipeptídicas se hallen alternadas de modo que los restos Gly, X e Y, de las tres cadenas se encuentren en niveles semejantes.

Los grupos péptidos alternados están orientados de modo que los N-H de cada Gly establecen un enlace de hidrógeno fuerte con el oxígeno carbonílico de un resto X situado en una cadena vecina. Los restos Pro e Hyp, voluminosos y relativamente inflexibles confieren rigidez a toda la ordenación.

La estructura triplehelicoidal de la colágena (tropocolágena), bien empaquetada, rígida, es responsable de su fuerza de tensión característica.

Al igual que con las formas retorcidas de una cuerda, las cadenas extendidas y retorcidas polipeptídicas de la colágena convierten una fuerza de tensión longitudinal en una fuerza de compresión lateral que se soporta con mayor facilidad sobre la casi incompresible hélice triple. Esto se produce porque las direcciones con giro opuesto de las cadenas polipeptídicas de la colágena y de la hélice triple, impiden los giros que se producen por tensión. Las jerarquías helicoidales sucesivas en otras fibras de proteína exhiben períodos semejantes de direcciones de torsión. Estos enlaces en conjunto con los enlaces covalentes entre las cadenas y entre las triples hélices de la tropocolágena, contribuyen a dar esa resistencia y rigidez.<sup>18, 27</sup>

#### 5.4 FIBRILLAS (ORGANIZACIÓN).

La colágena tipo I, II y III, forman fibrillas diferentes, que poseen una periodicidad de 680 Å y un diámetro de 100 a 2,000 Å, dependiendo del tipo de colágena y origen del tejido (otros tipos de colágena forman diferentes clases de agregados). Algunos estudios indican que las moléculas de colágena se encuentran organizadas lateralmente en forma alternada, dispuestas de un modo preciso<sup>27</sup> manejado también como la existencia de unas bandas claras y oscuras que se repiten de

forma regular y que son perpendiculares al eje de la fibra. Estas bandas son debidas a la posición escalonada de las moléculas de tropocolágena dentro de la fibra.

Cada molécula está desplazada de la molécula vecina en el haz un cuarto de su longitud total, de tal forma que solo se da un traslapamiento completo a intervalos de cinco moléculas.<sup>18</sup> La porción más oscura de la estructura de bandas corresponde “a los agujeros” de 400 Å situados sobre la superficie de la fibrilla.<sup>27</sup> Las bandas oscuras en las micrografías electrónicas tienen un ancho de 35 nm; el conjunto de una banda clara y una oscura mide 67nm.

Esta distancia corresponde a una secuencia de 234 aminoácidos, y es aproximadamente una cuarta parte de la longitud de la molécula de tropocolágena. La distancia entre el extremo C - terminal de una molécula y el N - terminal de la siguiente es de 32nm.<sup>18</sup> La colágena contiene carbohidratos unidos por covalencia, en cantidades que oscilan de ~ 0.4 a 12% en peso, dependiendo del origen del tejido de colágena.

Los carbohidratos están constituidos en su mayor parte por glucosa, galactosa y sus disacáridos; unidos por covalencia a la colágena en sus restos de 5-hidroxilisilo por enzimas específicas. Aunque la función de los CHO en la colágena es desconocida, la observación de que se encuentran localizadas en regiones “del agujero” de las fibrillas de colágena sugiere que interviene en la ordenación de las fibrillas; estas fibrillas desempeñan un papel importante en la formación de hueso, siendo la fase orgánica,

principalmente colágena y una fase inorgánica principalmente de hidroxiapatita.

Durante la formación del hueso, los cristales iniciales de hidroxiapatita forman intervalos de  $680\text{Å}$ , la periodicidad de las fibrillas de colágena. Esta observa las regiones del "agujero" actúan como sitio de formación de núcleos en la mineralización del hueso.<sup>18, 27</sup>

Los estudios basados en los rayos X de la fibra y basados en la secuencia de aminoácidos de colágena, sugieren la basa energética tanto de la hélice triple como de la formación de fibrillas. Figura 9

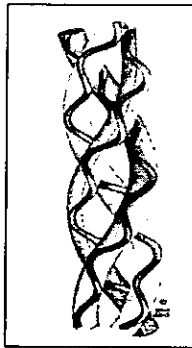


Fig. 9 Triple hélice

La reducción global del área accesible por el solvente al formarse una hélice triple, así como la selectividad en ocultar restos no polares, son comparables a lo observado cuando se forman estructuras secundarias en las proteínas globulares, así, se cree que cada una de las moléculas de colágena al igual que

cada una de las hélices  $\alpha$  y de las hojas  $\beta$ , no son más que ligeramente estables, la fuerza que dirige el ensamblaje de las

moléculas de colágena para formar una fibrilla parece provenir de interacciones hidrofóbicas adicionales en las fibrillas, de manera análoga al empaquetamiento de los elementos de estructura secundaria para formar una proteína globular.

### 5.5 BIOSÍNTESIS DE LA COLÁGENA.

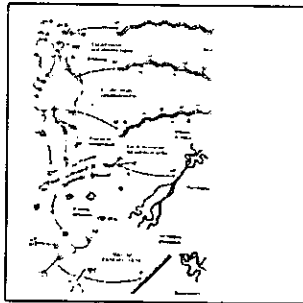


Fig. 10 Biosíntesis.

Este proceso se asemeja a la síntesis de otras proteínas que son secretadas extracelularmente pero, sin embargo, se distingue de ellas en dos aspectos fundamentales (Figura 10):

- ❖ Se sintetiza inicialmente como un precursor denominado procolágena, el cual desempeña varias funciones importantes.
- ❖ La biosíntesis de esta proteína requiere de ciertas modificaciones postraduccionales que son poco usuales.

Dichas modificaciones ocurren durante y después del ensamblaje de los aminoácidos en las tres cadenas polipeptídicas que componen la molécula, y que son esenciales y determinantes para muchas de sus propiedades estructurales. Figura 11

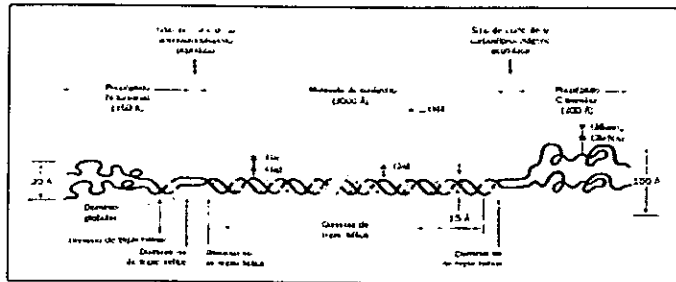


Fig. 11 Procesos enzimáticos en la maduración de la colágena.

Las cadenas polipeptídicas se procesan mediante una variedad de procesos enzimáticos que ocurren después de que la información del mRNA ha sido traducida, dichas modificaciones son necesarias para obtener la molécula de la colágena en su forma final. Estos cambios postraduccionales pueden ser dentro o fuera de la célula.

Las células de los organismos superiores contienen un número determinado de genes estructurales para la colágena.<sup>18</sup>

#### *Control de transducción.*

Este mecanismo postula que la expresión génica es modulada por mecanismos que seleccionan o activan secuencias particulares de un mRNA, a partir de una poza preexistente de mRNA sin traducir.

### *Control de transcripción*

Se refiere a los cambios que se observan en el patrón de síntesis de proteínas, estos son el resultado de cambios cualitativos o cuantitativos de la reserva de mRNA disponibles para su traducción. Se ha sugerido que la concentración de una secuencia particular de mRNA en la célula determina, en la mayoría de los casos, la velocidad de síntesis de la proteína correspondiente.<sup>8</sup>

Aun cuando la función principal de la colágena es desempeñar un papel estructural en los tejidos, se describen otras formas biológicas para esta proteína, se cree que las fibras de colágena sirven como sitio de adhesión para las plaquetas durante el proceso de hemostasis, y que además pueden promover el proceso de coagulación activando el factor de Hageman ( factor XII ).

Se ha observado que la colágena soluble es un agente quimiotáctico potente para los neutrófilos; también es esencial para el desarrollo de fibras de músculo estriado a partir de cultivos celulares, además ejerce influencia sobre las interacciones epitelio-mesénquima, que son cruciales para una gran variedad de procesos morfogénéticos fundamentalmente durante el desarrollo embrionario.<sup>8, 16</sup>

La biosíntesis de las cadenas  $\alpha$  del tropocolágena y su ensamblaje para generar las fibras de colágena transcurre en una secuencia de etapas bien ordenadas.

⇒ Las cadenas  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$ , que se asociarán posteriormente para generar la molécula de tropocolágena, se sintetizan en la luz del retículo endoplásmico rugoso de los fibroblastos del tejido conectivo. Estas cadenas polipeptídicas se sintetizan en forma de *procolágena* (Figura 12). Cada cadena se denomina *pro- $\alpha 1$*  y *pro- $\alpha 2$* , las moléculas *pro  $\alpha$*  contienen unos 100 residuos extra en el extremo amino terminal y unos 300 en el carboxilo terminal. Estas secuencias son conocidas como extensiones peptídicas.

⇒ Los residuos de prolina y de lisina de la molécula de procolágena se convierten en hidroxiprolina e hidroxilisina en la luz del retículo endoplásmico liso, añadiéndose los residuos de azúcares a estas cadenas.

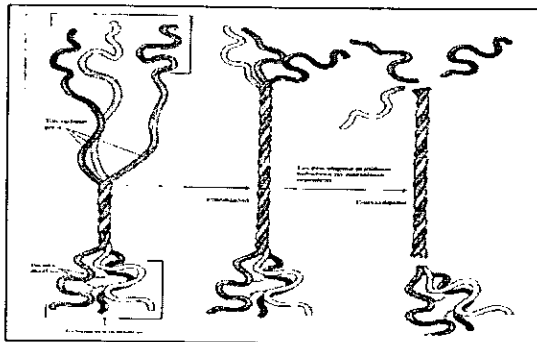


Fig. 12 Cambio de procolágena a tropocolágena.

⇒ Las cadenas de procolágena se agrupan formando haces de tres cadenas en la luz de las vesículas del aparato de Golgi.



Las extensiones peptídicas de las cadenas pro  $\alpha_1$  y pro  $\alpha_2$  contienen residuos de cisteína, que van a formar puentes disulfuro, colaborando a la correcta alineación de las tres cadenas pro  $\alpha$  para formar la triple hélice. Estas extensiones peptídicas evitan también la formación prematura de moléculas de tropocolágena y de fibras de colágena dentro de los fibroblastos.

- ⇒ Los haces de procolágena se excretan a la matriz extracelular.
- ⇒ Unas enzimas específicas, que se encuentran en la matriz extracelular y que se denominan colágeno peptidasas, eliminan las extensiones peptídicas de los enlaces de procolágena, generándose las moléculas de tropocolágena. Los individuos que carecen de éstas enzimas, poseen moléculas de colágeno incorrectamente formadas, sufren fragilidad en la piel y poseen articulaciones excesivamente flexibles.
- ⇒ Las fibras de colágeno inmaduras, o microfibrillas se forman por agregación de las moléculas de tropocolágena en la matriz extracelular cerca de la superficie de los fibroblastos (Figura 13).

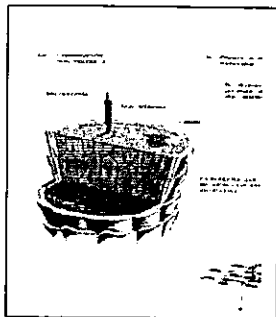


Fig. 13 Organización de fibrillas.

⇒ Se produce el entrecruzamiento de las triples hélices de tropocolágena y las microfibrillas, se agrupan, formando las fibras maduras de colágena, ( cuadro 1).<sup>18, 27</sup>

#### PASOS GENERALES DURANTE LA BIOSÍNTESIS DE LA COLÁGENA

Paso biosintético.	Significado biológico.
* Transcripción y traducción.	* Estructura primaria.
* Hidroxilación de residuos de prolina.	* Esencial para la estabilidad de la triple hélice a 37° C.
* Hidroxilación de residuos de lisina.	* Esencial para las reacciones de glicosilación y estabilidad de los enlaces covalentes.
* Glicosilación de residuos de hidroxilisina.	* Formación de las fibras de colágena.
* Asociación de cadenas y formación de puentes de disulfuro.	* Formación de la triple hélice.
* Formación de la triple hélice.	* Esencial para la velocidad normal de secreción de procolágena al espacio extracelular.
* Secreción de la procolágena.	* Esencial para efectuar las modificaciones extracelulares.
* Conversión de procolágena a colágena.	* Esencial para la formación de las fibras normales.
* Agregación de las moléculas.	* Formación de las fibras de colágena.
* Formación de enlaces covalentes.	* Esencial para la estabilidad de estas fibras de colágena.

Cuadro 1.

Con frecuencia las fibras de colágena se unen para formar haces de fibras que varían de 0.5 a 15  $\mu\text{m}$  de diámetro.

**Pasos intracelulares:** Los ribosomas libres que codifican la colágena del mRNA, se adhieren al retículo endoplásmico rugoso, y se depositan polipéptidos de protocolágena en las cisternas.

Cada cadena de protocolágena, o cadena alfa, tiene un peso molecular de alrededor de 28,000 daltones y aproximadamente 250 aminoácidos; cada tercer aminoácido es glicina.

Los residuos de prolina y de lisina dentro de las cadenas son luego hidroxilados por hidroxilasas de la prolina y la lisina dentro de las cadenas (posiblemente en el retículo endoplásmico liso) para formar hidroxiprolina e hidroxilisina, aminoácidos poco comunes presentes en cantidades relativamente elevadas en la colágena,<sup>16</sup> ( cuadro 2).

Los azúcares centrales (galactosa y glucosa) se adhieren a los residuos de hidroxilisina en el retículo endoplásmico. Con la ayuda de los péptidos de registro en los extremos de las cadenas alfa, tres cadenas se enrollan entre sí para formar una molécula en triple hélice llamada procolágena. En el complejo de Golgi puede llevarse a cabo mayor glicosilación, donde es empaquetado el procolágena para su secreción. Las vesículas de Golgi liberan procolágena hacia el espacio extracelular mediante exocitosis.<sup>8</sup>

**ENZIMAS QUE CATALIZAN LAS MODIFICACIONES  
POSTRADUCCIONALES DE LA COLÀGENA**

Enzima involucrada.	Modificación postraduccional.
* Peptidasa de la región N- terminal.	* Eliminación de la secuencia hidrofóbica involucrada en secreción de procolàgena.
* Hidroxilasa de prolina.	* Hidroxilación de residuos de prolina.
* Hidroxilasa de lisina.	* Hidroxilación de residuos de lisina.
* Galactosil transferasa.	* Glicosilación de residuos de hidroxilisina.
* Glucosil transferasa.	* Glucosilación de residuos de hidroxilisina.
* N- acetil glucosaminil transferasa.	* Glicosilación de residuos de asparagina.
* Manosil transferasa.	* Glicosilación de residuos de asparagina.
* Proteasas N- terminal de procolàgena.	* Conversión de procolàgena a colàgena.
* Proteasas C- terminal de procolàgena.	* Conversión de procolàgena a colàgena.
* Oxidasa de lisina.	* Desaminación oxidativa del NH <sub>2</sub> de lisina, y formación de enlaces covalentes.

Cuadro 2.

Específicamente la producción de colágena en el ligamento periodontal, el equilibrio de regulación entre síntesis y degradación está controlada por la familia de las matrices de metaloproteinasas siendo uno de los mecanismos de inhibición. Los factores que regulan la síntesis de la colágena y la inhibición por el TIMP- 1 en la célula del ligamento periodontal es pobre. Ninguno de los factores de crecimiento tienen algún efecto en la expresión del mRNA en el TIMP- 1. Las matrices de metaloproteinasas tienen un papel importante en el tejido conectivo, su remodelación y degradación durante la génesis, homeostásis en tejidos del adulto, invasión de tumores y procesos inflamatorios crónicos; éstas proteinasas pueden ser clasificadas en colagenasas, gelatinasas, estromalinas y otras proteinasas<sup>1</sup> (ver cuadro 2).

Los fibroblastos, queratinocitos, macrófagos y células endoteliales, son capaces de expresar el inhibidor tisular MMP- 1 que forma complejos con el TIMP - 1 activando la 1:1 histoquímicamente, se cree que el equilibrio de éstas proteínas regulan y mantienen la colágena. Los antígenos bacterianos periodontopáticos se asociaron a las periodontitis del adulto crónicas. Los estudios de otros autores sugieren que éstos antígenos bacterianos tiene una interacción con las células mononucleares, estimulando en los fibroblastos la expresión del MMP- 1 que a su vez podrían afectar dando como resultado la degradación y pérdida de tejido conectivo dada en la periodontitis, la IL - 1 $\beta$  producto de las células mononucleares , estimulan la

expresión en el fibroblasto del gen MMP- 1. En muchos laboratorios se implican a las citocinas/factores de crecimiento para la expresión de éste gen. Los factores de crecimiento en general como IL - 1 $\beta$ , PDGF, y el factor de necrosis tumoral tienen un efecto catabolico; los TGF-  $\beta$  generalmente tienen un efecto de anabolia. Sin embargo los efectos de muchas de éstas moléculas reguladoras son dosis y celuloespecíficas.<sup>1</sup>

Se cree que la activación de las células por los antígenos bacterianos activan la descarga de mediadores inflamatorios que destruyen los tejidos periodontales en la periodontitis crónica, esta reacción puede activar a la vez a los neutrófilos, macrófagos y fibroblastos del ligamento periodontal. Se maneja que los factores de crecimiento no influyen en el mRNA o en los niveles de aldolasa evaluado por la transcripción inversa de la polimerasa en los cambios y reacción, evaluado La actividad de la aldolasa en el control interno, probándose la PDGF- AA, BB y TGF-  $\beta$ , de la misma manera dando resultados similares.<sup>1</sup>

Empleando los cambios de la reacción en la transcripción inversa de la polimerasa se ha demostrado,<sup>17</sup> que la IL -  $\beta$ , y de menor grado, isoformas de alta regulación de PDGF en la expresión de mRNA de la MMP - 1 en las células del ligamento periodontal humano. La TGF -  $\beta$  es un sistema regulador de mRNA, MMP- 1 y los tres factores de crecimiento no tienen efecto en los niveles de mRNA de MMP- 1 del inhibidor (TIMP- 1).<sup>1</sup>

En humanos, se han encontrado fibroblastos gingivales con actividad colagenolítica, la colagenasa ha sido inmunolocalizada en especímenes gingivales humanos inflamados. La actividad de la colagenasa en los fibroblastos del ligamento periodontal no ha sido aún bien investigados. Este estudio muestra que la regulación de los niveles de mRNA de MMP- 1 es en parte regulado por los factores de crecimiento. La IL-  $\beta$  es considerada como un potente mediador inflamatorio mostrando una alta regulación en la expresión del gen de la colagenasa en una gran variedad de los sistemas celulares. En dosis fisiológicas de IL-  $\beta$  indujo un aumento de 5-9 en el pliegue del mRNA en la colagenasa en las células del ligamento periodontal humanas, teniendo una contestación dependiente a la dosis.<sup>1</sup>

Reconociendo el hecho de que el TIMP-1 y el MMP- 1 forman un complejo activo de 1:1 histoquímicamente, y que éstas enzimas se ligan por su gran afinidad, las alteraciones en las proporciones de una y otra , pueden alterar la homeostásis del tejido conectivo. Es posible un desequilibrio inducido por la IL-  $\beta$ , al jugar un papel en el estímulo tanto en estado de enfermedad como de salud en la degradación y producción de colágena. Los derivados de los microorganismos orales pueden producir productos como lipopolisacáridos, induciendo al macrófago a producir IL-  $\beta$ , llevando a su vez la síntesis y secreción de MMP- 1 por los fibroblastos. El mecanismo IL-  $\beta$  induce la expresión del gen MMP- 1 ha sido revisado por otros autores, incluyendo los

cambios producidos por oncogenes ligados en el sitio de enlaces del AP- 1, activa el segundo mensajero señalando el camino: la proteína cinasa C. El gen de regulación de la expresión del MMP- 1, también puede ser influido por factores del medio ambiente.<sup>1</sup>

Este equilibrio es entre la forma activa de la colagenasa y los tipos de TIMP- 1, el resultado de la colagenasa podría ser favorable a la modificación en la interacción matriz extracelular / célula. Otros autores han demostrado que ésta alteración es altamente regulada por la transcripción de algunos tipos de MMP- 1 en algunos tipos de células, las vías de recepción para la adhesión de proteínas. La expresión de la IL-  $\beta$  inducida por el MMP- 1 se perpetuaría y se amplifica por la alteración en la relación de matriz extracelular / célula . Se ha demostrado en todos los estudios serios que la baja regulación en la expresión del TGF-  $\beta$  y es altamente regulada por TIMP- 1 . El TGF-  $\beta$  presentó un decremento del 20 – 50 % en la transcripción de los fibroblastos derivados del periodonto, casi nunca tiene un efecto en los niveles de mRNA de TIMP- 1. En contraste con el incremento de 3-veces en los niveles del TIMP- 1 con los fibroblastos gingivales tratados con TGF-  $\beta$ .<sup>1</sup>

Los resultados de los diferentes niveles de TIMP-1 en la gingiva y los fibroblastos derivados del periodonto seguidos de un tratamiento con TGF-  $\beta$ , pueden reflejar el fenotipo; y las diferencias bioquímicas de los dos tipos de células, no se debe



descartar la diferencia de resultados debido a las diferentes técnicas de trabajo utilizadas.

Se piensa que la PDGF juega un papel valioso en la curación de heridas periodontales y la regeneración ósea. En un estudio anterior se ha visto que la PDGF puede estimular la proliferación significativamente en fibroblastos del ligamento periodontal, teniendo estas células una gran afinidad a sitios de enlace para la isoforma PDGF, estas isoformas también pueden estimular la expresión del mRNA del MMP- 1 en los fibroblastos periodontales. Estos encuentran una respuesta consistente con la respuesta en los fibroblastos de la piel humana y los fibroblastos de la sinovial reumatoide por PDGF. Según otros autores el PDGF incrementa la expresión del MMP- 1 induciendo la síntesis de AP- 1 con activación del gen de transcripción directamente reconociendo la secuencia de DNA.

La especificidad mayor encontrada entre PDGF- BB que la de AA es de acuerdo a las observaciones de los efectos de la PDGF en los fibroblastos de la piel humana. La estimulación de la síntesis de colágena por PDGF facilita la remoción de la colágena degradada en el área de la herida.<sup>1</sup>

***Pasos extracelulares:*** En el espacio extracelular, la enzima peptidasa separa a la procolágena de los péptidos de registro de la colágena, convirtiéndolo a tropocolágena. Las moléculas de tropocolágena se alinean en forma escalonada para

formar fibrillas de colágena, posiblemente bajo el control de la célula adyacente.<sup>16</sup>

## 5.6 TIPOS DE COLÁGENA.

No todos los tipos de colágena están bien caracterizados; se describen pocos ejemplos de colágenas cuya estructura bioquímica, función y localización se han estudiado con algún detalle<sup>16</sup>, (cuadro 3).

- a) La colágena tipo I, es la más abundante y ampliamente distribuida, forma fibras grandes y haces de fibras. Se encuentra en tendones, ligamentos, hueso, dermis, cápsulas de órganos y tejido conectivo laxo.
- b) La colágena tipo II se encuentra en adultos solo en la matriz del cartílago (algunas veces está presente en la notocorda embrionaria), y forma fibrillas delgadas.
- c) La colágena tipo III, es similar al tipo I, pero esta más glucosilada y se tiñe con plata. Con frecuencia esta relacionada con el tipo I, el tipo III forma redes de fibrillas delgadas que rodean y apoyan tejidos blandos flexibles (adipocitos, células de músculo liso, fibras nerviosas). Es la principal fibra componente de los tejidos hematopoyéticos (por ejemplo, médula ósea, bazo) y de la lámina reticular subyacente a la lámina basal epitelial.<sup>16</sup>

d) La colágena tipo IV, es el principal tipo de colágena en la lámina basal. No forma fibras o fibrillas. En un estudio de gingiva de rata, esta colágena y laminina fueron detectados por medio de la técnica de la inmunoperoxidasa ( secciones de tejido de 4 $\mu$ m de espesor ) para saber la distribución en la ultraestructura de la membrana basal. La lámina basal interna de esta membrana está formada por material granular eletrodense sin la organización típica de la lámina basal, las áreas de la superficie interna de la papila marginal del corte, tenía ausencia de colágena tipo IV y laminina. Sugiriendo que estas moléculas no son componentes de la función dento-epitelial de la superficie distal del corte de rata. Estos tipos de cortes nos dan un modelo útil para el estudio, formación y organización de las estructuras dentales, la adhesión dental es dada por la lámina interna basal, generalmente estas estructuras están formadas por glicoproteínas (laminina particularmente), colágena tipo IV, heparan sulfato, y proteoglicanos. Su composición molecular pocas veces es estable, teniendo una carencia de colágena tipo IV en la lámina densa. En corte existen enlaces yuxtapuestos de cemento en los haces fundamentales con la colágena, siendo asociadas a resorciones continuas en el crecimiento. En el estudio la laminina y la colágena tipo IV no se detectaron en la unión dentogingival. En un nivel ultraestructural, la unión epitelial está formada por células aplanadas, con abundantes espacios intracelulares conteniendo numerosos neutrófilos.

Las células epiteliales yuxtapuestas en la superficie del cemento están expuestas a hemidesmosomas, y el espacio entre célula y diente fue llenado con material granular amorfo electrodenso; observándose dos capas semejantes a la lámina lúcida y a la lámina densa: los hemidesmosomas no se observaron en las áreas en que las membranas celulares estaban más distantes a la superficie dental.

De todo esto se puede decir que el epitelio marginal del corte de rata se extiende hasta la papila, separando el tejido conectivo de la gingiva por medio de la lámina propia de ésta.

La unión dento-epitelial ha sido descrita en humanos, monos, y ratas mostrando que es formada por una lámina basal interna, hemidesmosomas de células epiteliales yuxtapuestas a la superficie dental, se describe que la lámina basal interna está formada por material granular electrodenso entre las superficies del cemento y las membranas basales ricas en hemidesmosomas, teniendo en algunas áreas la estructura típica de la lámina basal.

Esta lámina basal contiene laminina y colágena tipo IV en la lámina lúcida y en la lámina densa respectivamente, casi siempre los datos presentados sugieren que la laminina y la colágena tipo IV están ausentes en la lámina basal interna del corte de rata, en este tipo de corte existe un continuo crecimiento a esto se puede deber la ausencia de estos dos componentes.

Existe una falta de células epiteliales en la región de la membrana basal; probablemente hay asociación entre la alta actividad colagenolítica y la degradación del tejido conectivo adyacente. Materiales redondos y granulares fueron observados cerrando las membranas celulares siendo interpretadas como residuos de la lámina basal. Resumiendo la laminina y la colágena tipo IV no son componentes de la unión dento-epitelial en este corte, confirmándose la ausencia de fragmentos de la lámina basal en la superficie celular de la papila marginal adyacente al área de reabsorción de colágena.<sup>10, 16</sup>

- e) La colágena tipo V, está presente en las membranas basales y vasos sanguíneos y en pequeñas cantidades en otras partes. Su estructura y función están poco caracterizadas.
- f) La colágena tipo VI, existe en las cutículas, tejidos de granulación y en menor cantidad en tejidos fetales.
- g) La colágena tipo VII, forma parte de las fibras de anclaje de las cutículas.
- h) La colágena tipo VIII, está en tejidos como endotelio y membranas.
- i) La colágena tipo IX, se encuentra en el cartilago permitiendole una disminución de la fricción en la interfase articular durante la función, también existe en tejidos como el humor vítreo y córnea.
- j) La colágena tipo X, se encuentra en la matriz que rodea a los contorcidos hipertróficos del cartilago de la placa de

crecimiento en degeneración en los sitios de la futura formación ósea.

- k) La colágena tipo XI, se presenta en cartilago.
- l) La colágena tipo XII, existe en tejidos fetales, de granulación en pequeñas cantidades, también en tejidos calcificados y tejidos conectivos densos.
- m) La colágena tipo XIII, se encuentra distribuida en muchos tejidos.
- n) La colágena tipo XIV, está distribuida en pequeñas cantidades de tejidos fetales y de granulación, en tejidos calcificados, tejidos conectivos densos, encontrándose en la mayor parte de los tejidos.
- o) La colágena tipo XV, está distribuida en muchos tejidos.
- p) La colágena tipo XVI, existe en la mayoría de los tejidos.
- q) La colágena tipo XVII, se presenta en las uniones celulares (hemidesmosomas) de la piel.
- r) La colágena tipo XVIII, se presenta en el hígado y riñones a demás de otro tipo de tejidos.
- s) La colágena tipo XIX se presenta en células del rabdomiosarcoma.<sup>3, 16</sup>

Tipo de colágena.	Célula.	Tejido.
I	Fibroblasto	Dermis, tendón
I	Osteoblasto	Hueso
I	Odontoblasto	Diente
II	Condrolasto	Cartilago
III	Fibroblasto	Dermis, pulmón, hígado
III	Células de músculo liso	Arterias, útero, hígado
IV y V	Células endoteliales	Vasos, epitelio, placenta

Cuadro 3.

## 5.7 ASPECTO HISTOLÓGICO.

- a) Microscopía de luz: La colágena se presente en grandes o pequeños haces de fibrillas, o como fibrillas individuales con propiedades de tinción acidófilas en cortes teñidos con H E. En estos cortes teñidos con lá técnica tricrómica de Mason, las fibras de colágena se tiñen de verde. Las fibras delgadas (por ejemplo, tipo III) se tiñen oscuro con tinciones de plata, pero los haces más gruesos no. Las moléculas de colágena que no forman fibras o fibrillas (por ejemplo, tipo IV) no se pueden distinguir de la sustancia fundamental circundante excepto mediante inmunohistoquímica.
- b) Microscopía electrónica: Todas las fibrillas y fibras de colágena tienen bandas a intervalos de 64 nm en toda su longitud. Esta

periodicidad refleja el escalonamiento de las moléculas de tropocolágena.<sup>16</sup>

## 5.8 PROPIEDADES MECÁNICAS.

La propiedad mecánica más importante de las fibras de colágena es su fuerza tensora, que es (peso por peso) mayor que la del acero.<sup>18</sup>

## 5.9 LOCALIZACIÓN.

Las fibras de colágena se encuentran en todos los tejidos y en la lámina reticular de ciertas membranas basales. En el hueso, sus regiones lagunares (espacios entre unidades sobrepuestas de tropocolágena) pueden actuar como sitios de nucleación para los cristales de hidroxapatita de la matriz ósea.<sup>16</sup>

## 5.10 EFECTOS HORMONALES.

El cortisol (hidrocortisona), producido por las glándulas suprarrenales bajo la influencia de la hormona hipofisiaria adenocorticotrópica (ACTH), inhibe la síntesis de fibras de tejido conectivo por los fibroblastos y retarda las respuestas inflamatorias e inmunológicas locales de otras células del tejido conectivo. Por lo tanto, el cortisol o la cortisona sintética reduce el calor, enrojecimiento y la hipersensibilidad locales pero retarda y altera la curación de las heridas. Las concentraciones



insuficientes de hormona tiroidea causan la acumulación en exceso de glicosaminoglucanos en la matriz del tejido conectivo, ocasionando mixedema.

#### 5.11 FACTORES NUTRICIONALES.

Como cofactor de la prolina hidroxilasa, la vitamina C se requiere para la síntesis normal de colágena, su deficiencia provoca un trastorno llamado escorbuto, caracterizado por el debilitamiento de todo el tejido conectivo. La actividad de la prolina hidroxilasa también requiere hierro, oxígeno molecular y  $\alpha$ -cetoglutarato.<sup>18</sup>

#### 5.12 RENOVACIÓN DE LA COLÁGENA.

La colágena es una proteína muy estable, y su producción es bastante lenta, más lenta en los tendones y otros tejidos conectivos densos, más rápido en el tejido conectivo laxo. Los macrófagos y los neutrófilos liberan colagenasa, que rompe la colágena vieja y los fibroblastos sintetizan colágena nueva.

Al envejecer el hombre, su colágena extracelular se entrelaza mas estrechamente y su producción se retarda en todos los tejidos conectivos. Al igual que los péptidos que son removidos de la región N- terminal de la procolágena por enzimas específicas durante su conversión a colágena puede inhibir la síntesis de la colágena. Estos péptidos tienen un peso molecular

de aproximadamente 10,000 daltons detectados en una gran variedad de fluidos biológicos. Este tipo de péptidos más la colagenasa obtenidos por digestión de ambas cadenas pro  $\alpha$  1 o procolágena tipo III, inhibían la síntesis de colágena en cultivos de fibroblastos de origen cutáneo por la disminución de velocidad de traducción de los mRNA, sin observarse en otro tipo de síntesis proteínica.<sup>8, 16</sup>

En otros casos el uso de agentes como el tabaco pueden producir muerte celular y vacuolización del fibroblasto, con el correspondiente compromiso de la integridad de su matriz extracelular. El efecto de la nicotina aumentó la actividad de la colagenasa, al tomarse en cuenta factores de riesgo como una mala higiene bucal, placa y cálculo dentario se puede elucidar un pronóstico no muy favorable en enfermedades como periodontitis en los que existe una gran destrucción de fibras de inserción como las de la colágena. La salud periodontal depende entre otras cosas, de las funciones normales del sistema inmune, integridad del tejido epitelial y conjuntivo. Hábitos como fumar, inducen la inflamación gingival, que activan a los macrófagos produciendo citocinas como la IL -1 $\beta$  y TNF  $\alpha$ , que sirven como mecanismo de defensa, pudiendo inducir a los fibroblastos a la producción de la colagenasa (MMP - 1) y otras enzimas que causan destrucción periodontal.

La colágena tipo I, es la predominante en los tejidos de la gingiva, teniendo en menor proporción los tipos III y IV, otras

moléculas importantes del fibroblasto son la glicoproteína y la fibronectina. La fibronectina es una molécula potente como factor adhesivo, se encuentra entre las uniones de los fibroblastos y otros tipos celulares como los macrófagos en la matriz extracelular, siendo importante para la migración celular y reparación de una herida. La nicotina puede tener efectos similares a la  $PGE_2$  en los fibroblastos, estimulando la actividad de la colagenasa en los monocitos y la producción de los fibroblastos, sin ser así en los queratinocitos.<sup>25</sup>

## **CAPÍTULO 6**

### **EL METABOLISMO DE COLÁGENA EN EL PERIODONTO DEL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS**

#### **6.1 DEFINICIÓN DE DIABETES MELLITUS**

En 1997 El Comité de Expertos Internacionales bajo el auspicio de la Asociación Americana de Diabetes, realizó una revisión de la literatura científica desde 1979 y decidió cambiar la clasificación y diagnóstico. El comité se reunió en múltiples ocasiones y difundió ampliamente sus conclusiones a la comunidad internacional, dando como resultado un reporte dividido en cuatro secciones que constan de: definición y descripción de la diabetes, clasificación de la enfermedad, criterios diagnósticos y evaluación de la diabetes<sup>22</sup>.

De acuerdo a lo anterior podemos decir que, la diabetes mellitus( DM); es una enfermedad determinada genéticamente en la que el sujeto que la padece tiene alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas entre las que se encuentra la colágena, junto con una relativa o absoluta deficiencia de insulina<sup>12</sup>.

A la DM también se le considera como un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por una hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, acción de insulina o ambos<sup>22</sup>.

## 6.2 CLASIFICACIÓN

La mayor parte de los casos de diabetes caen dentro de dos formas principales de diabetes, las cuales antiguamente eran llamadas DM insulino dependiente (IDDM o Tipo I ) y diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM o Tipo II). Sin embargo el comité de expertos a propuesto algunos cambios a esta clasificación.

En primer lugar son eliminados los términos IDDM y NIDDM, ya que se prestan a confusión y se cambio la nomenclatura de los Tipos por números arábigos en lugar de los números romanos, quedando Tipos 1 y 2.

### 6.2.1 DIABETES MELLITUS TIPO 1

La DM Tipo 1 es caracterizada por la presencia de autoanticuerpos anti islotes, GAD, IA-2, IA-2 o insulina, lo que lleva un proceso inmune por el cual se destruyen las células  $\beta$ .

Este tipo de diabetes representa a cerca de un 10 % de todos los diabéticos del mundo occidental. Los factores genéticos son muy importantes en la mayoría de los pacientes, como lo manifiesta su asociación con ciertos antígenos de histocompatibilidad (HLA) del cromosoma 6. Se han encontrado asociados con alta prevalencia los antígenos HLA, B8, BW15, BI8, AI, CW3, DW4, DR3 y DR4 en menor frecuencia B7 y DW2, según el equilibrio que guarden la información de estos genes y el ambiente, aumentará o disminuirá el daño sobre la célula  $\beta$ <sup>22</sup>.

Entre los factores ambientales, figuran ciertas infecciones virales y agentes químicos superimpuestos o factores genéticos que puedan causar destrucción autoinmunitaria de células  $\beta$ <sup>20</sup>. De esta forma, por razones genéticas, existen formas de respuesta inmunitaria anormal ligadas al sistema HLA, caracterizadas por autoinmunidad celular y humoral francamente anormales.

Los anticuerpos contra insulina están presentes en 80% de los pacientes en el momento del diagnóstico, pero desaparecen pocos años después del transcurso de la enfermedad; ocurre en la infancia o en la adolescencia. En general, tiene inicio brusco

con síntomas que obedecen a la falta de insulina y tendencia a la cetosis<sup>12</sup>.

## 6.2.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DM Tipo 2 es la forma más prevalente de la diabetes es el resultado de resistencia a la insulina con un defecto secretorio de la insulina. Este tipo de diabetes representa el casi 90% de los diabéticos del mundo occidental, también tienen bases genéticas que se expresan por una mayor ocurrencia familiar<sup>22</sup>.

Los factores ambientales y el estilo de vida influyen con fuerza en el desencadenamiento y evolución de la enfermedad. Los pacientes con este padecimiento y sobrepeso se subclasifican como obesos<sup>22</sup>. La obesidad cursa además con resistencia a la insulina, factor importante en la patogenia de la mayoría de los pacientes con este tipo de diabetes. La hiperglucemia en ayunas y la curva de tolerancia a la glucosa suelen mejorar al corregir el peso en estos pacientes el diagnóstico se efectúa en la edad media de la vida.

En la DM Tipo 2 no se han encontrado asociaciones con ningún antígeno HLA, sin embargo tres tipos específicos de

población se asocian con DM Tipo 2 : indios Pimas con HLA-A2, Xhosas con HLA-A2 y Fijians con HLA-BW6.<sup>22</sup>

### 6.2.3 M O D Y

Existen evidencias de que existe una subdivisión de la DM Tipo 2 que incluye a familias con DM que puede reconocerse en niños, adolescentes y adultos jóvenes y se define como diabetes Tipo MODY (Maturity Onset Diabetes Young). Se hereda con carácter autosómico dominante. Conviene aclarar que la mayoría de los diabéticos no dependientes de insulina no heredan la enfermedad en esta forma<sup>22</sup>.

### 6.2.4 DIABETES MELLITUS ASOCIADA CON DESNUTRICIÓN

Actualmente se sabe que la desnutrición puede influir en la expresión de otros tipos de DM pero es más frecuente en las DM Tipo 1 tiene una frecuencia particular en la India y ciertas partes de África<sup>9</sup>. Se observa en gente joven y se caracteriza por la grave desnutrición proteínica<sup>12</sup>.

En algunas pacientes pueden evidenciarse cálculos pancreáticos en la radiografía de abdomen. La diabetes de estos enfermos cursa con gran hiperglucemia sin cetosis<sup>7</sup>.



### 6.2.5 DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DG)

La DG se define como la intolerancia a los carbohidratos que se detectan por primera vez durante el embarazo, independientemente de que requiera insulina o no y de que persista después del parto, es un problema con intolerancia a la glucosa durante el embarazo, y se puede vincular con riesgo perinatal mayor y mortalidad del feto. Es muy probable que la resistencia a la insulina y la interacción hormonal provoquen la intolerancia a la glucosa. Es necesario repetir las pruebas luego del embarazo para establecer si persiste la intolerancia a la glucosa.<sup>9, 12</sup>

### 6.3 DIAGNÓSTICO

La medición exacta de valores de glucosa en el plasma, el suero o la sangre es indispensable para identificar a personas con DM en la actualidad The National Diabetes Data Group aconseja las siguientes concentraciones como definición del estado normal, un valor de glucosa plasmática en ayuno de menos de 140 mg/dl o una concentración plasmática de glucosa a dos h < de 200 mg en la prueba de tolerancia a la misma. La prueba de tolerancia a la glucosa oral está indicada así:

- 1) La glucosa sérica plasmática o en ayuno se encuentra elevada en dos ocasiones
- 2) Un valor alto de glucosa sérica o plasmática en ayuno se vincula con glucosuria, cetonuria, o ambas,
- 3) Hay antecedentes familiares de diabetes.<sup>22,23</sup>

Los nuevos criterios para el diagnóstico para DM incluyen: síntomas clásicos (poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable y xerostomía), más glicemia  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/l) ó FPG (glucosa plasmática en ayuno)  $\geq 126$  mg/dl (7 mmol/l) ó GP 2h  $\geq 200$  mg/dl durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa (OGTT), aunque esta última no es recomendable para su uso rutinario por tanto los valores de FPG  $< 110$  mg/dl son normales.

Los criterios de detección para diabetes en individuos asintomáticos incluyen a sujetos mayores de 45 años de edad y también en sujetos que sean obesos, y con antecedentes familiares de primer grado, miembros de población étnica de alto riesgo, haber pesado más de 4 kg al nacer en madre diagnosticada con DMG, ser hipertenso, tener nivel de colesterol HDL  $\leq$  a 35 y/o triglicéridos  $>$  a 250 mg/dl.

La glucosa plasmática en ayuno es recomendable debido a que es fácil y rápida de realizar, más conveniente, aceptable, reproducible y barata para los pacientes.<sup>22, 23</sup>

## 6.4 COMPLICACIONES

La DM esta asociada con daño a largo plazo, disfunción e insuficiencia de varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Algunos procesos patológicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes. Estos pueden ir desde una destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas con una deficiencia en la insulina hasta anomalías que dan como resultado una resistencia a la acción de la insulina. La deficiente acción de la insulina puede resultar de una inadecuada secreción de la misma y disminución de las respuestas tisulares a la insulina en los tejidos blandos.

Los síntomas de la hiperglicemia marcada incluyen: poliuria, polidipsia, pérdida de peso y algunas veces polifagia y visión borrosa, además de deterioro en el crecimiento y susceptibilidad aumentada a ciertas infecciones en la hiperglicemia crónica. Las complicaciones a largo plazo incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía autonómica. Los pacientes con DM tienen un incremento en la incidencia de aterosclerosis vascular, hipertensión y enfermedad periodontal.<sup>12</sup>

Las complicaciones agudas que se pueden presentar en el paciente diabético son:

- 1) Cetoacidosis.
- 2) Desequilibrio hiperosmolar no cetósico.
- 3) Hipoglucemia.

#### 6.4.1 CETOACIDOSIS

La cetoacidosis diabética (CAD) es un trastorno metabólico grave causado por una deficiencia absoluta o relativa de insulina junto con hiperproducción de glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento, todo lo cual condiciona alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas.

Esta complicación generalmente se presenta en el paciente con DM Tipo1 aunque también puede ocurrir en el paciente con DM Tipo 2. Los factores desencadenantes que se observan en el siguiente cuadro, siendo las causas más frecuentes infecciones respiratorias, urinarias, de tejidos blandos y la suspensión o reducción de la dosis de insulina.<sup>12</sup>

#### **Factores precipitantes de la cetoacidosis diabética**

- ◆ *Deficiencia absoluta de insulina*
  1. Diabéticos tipo 1 recién diagnosticados
  2. Omisión de la aplicación de insulina
- ◆ *Deficiencia relativa de insulina*
  - 1 . Enfermedad aguda

- Infección
- Infarto de miocardio
- Traumatismos, estrés
- Enfermedad cerebrovascular
- 2. Enfermedades endócrinas
  - Hipertiroidismo
  - Feocromocitoma
  - Somatostatinoma
- 3. Medicamentos
  - Esteroides
  - Agonistas adrenérgicos
  - Pentamidina

La fisiopatológica de CAD es compleja debido a que las alteraciones hormonales condicionan cambios importantes en el metabolismo hepático y en tejidos periféricos.

La acción insulínica deficiente ocasiona hiperglucemia por disminución en la utilización periférica de glucosa y por el incremento en la producción hepática de glucosa a través de la gluconeogénesis y la glucogenólisis.

Además existe, un aumento importante en la síntesis de cuerpos cetónicos a partir de ácidos grasos libres por incremento de la lipólisis. Por la ausencia de insulina, en el hígado, los ácidos grasos libres se convertirán en aceto - acetyl - CoA y acetyl - CoA, que en parte podrán utilizarse en el ciclo de Krebs; la

cantidad en exceso no utilizable de acetil - CoA formará cuerpos cetónicos, previa formación de beta - hidroxil - metil - glutaril - CoA.

Estos cuerpos cetónicos son los ácidos beta - hidroxibutírico y acetoacético en una relación de 3 : 1, así como la acetona que se produce por descarboxilación del ácido acetoacético. En los hepatocitos, los ácidos grasos libres son captados por el sistema enzimático carnitina - acilo - transferasa, que favorece el paso de los derivados acilo - CoA a través de las membranas mitocondriales para la beta - oxidación.

En la CAD, este es un trastorno periférico que favorece la cetogénesis pero además aumenta la producción hepática de cuerpos cetónicos como consecuencia de un incremento de la actividad enzimática de la carnitina - acilo - transferasa. Se ha demostrado que la hiperglucagonemia es el principal factor para que se produzca una intensa cetogénesis al aumentar la actividad en esta enzima.

Los ácidos beta hidroxibutírico y cetoacético rápidamente se disocian y generalmente un ión de H - por cada anión cetónico, lo que favorece un aumento en la concentración de hidrogeniones con la consecuente disminución del pH arterial y del bicarbonato. La acetona que se elimina por la respiración no contribuye con el descenso del pH arterial. <sup>4</sup>

### *Cuadro clínico*

Las manifestaciones clínicas de la CAD nunca se instalan súbitamente. La poliuria, polidipsia, anorexia, deshidratación, vómitos, pérdida de peso, astenia, taquipnea, parestesia y las alteraciones neurológicas son datos que se van presentando en el paciente como resultado de las alteraciones bioquímicas típicas de esta situación.<sup>26</sup>

#### 6.4.2 DESEQUILIBRIO HIPEROSMOLAR NO CETÓSICO

El estado hiperosmolar no cetótico es la complicación aguda de los pacientes con DM Tipo 2 y con frecuencia puede ser la manifestación inicial. En este síndrome existe una grave deshidratación como resultado de la diuresis osmótica por elevación importante y sostenida de los niveles séricos de glucosa.

Se ha asociado principalmente con infecciones graves, infarto del miocardio, enfermedad vascular cerebral, quemaduras, hiperalimentación oral o parenteral, hipertiroidismo y en relación con el empleo de medicamentos como : prednisona, tiazidas, difenihidantoína, azatioprina, furosemida, manitol, diazóxido, así como en diáíisis peritoneal.

La razón por la cual no existe cetoacidosis se desconoce, pero al parecer la menor deficiencia de insulina permite que exista

hiperglucemia aunque evita la acetosis al prever la activación del sistema de la carnitina - acilo - transferasa.

Las hormonas contraregulatoras se encuentran elevadas, pero en cifras menores a las que hay en la CAD, y se ha mencionado cierta resistencia al glucagón y por ende a la formación de cuerpos cetónicos.<sup>28</sup>

*Cuadro clínico.*

El cuadro por lo general es insidioso durante varios días e incluso semanas y frecuentemente en diabéticos de edad avanzada; no es raro que exista el antecedente de disminución en la ingesta de líquidos, falta de acceso a los líquidos en pacientes encamados, vómitos, poliuria, y polidipsia, lo que lleva al paciente a gran deshidratación sin signo de Kussmaul. Es frecuente que existan datos neurológicos que varían desde convulsiones, hemianopsia, hemiparesia, Signo de Babinski y estado de coma.<sup>7</sup>

#### 6.4.3 HIPOGLUCEMIA.

La hipoglucemia se define como la asociación del descenso de la concentración plasmática de glucosa y determinada sintomatología. Su existencia debe comprobarse y enseguida buscar las alteraciones en que la DM pueden ocasionarla. En los especímenes sanguíneos con leucocitos, eritrocitos o marcado



número de plaquetas, las mismas células pueden consumir la glucosa en el tubo de la muestra antes de la separación.

Debido a la gran variedad entre individuos, no es posible precisar las cifras de hipoglucemia patológica, por lo que su diagnóstico a veces sólo se efectúa en razón de la cifra plasmática, aunque en general se considera normal por abajo de 45 mg/l 100ml (2.5 mmol/l).<sup>7, 12</sup> La hipoglucemia se diagnostica cuando aparecen los síntomas típicos junto a bajas concentraciones plasmáticas y mejoran con la administración de glucosa (triada de Whipple).

La hipoglucemia es la complicación más frecuente del tratamiento con insulina en pacientes con DM de forma que suele ser más la regla que la excepción con oscilaciones de su frecuencia de 26 a 90 % en diversas series, y como causa de muerte en 3 a 7 % de los diabéticos.<sup>4</sup>

#### *Cuadro clínico.*

Hay dos fases sintomáticas que pueden suceder durante la hipoglucemia. Al principio hay palidez, taquicardia, sudación, etc; que son básicamente de naturaleza adrenérgica o catecolamínica, como parte de los mecanismos de defensa, de la homeostasis se pueden secretar otras hormonas hiperglucémicas como glucagón, cortisol y ACTH.

En la hipoglucemia más grave o prolongada aparecen efectos sobre el sistema nervioso central entre los que destacan

confusión mental, cambios de personalidad, inconciencia, convulsión o a veces muerte.

En ocasiones se les considera por error como intoxicados por alcohol. Los efectos adrenérgicos sirven como aviso temprano de hipoglucemia, aunque estos síntomas pueden estar ausentes en pacientes con neuropatía autonómica o en quienes reciben tratamiento con fármacos bloqueadores adrenérgicos beta, como propanolol.<sup>20</sup>

#### Complicaciones crónicas.

Los pacientes con DM son susceptibles a sufrir numerosas complicaciones que dependen en gran medida de ciertos factores de riesgo que acentúan el daño macrovascular como hipertensión vascular, hiperlipidemia, hiperglucemia, sedentarismo.

La mayor parte de estos factores de riesgo son más prevalentes en la población diabética Tipo 2 que de manera sinérgica pueden actuar para promover la enfermedad vascular.

Los pacientes diabéticos son dos veces más propensos que los no diabéticos a morir de enfermedad arterial coronaria.

Las complicaciones de la DM incluyen enfermedad aterosclerótica, que produce con frecuencia trastornos en las arterias coronarias, cerebrovasculares o vasculares periféricas. La DM no controlada puede acompañarse de visión borrosa

reversible y la DM sin control a largo plazo puede causar cataratas y retinopatía diabética. La nefropatía diabética es un síndrome clínico de insuficiencia renal progresiva que causa hipertensión, grados cambiantes del síndrome nefrótico y, finalmente insuficiencia renal progresiva.<sup>19, 20</sup> De manera característica, la primera manifestación de las complicaciones renales es la proteinuria. La DM afecta al sistema nervioso de muchas maneras. A veces hay neuropatía diabética que causa anomalías funcionales de los nervios periféricos y craneales. Puede haber disfunción motora y sensorial que motive adormecimiento, pérdida postural o sensación vibratoria, así como desgaste y deformación del pie, también es una complicación diabética, especial en quienes sufren pérdida de sensación, así mismo otras infecciones incluyen la enfermedad periodontal grave de inicio temprano acompañada de complicaciones.<sup>12</sup>

A pesar de los avances logrados en la aplicación de medidas preventivas y en la innovación de esquemas terapéuticos para el tratamiento y control de la DM, todavía existen algunos factores fuera de control que permiten el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas.<sup>4</sup>

Hasta antes del descubrimiento de la insulina, el coma diabético era la principal causa de muerte en el paciente diabético descompensado. Hoy día, aunque ha disminuido, se sigue observando entre un 5 y 20 %. Otras complicaciones agudas que

se presentan son: cetoacidosis láctica y por otro lado las complicaciones crónicas dependen de gran medida de ciertos factores de riesgo que acentúan el riesgo macrovascular, microvascular y nervioso como hipertensión arterial, hiperlipidemia e hiperglucemia, entre otros, por lo que el diagnóstico tardío, un mal manejo terapéutico y la falta de un seguimiento adecuado conducen a la presentación de complicaciones sistémicas graves como la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas, por sólo nombrar algunas.<sup>20</sup>

## **COMPLICACIONES CRÓNICAS MAYORES**

### **Vasculares:**

#### **Macrovasculares**

- Aterosclerosis coronaria acelerada
- Aterosclerosis cerebrovascular acelerada
- Enfermedad vascular periférica acelerada

#### **Microvasculares**

- Retinopatía
- Nefropatía

### **Neuropáticas:**

#### **Neuropatía sensomotora**

- Bilateral simétrica en extremidades inferiores (más común)
- Bilateral simétrica en extremidades superiores
- \* Mononeuropatía
- \* Úlcera neuropática

\* Amiotrofia diabética

\* Caquexia neuropática

### **Neuropatía autonómica**

\* Gastroparesia

\* Diarrea

\* Vejiga neurógena

\* Impotencia, en el hombre

• Reflejos cardiovasculares alterados

## **6.5. TRATAMIENTO**

El tratamiento va de acuerdo a la necesidad de cada uno de los pacientes a tratar.

### **6.5.1. HIPOGLUCEMIANTES ORALES**

El uso clínico de estos fármacos se inició a mediados de los años 50; 10 años después existían cuatro compuestos que se conocen como primera generación (tolbutamida, acetohexamida, tolazamida y clorpropamida). En los últimos años aparecieron medicamentos de esta familia mucho más potentes que se conocen como de segunda generación (glibenclamida, gliclazida y glipizida).<sup>12</sup>

*MECANISMO DE ACCIÓN.*

Reduce los niveles de glucosa al aumentar la sensibilidad de la célula beta a la hiperglucemia y en forma secundaria incrementando la secreción de insulina. Si el tratamiento se prolonga por días o semanas, las cuantificaciones de insulina disminuyen al nivel inicial a pesar de mantener la glucosa dentro de límites normales. En músculo estimulan el transporte de aminoácidos, ejercen acción mimética sobre otras hormonas gastrointestinales de efectos similares a la insulina.<sup>14</sup>

Los hipoglucemiantes orales de segunda generación tienen un efecto hipoglucemiante 25 a 100 veces mayor que los de primera generación; sin embargo, se parecen mucho en cuanto a la efectividad para disminuir los niveles de glucosa; se absorben bien en el tracto gastrointestinal y alcanzan un nivel plasmático adecuado al cabo de dos a cuatro horas, se unen de forma extensa a las proteínas plasmáticas y en su paso por el hígado generalmente se convierten en compuestos inactivos, a excepción de la acetohexamida que se activa. Los metabolitos se eliminan por orina y heces.<sup>14</sup>

Las sulfonilureas difieren en su vida media, metabolismo, unión a proteínas, metabolitos activos, excreción y efectos secundarios. La elección de uno u otro fármaco dependerá del caso individual y del conocimiento de estas diferencias ya que todas pueden ser convincentes, convenientes, efectivas y seguras si se eligen con criterio; en general, se recomienda utilizar el medicamento con el que más experiencia se tenga.<sup>14</sup>

## 6.5.2. INSULINA

El uso de insulina, hormona hipoglucemiante, se requiere para la supervivencia para todos los pacientes con DM Tipo 1, ya que ellos tienen una deficiencia secretoria de insulina absoluta, y en muchos casos de los diabéticos Tipo 2, que en periodos de estrés o enfermedad requieren suplementos de insulina exógena para lograr un adecuado control de la glucemia o cuando fracasa la dieta o los hipoglucemiantes orales.<sup>14</sup>

Esta hormona preescrita en forma exógena debe aplicarse por medio de inyecciones subcutáneas diariamente de por vida en los diabéticos Tipo1, esta debe adecuarse a las necesidades de cada paciente con base en la determinación de la glucemia, sobre todo preprandial, también han de tomarse en cuenta las interrecurrencias como las infecciones, que aumentan los requerimientos insulínicos o en las diferentes etapas del embarazo, estos requerimientos disminuyen el principio del embarazo y se incrementan al final del mismo, en la paciente diabética o en la presencia de las complicaciones tardías de la enfermedad.<sup>14</sup>

Por otro lado, la insulina debe adecuarse en cuanto a las tomas y cantidades de alimentos, y de acuerdo con el tiempo de aplicación y formas de acción de los diferentes preparados.<sup>9</sup>

### TIPOS DE INSULINA.

En México se cuentan con varios tipos de insulina, las cuales se clasifican con el tiempo de duración de su efecto, del inicio de su acción y también de su origen.

Así se tienen insulinas obtenidas del páncreas de la res (bovino), del páncreas del cerdo (porcina) o una combinación de las dos. La insulina bovina presenta dos diferencias en relación con la insulina humana en la posición ocho alanina y diez valina, de la cadena A. La porcina varía solo en el aminoácido 30 de la porción terminal de la cadena B que contiene alanina en lugar de la treonina humana. Por lo tanto, y por ser la hormona una proteína, tendrá antigenicidad y por ende las formas animales son más antigénicas mientras más diferencias presenten en su estructura con respecto a la insulina humana ; así la bovina es más antigénica que la porcina.

Esto sucede a pesar de que la nueva tecnología las insulinas se purifican aún más con métodos de cristalización, filtración en gel y cromatografía, y eliminación de otras proteínas, encontrándose como monocomponente más purificadas. En México ya se dispone de la nueva insulina humana con tecnología de recombinación del DNA dentro de células huésped bacterianas ( *E. Coli* ), que sintetizan en vivo las cadenas A y B de la insulina humana.

El plan de síntesis implica, ya sea la transcripción inversa del mRNA que codifica la proinsulina, para así obtener el DNA de



esta, o síntesis química de los fragmentos de DNA que codifican las cadenas A y B de la insulina. Para poder introducir el DNA extraño en el de la misma bacteria, se utilizan a manera de vectores bacteriófagos y plásmidos; estos transcriben su propio gen y contaminantes bacterianos y de otras hormonas. Se encuentra en el mercado otra insulina humana semisintética que se obtiene por transpeptidización enzimática de la insulina del puerco.<sup>9.5</sup>

Se reemplaza en la posición 30 de la cadena B en el aminoácido alanina por treonina de la humana, con lo cual queda una estructura igual a la humana (no disponible en México). Cualquiera que sea su origen, las insulinas se clasifican en cristalina o soluble) y las modificadas, que contienen elementos que retardan su absorción, eliminación y acción y se describen como sigue:

La insulina rápida es la única que puede aplicarse por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular; puede mezclarse en la misma jeringa con insulina de acción intermedia, ultralenta, o administrarse por separado. Por vía intravenosa puede aplicarse en bolos o por goteo continuo con soluciones de paso, y sólo se usará por esta vía en hospitales y bajo condiciones especiales (manejo de cetoacidosis), o cuando el médico lo indique.

La presentación comercial de las insulinas se encuentran en viales de 10 ml con 100 U, con tapón de hule y centro blando

para puncionar y obtener la dosis deseada con jeringa especial para aplicación de insulina.

Estas jeringuillas especiales presentan una escala de 100 U y pueden ser desechables, las de plástico estéril o de vidrio, con agujas de calibre 26 estándar. Nunca deberá aplicarse esta hormona con jeringas que no sean las especiales para su uso.

El mantenimiento de la insulina que no se encuentra en uso deberá ser refrigerada y nunca congelada. El frasco de insulina que se encuentra en uso puede mantenerse a temperatura ambiente máximo 30 ° C; si el clima fuera muy caluroso deberá mantenerse en un lugar lo más fresco posible.

También deberán desecharse los frascos de insulina que presenten cambios de coloración o que su contenido se precipite después de mezclarlas con suavidad, o se formen grumos en la suspensión. La insulina que se aplica a temperatura ambiente se absorbe mejor y es menos dolorosa.<sup>4,5</sup>

#### *REGÍMENES INSULÍNICOS.*

La mayoría de los diabetólogos consideran que el paciente con DM Tipo 1 necesita un mínimo de dos inyecciones diarias para obtener la suficiente insulina con el correr de las horas incluso al pasar la media noche.

Una inyección típica de insulina se prescribe en una dosis de 0.6 a 1.0 U por kg/día, dos tercios del total por la mañana, media hora antes del desayuno, y el tercio restante media hora antes de la cena.

Pueden ser sólo la insulina de acción intermedia o combinada con insulina de acción corta, en casos especiales, en que la insulina rápida corresponderá a una cuarta o tercera parte de la dosis por aplicar.<sup>7</sup>

### . 6.5.3. DIETA

El estado nutricional del paciente diabético es un factor primordial en el desarrollo del padecimiento y sus consecuencias, la mayoría de las cuales son adversas. En México y de acuerdo con las publicaciones periódicas del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se estima que la morbilidad es de 2.5 % del total de habitantes del país; si se considera la existencia de un diabético desconocido por cada caso que se conoce suma 5 % del total de la población.

Es una verdad indiscutible que en el tratamiento del paciente diabético la alimentación en relación con estilo, cantidad, uniformidad y regularidad de la ingesta juegan un papel importante.

La alimentación como prescripción médica crea resistencia en el paciente, en la familia y motiva dificultad social para su cumplimiento. Como tratamiento por parte del médico requiere un plan bien establecido con comprensión cabal de su significado.<sup>7,9</sup>

La alimentación establece diferencias que pueden radicar en razones económicas, tradiciones y raíces étnicas. En la

actualidad limitaciones laborales como los horarios, facilidades para la ingesta de alimentos en el sitio de trabajo, la distancia del trabajo al hogar y la aparición de nuevas modalidades de alimentación rápida (fast food) ajenas a la idiosincrasia mexicana dificultan aún más la observancia de normas alimentarias de tipo terapéutico.<sup>14</sup>

En la última década se introdujeron aspectos nuevos en el manejo de la nutrición de paciente diabético. La adición de fibras dietéticas a una dieta rica en carbohidratos ocasiona disminución en los niveles de glucemia, igual que los edulcorantes artificiales de bajo contenido calórico. En relación con las grasas, se considera el papel de los aceites de pescado y su relación con su disminución de la aterogénesis. El contenido aumentado de las proteínas se vincula con mayor riesgo de enfermedad renal.<sup>7, 12</sup>

#### *METAS EN EL CONTROL DE LA DM.*

Las metas se deben establecer acordes con el individuo, es decir, edad, sexo y condiciones fisiológicas particulares. Estilo de vida y hábitos alimentarios juegan un papel fundamental, puesto que en ellos radica también su peso e imagen corporal, lo cual atañe al concepto íntimo de salud.

Lo anterior permite interpretar los lineamientos que sugiere la American Diabetes Association (ADA).

1. Mantener la glucemia en niveles fisiológicos mediante acciones preventivas contra hipoglucemia e hiperglucemia, que

retrasa en desarrollo de las complicaciones crónicas propias del padecimiento. En el caso de la embarazada, el desarrollo normal del producto así como su nacimiento.

2. En el caso del niño apoyar su crecimiento normal en el del adolescente y el adulto, lograr un peso corporal proporcional a su sexo y estatura. Cualquier desviación tendrá su explicación en modificaciones sustanciales en la ingesta calórica. La nutrición de la gestante garantiza incremento ponderal controlado acorde con la edad del embarazo, la nutrición adecuada del feto y su eventual lactancia.

3. Para garantizar los puntos anteriores, todo individuo debe estar consiente de su estilo de vida personal y sus hábitos alimentarios; si son inadecuado, reforzarlos; en caso negativo, instruirlo. Esto es básico, pues el paciente en estas circunstancias podrá colaborar a conciencia con su autocontrol, como cuantificar la glucemia capilar y la relación estrecha entre esta, su medicación y su actividad diaria.

4. Los trastornos alimentarios que en general se deben a la ingesta excesiva, suelen verse con mayor frecuencia entre pacientes con DM Tipo 2 y que condicionan obesidad en la gran mayoría de los casos, requieren cambios básicos y

fundamentales en la programación de la dieta, la ingesta y el gasto energético a través de ejercicio muscular orientado.

En estas circunstancias es necesario un seguimiento del paciente en forma estrecha e inteligente para poder apoyarlo y evitar la recaída en sobrepeso.

5. La nutrición óptima mejora la salud en general del paciente diabético.<sup>12</sup>

#### 6.5.4. EJERCICIO.

Los beneficios de la práctica regular y sistémica tiene plena demostración. Hace apenas 100 años que la aplicación del ejercicio en el manejo del paciente diabético se reenfatizó, apoyando este enfoque a un gran número de diabetólogos de la era preinsulínica.

Con el descubrimiento de la insulina Joslin y Katsch hicieron hincapié en el ejercicio como uno de los tres principios básicos en el tratamiento y control de DM.

En 1887 se observó que el índice de la glucosa aumentaba en los músculos durante la actividad física; fue entonces que el uso terapéutico de ésta se dirigió específicamente a la reducción de la glucemia. Más adelante, en 1919, se demostró que el ejercicio podía concluir en una disminución de la glucemia, y que esto puede mejorar notablemente la tolerancia a una carga de carbohidratos en el diabético. En plena era insulínica, Laurance,

Boerger y Kramer reportaron que el ejercicio aumentó la hipoglucemia que inducía la insulina subcutánea, reduciéndose los requerimientos de ésta en los diabéticos juveniles durante su estancia en los campos de verano.

Hace sólo sesenta años, pero sobretodo en los últimos tres decenios que el valor del ejercicio se sustenta en investigaciones científicas que tienen como propósito establecer los cambios metabólicos, cardiovasculares, respiratorios y hormonales, entre otros que coadyuvan en el manejo integral de la DM con el régimen farmacológico y dietético.

En la actualidad tiene plena demostración que el ejercicio sistemático determina una mayor calidad de vida en el diabético, al mejorar su capacidad al trabajo, su estado emocional y sus cifras de glucemia.<sup>23</sup>

### **Efectos benéficos del ejercicio en general.**

#### ***Metabólicos:***

- La síntesis energética aeróbica y anaeróbica.
- La tolerancia a la falta de oxígeno.
- La utilización de carbohidratos y lípidos.
- La producción de calor mejora la circulación del músculo.
- El intercambio gaseoso y difusión periférica.
- El metabolismo celular.

### ***Respiratorios:***

- La ventilación minuto.
- El volumen corriente.
- El volumen de reserva respiratoria.
- Participan músculos respiratorios accesorios.
- La respiración se torna activa.
- El volumen sanguíneo en capilares se duplica.
- Cantidad de capilares abiertos.
- La actividad del SNC en centro respiratorio.
- El control humoral de la respiración.
- El flujo sanguíneo en los tejidos.
- Apertura e ingurgitación de capilares.
- La difusión entre capilar y célula activa.
- La superficie de intercambio capilar total.
- El volumen circulante.

### ***Cardiovasculares***

- El volumen cardíaco, hasta 30 lt /min.
- El volumen sistólico.
- La FC y a largo plazo en reposo.
- La TA sistólica; a largo plazo en reposo.
- La resistencia periférica.
- Vasoconstricción simpática en áreas menos vitales.

### ***Complexión somática :***

- Músculos firmes y flexibles.
- La masa muscular.



- La adiposidad.

***Psicológicos:***

- Tranquilidad.
- Relajamiento.
- Bienestar general.
- Mejora el sueño.
- Contribuye a mejorar la vida sexual.
- Contribuye a incrementar la productividad.
- Mejora la calidad de vida.

***Sociales:***

- Favorece la sociabilización y recreación.
- El ocio.
- Estimula la integración grupal y familiar.

## 6.6 LA RELACIÓN DIABETES Y ENFERMEDAD PERIODONTAL.

En los pacientes con una diabetes incontrolado se presentan una serie de signos y síntomas que involucran a la cavidad bucal, algunas de estas manifestaciones bucales pueden preceder a los clásicos síntomas de la diabetes (polidipsia, polifagia y pérdida de peso).

La prevalencia de la periodontitis se incremento después de la pubertad en pacientes con diabetes. Cianciola y colaboradores encontraron que en pacientes con DM Tipo 1 insulino dependientes la periodontitis parece desarrollarse después de los 12 años y aumenta su prevalencia después. Otro estudio demostró que la DM Tipo 1 no controlada causa en la boca gran pérdida de inserción interproximal y de hueso alveolar que en los pacientes que sufren de DM Tipo 1 controlada.

En pacientes con DM Tipo 2 no insulino dependientes se tiene una gran prevalencia a la enfermedad periodontal en un estudio realizado a una tribu india de los Estados Unidos (Pima) se observó una alta prevalencia a la enfermedad periodontal posiblemente relacionada por la alta incidencia en los pacientes de DM Tipo 2 , se cree que la enfermedad es un factor de riesgo para desarrollar periodontitis , usando la pérdida de inserción clínica como un indicador , los investigadores encontraron en la DM Tipo 2 era 2.8% más probable a desarrollar enfermedad periodontal, que en los pacientes no diabéticos, este rango se incremento 3.4% más cuando la pérdida de hueso radiográfica es utilizada como un indicador.

La enfermedad puede ser el resultado de varios factores incluyendo la presencia de bacterias muy virulentas. La función leucocitaria se ve alterada y hay cambios en la microvascularización en la mucosa y encía alveolar así como un deficiente metabolismo de la colágena.

Muchas condiciones periodontales ocurren más frecuentemente y con mayor severidad en pacientes con una diabetes mal controlada que en aquellos pacientes con un buen control de la enfermedad. En un reporte se encontró que la pérdida de inserción era de  $\geq$  de 4 mm en pacientes con diabetes mal controlada.<sup>14, 22</sup>

#### 6.6.1 RELACIÓN PERIODONTAL CON DM TIPO 1.

Durante la etapa previa a la insulina, en las décadas de 1930 - 1940, la periodontitis grave era frecuentemente en diabéticos. En investigaciones más recientes se nota en niños con DM Tipo 1 resisten mucho menos la infección periodontal. Gislen y col. en 1982 efectuaron en E. U. una valoración a 273 pacientes con DM Tipo 1 y 208 sujetos control. En individuos entre 10 y 18 años de edad y se identificó periodontitis en 10 % en aquéllos en DM Tipo 1 y en sólo 1.7 % de los controles no diabéticos. Una actualización más reciente de tal estudio en 437 pacientes con DM Tipo 1 indicó prevalencia mayor de periodontitis de el 4 % en sujetos de diez a doce años de edad y hasta 15 % en aquellos de 15 a 18 años de edad; las radiografías bucales de hermanas gemelas de 9 años de edad con DM Tipo 1 indican pérdida ósea generalizada grave en la dentición transicional.

En el estudio Cianciola y col hubo escasa o nula diferencia en la acumulación supragingival de placa dentobacteriana entre los grupos diabéticos y control, cuando se efectuaron comparaciones en grados cotejables de gingivitis o periodontitis.

En una población escandinava, hubo prevalencia dos veces mayor de periodontitis grave en pacientes con DM Tipo 1 que entre pacientes no diabéticos (Hugoson y col en 1989) notaron que los valores de sarro y placa no podrían explicar la prevalencia mayor de enfermedad periodontal en diabéticos, ya que dichos irritantes se encontraron en valores semejantes en diabéticos y no diabéticos.

Machismo y col en 1983 estudiaron la microflora subgingival en personas con DM Tipo 1 y periodontitis, encontraron que la cultivable estaba constituida de modo predominante por *Capnocytophaga* y *Vibrios anaeróbicos*. En la mayoría de los pacientes con periodontitis también se hallaron *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Sin embargo registraron pocos *Bacteroides negros pigmentados*, como *B. gingivalis* o *B. intermedius*. También encontraron anticuerpos séricos a *Actinobacillus actinomycetemcomitans* situación que sugirió a infección con tal microorganismo. Estos estudios revelan que la microflora de individuos con DM Tipo 1 y periodontitis se parece a la encontrada en otras formas juveniles de enfermedad periodontal con *Actinobacillus actinomycetemcomitans* como principal patógeno.

En consecuencia es muy probable que la reacción disminuída del huésped produzca mayor riesgo para la enfermedad periodontal en diabéticos juveniles probablemente relacionados de manera directa con el control diabético. La mayoría de los diabéticos que sufrieron enfermedad periodontal presentaban concentraciones de hemoglobina glucosilada del 12 al 15 %, circunstancia que sugirió deficiencias en el control a largo plazo del padecimiento.

Los odontólogos que atienden a personas con DM Tipo1 y enfermedad periodontal grave deben trabajar con el enfermo y el médico a cargo del cuidado primario para poder dominar la diabetes al mismo tiempo que trata la enfermedad periodontal.<sup>9</sup>

#### 6.6.2 RELACIÓN DE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y DM TIPO 2.

Los primeros estudios indicaron un mayor índice de avance de la periodontitis en sujetos con DM Tipo 2 que en pacientes no diabéticos, fue una investigación realizada por Glavind y col en 1970. Se encontró que la periodontitis fue más grave en enfermos con DM Tipo 2 que padecían retinopatías en comparación con no diabéticos. Hace tiempo terminó un estudio epidemiológico a gran escala sobre la salud bucal de un grupo de Indios Pima; se estableció la relación de DM Tipo 2 y enfermedad periodontal.

Los Pima son un grupo de Indios nativos de E. U. que viven en la región suroeste y presentan el registro más alto de incidencia y prevalencia de DM Tipo 2 en el mundo. (50 % de las personas mayores de 40 años sufren de DM Tipo 2 ) se valoró el estado periodontal de casi 3219 Indios Pima midiendo la pérdida de la inserción y obteniendo un punteo óseo como medidas independientes pero correlacionadas de periodontitis destructiva. También se indica la prevalencia de periodontitis en personas con DM Tipo 2 en tal grupo. Se puede observar que la prevalencia de la enfermedad periodontal es mayor en diabéticos que en los controles no diabéticos desde 20 a 50 años de edad.

Las características clínicas de la periodontitis en diabéticos a menudo no difieren de aquellas del no diabético excepto por la gravedad mayor y la edad más temprana de inicio. La enfermedad periodontal en diabéticos a menudo se caracteriza por abscesos múltiples y tejido de granulación, también se observan inicio veloz de la enfermedad y pérdida ósea observada en individuos jóvenes con DM Tipo 2.

La intensidad de la enfermedad periodontal a menudo se correlaciona con el contorno diabético como se observaba por la concentración de hemoglobina glucosilada aumentada. Se observó en una mujer de 45 años de edad con DM Tipo 2 una elevada concentración de 15.5 % de hemoglobina glucosilada indicación de un control precario de la glucosa; sufría de periodontitis grave y sin embargo no todos los diabéticos sufren

periodontitis como se observó en un anciano que conservó su dentición natural y un periodonto sano, es muy probable que lo anterior acontezca en gran parte por la conservación preventiva.

Entonces resulta evidente que la diabetes es un factor importante y predisponente para la enfermedad periodontal. Es posible identificar a los diabéticos y el control metabólico a largo plazo de la enfermedad, junto con regímenes preventivos periodontales intensivos, lo que ofrece esperanzas para impedir enfermedades periodontales en estos pacientes.<sup>14, 26.</sup>

### 6.6.3 MANIFESTACIONES BUCALES.

Los cambios orales en cambios se encuentran frecuentemente entre los primeros síntomas de la DM y pueden alertar al médico acerca de la enfermedad subyacente, además es el estado de la cavidad bucal influye en la aceptación de nutrientes y puede afectar el nivel de control de la DM.<sup>7</sup>

La microbiología e inmunología de las enfermedades periodontales y fisiopatología de la DM han comenzado a mostrar los mecanismos por los cuales se pueden explicar las relaciones entre estas dos condiciones. La afectación de la cavidad bucal y estructuras adyacentes en el diabético no es menos importante, ya que implica un impedimento para la realización de las funciones normales como la masticación, deglución y nutrición.

De los muchos cambios orales observados en los diabéticos, la xerostomía o boca seca es un síntoma frecuente presente. Se cree que la boca seca es un reflejo de la deshidratación general que ocurre en diabéticos no tratados. Se han encontrado concentraciones significativamente mayores de calcio en la saliva de individuos normales en comparación con los diabéticos.

Se ha encontrado que en diabéticos no controlados el flujo salival es reducido y que no hay anomalías cuando este es estimulado. Así mismo, en ocasiones se ha observado que en pacientes no controlados, además de la xerostomía, inflamación e hiperemia de la mucosa hay pérdida de las papilas filiformes de la lengua, así como nódulos xantomatosos similares a los de la piel en el xantoma diabético.

#### ❖ Alteraciones dentarias.

En hijos de madres diabéticas se han descrito alteraciones en la mineralización de la dentición primaria e hipoplasia simétrica del esmalte hasta del 60 % comparado con un 3 % en niños normales.

El hallazgo reciente de que hay mayor riesgo en hijos de madres diabéticas deficientemente controladas al inicio del embarazo, determinando este por los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) durante el primer trimestre, ha sugerido que puede existir una correlación entre los defectos congénitos y el



grado de control diabético durante la gestación. Además se ha descubierto que la amilasa salival de la parótida está reducida cuando la peroxidasa se incremento.

❖ Glucosa en los fluidos bucales.

Los fluidos bucales reflejan una glucemia elevada, la saliva de la parótida contiene niveles significativamente altos de glucosa libre bajo condiciones de carga de glucosa. En estudios realizados en pacientes diabéticos tratados se ha observado que estos tienen una incidencia de caries similar a la normal. La placa microbiana y azúcar en la dieta son los dos agentes etiológicos de la caries dental, y cuando estos factores son controlados en el diabético, la reducción de caries es la misma que en los no diabéticos.

Se ha demostrado también que hay una relación de 1 : 1 entre los niveles de glucosa del plasma y del fluido crevicular gingival. Con base en estas observaciones se ha postulado que los niveles altos de glucosa y la disminución de flujo salival pueden influir en la incidencia de caries tanto en humanos como en animales.

Ahora bien los pacientes con DM bien controlada presentan menos caries que los diabéticos no controlados.

Los autores concluyen que los pacientes diabéticos reducen sus requerimientos de insulina cuando la enfermedad periodontal es tratada, y la inflamación gingival es eliminada.

También se encontró que la glucemia mejoró cuando la inflamación apical se redujo.

Los niveles elevados de la glucosa sanguínea se reflejan en los fluidos de la boca cuando se da una carga de glucosa, la concentración también aumenta en la saliva de la parótida. Los niveles de glucosa en saliva de individuos no diabéticos se encuentra entre 0.2 y 3.3 mg /dl, mientras que en diabéticos estos valores son del doble : 0.45 - 6.3 mg/dl . La glucosa elevada en la saliva y el fluido gingival pueden influir en la microflora de la boca, población bacteriana de la placa y a los organismos en el fondo bolsa periodontal. Se ha mostrado que en las cavidades bucales de los pacientes diabéticos puede existir *Candida albicans* , sobre todo cuando no tienen control de su enfermedad, por otro lado se ha observado también la presencia de mucormicosis.

En consecuencia los pacientes diabéticos presentan xerostomía, la cual conduce al desarrollo de microorganismos oportunistas lo que incrementó el riesgo para desarrollar enfermedad periodontal. La gingivitis como manifestación bucal común de la diabetes ya que los estudios han mostrado una mayor incidencia de inflamación gingival en niños con DM comparado con los que no la tienen encontrándose en ambos igual cantidad de placa dentobacteriana

#### 6.6.4 INFECCIONES BUCALES EN PACIENTES DIABÉTICOS.

Las enfermedades periodontales son infecciosas por naturaleza, ya que son iniciadas por la placa supra y subgingival. Estas bacterias producen endotoxinas características de anaerobios gramnegativos en adición a un número de agentes catabólicos de hueso y tejido conectivo, dando como resultado un proceso destructivo involucrando colagenólisis, destrucción progresiva de fibras de tejido conectivo en el ligamento periodontal, reabsorción ósea y aumento en la profundidad de las bolsas periodontales.

Los pacientes con una diabetes mal controlada tienen una gran susceptibilidad a desarrollar enfermedades bucales entre ellas la periodontitis. La enfermedad periodontal esta caracterizada por una inflamación gingival eritematosa la encía se ve alterada en su forma y estructura encontramos supuración, sangre y pérdida de los órganos dentales, así como también se ven afectados los tejidos que los rodean como mucosa y estructura ósea, esto esta causado por la gran inflamación que se presenta en esta enfermedad.

Hay un número de enfermedades periodontales que difieren en sus características, tales como el inicio, rapidez de la ruptura tisular, patrones de involucramiento dental y respuesta al tratamiento. La enfermedad periodontal más común es la

periodontitis crónica del adulto. Los signos clínicos pueden estar limitados a purulencia, dolor y olor fétido( figura 4). Cuando no se trata puede llevar a la pérdida dental, la periodontitis rápidamente progresiva es también observada en el adulto y estos pacientes generalmente tienen inmunidad celular comprometida, esta condición es resistente al tratamiento convencional. <sup>14</sup>

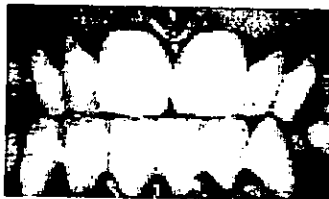


Fig. 4 Gingivitis.

La periodontitis juvenil localizada es una variante clínica, ya que se desarrolla en adolescentes. Estos pacientes no tienen sarro sobre las superficies de la raíz y muchas de las cavidades están libres de caries. Al parecer hay un patrón familiar en la DM Tipo 1, no es raro encontrar periodontitis fulminante caracterizada por una rápida formación de bolsas periodontales y pérdida de hueso, frecuentemente complicado por un absceso agudo (figura 5).

Existe una baja resistencia a las infecciones bucales cuando hay cetoadicosis así como anomalías de la función leucocitaria en diabéticos que tienen pobre respuesta a la infección.

La periodontitis destructiva en niños diabéticos parece estar relacionada con la edad e inicio de la pubertad. Las

lesiones microvasculares de las encías y mucosa alveolar son similares a las encontradas en otros órganos y tejidos.<sup>19</sup>

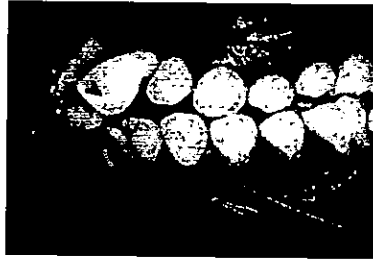


Fig. 5 Periodontitis juvenil localizada

La infección dental ha sido frecuentemente implicada en el empeoramiento del estado del diabético ya que la infección causa hiperglucemia, movilización de ácidos grasos, acidosis y coma diabético.<sup>5</sup>

#### 6.6.5 REVISIÓN DE LA CAVIDAD BUCAL.

Las lesiones bucales pueden ser el único signo presente en personas con diabetes no sospechada o en pacientes con diabetes mal controlada o no controlada.



Los médicos deben estar al pendiente de las manifestaciones bucales de la enfermedad cuando hacen la historia clínica y durante los chequeos y trabajar conjuntamente médico - cirujano dentista. Si la microalbuminuria / proteinuria están presentes deben evaluarse el estado periodontal del paciente.

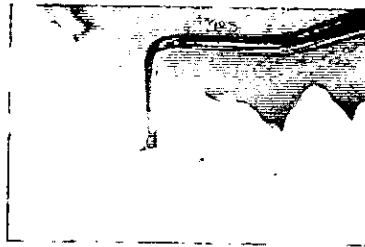


Fig. 7 Sondeo en dientes posteriores.

Así mismo deberá evaluarse si existe daño o enfermedad renal o vascular. No hay lesiones patognomónicas de la diabetes. Otros hallazgos que pueden presentarse en diabéticos son: Leucoplasia, Líquen plano, Sialosis, Xerostomía, Sialorrea, Lengua o boca ardiente, Candidiasis y Mucormicosis.<sup>2, 12, 28</sup>

Durante la revisión el médico debe de buscar los signos y síntomas incluyendo la inflamación gingival, sangrado, placa, recesión gingival, abscesos, mal olor (figura 6, 7). La encía sana es de color generalmente rosada, firme y consistente mientras que la enferma está demasiado edematosa y eritematosa, cualquier tipo, de sangrado es anormal, la placa dentobacteriana es una película que se deposita sobre los dientes y está

compuesta por leucocitos, microorganismos, células epiteliales exfoliadas.

Los depósitos mayores de placa se encuentran entre los espacios interdentales, ya que las encías son mas susceptibles a la inflamación cuando existe mayor cantidad de placa, aunque la acumulación de placa es un indicador de enfermedad periodontal (figura 8), esta no es requisito para el desarrollo de la enfermedad periodontal. Es decir que la enfermedad periodontal puede desarrollarse en la ausencia de placa.<sup>12, 14</sup>



Fig. 8 Depósito de placa dentobacteriana.

La inflamación periodontal crónica se caracteriza por la presencia de migración gingival lo cual deja ver la corona completa o parte de la raíz, el ligamento periodontal se destruye lo cual produce recesiones. Una marcada elevación y enrojecimiento, pueden indicar la presencia de un absceso, pus puede acumularse en la pared de la bolsa periodontal, los pacientes con absceso pueden presentar uno o más de los siguientes síntomas:

Dolor punzante o irradiado, encías sensibles, sensibilidad dental, movilidad. Aunque los abscesos frecuentemente se

desarrollan en respuesta a la enfermedad periodontal, un paciente con enfermedad periodontal puede no presentar abscesos, la misma enfermedad periodontal causa mal olor provocado por la gran cantidad de bacterias y partículas de comida descompuesta atrapada en las estructuras dentarias y mucosas.<sup>4, 19, 28</sup>

Los pacientes diabéticos deberán de controlar muy bien su glucemia por medio de la dieta y el ejercicio para evitar problemas o complicaciones en la cavidad bucal.<sup>21</sup>

#### 6.6.6 TRATAMIENTO PERIODONTAL

Deberá ajustarse la insulina en pacientes que se les va a modificar su dieta durante el tratamiento. En pacientes descontrolados o que desarrollan infecciones severas será necesario hospitalizarlos hasta que se estabilicen, trabajar en conjunción médico endocrinólogo y el cirujano dentista, darle al paciente una dieta bien balanceada y recomendarle el ejercicio más práctico para que pueda llevarlo a cabo diariamente.

Esto le permitirá al paciente tener una mejor salud bucal, y nos facilitará el tratamiento periodontal con mejores resultados ya que al controlar la hiperglucemia podremos dar un mejor pronóstico en cuando al tratamiento que se le pueda ofrecer al paciente. Cuando hay un adecuado control metabólico el



paciente diabético no muestra una mayor tendencia a complicaciones dentales postquirúrgicas.

La anestesia local es la modalidad de elección en el tratamiento dental, y la reciente introducción de implantes de hueso es muy útil aunque se debe tener cuidado en las infecciones en los pacientes diabéticos.<sup>9, 26, 28</sup>

## CONCLUSIONES.

Aunque pareciera que todo lo relacionado con el metabolismo de la colágena en el tejido periodontal, tanto en condiciones de salud como de enfermedad es ya bien conocido, esto no es del todo cierto.

Después de revisar la literatura, nos damos cuenta que el conocimiento no solamente de la patogenia de la enfermedad periodontal ha avanzado, sino también el conocimiento de la bioquímica de la colágena; como podemos ver, han sido caracterizados nuevos tipos de colágena, aunque varios de ellos no forman parte del tejido periodontal, si tienen relación directa con diferentes estructuras de la cavidad bucal.

Se ha tenido a su vez, un gran avance en el conocimiento de la virulencia y comportamiento en los microorganismos que se encuentran relacionados en el desarrollo de la enfermedad periodontal, así como también, el desarrollo de nuevos tratamientos terapéuticos que pueden ofrecer sobre todo a pacientes diabéticos una mejor calidad de vida.

## GLOSARIO.

PDGF: Factores de crecimiento derivados de plaquetas, promueve el crecimiento celular y la síntesis de colágena. Se encuentra en células mesenquimales, macrófagos y plaquetas.

TGF  $\alpha$  y  $\beta$ : Factores de crecimiento transformadores  $\alpha$  y  $\beta$ .

- $\alpha$ : Favorecen la proliferación y la diferenciación celular, se encuentra en las células mesenquimales.
- $\beta$ : Favorece la inhibición de crecimiento, estimula la síntesis de matriz e inhibe su degradación, participa en la angiogénesis y quimiotaxis.

Citocinas:

- IL - 1: Se encuentra en los monocitos y macrófagos, actúa durante la inflamación, quimiotaxis y degradación.
- TNF -  $\alpha$ : Promueven el crecimiento, la degradación de la matriz e inhiben la síntesis de esta.
- IFN -  $\gamma$ : Participan en la remodelación de la matriz y síntesis de la misma, se encuentran en los fibroblastos, monocitos y linfocitos.

PG1 y PG2 : Estas prostaglandinas se encuentran en células como mastocitos, macrófagos y monocitos, inhiben la agregación plaquetaria, actúan durante la vasodilatación, broncoconstricción y fiebre.

MMP - 1: Es la matriz de metaloproteinasas 1 su fuente proviene de las células del tejido conectivo y de macrófagos.

SPARC: Ác. Proteínico secretado, rico en cisteína (osteonectina) es sintetizado por fibroblastos y otras células incluyendo las periodontales, afectan las matrices de metaloproteinasas; es regulada por factores de crecimiento, citocinas, TGF -  $\beta$ , c AMP.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Alvares O, Keble R, Grant G, Cochran D. Growth factor effects on the expression of collagenase and TIMP – 1 in periodontal ligament cells. *J. Periodontol.* 1995. 66 ( 7 ): 552 – 558.
- 2.- Arai H, Nomira Y, Kinoshita M, and Murayama Y. Response of human gingival fibroblast to prostaglandins. *J Periodon Res.* 1995;(30): 303-311.
- 3.- Bartold M, Sampath A. *Biology Periodontal Connective Tissues.* Quintessence Publishing Co, Inc. Carol Stream, Illinois. U. S. A. 1998: pp. 30 – 32, 57, 62, 73 – 92, 107 – 108.
- 4.- Bhaskar S N, BDS. *Synopsis of Oral Pathology.* Edt Mosby Company. 1994 pp. 178-186.
- 5.- Bhaskar S N, BDS. *Synopsis of Pathology.* Edt, Mosby Company. 1996. pp. 180-193.
- 6.- Dawes K, Cambrey A, Campa J, Bishop J, Peacock A, Laurent G. Changes in collagen metabolism in response to endothelin- 1: Evidence for Fibroblast Heterogeneity. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1996. 28 (2): 229 – 230.
- 7.- Cawston TE, Ellis A J, and Bigg H. :Interleukin-4 blocks the release of collagen fragments from bovine nasal cartilage treated with cytokines. *Biochim Biophys Acta.* 1996(1314): 226-232.
- 8.- Díaz de León Lino. Regulación de la biosíntesis de la colágena. *Bol. Estud. Méd. Biol. Méx., Suplemento.* 1983. 32: 125 – 134.
- 9.- Genco R. J, Goldman M, y Cohen W. *Periodoncia.* Edit. Interamericana Mc Graw – Hill .1993. pp 224 - 232.
- 10.- Graner E, Line S. P. R, Jorge Jr., Lopes M. A, Almeida P. Laminin and collagen IV distribution and ultrastructure of the basement membrane of the gingiva of the rat incisor. *J. Periodont. Res.* 1995.30: 349 – 354.

- 11.- Ishimura , Nishizawa Y, Shoji S, Morii H. Serum type III, IV collagens and TIMP in patients with type II diabetes mellitus. *Life Sciences*. 1996. 58 (16 ): 1331 – 1337.
- 12.- Lee ER, Smith EC, Pool R. Ultrastructural localization of the C-propeptide released from type II procollagen in fetal bovine growth plate cartilage. *J. Histochem Cytochem*. 1995. 44 (5). 433 – 443.
- 13.- Lindhe J: *Periodontología clínica. Médica Panamericana*. Buenos Aires. 1992, pp. 36 – 45.
- 14.- Méndez J. D y Ramos H.G. Recuperaciones de la diabetes mellitus en la cavidad bucal. *Practica Odontologica* . 1994. 15(8): pp 31 - 34.
- 15.- Ogata Y, Nisato N, Sakurai T, Shunsuke – Furuyama, and Sugiya Hiroshi. Comparison of the characteristics of human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells. *J Periodontol*, 1995. 66 (12 ): 1025 – 1033.
- 16.- Paulsen D: *Histología Básica. El Manual Moderno*. México, D. F., 1991, pp. 82 – 95.
- 17.- Rajan Somasundaram and Detlef Schuppan. Type I, II, III, IV, V and VI collagens serve as extracellular ligands for the isoforms of platelet-derived growth factor ( AA, BB, and AB ). *J Biol Chem*. 1996. 271(43 ): 26884 – 26891.
- 18.- Rawn: *Bioquímica Vol. 1. Interamericana & Mc Graw – Hill*. Barcelona, España. 1989. pp 75 – 118.
- 19.- Scott J. Extracellular matrix, supramolecular organisation and shape. *J. Anat*. 1995. 187. pp 259 – 269.
- 20.- Seymour R, and Heasman P. *Drugs, Diseases and the Periodontium*. Oxford Medical Publications. 1992. Oxford, Toronto. pp 20 – 22.

21.- Schuger S, Youdelis R, Page R, et al. Periodontal Diseases. 2ª edición. Lea & Febiger. Philadelphia, London. 1990. pp 73 , 27.

22.- The Expert Committee on the Diagnosis and Clasification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Clasification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997. 20 (7) : 1183 - 1197.

23.- Trieger N and Boguslaw. The Mouth in Diabetes. In: Diabetes mellitus, Rifkin H and Porter D (eds). Cuarta edición. Elseiver Science. New York. 1990. pp 850 - 854.

24.- Tipton D, Braxton S, and Dabbous M. Effects of bleaching agent on human gingival fibroblasts. J Periodontol. 1995. 66 (1): 7 – 13.

25.- Tipton D, Dabbous M. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts *in vitro*. J Periodontol. 1995. 66 (12 ): 1056 – 1064.

26.- Van der Waal -- Van der Kwast. Oral pathology. Quintessence Books. 1988. Chicago, Illinois. pp 76 – 78.

27. Voet D, y Voet J.: Bioquímica. Ediciones Omega, S. A, Barcelona, España. 1992. pp. 154 – 186.

28.- Xu C, Oyajobi B O, Frazer A, and Hollander AP. Effects of growth factors and interleukin - 1 $\alpha$  on proteoglycan and type II collagen turnover in bovine nasal and articular chondrocyte pellet cultures. Endocrinology . 1996. 137 (8): 3557 – 3565.