



Minirevisión /Minireview

Efecto de la diabetes en células madres de la cavidad bucal. Una revisión breve

Effect of diabetes on stem cells of the oral cavity. A brief review

Gloria Cifuentes-Suazo¹ORCID 0000-0002-6497-3480, Felipe Stange-Dempster¹ORCID0000-0003-3697-1899, Luciano Muñoz-Díaz²ORCID0000-0001-9758-2606, Ricardo Cartes-Velásquez³

¹Facultad de Odontología, Universidad Andrés Bello, Concepción, Chile.

²Práctica privada, Chile.

³Fundación Kimntrum, Concepción, Chile.

*Correspondencia a/Corresponding to:

Dr. Ricardo Cartes Velásquez

Beltrán Mathieu 7, Concepción, Chile

Correo electrónico/E-mail: cartesvelasquez@gmail.com

Rev Fac Odont (UNC). 2022; 32 (2): 11-5

doi: 10.25014/revfacodont271.2020.32.2.11

revistas.unc.edu.ar/index.php/RevFacOdonto

Received 25 January 2022; Accepted 31 March 2022

Abstract

Tissue engineering is one of the pillars of regeneration techniques in medicine, based on the use of mesenchymal stem cells (MSCs). MSCs have self-renewal and differentiation capabilities in multiple lines, due to which they are multipotent mature cells. MSCs can be spread over several sites, a good amount of MSCs is in the oral cavity, including parts such as the alveolar bone, periodontal ligament, dental pulp, dental follicle, oral mucosa and gums. Despite being a major advance in medical sciences, the use of MSCs may be limited by several factors that affect the biological capabilities of these cells. Considering the oral cavity as one of the main sources of obtaining a high amount of MSCs, one of the factors that has great repercussions on oral health and diabetes, the clearest example is the two-way relationship that has periodontitis today. Periodontitis is considered the sixth complication of diabetes. Given the above, it is necessary to identify the effects that could also have on the MSCs obtained in the oral cavity, effects that could hinder their use in tissue engineering. The purpose of this review is to describe the effect of diabetes on MSCs in the oral cavity.

Key words: stem cells, diabetes, oral cavity, regeneration

Resumen

La ingeniería tisular es uno de los pilares de técnicas de regeneración en medicina, teniendo su base en el uso de células madres mesenquimales (CMM). Las CMM tienen capacidades de auto renovación y diferenciación en múltiples linajes, esto debido a que son células madres multipotentes. Las CMM se pueden aislar de varios tejidos, una buena fuente de CMM es la cavidad oral, incluyendo partes como el hueso alveolar, ligamento periodontal, pulpa dental, folículo dentario, mucosa oral y encía. A pesar de ser un gran avance en las ciencias médicas, la utilización de las CMM puede verse limitada por varios factores que afecten las capacidades biológicas de estas células. Considerando la cavidad oral como una de las principales fuentes de

obtención de gran cantidad de CMM, uno de los factores que tiene grandes repercusiones en la salud oral es la diabetes, el ejemplo más claro es la relación bidireccional que tiene con la periodontitis. Hoy en día la periodontitis se considera la sexta complicación de la diabetes. Dado lo anterior, se hace necesario identificar los efectos que también podría tener sobre las CMM obtenidas en cavidad bucal, efectos que podrían dificultar su uso en ingeniería tisular. El objetivo de esta revisión es describir el efecto de la diabetes en CMM de la cavidad bucal.

Palabras clave: células madre, diabetes, cavidad bucal, regeneración.

Introducción

Las células madre mesenquimales (CMM) son el fundamento de la ingeniería tisular y medicina regenerativa de los últimos años, debido a sus capacidades de auto renovación, de diferenciación en múltiples linajes, producción de citocinas y factores de crecimiento que aumentan la dinámica celular lo que genera una capacidad regenerativa y reparativa deseable para su utilización clínica.¹⁻³ Además de estas capacidades, se describe en la literatura el potencial de migración celular, lo que les permite ir al sitio de la lesión de manera guiada y directa para promover la cicatrización, esto sumado a la liberación de factores quimiotácticos y pro-angiogénicos que aumentan la capacidad de cicatrización tisular.^{3,4} En la cavidad oral se describen variadas zonas de donde se pueden aislar CMM, tales como: el hueso alveolar, ligamento periodontal, pulpa dental, folículo dentario, papila apical, dientes deciduos exfoliados, mucosa oral y encía.⁵⁻¹³

La diabetes es una enfermedad crónica grave que se desencadena cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando no es capaz de utilizar de manera eficiente la insulina producida. El año 2014 se reportaron 422 millones de adultos diabéticos, representando un 8,5 % de la población adulta mundial. En 2012, 1,5 millones de muertes fueron provocadas por esta enfermedad.¹⁴ La diabetes es considerada un factor de riesgo para diversas enfermedades de la cavidad bucal, entre las manifestaciones de esta enfermedad a nivel oral encontramos: boca seca, caries, enfermedad periodontal y gingival, candidiasis, síndrome de boca ardiente, alteraciones del gusto, lengua fisurada, lengua geográfica, liquen plano, retraso en cicatrización de heridas bucales, entre otras alteraciones.^{15,16}

Dada la probada relación que existe entre la diabetes y afecciones bucales, es que en los últimos años se ha desarrollado una línea de

investigación incipiente sobre las propiedades biológicas de las CMM obtenidas de la cavidad bucal y la diabetes o condiciones de hiperglicemia. Dado lo anterior, se hace necesario identificar los efectos que también podría tener sobre las CMM obtenidas en cavidad bucal, efectos que podrían dificultar su uso en ingeniería tisular. El objetivo de esta revisión es describir el efecto de la diabetes en las células madres de la cavidad bucal.

Efecto de la Diabetes Mellitus en la cavidad oral

La patogenia de la diabetes mellitus (DM) ha sido ampliamente estudiada, registrándose dos mecanismos principales, el primer corresponde a la vía de los polioles, donde la glucosa se convierte en sorbitol, el otro mecanismo es la generación de productos finales de glicosilación avanzada (AGEs, por sus siglas en inglés). Ambos mecanismos son los responsables de generar las complicaciones asociadas a la DM, lo cual se extrapola a la cavidad oral.¹⁶

Existen a lo menos 6 patologías orales que se relacionan con la DM. La más estudiada es la enfermedad periodontal, siendo esta la sexta complicación de la DM.¹⁷ La patogénesis se relaciona con la acumulación de AGEs en tejidos periodontales. En el caso de la patología oral de boca seca, se debe a la reducción del flujo salival derivado de la poliuria y deshidratación causada por la DM. Otra enfermedad descrita en la literatura como parte de los efectos de la DM es la candidiasis oral, debido a la disfunción salival, hiperglucemia y el sistema inmunológico deteriorado. Uno de los puntos importante es como la DM provoca una tardanza en la cicatrización de las heridas a nivel oral causado por la disfunción vascular y el deterioro del sistema inmune, es decir, la afectación directa de las células orales encargadas de la regeneración tisular.¹⁸

Efecto de la DM sobre CMM de la cavidad bucal

Conociendo los múltiples efectos de la DM en la cavidad oral, en el último tiempo se han desarrollado varios de estudios que relacionan la DM con las CMM de la cavidad bucal. Guo et al.¹⁹ evaluaron el efecto de la diabetes sobre las células madres del ligamento periodontal (CMLP), específicamente el efecto de los AGEs en la diferenciación osteogénica de las CMLP. Los AGE corresponden a los productos finales de glicosilación que cumplen un rol fundamental en la patogenia de la DM, además de su alta expresión de receptores de AGE (RAGE), se ha comprobado que la vía de AGE/RAGE es dominante y conduce al círculo vicioso de daño y reparación tisular de los tejidos periodontales, bajo estos principios los autores decidieron realizar el estudio. Se tomaron muestras de tejidos periodontales de 24 terceros molares extraídos en el Hospital Afiliado de la Universidad Médica de Hainan, China. Cabe destacar que los pacientes no tenían patologías sistémicas, por lo tanto, las muestras de tejido periodontal fueron sometidas en dos grupos distintos, un grupo control con CMLP normales y el grupo estudio con CMLP estimulante de AGE (ACMLP). Para llevar el seguimiento, decidieron medir los cambios de los RAGE y de las especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales fueron monitoreadas mediante Western Blot y citometría de flujo respectivamente. Los resultados observados fueron que los AGE inhibieron notablemente la diferenciación osteogénica de las CMLP, generando nódulos de calcificación significativamente menores ($p < 0.01$). Además, la expresión de ROS y RAGE fue significativamente más alta en las ACMLP ($p < 0.01$).

Liu et al.²⁰ tomaron como base la premisa de que los AGEs generan gran parte de las complicaciones de la DM y tienen un papel importante en la periodontitis, además que podrían afectar las propiedades biológicas de las CMM y no permitir una correcta cicatrización de los tejidos al inhibir la maduración de las células derivadas de estas. A partir de estos fundamentos, decidieron estudiar como los mecanismos AGE/RAGE podían afectar a las CMLP. Se aislaron y cultivaron 20 CMLP de pacientes con periodontitis (CMLPP), 20 CMLP de pacientes con periodontitis y diabetes (CMLPPD) y 10 CMLP

de pacientes sanos (CMLPS). Se estudió la diferenciación osteogénica y adipogénica, los métodos utilizados fueron rojo de alizarina al 0.1% para identificar las zonas de mineralización, análisis cuantitativo de fosfatasa alcalina, análisis cuantitativo de la cadena de polimerasa en tiempo real, aislamiento de proteínas y transferencia de Western Blot. Los resultados obtenidos indican que el potencial de diferenciación múltiple de las CMLPPD se vio dañado significativamente en comparación a las CMLPS. En relación al potencial osteogénico se pudo observar que las CMLPPD generaban menos nódulos de mineralización comparado a los otros 2 grupos, además que al análisis de PCR en tiempo real y Western Blot se pudo observar que el gen 2 ligado al gen específico de los osteoblastos fue mucho menor en las CMLPPD que en las CMLPP y CMLPS después de 14 días de tratamiento de inducción osteogénica.

Kato et al.²¹ evaluaron la hipótesis que la hiperglicemia afecta la regeneración de los tejidos periodontales, además de estudiar el papel del factor nuclear kappa B (NK-kB) en la interacción de la hiperglicemia y las CMLP. El NK-kB es un factor de transcripción involucrado en enfermedades inflamatorias y crónicas. Para cumplir el objetivo del estudio se utilizaron CMLP de humanos y medios con altos contenidos de glucosa como modelo in vitro de diabetes. Para la proliferación celular se realizaron cultivo de las CMLP en DMEM más suero bovino y distintas concentraciones de glucosa: 5,5 mM que equivale a 100 mg/dL en sangre, es decir, control normal; 8,0 mM equivalente a 144 mg/dL en sangre, representativo de pacientes diabéticos postprandiales o controlados; finalmente 12 o 24 mM que corresponden a 216 y 432 mM representando a pacientes diabéticos no controlados. Para el análisis se utilizaron tinción de fosfatasa alcalina y medición cuantitativa de la misma, PCR en tiempo real y transferencia Western Blot. Los resultados mostraron que altos niveles de glicemia provocan una disminución de la proliferación y diferenciación de CMLP en osteoblastos, además se pudo observar que indujeron la activación de NF-kB generando posteriormente expresión de IL-6 e IL-8.

En esta misma línea, Zhang et al.²² evaluaron cómo la DM tipo 2 (DM2) afecta la cicatrización del alvéolo posterior a una extracción y como esto influía en la primera

etapa en cirugía de implantes. Mediante varias formas de evaluar esta relación, llegaron a la conclusión que la DM2 interfiere en la correcta cicatrización del alvéolo, perjudicando la etapa inicial quirúrgica de implantes. Los autores proponen que esto podría deberse a la diferenciación osteogénica reducida de las CMM de los alvéolos de pacientes con DM2. En esta misma línea, Luo et al.²³ evaluaron como la hiperglicemia afectaba a DMLP en condiciones de inducción de TNF- α , encontrando que la hiperglicemia induce una hipotemilación de la isla CpG en el gen del receptor de TNF (TNFR) que es esencial para su regulación al alza, lo que finalmente refuerza el efecto anti-viabilidad causado por TNF- α en CMLP.

Debido a toda la evidencia presentada acerca de la afección de la DM sobre las CMM orales, se ha buscado opciones para contrarrestar las disminuciones en potenciales de diferenciación y proliferación. Una de las opciones que se barajan corresponde a la utilización de exedina-4 que se utiliza para controlar los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. La exedina-4 corresponde a una hormona gastrointestinal similar en un 53% al glucagón humano, por lo tanto, va actuar en el péptido similar al glucagón humano. La necesidad de buscar opciones se debe a que está comprobado que la hiperglicemia genera inhibición en la proliferación y diferenciación osteogénica de las CMLP.²⁴

Un estudio en ratas mostró que cantidades elevadas de glucosa, 25 mM impide la proliferación de CMLP en el primer día, además de que un ambiente hiperglicémico disminuye la capacidad osteogénica. En este mismo estudio se comprobó que la glucosa elevada disminuye la capacidad de autofagia, sin embargo, en contraparte cuando la autofagia aumenta, es un excelente método para conservar la capacidad osteogénica de las CMLP.²⁵

En tanto que, Kichenbrand et al.²⁶ evaluaron viabilidad, proliferación y diferenciación osteogénica de células madre de pulpa dental (CMPD) en condiciones de glicemia baja (5.5mM) y alta (20mM). En este caso no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables evaluadas mediante ensayos funcionales, ni en los genes involucrados en diferenciación osteogénica. Esto contrasta con los efectos previamente descritos en CMLP, sin embargo, no hay más estudios en CMPD u otras poblaciones de CMM orales.

Conclusión

Los estudios hasta el día hoy, indican que la diabetes y niveles altos de glucosa en sangre afectan directamente la capacidad osteogénica, de diferenciación y proliferación de las CMLP. Faltan más estudios respecto a las otras 7 poblaciones de CMM orales, pero queda claro que la afección de la diabetes es importante y nos da una luz acerca de la realidad de las otras CMM de la cavidad bucal.

Con todo, la evidencia actual muestra que la DM, independiente del tipo, genera inhibición de las capacidades biológicas de las CMLP. Posiblemente también afectan a las otras CMM de la cavidad bucal debido a que tienen mecanismos de acción similares.

Conflicto de intereses/Conflict of interest

Todos los autores declaran que no existen conflictos potenciales de interés con respecto a la autoría y / o publicación de este artículo.

All authors declare no potential conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Referencias

1. Wang M, Yuan Q, Xie L. Mesenchymal Stem Cell-Based Immunomodulation: Properties and Clinical Application. *Stem Cells Int.* 2018; 2018:3057624.
2. Madrigal M, Rao KS, Riordan, NH. A review of therapeutic effects of mesenchymal stem cell secretions and induction of secretory modification by different culture methods. *J Transl Med.* 2014; 12(1):1-14.
3. Kamel AHM, Kamal SM, Abubakr N. Effect of smoking on the proliferation capacity and osteogenic potential of human dental pulp stem cells (DPSCs). *Dent Med Probl.* 2020; 57(1):1-6.
4. De Becker A, Riet IV. Homing and migration of mesenchymal stromal cells: How to improve the efficacy of cell therapy? *World J Stem Cells* 2016; 8(3):73–87.
5. Liu J, Yu F, Sun Y, Jiang B, Zhang W, Yang J, et al. Characteristics and Potential Applications of Human Dental Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells* 2015; 33(3):627–638.
6. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci.* 2000; 97: 13625–13630.
7. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, et al. Investigation of multipotent postnatal stem

- cells from human periodontal ligament. *Lancet* 2004; 364(9429):149-55.
8. Takahashi M, Yamada Y, Ozawa R, Ohya M, Ito K, et al. Expression of Odontoblastic-related Genes in Human Dental Follicle Cells, Dental Pulp Stem Cells, and Oral Mucosal Cells. *Int J Oral-Med Sci.* 2004; 3(1):41-48.
 9. Trubiani O, Zalzal SF, Paganelli R, Marchisio M, Giancola R, et al. Expression profile of the embryonic markers nanog, OCT-4, SSEA-1, SSEA-4, and frizzled-9 receptor in human periodontal ligament mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol.* 2010; 225(1):123-31.
 10. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, et al. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: A pilot study. *J Endod.* 2008; 34(2):166-171.
 11. Morsczeck C, Götz W, Schierholz J, Zeilhofer F, Kühn U, et al. Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth. *Matrix Biol* 2005; 24(2):155-65.
 12. Marynka-Kalmani K, Treves S, Yafee M, Rachima H, Gafni Y, et al. The lamina propria of adult human oral mucosa harbors a novel stem cell population. *Stem Cells* 2010; 28(5):984-95.
 13. Diomede F, Rajan TS, Gatta V, D'Aurora M, Merciaro I, et al. Stemness Maintenance Properties in Human Oral Stem Cells after Long-Term Passage. *Stem Cells Int.* 2017; 2017:5651287.
 14. WHO. Informe mundial sobre la diabetes: Resumen de orientación. Disponible en: <https://www.who.int/diabetes/global-report/es/>
 15. Albert DA, Ward A, Allweiss P, Graves DT, Knowler WC, Kunzel C, et al. Diabetes y enfermedades bucodentales: implicaciones para los profesionales de la salud. *Ann. NY Acad Sci.* 2012; 1255: 1-15.
 16. Mauri-Obradors E, Estrugo-Devesa A, Jane-Salas E, Vinas M, Lopez-Lopez J. Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017; 22 (5):e586-94.
 17. Loe H. Periodontal disease; the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16(1):329-334.
 18. Kocher T, König J, Borgnakke WS, Pink C, Meisel P. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontol.* 2000 2018; 78(1):59-97.
 19. Guo ZL, Gan SL, Cao CY, Fu R, Cao SP, et al. Advanced glycosylated end products restrain the osteogenic differentiation of the periodontal ligament stem cell. *J Dent Sci.* 2019; 14(2): 146-151.
 20. Liu Q, Hu CH, Zhou CH, Cui XX, Yang K, et al. DKK1 rescues osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells isolated from periodontal ligaments of patients with diabetes mellitus induced periodontitis. *Sci Rep.* 2015; 5(1):1-11.
 21. Kato H, Taguchi Y, Tominaga K, Kimura D, Yamawaki I, et al. High Glucose Concentrations Suppress the Proliferation of Human Periodontal Ligament Stem Cells and Their Differentiation Into Osteoblasts. *J Periodontol.* 2016; 87(4):e44-e51.
 22. Zhang S, Song S, Wang S, Duan Y, Zhu W. Type 2 diabetes affects postextraction socket healing and influences first-stage implant surgery: A study based on clinical and animal evidence. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2019; 21(3):436-445.
 23. Luo H, Zhu W, Mo W, Liang M. High-glucose concentration aggravates TNF-alpha-induced cell viability reduction in human CD146-positive periodontal ligament cells via TNFR-1 gene demethylation. *Cell Biol Int.* 2020 Dec;44(12):2383-2394.
 24. Guo Z, Chen R, Zhang F, Ding M, Wang P. Exendin-4 relieves the inhibitory effects of high glucose on the proliferation and osteoblastic differentiation of periodontal ligament stem cells. *Arch Oral Biol.* 2018; 91:9-16.
 25. Zhang K, Liu F, Jin D, Guo T, Hou R, et al. Autophagy preserves the osteogenic ability of periodontal ligament stem cells under high glucose conditions in rats. *Arch Oral Biol.* 2019; 101:172-179.
 26. Kichenbrand C, Grossin L, Menu P, Moby V. Behaviour of human dental pulp stem cell in high glucose condition: impact on proliferation and osteogenic differentiation. *Arch Oral Biol.* 2020;118:104859.



Publisher's Note: This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)