

3  
2010

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**Facultad de Odontología**

*Histomorfología de Glándulas  
Salivales y Páncreas en Ratas  
Tratadas con Aloxana*

**TESIS**

Que para obtener el título de

**CIRUJANO DENTISTA**

presenta

**EMMA ACOSTA DEL RIO**

México, D.F.

1993

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## **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 está 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.

HISTOMORFOLOGIA DE GLANDULAS SALIVALES Y PANCREAS

EN RATAS

TRATADAS CON ALOXANA

## INDICE GENERAL

	Página
I.- Antecedentes Históricos.....	1
II.- Características Clínicas.....	7
III.- Manifestaciones Bucales:	
a) Periodonto.....	16
b) Tejido Lingual.....	20
c) Mucosa Bucal.....	20
d) Glándulas y Saliva.....	21
IV.- Signos y Síntomas Bucales.....	21
V.- Diabetes Experimental.....	23
VI.- Objetivo.....	34
VII.- Materiales y Métodos.....	35
VIII.- Resultados:	
a) Glándula Parótida.....	38
b) Glándula Sublingual.....	43
c) Glándula Submandibular.....	47
d) Páncreas.....	49
IX.- Discusión.....	69
X.- Conclusiones.....	73
XI.- Bibliografía.....	74

## INDICE DE TABLAS

	Página
I.- Tabla de Concentración de datos de Glándulas Parótidas.....	56
II.- Tabla de Concentración de datos de Glándulas Submandibulares.....	59
III.- Tabla de Concentración de datos de Glándulas Sublinguales.....	62
IV.- Tabla de Concentración de datos de Páncreas.....	64

## INDICE DE GRAFICAS

	Página
I.- Gráfica de Acini de Glándulas Parótidas.....	57
II.- Gráfica Conductos Intercalares de Glándulas Parótidas.....	57
III.- Gráfica Conductos Estriados de Glándulas Parótidas.....	58
IV.- Gráfica Conducto Excretor de Glándulas Parótidas.....	58
V.- Gráfica de Acini de Glándulas Submandibulares.....	60
VI.- Gráfica Conductos Intercalares de Glándulas Submandibulares.....	60
VII.- Gráfica Conducto Excretor de Glándulas Submandibulares.....	61
VIII.- Gráfica de Acini de Glándulas Sublinguales.....	63
IX.- Gráfica Conducto Estriado de Glándulas Sublinguales.....	63
X.- Gráfica de Acini de Páncreas.....	66
XI.- Gráfica Conductos Interlobulares de Páncreas.....	66
XII.- Gráfica Conductos Intralobulares de Páncreas.....	67
XIII.- Gráfica Conductos Intercalares de Páncreas.....	67
XIV.- Gráfica Conducto Principal de Páncreas.....	68
XV.- Gráfica Islotes de Langerhans de Páncreas.....	68

## INDICE DE FIGURAS

	Página
Fig. 1 .- Glándula Parótida Normal.....	39
Fig. 2 .- Conducto Excretor de Glándula Parótida Normal.....	39
Fig. 3 .- Glándula Parótida Tratada con Aloxana.....	41
Fig. 4 .- Conducto Excretor de Glándula Parótida Tratada con Aloxana.....	41
Fig. 5 .- Células Granulares en Conducto Excretor de Glándula Parótida tratada con Aloxana.....	42
Fig. 6 .- Glándula Sublingual Normal.....	43
Fig. 6a.- Mayor aumento.....	44
Fig. 7 .- Glándula Sublingual tratada con Aloxana.....	45
Fig. 7a.- Mayor aumento.....	46
Fig. 8 .- Glándula Submandibular Normal.....	48
Fig. 9 .- Glándula Submandibular tratada con Aloxana.....	48
Fig.10 .- Páncreas Normal.....	50
Fig.10a.- Mayor aumento (Islotes de Langerhans).....	50
Fig.11 .- Conductos en Tejido Pancreático Normal.....	51
Fig.12 .- Páncreas tratado con Aloxana.....	52
Fig.13 .- Conductos en Páncreas tratado con Aloxana.....	52
Fig.14 .- Hiperplasia en Islote de Langerhans con Aloxana.....	53
Fig.14a.- Mayor aumento.....	54

## ANTECEDENTES HISTORICOS.

La Diabetes es una enfermedad cuya existencia se remonta a hace 2000 años, encontrándose descrita en el papiro de Ebers. Desde el antiguo Egipto, un poco antes de Celsus (30 años a.C.-50 años d.C.), se le describió como una enfermedad que manifestaba poliuria, sin dolor pero con una marcada disminución en el peso corporal, siendo en ese entonces cuando los griegos emplean el nombre de la diabetes para designar a las enfermedades caracterizadas por el incremento en la cantidad de orina (poliuria) (1,3,12,18).

Aratayeus, en el siglo I (70 años a.C.), la describe y le dá su nombre que significa "correr a través de un sifón", nombrando como principales características de la enfermedad la naturaleza progresiva y el final fatal.

Galeno en el siglo II consideró a la poliuria como base de una debilidad renal dentro de la diabetes, y que los líquidos que se ingerían eran excretados en igual forma y concentración. Este error persistió aproximadamente 1500 años.

Aetius de Amida, un seguidor de Galeno, en el siglo VI, estableció un tratamiento basado en el uso de las sangrías, los eméticos y narcóticos, sin embargo, el uso de los narcóticos no fué una buena alternativa.

Sirsuta (s. VI), designó a la diabetes como la enfermedad de la orina dulce en la India. También reconoció la frecuencia de carbúnculos y tuberculosis como complicaciones de la diabetes. El carácter hereditario de la diabetes fué descrito en este siglo.

Publicaciones médicas chinas (s. VII), hacen mención de los signos polifagia, polidipsia y poliuria como parte de la enfermedad. Y hacia el año 200 Tchang-Tchong-King, médico chino, menciona que el principal síntoma de esta enfermedad es la sed, y 400 años más tarde un autor anónimo le atribuye a la enfermedad la poliuria y la polifagia, estableciéndose así la triada que la caracteriza(3,12,18).

El físico árabe Avicenna (980-1037 d.C:) fué el primero en describir la gangrena diabética, la hipótesis del origen nervioso de la diabetes y la teoría del papel que juega el hígado en la enfermedad.

Paracelso (s. XVI), inició el estudio químico de la orina, notando que ésta dejaba un abundante sedimento al evaporarse, confundiendo el azúcar con la sal.

Thomas Willis (s. XVII-1788), hizo mención del carácter dulce de la orina del diabético "...como si estuviera impregnada de miel ó de azúcar...", y en esa época Helmont observó la presencia de lipemia en un diabético(2,18).

En el siglo XVIII, se comprobó que en la mayor parte de los casos de diabetes, la orina contenía azúcar; por lo tanto, este tipo de enfermedad recibió el nombre de Diabetes Mellitus (mellitus=miel), ó Diabetes Sacarina, para distinguirla de otra poliuria que no se acompañaba por eliminación de azúcar. También demostraron que la eliminación de grandes volúmenes de orina con azúcar era de mal pronóstico, porque casi invariablemente significaba gran perturbación de la salud; donde la mayoría de las personas que estaban afectadas por este padecimiento adelgazaban y terminaban sufriendo diversos procesos infecciosos y degenerativos(1).

En 1776, Michael E, Chevreul, químico francés, identificó que el azúcar de la orina era glucosa. William Cullen, consideró a la diabetes como un mal del sistema nervioso y fué el primero en añadirle el adjetivo mellitus (que significa "miel", lo cual ya se mencionó anteriormente).

Thomas Cowley (1798), fué el primero en asociar a la diabetes con el páncreas; demostrando en autopsias de pacientes diabéticos destrucción del tejido pancreático y gran cantidad de cálculos, lo cual quedó establecido hasta el año de 1889(1,2).

Entonces, Von Mering y Minkowski, en una serie de animales en experimentación extirparon el páncreas y

comprobaron que éstos eliminaban volúmenes crecientes de orina rica en azúcar; La experiencia de ellos la interpretaron lógicamente como que la falta de la función pancreática era la causa de la diabetes.

La función pancreática que se conocía era la exócrina, en cambio, el concepto dado por Claude Bernard, fué que algunas funciones corporales dependen de las secreciones endócrinas, esta hipótesis impresionó considerablemente al mundo científico; de manera que se continuó trabajando para saber si la diabetes que se producía al extirpar el páncreas dependía de la función exócrina ó de alguna secreción interna. Con tal fin, Hedon, demostró que realizando un injerto a un animal previamente pancreatectomizado con un fragmento de su propio páncreas, quedaba libre de la diabetes, con esto demostró que el principio antidiabético a nivel pancreático estaba involucrando a la secreción interna, pero no se sabía si eran las células acinares ó las células de los islotes las que la producían, de hecho, no se había establecido ninguna diferencia entre estos dos tipos de células, aspecto que aclararon Ssobolew y Schultze poco tiempo después, quienes ligando los conductos pancreáticos de animales en experimentación comprobaron que después de un tiempo, el tejido insulino-dependiente era el que persistía, por lo tanto, los animales que habían sufrido esta intervención, no padecían diabetes.

Aún quedaba por aclarar porque las células de los islotes pancreáticos tenían aspecto anormal en los pacientes que padecían ó padecieron diabetes, tal aclaración la realizó Opie a principios de siglo, quién aseguró que la diabetes se acompañaba de la ausencia de los islotes, ó bien, de cambios degenerativos en ellos. Por lo tanto, hipotetizó que la diabetes dependía de una función deficiente de los islotes para producir teóricamente alguna substancia que fuera capaz de provocar la enfermedad, y a esta substancia la nombró insulina sin conocer en ese momento su estructura.

En 1850, Claude Bernard, demostró claramente el elevado contenido de glucosa en la sangre del paciente diabético y estableció a la hiperglicemia como un signo cardinal del padecimiento.

Y fué en 1869 cuando Langerhans describió por primera vez microscópicamente el páncreas, detallando las estructuras celulares que ahora llevan su nombre. Sin embargo, no sospecho que fueran las responsables de la secreción interna, creía que se trataba de un tipo especial de terminaciones nerviosas en el órgano. Poco después Kuhne y Lea, indicaron que los islotes eran muy ricos en capilares; por ello, más tarde, otros investigadores sospecharon que estas estructuras tenían una función endócrina(1). Y en esa misma época Von Mering y Minkowski demostraron que la pancreatectomía producía diabetes.

En 1908, Lane por medio de estudios histoquímicos, demostró que los gránulos de las células de los islotes tenían propiedades químicas diferentes de los gránulos de cimógeno y que las células de los islotes eran diferentes de las células acinares comprobando además que algunos fijadores básicamente alcoholes, disolvían los gránulos citoplasmáticos de la mayor parte de las células de los islotes, quedando algunas intactas, diferenciando así las células beta y alfa respectivamente.

Posteriormente, Banting, Best y Macleod (1921), prepararon un extracto de páncreas para determinar que la insulina era el principio activo de la enfermedad.

Hagedorn (1936) determinó la estructura química de la insulina, y, junto con Smith realizaron un estudio de la insulina de humanos, encontrando que la unidad básica contiene dos cadenas polipéptidas unidas por medio de un puente de disulfuro. El empleo de un hipoglucemiante por vía oral se inició en 1955 con el descubrimiento accidental de Frankc y Fuchs, de la acción hipoglucemiante de la carbutamida, estudiada experimentalmente por Loubatieres unos años antes(2).

## CARACTERISTICAS CLINICAS

El nombre original fué dado por Aratayeus, que en griego significa "...correr a través de un sifón..." y en Medicina significa excreción crónica y un volumen excesivo en la cantidad de orina. El término Diabetes fué usado con el calificativo de insípida, lo que refiere su semejanza a la rara enfermedad originada en la pituitaria, que se caracteriza por la excreción de grandes volúmenes de orina diluída(2,3,18).

Es un padecimiento que constituye un verdadero síndrome, y, que se le ha denominado una de las enfermedades de la civilización, puesto que es una enfermedad metabólica importante y una de las más frecuentes en la actualidad(12,18), presentándose en los países más desarrollados y en mayor número en las personas adultas que en jóvenes. Es un trastorno crónico en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos, manifestándose por niveles elevados de glucosa en sangre y orina(12), dando como consecuencia una alteración metabólica del organismo, incapaz de utilizar los azúcares debido a la deficiencia parcial ó absoluta de insulina en el páncreas ó a una actividad insulínica deficiente por un trastorno celular.

Se caracteriza por la triada polidipsia (sed excesiva), polifagia (hambre excesiva) y poliuria (orina

excesiva): Los hallazgos de laboratorio revelan niveles altos de glucosa en sangre y orina, y como el metabolismo se encuentra alterado, excesivos cuerpos ketónicos; la acumulación de éstos produce acidosis, la cual, si no se contrarresta puede terminar en un coma diabético y posteriormente en la muerte.

Se reconocen dos tipos de diabetes:

\* Diabetes tipo I ó Juvenil.- Conocida también como Diabetes Sacarina, y ó Diabetes Lábil; aparece antes de los 40 años y no está relacionada con la obesidad; la insulina en el páncreas es baja ó simplemente no se encuentra, por lo cual, hay cambios patológicos en las células beta. Aquí los pacientes son insulino dependientes. Este tipo de diabetes se caracteriza clínicamente porque es de comienzo rápido y de progreso lento, y se puede presentar hepatomegalia por la esteatosis hepática ó hígado graso (síndrome de Mauriac); y colecistitis frecuente.(2,3,12).

Se presentan polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de peso y vigor, marcada irritabilidad, y, en niños hay recurrencia de enuresis. Puede ser Diabetes Inestable ó Lábil, es bastante sensible a la administración de insulina exógena y es fácilmente influenciada por la actividad física. Hay propensión a la cetoacidosis(2).

La pérdida de peso es frecuente en los pacientes no-tratados ó deficientemente controlados, esto es debido

al desequilibrio metabólico con aumento de la glucogénesis y disminución del anabolismo a nivel de la célula muscular y adiposa, debido a la deficiencia de la acción insulínica, es importante la pérdida calórica por glucosurias intensas y mantenidas. La rápida pérdida de peso es debida a la deshidratación. El tratamiento se basa en la dieta y la administración de insulina(2).

\* Diabetes tipo II ó Diabetes de Adultos.- Conocida como Diabetes de la madurez ó Diabetes Sacarina. Este tipo aparece después de los 40 años, se presenta en forma menos insidiosa y menos agresiva. Los síntomas son raros ó bien, pueden no presentarse, ocasionalmente hay cetoacidosis y las células beta tienen una morfología normal, al igual que el contenido de insulina(2,11,12).

Casi todos los pacientes con este tipo de Diabetes son obesos y su tolerancia a la glucosa se normaliza al disminuir el peso y muy rara vez se pueden dar aumentos de éste. Hay nicturia, prurito vulvar, complicaciones vasculares, retinopatía diabética (que causa fatiga y anemia); neuropatía diabética (con parestesias, pérdida de la sensación, impotencia, diarrea nocturna, hipotensión postural ó vejiga neurógena)(2,3).

Por lo general, los pacientes no presentan muy marcado el síndrome diabético agudo que se manifiesta en la

diabetes juvenil, pero si presentan un síndrome vascular crónico(2,3,11).

La hiperglucemia, cetosis, glucosuria constituyen las manifestaciones metabólicas de la Diabetes, los cuales dependen de la deficiencia de insulina que es el resultado de un transtorno en la función de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas(2,3).

La polidipsia se produce por el estímulo del incremento de la sed, a causa de la deshidratación secundaria a la poliuria, ó por aumento de la osmolaridad plasmática a causa de la propia hiperglucemia, que es de intensidad proporcional a la poliuria(2,3).

La polifagia es causada por el déficit de glucosa intracelular a nivel de los centros hipotalámicos de la saciedad(2,3).

En condiciones fisiológicas normales, la entrada de glucosa en dichas células hace desaparecer la sensación de hambre, aunque éste no es el único estímulo de tal sensación. La deficiencia insulínica dificultaría la entrada de glucosa en estas células, manteniendo así el estímulo del apetito.

La astenia guarda relación con la mala utilización de glucosa y la deficiencia en la producción de energía en la célula muscular así como la deshidratación y pérdida de electrolitos (disminución de sodio y potasio)(2,3,17).

El prurito vulvar se relaciona con el depósito local de glucosa y la neuropatía periférica inicial; pero, otras veces, es provocado por infecciones de *Candida albicans* ú otras vulvovaginitis.

Los pacientes diabéticos tienen problemas de cicatrización, lo cual se relaciona con alteraciones atróficas secundarias ó polineuritis ó isquemia tisular y vasculopatía diabética.

Las complicaciones de la diabetes son expresión fundamentalmente de alteraciones vasculares; lesiones ateroscleróticas; microangiopatía; retinopatía diabética; alteraciones cutáneas; etc.(2,3,5)

Estas alteraciones se presentan en ambos tipos de diabetes, de 10 a 15 años transcurridos, y son complicaciones del "Síndrome diabético crónico"(2,3).

Las infecciones en mucosas son favorecidas por la disminución de la capacidad fagocitaria de los leucocitos y por modificaciones locales circulatorias. Son frecuentes las infecciones del tracto urinario, acompañadas ó no de lesiones de pielonefritis crónica y de necrosis de las papilas renales, infecciones respiratorias, cutáneas y de mucosas.

Las lesiones cutáneas de la Diabetes Mellitus, son micosis superficiales en los pliegues cutáneos; y, otro tipo de lesiones casi exclusivas de la diabetes (dermopatía diabética y necrobiosis lipoidica diabetorum)(2,3,5).

La retinopatía se presenta en general, cuando la enfermedad lleva años de evolución, pero en ocasiones es el primer hallazgo de la misma.

Por ser la Diabetes un trastorno crónico del metabolismo de los hidratos de carbono, de base genética, se caracteriza por dos tipos de manifestaciones en etapas más desarrolladas:

1) Síndrome metabólico de hiperglucemia con glucosuria, polifagia, polidipsia y poliuria.

2) Síndrome vascular (aterosclerosis y microangiopatía) con afección de todos los órganos, especialmente el corazón, circulación cerebral y periférica, incluyendo retinopatía y polineuropatía diabética.(2,3,5).

La falta de insulina provoca captación celular deficiente de carbohidratos, lo que hace que aumente el catabolismo de las proteínas y grasas para satisfacer las necesidades energéticas de la economía, el catabolismo aumentado de grasas, dá como resultado cetosis, la hiperglucemia una gran pérdida de glucosa por la orina (glucosuria)(3,5).

La frecuencia de la Diabetes aumenta con la edad (en un promedio de 65 a 74 años). El número de pacientes con historia familiar de Diabetes es dos veces y medio mayor que el de los enfermos sin antecedentes diabéticos(2,3,5).

Con respecto a los diferentes factores causales de esta enfermedad tenemos: factores genéticos, ambientales y patológicos.

1.-) PREDISPOSICION HEREDITARIA: Mecanismo en el cual el rasgo predisponente es de carácter recesivo. El portador puede no desarrollar Diabetes durante su vida, pero puede transmitir el rasgo a descendientes con carácter recesivo. Aunque hay pocos casos de Diabetes Mellitus al nacer ó poco tiempo después, es carácter heredado es, por lo general, una predisposición para que la enfermedad se desarrolle posteriormente. El patrón hereditario se caracteriza por:

a) Mayor frecuencia de la enfermedad en la pareja de gemelos idénticos.

b) Los progenitores afectados transmiten equitativamente, aunque se es más propenso si es por parte de la madre.

c) Transmisión susceptible para ambos sexos.

2.-) OBESIDAD: La obesidad también resulta ser un factor desencadenante en individuos susceptibles; y en individuos con alimentación no controlada, sobre todo si son obesos y/ó con antecedentes familiares; se ha demostrado que en individuos obesos existe una deficiencia relativa de insulina, la cual, es reversible con la ayuda de un adecuado reestablecimiento del peso normal.

3.-) **PATOLOGIAS PANCREATICAS:** Ya sean inflamatorias ó neoplásicas que destruyen las células beta de los islotes de Langerhans.

4.-) **FACTOR AMBIENTAL:** El estado de stress puede provocar un estado diabético, únicamente cuando exista predisposición, o bien, agravar el estado del paciente si la Diabetes Mellitus ya esta presente, donde el estado de ansiedad, ó bien, el nerviosismo, provocan un aumento en la secreción de adrenalina, la cual interviene en el metabolismo de la glucosa, llevándola a niveles considerablemente altos(2,3,5).

La vida sedentaria es otro factor predisponente, ya que el trabajo muscular facilita la combustión de glucosa.

Los signos y síntomas son muy variables clínicamente, a veces, en los niños y adolescentes la enfermedad puede presentarse bruscamente, siendo la manifestación inicial, un cuadro de cetoacidosis con vómitos, dolor abdominal ó incluso el coma diabético. Lo más habitual es un inicio insidioso, presentándose principalmente la poliuria, nicturia, polidipsia, y en la diabetes de comienzo tardío la polifagia. En este caso el paciente es diagnosticado a causa de las manifestaciones vasculares, oculares, renales ó neurológicas, ó bien, por el descubrimiento casual de la hiperglucemia ó glucosuria en un análisis rutinario ó a causa de una afección interrecurrente.

La sintomatología general tiene relación con el síndrome hiperglucémico (poliuria, polidipsia, polifagia y a veces prurito genital, especialmente en las mujeres). Otro síntoma frecuente es la astenia(2,3,5).

La poliuria es consecuencia de la glucosuria. La elevación de la glucemia aumenta la glucosa filtrada en los glomérulos renales, sobrepasando la capacidad de reabsorción de la misma en el túbulo proximal(2).

Aunado a todo esto se deben detectar y asociar otros datos generales:

a) Infecciones micóticas localizadas sobre todo en los pliegues de la piel (inguinales y perianales).

b) En la mujer, prurito vulvar, abortos no-provocados; e hijos que al nacer pesan 4 kilos ó más.

c) Intolerancia al frío en las extremidades inferiores.

d) Ocasionalmente pérdida de la libido de manera prematura(2,3,5).

## MANIFESTACIONES BUCALES

### PERIODONTO

En la Diabetes Mellitus se perturba el metabolismo y los procesos fisiológicos de los tejidos huésped. En un estudio realizado por Golub en 1977, demostró la alteración en el metabolismo de la colágena en la encía, y en otro estudio que él mismo realizó con la ayuda de Schneir en 1981, demostraron que el metabolismo del hueso también está alterado; Klein en 1975, se encargó de estudiar los cambios en la membrana, para demostrar el daño a los mecanismos inmunológicos, y fué Hill en 1974, quién demostró que varias funciones de los leucocitos polimorfonucleares incluyendo la quimiotaxis están alterados(20), lo que revela la patogénesis de la enfermedad periodontal.

La Diabetes ha sido asociada con la enfermedad periodontal, y el papel exacto de la enfermedad en la patogénesis de la periodontitis aún no se ha comprendido totalmente(11). Sin embargo, la presencia de enfermedad periodontal se incrementa en los pacientes con Diabetes Mellitus, ya que éstos son más susceptibles a la gingivitis y periodontitis que los no-diabéticos(12).

Para valorar el efecto de la Diabetes sobre las estructuras orales, debe hacerse una distinción de

pacientes controlados, con pacientes no-controlados(5,6); ya que en los pacientes juveniles diabéticos no-controlados, se observa una rápida destrucción del periodonto, la encía es de color rojo oscuro, los tejidos son edematosos, hipertróficos y hay una supuración dolorosa generalizada de la encía marginal y de las papilas interdentarias. Los dientes son sensibles a la percusión y son comunes los abscesos periodontales. En poco tiempo puede existir gran pérdida de los tejidos de sostén, con aflojamiento de los dientes(8).

La encía presenta hiperplasia con hiperqueratosis, ó la transformación de la superficie punteada en lisa, con menor queratinización, vacuolización intracelular del epitelio, incremento en la respuesta inflamatoria, infiltración grasa en los tejidos afectados y presencia de cuerpos extraños calcificados(10).

En 1967, Bartolucci y cols.(11), reportaron que los pacientes diabéticos controlados con insulina no presentaban enfermedad periodontal agresiva comparada con los individuos sanos. Sin embargo, en un estudio longitudinal(11), reportaron que los pacientes controlados presentaron más involucro gingival y una significativa pérdida de la adhesión cuando se les comparó con los pacientes sanos.

Es bien conocido que la presencia de bacterias en el surco crevicular es indispensable para el desarrollo de

la enfermedad periodontal en humanos. No obstante, las evidencias indican que la respuesta del tejido huésped está asociada a la permanencia de microorganismos en el surco gingival y que contribuye a disminuir las defensas(11). Por otra parte, se sabe que los neutrófilos juegan un papel básico en la protección contra la infección bacteriana. Algunos estudios sugieren que la función neutrofílica se encuentra alterada en individuos diabéticos, siendo la causa para que la enfermedad periodontal se dé rápida y progresivamente(11); existiendo una rápida formación de cálculos y depósitos subgingivales, los cuales favorecen la destrucción de los tejidos periodontales debido a la poca resistencia a la infección; por lo tanto, los factores microbianos aunados a la alteración neutrofílica pueden desempeñar un papel importante en los cambios periodontales en la diabetes no-controlada(8). Los pacientes muestran periodontitis de manera progresiva y abscesos periodontales, inflamación, dolor y hemorragia gingival. Además, el paciente, debido a la pérdida excesiva de líquidos, frecuentemente presenta xerostomía, lo cual tiene una estrecha relación con la polidipsia, lo que no está claro es, si la xerostomía es el resultado de la disminución en la función de las glándulas salivales(6,9,10).

Clinicamente la encía está edematosa e hiperplásica, hay tendencia a la formación de abscesos

parodontales y gingivales, y propensión a la destrucción parodontal(9).

Según Russell(4), existen alteraciones vasculares en el tejido pulpar, encía y ligamento parodontal. Todas estas alteraciones se desarrollan en un periodo variable de tiempo, dependiendo de los hábitos higiénicos del paciente.

En un estudio realizado por Bartolucci y Parkes(11), encontraron que los pacientes con diabetes juvenil presentaban hiperplasia gingival como respuesta a la falta de actividad leucocitaria, y mencionan que la colágena madura en diabéticos, es inestable y relativamente insensible con respecto a su función existiendo una condición hiperplásica.

Por otra parte, la ausencia de los órganos dentarios dificulta la masticación, por lo cual, el paciente tiende a elegir un régimen basado en alimentos blandos tipo almidón y pobres en proteínas, lo cual ayuda a empeorar el estado diabético(8).

Cohen en 1970, confirmó que los pacientes diabéticos son más susceptibles a la gingivitis y la periodontitis(19), pero, Savin, 1974, menciona que no está bien establecido si los diabéticos son más propensos a las infecciones en general.

En resumen; las lesiones periodontales más frecuentes en el diabético son:

- a) Encía edematosa (con coloración violáceo-rojiza)

- b) Sangrado gingival
- c) Bolsas periodontales
- d) Hiperplasia gingival

#### TEJIDO LINGUAL

Las manifestaciones en la lengua de los pacientes diabéticos pueden ser: glositis, glosodinia, fisuras dolorosas y una capa fisiológica que cubre la superficie de ella (saborra). La lengua puede presentar macroglosia con indentaciones ó nódulos xantomatosos así como enrojecimiento exagerado de la lengua.

En los pacientes controlados las papilas filiformes pueden estar hipertróficas; en cambio, en los pacientes no-controlados hay pérdida de las mismas. (6,7,8).

#### MUCOSA BUCAL

La sintomatología clásica es la sensación de ardor y resequedad. Existiendo otras alteraciones que se asocian con la diabetes, como son: liquen plano erosivo, el cual se presenta generalmente en fondo de saco; mucosa bucal ó encía; queilitis abrasiva precancerosa de

Manganotti, que es una lesión secundaria, erosiva no infiltrativa de la submucosa de los labios, y es la precursora del epiteloma labial y hemoflictenosis bucal, que consiste en ampollas hemorrágicas.

#### GLANDULAS Y SALIVA.

La saliva del diabético puede mostrar una mayor actividad diastásica que la saliva normal.

La disminución del volumen de la saliva en un diabético no-controlado puede influir en la mayor frecuencia de caries. Kirk y Simon(5), afirmaron que la saliva del diabético posee más sustancias fermentables, con lo cual, el medio se vuelve más propicio para la producción de ácidos.

#### SIGNOS Y SINTOMAS BUCALES.

En general, para la detección de la diabetes son:

- 1.- Movilidad dentaria de III grado.
- 2.- Hipersensibilidad dentaria en ausencia de lesiones cariosas y de obturaciones extensas.
- 3.- Hipersensibilidad gingival.

- 4.- Proliferaciones del margen gingival.
- 5.- Respuestas exageradas ante la mínima cantidad de irritantes.
- 6.- Abscesos periodontales frecuentes.
- 7.- Macroglosia, observando en los bordes de la lengua indentaciones y sensación de ardor en la misma.
- 8.- Calcificaciones ectópicas.
- 9.- Estudio radiográfico que muestra reabsorción ósea generalizada.
- 10.- Queilitis angular.

Existen muchos otros signos y síntomas bucales inespecíficos que nos pueden hacer pensar en Diabetes, principalmente en pacientes no-diagnosticados y no-controlados(5,6).

## DIABETES EXPERIMENTAL

El exceso de insulina provoca hipoglucemia, la deficiencia total ó relativa provoca diabetes. La deficiencia de glucagón puede provocar hipoglucemia, y el exceso de éste puede empeorar la diabetes.

En humanos, la deficiencia de insulina es un padecimiento común y grave. En animales puede producirse por pancreatectomía ó por la administración de fármacos (aloxana, estreptozotocina ú otras sustancias tóxicas), que en dosis adecuadas, provocan la destrucción selectiva de las células beta de los islotes de Langerhans(3,13). En la diabetes inducida por estreptozotocina, Benítez Bribiesca(22), reporta que se presentan cambios histológicos en el páncreas, como necrosis celular, degeneración vacuolar, edema discreto y ausencia de gránulos en el citoplasma de las células beta. Hay reducción en el tamaño de los islotes. En las glándulas salivales hay células acinares necróticas en forma aislada, núcleos gigantes, vacuolización en las células granulares de los túbulos contorneados, con ocasional ruptura de estas células sin salida de los gránulos a la luz del conducto. Se observaron vacuolas en algunas células epiteliales.

La diabetes por estreptozotocina presenta un incremento en la actividad colagenolítica en los extractos

del tejido gingival y piel de ratas.

Las siguientes evidencias sugieren que esta anomalía no tiene límite sólo en este tipo de diabetes:

1.- La diabetes inducida por estreptozotocina se reconoce como un modelo apropiado para estudiar la diabetes insulina dependiente (Rerup, 1970). En el mecanismo de acción de la estreptozotocina la función específica es sobre las células beta-pancreáticas, y ésta es finalizada rápidamente presentando cambios patológicos en la estructura y metabolismo de los tejidos del cuerpo, presentándose 15 minutos después de la administración por vía IV del fármaco, manifestándose entonces las complicaciones diabéticas(20).

2.- La diabetes por estreptozotocina produce las mismas alteraciones en el metabolismo de la colágena como otras formas de diabetes, incluyendo entre éstas a la diabetes por aloxana en ratas (Golub, 1978)(20).

Otro fármaco diabético es la aloxana cuya fórmula es:

C<sub>4</sub> H<sub>2</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub>

2,4,5,6(1H,3H)-pirimidinetetróna

2,4,6-tetraoxohexahidropirimidina

peso molecular 142.07

Se obtiene por oxidación directa del ácido úrico con ácido nítrico (Liebig, Wöhler, 1938)(26).

Es un polvo incoloro que a 230aC toma coloración rosa y a 256aC se logra su descomposición. En solución acuosa caliente se torna de color amarillo, y éste disminuye de tono a medida que la temperatura de la solución baja.

Se usa para provocar:

- \* Diabetes experimental.
- \* Experimentos de nutrición.
- \* Síntesis orgánicas.
- \* Terapéutica antineoplásica(26).

La aloxana se conoce desde hace más de 100 años, donde Wöhler(13), la produjo por oxidación del ácido úrico. La historia de este fármaco continuó con las observaciones de Jacobs en 1937(13), quién describió las fases clínicas de la enfermedad, encontrando que la inyección de aloxana en conejos daba como resultado una hiperglucemia inicial, la cual era sucedida por una severa hipoglucemia que duraba 8 hrs. ó más, y terminaba con la muerte de los animales, a no ser que se les administrara glucosa. Jacobs atribuyó esto a que la insulina y la aloxana tenían acción similar. Seis años después, Dunn, Sheehan y McLetchie(13), trabajaron en los efectos de la ureida, encontrando que la fluctuación de azúcar en sangre de los animales tratados era elevado, y que se presentaba necrosis selectiva de las células beta de los islotes pancreáticos.

Reconocieron inmediatamente que la rápida hipoglucemia era un efecto verdadero de la insulina, y que los animales morían en pocos días, sugiriendo que la diabetes sostenida, podría ser el resultado final de la intoxicación por aloxana.

Sus reportes estimularon el trabajo de otros investigadores, y en solo unos meses, la diabetes por aloxana fué demostrada en varias especies de animales. Desde entonces, ha sido producida también en perros por Carrasco Formiguera; Bailey y Bailey; Hughes; Ware y Young; Goldner y Gomori; Hard y Carr; Kennedy y Lukens; Corkill; Fantl y Nelson(13). Y casi al mismo tiempo, realizaron sus investigaciones en ratas Shaw Cunn y cols.; Bailey y Bailey(13), cuyo método de inducción difiere de otros (que administraban varias dosis al día), en éste se administra una sola dosis de aloxana, usando solución acuosa fresca sin neutralizar al 50% por vía IV ó Intraperitoneal.

Goldner y cols.(13), reportaron que la típica diabetes se presentó en las 24-48 hrs. posteriores a la administración de la dosis diabetogénica de aloxana, y que se manifiesta con los signos y síntomas clásicos de hiperglucemia, glucosuria, poliuria, polidipsia y muy frecuentemente polifagia y pérdida de peso. En algunas especies la ketonuria temprana pudo ser observada.

Ellos mencionan que durante el primer día después de la administración deben observarse y supervisarse cuidadosamente a las especies en experimentación porque puede presentarse la muerte por convulsiones hipoglucémicas(13).

Las ratas presentan menos marcadas las fluctuaciones iniciales de azúcar en sangre, y pueden sobrevivir sin la protección de glucosa.

Las pruebas de tolerancia a la glucosa muestran la típica curva diabética y las pruebas de sensibilidad insulínica demuestran que éstas son sensibles a la insulina desde el comienzo de la diabetes(13).

Las ratas presentan un rápido progreso de la enfermedad y mueren por ketosis y acidosis en un periodo de 6 a 9 días, presentan glucosuria marcada y el nivel de glucosa en sangre alcanza 300mg/cc ó más alto, es en este periodo cuando la ketonuria se manifiesta. La poliuria es más marcada ya que la orina diaria muchas veces excede el 10% del peso corporal. La pérdida de peso es del 30% dentro de los siguientes 6 días(13).

Después de la administración de aloxana la rápida fluctuación de glucosa en sangre provoca un corto estado de hiperglucemia sostenida, seguida de hipoglucemia transitoria, y al administrar glucosa se evita la muerte del sujeto, pero, finalmente, la hiperglucemia se mantiene de por vida.

En la diabetes, la hiperglucemia es un factor causal, que con un tratamiento adecuado y a tiempo puede ser reversible, en la diabetes por aloxana, tal protección no es posible, el proceso diabetogénico tomará su curso sin tomar en cuenta si la hiperglucemia inicial es prevenida ó no.

Como ya se mencionó, los efectos de la aloxana son directamente sobre las células beta de los islotes pancreáticos, en las ratas se presentan estas alteraciones que pueden ser observadas 2 hrs. después de la administración del fármaco, de hecho Young y cols.(13), reportaron cambios en los islotes ocurridos pocos minutos después de la inyección del fármaco. Los cambios mostrados son núcleos picnóticos, el citoplasma con contracción, y los gránulos inespecíficos indistinguibles; ocurriendo únicamente en las células beta, las cuales degeneran rápidamente, en las próximas horas. Por el segundo día, hay células necróticas que se tiñen ligeramente, éstas son las "células fantasma", aspecto que desaparece de los islotes rápidamente y al final del 4a al 5a día sólo se pueden observar células beta picnóticas muy ocasionalmente. Durante este tiempo, las células alfa se multiplican y las células agranulares de tipo indiferenciable aparecen en gran número tomando el espacio ocupado previamente por las células beta, esta no es una reacción de tipo inflamatorio, ya que no se observa la presencia de infiltrado de células

características de los diferentes tipos de inflamación. Alrededor del 6a día los islotes pueden verse prácticamente normales, sin embargo, alguno puede ser más pequeño, y con tintaciones especiales, se puede observar la presencia de las células alfa, células agranulares y la ausencia de las células beta.

Si la diabetes es el resultado de la falta de insulina, puede haber granulación pobre de las células beta al tercer día después de la inyección de aloxana; y, después hay signos de necrosis ó degeneración donde están ausentes.(13).

Benítez Bribiesca(22), observó que el páncreas presentaba cambios francos con necrosis celular, degeneración vacuolar, edema discreto y ausencia de gránulos en el citoplasma de las células beta. En algunos casos se presentó reducción en el tamaño de los islotes.

Desde hace más de 20 años Godlowsky(22), atribuyó a las glándulas salivales una importante función en el metabolismo de los carbohidratos, porque observó un aumento en la sensibilidad a la insulina en perros, a los cuales había extirpado las glándulas submandibulares y sublinguales. Con todo esto, se sospecha que las glándulas salivales son órganos con una doble función, una digestiva y la otra podría ser probablemente endócrina(22).

En un estudio realizado por Reuterving y cols.(24) compararon 50 animales diabéticos no-tratados,

con 58 animales no diabéticos. Los cambios resultantes fueron reducción en el peso de la glándula salival evidente después de un mes del estado diabético y fué el mismo después de 12 meses. El peso de las glándulas submandibular y sublingual fué menor comparado proporcionalmente con la disminución del peso corporal. Histológicamente, en las ratas diabéticas se observaron inclusiones lipídicas en las células acinares de las glándulas submandibulares, y morfométricamente, la mayoría de las inclusiones fué correlacionada con el nivel de glucosa en sangre, y, el tamaño de las células acinares fué menor significativamente.

High y cols.(25), demostraron que todas las ratas presentaban poliuria y glucosuria persistente durante el estado diabético, y que el peso corporal tendía a disminuir en las ratas diabéticas, al igual que el peso de las glándulas. Todos los demás componentes mostraron una disminución en el volumen, no obstante, el volumen absoluto de los acini seromucosos, conductos intercalares y granulares secretores fué menor en el grupo diabético, al contrario de los demás componentes que sufrieron un incremento absoluto en su volumen.

Los efectos provocados por la aloxana en las glándulas salivales han sido descritos en forma fragmentada y parcial, sobre todo se hace referencia a la acumulación

de lípidos y su distribución.

En un estudio realizado por Leyva y cols.(15), en glándulas parótidas de ratas, observaron un proceso degenerativo severo que consistió en la pérdida del patrón acinar, células de aspecto atrófico y citoplasma con predominio basófilo, vacuolización con desplazamiento basal de los núcleos, necrosis acinar severa con picnosis, cariólisis y cariorrexis. Hipertrofia marcada de las células de los conductos intercalares y estriados, vacuolización de células de los conductos estriados, predominando las células cúbicas bajas con la disminución en la cantidad de estriás, degranulación de las células adyacentes, estallamiento de las células de los conductos excretores y disminución en el número de vasos sanguíneos, lo que demuestra que las alteraciones pueden ser efecto directo de la aloxana y no a cambios secundarios asociados a la diabetes(15).

Ledesma y cols.(14), inyectando 120 mg/kg (IV) de aloxana, encontraron que las ratas diabéticas presentaron gránulos citoplásmicos basófilos finos en las glándulas parótidas. Lo que indica que la aloxana provoca cambios citoplasmáticos en las glándulas salivales. Al mismo tiempo, Donohué y cols.(16), reportaron que en ratas tratadas con aloxana, las células mioepiteliales fueron abundantes en localización periductual y periacinar, lo que

sugiere que el efecto de la aloxana sobre las células mioepiteliales no es significativo en cuanto a su número y distribución si se realiza un tratamiento previo con espermidina y espermina.

Hand y cols.(23), demostraron por medio de estudios en microscopía electrónica, la acumulación masiva de cristaloides citoplasmáticos, los cuales se ven en las células acinares únicamente en la diabetes por estreptozotocina, reportando que cristaloides similares pueden ser observados en la glándula parótida en algunas condiciones experimentales, incluyendo a la diabetes por aloxana.

La diabetes por aloxana difiere significativamente de la diabetes quirúrgica ó de la pancreatometomía parcial y de la diabetes endócrina con tratamiento a base de extracto de pituitaria. Estas diferencias pueden ser resumidas de la siguientes manera:

\* La diabetes quirúrgica y endócrina son administradas para aumentar el trabajo de las células beta, se puede prevenir por inanición ó por la administración de insulina en un estadio temprano de la enfermedad; y la diabetes inducida por aloxana es el resultado directo sobre las células beta de los islotes de Langerhans y no se puede prevenir por inanición ó por la administración de insulina.

\* El extracto de pituitaria ha sido administrado en dosis

bajas por periodos de varios días, la aloxana es efectiva en dosis únicas.

\* Algunas especies, por ejemplo las ratas, pueden ser diabéticas por extracto de pituitaria sólo después de una resección extensa del páncreas, y la aloxana es efectiva en animales intactos.

\* La diabetes con extracto de pituitaria en un estadio temprano es insulino-resistente y la diabetes aloxana NO.

\* Los cambios histológicos en la diabetes pituitaria son mitosis de degranulación y vacuolización de las células beta con subsecuente atrofia y cambios hialinos. En la diabetes aloxana, los cambios son una degeneración aguda irreversible sin vacuolización ó fibrosis.

Se define como dosis diabetogénica a la cantidad de aloxana con la cual el 80% de los especímenes presenta hiperglucemia sostenida y necrosis de la células beta de los islotes pancreáticos, sin causar daños observables a otros órganos. De hecho, Janes y cols.(21) reportaron que la administración subcutánea de aloxana 115 mg/kg de peso produjo diabetes en el 92% de las 328 ratas en experimentación.

## OBJETIVO

El objetivo de este estudio fué observar y correlacionar histomorfológicamente las alteraciones que provoca la administración experimental de aloxana en las glándulas salivales mayores y páncreas.

## MATERIALES Y METODOS

### Trabajo Experimental:

- 4 ratas, cepa Long Evans
- Gasas
- Alcohol
- Algodón
- Guantes y cubrebocas
- Estuche de disección
- Frascos de cristal color ámbar
- Frascos de cristal grandes
- Eter
- Jeringas desechables
- Alimento Purina
- Solución de aloxana disuelta en cloruro de sodio 0.15M
- Solución neutra amortiguada de formalina al 10%

### Trabajo de Laboratorio:

- Histokinette
- Cera para inclusión
- Porta-objetos y cubre-objetos
- Hematoxilina y eosina
- Etiquetas adheribles
- Microtomo

### Obtención de Resultados:

- Hojas de tabulación
- Microscopio de campo claro
- Fotomicroscopio Axiophot

Para llevar a cabo este estudio se utilizaron 4 ratas macho de la cepa Long Evans, con peso promedio de 350 grs., con dieta a base de alimento Purina y agua "ad libitum".

Los animales en estudio se dividieron en dos grupos de dos ratas cada uno:

.- Grupo de comparación: Sin tratamiento.

.- Grupo experimental: Se le administró por vía IV, dosis única de aloxana 120 mg/kg de peso disuelta en solución de cloruro de sodio 0.15M IV(Dr. Méndez).

Los animales de los dos grupos se sacrificaron a las 96 hrs. posteriores a la administración de aloxana al grupo experimental. Se disecaron el páncreas y las glándulas parótidas, submandibulares y sublinguales, las que se fijaron inmediatamente en solución neutra amortiguada de formalina al 10%.

Se procesaron por el método convencional de inclusión en parafina; se realizaron cortes histológicos seriados a 5 micra; y se tiñeron con la técnica H/E.

La observación microscópica se realizó con un microscopio de campo claro.

Las alteraciones morfológicas se evaluaron cualitativamente bajo los siguientes parámetros:

0 = nulo

1 = leve

2 = moderado

3 = severo

Se tomaron microfotografías en un microscopio Axiophot Carl Zeiss a 10x y 40x.

Los datos se vaciaron en hojas de tabulación; y se procesaron para determinar el predominio ó ausencia de

daño, y establecer el porcentaje de alteración entre las glándulas en estudio.

## R E S U L T A D O S

### PAROTIDA

En los acini de la glándula parótida normal, encontramos límites celulares imprecisos, citoplasma prominente con basofilia marcada en la periferia por la disposición de los gránulos. El lumen es indistinguible. Los núcleos se encuentran excéntricos, localizados en la membrana basal y con nucleolo ocasional. Los conductos intercalares tienen células cúbicas, citoplasma eosinófilo homogéneo, núcleos centrales con cromatina dispersa en gránulos finos, los ductos estriados con células cúbicas altas y citoplasma eosinófilo, núcleos con cromatina dispersa y coágulo basófilo. La vascularidad entre los acini y los ductos puede ser observada. (fig. 1).

El conducto excretor presentó disposición regular en sus células cilíndricas, núcleos centrales y contenido de la luz basófilo.(fig.2).

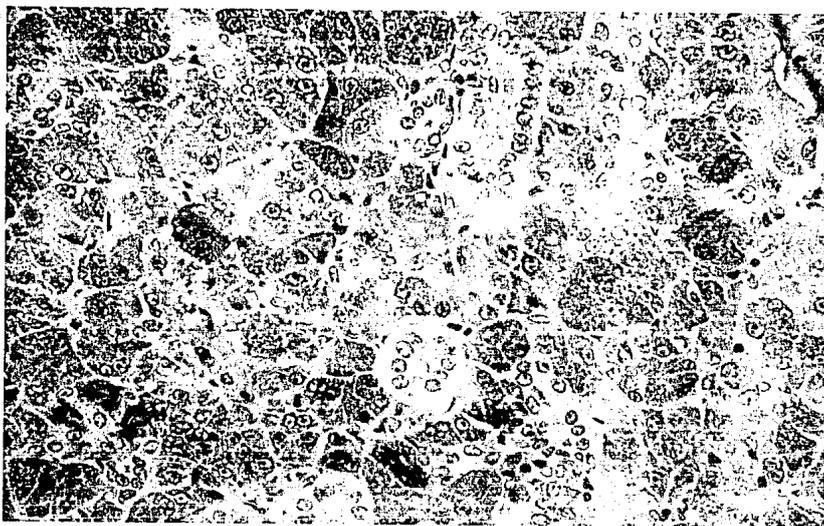


Fig.1. Aspecto de la glándula parótida normal mostrando  
a) acini, b) ductos estriados e c) intercalares. (40x)

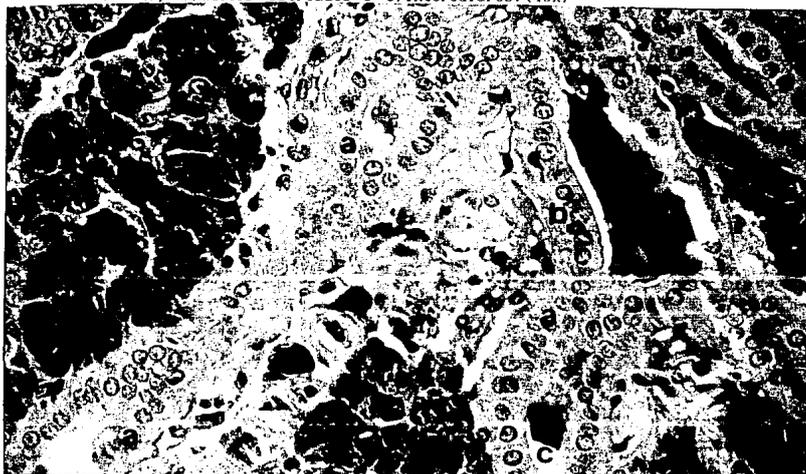


Fig.2. Microfotografía del conducto excretor de una glándula  
parótida normal que muestra disposición regular en sus  
a) células cilíndricas, con b) núcleos centrales y c) con  
tenido basófilo en el lumen. (40x).

Los acini serosos de la glándula parótida tratada con aloxana presentaron hipertrofia, pérdida severa del patrón acinar con límites celulares indistinguibles; núcleos hipercromáticos y aumentados de tamaño, desplazados hacia la zona central de las células y con nucleolos prominentes. El citoplasma tuvo predominio basófilo con gránulos gruesos y vacuolización acinar leve.

En los conductos intercalares y estriados se observó disposición irregular y disrupción de células ductuales severas, con desplazamiento del núcleo hacia el lumen del conducto. El citoplasma se presenta granular y con vacuolización leve.(fig.3).

El conducto excretor presentó disposición irregular en las células ductuales y predominio de células columnares y algunas cúbicas altas, presentando citoplasma granular y vacuolización moderada, con disrupción leve de sus células.(fig.4). se observó la presencia de numerosas células de aspecto granular y gránulos dispersos entre el tejido conectivo que rodea al conducto excretor.(fig.5).

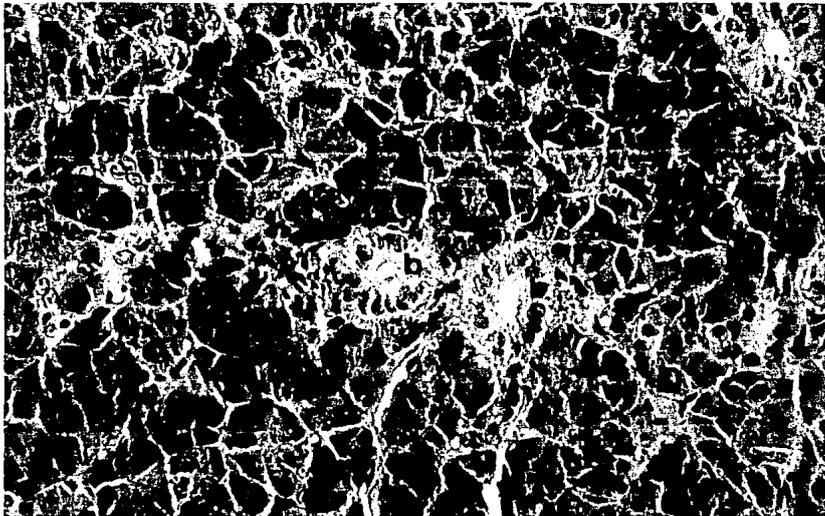


Fig.3.Aspecto de la glándula parótida con alpórdida del patrón acinar y b)vacuollización en las células de los conductos estriados (40x).

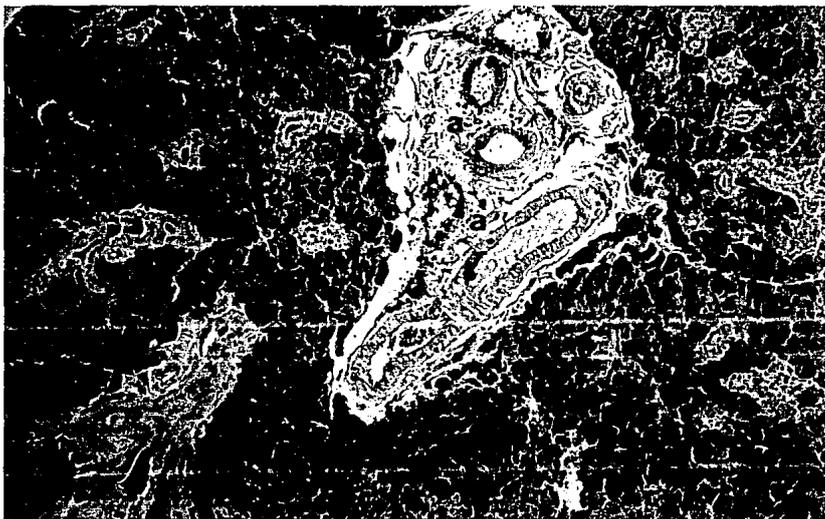


Fig.4.Se muestra la presencia de a)células granulares dispersas en el Tejido Conectivo que se encuentra rodeando al conducto excretor.(10x).

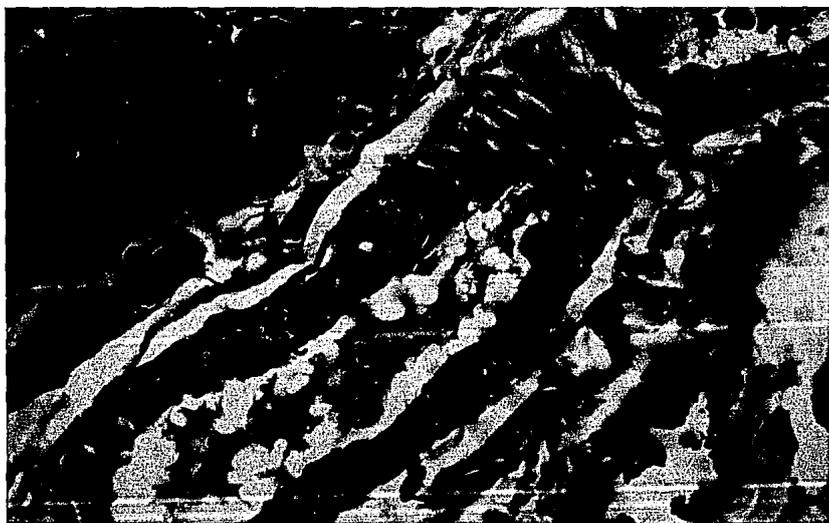


Fig. 5. Se observa el conducto excretor que presenta la a) disposición irregular y b) interrupción de las células ductuales y c) desplazamiento de los núcleos hacia la zona apical, d) contenido anfófilo. (40x).

## GLANDULA SUBLINGUAL

El grupo de glándulas sublinguales normales presentaron acini dispuestos en forma irregular dentro del lobulillo, el citoplasma se tiñe levemente con núcleos hipercromáticos y desplazados hacia la periferia. se observaron perfectamente los límites entre los acinos mucosos. Los conductos intercalares y estriados se encuentran distribuidos en los lobulillos de manera irregular, están formados por células cúbicas con límites entre éstos bien definidos y núcleos redondeados situados centralmente. (fig. 6 y 6a).

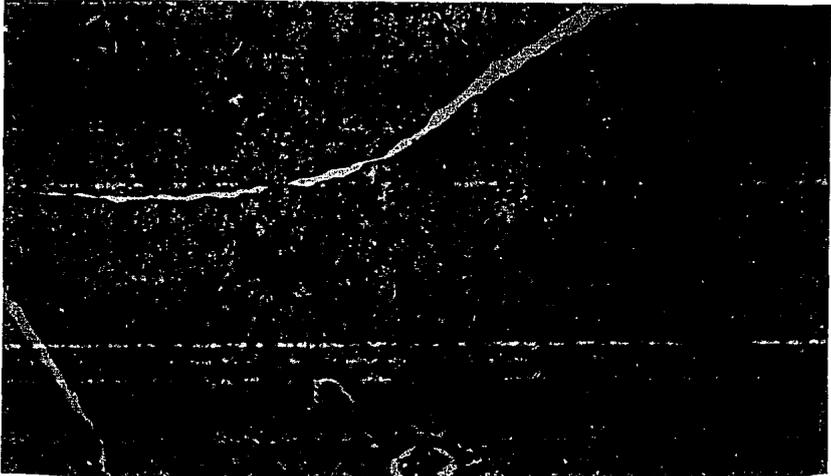


Fig.6. Aspecto de un corte de glándula sublingual de rata normal, se observa el predominio de las a)acini mucosos y la disposición de los b)conductos estriados dentro del lobulillo (10x)

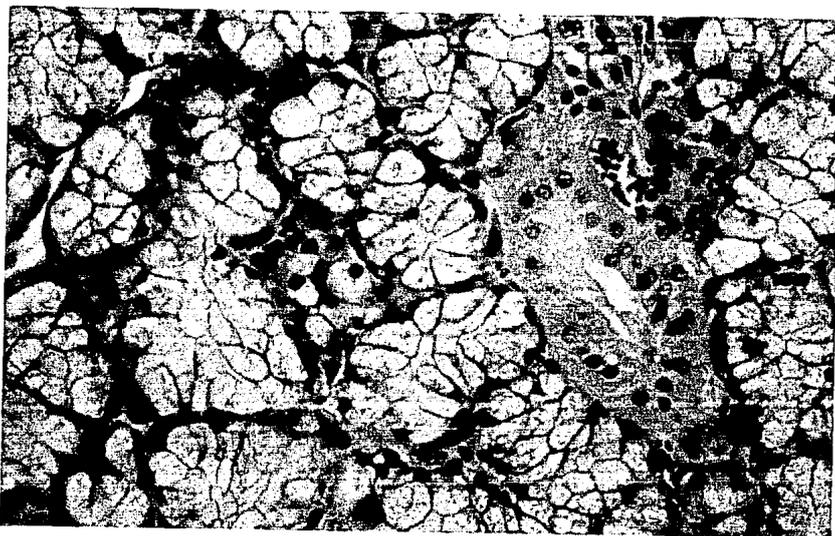


Fig. 6a. Microfotografía del corte anterior en un aumento a 40x mostrando, a) acini mucosos y b) conductos estriados.

En el grupo de glándulas a las que se les administró el fármaco diabético se presentaron acini dispuestos en forma irregular, los cuales muestran hipertrofia con pérdida del patrón acinar y de los límites celulares; vacuolización severa con núcleos desplazados hacia el centro de la célula, e hiper Cromáticos. (fig.7). El citoplasma muestra gránulos basófilos finos.

Los conductos estriados presentan disposición irregular y disrupción celular severa con vacuolización,

núcleos desplazados hacia la zona apical y citoplasma granular. (fig.7a).



Fig. 7. Aspecto de una glándula sublingual tratada con aloxan mostrando la a) severa pérdida del patrón acinar ( 10x ).

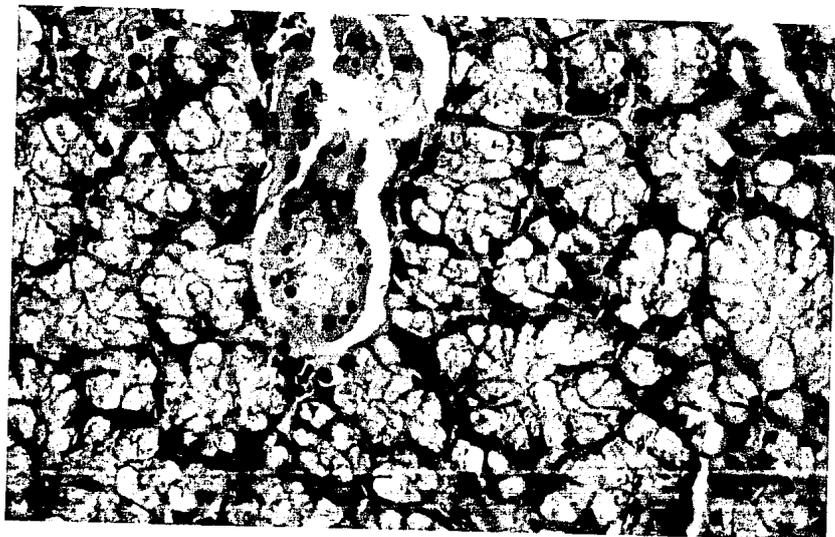


Fig.7a. Microfotografía del corte anterior a mayor aumento  
a) disrupción de células ductuales y b) vacuolización (40x)

## GLANDULA SUBMANDIBULAR

En la glándula submandibular de rata se observa la presencia de mayor número de acini serosos que de mucosos, con los límites entre éstos bien definidos, núcleos teñidos intensamente y excéntricos, localizados en la porción basal. Los conductos intercalares presentaron células cúbicas y núcleos centrales en un citoplasma eosinófilo, localizados de manera irregular dentro del lobulillo. Se observó una gran cantidad de túbulos granulares secretores eosinófilos con núcleos basófilos excéntricos. (fig.8).

En el grupo con tratamiento se observó acini con pérdida severa del patrón celular y de los límites celulares, núcleos gigantes e hipercromáticos desplazados levemente hacia la porción apical. el citoplasma basófilo con ligera vacuolización.

Los conductos muestran una leve pérdida del lumen por la disposición irregular y disrupción de las células ductuales las cuales tienen gránulos citoplasmáticos. (fig.9).

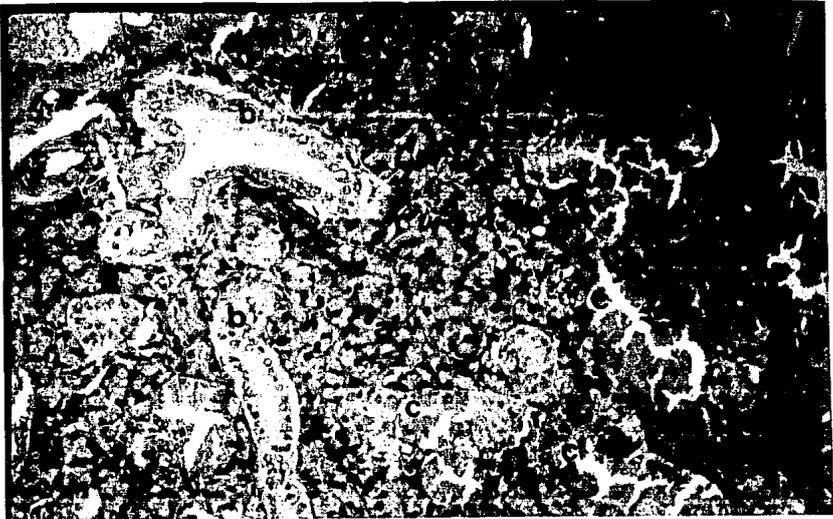


Fig. 8. Microfotografía de un corte de glándula submandibular de rata que presenta predominantemente en las a) células serosas, la b) disposición de las células ductuales en los conductos y la presencia de c) túbulos granulares. ( 10x ).

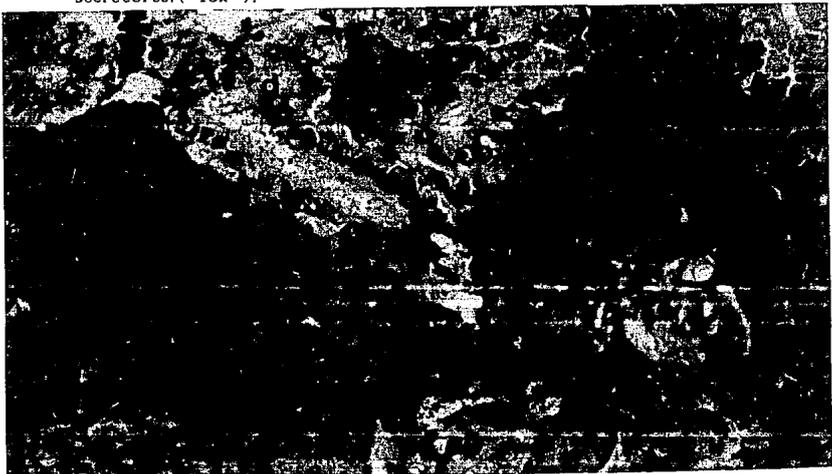


Fig. 9. a) Pérdida del patrón acinar en la glándula submandibular con b) núcleos hiperromáticos, c) pérdida de límites celulares y severa d) interrupción de las células ductuales. ( 40x )

## PANCREAS

El páncreas del grupo normal presentó acini formando la mayor parte de los lobulillos y dispuestos en forma irregular en él. Las células secretoras tienen núcleos redondeados situados cerca de la base, que dan la apariencia de estar formando un anillo en la parte más externa del acino. Las células tienen forma más ó menos piramidal y están tan juntas que los límites celulares son indistinguibles. El citoplasma es granular. Se encuentra poca cantidad de tejido conectivo entre el parénquima acinar. (fig.10)

Los islotes de Langerhans son de forma irregular, están compuestos por cordones de células irregulares teñidas levemente y por vasos sanguíneos. (fig.10a).

Conductos formados por células cúbicas con citoplasma eosinófilo, núcleos redondeados, situados centralmente con gránulos de cromatina dispersa. (fig.11).



Fig.10. Microfotografía del páncreas con acélulas secretoras dispuestas irregularmente en los lóbulos, se observan bilos islotes de Langerhans. (10x)

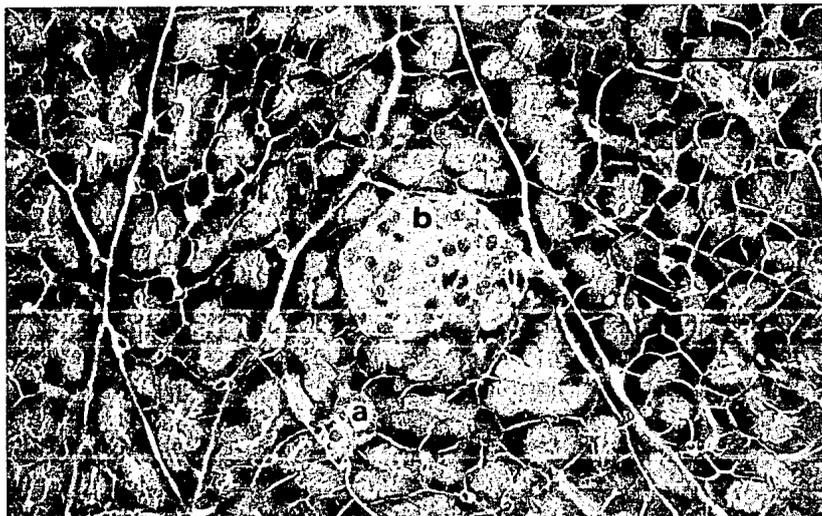


Fig.10a. Mayor aumento del corte anterior (40x). a) conducto intralobular y b) células de los islotes.

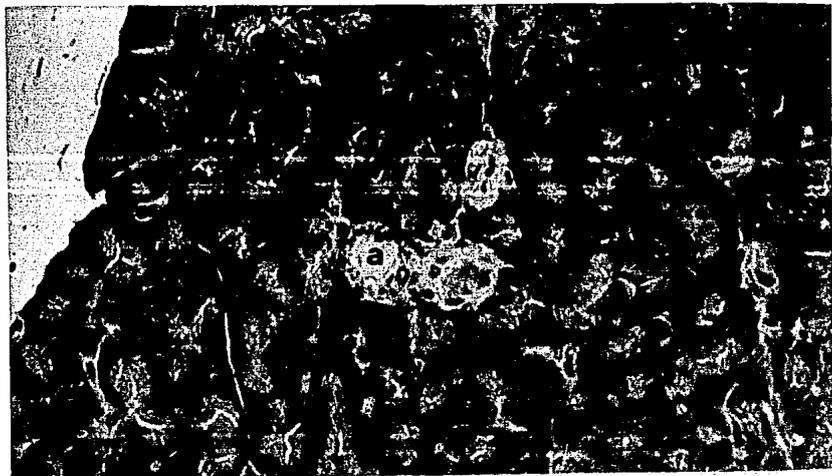


Fig.11. Aspecto de un a)conducto intralobular y la disposición de las b)células con núcleos centrales en tejido pancreático normal. ( 40x ).

Los páncreas con tratamiento de aloxana observaron pérdida del patrón acinar, límites celulares indistinguibles, los núcleos son hiper cromáticos y desplazados en forma irregular presentando aspecto atrófico.(fig.12).

Los conductos presentan dispersión y disrupción de células ductuales severa, cromatina dispersa y ocasionalmente material eosinófilo hialino en el lumen, los núcleos están desplazados hacia la luz del conducto.(fig.13).

Los islotes presentan hiperplasia severa, están muy vascularizados, con gran cantidad de células hiper cromáticas contenidas en un citoplasma granular con vacuolización y límites mal definidos.(fig.14 y 14a).

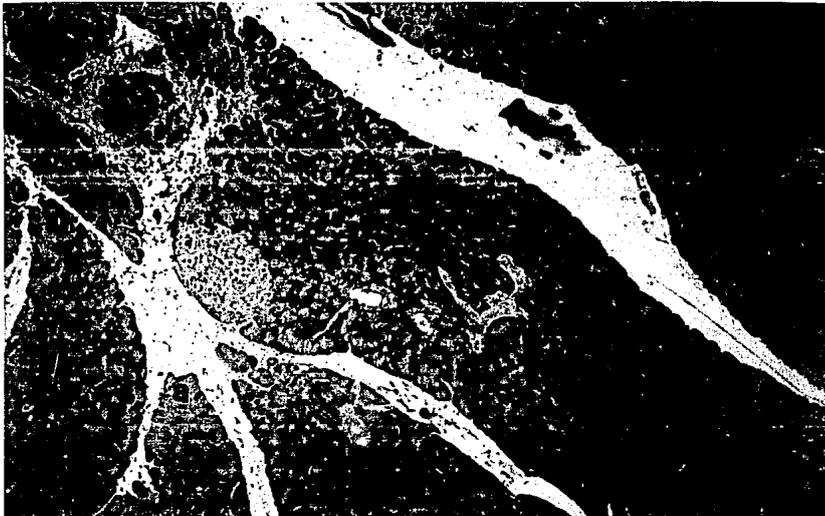


Fig. 12. Severa al pérdida del patrón celular en el páncreas con b) núcleos hiper cromáticos y c) cromatina dispersa (10x).

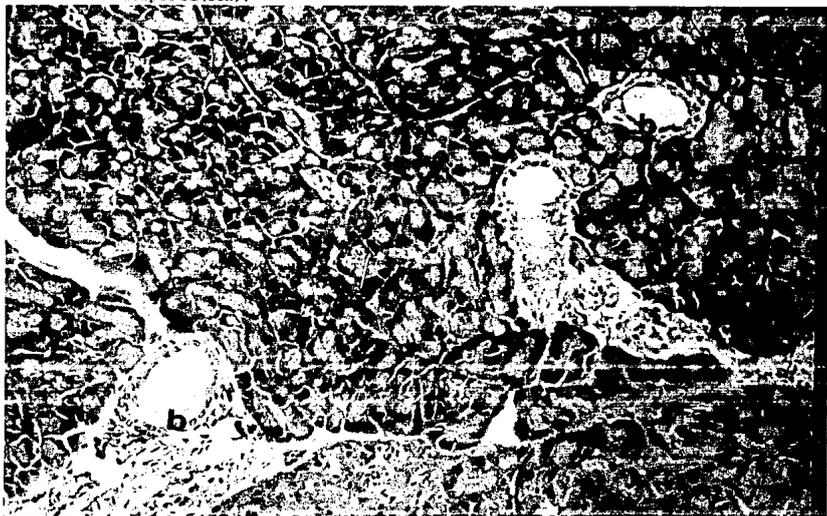


Fig. 13. Severa al pérdida del patrón celular en los b) conductos terlobulares e c) intralobulares con d) disposición irregular de las células ductuales. (10x)



Fig.14. Severa hiperplasia del islote de Langerhans con aumento en el a) número de células, gran b) vascularización y c) pérdida de los límites. ( 10x ).

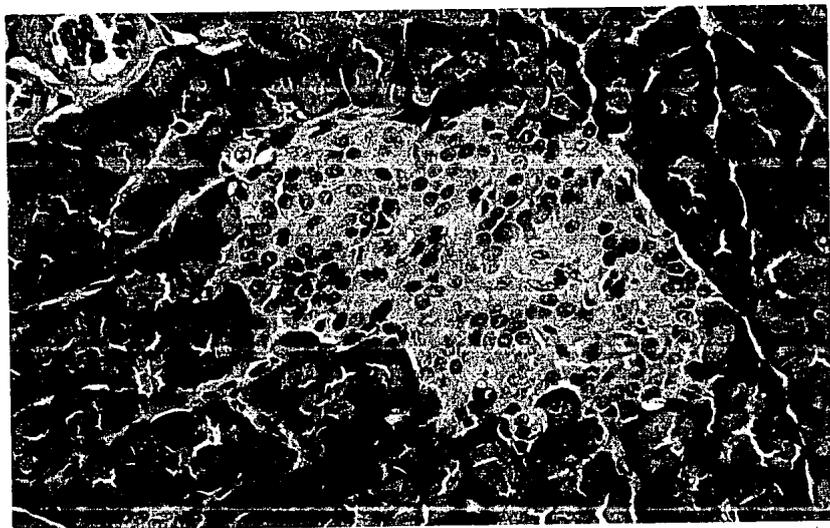


Fig.14a. Mayor aumento del corte anterior. ( 40x ).

Realizada la observación microscópica, los datos obtenidos se agruparon para evaluarlos y determinar el predominio de las alteraciones de las diferentes estructuras glandulares ( Tabla 1,2,3,4 ), y, en base a los promedios relativos, los datos se graficaron para la interpretación de las diferentes estructuras de todas las glándulas ( Gráfica 1a, 1b, 1c, 1d, para la glándula parótida; 2a, 2b, 2c, para la glándula submandibular; 3a, 3b, para la glándula sublingual; 4a, 4b, 4c, 4d, 4e y 4f, para el páncreas).

Abreviaturas de las Gráficas:

Pérdida del patrón celular.....PPC  
 Vacuolización.....V  
 Citoplasma c/pred.basóf.....CPB  
 Pérdida de Límites celulares....PLC  
 Gránulos basófilos gruesos.....GBG  
 Hipertrofia.....H  
 Atrofia.....A  
 Núcleos desplazados.....ND  
 Núcleos gigantes.....NG  
 Núcleos hiper cromáticos.....NH  
 Nucleolo prominente.....NP  
 Cromatina condensada.....CC  
 Cromatina dispersa.....CD  
 Disposición irregular.....DI  
 Disrupción celular.....DC  
 Gránulos citoplasmáticos.....GC  
 Núcleo vesicular.....NV  
 Coágulo anfófilo.....CA  
 Células columnares.....CC  
 Células cúbicas.....CB  
 Células cúbicas altas.....CCA  
 Citoplasma granular.....CG  
 Contenido ductal.....CT  
 Pérdida del lumen.....PL  
 Material eosinófilo hialino.....MEH

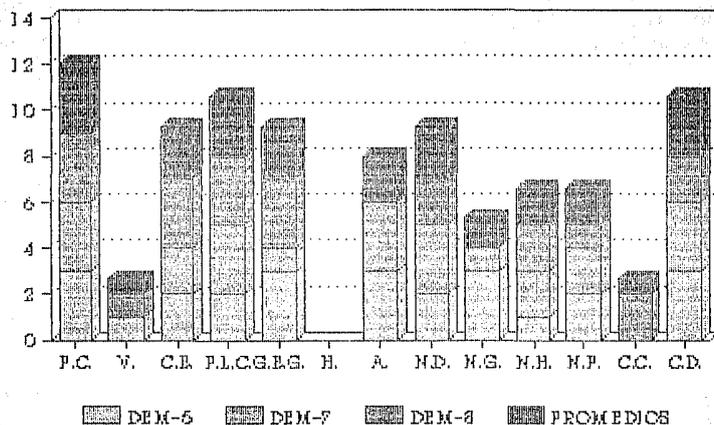
TABLA DE CONCENTRACION DE DATOS 1

PAROTIDAS DE RATAS TRATADAS CON ALOXANA

Parámetros: 0=nulo	1=leve	2=moderado	3=severo		
ACINI		DEM-5	DEM-7	DEM-8	PROM.
Pérdida del patrón celular	3	3	3	3	3.0
Vacuolización	1	0	1	1	.6
Citoplasma c/pred.basófilo	2	2	3	3	2.3
Pérdida de límites celulares	2	3	3	3	2.6
Gránulos basófilos gruesos	3	1	3	3	2.3
Hipertrofia	0	0	0	0	0
Atrofia	3	3	0	0	2.0
Núcleos desplazados	2	3	2	2	2.3
Núcleos gigantes	3	1	0	0	1.3
Núcleos hiper cromáticos	1	2	2	2	1.6
Nucleolo prominente	2	2	1	1	1.6
Cromatina condensada	0	0	2	2	.6
Cromatina dispersa	3	3	2	2	2.6
CONDUCTOS INTERCALARES					
Vacuolización	0	0	0	0	0
Disposición irregular	1	2	1	1	1.3
Disrupción celular	1	2	1	1	1.3
Gránulos citoplasmáticos	2	0	0	0	.6
Núcleo vesicular	0	0	0	0	0
Nucleolo prominente	1	1	1	1	1.0
CONDUCTOS ESTRIADOS					
Disposición irregular	3	2	2	2	2.3
Vacuolización	0	0	1	1	.3
Gránulos citoplasmáticos	1	0	0	0	.3
Disrupción celular	0	0	1	1	.3
Núcleo vesicular	0	0	0	0	0
Nucleolo prominente	1	0	1	1	.6
Coágulo anfófilo	3	0	0	0	1.0
CONDUCTO EXCRETOR					
Células columnares	3	0	3	3	2.0
Células cúbicas	0	2	0	0	.6
Células cúbicas altas	0	2	2	2	1.3
Citoplasma granular	2	0	0	0	.6
Vacuolización	1	2	0	0	1.0
Núcleo vesicular	0	0	0	0	0
Contenido ductual	2	2	1	1	1.6
Disrupción celular	3	2	1	1	2.0

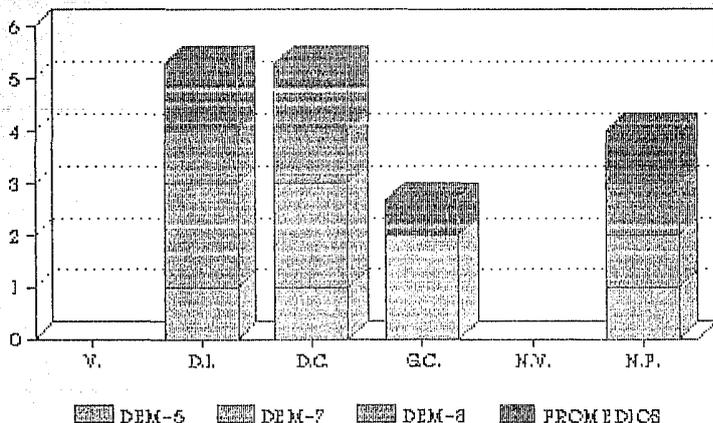
.\*.NOTA: Se observa la presencia de células de aspecto granular con gránulos dispersos en el tejido conectivo.

### GRUPO EXPERIMENTAL GLANDULA PAROTIDA ACINI



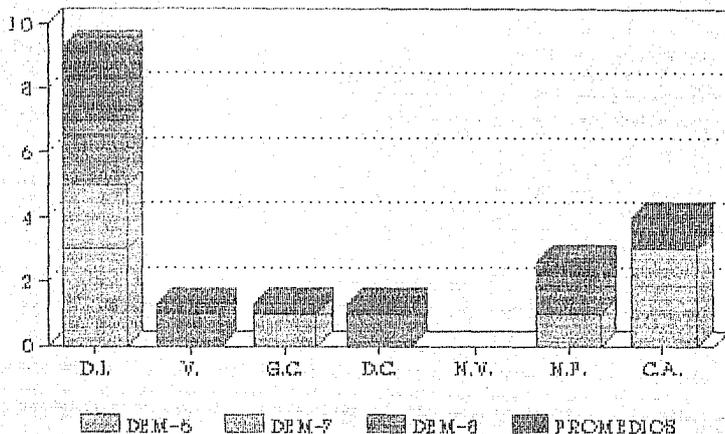
Fuente directa

### GRUPO EXPERIMENTAL GLANDULA PAROTIDA CONDUCTOS INTERCALARES



Fuente directa

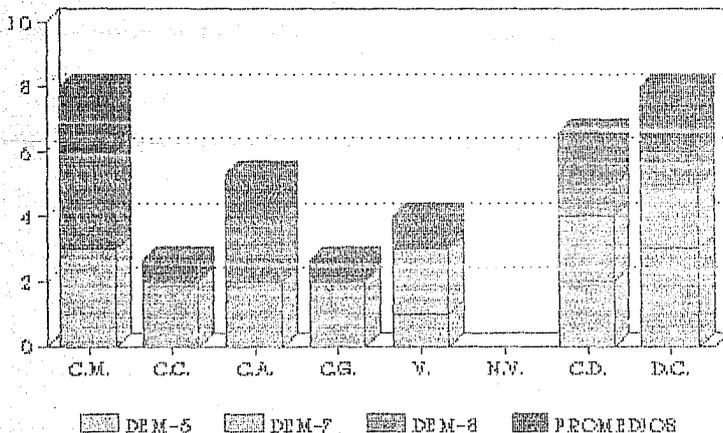
GRUPO EXPERIMENTAL GLANDULA PAROTIDA  
CONDUCTOS ESTREÑADOS



Fuente directa

58

GRUPO EXPERIMENTAL GLANDULA PAROTIDA  
CONDUCTO EXCRETOR



Fuente directa

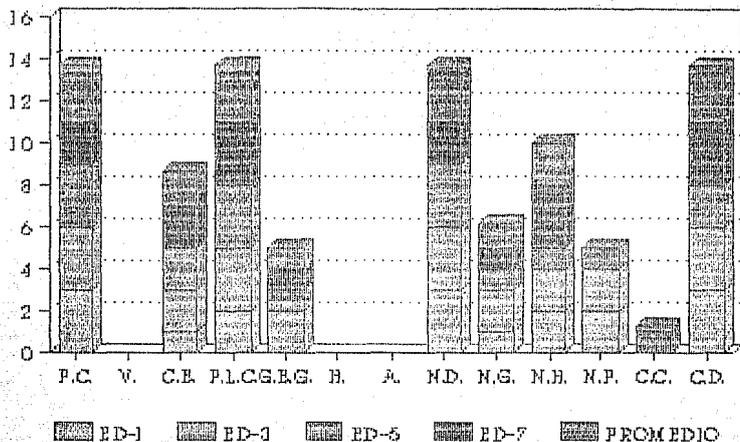
TABLA DE CONCENTRACION DE DATOS 2

GLANDULAS SUBMANDIBULARES DE RATAS TRATADAS CON ALOXANA

Parámetros: 0=nulo 1=leve 2=moderado 3=severo

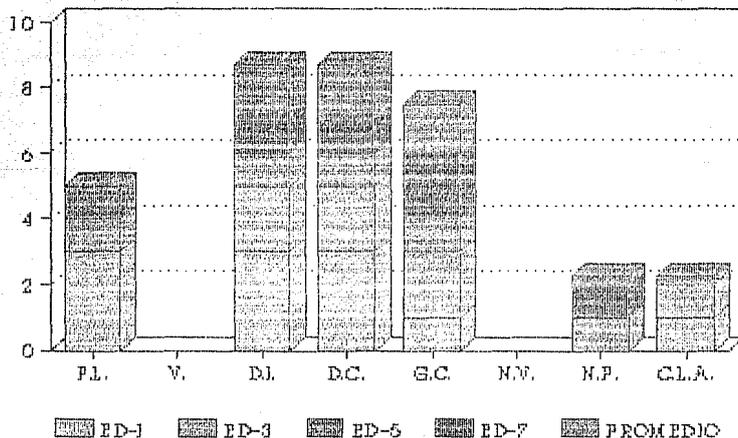
	ED-1	ED-3	ED-5	ED-7	PROM.
<b>ACINI</b>					
Pérdida del patrón celular	3	3	3	2	2.7
Vacuolización	0	0	0	0	0
Citoplasma c/pred.basófilo	1	2	2	2	1.7
Pérdida de límites celulares	2	3	3	3	2.7
Gránulos basófilos gruesos	0	2	1	1	1.0
Hipertrofia	0	0	0	0	0
Atrofia	0	0	0	0	0
Núcleos desplazados	3	3	3	2	2.7
Núcleos gigantes	1	2	1	1	1.2
Núcleos hipercromáticos	2	2	1	3	2.0
Nucleolo prominente	2	2	0	0	1.0
Cromatina condensada	0	0	1	0	0.2
Cromatina dispersa	3	3	2	3	2.7
<b>CONDUCTOS INTERCALARES</b>					
Pérdida del lumen	3	1	0	0	1.0
Vacuolización	0	0	0	0	0
Disposición irregular	3	2	1	1	1.7
Disrupción celular	3	2	1	1	1.7
Gránulos citoplasmáticos	1	2	1	2	1.5
Núcleo vesicular	0	0	0	0	0
Nucleolo prominente	0	1	0	1	0.5
Contenido de la luz anfófilo	1	1	0	0	0.5
<b>CONDUCTO EXCRETOR</b>					
Células columnares	0	0	3	3	1.5
Células cúbicas	0	0	0	0	0
Células cúbicas altas	3	3	0	0	1.5
Citoplasma granular	2	2	0	1	1.2
Vacuolización	0	0	0	0	0
Núcleo vesicular	0	0	0	0	0
Contenido ductual	1	1	0	2	1.0
Disrupción celular	1	3	3	3	1.7
Material eosinófilo hialino	1	1	0	1	0.7

### GRUPO EXPERIMENTAL GLAND. SUBMANDIBULAR ACINI



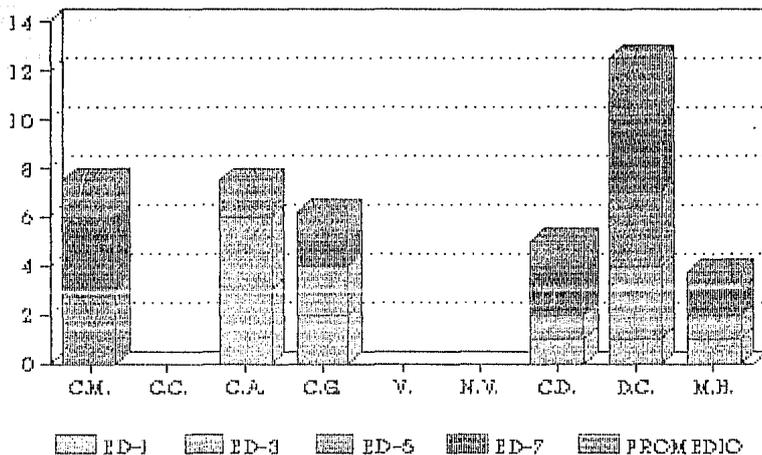
Fuente directa

### GRUPO EXPERIMENTAL GLAND. SUBMANDIBULAR CONDUCTOS INTERCALARES



Fuente directa

**GRUPO EXPERIMENTAL. GLANDULA SUBMAXILAR  
CONDUCTO EXCRETOR**



Fuente directa

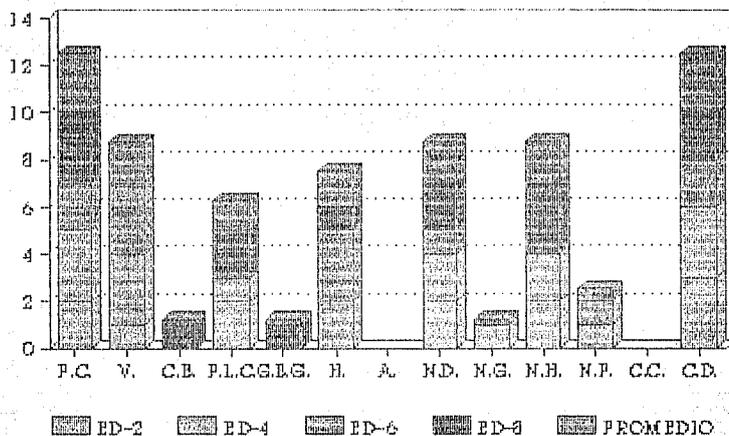
TABLA DE CONCENTRACION DE DATOS 3

GLANDULAS SUBLINGUALES DE RATAS TRATADAS CON ALOXANA

Parámetros: 0=nulo 1=leve 2=moderado 3=severo

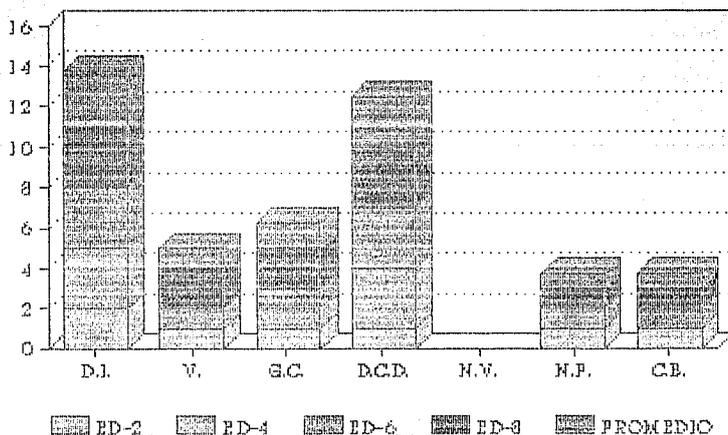
	ED-2	ED-4	ED-6	ED-8	PROM.
ACINI					
Pérdida del patrón celular	2	3	2	3	2.0
Vacuolización	1	3	3	0	1.7
Citoplasma c/pred.basófilo	0	0	0	1	0.2
Pérdida de límites celulares	2	1	0	2	1.2
Gránulos basófilos gruesos	0	0	0	1	0.2
Hipertrofia	0	2	3	1	1.5
Atrofia	0	0	0	0	0
Núcleos desplazados	2	2	1	2	1.7
Núcleos gigantes	1	0	0	0	0.2
Núcleos hiper cromáticos	2	2	0	3	1.7
Nucleolo prominente	1	1	0	0	0.5
Cromatina condensada	0	0	0	0	0
Cromatina dispersa	3	3	2	2	2.5
CONDUCTOS ESTRIADOS					
Disposición irregular	2	3	3	3	2.7
Vacuolización	1	1	0	2	1.0
Gránulos citoplasmáticos	1	1	1	2	1.2
Disrupción celular	1	3	3	3	2.5
Núcleo vesiculado	0	0	0	0	0
Nucleolo prominente	1	1	0	1	0.7
Coágulo basófilo	1	0	1	1	0.7

### GRUPO EXPERIMENTAL GLANDULA SUBLINGUAL ACINI



Fuente directa

### GRUPO EXPERIMENTAL GLANDULA SUBLINGUAL CONDUCTOS ESTRIADOS



Fuente directa

6

TABLA DE CONCENTRACION DE DATOS 4

PANCREAS DE RATAS TRATADAS CON ALOXANA

Parámetros: 0=nulo 1=leve 2=moderado 3=severo

ACINI	DEM-3	DEM-4	PROM.
Pérdida del patrón acinar	2	3	2.5
Vacuolización acinar	0	0	0
Citoplasma c/pred.basófilo	1	2	1.5
Pérdida de límites celulares	3	3	3.0
Gránulos basófilos gruesos	2	1	1.5
Hipertrofia	0	0	0
Atrofia			
Núcleos desplazados	2	3	2.5
Núcleos gigantes	1	2	1.5
Nucleolo prominente	0	0	0
Cromatina condensada	0	0	0
Cromatina dispersa	3	3	3.0
CONDUCTOS INTERLOBULARES			
Pérdida del lumen	0	0	0
Vacuolización	0	0	0
Disposición irregular	3	3	3.0
Disrupción celular	3	3	3.0
Gránulos citoplásmicos	0	1	0.5
Núcleo vesicular	0	0	0
Cromatina dispersa	2	1	1.5
Contenido de la luz anfófilo	2	2	2.0
CONDUCTOS INTRALOBULARES			
Pérdida del lumen	0	0	0
Vacuolización	0	0	0
Disposición irregular	3	3	3.0
Disrupción celular	3	3	3.0
Núcleo vesicular	0	0	0
Contenido de la luz anfófilo	1	0	0.5
CONDUCTOS INTERCALARES			
Pérdida del lumen	0	0	0
Vacuolización	0	0	0
Disposición irregular	2	3	2.5
Disrupción celular	3	3	3.0
Gránulos citoplásmicos	1	0	0.5
Núcleo vesicular	0	0	0

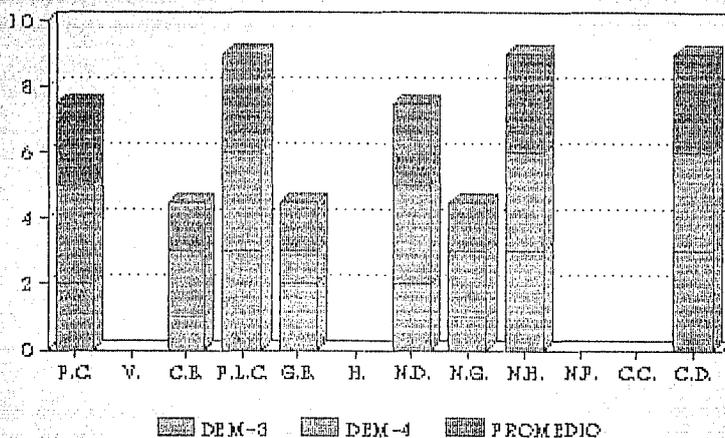
**CONDUCTO PRINCIPAL**

Células columnares	0	0	0
Células cúbicas	2	1	1.5
Células cúbicas altas	2	3	2.5
Citoplasma granular	2	2	2.0
Vacuolización	0	1	0.5
Núcleo vesicular	0	0	0
Contenido ductual	2	2	2.0
Disrupción celular	1	0	0.5
Material eosinófilo hialino	2	2	2.0

**ISLOTES DE LANGERHANS**

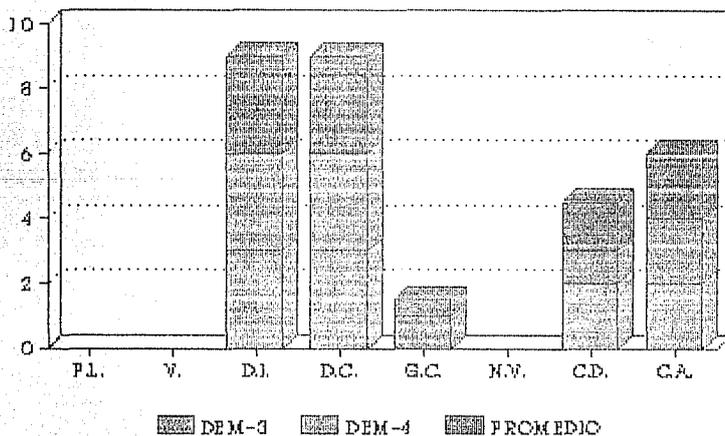
Hiperplasia	3	3	3.0
Pérdida de límites	3	2	2.5
Cromatina condensada	3	3	3.0
Cromatina dispersa	0	0	0
Vacuolización	2	1	1.5
Citoplasma granular	3	3	3.0
Núcleos gigantes	1	2	1.5

### GRUPO EXPERIMENTAL PANCREAS ACINI



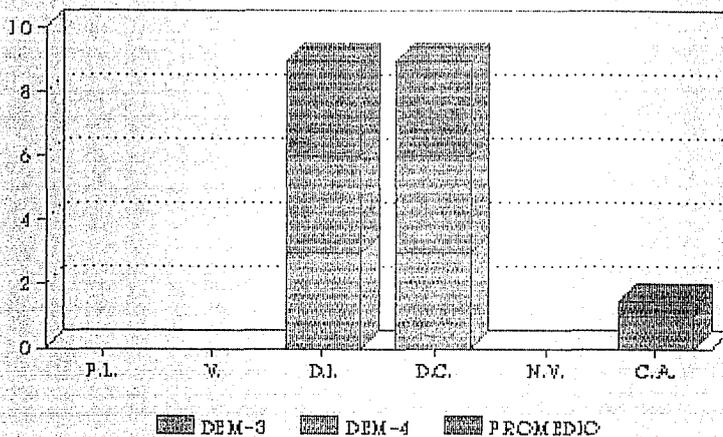
Fuente directa

### GRUPO EXPERIMENTAL PANCREAS CONDUCTOS INTERLOBULARES



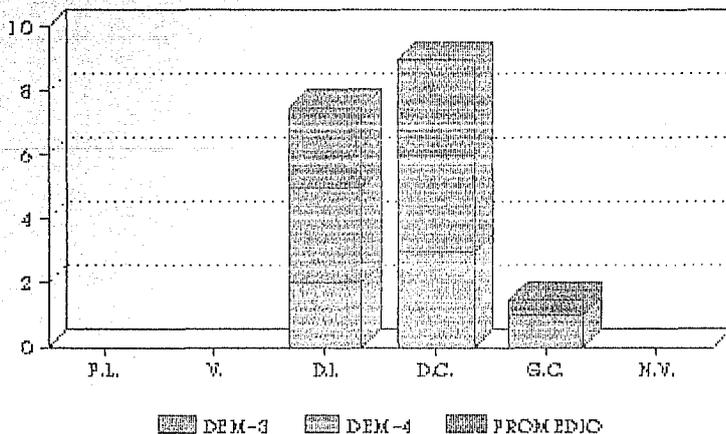
Fuente directa

### GRUPO EXPERIMENTAL PANCREAS CONDUCTOS INTRALOBULARES



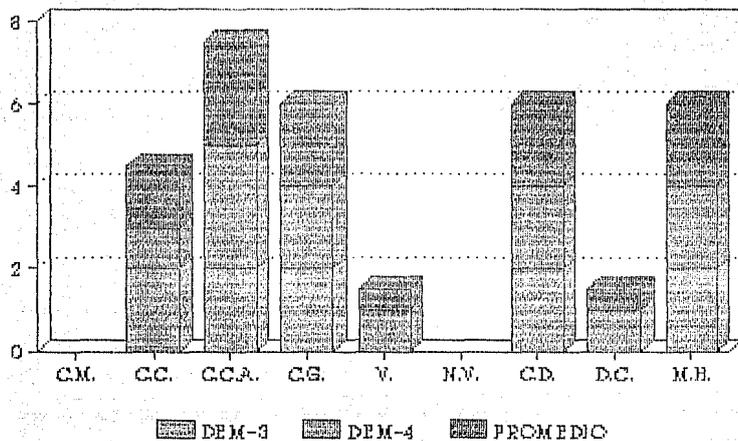
Fuente directa

### GRUPO EXPERIMENTAL PANCREAS CONDUCTOS INTERCALARES



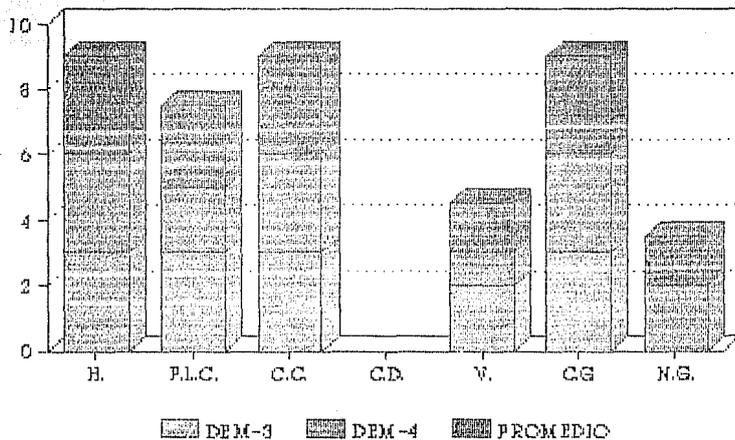
Fuente directa

**GRUPO EXPERIMENTAL PANCREAS  
CONDUCTO PRINCIPAL**



Fuente directa

**GRUPO EXPERIMENTAL PANCREAS  
ISLOTOS DE LANGERHANS**



Fuente directa

## DISCUSION

En el estudio de High y Sutton(25), se describen como cambios histológicos en el páncreas tratado con estreptozotocina ausencia de gránulos en el citoplasma de las células beta con reducción en el tamaño de los islotes de Langerhans, necrosis celular, degeneración vacuolar y edema discreto. Golub(20) y Sheehan(13), señalan que las alteraciones ocasionadas por la aloxana a nivel pancreático consisten en la degeneración específica de las células beta de los islotes, sin mencionar alteraciones en las demás estructuras celulares del páncreas. Sin embargo, en este estudio en el páncreas con tratamiento de aloxana estas estructuras fueron evidentes sufriendo una severa hiperplasia con pérdida de los límites celulares, alta vascularización, gran cantidad de células con núcleos hipercromáticos y vacuolización del citoplasma granular, como respuesta a la administración de la aloxana, que probablemente pueda preceder a la necrosis de las células beta de los islotes de Langerhans, ya que el tiempo de experimentación fué corto, además, encontramos pérdida del patrón acinar, con límites celulares indistinguibles, núcleos hipercromáticos y desplazados hacia la zona central de la célula fenómeno opuesto al reportado por High.

Los conductos presentaron disrupción y dispersión de las células ductuales con núcleos desplazados hacia la zona apical de la célula, lo que nos hace suponer en base a nuestros hallazgos que la aloxana no es específica para causar necrosis de las células beta de los islotes sino que causa alteraciones en otras estructuras del parénquima pancreático.

Las alteraciones observadas en nuestro estudio a nivel de la parótida se pueden resumir en hipertrofia de los acini serosos y pérdida del patrón celular, núcleos gigantes, vacuolización de células ductuales con disrupción de éstas, nuestros hallazgos apoyan los resultados reportados por Benítez Bribiesca(22) y por High(25).

Además se observó la presencia de numerosas células granulares dispersas entre el tejido conectivo que rodea al conducto excretor de las glándulas parótidas, hecho que concuerda con los hallazgos reportados por Ledesma y cols.(14). Sin embargo, los daños reportados por ellos en parótida nosotros los observamos en las glándulas submandibulares. En el estudio de Leyva y cols.(15), encontraron hipertrofia de las células ductuales, con predominio de las células cúbicas bajas, en nuestro estudio las células que predominaron fueron las columnares y las cúbicas altas, lo que pudo deberse a que en nuestro estudio no reportó vacuolización.

Por otra parte, Benítez Bribiesca(22), menciona que en la glándula submandibular hay necrosis en forma aislada de algunas células acinares, fenómeno que no observamos en nuestro estudio.

Reutervig(19), señala que únicamente las glándulas submandibulares presentan inclusiones lipídicas en las células acinares, que en este estudio este tipo de inclusiones no solo se encontró en dichas glándulas, sino también en forma severa en las glándulas sublingual y parótida.

Los cambios citoplasmáticos reportados por Ledesma y cols.(14), consisten en gránulos basófilos finos en la glándula parótida, lo que concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio, indicando que la aloxana provoca cambios significativos en el citoplasma de las células acinares de las glándulas salivales, ellos mencionan que el daño provocado a la glándula parótida por la administración de aloxana, no es un efecto secundario a la Diabetes, sino un efecto tóxico sobre la glándula. Sin embargo, no estudiaron las alteraciones pancreáticas. High y cols.(25), mencionan que los cambios histológicos en el páncreas posteriores a la administración de aloxana son tempranos, manifestándose con degeneración de las células beta una hora después de la administración del fármaco.

Nuestros resultados sugieren que el efecto de la aloxana no es específico para las células beta de los islotes, sino que existe un daño por efecto directo del fármaco a nivel de acini tanto pancreáticos como de glándulas salivales, observando que la glándula más afectada fué la sublingual, aunque no lo podemos discutir, ya que no se encontró en la revisión de la literatura nada con respecto a esta glándula.

## CONCLUSIONES

La aloxana provoca hiperplasia de los islotes de Langerhans previo a la necrosis de las células beta de los islotes pancreáticos con hiper cromatismo nuclear y vacuolización.

Los acini pancreáticos manifiestan pérdida del patrón acinar, límites celulares imprecisos, núcleos hiper cromáticos y centralización nuclear con aspectos atrófico.

Los conductos del páncreas presentan disrupción y dispersión celular con polaridad nuclear apical.

En las glándulas salivales mayores se presenta hipertrofia de los acini serosos, núcleos gigantes, vacuolización severa y disrupción de células ductuales con predominio de células columnares y cúbicas altas sin vacuolización.

La glándula que presentó mayor daño fué la glándula sublingual.

Nuestros resultados sugieren que el efecto necrosante de la aloxana, no es específico para las células beta del páncreas, sino que también afecta a las glándulas salivales mayores.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- HAM, Arthur.  
Tratado de Histología.  
Ed. Interamericana. 7a.edición.  
México, 1975
- 2.- HARRISON  
Principios de Medicina Interna.  
Ed. Interamericana. 11a.ed. 469-471  
México, 1984.
- 3.- GANONG, William.  
Fisiología Médica.
- 4.- SHAFER, E.G.  
Oral Pathology.  
1974.
- 5.- BURKET, L.W.  
Enfermedades del Metabolismo. Medicina Bucal.  
Ed. Interamericana. 6a.ed.  
México, 1973.
- 6.- GORLIN, J.R.; Goldman, H.M.  
Patología Oral de Thoma.  
Ed. Salvat. 2da. reimp. 176-694  
Barcelona, 1983.
- 7.- BHASKAR, S.N.; Centeno, R.G.  
Patología Bucal.  
Ed. El Ateneo. 3era.ed. 426-471  
Buenos Aires, 1979.
- 8.- KRUK-Zagajewska  
Otolaryngol. 32/2  
1978.
- 9.- CARRANZA, Fermín.  
Periodoncia.  
Ed. Mundi.  
Buenos Aires, 1978
- 10.- GLICKMAN, I.; Carranza, A.F.  
Periodontología Clínica.  
Ed. Interamericana. 5a.ed. 505-510  
México, 1984.

- 11.- BARTOLUCCI, E.G.; Parkes, R.B.  
Accelerated periodontal breakdown in uncontrolled diabetes. Pathogenesis and treatment.  
Oral Surgery, oct, 1981:387-389
- 12.- CARRASCO, Z.C.; González, S.A.; Maldonado, T.L.; Baños, A.G.  
Alteraciones histológicas de la mucosa gingival en pacientes diabéticos.  
Revista de la ADM  
XLV/4 julio-agosto 1989:189-192
- 13.- GOLDNER, G.M.; Gomori, G.  
Alloxan diabetes.  
American Diabetes Association.  
4:89-110, 1944.
- 14.- LEDESMA, M.C.; Leyva, H.E.; Ramos, H.; Méndez, J.D.  
Degeneración granular en ratas diabéticas y tratadas con poliaminas. Estudio comparativo.  
División de Investigación. Facultad de Odontología. UNAM.
- 15.- LEYVA, H.E.; Ledesma, M.C.; Donohué, C.A.; Méndez, J.D.  
Histomorfología de parótida en ratas con diabetes inducida con aloxana.  
División de Investigación. Facultad de Odontología. UNAM.
- 16.- DONOHUE, C.A.; Leyva, H.E.; Ledesma, M.C.; Méndez, J.D.  
Presencia de células mioepiteliales en ratas tratadas con poliaminas.  
División de Investigación. Facultad de Odontología. UNAM.
- 17.- DIAZ, Z.J.; Hicks, J.J.  
Bioquímica e Inmunología.  
Facultad de Medicina. UNAM:  
Vol. I. 1988.
- 18.- Upjohn Company.  
Diabetes Monograph.  
1960.
- 19.- REUTERVING, C.O.; Hagg, E.; Gustafson, G.T.  
Root surface caries and periodontal disease in long-term Alloxan diabetic rats.  
Dep. of Oral Pathology.  
J. Dent. Res. May. 1986. Vol. 65 no. 5: 689-694.

- 20.- RAMAMURTHY, N.S.; Golub, L.M.  
Diabetes increases collagenase activity in extracts of rat gingiva and skin.  
Dep. of Oral Biology and Pathology.  
Journal of Periodontal Research. 18:23-30, 1983.
- 21.- JANES, R.G.; Schueler, F.W.  
Protection against diabetogenic action of alloxan.  
Dep. of Anatomy and Pharmacology, Univ. Iowa.  
P.S.E.B.M., 1955. vol. 89. July, 1955.
- 22.- BENITEZ, B.L.; Mourell, M.; Camacho, E.C.; López, U.G.; y cols.  
Función de las glándulas submaxilares y las células microgranulosas en la diabetes experimental por estreptozotocina en la rata.  
Arch. Invest. Méd. (Méx.) Ag. 1983 vol. 14 no. 4 379-405.
- 23.- HAND, R.A.; Weiss, E.R.  
Effects of streptozotocin-induced diabetes on the rat parotid gland.  
Lab. of Oral Biology and Physiology.  
Institute of Dental Research, Maryland Lab. Investigation.  
Vol. 51, no. 4. 429-440, 1984.
- 24.- REUTERVING, C.O.; Hagg, E.; Henriksson, R.; Holm, J.  
Salivary glands in long-term alloxan-diabetic rats. A quantitative light and electron-microscopic study.  
Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. 1987 May, 95(3) 131-6
- 25.- HIGH, A.S.; Sutton, J.; Hopper, A.H.  
A morphometric study of submandibular salivary gland changes in streptozotocin-induced diabetic rats.  
Arch. Oral Biol. Vol. 30 no. 9 667-671, 1985.
- 26.- THE MERCK INDEX. Merck Co.  
An Encyclopedia of Chemicals Drugs. 9a. ed. USA, 1976.