

Cicatrización de Heridas en la Diabetes Mellitus

Wound Healing in Diabetes Mellitus

Yanaysis Stable García*

Centro Nacional de Investigaciones Científicas, La Habana, Cuba

Fecha de recibido: 05-Jan-2023, Manuscript No. ipadm-22-13441; **Fecha del Editor asignado:** 07-Jan-2023, PreQC No. ipadm-22-13441(PQ); **Fecha de Revisados:** 21-Jan-2023, QC No. ipadm-22-13441; **Fecha de Revisado:** 23-Jan-2023, Manuscript No. ipadm-22-13441(R); **Fecha de Publicación:** 30-Jan-2023, DOI:10.36648/1698-9465.23.19.1581

***Correspondencia:**
Yanaysis Stable García

Resumen

Un gran porcentaje de la población sufre anomalías en la cicatrización de heridas, en particular los sujetos con diabetes mellitus. La cicatrización de heridas en la diabetes mellitus resulta un proceso dinámico descontrolado como consecuencia de los elevados niveles de glucemia. El objetivo del trabajo fue describir brevemente los mecanismos fisiopatológicos involucrados de la cicatrización de heridas en la diabetes mellitus. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica de artículos originales en la base de datos PubMed. En este estudio se demuestra que en la cicatrización de heridas en condiciones de diabetes mellitus existe una alteración en los procesos de inflamación, angiogénesis y remodelación del tejido. Además, se aborda acerca de los estados hiperglucémicos que influyen en el estrés oxidativo. Se concluye que los estados hiperglucémicos afectan la cicatrización de heridas.

Palabras clave: Cicatrización de heridas, Diabetes Mellitus, Estrés Oxidativo

✉ ystable1994@gmail.com

Abstract

A large percentage of the population suffers from abnormal wound healing, particularly those with diabetes mellitus. Wound healing in diabetes mellitus is an uncontrolled dynamic process as a consequence of high blood glucose levels. The objective of the work were to briefly describe the physiopathological mechanisms involved in wound healing in diabetes mellitus. For this, a bibliographic review of original articles was carried out in the PubMed database. This study shows that in the healing of diabetic wounds there is an alteration in the processes of inflammation, angiogenesis and tissue remodeling. In addition, it addresses the hyperglycemic states that influence that influence oxidative stress. It is concluded that hyperglycemic states affect wound healing.

Keywords: Wound healing, Diabetes Mellitus, Oxidative Stress.

Introducción

La piel representa el órgano más externo del cuerpo por lo que ejerce una variedad de funciones protectoras esenciales. Tras la interrupción de la integridad de la piel, se inicia un proceso de reconstrucción al menos parcial del tejido lesionado y el restablecimiento de la función de barrera de la piel [1].

El proceso de cicatrización de heridas constituye un complejo proceso de restauración del tejido dañado [1]. Sin embargo

existen determinados trastornos metabólicos como la diabetes mellitus (DM), que influye sobre la respuesta fisiológica de la cicatrización de las heridas. Específicamente, la DM se caracteriza por el incremento en los niveles de glucosa en sangre como consecuencia de la destrucción de células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, lo cual repercute en el daño a los mecanismos de síntesis de insulina [2].

Se ha demostrado que la hiperglicemia influye en la cicatrización a través de retraso en la infiltración celular, disfunción en la

formación de tejido de granulación, reducida angiogénesis y formación de colágeno. En ocasiones, surgen procesos crónicos como: úlceras que no cicatrizan, infecciones, gangrena, amputación e incluso la muerte [2,3].

En los últimos años las heridas crónicas se han convertido en un problema cada vez más común debido al incremento en la incidencia de la DM, la cual sin duda constituye un desafío para la humanidad. Como ejemplo más relevante de complicaciones en la DM es el Síndrome del pie diabético. Se valora que durante la vida de un paciente con DM la probabilidad de aparición del Síndrome del pie diabético oscila entre el 5 y el 25% [4,5] Como complicaciones propias de esta patología, se estima que la tasa de mortalidad, tras la amputación en sujetos diabéticos es realmente alarmante, de hecho, las cifras oscilan del 13 y 40% al año, del 35 al 60% a los tres años y del 39 al 80% a los cinco años [4].

Por otro lado, el mecanismo fisiopatológico de la cicatrización de heridas en pacientes diabéticos no ha sido totalmente dilucidado [6]. Por estas razones se realiza una breve descripción acerca de la fisiopatología de la cicatrización de heridas en sujetos diabéticos.

Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la cicatrización de heridas

El proceso de cicatrización de heridas constituye una respuesta fundamental de restauración de la integridad tisular ante una lesión. Se basa en una serie de mecanismos moleculares y bioquímicos: [1] 1) fase de homeostasia: se activan mecanismos de vasoconstricción y coagulación a través de la formación del tapón plaquetario en la herida para lograr reducir la pérdida de sangre y prevenir la entrada potencial de agentes patógenos externos hacia el organismo. Las plaquetas liberan una amplia cantidad de factores de crecimiento para el reclutamiento celular y de esta manera inicia el proceso de cicatrización. Rápidamente comienza la etapa 2) fase de inflamación: se activan primeramente, los neutrófilos y posteriormente los macrófagos que orquestan el proceso de desinfección y neutralización de agentes patógenos, luego se genera la etapa 3) fase proliferación: basada en la síntesis de nuevo tejido, nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y construcción de matriz del tejido a través de la síntesis de colágeno extensible y resistente producido por los fibroblastos y posteriormente la última etapa 4) fase remodelación: en este punto todos los procesos activados a partir de la lesión se reducen y cesan, mientras que las células activadas sufrirán apoptosis. Durante este proceso diferentes células (fibroblastos y células endoteliales) secretan metalopeptidasa de matriz para remodelar y fortalecer los tejidos reparados previamente [6].

La cicatrización de heridas en la DM, se dificulta debido a que la condición de hiperglicemia propicia el desarrollo de trastornos secundarios como complicaciones macro y microvasculares que influyen en el proceso. Específicamente, los cambios vasculares inciden en la reducción del suministro de sangre hacia la zona lesionada que influye en la llegada de nutrientes hacia esa zona y esto tiene un gran impacto negativo en la recuperación del tejido e incide directamente en la velocidad de reparación y en la capacidad de prevenir complicaciones como infecciones en la herida [7].

En la primera fase de la cicatrización la hipoxia, como consecuencia de la oclusión de los vasos sanguíneos que ocurren en la zona lesionada, provoca un deterioro en el funcionamiento de los neutrófilos y macrófagos que compromete los fenómenos de fagocitosis. Por otra parte, existe una reducción en la expresión de péptidos antimicrobianos y que por tanto contribuye a que la infección se propague rápidamente [2]. Estos eventos suprimen la formación del tejido de granulación y, por el contrario, se agrava reinfección en la herida.

Conjuntamente ocurre un incremento en la actividad de la enzima proteasa que da lugar al daño local o edema mediante la destrucción de la nueva matriz extracelular. Del mismo modo, la etapa de proliferación se encuentra afectada como consecuencia de la alteración de algunas citocinas (mensajeros químicos) como el factor de necrosis tumoral alfa, así como la reducción de factores que promueven la proliferación como (factor derivado de plaquetas). En estas condiciones de hipoxia influenciada por trastornos de hiperglucemia no existe formación de nuevos vasos sanguíneos que suministren la sangre oxigenada, se deteriora la respuesta angiogénica y los fibroblastos no pueden producir colágeno, lo cual implica una cicatrización deteriorada [7].

Papel del estrés oxidativo en la cicatrización de heridas en la Diabetes Mellitus

El estrés oxidativo (EO) influye la cicatrización de heridas en la DM. Las especies reactivas de oxígeno (ERO) son reguladores cruciales de varias fases de la cicatrización de heridas. A pesar de no estar muy esclarecido algunos de los mecanismos moleculares en el proceso de reparación de la lesión en la piel diabética, se ha informado que un estado hiperglucémico constituye un mecanismo crítico para la inducción del EO. Estos fenómenos oxidativos afectan algunas de las etapas cruciales para la regeneración de la piel dañada y, a su vez, provocan que la piel sea susceptible a daños e infecciones [8]. De hecho, se ha observado que en el tejido perilesional y central de la herida en personas con diabetes es más probable que sea propenso al EO excesivo y al daño, lo que resulta en una curación deficiente [9].

La hiperglicemia conduce a la formación de sustancias derivadas de los azúcares, denominados productos avanzados de la glicosilación (advanced glycation end-products, AGE, siglas en inglés) que inhiben la cicatrización de la herida y conlleva a la generación de radicales libres. De hecho, se requieren niveles bajos de ERO para que el organismo logre combatir contra el daño externo y se alcance la recuperación de la piel lesionada [10].

Igualmente se ha demostrado que la molécula NADPH es necesaria para la regeneración del glutatión y, además influye en la producción de óxido nítrico sintasa (NOS). En el caso de deficiencia citosólica de NADPH ocurre una disminución de la producción de ON y aumento de la producción de radicales libres de oxígeno, incluidos ONOO⁻ y O₂⁻. La formación de los productos de ERO exacerban la disfunción de las células endoteliales, lo que media en el daño del ADN. De manera que, valores disminuidos de ON contribuyen al retraso en la sanación de la herida, ya que el ON está involucrado en la angiogénesis, migración de fibroblastos, células epiteliales, endoteliales y queratinocitos [11].

El factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2) es un factor de transcripción clave involucrado en la cicatrización de heridas. Esta proteína regula la angiogénesis y la expresión de genes antioxidantes, ambos procesos se ven afectados en la DM. Un estudio reciente indica que la activación de la señalización de Nrf2 aumentó significativamente el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1) y redujo la matriz metalopeptidasa 9 (MMP9) en los queratinocitos en la cicatrización de heridas diabéticas [12].

Por otro lado, la sirtuina 3 (SIRT3) es una proteína desacetilasa localizada en la mitocondria. Se han demostrado que el deterioro de SIRT3 reduce el suministro de sangre, inhibe la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), promueve la producción de superóxido, deteriora la capacidad antioxidante total y, en consecuencia, retrasa la cicatrización de heridas en ratones diabéticos [13].

Un estado redox equilibrado es probablemente crucial para una pronta curación. Los estudios clínicos investigaron que las heridas diabéticas que no cicatrizan son infiltradas por el entorno altamente oxidante, que está asociado con la hiperglucemia y la hipoxia tisular, lo que conduce a una reparación retrasada de la herida.

Aspectos moleculares del daño tisular inducido por hiperglicemia

En este acápite se abordan las secuelas de la hiperglicemia, que da lugar a liberación de ERO como resultado de la autooxidación, por lo que su metabolismo propicia la acumulación de metabolitos como: poliol, hexosamina, AGE y la proteína quinasa C. Finalmente estas desregulaciones metabólicas retrasan la cicatrización de las heridas en condiciones de DM.

1. Activación de la Vía del poliol: La vía de los polioles incluye principalmente la conversión de glucosa a sorbitol mediado por aldosa reductasa y la conversión de sorbitol a fructosa por sorbitol deshidrogenasa. En pacientes con DM, los elevados niveles intracelulares de glucosa causan la afinidad de aldosa reductasa por la glucosa. Esto entonces provoca un aumento de la producción de sorbitol. La acumulación posterior de sorbitol reduce la actividad de Na⁺K⁺-ATPasa, reduce la reserva fisiológica y velocidad de conducción nerviosa. También se considera que la vía de los polioles inducida por la hiperglicemia conduce a un aumento del EO debido al agotamiento de NADPH. Mientras tanto, el exceso de fructosa, como producto en el metabolismo, acelera la glicación y más consumo de NADPH para agravar el EO intracelular. Estos ensayos indican que existe una acumulación significativa de sorbitol en el nervio ciático de estos animales diabéticos. Por otro lado, los inhibidores de la aldosa reductasa se han utilizado para inhibir el EO a través de la vía del poliol y esto podría ser beneficioso para la terapia de úlceras diabéticas con neuropatías [14].

2. Activación de la vía de hexosamina: En condiciones de hiperglucemia, la fructosa-6 fosfato, como intermediario metabólico de la glucólisis, se desplaza de la vía glucolítica a la vía de la hexosamina y se convierte en uridina difosfato N-acetilglucosamina (UDPGlCNac). Posteriormente, UDPGlCNac se une a los residuos de factores de transcripción de serina y

treonina. Se ha observado que la activación de la hexosamina conduce a la alteración de la función nerviosa. Además, la vía de la hexosamina puede promover la expresión de citocinas como TGF- α y TGF- β 1 [15]. Del mismo modo, la hiperglucemia activa la vía de la hexosamina que eventualmente provoca un aumento del factor de transcripción Sp1, que participa en el desarrollo de la endotelopatía mediante la activación de TGF- β 1 [16]. Además, la hiperglucemia induce la vía hexosa y la señalización de NF- κ B aumenta la expresión de trombospondina 2 (TSP2). La molécula TSP2 es una proteína crítica para la respuesta a lesiones de la matriz celular. Por lo que estos eventos podrían retrasar la cicatrización de heridas en la DM.

3. Vía de Productos finales de glicosilación: En la DM, la glicosilación no enzimática a partir de la glucosa puede estar dada por interacción químicamente con aminoácidos, lípidos y ácidos nucleicos, que conducen a la formación de productos de glicosilación temprana reversibles. Después de la química posteriormente se forman los AGE irreversibles [10].

El factor nuclear kappa B (NF- κ B) es un objetivo clave de la señalización de los AGE. El exceso de EO derivado de la activación del eje de AGE activa al NF- κ B que afecta la activación transcripcional de numerosas citocinas y moléculas de adhesión (endotelina 1, ICAM-1, E-selectina y factor tisular) algunos están estrechamente relacionado con la inflamación y la angiopatía diabética. Los AGE también reducen la biodisponibilidad del ON en el endotelio y provocan la sobreproducción de ERO [10]. Del mismo modo, los AGE contribuye a la microvascularización y complicaciones macrovasculares en la DM. Por lo tanto, la vía AGE podría inducir neuropatía a través de las alteraciones en la vasodilatación, engrosamiento de los capilares de la membrana basal e hiperplasia endotelial. Además, los AGE pueden impactar en la cicatrización de úlceras diabéticas al aumentar la apoptosis, disminuyendo la proliferación de fibroblastos, y reduciendo la actividad de factores de crecimiento (factor de crecimiento de fibroblastos) [17].

4. Vía de activación de la Proteína Quinasa C: Las proteínas quinasas C se componen de un grupo de serina/treonina proteína quinasas con importantes funciones fisiológicas que afectan a muchos transductores de señalización vía celular. En condiciones de hiperglucemia, el exceso de radicales libres de oxígeno inhibe la actividad de gliceraldehído fosfato deshidrogenasa (GAPD). Esto conduce a una mayor conversión de fosfato de dihidroxiacetona (DHAP) a diacilglicerol (DAG), que a su vez activa la vía de las proteínas quinasas C. Las proteínas quinasas C activada puede mediar producción ERO, inhibiendo la actividad de ON, conduciendo así al daño de la función endotelial [18].

Conclusiones

En esta revisión se concluye que los estados hiperglicémicos afectan la cicatrización de heridas.

Referencias

1. Tottoli EM, Dorati R, Genta I, Chiesa E, Pisani S, Conti B. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. *Pharmaceutics*. 2020; 12(8): 735.

2. Burgess JL, Wyant WA, Abdo Abujamra B, Kirsner RS, Jozic I. Diabetic wound-healing science. *Medicina*. 2021; 57(10): 1072.
3. Rodríguez-Rodríguez N, Martínez-Jiménez I, García-Ojalvo A, Mendoza-Mari Y, Guillén-Nieto G, Armstrong DG, et al. Wound chronicity, impaired immunity and infection in diabetic patients. *MEDICC review*. 2022; 24: 44-58.
4. Costa RH, Cardoso NA, Procópio RJ, Navarro TP, Dardik A, de Loiola Cisneros L. Diabetic foot ulcer carries high amputation and mortality rates, particularly in the presence of advanced age, peripheral artery disease and anemia. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev*. 2017; 11: S583-587.
5. Mekala KC, Bertoni AG. Epidemiology of diabetes mellitus. In *Transplantation, bioengineering, and regeneration of the endocrine pancreas*. 2020; 1: 49-58.
6. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: Cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open biology*. 2020; 10: 200223.
7. Guo SA, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010; 89(3): 219-229.
8. Pang L, Lian X, Liu H, Zhang Y, Li Q, Cai Y, et al. Understanding diabetic neuropathy: Focus on oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020: 1-3.
9. Lan CC, Wu CS, Huang SM, Wu IH, Chen GS. High-glucose environment enhanced oxidative stress and increased interleukin-8 secretion from keratinocytes: New insights into impaired diabetic wound healing. *Diabetes*. 2013; 62(7): 2530-2538.
10. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med*. 1984; 101(4): 527-537.
11. Malone-Povolny MJ, Maloney SE, Schoenfisch MH. Nitric oxide therapy for diabetic wound healing. *Adv Healthc Mater*. 2019; 8(12): 1801210.
12. Soares MA, Cohen OD, Low YC, Sartor RA, Ellison T, Anil U, et al. Restoration of Nrf2 signaling normalizes the regenerative niche. *Diabetes*. 2016; 65(3): 633-646.
13. Yang S, Xu M, Meng G, Lu Y. SIRT3 deficiency delays diabetic skin wound healing via oxidative stress and necroptosis enhancement. *J Cell Mol Med*. 2020; 24(8): 4415-4427.
14. Srivastava SK, Yadav UC, Reddy AB, Saxena A, Tammali R, Shoeb M, et al. Aldose reductase inhibition suppresses oxidative stress-induced inflammatory disorders. *Chem Biol Interact*. 2011; 191(3): 330-338.
15. Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, Lehmann R, Schleicher ED. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Investig*. 1998; 101(1): 160-169.
16. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci*. 2000; 97(22): 12222-12226.
17. Duraisamy Y, Slevin M, Smith N, Bailey J, Zweit J, Smith C, et al. Effect of glycation on basic fibroblast growth factor induced angiogenesis and activation of associated signal transduction pathways in vascular endothelial cells: possible relevance to wound healing in diabetes. *Angiogenesis*. 2001; 4: 277-288.
18. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001; 414(6865): 813-820.