



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**CLINICA DE ORTODONCIA NAUCALPAN**

“Cambios histológicos en el hueso maxilar de ratas diabéticas  
sometidas a estrés mecánico”

Tesis:

Que para obtener el título de:

Especialista en Ortodoncia

Presenta

Beatriz Eugenia González Déctor

Director de Tesis: Dr. José Francisco Gómez Clavel



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi director del proyecto, Dr. José Francisco Gómez Clavel por todos los conocimientos que me transmitió para que este trabajo se realizara

A mis maestros por sus valiosas sugerencias y aporte de conocimientos durante el desarrollo de este trabajo

A Javier por su gran apoyo, amor y comprensión

A mis padres y hermanos por su cariño y apoyo que me brindaron durante la realización de todos mis estudios

## INDICE

1.	RESUMEN .....	3
2.	INTRODUCCION.....	4
3.	OBJETIVO .....	6
4.	PALABRAS CLAVE.....	7
5.	PERIODONTO.....	8
5.1.	Cemento.....	8
5.1.1.	Componentes estructurales del cemento .....	9
5.1.2.	Cementoblastos.....	10
5.1.3.	Cementocitos .....	10
5.1.4.	Tipos de cemento.....	11
5.1.5.	Funciones del cemento .....	12
5.2.	Ligamento Periodontal .....	12
5.2.1.	Componentes del Ligamento Periodontal.....	12
5.2.1.1.	Células formadoras .....	13
5.3.	Hueso Alveolar .....	15
5.4.	Tejido Óseo .....	15
5.4.1.	Células Osteógenas.....	16
5.4.2.	Osteoblastos.....	16
5.4.3.	Osteocitos .....	17
5.4.4.	Osteoclastos .....	17
5.5.	Remodelado Oseo.....	18
5.5.1.	Acoplamiento .....	19
5.5.2.	Factores Reguladores del Remodelado Oseo .....	19
5.5.2.1.	Regulación Hormonal de la Actividad Osteoclástica.....	20
5.5.3.	Regulación Paracrina de la actividad osteoclástica .....	21
5.5.3.2.	Proteínas morfogenéticas (BMPs).....	22
6.	MOVIMIENTO ORTODONCICO.....	28
6.1.	Presión - Tensión .....	28
6.2.	Teorías de la Fuerza Ortodóncica Optima.....	29
6.3.	Fases del Movimiento Dental Ortodóncico.....	30
6.4.	Reacción de los tejidos en Ortodoncia .....	32
7.	DIABETES MELLITUS .....	34
7.1.	Definición .....	34
7.2.	Etiología .....	34
7.3.	Diabetes Mellitus tipo 1.....	35
7.4.	Diabetes Mellitus tipo 2.....	35
7.5.	Incidencia y Prevalencia.....	36

7.6. Glicosilación o Glicación .....	38
8. DIABETES EXPERIMENTAL .....	40
9. MATERIALES Y METODOS.....	44
10. RESULTADOS .....	51
11. DISCUSION.....	58
12. CONCLUSION .....	61
13. ANEXO .....	62
14. BIBLIOGRAFIA .....	63

## 1. RESUMEN

La diabetes es una enfermedad que se caracteriza por la deficiencia absoluta o relativa de insulina. Hoy en día cada vez es mayor el número de personas diabéticas que acuden al consultorio dental. El tratamiento ortodóncico es realizado en personas jóvenes y sanas, sin embargo, ahora es cada vez mayor la demanda de los adultos que buscan tratamiento ortodóncico. Este estudio se realizó con la finalidad de observar los cambios histológicos en el hueso. Para esto se utilizaron 15 ratas wistar macho, las cuales fueron inducidas por medio de la aplicación de aloxana por vía peritoneal con la finalidad de hacerlas diabéticas y posteriormente fueron sometidas a un estrés mecánico por medio de la colocación de un aparato ortodóncico. Se realizaron cortes histológicos del maxilar de 5 micras de grosor que se tiñeron con H y E. Las imágenes histológicas muestran que a diferencia de las ratas normales, el estrés ortodóncico induce necrosis de osteocitos y cementocitos, así como alteraciones en las características fibrilares del ligamento periodontal.

## 2. INTRODUCCION

El hueso es un tejido que sufre frecuentes remodelaciones y tiene gran capacidad de regenerarse. En el adulto la remodelación ocurre para sustituir el esqueleto aproximadamente cada 10-11 años. Esta remodelación fisiológica es iniciada por los osteoclastos que reabsorben el hueso y es seguida por la formación de una cantidad equivalente de hueso nuevo creado por los osteoblastos.<sup>i</sup>

Los sistemas clínicos ortodóncicos que hoy se emplean utilizan fuerzas biomecánicas para inducir el remodelado óseo y el movimiento dentario deseado. El hueso se remodela gracias al aumento de osteoclastos activos en las zonas de presión y del aumento de la acción osteoblástica en la zona de tensión.<sup>ii</sup>

El tratamiento ortodóncico es realizado en personas jóvenes y sanas, sin embargo, ahora es cada vez mayor la demanda de los adultos que buscan tratamiento ortodóncico.<sup>iii</sup>

La diabetes es una enfermedad relevante desde el punto de vista individual, familiar y comunitario, ya que produce diversos grados de incapacidad e induce cambios en la dinámica social del individuo, motivados por las incomodidades de un tratamiento y control de por vida. Desde el punto de vista epidemiológico su frecuencia, prevalencia y mortalidad señalan con claridad que se trata de un problema de salud pública de primera magnitud en la República Mexicana.<sup>iv</sup>

Cuando se tratan pacientes con Diabetes Mellitus, el dentista debe conocer y entender las complicaciones y riesgos a que se expone el paciente durante el tratamiento dental y las implicaciones que tiene esta enfermedad cuando un tratamiento de ortodoncia es planeado.

El paciente diabético con pobre control de la glucemia tiene mayor susceptibilidad a la enfermedad periodontal, por lo que ésta es considerada como la sexta complicación de dicha enfermedad.<sup>v</sup>

La diabetes está asociada con la pérdida de hueso. Diversos estudios han reportado que la diabetes tipo 1 altera la remodelación de hueso reduciendo la formación de hueso nuevo, conduciendo a osteopenia.

La frecuencia de Diabetes Mellitus en la población cada vez es mayor y por lo tanto la posibilidad de atender a pacientes diabéticos va en aumento. El dentista debe reconocer las manifestaciones bucales de la Diabetes Mellitus, desde los primeros síntomas de la enfermedad.

En esta investigación se utilizaron ratas sanas y ratas diabéticas inducidas por medio del uso de aloxana y se les realizó un movimiento de ortodoncia a nivel del primer molar y finalmente se encontraron muchos hallazgos a nivel de hueso y cemento y se pudo observar una gran diferencia a nivel histológico entre los maxilares de ratas sanas y diabéticas.

---

---

<sup>v</sup> Ryan M E, Carnu O, KAMER A (2003) The influence of diabetes on the periodontal tissues, 134;34s-40s.

## **OBJETIVO**

Describir los cambios celulares histológicos que ocurren en el hueso maxilar de ratas diabéticas sometidas a estrés mecánico

## **PALABRAS CLAVE**

- a) Diabetes
- b) Estrés mecánico ortodóncico

## **PERIODONTO**

El periodonto es el conjunto de tejidos que conforman el órgano de sostén y protección del elemento dentario.

De acuerdo a su función, el periodonto se divide en:

A) Periodonto de protección

Comprende 2 regiones:

- Encía
- Unión dento-gingival

B) Periodonto de inserción

Esta constituido constituido por 3 estructuras que conforman una unidad funcional y comparten un mismo origen embriológico:

- Cemento
- Ligamento Periodontal
- Hueso alveolar

Las fibras colágenas del ligamento periodontal se insertan por un lado en el cemento y por el otro en el hueso que rodea el alveolo, constituyendo la articulación alveolodentaria<sup>1</sup>

## 1.1. Cemento

Es un tejido conectivo mineralizado, derivado de la capa celular ectomesenquimática del saco o folículo dentario que rodea al germen dentario. A semejanza del esmalte, el cemento cubre la dentina, aunque sólo en la porción radicular. Tiene como función principal anclar las fibras del ligamento periodontal a la raíz del diente.

Desde el punto de vista estructural, el cemento es comparable al hueso ya que su dureza y composición química son prácticamente similares; además, ambos crecen por aposición, poseen laminillas, y, cuando el cemento presenta células, éstas se alojan en lagunas, como los osteocitos.

Ambos tejidos proporcionan un sitio de anclaje o inserción a las fibras periodontales.

No obstante, poseen características que los diferencian:

- A. El cemento cubre y protege la totalidad de la superficie radicular del diente desde el cuello anatómico hasta el ápice, aunque en ocasiones puede extenderse sobre el esmalte en la región cervical
- B. El cemento no está vascularizado y carece de inervación propia
- C. El cemento no tiene capacidad de ser remodelado y es por lo general más resistente a la resorción que el hueso. Este hecho es importante desde el punto de vista clínico, puesto que si fuera resorbido fácilmente, la aplicación de técnicas ortodóncicas ocasionaría la pérdida de la raíz.

### 1.1.1. Componentes estructurales del cemento

El cemento está formado por dos tipos de células: cementoblastos y cementocitos

### 1.1.2. Cementoblastos

Los cementoblastos se encuentran adosados a la superficie del cemento, del lado del ligamento periodontal. En un diente funcional, los cementoblastos se consideran integrantes estructurales de dicho ligamento.

En las raíces en desarrollo suele haber una capa continua de cementoblastos activos en toda su extensión. En los dientes con raíces completamente formadas, en cambio, se encuentran cementoblastos activos a partir del tercio medio o sólo en el tercio apical, es decir, en las zonas donde hay deposición de cemento secundario (zonas cementógenas). Entre los cementoblastos activos y el cemento mineralizado, existe una delgada capa de sustancia cementoide, cemento inmaduro o precemento, que representa la deposición más reciente de matriz orgánica donde aún no se han precipitado las sales minerales. El cementoide aparece eosinófilo en preparaciones teñidas con hematoxilina y eosina (HE), y está atravesado por fibras del ligamento periodontal. Las características ultraestructurales nos indican que los cementoblastos tienen una elevada actividad de síntesis. Sus funciones son sintetizar tropocolágeno que formará las fibras colágenas intrínsecas, y proteoglicanos o glicosaminoglicanos para la matriz extracelular.

### 1.1.3. Cementocitos

Una vez que los cementoblastos quedan incluidos en el cemento mineralizado, se les denomina cementocitos. Estos se alojan en cavidades denominadas cementoplastos o lagunas.

El cementocito típico presenta entre 10 a 20 prolongaciones citoplasmáticas, que emergen del cuerpo celular, pudiendo llegar a medir entre 20 y 30  $\mu\text{m}$  de longitud. Estas prolongaciones, que se extienden por los canalículos o conductillos calcóforos pueden ramificarse y establecer contacto con las prolongaciones de otros cementocitos vecinos. La mayoría de las prolongaciones tienden a dirigirse hacia la superficie externa en dirección al periodonto. Aun aquellas que nacen de la cara opuesta del cementocito, dan un recorrido curvo para dirigirse al ligamento periodontal, ya que dicho ligamento es la fuente de nutrición de los cementocitos.<sup>1</sup>

Se interpreta que los cambios metabólicos son muy limitados, a través del sistema de conductillos, y que se vuelven menos eficientes a medida que aumenta la distancia entre los cementocitos y la superficie radicular.

#### 1.1.4. Tipos de cemento

##### A. Cemento acelular o primario

Comienza a formarse antes de la erupción del diente. Se deposita lentamente, de manera que los cementoblastos que lo forman retroceden a medida que secretan, y

no quedan células dentro del tejido. Consiste principalmente en haces de fibras altamente mineralizadas

#### B. Cemento celular o secundario

Comienza a depositarse cuando el diente entra en oclusión. Debido a que se forma con rapidez, algunos cementoblastos quedan atrapados en la matriz formando cementocitos.

#### C. Cemento afibrilar

Este corresponde a una variedad que carece de las típicas fibras de colágeno. Se forma a causa de la degeneración precoz del órgano del esmalte en esa región.

### 1.1.5. Funciones del cemento

- A. Proporcionar un medio de retención por anclaje a las fibras colágenas del ligamento periodontal
- B. Controlar la anchura del ligamento periodontal
- C. Transmitir las fuerzas oclusales a la membrana periodontal
- D. Reparar la superficie radicular
- E. Compensar el desgaste del diente por la atrición

## 1.2. Ligamento Periodontal

Es una delgada capa de tejido conectivo fibroso, que por medio de sus fibras une el elemento dentario al hueso alveolar que lo aloja. Las funciones primordiales del ligamento son: Mantener al diente suspendido en su alveolo, soportar y resistir las

fuerzas empleadas durante la masticación y actuar como receptor sensorial para tener una buena oclusión.<sup>1</sup>

Está localizado en el espacio periodontal, es decir, entre las porción radicular del diente y el hueso alveolar

Su espesor oscila entre 0.10  $\mu\text{m}$  y 0.38  $\mu\text{m}$  dependiendo de la edad del paciente y la funcionalidad (masticación)

#### 1.2.1. Componentes del Ligamento Periodontal

El ligamento periodontal es una de las variedades de tejido conjuntivo con más alta densidad celular. Los elementos celulares que lo forman son predominantemente fibroblastos, ya que representan el 20 % del total.

Desde el punto de vista funcional se compone de:

- a) Células formadoras: Fibroblastos, osteoblastos y cementoblastos
- b) Células resorptivas: Osteoclastos y cementoclastos
- c) Células defensivas: Macrófagos, mastocitos y eosinófilos
- d) Células epiteliales de Malassez
- e) Células madres ectomesenquimáticas

##### 1.2.1.1. Células formadoras

**Fibroblastos.** Es la célula que produce la sustancia que conforma el tejido conectivo, incluyendo el colágeno, los proteoglicanos y la elastina. Aparte de ser la que se encuentra en mayor porcentaje, su importancia se debe al alto grado de recambio que experimenta el tejido periodontal ya que los haces de

colágeno que lo forman son remodelados, removidos y reemplazados constantemente.

Existe un equilibrio fisiológico entre la elaboración y degradación de los componentes para conservar la estructura normal del Ligamento Periodontal.

**Osteoblastos.** Son células que se encuentran en el ligamento, cubriendo la superficie periodontal del hueso alveolar (zona osteógena)

**Cementoblastos.** Son células que se distribuyen sobre el cemento, en especial en la zona cementógena

#### 1.2.1.2. Células resortivas

Osteoclastos: Resorción (Se describen con detalle en el punto 4.4)

Cementoclastos u odontoclastos (presentes sólo en patologías o en proceso de erupción de los dientes permanentes que produce la reabsorción de las raíces de los dientes temporales)

#### 1.2.1.3. Células defensivas

Mastocitos o células cebadas. Son células que se hallan cerca de los vasos sanguíneos y contienen gránulos densos de heparina, histamina y enzimas proteolíticas

Macrófagos. Representan el 4% de la población celular del ligamento periodontal, son células provistas de abundantes lisosomas que desempeñan una función de

desintoxicación y defensa del huésped, principalmente por su capacidad de ingerir, destruir y digerir microorganismos y sustancias extrañas que podrían alterar el ligamento.

#### 1.2.1.4. Células epiteliales de Malassez

Es posible hallar en el ligamento con frecuencia, hacia el lado de la superficie cementaria, nidos o cúmulos celulares de naturaleza epitelial. Estas células son restos desorganizados de la vaina epitelial de Hertwig, su frecuencia y distribución cambia con la edad. Son más frecuentes en niños que en adultos y hasta la segunda década de la vida se encuentran más comúnmente en la región apical, pero con posterioridad se localizan en la proximidad gingival al lado de la cresta alveolar. Se dice también que algunas células epiteliales de Malassez van presumiblemente del epitelio gingival y del epitelio de unión.

La morfología de las células epiteliales de Malassez puede variar de acuerdo al plano de sección (escamosas o cilíndricas)

Como células no funcionales generalmente desaparecen. Su persistencia, sin embargo, indicaría que no son totalmente inactivas y que podrían tener algún tipo de función todavía no determinada.

#### 1.2.1.5. Células madre ectomesenquimáticas

Se trata de una célula que se encuentra en gran cantidad en el tejido conectivo periodontal. Son células pluripotenciales que se sitúan alrededor de los vasos sanguíneos en una extensión de aproximadamente 10 nanómetros. Tras la división

de estas células, una célula hija permanece en la zona perivascular y otra se diferencia hacia fibroblasto, cementoblasto u osteoblasto.

### 1.3. Hueso Alveolar

Los procesos alveolares corresponden a las porciones de los huesos maxilares que rodean y contienen los receptáculos o alvéolos dentarios, los cuales alojan a las raíces de los dientes.

El hueso alveolar es una estructura al servicio del diente, ya que se forma con el diente, lo sostiene mientras funciona y desaparece con él, y está constituido por tejido óseo.<sup>1</sup>

### 1.4. Tejido Óseo

El tejido óseo corresponde a una forma especializada de tejido conjuntivo denso, formado también por células (por lo menos tres tipos identificables de células especializadas: osteoblastos, y osteocitos y osteoclastos ) y una matriz extracelular con fibras de colágeno tipo I como su principal componente fibroso y una matriz intersticial amorfa mineralizada.

El osteoide o componente orgánico de la matriz ósea está constituido en un 90% por fibras de colágeno tipo I orientadas en haces paralelos, lo que le da al tejido una estructura laminar.<sup>1</sup>

Las células incluidas en el hueso son los osteocitos que al igual que los condrocitos ocupan espacios en la matriz ósea, llamadas lagunas. Las células de superficie son las células osteógenas, los osteoblastos, las células de recubrimiento óseo y los osteoclastos.<sup>ii</sup>

#### 1.4.1. Células Osteógenas

Llamadas también osteoprogenitoras, se originan a partir de las células mesenquimáticas primitivas, células madres. Se encuentran en la capa más profunda del periostio y en el endosito. Componen el estroma de la médula ósea de todos los huesos.<sup>1,2</sup>

#### 1.4.2. Osteoblastos

Los osteoblastos derivan de células mesenquimales; en concreto de precursores pluripotenciales presentes en el estroma de la médula ósea, los cuales, dependiendo de diferentes estímulos, tienen capacidad para diferenciarse hacia fibroblastos, adipocitos, células musculares lisas u osteoblastos. También los pericitos o células murales de los vasos sanguíneos pueden diferenciarse a osteoblastos.

En la formación de hueso el paso inicial es la secreción por parte de los osteoblastos, de moléculas de colágeno, las cuáles se agrupan y forman fibras de colágeno constituyendo el tejido osteoide.

La mayor parte de los osteoblastos desaparecen al finalizar la síntesis de osteoide por un fenómeno de apoptosis o muerte celular programada.

Algunos sin embargo, quedan atrapados dentro de la matriz ósea, transformándose en células de aspecto estrellado, conocidas como osteocitos, o bien, se aplanan y se transforman en células de revestimiento.

#### 1.4.3. Osteocitos

Los osteocitos se hallan en contacto entre sí y con las células de la superficie mediante finas prolongaciones tubulares de su citoplasma que recorren la matriz ósea en diversas direcciones y les permiten contactar con osteocitos vecinos. La situación de los osteocitos es teóricamente ideal para detectar el estrés mecánico sobre el hueso y las microlesiones de la matriz

#### 1.4.4. Osteoclastos

Son células grandes multinucleadas y ricas en anhidrasa carbónica tipo II y fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP). Se disponen sobre las superficies óseas de manera aislada o en grupos poco numerosos. Los preosteoclastos son células dotadas de un solo núcleo que se adhieren a las superficies óseas y se fusionan entre sí por medio de moléculas de adhesión llamadas cadherinas dando lugar a los osteoclastos.

Los osteoclastos se originan a partir de la fusión de precursores mononucleares. Estos son de origen hematopoyético y están relacionados con la línea monocito-macrófago.

Tienen la propiedad de adherirse a la matriz ósea y secretar hidrogeniones y enzimas líticas que destruyen la estructura de proteínas y minerales.<sup>iii</sup>

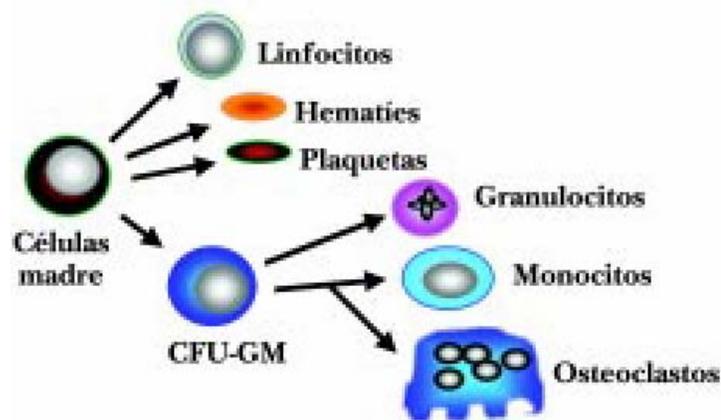


Figura 1. Origen de los Osteoclastos

En uno de los polos de los osteoclastos se encuentra el llamado “borde de cepillo”, donde la membrana celular se pliega varias veces. Los osteoclastos son los encargados de la resorción ósea por la llamada zona de sellado que rodea el borde de cepillo. Se forma así un compartimiento estando bajo el osteoclasto en el que se liberan grandes cantidades de hidrogeniones que disuelven los cristales de hidroxiapatita, y enzimas lisosomales que degradan las proteínas de la matriz.

### 1.5. Remodelado Oseo

De forma incesante, hay zonas del hueso que son destruidas para ser sustituidas por tejido óseo recién formado. A este proceso se le llama remodelado óseo.

El remodelado se lleva a cabo por grupos de osteoblastos y osteoclastos que constituyen las llamadas “unidades de remodelado” o “unidades multicelulares

básicas”. El proceso se inicia cuando los precursores de los osteoclastos son atraídos a un lugar determinado del hueso. Estos se diferencian y los osteoclastos resultantes comienzan a resorber el hueso. Al finalizar esa fase de resorción de hueso, la cavidad hecha por los osteoclastos es tapizada por células mononucleares, a este proceso se le llama “fase de inversión”.

Los osteoblastos se disponen en una monocapa y comienzan a sintetizar osteoide que va rellenando esta cavidad abierta por los osteoclastos.

La mineralización de las láminas de osteoide se va produciendo según se depositan, pero con un retraso de unas 2 semanas.

#### 1.5.1. Acoplamiento

Se llama acoplamiento al fenómeno por el cual la resorción de hueso en un determinado lugar es seguida por la llegada a esa zona de osteoblastos que forman hueso nuevo.

Durante la resorción se liberan de la matriz ósea elementos que estaban inmersos en ella y que promueven la actividad osteoblástica, de manera que inducen la transición de la fase de resorción a la de formación.

#### 1.5.2. Factores Reguladores del Remodelado Oseo

##### a) Factores genéticos

Explican un 50-80% de la variabilidad de la masa ósea

##### b) Factores nutricionales

Falta de Calcio, deficiencia de Vitamina D

- c) Factores físicos
- d) Factores químicos

Entre ellos se encuentran los de tipo hormonal y acción sistémica, como los factores autocrinos y paracrinos, que actúan localmente.

#### 1.5.2.1. Regulación Hormonal de la Actividad Osteoclástica

El remodelado se lleva a cabo en ciertos focos concretos. Esto indica que los factores de acción local deben desempeñar un papel importante en su regulación y que probablemente participan en la traducción de las influencias hormonales.

##### *a) Paratohormona (PTH)*

Aumenta la calcemia ya que aumenta la resorción del hueso, disminuye la excreción renal del Calcio y determina la síntesis renal de calcitriol, lo que secundariamente favorece la absorción intestinal de Calcio.

##### *b) Calcitonina*

Su acción principal es la inhibición de la resorción ósea. Se trata de un efecto directo mediado por la interacción con receptores específicos presentes en los osteoclastos.

##### *c) 1,25 dihidroxivitamina D ( calcitriol)*

Al igual que la paratohormona, el calcitriol tiene una serie de efectos tendientes a aumentar la calcemia, de los cuales el mejor conocido es la estimulación de la absorción intestinal de calcio.

Estos efectos no parecen deberse a una acción directa sobre los osteoclastos, sino que están mediados por los osteoblastos o las células del estroma. El calcitriol es necesario para mantener los niveles de calcio y fósforo que se requieren para la mineralización del osteoide.

*d) Hormonas sexuales*

Estrógenos. Sus efectos se traducen en una disminución de la resorción

*e) Hormona de crecimiento*

Tiende a estimular la proliferación y diferenciación de los osteoblastos, y también estimula la osteoclastogénesis.

*f) Glucocorticoides*

Los glucocorticoides deprimen la actividad de las células de la línea osteoblástica; inhiben la replicación de sus precursores y favorecen la apoptosis

*g) Hormonas tiroideas*

Las hormonas tiroideas aumentan la frecuencia de activación de las unidades de remodelado y por tanto aceleran la velocidad de recambio. A nivel celular, favorecen la osteoclastogénesis y ejercen influencias complejas sobre los osteoblastos, incluyendo el estímulo de la síntesis de IGF-I, IL-6 e IL-8.

### 1.5.3. Regulación Paracrina de la actividad osteoclástica

Está regulada por :

#### 1.5.3.1. Interleucinas

Son muy numerosos los factores humorales que ejercen algún efecto sobre las células óseas. Entre las citocinas que inducen aumentos de la resorción, se encuentran muchas de las que participan como mediadores de la inflamación.

Hay Interleucinas que incrementan la actividad osteoclástica directa o indirectamente (IL-1, IL-6, IL-7, IL-11, IL-17 y TNF) y hay Interleucinas que ejercen un efecto inhibitor (IL-4, IL-10 o el IFN).

#### 1.5.3.2. Proteínas morfogenéticas (BMPs)

Son sintetizadas por los osteoblastos y quedan incluidas en la matriz ósea. Su efecto consiste en promover la diferenciación de las células mesenquimales hacia condrocitos y osteoblastos, de manera que inducen la formación de cartílago y su transformación posterior en hueso.

##### **1.5.3.2.1. RANK, RANK-L y Osteoprotegerina (OPG)**

El RANK es un receptor de membrana, constituido por 616 aminoácidos, que está presente en los precursores de los osteoclastos y otras células (células dendríticas, linfocitos T y B y fibroblastos). El gen del RANK está situado en el cromosoma 18. El ligando de RANK, el RANK-L, es una proteína transmembranal de 317 aminoácidos que se expresa en muchas células, incluidas los osteoblastos, las células del estroma de la médula ósea y diversos componentes del sistema inmune. Hay varias

formas de RANK-L, algunas de las cuales carecen de región transmembranal y parecen ser segregadas en forma soluble. En cualquier caso, la unión del RANK-L al RANK induce expresión de TRAF-6 (Factor asociado al receptor del TNF; esencial en la transmisión del mensaje), la activación de NF- $\kappa$ B y otras señales intracelulares que conducen a la modificación de la actividad o la diferenciación de las células que expresan RANK, como las de la línea osteoclástica. El RANK-L no sólo es un factor clave en la inducción de la diferenciación de los precursores de los osteoclastos, sino que también estimula la actividad resorptiva de los osteoclastos maduros y previene su muerte por apoptosis. Los osteoclastos sintetizan una forma soluble de RANK-L que puede favorecer su supervivencia al inhibir la apoptosis precoz.<sup>4</sup>

La osteoprotegerina (OPG) es una proteína de 380 aminoácidos, perteneciente, al igual que el RANK, a la llamada superfamilia del receptor del TNF. Pero la OPG carece de regiones de unión a la membrana celular y es segregada en forma soluble. EL gen se encuentra localizado en el cromosoma 8. Es sintetizada por los osteoblastos y otras células de muchos tejidos (pared vascular, sistema inmune, etc). Cuando la OPG se fija al RANKL impide la unión de este a su receptor RANK, y por tanto, la inducción de la diferenciación de las células de la estirpe osteoclástica. Además, la OPG puede reducir la capacidad de los osteoclastos para adherirse a la superficie del hueso, paso clave en el inicio de la resorción.



Figura 2. El Sistema RANK/OPG

Los osteoblastos y las células del estroma de la médula producen RANKL, que al fijarse al RANK de los precusores osteoclasticos estimulan su diferenciación y la formación de osteoclastos. Sin embargo también sintetizan OPG, que inhibe la osteoclastogénesis. Los mecanismos que regulan la expresión de RANKL y OPG son sólo conocidos en parte, pero se sabe que son moduladas por diversas hormonas calciótropas y por otros factores humorales. Así diversos factores pro-resortivos como el calcitriol, la PTH, los glucocorticoides, la IL-1, IL-11 o la PGE2 estimulan la producción de RANKL. Los glucocorticoides reducen los niveles de OPG, por el contrario, la IL-8 incrementa la producción de OPG y los estrógenos inhiben la síntesis de RANK-L y aumentan la de OPG, lo que tiende a inhibir la actividad osteoclastica y constituye, por tanto, uno de los mecanismos mediadores del efecto anti-resortivo de estas hormonas.

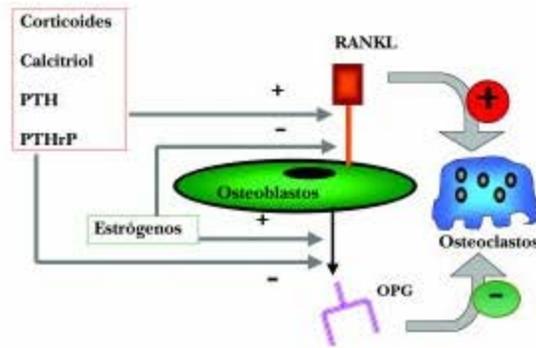


Figura 3. Modulación de la actividad del sistema RANK/OPG

#### 1.5.3.2.2. Prostaglandinas y Leucotrienos

Las prostaglandinas modulan la actividad de osteoblastos y osteoclastos.

Los metabolitos de la vía de la lipo-oxigenasa, los leucotrienos, ejercen un efecto catabólico sobre el hueso. Por un lado favorecen la formación de osteoclastos y la actividad resortiva de los osteoclastos maduros y por el otro tienen efectos inhibidores sobre la actividad osteoblástica.

#### 1.5.3.2.3. Oxido Nítrico (NO)

Su síntesis es estimulada por diversas citocinas y por algunas hormonas, como el calcitriol y los estrógenos. Parece ejercer efectos bifásicos tanto sobre los osteoblastos como sobre los osteoclastos. A concentraciones bajas, el NO tiende en general a favorecer la actividad osteoblástica, sin embargo, la producción excesiva de NO ejerce efectos inhibidores sobre los osteoblastos, deprimiendo la proliferación y la síntesis de osteocalcina.

#### 1.5.3.2.4. Apoptosis y remodelado

El remodelado es un proceso cíclico e intermitente. Se inicia con un grupo de osteoclastos que después de resorber hueso durante un tiempo, desaparecen y son sustituidos por osteoblastos que sintetizan osteoide y después en su mayor parte desaparecen. Los fenómenos de apoptosis participan en la génesis de esta secuencia de acontecimientos ya que la gran mayoría de los osteoclastos y alrededor del 65% de los osteoblastos desaparecen por este fenómeno celular. De hecho, la información obtenida en diferentes modelos experimentales indica que algunos de los factores reguladores del remodelado actúan precisamente modulando la apoptosis de osteoblastos y osteoclastos. Entre los factores que inducen este proceso en osteoclastos se encuentran inhibidores de la resorción como los estrógenos y el TGF $\beta$ , mientras que el M-CSF, el TNF, el RANKL y la IL-1 inhiben los fenómenos apoptóticos y alargan la supervivencia de los osteoclastos.

Por el contrario, la deficiencia de los estrógenos parece provocar la apoptosis de los osteocitos. Además de los estrógenos, previenen la apoptosis de los osteoblastos, la IL-6, el TGF $\beta$ , el FGF y los IGF, mientras que los glucocorticoides y el TNF la promueven.

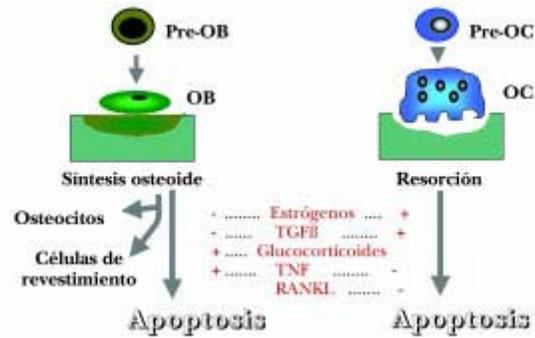


Figura 4. La apoptosis de las células óseas

### 1.5.3.3. REGULACION ENDOCRINA DE LA FISIOLOGIA OSEA

- e) **Estrógenos.** Reprimen la resorción ósea por medio de una reducción en el número de osteoclastos
- f) **Testosterona.** Reduce la resorción ósea en hombres y promueve la formación ósea en mujeres y hombres y se puede convertir en estrógeno para inhibir la resorción ósea.
- g) **Leptina.** es otro regulador de la función de los osteoblastos. La hormona leptina es sintetizada por células grasas y actúa mediante la unión de receptores de las neuronas hipotalámicas.

<sup>i</sup> Riancho J A , Gutierrez, G E (2003). Factores Reguladores de la Resorción Ósea, Revista Metabolismo Oseo y Mineral 1 (. 2).

<sup>ii</sup> Torres MA (2006). Curso histológico general , Universidad de Chile, Facultad de odontología.

<sup>iii</sup> Boyle WJ, Simonet WS (2003). Osteoclast differentiation and activation. Nature 15;423(6937):337-42.



## **MOVIMIENTO ORTODONCICO**

El movimiento ortodónico ha sido definido como el resultado de una respuesta biológica que interfiere en el equilibrio fisiológico del complejo dentofacial por una fuerza aplicada externamente<sup>i</sup>.

El movimiento dental por la aplicación de fuerzas esta caracterizado por los cambios en el remodelado de los tejidos dentales, incluyendo la pulpa dental, ligamento periodontal, hueso alveolar y encía.<sup>iiii</sup>

### 1.1. Presión - Tensión

Cada vez más, los ortodoncistas están concientes del papel que desempeñan las células del periodonto en el movimiento dental ortodónico. La teoría “presión-tensión” se ha ligado a la aplicación de una fuerza “fisiológica” con cambios en la compresión y tensión del ligamento periodontal y la subsecuente activación de las células mesenquimáticas.<sup>iv</sup>

Esta teoría propone que la fuerza-aplicada sobre el periodonto provoca diferenciación de células progenitoras del ligamento periodontal y asocia la compresión con los osteoclastos y la tensión con los osteoblastos, causando resorción y aposición respectivamente.<sup>v</sup>

En contraste, el movimiento dental ortodónico puede ocurrir rápidamente o lentamente, dependiendo de las características físicas de la fuerza aplicada y del tamaño de la respuesta biológica del ligamento periodontal. Esta fuerza inducida, tensa y altera la vascularidad del ligamento periodontal y el flujo sanguíneo, dando como resultado la síntesis y liberación de varias moléculas, como son, neurotransmisores, citocinas, factores de crecimiento, factores estimulantes de colonias, y metabolitos de ácido araquidónico.<sup>vi</sup>

Estas moléculas pueden evocar muchas respuestas celulares por varios tipos de células en todo alrededor del diente, proveyendo un microambiente favorable para la deposición o resorción del tejido.

El movimiento dental ortodóncico está mediado por una cupla de resorción y aposición en los lados de presión y tensión del ligamento periodontal respectivamente.

Las fuerzas ortodóncicas, en virtud de la alteración del flujo sanguíneo y el medio ambiente electromecánico localizado perturban la homeostasis del espacio del ligamento periodontal.

Esta alteración abrupta comienza con eventos celulares y bioquímicos que reforman el contorno del hueso del alveolo.<sup>vii</sup>

## 1.2. Teorías de la Fuerza Ortodóncica Óptima

Se asume que la fuerza ortodóncica óptima mueve los dientes eficientemente en su posición deseada sin causar daño a los tejidos bucales del paciente. Principalmente, una fuerza óptima está basada en principios mecánicos, los cuales permiten al ortodoncista mover los dientes sin traumatizar los tejidos dentales y periodontales

Tradicionalmente, las fuerzas ortodóncicas han sido categorizadas como ligeras y pesadas, y eso asume que las fuerzas ligeras son menos dañinas que las fuerzas pesadas.

Sin embargo Burstone reportó que las fuerzas ortodóncicas no son distribuidas igualmente en el ligamento periodontal.<sup>viii</sup> Storey observó que algún trauma siempre está asociada con la aplicación de una fuerza ortodóncica, aún cuando son ligeras. Además es imposible, con la instrumentación disponible, medir de forma precisa la cantidad de fuerza aplicada a las raíces a través de la mecanoterapia ortodóncica.<sup>ix</sup>

El concepto de fuerza óptima ortodóncica, está cambiando en esta especialidad. La definición clásica de la fuerza óptima por Schwarz en 1932 fue: “La fuerza principal para provocar un cambio en la presión de los tejidos que se aproxime a la presión de los vasos sanguíneos para no ocluirlos, cuando se presiona el ligamento periodontal”<sup>x</sup>

Openheim y Reitan, recomendaron aplicar fuerzas ligeras para el movimiento dental. Storey y Smith reportaron lo mismo en 1952. Ellos estudiaron el movimiento distal de caninos en pacientes ortodóncicos y sugirieron que el rango de presión óptimo era de 150-200 g (la presión menor a este rango, no produce movimiento dental)

El concepto actual de la fuerza óptima se ve como un estímulo mecánico que evoca una respuesta celular que propone restaurar el equilibrio por medio de la remodelación de los tejidos de soporte del periodonto.

Este concepto significa que hay una fuerza de magnitud certera y características temporales (continua, intermitente, constante y declinable) capaz de producir un máximo porcentaje de movimiento dental sin causar daño en los tejidos y dándole el mayor confort al paciente.<sup>xi</sup>

### 1.3. Fases del Movimiento Dental Ortodóncico

El concepto de presión-tensión en el movimiento dental ortodóncico, fue evaluado principalmente por estudios histológicos del periodonto. Estos decían que los cambios en la anchura del LP provocan cambios e incrementos en la actividad celular<sup>5</sup>

En 1962, Burstone sugirió 3 fases de movimiento dental.

- 1) La fase inicial está caracterizada por un movimiento rápido inmediatamente después de la aplicación de la fuerza sobre el diente. Esto puede ser alargado dependiendo de la cantidad de desplazamiento del diente en el espacio del ligamento periodontal.
- 2) Inmediatamente después hay un período retardado donde casi no hay desplazamiento de los dientes. Se cree que es porque en esta etapa se produce una hialinización en el LP en las áreas de compresión.
- 3) La tercera fase del movimiento dental es durante el cual la cantidad de movimiento se va incrementando gradualmente<sup>xii</sup>.

La resorción directa está asociada con la aplicación de “fuerzas ligeras” (50-100 g por diente), preservación de tejido y células vasculares. “Resorción indirecta” y hialinización están asociadas con fuerzas pesada o necrosantes que causan hemostasis y daño a los tejidos del periodonto por muerte celular.<sup>xiii</sup>

La diferenciación de los osteoblastos comienza con la migración de las células que se encuentran en las paredes de los vasos sanguíneos (pericitos) o de las células mesenquimatosas y la formación de los preosteoblastos después de 10 horas de aplicar la fuerza.

La formación de hueso comienza de 40 a 48 horas después de aplicar la fuerza.<sup>2</sup>

El estrés mecánico, tal como es la fuerza de la tensión y compresión, están sobre el periodonto durante un movimiento ortodóncico y en respuesta a este estrés hay un remodelamiento del periodonto. Durante el remodelado periodontal, muchos tipos de células (Fibroblastos, osteoblastos, cementoblastos, células vasculares y células

hematopoyéticas) en el periodonto incluyendo el ligamento periodontal, juegan diferentes papeles importantes. Los osteocitos y los osteoblastos son particularmente importantes como células mecano-sensitivas

La aplicación de fuerzas ortodóncicas ligeras causa una resorción directa del hueso alveolar, mientras que la aplicación de fuerzas ortodóncicas excesivas provoca una fuerza compresiva excesiva, lo cual induce a una isquemia local, hialinización del tejido y muerte celular en el ligamento periodontal.

Schwarz propuso que la fuerza óptima para el movimiento del diente debe estar dentro de los niveles de la presión capilar. Éste es 7 a 26 g por  $\text{cm}^2$  de fuerza por el área superficial de la raíz. También se ha observado que, si los niveles ortodóncicos de la fuerza exceden esto, ocurre la isquemia periodontal, y puede provocar resorción radicular<sup>xiv</sup>

El cemento de la raíz es un tejido fino bastante independiente y, diferente del hueso, no está implicado en procesos metabólicos, tales como homeostasis del calcio. Sin embargo, ciertos cambios en el cemento se asemejan a los que ocurren en hueso. Como con el osteoide, el cementoide tiende para disminuir su grosor en el lado de la compresión.<sup>19</sup>

Estudios recientes revelaron que la presión aplicada durante un movimiento dental causaba necrosis del tejido y aparte de esta, apoptosis, también conocida como muerte celular programada y está caracterizada por cambios en la morfología de la célula, incluyendo cambios en la membrana, pérdida de volumen y la condensación de cromatina.

Durante un tratamiento ortodóncico, los cambios iniciales en el tejido periodontal que rodea la zona del lado de presión de los dientes están divididos en una fase inicial y una secundaria, conocidas como hialinización y resorción ósea respectivamente.

El grado de hialinización depende de la magnitud de la fuerza que es aplicada <sup>xv</sup>

#### 1.4. Reacción de los tejidos en Ortodoncia

El tratamiento ortodóncico involucra el uso y control de la acción de fuerzas sobre los dientes y estructuras asociadas

Los principales cambios resultantes de tales fuerzas son vistos dentro del sistema dentoalveolar, pero otras estructuras pueden también ser influenciadas tal como son las suturas y el área de la articulación temporomandibular (ATM).

Una fuerza ortodóncica óptima intenta inducir una máxima respuesta celular y establecer estabilidad del tejido.

Una fuerza desfavorable no da una buena respuesta biológica y puede iniciar una reacción adversa de los tejidos

Sin embargo un considerable número de estudios basados en material humano ilustran la cantidad de cambios ocurridos durante un tratamiento ortodóncico (cefalometría)

La principal evidencia de la calidad de respuesta histológica al tratamiento ortodóncico proviene de estudios experimentales en animales.

---



## DIABETES MELLITUS

### 1.1. Definición

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica frecuente que afecta a gran parte de la población general y se caracteriza en por una deficiencia relativa o absoluta de insulina, un conjunto de anomalías metabólicas debidas a las alteraciones hormonales, y una serie de complicaciones a largo plazo que afectan la mayor parte de los aparatos y sistemas.<sup>i</sup>

Esta deficiencia puede ser ocasionada por la destrucción autoinmune de las células Beta del páncreas, productoras de insulina (DM tipo 1 o DM insulina dependiente); o por resistencia de las células blanco a los efectos metabólicos de la insulina, relacionada comúnmente con obesidad (DM2 o DM no insulina dependiente).<sup>ii iii</sup>

### 1.2. Etiología

En la Diabetes Mellitus tipo 1, el defecto básico es la carencia de células Beta, y por lo tanto, la ausencia en la secreción de insulina. Por el contrario en la Diabetes Mellitus 2 coexisten dos alteraciones metabólicas:

- 1) El defecto en la secreción insulínica a nivel de las células beta pancreáticas
- 2) La resistencia a nivel de tejidos periféricos de la acción de la insulina. Se desconoce cual es el defecto principal, aunque es evidente que el fracaso funcional de la célula beta es necesario para el desarrollo de la enfermedad.

Así mismo, el origen de los defectos observados tiene una base genética de tipo poligénico asociado a la influencia del fenotipo, como lo demuestra la presencia de

obesidad en el 80% de pacientes diabéticos de gran importancia en el desarrollo de la resistencia a la acción de insulina.<sup>iv</sup>

Ciertos grupos étnicos parecen especialmente expuestos a desarrollar diabetes, como por ejemplo los indios americanos, las comunidades de las islas del Pacífico, las poblaciones del sur de Asia, los aborígenes australianos, los afro-americanos y **los hispanos**. Se estima que las personas que tienen un hermano o un familiar con diabetes tipo 2 corre un riesgo de un 40% de desarrollar diabetes a lo largo de su vida. Estos factores de riesgo genéticos hasta el momento no se pueden modificar.

Los estudios sobre gemelos aportan evidencias adicionales de la participación de factores genéticos en la diabetes tipo 2. Los informes iniciales mostraron que había una concordancia del 60 al 100% respecto a la enfermedad entre gemelos idénticos (de una única placenta). En concordancias de menos del 100%, se considera que existe una influencia de los factores no genéticos en el desarrollo de la diabetes tipo 2.<sup>v</sup>

### 1.3. Diabetes Mellitus tipo 1

Antes llamada Diabetes que depende de la insulina ó Diabetes tipo 1.

El inicio de los síntomas en la diabetes tipo 1 en forma característica es repentino y aparecen en el transcurso de algunos días: Polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso.

- Los diabéticos tipo 1 en forma característica no son obesos.

- Los niveles plasmáticos de insulina no suelen medirse al momento de establecer el diagnóstico, en forma característica son bajos o inapreciables en la enfermedad tipo 1
- Los niveles plasmáticos de glucagón son altos pero se normalizan en respuesta a la administración de insulina

#### 1.4. Diabetes Mellitus tipo 2

Antes denominada Diabetes que no depende de la insulina ó Diabetes tipo 2

El Diabético tipo II en forma clásica está excedido de peso. Suelen mostrar inicio gradual de síntomas, lo que a menudo se manifiesta por la aparición de nicturia

Pueden ser asintomáticos por completo, y se detecta la enfermedad por estudios sistemáticos que muestran el aumento de la glucosa plasmática o glucosuria

El nivel plasmático de la insulina es normal o incluso mayor, sin embargo, el nivel mayor es probablemente demasiado bajo en relación al grado de aumento de la glucosa plasmática. Así pues, hay deficiencia relativa de insulina en vez de deficiencia absoluta.

La obesidad se asocia con resistencia a la insulina por disminución del número de receptores de células blanco y defectos posreceptores.

Los niveles plasmáticos de glucagón aumentan. La secreción excesiva de glucagón es más difícil de suprimir por insulina en la diabetes tipo 2 a diferencia de la tipo 1.

Los diabéticos tipo 2 suelen ser resistentes a la cetoacidosis , quizá a causa de la secreción endógena residual de insulina en el páncreas.

La diabetes tipo 1 representa del 5 al 10% del total de los pacientes diabéticos, mientras que el restante 90 al 95% corresponde a casos de diabetes tipo 2.

### 1.5. Incidencia y Prevalencia

La diabetes mellitus (DM) es un problema de salud pública para México y la mayoría de los países, debido al considerable aumento de pacientes y de sus complicaciones. Nuestro país se encuentra entre los 10 países con mayor frecuencia de DM, lo que se explica por el aumento en la longevidad de la población y por la disminución de las complicaciones agudas. Las complicaciones crónicas son resultado de trastornos metabólicos que alteran la pared vascular con disminución del calibre intraluminal del vaso sanguíneo, afectando principalmente los ojos, el riñón, las extremidades inferiores, así como neuropatías periféricas y lesiones macrovasculares cerebrales y coronarias.

La complicación tardía más frecuente es la nefropatía, seguida de la enfermedad vascular periférica (EVP). En nuestro país se considera que sólo el 50% de todas las amputaciones están asociadas con EVP por DM. Las lesiones vasculares que afectan pequeñas vénulas y capilares (microangiopatía) y arterias de mediano calibre (ateroesclerosis o macroangiopatía) deterioran la circulación general, afectando principalmente piernas y pies favoreciendo la neuropatía diabética.

La incidencia de complicaciones vasculares periféricas no ha sufrido modificación en su comportamiento de 1985 a 1994, probablemente por la falta de diagnóstico y tratamiento oportuno. <sup>vi</sup>

Esta puede variar dependiendo de la geografía, edad, sexo y raza. La incidencia y prevalencia de la diabetes mellitus se está incrementando con más de 135 millones de personas afectadas en el mundo. A pesar del gran conocimiento que hay de esta enfermedad una de cada tres personas no sabe que la padece.<sup>vii</sup>

Se ha estimado que aproximadamente el 5% de todos los pacientes que acuden al consultorio dental padecen de diabetes mellitus, ya sea esta de tipo 1 o de tipo 2.

Tabla 1. Factores Riesgo en el Desarrollo de la Diabetes<sup>viii</sup>

FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE LA DIABETES
- Obesidad
- Alto riesgo según la raza (Africano-Americano, hispano, amerindios, asiáticos)
- Hipertensión
- Lipoproteínas (menores de 35 mg/dl)
- Triglicéridos (mayor a 250 mg/dl)
- Historial de nivel de azúcar en sangre entre 110 y 126 mg/dl

En la Región de las Américas, la cifra de personas con diabetes superaba los 33 millones en el 2000. Los expertos estiman que la incidencia de la enfermedad podría afectar a 66.8 millones de personas en el hemisferio en el 2030.

La diabetes se ha convertido en la primera causa de muerte en México, donde su prevalencia alcanza el 10% de la población de entre 20 y 64 años de edad. Resultados preliminares de estudios realizados por la OPS (Organización Panamericana de la Salud) indican que la prevalencia de diabetes en las capitales centroamericanas es de entre un 6 y un 9% de la población mayores de 20 años. Según estos estudios entre la mitad y un tercio de las personas que se encontró que tenían diabetes no habían sido diagnosticados previamente.<sup>ix</sup>

#### 1.6. Glicosilación o Glicación

Desde el punto de vista médico, se ha implicado a la glicación en varias patologías, específicamente en diabetes mellitus.

La Diabetes Mellitus, caracterizada por hiperglucemia, se asocia con complicaciones micro y macrovasculares irreversibles que incluyen retinopatía, neuropatía, neuropatía, aterosclerosis y enfermedad cerebrovascular. Entre varios mecanismos propuestos, hay evidencias que indican que la glicación conduce a modificaciones químicas de las proteínas que contribuyen a la patogénesis de las complicaciones diabéticas; aún más, se ha reportado una relación inversa entre el control estricto de la hiperglucemia y la severidad de las complicaciones de la diabetes. Esto se asocia con el hecho de que el mayor daño en pacientes diabéticos ocurre en tejidos y órganos ricos en colágeno donde la entrada de glucosa no es regulada por insulina, tal es el caso del riñón, retina y endotelio vascular, esto apoya fuertemente la hipótesis de la glicación.

Las primeras observaciones de las reacciones entre carbohidratos y aminoácidos datan de 1912. Fue el francés Louis Camille Maillard quien describió la formación de productos café oscuro o amarillo marrón (productos de Maillard) por calentamiento de una mezcla de carbohidratos y aminoácidos. A través de los años las investigaciones sucesivas sobre la naturaleza química de la reacción de Maillard llevaron a plantear un esquema general que explica las transformaciones que ocurren por la reacción de diversos carbohidratos con aminoácidos, y también con proteínas y con otras biomoléculas.

La formación de productos de Maillard comienza con la reacción de los grupos aminos de las proteínas, particularmente los grupos aminos de la cadena lateral de lisina, arginina e histidina, con carbohidratos reductores que incluyen a la glucosa, fructosa, triosas y sus correspondientes derivados fosforilados. Esta modificación se denominó “glucosilación no enzimática”, “glicación” (porque no se requiere la mediación de enzimas) ó “reacción de Maillard” que en el caso de la glucosa conduce en horas a la formación reversible de una base de Schiff (reacción entre el grupo amino de la lisina y el carbonilo de la glucosa).<sup>x</sup>

---



## **DIABETES EXPERIMENTAL**

En el parénquima pancreático se encuentran diferentes estructuras glandulares; la porción endocrina está constituida por los islotes pancreáticos o de Langerhans, los cuales están compuestos por células productoras de glucagon; células  $\beta$ , productoras de insulina y las células productoras de somatostatina y células PP, productoras de polipéptido pancreático.

Los islotes pancreáticos pueden sufrir alteraciones funcionales y morfológicas dependiendo de varios factores. Entre los agentes diabetógenos se encuentran algunos fármacos que producen radicales libres como son la aloxana y estreptozotocina

La Aloxana es una sustancia que destruye selectivamente a las células  $\beta$  pancreáticas por lo que induce diabetes mellitus en animales experimentales.

La acción diabetógena de la aloxana fue descubierta por: Dunn, Sheelan y Mac Letchie en 1943. Esta sustancia es un producto de la oxidación del ácido úrico; su fórmula química es  $\text{CNHO-COCOCNHO}$ , desdoblándose, a su vez, por hidrólisis, en urea y ácido mesoxálico.

Al realizar el estudio histológico del páncreas de los animales inyectados con aloxana y muertos por hipoglucemia, los investigadores comprobaron la necrosis de los islotes con desaparición de las células beta. La acción diabetógena de la aloxana fue verificada por múltiples investigadores en distintos animales: ratas, gatos, palomas y monos.

Los fenómenos consecutivos a la inyección de la aloxana pasan por tres fases y se traducen por oscilaciones en el perfil glucémico. En las primeras cuatro horas inmediatas a la inyección, se comprueba un aumento de la glucemia que es seguido en la segunda fase por un descenso progresivo y prolongado de la misma.

En la tercera fase se manifiestan los signos de la diabetes: hiperglucemia, glucosuria, cetosis, los cuales se completan, en general, después de las 48 horas de la inyección de aloxana.

La hiperglucemia inicial fue atribuida por Goldner y Gomori (1944) a la estimulación del sistema simpático adrenal, con liberación de glucosa por el hígado. Esos autores comprobaron que los animales adrenalectomizados no hacían la fase inicial, produciéndose igualmente en ellos diabetes.

Houssay y colaboradores (1945) atribuyeron tanto la hiperglucemia inicial, como la hipoglucemia consecutiva, a la acción tóxica de la aloxana sobre el hígado.

La inyección de insulina o de floridzina, que impide la hiperglucemia inicial, no evita la aparición de las lesiones degenerativas de las células beta, como pasa en la diabetes hipofisaria.

La aloxana afecta directa y electivamente dichas células y, sólo cuando se emplean dosis excesivas o repetidas, produce lesiones en otros órganos, especialmente en el hígado y en el riñón.

La característica más notable de este tóxico es que destruye únicamente las células beta, respetando las células alfa y delta. La necrosis de esas células se inicia inmediatamente después de la inyección y se completa en las primeras cuarenta y ocho horas.

En los animales refractarios a la aloxana la diabetes es transitoria y las lesiones degenerativas mejoran lentamente. Una vez destruidas las células beta la inyección de nuevas dosis de aloxana no provoca hipoglucemia, lo que indica que esta sustancia no tiene acción sobre el nivel glucémico directamente.

Los trabajos subsiguientes y la observación de los animales con este tipo de diabetes, han comprobado complicaciones similares a las que se producen en las diabetes humanas. Schneider, Lewis y colaboradores en 1945 comprobaron hemorragias retinianas, en los conejos con diabetes aloxánica, las cuales se presentaron de uno a tres meses después de la inyección.<sup>34</sup>

Esas lesiones eran más precoces, apareciendo en la primera semana en animales cuyas albúminas plasmáticas habían sido reducidas experimentalmente.

Estos hechos indicarían que la falta de insulina endocrina basta para producir lesiones degenerativas, como las indicadas, sin que intervengan otros factores vasculares.

En ratas a las cuales se les inyectó dosis subdiabéticas de aloxana, Lazarow en 1952 comprobó un estado diabético latente que se fue agravando progresivamente entre los seis meses y el año, apareciendo en un tercio de ellas una diabetes completa. Esta mejoró en los animales que sobrevivieron más de veinte meses, desapareciendo los signos clínicos y humorales sin que se encontraran signos evidentes de regeneración celular en los islotes.

Esa evolución sugiere la participación de influencias extrapancreáticas, que acentúan el trastorno metabólico, al igual que en la diabetes del adulto.

Los trabajos de Loubatieres, utilizando fármacos hipoglucemiantes, han demostrado mejoramiento de la diabetes aloxánica parcial con dichos fármacos.

La característica más saliente de la diabetes experimental es que exigen para su producción la extirpación total del páncreas o la destrucción completa de las células beta.

El requerimiento insulínico es poco elevado y en la diabetes hipofisaria los animales pueden sobrevivir sin insulina inyectable.

El ayuno impide o retarda la aparición de la diabetes por hormonas hipergluceantes, mientras que una alimentación rica en glúcidos favorece su producción. La acción diabetógena de esas hormonas parece debida: primero, a la sobrecarga funcional de los islotes, provocada por la hiperglucemia; segundo, a la acción tóxica de esas hormonas sobre las células beta. La degeneración de las células beta por extractos hipofisarios puede ser evitada con la administración precoz de insulina.

La destrucción de esas células por la aloxana puede ser prevenida con cantidades suficientes de glutatión.

En la diabetes hipofisaria han sido señaladas lesiones degenerativas vasculares como en la diabetes humana.<sup>i ii</sup>

Algunos estudios demostraron que la formación de radicales inducidos por Aloxana son los responsables de la citotoxicidad de este compuesto

Otros experimentos sugieren que la inhibición de la secreción de la insulina por Aloxana es causada por su interferencia con las proteínas citoplasmáticas que contienen residuos sulfhidrilos (-SH).<sup>iii</sup>

Se ha demostrado por inmunohistoquímica, que los páncreas de los animales con DM inducida por Aloxana presentaron una reducción del 70% del área del islote ocupada por las células  $\beta$  llegando a la ausencia de éstas.<sup>36</sup>

Otro estudio concluyó en que, aparentemente, la Aloxana, no solo causa daño y destrucción de las células  $\beta$  sino también hiperplasia de las células productoras de somatostatina.<sup>iv</sup>

---

## **MATERIALES Y METODOS**

Se utilizaron 15 ratas Wistar macho de  $250 \pm 50$ g de peso, asignados al azar en 3 grupos de 5 individuos cada uno, proporcionadas por el bioterio de la FES Iztacala, donde se mantuvieron en condiciones controladas de temperatura ( $22 \pm 1^\circ\text{C}$ ), humedad relativa (40%), ciclo luz:oscuridad (12hrs:12Hrs), iniciando a las 8:00 hrs, con agua y alimentación *ad libitum*.

Las 15 ratas fueron tratadas con Aloxana a dosis de 150mg/kg de peso, para inducir diabetes.

Una vez que se determinó a través de la medición de la glucosa en sangre el estado diabético, se les colocó un aparato de ortodoncia, el cual consiste en un arco de Niquel-Titanio 0.012" (Igarashi)

Este aparato fue colocado en todos los grupos entre el primero y segundo molar superior y posteriormente fue activado



Figura 5. Colocación de resorte entre el primero y segundo molar

## **INDUCCION DE DIABETES CON ALOXANA**

Para poder inducir la diabetes en las ratas se siguió este procedimiento:

Primero se pesó cada rata y después se les inyectó la aloxana por vía peritoneal a la siguiente dosis: 150mg/kg disuelta en solución salina fisiológica

Después de la primera dosis, se les midió la glucosa sanguínea con tiras reactivas para verificar el nivel de glucosa que habían alcanzado

A las 48 horas, se les midió de nuevo el nivel de glucosa en sangre y posteriormente se les inyectó otra dosis de aloxana

A las siguientes 72 horas se les midió de nuevo el nivel de glucosa y sólo se reforzó la dosis aloxana a las ratas que presentaron niveles bajos de glucosa en sangre.

Posteriormente, las ratas se asignaron al azar en 3 grupos de 5 ratas cada grupo, las cuales fueron sacrificadas con sobredosis de pentobarbital sódico, a las 24, 96 y 144 horas posteriores a la colocación del aparato ortodóncico.

GRUPO	ALOXANA			RESORTE	HORAS					
	Día 1	Día 2	Día 3		24	48	72	96	120	144
1	*	*	*	*		Sacrificio				
2	*	*	*	*				Sacrificio		
3	*	*	*	*						Sacrificio

## PREPARACION DE TEJIDOS

Una vez sacrificadas se les realizó la disección del maxilar superior y se procedió a hacer la preparación de los tejidos iniciando por la fijación y posteriormente la descalcificación.

### FORMALDEHIDO ( tamponado al 8%)

- Este se utiliza para fijar los tejidos
- Se sumergen los tejidos durante 24 horas

- Posteriormente se realiza la descalcificación mediante el uso de EDTA

#### PREPARACION DE FORMALDEHIDO AL 8%

- 80 ml de formaldehído 37-40%
- 920 ml de agua destilada
- 4 g Fosfato de Sodio monobásico
- 6.5 g Fosfato de Sodio dibásico

#### PREPARACION DE EDTA (Acido Etilendiaminotetratéico)

- Para preparar EDTA al 7% se necesitan 800 ml de agua bidestilada y se le agregan 70 g de EDTA, esto se hace utilizando el agitador magnético y la mosca.
- Posteriormente, para que el EDTA se pueda disolver, es necesario ir agregando Na OH (Hidróxido de Sodio) con la finalidad de subir el pH, el cual se debe estar midiendo constantemente desde el principio.
- Cuando el pH sube a 8-9 que es en el momento en que ya se ha disuelto completamente el EDTA se van agregando gotas de ácido clorhídrico para bajar el pH a 7 y finalmente se afora hasta 1 Litro.
- Las muestras son colocadas en frascos con EDTA pH 7 y se tienen que agitar con la barra y la parrilla magnéticas
- Este procedimiento tiene que ser realizado cada 24 horas y el líquido debe ser cambiado cada 72 horas durante 2 o 3 semanas o hasta asegurar que los tejidos han sido descalcificados al 100%

- Para corroborar que los tejidos han sido completamente descalcificados se toma una radiografía de cada muestra de tejido utilizando como testigo ya sea un tope de lima para endodoncia o bien una parte de maxilar sin descalcificar para poder observar la diferencia entre estos
- Una vez que los tejidos están descalcificados, se procede a hidratar los tejidos mediante el uso de alcoholes, el cual se realiza de la siguiente manera:

#### PREPARACION DE LOS ALCOHOLES

- Alcohol 96° ----- 100ml (Aforar a 100 ml)
- Alcohol 70° ----- 73 ml (Aforar a 100 ml)
- Alcohol 80° ----- 84 ml (Aforar a 100 ml)
- Alcohol 90° ----- 94 ml (Aforar a 100 ml)

#### PROCEDIMIENTO

- Sumergir los las muestras de la siguiente manera:
- Alcohol 70° ----- 1 Hora
- Alcohol 80° ----- 1 Hora
- Alcohol 90° ----- 1 Hora
- Alcohol 96° ----- 1 Hora

- Alcohol 96° ----- 1 Hora
- Alcohol 100° ----- 1 Hora
- Alcohol 100° ----- 1 Hora
- Xilol I ----- 15 minutos } Puede ser sustituido por alcohol  
amílico }
- Xilol II ----- 15 minutos
- Aceite }  
          } 1 día o más
- Aceite
- Parafina 1
- Parafina 2

## INCLUSION

- Una vez terminado, se procedió a hacer la inclusión para lo cual fue necesario poner a calentar parafina a 55°C en un horno
- Se colocan las muestras en la parafina y se acomodan en la dirección en que se quieren realizar los cortes y finalmente se etiquetan

- Una vez realizados los cubos de parafina se procede a hacer los cortes histológicos, para lo cual es necesario el uso de solución de Ruyter, agujas de disección y porta objetos

#### PREPARACION DE RUYTER

- Acetona ----- 20 ml
  - Benzoato de metilo ----- 0.5 ml
  - Agua destilada ----- 80 ml
  - Clara de huevo (Albúmina)
  - Glicerina
- 1) Se preparan 2 soluciones, la A (20 ml de acetona con 0.5 ml o 10 gotas de benzoato de metilo) y la solución B (80ml de agua destilada con clara de huevo y glicerina)
  - 2) Se mezclan las Soluciones A y B
  - 3) Se filtra para evitar la precipitación de la albúmina
  - 4) Se guarda en frío a 4°C hasta su uso

#### CORTES HISTOLOGICOS

- Los cortes se realizan con un microtomo con un grosor de 5µm cada corte dejando un espacio de 30 µm entre cada corte
- Una vez realizados los cortes, estos fueron colocados en un horno a 55° para que la parafina se derritiera y así poder teñir los tejidos y se procedió a teñir los cortes

#### TINCION DE TEJIDOS

- Se utilizaron 2 técnicas de tinción:

1) Hematoxilina y Eosina (HyE)

2) Goldner's Trichrome

#### TECNICA HISTOLOGICA H y E (Hematoxilina y Eosina)

- 1) Xilol I ----- 5 minutos----- Para desparafinar
- 2) Xilol II ----- 5 minutos----- Para desparafinar
- 3) Xilol OH ----- 3 minutos ----- Comenzar a hidratar
- 4) OH-100° -----3 minutos -----
- 5) OH- 90° -----3 minutos -----
- 6) OH-80° -----3 minutos -----
- 7) OH-70° -----3 minutos -----
- 8) Agua -----5 minutos -----
- 9) Hematoxilina ----- 3 minutos ----- Teñir núcleos
- 10) Agua llave ----- 1 minuto ----- Quitar exceso de  
hematoxilina
- 11) Eosina ----- 5 minutos ----- Teñir citoplasma  
(contraste)
- 12) OH-70° ----- 1 minuto ----- Quitar exceso de  
Eosina
- 13) OH-80° ----- 2 minutos -----
- 14) OH-90° ----- 3 minutos -----
- 15) OH-100° ----- 5 minutos -----

HIDRATAR

DESHIDRATAR

16) Xilol I ----- 3 minutos ----- Quitar alcohol

17) Xilol II ----- 5 minutos ----- Aclarar los tejidos

## MONTAR

Para preservar definitivamente los tejidos se montan con entellón o resina sintética

## RESULTADOS

El peso promedio de los animales que se utilizaron en este diseño experimental tuvo una media de 359 +/- 24.7 con un mínimo de 310 y un máximo de 400g. Tabla 1.

Tabla 1

Peso		
N	Válido	20
	Perdido	0
Promedio		359.15 g
Mediana		362 g
Desviación estándar		24.7477 g
Mínimo		310 g
Máximo		400 g

Los valores de glucosa sanguínea de los 20 animales antes de el tratamiento con aloxana, mostraron una media de 58.3 +/- 4.1 mg/dl., con valores mínimos de 52 mg/dl y máximo de 65 mg/dl.

Tabla 2

Glucemia antes del Tx con aloxana		
N	Válidos	20
	Perdidos	0
Promedio		58.3 mg/dl
Mediana		59 mg/dl
Desviación estándar		4.014 mg/dl
Mínimo		52 mg/dl
Máximo		65 mg/dl

La administración de aloxana indujo en nuestros animales hiperglucemias y después de 4 días los valores tuvieron un promedio de 189.65 +/- 86.95 mg/dl.:

Tabla 3

Glucemia post Tx con Aloxana		
N	Válido	20
	Perdido	0
Promedio		189.65 mg/dl
Mediana		175 mg/dl
Desviación estándar		86.95 mg/dl
Mínimo		85 mg/dl
Máximo		354 mg/dl

glucemia post Tx con aloxana

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 85.00	1	5.0	5.0	5.0
96.00	1	5.0	5.0	10.0
97.00	1	5.0	5.0	15.0
103.00	1	5.0	5.0	20.0
106.00	1	5.0	5.0	25.0
110.00	1	5.0	5.0	30.0
145.00	1	5.0	5.0	35.0
155.00	1	5.0	5.0	40.0
169.00	1	5.0	5.0	45.0
172.00	1	5.0	5.0	50.0
178.00	1	5.0	5.0	55.0
181.00	1	5.0	5.0	60.0
193.00	1	5.0	5.0	65.0
200.00	1	5.0	5.0	70.0
209.00	1	5.0	5.0	75.0
273.00	1	5.0	5.0	80.0
278.00	1	5.0	5.0	85.0
336.00	1	5.0	5.0	90.0
353.00	1	5.0	5.0	95.0
354.00	1	5.0	5.0	100.0
Total	20	100.0	100.0	

Los valores promedio de glucemia registrados al momento del sacrificio muestran valores que no fueron estadísticamente diferentes en los grupos de ratas diabetizadas y que se les colocó el resorte en U.

### Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
glucemia 48 horas de estrés ortodóncico	5	172.00	250.00	222.6000	29.8965
glucemia 96 horas de estrés ortodóncico	5	183.00	303.00	225.0000	48.4200
glucemia 144 horas de estrés ortodóncico	5	217.00	278.00	248.2000	25.0639
Valid N (listwise)	5				

### Hallazgos Histológicos

En los cortes de los maxilares de las ratas del grupo testigo (ratas normales con presión mecánica), se observan osteoclastos activos en la superficies óseas del septo Interradicular, abundantes fibroblastos entre los haces de las fibras del ligamento periodontal y vasos sanguíneos dilatados. El cemento estrechamente adherido a la dentina conteniendo cementocitos con núcleo pequeño y picnótico ( figura 6 ).

En todos los cortes obtenidos de los maxilares de las ratas en los que se colocó el resorte en U y que fueron diabetizadas, observamos zonas de necrosis en el hueso fasciculado (bundle bone), y el hueso medular alveolar, así como en el cemento, en el ligamento periodontal la disposición fibrilar esta alterada, de manera similar a las imágenes que describen a la hialinización.

En las zonas de necrosis ósea se observa agrandamiento de las lagunas osteocitarias con disolución del material nuclear ( figura 7, 8, 9 ).

En el cemento de manera similar a los cambios que ocurren en hueso, los cementoplastos se dilatan, y se disuelve el material nuclear, es constante la alteración de la matriz cementaria que permite la separación de la unión con la dentina. ( Figura 9)

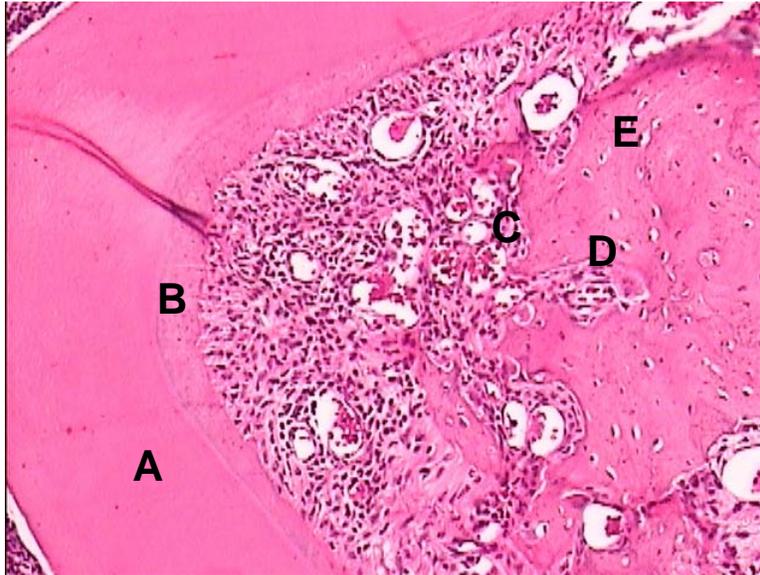


Figura 6

Microfotografía (10X) corte de la zona del maxilar de rata normoglicémica sometida a estrés ortodóncico en la que se observan la dentina (A), cemento con cementocitos con núcleo picnótico (B), abundantes fibroblastos(C), en la superficie óseas, células bordeantes, algunos osteoclastos (D) y en el interior osteocitos con núcleo picnótico (E).

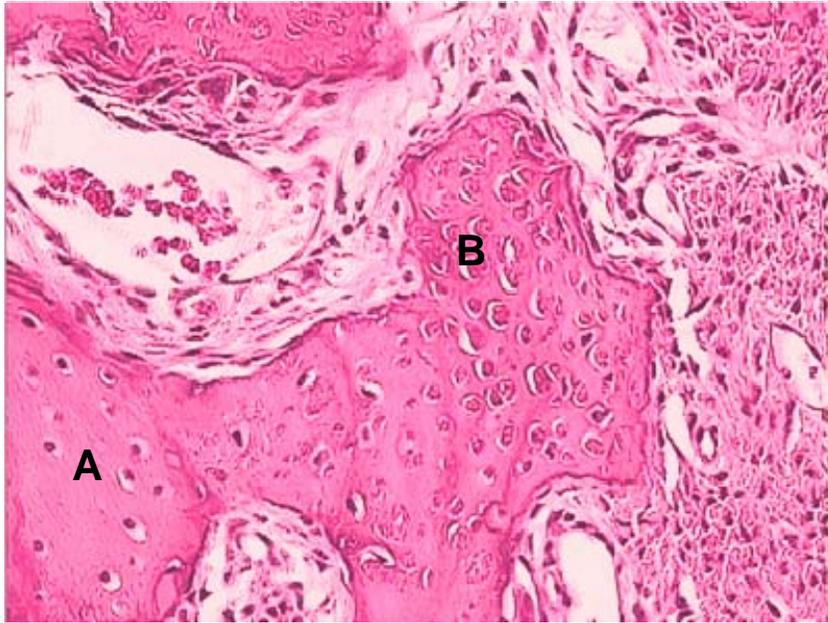


Figura 7

Microfotografía (20X). Corte realizado en el hueso del maxilar de una rata diabética. En la que se observa una trabécula con una zona de osteocitos normales con núcleo con la cromatina condensada, y un halo claro (A), y en lo que corresponde a la zona del hueso adyacente al ligamento periodontal, los espacios lacunares están ocupados por osteocitos en proceso de necrosis con pérdida del núcleo y un aumento del tamaño lacunar (B).

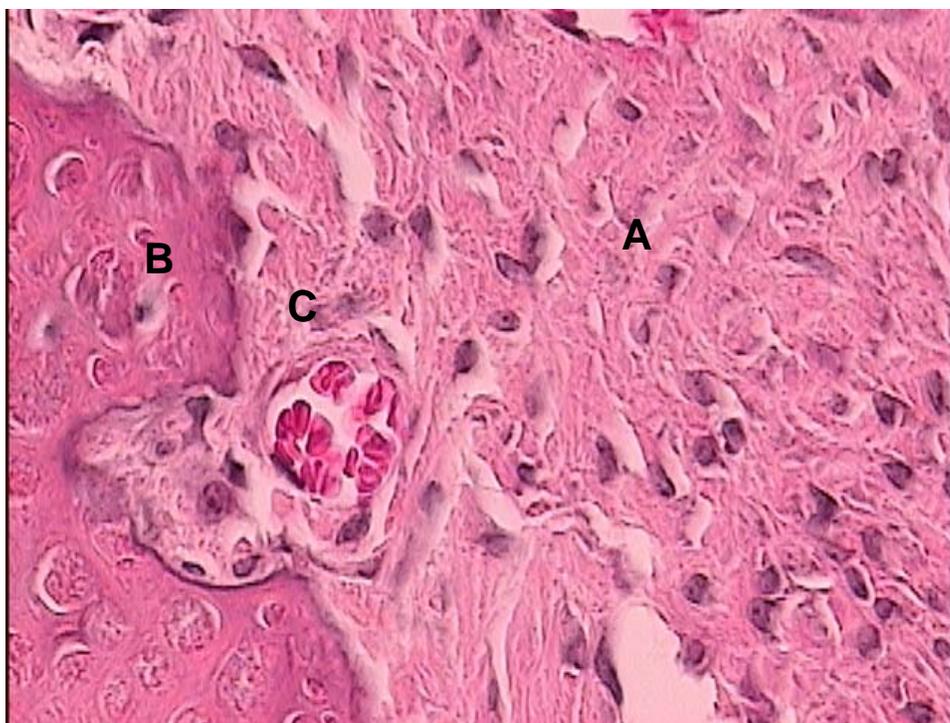


Figura 8

Figura 8. Periodonto de rata tratada con aloxana y sometida a estrés ortodóncico. Se observan las lagunas osteocitarias de mayor tamaño que lo normal (A), y están ocupadas por un material eosinófilo de apariencia vacuolar en el ligamento periodontal. También se observa hialinización y pérdida de la estructura fibrilar de la matriz intercelular, así como lisis nuclear de las células (B). La presencia de un vaso sanguíneo con eritrocitos nos indica que la presión no los ha colapsado (C).

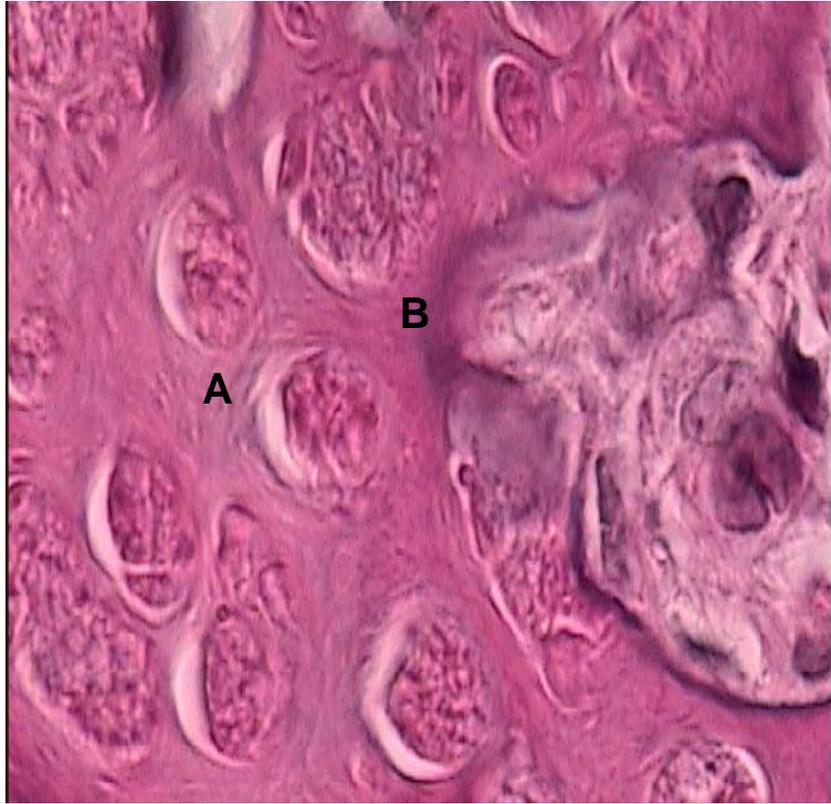


Figura 9

Figura 9. Corte de hueso alveolar de ratas con 96 horas de diabéticas sometidas a estrés mecánico, teñido por H y E. Se observa reabsorción que involucra osteocitos en proceso de necrosis (A). las lagunas osteocitarias muestran en su interior los restos de osteocitos necrosados, que están vacuolados y en fragmentación. La ubicación aislada de éstas células permite la visualización del proceso sin que sean fagocitadas, también se observa una laguna de reabsorción con macrófagos que han alcanzado a las lagunas osteocitarias y su contenido (B).

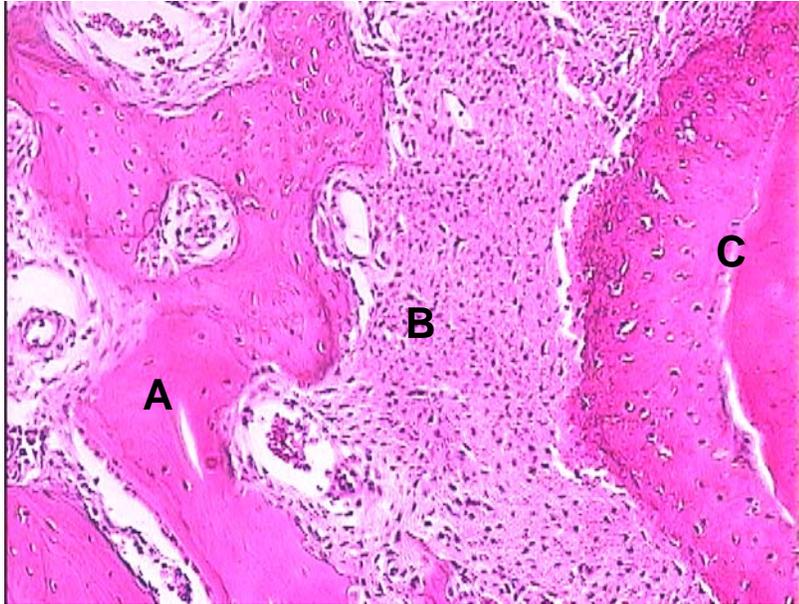


Figura 10

Figura 10. Microfotografía (10X) del periodonto de rata diabética en la que se observa en hueso alveolar con zona de necrosis (A) en el ligamento periodontal con pérdida de estructura fibrilar normal (B) necrosis del cemento caracterizado por lagunas vacías y separación de la unión cemento-dentinaria (C)

## **DISCUSION.**

Está ampliamente estudiado el efecto de la diabetes en los tejidos periodontales en relación con la enfermedad periodontal, el paciente con pobre control de la glucemia tiene mayor susceptibilidad a la enfermedad periodontal. Ryan lo atribuye a que la diabetes aumenta la destrucción de los tejidos periodontales y contribuye a la pérdida neta de hueso en parte porque suprime el proceso de formación ósea acoplado a la resorción.<sup>i</sup>

La reparación ósea en la diabetes se caracteriza por la disminución de la expresión de genes que inducen la diferenciación de osteoblastos, disminución de la producción de factores de crecimiento y disminución de la producción de matriz extracelular. La hiperglucemia causa complicaciones irreversibles macro y microvasculares entre las que se incluyen retinopatía, neuropatía, aterosclerosis, y enfermedad cerebrovascular. Hay evidencias suficientes de que la glicación conduce a modificaciones químicas de proteínas y otras macromoléculas y que esto contribuye a las patogénesis de las complicaciones diabéticas.<sup>ii</sup>

Los productos finales de la glicación avanzada (AGEs) se forman en condiciones normales y se acumulan con la edad. Con la hiperglucemia crónica la acumulación de AGEs está muy aumentada. Los AGEs se forman espontáneamente cuando los niveles de glucosa son elevados y oxidan a los lípidos en la sangre. Los AGEs contribuyen significativamente para muchas complicaciones de diabetes, incluyendo fibrosis del hígado, aterosclerosis, incrementa la severidad de la enfermedad periodontal y disminuye la formación de hueso.

Nuestros resultados indican que el periodonto de las ratas diabetizadas es más susceptible de ser dañado por el estrés ortodóncico, a diferencia de las ratas testigo en las que la presión no produce ni obliteración de los vasos sanguíneos ni alteraciones en cemento y ligamento periodontal, el cambio más notorio en estos testigos es la activación de la osteoclastogénesis y por lo tanto la presencia de osteoclastos activos en las superficies óseas involucradas.<sup>iii</sup>

Los cambios descritos en los resultados, nos hacen suponer que se activaron mecanismos que dieron como resultado alteraciones en el tamaño de las lagunas osteocitarias u osteoplastos y cambios nucleares en los osteocitos, en los que finalmente ocurrió disolución del material nuclear.

La apoptosis o muerte celular programada es importante como mecanismo para remover las células que no se quieren durante el desarrollo y puede ser disparada por varios signos y es caracterizada por cambios bien definidos.

Al parecer la apoptosis juega un papel importante en las complicaciones de la diabetes. Entre estas tenemos la apoptosis de neuronas en la neuropatía diabética, la diabetes potencia la apoptosis de los cardiomiocitos la cual es importante en la patogénesis cardíaca y apoptosis de las células mesangiales que ocurre en la neuropatía diabética.<sup>iv</sup>

Existen varios mecanismos que pueden ser responsables de la alta proporción de apoptosis que ocurre en el grupo diabético. Uno de estos mecanismos puede ser a través de la activación receptores con dominios de muerte por citocinas, como el receptor 1 de TNF o fas. La diabetes esta asociada tanto con el aumento de TNF y la expresión de fas/fas-ligando.

La IL-1 o el interferón gama pueden promover la apoptosis aún si pierden sus receptores con “dominio de muerte”, a través de alterar la expresión de genes proapoptóticos o promoviendo la producción de radicales de oxígeno. Los productos finales de glicación avanzada también pueden promover la apoptosis de células productoras de matriz. El aumento de la apoptosis de éstas células esta asociada con complicaciones de la diabetes como la retinopatía, neuropatía, neuropatía y la acelerada vasculopatía.

En la apoptosis las alteraciones nucleares representan los cambios más significativos e importantes de las células muertas y los organelos permanecen inalterados incluso hasta la fase en que aparecen los cuerpos apoptóticos. A diferencia de la apoptosis, la necrosis es una forma de muerte celular que resulta de un proceso pasivo, accidental y que es consecuencia de la destrucción progresiva de la estructura con alteración definitiva de la función normal en un daño irreversible; este daño está desencadenado por cambios ambientales como la isquemia, temperaturas extremas y traumatismos mecánicos.

En la necrosis, se observan numerosas células vecinas en similares circunstancias, en estadios diferentes de desintegración, y sus causas son siempre patológicas (agentes tóxicos, traumáticos, etc.). La principal diferencia con la apoptosis es que se trata de una muerte celular accidental, con liberación del contenido celular de la célula necrótica al tejido y la consiguiente inflamación y daño tisular. Y que en el caso de las lesiones que reportamos, pueden ser debidas a que los osteoblastos y cementoblastos no están disponibles para ser fagocitados aunque en las imágenes que presentamos no hay un infiltrado inflamatorio que debe acompañar a la necrosis.

Como menciona Graves en el 2006, la apoptosis de las células productoras de matriz puede ser un factor crítico en la reparación de los tejidos conectivos ordinarios, cartilagosos y óseos y pueden representar un importante mecanismo a través del cual la diabetes tiene efectos negativos en el periodonto.

---

## **CONCLUSION**

A diferencia de las ratas normoglicémicas en las que el estrés ortodóncico en nuestro modelo no produce alteraciones vasculares, óseas o en el cemento, ni en las características de las fibras del ligamento periodontal y en las que se activa la formación de osteoclastos, en las ratas diabetizadas, un estrés mecánico similar produjo necrosis de osteocitos y cementocitos, así como alteraciones en las características fibrilares del ligamento periodontal.

## ANEXO

Tabla 2. Consideraciones de tratamiento para pacientes con diabetes<sup>i</sup>

<b>Consideraciones para el tratamiento dental en pacientes con diabetes</b>	
Tipo de procedimiento dental	Consideraciones
- Entender como funciona la insulina y de que sirve tener conocimiento acerca del nivel de glucosa en la sangre	1) Hacer chequeos constantes a los pacientes (cada 3 o 4 meses) para evitar problemas de gingivitis o periodontitis 2) Hacer énfasis en el cuidado en casa como es: uso de hilo dental todos los días aparte del cepillado, uso de enjuague bucal)
- Procedimientos no quirúrgicos como son: 1) Debridamiento periodontal 2) Restauraciones 3) Prótesis fijas y removibles <b>4) <u>Tratamiento ortodóncico</u></b> 5) Profilaxis 6) Endodoncia	-En los pacientes diabéticos se recomienda darles las citas en las mañanas ya que toleran mejor los procedimientos - Se recomiendan citas más cortas y más frecuentes - Disponibilidad de comer una botana - Facilidad para ir a un baño
- Procedimientos quirúrgicos como son: 1) Extracciones 2) Cirugía periodontal 3) Implantes	- Citas en las mañanas - Uso de antibióticos - Checar bien los niveles de insulina





## **BIBLIOGRAFIA**

Gómez de Ferraris M E , Campos M A, (2002) Histología y Embriología bucodental. Segunda edición Médica Panamericana, Madrid.

<sup>1</sup> Krishnana V, Davidovitch Z (2006). Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force, Am J Orthod Dentofacial Orthop ;129:469e.1-460e.32.

<sup>1</sup> Bensch L, Braem M, Van Acker K, MD, Willems G (2003) Orthodontic treatment considerations in patients with diabetes mellitus. Am J Orthod Dentofacial Orthop 123:74-8.

<sup>1</sup> Landeros Olvera E A (2000) El panorama epidemiológico de la diabetes mellitus. Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica 8 (1-4): 56-59.

<sup>1</sup> Ryan M E, Carnu O, KAMER A (2003) The influence of diabetes on the periodontal tissues, 134;34s-40s.

<sup>1</sup> Riancho J A , Gutierrez, G E (2003). Factores Reguladores de la Resorción Ósea, Revista Metabolismo Oseo y Mineral 1 (. 2.).

<sup>1</sup> Torres MA (2006). Curso histológico general , Universidad de Chile, Facultad de odontología.

<sup>1</sup> Boyle WJ, Simonet WS (2003). Osteoclast differentiation and activation. Nature 15;423(6937):337-42.

<sup>1</sup> Proffit WR (2000). Biologic basis of orthodontic therapy. Contemporary orthodontics 3ra edición Mosby.

<sup>1</sup> Krishnan V, Davidovitch Z (2006). Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, Volume 129(4):469.e1-32.

- <sup>1</sup> Masella RS, Meister M (2006). Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement, American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 129(4):458-68.
- <sup>1</sup> Graber TM, Swain BF Reitan K Current orthodontic concepts and techniques, Biomechanical principles and reactions. In: 3ª edición.
- <sup>1</sup> Davidovitch Z (1991). Tooth movement Crit. Rev. Oral Biol Med ;2:411-50.
- <sup>1</sup> Toms SR, LemonsJE, Bartolucci (2002). Nonlinear stress-strain behavior of periodontal ligament under orthodontic loading. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics 122:174-9.
- <sup>1</sup> Burstone CJ, Kraus BS, Riedel, RA (1962). The biomechanics of tooth movement., Philadelphia: Lea and Febiger 48:805-22.
- <sup>1</sup> Storey E (1973).The Nature of tooth movement : Am J Orthod ;63:292-314.
- <sup>1</sup> Schwarz AM (1932). Tissue changes incident to orthodontic tooth movement. Int. J Orthod 18: 331-52.
- <sup>1</sup> Proffit WR (2000). Biologic basis of orthodontic therapy. Contemporary orthodontics 3ra edición Mosby.
- <sup>1</sup> Reitan K Biomechanical principles and reactions: Graber, TM Swain BF editors. Current orthodontic concepts and techniques, 3ª edición.

- <sup>1</sup> Chan E, Darendeliler M A (2006). Physical properties of root cementum: Part 7 Extent of root resorptions under areas of compression and tension”, Am J Otho and Dentofacial Orthop 129 (4) 505-510.
- <sup>1</sup> Goga Y, Chiba M (2006). Compressive Force induces Osteoblast Apoptosis, J Dent Res 85(3):240-244.
- <sup>1</sup> James E. Griffin, M.D. (1984). Endocrinología y Metabolismo, Editorial Mc. Graw Hill, México
- <sup>1</sup> Robertson C, Drexler AJ, MD; T. Vernillo A T (2003). Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus, JADA, 134:16s-23s.
- <sup>1</sup> Comas JM. Diabetes Mellitus, 1-9 web site:  
[www.http://clientes.spainconsulting.com/sefh/manuales/manualterapeutico/pdf/diabetes.pdf](http://clientes.spainconsulting.com/sefh/manuales/manualterapeutico/pdf/diabetes.pdf).
- <sup>1</sup> Merck and Co. USA Diabetes Factores genéticos 1995-2007 web:  
<http://www.msd.com.mx/msdmexico/patients/diabetes/factores.html>.
- <sup>1</sup> Marquina RA, Rivera MD, Castellanos RM, López M (2003). Factores de riesgo asociados a enfermedad vascular periférica en paciente con diabetes mellitus, Rev Fac Med UNAM 46 (1): 18-21.
- <sup>1</sup> Ship J (2003). Diabetes and Oral Health. JADA 134: 4S-10S.
- <sup>1</sup> Méndez J (2003). Productos finales de glicosilación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus, medigraphic.com, 139 (1) 49-55.
- <sup>1</sup> Méndez J D, Ramos H G, (1994). Diabetes Mellitus experimental. Ciencia Veterinaria 9;347-371.

<sup>1</sup> de Lima MA, Biagioni LM, Castanheira DP, Navarro FC, Ranaia Santana Tatsukawa<sup>3</sup>, de Araújo G, dos Reis L C, Araújo M Ede Abreu, Borges M F (2001). análise quantitativa das células das ilhotas pancreáticas em ratos sob efeito de aloxana. Quantitative analysis of cells of the `pancreatic islets in rats under effect of aloxan. Medicina, Ribeirão Preto, 34: 308-314.

<sup>1</sup> Graves DT, Liu R, M. Alikhani, Al-Mashat H, and Trackman PC (2006). Diabetes enhanced Inflammation and Apoptosis-Impact on Periodontal Pathology. J Dent Res 85(1):15-21.

<sup>1</sup> Liu R, Bal H.S., T. Desta, Krothapalli N, Alyassi M, Luan Q, and D.T. Graves (2006). Diabetes enhances periodontal bone loss through enhanced resorption and Diminished Bone Formation. J Dent Res 85(6):510-514.

<sup>1</sup> J.M. Hock V, Krishnan JE, Onyia, JP, Bidwell LJ, Milas, and D. Stanislaus (2001). Osteoblast Apoptosis and Bone Turnover. Journal of bone and mineral research 16(6):975-84.

<sup>1</sup> Rothstein JP (2001). The care of dental patients with diabetes mellitus, part 1. Dentistry Today, 20(3):72-7.