



## Metaloproteinasas de la matriz en pacientes con periodontitis y diabetes mellitus

Juan Ramón Gómez-Sandoval,<sup>\*,\*\*</sup> Rocío Patricia Mariaud-Schmidt<sup>\*</sup>

### RESUMEN

La periodontitis es una respuesta inflamatoria de los tejidos de soporte de los dientes inducida por microorganismos o grupos de microorganismos específicos que tiene como resultado la destrucción progresiva del ligamento periodontal y el hueso alveolar. Además, la periodontitis tiene una relación importante con las enfermedades cronicodegenerativas, como sucede con la diabetes mellitus. Se ha demostrado que en los pacientes con diabetes mellitus existe actividad disminuida de los leucocitos polimorfonucleares, así como defectos en la apoptosis, formación de productos finales de glicosilación avanzada, liberación continua de metaloproteinasas de la matriz y especies reactivas de oxígeno. Lo anterior contribuye a una destrucción acelerada de los tejidos periodontales. Específicamente, las proteinasas de la matriz son proteasas extracelulares requeridas en numerosos procesos relacionados con el desarrollo celular, regeneración tisular y algunas enfermedades como el cáncer. Su actividad fisiológica es degradar las proteínas integrantes de la matriz extracelular; cuando se sobreexpresan, aumenta su actividad degradativa, lo que induce a daño tisular. Diversos autores han descrito que las proteinasas de la matriz —entre las que se incluyen proteinasas de la matriz-2, 3, 8 y 13— se expresan en el tejido periodontal inflamado, dañándole. En individuos con periodontitis y diabetes, se ha identificado el incremento de los niveles de proteinasas de la matriz-2, 8, 9 y 14 independientemente de la inflamación periodontal. La detección de la presencia de las metaloproteinasas de la matriz en sujetos con enfermedad periodontal y diabetes mellitus podría representar un importante biomarcador de daño tisular.

**Palabras clave:** Metaloproteinasas, periodontitis, enfermedad periodontal, diabetes mellitus.

### ABSTRACT

*Periodontitis is an inflammation of the supporting structures of the teeth, usually caused by specific microorganisms or groups of microorganisms, that results in the progressive destruction of the periodontal ligament and alveolar bone. In addition, periodontitis has an important relationship with chronic degenerative diseases, such as diabetes mellitus. There is evidence that in patients with diabetes mellitus, a decreased activity of polymorphonuclear leukocytes exists, as well as defects in apoptosis, formation of advanced glycosylation end products, continuous release of matrix metalloproteinases and reactive oxygen species, all of which contribute to the accelerated destruction of the periodontal tissues. Specifically, matrix metalloproteinases are extracellular proteases required in many processes related to cell development, tissue regeneration and some diseases such as cancer. Their physiological activity is to degrade the extracellular matrix proteins; when overexpressed, they increase their degradative activity, which induces tissue damage. Several authors have reported that matrix metalloproteinases, including matrix metalloproteinases-2, 3, 8 and 13, are present in the inflamed periodontal tissue, causing damage to it. In patients with diabetes and periodontitis, increased levels of matrix metalloproteinases-2, 8, 9 and 14 have been identified, regardless of periodontal inflammation. Detecting the presence of matrix metalloproteinases in individuals with periodontal disease and diabetes mellitus could represent an important biomarker of tissue damage.*

**Key words:** Metalloproteinases, periodontitis, periodontal disease, diabetes mellitus.

### INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una respuesta inflamatoria de los tejidos de soporte de los dientes inducida por microorganismos o grupos de microorganismos específicos que tiene como resultado la destrucción progresiva del ligamento periodontal y el hueso alveolar, con formación de bolsas, recesión o ambas.<sup>1,2</sup> La respuesta inflamatoria se caracteriza por la secreción desregulada de los mediadores derivados del huésped y la descomposición del tejido. Entre

\* Instituto de Investigación en Odontología, Departamento de Clínicas Odontológicas Integrales, División de Disciplinas Clínicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud.

\*\* Doctorado en Farmacología, Departamento de Fisiología, División de Disciplinas Básicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud.

dichos mediadores se incluyen IL-1 $\beta$ , IL-6, la prostaglandina E2 (PGE2), TNF- $\alpha$ , activador del receptor del factor nuclear kappa B (RANKL), metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP), citocinas reguladoras de células T (como IL-12, IL-18), así como quimiocinas.<sup>3,4</sup>

A su vez, la periodontitis tiene una relación importante con las enfermedades cronicodegenerativas y se ha descrito que éstas pueden influir en su historia natural. Entre ellas, se incluyen artritis reumatoide, alteraciones cardiovasculares secundarias a aterosclerosis e hiperglucemia, observada de manera aislada o como parte del denominado «síndrome metabólico».<sup>5,6</sup>

La diabetes mellitus (DM) se caracteriza por hiperglucemia crónica resultante de defectos en la secreción de la insulina, su acción o ambas. Su patogénesis implica factores tanto genéticos como ambientales. Los bajos niveles de insulina o la inhabilidad para su utilización se traducen en la incapacidad de la célula para metabolizar adecuadamente los hidratos de carbono; la gravedad de los síntomas está en relación con el tipo, el control de los niveles de glucosa y la duración de la diabetes.<sup>7,8</sup>

## DIABETES MELLITUS Y PERIODONTITIS

El aumento de la prevalencia y gravedad de la periodontitis suele observarse en pacientes con DM, especialmente aquéllos con mal control metabólico, lo que dio lugar a que la *American Diabetes Association* designara a la enfermedad periodontal como la «sexta complicación de la diabetes».<sup>9</sup> En recientes investigaciones se ha descrito un aumento en la severidad de la enfermedad periodontal en individuos con diabetes sin antecedentes de una relación directa con el aumento de irritantes microbianos locales. Angiopatías, metabolismo anormal de colágeno, función anormal de leucocitos polimorfonucleares (PMN), así como alteración de la flora microbiana del surco periodontal se encuentran en estrecha relación con la gravedad de la periodontitis en sujetos con diabetes mellitus. Estos factores reducen la capacidad defensiva del periodonto y pueden perturbar la respuesta reparativa y defensiva de los tejidos.<sup>10-12</sup>

Diversos estudios han demostrado de forma consistente que las personas con diabetes, especialmente si su glucosa no está en el rango de control, presentan actividad elevada de los PMN.<sup>11</sup> Se ha demostrado que los enfermos con diabetes y perio-

odontitis presentan disminución de la quimiotaxis en comparación con los individuos que tienen sólo periodontitis, así como defectos en la apoptosis, lo que puede conducir a una mayor retención de los PMN en el tejido periodontal, dando lugar a mayor destrucción del tejido por liberación continua de metaloproteinasas de la matriz (MMP) y especies reactivas de oxígeno (ROS).<sup>13</sup>

Así mismo, se ha descrito que en los pacientes con diabetes existe una exposición de proteínas (principalmente colágeno) y lípidos a azúcares como glucosa, que conduce a la glicación no enzimática de dichas proteínas y su oxidación, con la posterior formación de productos finales de glicosilación avanzada (AGE). Estos productos tienen la tendencia a acumularse en el plasma en forma activa y adherirse a las células del endotelio, además de asociarse al colágeno y ocasionar daño en muchos tejidos. Esto genera la expresión de receptores AGE en la membrana celular, de células insulinoindependientes (RAGE) que conducen al aumento en la apoptosis, con el consecuente daño los tejidos periodontales.<sup>14-16</sup>

## METALOPROTEINASAS

Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) son proteasas extracelulares que participan en numerosos procesos relacionados con el desarrollo celular, la regeneración de los tejidos y la aparición de estados mórbidos, como lo son enfermedades vasculares, artritis, osteoporosis, enfermedad obstructiva crónica (EPOC), cáncer y periodontitis, entre otras.<sup>17-19</sup> La función de las MMP es degradar las proteínas integrantes de la matriz extracelular (MEC) en su medio ambiente inmediato y activar factores de crecimiento, receptores de superficie y moléculas de adhesión; el desbalance en su producción repercute en aumento de la degradación de proteínas y, por tanto, la progresión de las enfermedades en las que éstas se ven implicadas. Se caracterizan por depender del zinc (Zn<sup>2+</sup>) para su actividad catalítica.<sup>17</sup>

La degradación de proteínas extracelulares es esencial para que cualquier célula individual pueda interactuar con su ambiente circundante y para que los organismos multicelulares funcionen y se desarrollen. Las MMP también degradan moléculas de la superficie celular y otras proteínas de membrana reguladoras del comportamiento celular en diversas vías.<sup>17,20,21</sup> La interacción de la célula con MMP desencadena cascadas de señalización que

promueven la diferenciación, migración y movilización celular, esenciales para el mantenimiento de la homeostasis. En condiciones fisiológicas, las MMP ejercen su efecto completo después de la inducción de la transcripción, traducción y activación bioquímica; se expresan de una manera coordinada con una distribución espacio-temporal restringida, lo que sugiere que no se dirigen a sus sustratos celulares o extracelulares de manera indiscriminada, aunque pueden actuar de manera sinérgica para degradar un amplio espectro de glucoproteínas de la MEC. Las MMP, a su vez, observan autorregulación por elementos endógenos conocidos como «inhibidores tisulares de metaloproteinasas» (TIMP).<sup>21</sup>

Actualmente se han descrito 25 miembros de la familia MMP, que se clasifican en cinco subfamilias: colagenasas, gelatinasas, estromelisin, metaloproteinasas de membrana y otras. Todas ellas difieren en su estructura y especificidad de sustrato, pero su acción combinada es capaz de conducir a la degradación de la totalidad de los componentes macromoleculares de la MEC. Este hecho, aunado a su capacidad de acción a pH fisiológico, convierte a estas enzimas en generadoras de la destrucción tisular. Consecuentemente, las colagenasas, gelatinasas y elastinasas del tejido periodontal tienen un importante papel en la degradación del tejido conjuntivo laxo y óseo.<sup>19</sup>

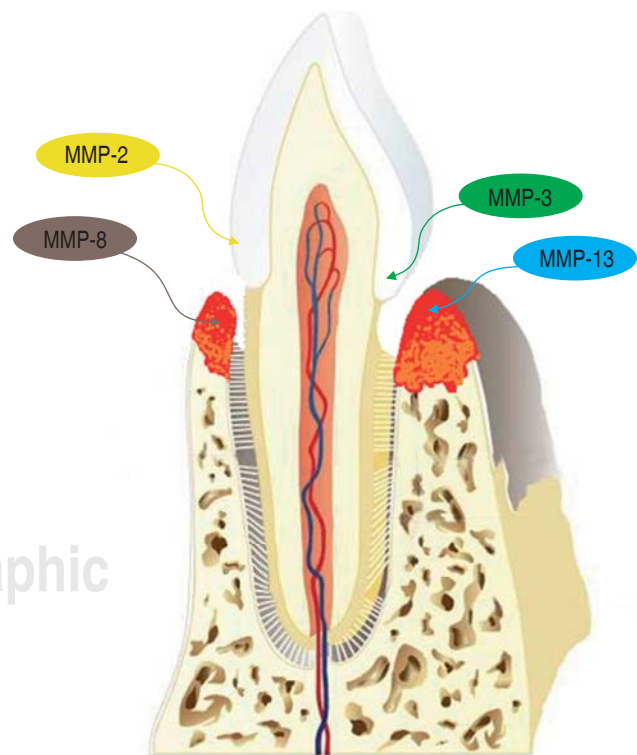
### METALOPROTEINASAS EN PERIODONTITIS

Un resultado crítico en la periodontitis es la degradación de la estructura de colágeno de los tejidos conectivos que forman el periodonto; por ello, las metaloproteinasas de la matriz han sido implicadas en la progresión de esta enfermedad. En las células epiteliales gingivales también se expresan varias MMP provenientes de los tejidos periodontales inflamados, incluyendo MMP-2, 3, 8 y 13 (Figura 1). Numerosos estudios han demostrado que los niveles elevados de MMP, especialmente MMP-8, en el crevicular gingival (FCG) y en las muestras de saliva están asociados con la progresión de la enfermedad periodontal.<sup>22</sup> Ingman y colaboradores describieron que las MMP comprenden la vía más importante en la destrucción del tejido periodontal asociada con periodontitis debido a su papel en la degradación patológica de la matriz extracelular en los tejidos periodontales. Aunque las MMP-1, MMP-8 y MMP-13 se dirigen a proteínas de la matriz similares, tales como colágeno I, II, III, VII, VIII, X, se encontró que

el nivel de MMP-8 (también denominada «colagenasa de neutrófilos») era más alto que el nivel de MMP-1 y MMP-13 en muestras de FCG obtenidas de pacientes con enfermedad periodontal.<sup>23</sup>

### METALOPROTEINASAS EN DIABETES MELLITUS Y PERIODONTITIS

Ha sido demostrado que los individuos con periodontitis y diabetes mellitus tienen niveles significativamente más elevados de mediadores inflamatorios tales como la interleucina-1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ ), factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la prostaglandina E<sub>2</sub> en el FCG, en comparación con los sujetos que no tienen diabetes; en la función celular también se observan cambios: los fagocitos mononucleares de personas con diabetes presentan respuestas inflamatorias exageradas a lipopolisacáridos. Éstas se traducen en aumento de la expresión de MMP. Se ha identificado que la MMP-8 no sólo juega un papel esencial en la inflamación del tejido gingival, que se caracteriza



**Figura 1.** Las células epiteliales gingivales expresan varias MMP en los tejidos periodontales inflamados, incluyendo MMP-2, 3, 8 y 13.

por la infiltración dominante de neutrófilos en el periodonto, también contribuye a la inflamación del mismo, que se asocia con aumento de la infiltración de monocitos (*Figura 2*).<sup>18</sup>

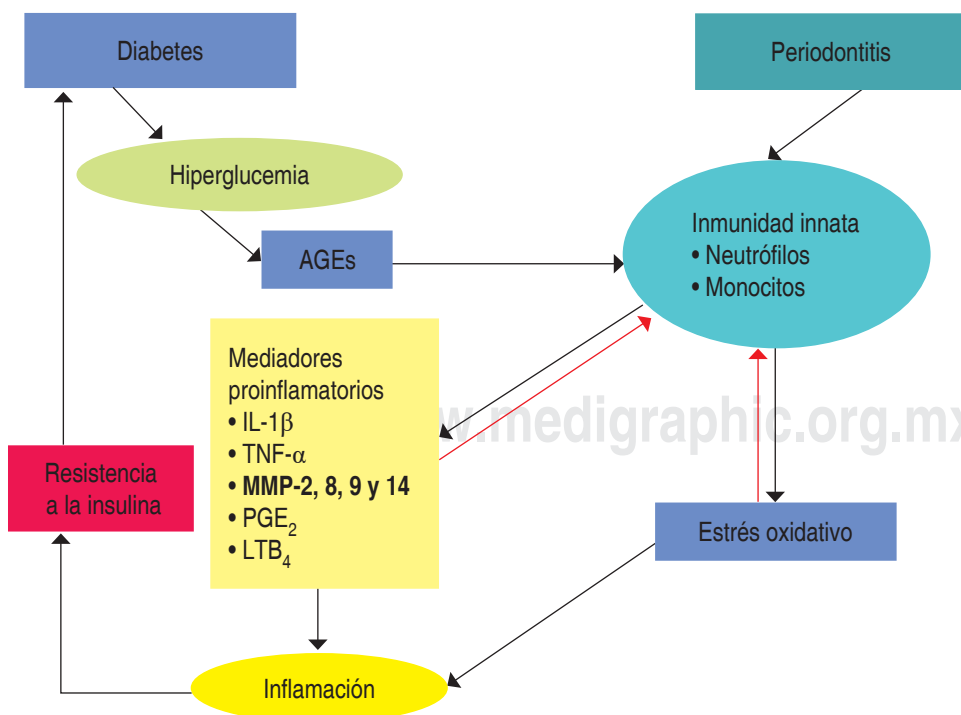
Otros estudios han demostrado que la glucosa y LPS elevados ejercen un efecto sinérgico sobre la expresión MMP-8 por las células periodontales, lo que indica que la hiperglucemia puede ser un factor clave en la regulación positiva de MMP-8 en el tejido periodontal. Además de la hiperglucemia, los pacientes con diabetes pueden tener otros factores patológicos como la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, que también están asociados con el aumento de citocinas proinflamatorias.<sup>24</sup> El sangrado gingival, la profundidad de bolsa y el nivel de hemoglobina glucosilada (HbA1c) se asocian con aumento de los niveles de MMP-8; igualmente, la periodontitis avanzada en los individuos con diabetes tipo 2 parece estar relacionada con niveles elevados de MMP-8 en saliva.<sup>25</sup> En sujetos con periodontitis crónica y diabetes comparados con personas con periodontitis crónica únicamente, el nivel de MMP-8 se muestra incrementado al doble.<sup>26</sup> En diabetes mellitus tipo 2, MMP-14 tiene una expresión incrementada en la encía inflamada respecto a la sana (*Figura 2*).<sup>27</sup>

Finalmente, existen evidencias respecto a la expresión de MMP-2 y MMP-9 en pacientes con diabetes, manifestándose tanto en procesos fisiológicos como patológicos periodontales; el grado de expresión de MMP-9 y su actividad son indicadores predictivos relevantes en la progresión de la periodontitis.<sup>28</sup>

## DISCUSIÓN

La periodontitis y la diabetes mellitus son enfermedades altamente prevalentes en México y el mundo. En múltiples investigaciones se ha identificado la interrelación que existe entre ambas.<sup>14</sup> En estudios sobre el metabolismo del colágeno en la diabetes inducida experimentalmente, se ha encontrado que ésta afecta la producción de componentes de la matriz ósea como los osteoblastos, disminuye la síntesis de colágeno por los fibroblastos gingivales y del ligamento periodontal y aumenta la actividad de la collagenasa gingival.<sup>29</sup>

Otro efecto de esta interrelación es que la hiperglucemia sostenida altera la función de linfocitos polimorfonucleares y aumenta la formación de productos finales de glicosilación avanzada; con ello, la destrucción celular por apoptosis se incrementa,



**Figura 2.**

Vías de la patogénesis de la periodontitis en pacientes con diabetes. La diabetes inicia una serie de respuestas inmunes innatas a través de la producción de los productos finales de glicosilación avanzada (AGE) como resultado de la hiperglucemia. La respuesta inmune innata a través de los neutrófilos y monocitos genera estrés oxidativo y conduce a la producción de mediadores (citocinas) proinflamatorios, entre los que se encuentran las metaloproteinasas 2, 8, 9 y 14. AGEs, productos finales de glicosilación avanzada; IL-1 $\beta$ , interleucina-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ; MMP, metaloproteinasas de la matriz; PGE<sub>2</sub>, la prostaglandina E2; LTB<sub>4</sub>, leucotrieno B4.



además de aumentar las enzimas degradativas como las metaloproteinasas de la matriz extracelular de los tejidos periodontales.<sup>12</sup> Tales cambios están en estrecha relación con el agravamiento de la periodontitis, por lo que los individuos con diabetes presentan un patrón de destrucción periodontal no acorde con la presencia de factores locales como la placa bacteriana. Las MMP son enzimas proteolíticas que al estar sobreexpresadas tienen acción degradativa directa sobre la matriz extracelular y el hueso alveolar del periodonto. Se sabe que son causantes de la degradación del colágeno durante la destrucción del tejido periodontal.<sup>30,31</sup> El desequilibrio entre la degradación y producción de colágeno a causa de niveles elevados de MMP en los tejidos periodontales inflamados promueve la pérdida de inserción periodontal y, clínicamente, la formación y agravamiento de bolsas. En sujetos con periodontitis se identifica la presencia de MMP-2, 3, 8 y 13 como promotoras de esta degradación.<sup>18,24-26</sup>

La hiperglucemia sostenida no sólo afecta al componente extracelular: en estudios recientes se ha demostrado que un nivel elevado de glucosa induce la expresión de MMP-2 en las células endoteliales y MMP-9 en diferentes macrófagos.<sup>26,32</sup> En muestras de tejido gingival de personas con periodontitis y diabetes, comparadas con un grupo con sólo periodontitis, encontraron diferencia significativa de los niveles de MMP-8; así mismo, estudios *in vitro* realizados por el mismo grupo de investigación reportaron que la glucosa alta y el aumento en los lipopolisacáridos (LPS) producidos por las bacterias presentes en los tejidos periodontales tienen un efecto sinérgico en la expresión de MMP-8.<sup>18</sup>

En un trabajo realizado en 2006 se midió la concentración media de MMP-8 y 9 en enfermos con periodontitis y con periodontitis y diabetes, y encontraron que en los pacientes que padecían las dos enfermedades, la concentración media de MMP-8 era el doble, y que la de MMP-9 se triplicaba en individuos con diabetes y periodontitis, comparada con la de los sujetos sólo con periodontitis. Además, correlacionaron de una manera positiva la concentración de tales metaloproteinasas con el incremento de pérdida de inserción clínica y la profundidad de sondeo en las personas con periodontitis y diabetes, lo que podría reflejar una degradación acrecentada de la matriz extracelular debido a un mayor nivel de MMP en los sitios afectados, en comparación con el grupo de pacientes sin diabetes.<sup>27</sup>

## CONCLUSIONES

1. Las vías moleculares que contribuyen al aumento de la severidad de la periodontitis incluyen un incremento en la expresión de diversas MMP que contribuyen a la degradación del tejido periodontal.
2. La participación que las MMP tienen en la periodontitis ha sido ampliamente reportada, por lo que el desarrollo e implementación de inhibidores sintéticos de las MMP como coadyuvantes de la terapia periodontal no quirúrgica podría mejorar los parámetros clínicos de la enfermedad y, así, ofrecerle al individuo un pronóstico más favorable a su padecimiento periodontal.

## REFERENCIAS

1. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Periodontología clínica. 11.ª edición. Buenos Aires, Argentina: Editorial Interamericana; 2014.
2. Rioboo-Crespo M, Bascones A. Factores de riesgo de la enfermedad periodontal: factores genéticos. Avances en periodoncia e implantología oral. 2005; 17 (2): 69-77.
3. Ximenez-Fyvie LA, Almaguer-Flores A, Jacobo-Soto V, Lara-Cordoba M, Sanchez-Vargas LO, Alcantara-Maruri E. Description of the subgingival microbiota of periodontally untreated Mexican subjects: chronic periodontitis and periodontal health. J Periodontol. 2006; 77 (3): 460-471.
4. Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? J Clin Periodontol. 2011; 38 (Suppl 11): 60-84.
5. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003; 95 (5): 559-569.
6. Marchetti E, Monaco A, Procaccini L, Mummolo S, Gatto R, Tetè S et al. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. Nutr Metab (Lond). 2012; 9 (1): 88.
7. Acharya AB, Satyanarayan A, Thakur SL. Status of association studies linking diabetes mellitus and periodontal disease in India. Int J Diabetes Dev Ctries. 2010; 30 (2): 69-74.
8. Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, Araki E et al. Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. J Diabetes Investig. 2010; 1 (5): 212-228.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014; 37 (1): 81-90.
10. Loe H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. Diabetes Care. 1993; 16 (1): 329-334.
11. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. Diabetologia. 2012; 55 (1): 21-31.
12. Rajhans NS, Kohad RM, Chaudhari VG, Mhaske NH. A clinical study of the relationship between diabetes mellitus and periodontal disease. J Indian Soc Periodontol. 2011; 15 (4): 388-392.
13. Shin DS, Park JW, Suh JY, Lee JM. The expressions of inflammatory factors and tissue inhibitor of matrix metal-

- loproteinase-2 in human chronic periodontitis with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontal Implant Sci.* 2010; 40 (1): 33-38.
14. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2007; 44: 127-153.
  15. Llambés F, Arias-Herrera S, Caffesse R. Relationship between diabetes and periodontal infection. *World J Diabetes.* 2015; 6 (7): 927-935.
  16. Cárdenas-León M, Díaz-Díaz E, Argüelles-Medina R, Sánchez-Canales P, Díaz-Sánchez V, Larrea F. Glycation and protein crosslinking in the diabetes and ageing pathogenesis. *Rev Invest Clin.* 2009; 61 (6): 505-520.
  17. Cascales M, Álvarez JA. Metaloproteinasas, matriz extracelular y cáncer. *An R Acad Nac Farm.* 2010; 76 (1): 59-84.
  18. Hardy DC, Ross JH, Schuyler CA, Leite RS, Slate EH, Huang Y. Matrix metalloproteinase-8 expression in periodontal tissues surgically removed from diabetic and non-diabetic patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2012; 39 (3): 249-255.
  19. Bohórquez-Sierra JC. Metaloproteinasas de matriz: su implicación en las enfermedades vasculares periféricas. *Angiología.* 2006; 58 (4): 269-277.
  20. Negrato CA, Tarzia O, Jovanović L, Chinellato LE. Periodontal disease and diabetes mellitus. *J Appl Oral Sci.* 2013; 21 (1): 1-12.
  21. Xu X, Xiao L, Xiao P, Yang S, Chen G, Liu F et al. A glimpse of matrix metalloproteinases in diabetic nephropathy. *Curr Med Chem.* 2014; 21 (28): 3244-3260.
  22. Nishikawa M, Yamaguchi Y, Yoshitake K, Saeki Y. Effects of TNF $\alpha$  and prostaglandin E2 on the expression of MMPs in human periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontal Res.* 2002; 37 (3): 167-176.
  23. Ingman T, Apajalahti S, Rice D, Sorsa T. Gingival crevicular fluid, matrix metalloproteinases, and their bioactive regulators as potential adjunctive chair-side point-of-care biomarkers in orthodontic tooth movement. *Seminars in Orthodontics.* 2012; 18 (4): 270-277.
  24. Costa PP, Trevisan GL, Macedo GO, Palioto DB, Souza SL, Grisi MF et al. Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *J Periodontol.* 2010; 81 (3): 384-391.
  25. Collin HL, Sorsa T, Meurman JH, Niskanen L, Salo T, Rönkä H et al. Salivary matrix metalloproteinase (MMP-8) levels and gelatinase (MMP-9) activities in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontal Res.* 2000; 35 (5): 259-265.
  26. Kumar MS, Vamsi G, Sripriya R, Sehgal PK. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-8 and -9) in chronic periodontitis patients with and without diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2006; 77 (11): 1803-1808.
  27. Kim JB, Jung MH, Cho JY, Park JW, Suh JY, Lee JM. The influence of type 2 diabetes mellitus on the expression of inflammatory mediators and tissue inhibitor of metalloproteinases-2 in human chronic periodontitis. *J Periodontal Implant Sci.* 2011; 41 (3): 109-116.
  28. Kim KA, Chung SB, Hawng EY, Noh SH, Song KH, Kim HH et al. Correlation of expression and activity of matrix metalloproteinase-9 and -2 in human gingival cells of periodontitis patients. *J Periodontal Implant Sci.* 2013; 43 (1): 24-29.
  29. Ramamurthy NS, Zebrowski EJ, Golub LM. Insulin reversal of alloxan-diabetes induced changes in gingival collagen metabolism of the rat. *J Periodontal Res.* 1974; 9 (3): 199-206.
  30. Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B, DeCarlo A et al. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1993; 4 (2): 197-250.
  31. Van der Zee E, Everts V, Beertsen W. Cytokine-induced endogenous procollagenase stored in the extracellular matrix of soft connective tissue results in a burst of collagen breakdown following its activation. *J Periodontal Res.* 1996; 31 (7): 483-488.
  32. Death AK, Fisher EJ, McGrath KCY, Yue DK. High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cells: Potential impact on atherosclerosis in diabetes. *Atherosclerosis.* 2003; 68: 263-269.

Correspondencia:

**Juan Ramón Gómez Sandoval**

E-mail: juanragos19@hotmail.com