

Influencia de la diabetes mellitus en el tratamiento ortodóncico. Revisión de la literatura

Influence of diabetes mellitus in orthodontic treatment. A review of the literature.

S. Palma Peña*, M. Arenas San Martín**,
F. González Elso**, A. Hidalgo Rivas***, E. Palma Díaz***

RESÚMEN

Introducción: Actualmente, un creciente número de pacientes con diabetes mellitus (DM) busca tratamiento ortodóncico, lo que hace necesario conocer las implicancias de la DM en dicho tratamiento. La presente revisión bibliográfica tiene como propósito evaluar la influencia de DM en el tratamiento ortodóncico.

Revisión: Existen escasos estudios clínicos acerca del comportamiento de diabéticos ante fuerzas ortodóncicas, siendo realizados mayoritariamente en modelos animales. La DM altera la respuesta inmune, por tanto, la inflamación y síntesis de matriz extracelular. La fuerza ortodóncica produce desequilibrio entre las metaloproteinasas de la matriz extracelular y sus inhibidores, alterando la actividad fibroblástica. Este desequilibrio afecta más rápida y prolongadamente a diabéticos. La remodelación del colágeno en animales diabéticos causa retardo en la regeneración ósea, debilitamiento del ligamento periodontal (PL) y microangiopatías gingivales. Los altos niveles de citoquinas y quimioquinas pro-inflamatorias presentes en diabéticos amplifican la inflamación, lo que puede explicar el mayor número de osteoclastos en comparación con pacientes sin DM. En la DM, los osteoclastos actúan más prolongadamente tras fuerzas ortodóncicas, causando altos niveles de destrucción ósea y degradación del PL. La DM no controlada puede retardar el tratamiento ortodóncico, por lo que en este caso estaría contraindicado. Se ha observado que glicemias normales, transforman a diabéticos en sanos frente a fuerzas ortodóncicas, normalizando las respuestas periodontal y alveolar.

Conclusiones: En animales, la DM ha mostrado aumento de destrucción del PL y hueso alveolar, y disminución de efectividad del movimiento ortodóncico. Para realizar un tratamiento ortodóncico, es fundamental que la DM esté controlada.

PALABRAS CLAVE: Bone Remodeling, Diabetes Mellitus, Orthodontics.

ABSTRACT

Introduction: An increasing number of patients with diabetes mellitus (DM) are now seeking orthodontic treatment. It is necessary to know the influence of DM on orthodontic treatment. This literature review aims to evaluate the influence of DM on orthodontic treatment.

Review: There are few clinical studies on the behavior of diabetics under orthodontic forces, being performed on animal models. DM alters the immune response, thus inflammation and extracellular matrix synthesis. The orthodontic force produces an imbalance between extracellular matrix metalloproteinases and their inhibitors, altering the activity of fibroblasts. This imbalance affects diabetics faster and longer. Collagen remodeling in diabetic animals slows down bone regeneration, weakening of the periodontal ligament (PL) and gingival microangiopathies. High levels of cytokines and pro-inflammatory chemokines present in diabetics amplify inflammation, which may explain the

* Alumna Pregrado de Medicina, Universidad Mayor, Chile.

** Ortodoncista, Universidad de Talca, Chile.

*** Docente Programa de Especialización Ortodoncia y Ortopedia Dentofacial. Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Graduados, Universidad de Talca, Campus Talca, Chile.

greater number of osteoclasts relative to patients without DM. In DM, osteoclasts show longer action after orthodontic forces, causing high levels of bone destruction and LP degradation. Uncontrolled DM can delay orthodontic treatment, so in this case it would be contraindicated. It has been observed that normal glycemia transforms diabetics into healthy ones when faced with orthodontic forces, normalizing periodontal and alveolar responses.

Conclusions: In animals, DM has shown increased destruction of PL and alveolar bone and decreased effectiveness of orthodontic movement. To perform orthodontic treatment, it is essential that the DM is controlled.

KEY WORDS: Bone Remodeling, Diabetes Mellitus, Orthodontics.

Fecha de recepción: 16 de enero de 2020

Fecha de aceptación: 25 de febrero de 2020

S. Palma Peña, M. Arenas San Martin, F. González Elso, A. Hidalgo Rivas, E. Palma Díaz. *Influencia de la diabetes mellitus en el tratamiento ortodóncico. Revisión de la literatura.* 2021; 37, (3): 140-146.

INTRODUCCIÓN

En el mundo, la población mayor de 60 años pasará de 605 millones a 2000 millones en sólo 50 años⁽¹⁾. Los avances en la medicina, la mejor calidad de vida y el aumento de la esperanza de vida, se han traducido en una mayor demanda de todo tipo de tratamientos, y, entre ellos, los odontológicos^(1,2). Entre los tratamientos odontológicos más requeridos se encuentra la corrección de mal posiciones dentarias⁽³⁾, con una prevalencia de un 60% a nivel internacional⁽⁴⁾.

El aumento de esperanza de vida implica más adultos con enfermedades sistémicas consultando por ortodoncia, y debido a la alta prevalencia de diabetes mellitus (DM) en adultos^(5,6), se presenta el desafío de manejar pacientes ortodóncicos diabéticos. Pese a lo anterior, existe poca información respecto de las implicancias de la DM en el tratamiento ortodóncico. La presente revisión bibliográfica tiene como propósito evaluar la influencia de DM en el tratamiento ortodóncico.

DIABETES MELLITUS

La DM es una de las mayores problemáticas de salud del siglo XXI, hecho que se acentúa con el aceleramiento global en el envejecimiento de la población^(1,2). La DM es una enfermedad sistémica que produce alteración ósea, tanto en su estructura como su metabolismo⁽⁷⁾. Bajo los 20 años de edad, aproximadamente un 0,24 % de las personas tiene DM⁽⁸⁾. Cada año, más personas viven con esta enfermedad, estimándose que 415 millones de adultos tienen actualmente DM, es decir,

alrededor del 6% de la población mundial⁽⁹⁾, con una proyección de alcanzar a 592 millones para el 2.035⁽¹⁰⁾. Además, hay 318 millones de adultos con intolerancia a la glucosa, la cual los pone en alto riesgo de desarrollar DM en el futuro⁽⁹⁾.

Un diabético presenta altos niveles de glicemia, ya sea por insuficiente producción de insulina, o por respuesta insuficiente a nivel de receptores a la insulina producida (IR, del inglés *Insulin Receptor*). La insulina es necesaria para que se transporte la glucosa desde la sangre hacia las células. Los tipos principales de DM son: DM tipo I, tipo II y DM Gestacional (DMG)⁽⁹⁾.

La **DM tipo I** es causada por una reacción autoinmune, en la que el sistema de defensa del cuerpo ataca las células beta de los islotes del páncreas, que son las productoras de insulina⁽⁹⁾. Como resultado, el cuerpo no puede producir la insulina que necesita. Los pacientes con esta enfermedad necesitan suministrarse insulina a diario para controlar los niveles de glucosa en su sangre^(7,9).

La **DM tipo II** es el tipo más común de DM. Generalmente este tipo de diabetes ocurre en adultos, pero cada vez aumenta más en niños y adolescentes⁽⁹⁾. En la DM tipo II el cuerpo es capaz de producir insulina, pero se vuelve resistente a ella. Por este motivo, no puede entrar la glucosa a las células para ser almacenada como fuente de energía, acumulándose en la sangre, lo que se conoce como hiperglucemia. En la DM tipo II, los hepatocitos y células musculares se hacen resistentes a la insulina, generándose con el tiempo hiperglucemia crónica. Con el tiempo, los niveles de insulina del diabético tipo II pueden llegar a

ser insuficientes. Tanto la resistencia a la insulina, como la insuficiencia de esta provocan hiperglucemia.

En la DM gestacional (DMG), la hiperglucemia aparece durante el embarazo, a partir de la semana 24⁽⁹⁾. Las mujeres con hiperglucemia durante el embarazo tiene mayor riesgo de efectos adversos asociados al embarazo, tales como hipertensión y bebés de mayor tamaño en relación a su edad gestacional^(2,9). La DMG normalmente desaparece después del parto, sin embargo, las mujeres que han sido diagnosticadas con DMG, tienen mayor riesgo de desarrollar DMG en embarazos posteriores y DM tipo II más adelante en la vida⁽⁹⁾. Los bebés nacidos de madres con DMG también tienen mayor riesgo de desarrollar DM tipo II en su adolescencia o adultez temprana⁽⁹⁾.

ALTERACIONES SISTÉMICAS DE LA DM

En la DM se presentan complicaciones metabólicas y enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión arterial, infarto al miocardio o enfermedad arterial oclusiva^(9,10). A nivel óseo, se ha reportado retraso en la consolidación de fracturas, osteopenia y osteoartropatía neuropática, osteólisis, movilidad limitada de las articulaciones y disminución en la densidad ósea⁽¹¹⁾.

Los fenómenos metabólicos causadas por DM se asocian con un aumento de la producción de citoquinas, lo que estimula el reclutamiento de leucocitos, manteniendo la amplificación de la inflamación⁽¹²⁻¹⁴⁾. Los niveles más altos de citoquinas y quimioquinas pro-inflamatorias podrían explicar también el número mayor de osteoclastos y la reabsorción ósea más agresiva en el grupo de diabéticos⁽¹⁴⁾.

Las enfermedades que se generan por la DM pueden explicarse por la hipótesis del aumento de la glicosilación, es decir, la adición de carbohidratos a una proteína⁽¹²⁾ y sus productos finales, llamados AGEs (del inglés: *Advanced Glycation End-products*), esto, como resultado de la hiperglucemia⁽¹²⁾. Esta glicosilación altera la homeostasis del tejido conjuntivo, reduciendo inmuno-inflamatoriamente la regeneración y favoreciendo su degeneración⁽¹⁵⁾. Experimentos en animales diabéticos y humanos diabéticos, muestran que en el tiempo el colágeno se hace menos soluble y menos digerible por la colagenasa⁽¹⁶⁾, lo

que a nivel óseo disminuye la remodelación ante fuerzas⁽¹⁶⁾. Esto se debe a que los productos de la glicosilación cambian las propiedades funcionales de las moléculas de la matriz extracelular (ECM, del inglés *Extracellular Matrix*) tales como el colágeno⁽¹⁶⁾. Los AGEs producen una reticulación adicional del colágeno, causando con ello una reducción de la remodelación del tejido conectivo en pacientes diabéticos⁽¹⁷⁾, con la consiguiente disminución en la consolidación del movimiento ortodóncico^(18, 19). Esta disminución en la consolidación del movimiento ortodóncico implica que dientes que se han llevado a una nueva posición con el tratamiento ortodóncico, tengan mayor propensión a volver a su posición inicial.

Los AGEs a nivel óseo, en los osteoblastos inhiben la proliferación, suprimen su diferenciación e inducen su apoptosis⁽¹²⁾, así también suprimen la diferenciación osteoblástica y la mineralización⁽¹²⁾. Los AGEs inducen también la secreción de factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-1, del inglés *Insulin-like Growth Factor*)⁽¹²⁾. La hiperglucemia y los AGEs, aumentan la expresión de RAGE (del inglés: *Receptor of Advanced Glycation End-products*). El RAGE es un receptor de AGEs que actúa por reconocimiento de patrones de secuencias específicas de aminoácidos⁽¹²⁾. Es así como un aumento de RAGE inhibe la regeneración ósea⁽¹²⁾.

Los fenómenos metabólicos condicionados por la DM, a nivel de glicosilación y de proceso inflamatorio, producen una consolidación ósea retardada y de una respuesta regenerativa menor⁽¹¹⁾. Estos aspectos son necesarios de conocer por el ortodoncista⁽¹⁸⁾ para que se cautele que el tratamiento ortodóncico sea realizado solamente en pacientes diabéticos estabilizados.

METABOLISMO ÓSEO, MOVIMIENTO ORTODÓNCICO Y VARIACIONES MORFOLÓGICAS ÓSEAS ASOCIADAS A MELLITUS.

La investigación acerca de las variaciones en respuesta al tratamiento ortodóncico en pacientes diabéticos versus sanos se ha llevado mayoritariamente a cabo en modelos animales^(10, 14, 20, 21). Sin embargo, los humanos con DM pueden responder de manera diferente al tratamiento ortodóncico, en cuanto a reacciones periodontales y del hueso alveolar⁽¹¹⁾.

Se ha observado que en diabéticos tipo I y II sin

adecuado tratamiento disminuye el metabolismo óseo reparador⁽¹⁷⁾. La DM tipo I aumenta el riesgo de aparición de osteopenia y osteoporosis y se adelanta su inicio⁽¹⁷⁾. En el caso de la DM tipo II, aumenta la densidad mineral ósea, causando por esta vía un aumento del riesgo de fracturas⁽¹⁷⁾. Este riesgo aumentado de fractura ósea, está mediado por mecanismos fisiopatológicos distintos en DM tipos I y II, sin embargo, en ambos casos, se altera la homeostasis ósea, produciendo un detrimento en la calidad del hueso⁽¹⁷⁾. Debido a su menor calidad, biomecánicamente el hueso del diabético reacciona reabsorbiéndose más rápido y con menor velocidad de regeneración ante stress mecánico, comparado con el hueso del no diabético^(7, 17, 19, 22-24, 28). En DM tipo I y tipo II el riesgo aumentado de fractura ósea, se debe a alteraciones que interrumpen la función del IR (del inglés: *Insulin Receptor*)⁽¹⁷⁾. Esta interrupción en la función de IR, genera una deficiente función de la insulina. La insulina es una hormona reguladora del metabolismo de la glucosa, que además regula la función osteoblástica en la síntesis de colágeno^(17,19). Por tanto, una interrupción del IR disminuye la síntesis de colágeno^(17,19). La interrupción en la función del IR ocurre debido a una disminución de producción de insulina en DM tipo I, mientras que en DM tipo II, es por una disminución de la sensibilidad de IR a las variaciones de insulina⁽¹⁷⁾. Esta disminución en la sensibilidad del IR, sugiere su rol en la etiología de patologías concomitantes a DM, relacionadas con alteraciones de la homeostasis ósea⁽¹⁴⁾.

En cuanto a fisiología del movimiento dentario, la homeostasis ósea está en directa relación con la función del ligamento periodontal (PL, del inglés *Periodontal Ligament*), que provee de soporte a la función dentaria^(14,25). El movimiento ortodóncico comienza después de la respuesta del PL, a causa de una fuerza ortodóncica aplicada sobre el diente, la que es transmitida por el PL a hueso y encía⁽¹³⁾.

La remodelación del PL debida a la aplicación de una fuerza ortodóncica, se ocasiona en parte por la activación que causa esta fuerza sobre el gen MMP-1 (del inglés: *Matrix Metalloproteinase-1*) de expresión en fibroblastos⁽¹³⁾. La fuerza ortodóncica incrementa los niveles de mRNA (del inglés: *messenger Ribonucleic Acid*) del MMP-1, el cual se encarga de iniciar la escisión de colágenos fibrilares, para una mayor degradación de fragmentos de MMP-1⁽¹³⁾. La fuerza ortodóncica induce también expresión de MMP-12 (del inglés: *Matrix*

Metalloproteinase – 12) en la zona de tensión del PL, lo que induce angiogénesis vía degradación de colágeno IV en la membrana vascular endotelial⁽²⁶⁾. Tanto MMP-1 como MMP-12, ante una fuerza ortodóncica, participan en la remodelación del PL, que en particular en un diabético, resulta de mayor intensidad, causando así, un movimiento inicial de mayor cuantía^(23, 24, 27).

La DM tipo I no sólo afecta en casos ortodóncicos con mal control glicémico, también influye en el diagnóstico y planificación ortodóncica, con respecto al crecimiento, inicio y duración del tratamiento⁽⁷⁾. En diabéticos tipo I, las alteraciones en el metabolismo óseo, además de vincularse al movimiento ortodóncico, producen variaciones en la morfología y maduración esquelética cráneo facial⁽²²⁾. Se ha observado que jóvenes tratados por DM tipo I por años, mostraron disminución de la edad esquelética en comparación con un grupo control sano⁽²²⁾. Los jóvenes con DM tipo I mostraron un menor desarrollo cráneo facial, especialmente antes y durante el peak de crecimiento puberal⁽²²⁾. Los niños diabéticos tipo I tienen huesos más pequeños y débiles⁽⁷⁾. La variación entre las edades cronológica y esquelética en pacientes ortodóncicos con DM tipo I es de importancia diagnóstica, pues constituye un criterio a considerar ante la opción de tratar ortopédicamente⁽²²⁾. De no considerarse, en un paciente con DM tipo I, podría sobreestimarse la opción ortopédica de tratamiento en casos en que el crecimiento ya es limitado. En diabéticos tipo I se ha descrito una disminución del crecimiento de los huesos de la mano, retardo en la aparición ciertos huesos de la mano, y desarrollo retrasado de centros de osificación⁽²²⁾. Lo anterior, impide determinar con precisión la madurez ósea del paciente ortodóncico con DM tipo I, por medio de radiografía de mano^(7, 22). También se ha observado disminución en medidas cefalométricas lineales y angulares en pacientes diabéticos tipo I, al ser comparados con sanos^(7, 22).

DISCUSIÓN

Pese a que múltiples estudios realizados en modelos de ratas plantean que la DM afecta al proceso de remodelación ósea, poco se conoce aún acerca de cómo afecta la DM al movimiento ortodóncico en humanos^(10, 12- 21).

Se ha comprobado que el hueso del diabético es

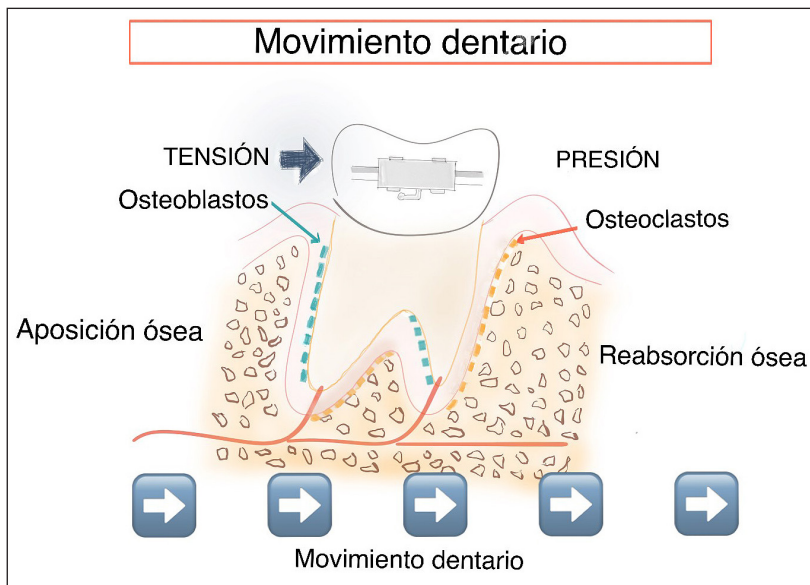


Fig.1 Fenómenos metabólicos que ocurren en sujetos sanos sometidos a fuerzas ortodóncicas.

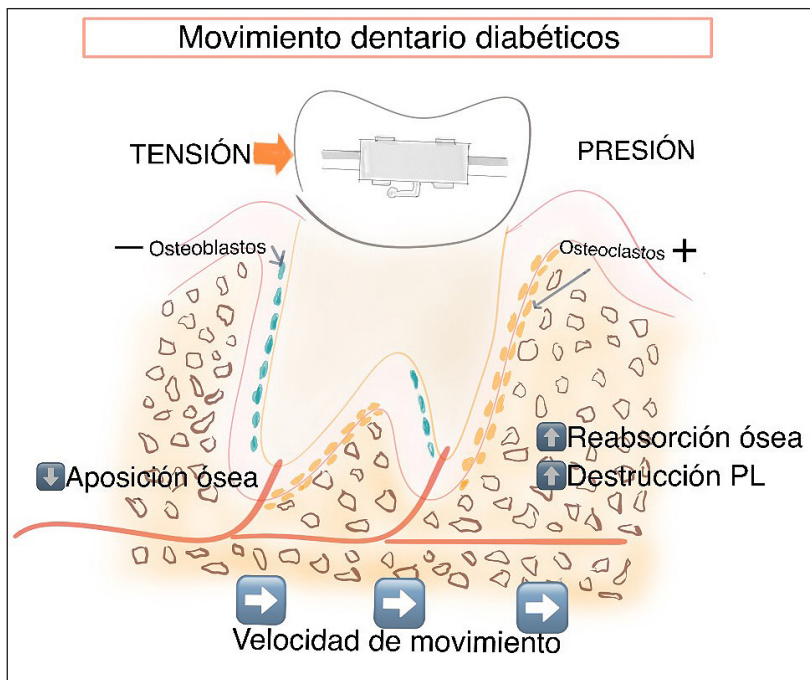


Fig. 2. Fenómenos metabólicos que ocurren en sujetos diabéticos sometidos a fuerzas ortodóncicas. PL: Ligamento periodontal.

inferior tanto en masa como en resistencia mecánica, comparado con el paciente no diabético^(7, 17, 19, 22-24, 28), presentando también un metabolismo alterado que disminuye su capacidad regenerativa⁽¹⁷⁾. Deben considerarse las consecuencias biomecánicas ante fuerzas ortodóncicas, que en el diabético causan una respuesta de remodelación periodontal y ósea más marcada durante las dos

primeras dos semanas⁽²⁴⁾. En este período se aprecian niveles elevados de marcadores osteoclásticos en ratones diabéticos^(13, 26, 29) producen mayor reabsorción ósea y mayor movimiento ortodóncico inicial⁽¹³⁾. Así también, la DM causa disminución de recambio del colágeno y enlentece la regeneración ósea, generando una menor estabilidad por consolidación del movimiento ortodóncico^(16, 28, 29) (Figura 1 y Figura 2). Al cabo de dos semanas de aplicación de fuerza ortodóncica, el movimiento ortodóncico es significativamente inferior, y la regeneración ósea más lenta⁽²⁹⁾. Lo anterior conlleva un movimiento dentario menos estable en el diabético, por un daño inflamatorio más agresivo y con reparación de menor eficiencia, debida a la alteración funcional de las células encargadas de la regeneración y remodelación ósea^(12, 15). Por otra parte, en el aspecto dentario, se ha evidenciado que ratones diabéticos tienen menor cantidad de reabsorción radicular ante fuerzas ortodóncicas^(24, 30). Se ha observado además, que la terapia con insulina normaliza el número de osteoclastos y el metabolismo óseo, y con ello, el movimiento ortodóncico en ratones diabéticos⁽²⁹⁾.

Si la DM está mal controlada, se acepta que existe riesgo de acelerar la degradación periodontal, lo que contraindicaría un tratamiento de ortodoncia hasta que la DM sea compensada^(15, 24, 29). Sin embargo, no hay evidencia científica o posibilidad de experimentar clínicamente en ortodoncia en humanos, que apoye la evidencia obtenida en modelos animales.

Es importante destacar que los cambios vasculares que ocurren en el diabético, lo predisponen a un mayor riesgo de enfermedad inflamatoria periodontal^(12, 28),

lo que hace que requiera cuidar rigurosamente su higiene bucal⁽¹²⁾.

La presente revisión lleva a replantearla importancia de las enfermedades que afectan al metabolismo óseo en el ejercicio de la ortodoncia. Entre estas enfermedades, la DM, debido a estilos de vida y curva demográfica, adquiere importancia progresi-

vamente. El ortodoncista requiere un conocimiento acabado acerca de la DM y sus implicancias en el diagnóstico, plan de tratamiento y pronóstico de sus pacientes diabéticos. El conocimiento amplio de las implicancias biológicas y riesgos clínicos que conlleva la ortodoncia en un diabético, permitirá tratamientos más eficientes y seguros.

CONCLUSIONES

La DM influye en la madurez y morfología esquelética, lo que determina variaciones en los puntos de referencia cefalométricos y con ello, posiblemente en determinaciones terapéuticas ortodóncicas y ortopédicas.

En cuanto a terapéutica ortodóncica, no hay estudios clínicos controlados sobre la influencia de DM en tratamientos ortodóncicos en humanos. Sin embargo, se puede concluir de la literatura, que la DM puede afectar el tratamiento de ortodoncia en el diagnóstico y en la velocidad y estabilidad del movimiento ortodóncico.

El movimiento ortodóncico inicial, en las dos primeras semanas, en diabéticos es mayor, porque tienen aumentada la reabsorción ósea, comparativamente con los pacientes sanos. Esto se revierte cuando la hiperglucemia es controlada mediante tratamiento de insulina. Se sugiere que la DM no controlada, principalmente tipo I, altera el recambio óseo alveolar por un desequilibrio en la función osteoblastos/osteoclastos y aumento en los niveles de mediadores pro inflamatorios.

Los pacientes con DM no monitoreados estrictamente, no deben recibir tratamiento de ortodoncia, si su estado metabólico no está normalizado.

La DM reduce la efectividad en la consolidación del movimiento ortodóncico, debido a menor respuesta regenerativa ósea, lo que es un efecto adverso para tratamientos ortodóncicos. Sin embargo, la normalización glicémica por administración de insulina, normaliza la respuesta biológica alterada ante fuerzas ortodóncicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chauhan N, Parikh T, Patel S, Shah A, Pandya P, Shah K. Diabetes mellitus, a myth in orthodontics? *Int J Prev Clin Dent Res.* 2018;5: 24-8.
2. UNITED NATIONS. DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS. Population Division. World Population Prospects. The 2015 Revision. New York, 2015.
3. Dimberg L, Lennartsson B, Bondemark L, Arnup K. Oral health-related quality-of-life among children in Swedish dental care: The impact from malocclusions or orthodontic treatment need. *Acta Odontol Scand.* 2016;74:127-33.
4. Cueto A, Skog F, Muñoz M, Espinoza S, Muñoz D, Martínez D. Prevalencia de anomalías dentomaxilares y necesidad de tratamiento en adolescentes. *Int J Odontostomat.* 2017; 11: 333-8.
5. Conboy I, Conboy M, Rebo J. Systemic problems: a perspective on stem cell aging and rejuvenation. *Aging.* 2015; 7: 754-65.
6. Sonis ST. Orthodontic management of selected medically compromised patients: cardiac disease, bleeding disorders, and asthma. *Semin Orthod* 2004;10: 277-80.
7. Franceschi R, Longhi S, Cauvin V, Fassio A, Gallo G, Lupi F, et al. Bone geometry, quality, and bone markers in children with type 1 diabetes mellitus. *Calcified Tissue International* 2018, 102: 657-65.
8. Almadhi A, Al-Zayer M, Dabel S, Alkhalaf A, Al Mayyad A, Bardisi W, et al. Orthodontic treatment consideration in diabetic patients. *J Clin Med Res.* 2018; 10:77-81.
9. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, Eighth edition, 2017. [citado el 16 de ene. 2020]. https://diabetes-atlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_ES/
10. Najeeb S, Siddiqui F, Bin Qasim S, Khurshid Z, Zohaib S, Zafar M. Influence of uncontrolled diabetes mellitus on periodontal tissues during orthodontic tooth movement: a systematic review of animal studies. *Progress in Orthodontics.* 2017; 18:5 1-7doi: 10.1186/s40510-017-0159-z
11. Reichert C, Deschner J, Jäger A. Influence of diabetes mellitus on the development and treatment of malocclusions—a case report with literature review. *J Orofac Orthop* 2009; 70: 160-75
12. Yamamoto M, Sugimoto T. Advanced glycation end products, diabetes and bone strength. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14: 320-6.
13. Redlich M, Roos H, Reichenberg E, Zaks B, Grosskop A, Bar Kana I, Pitaru S, Palmon A. The effect of centrifugal force on mRNA levels of collagenase, collagen type-I, tissue inhibitors of metalloproteinases and beta-actin in cultured human periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontal Res.* 2004; 39:27-32.
14. Ferreira CL, da Rocha VC, Da Silva WJ, De Marco AC, Santamaría M Jr, Santamaría MP et al. Periodontal response to orthodontic tooth movement in diabetes-induced rats with or without periodontal disease. *J Periodontol.* 2018; 89:341-50.
15. Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R, Brett JG, Lamster IB. Advanced glycation end products (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontal Res.* 1996; 31:508-15.
16. Monnier VM, Glomb M, Elgawish A, Sell DR. The mechanism of collagen cross-linking in diabetes: a puzzle nearing resolution. *Diabetes* 1996; 45 Suppl. 3:S67-72.
17. Stentsova V, Knapp E, Loiselle A. Insulin Receptor dele-

- tion in S100a4-lineage cells accelerates age-related bone loss. *Bone Reports*, 10, 2019 100197 doi: 10.1016/j.bonr.2019.100197.
18. Shah AA, Sandler J. Limiting factors in orthodontic treatment: 2. The biological limitations of orthodontic treatment. *Dent Update*.2006; 33: 100-2, 105-6, 108-10.
 19. Mabileau G. Interplay between bone and incretin hormones: A review. *Morphologie*.2017; 101:9-18.
 20. Li X, Zhang L, Wang N, Feng X, Bi L. Periodontal ligament remodeling and alveolar bone resorption during orthodontic tooth movement in rats with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010; 12: 65-73.
 21. Maycas M, McAndrews KA, Sato AY, Pellegrini GG, Brown DM, Allen MR, et al. PTHrP-Derived peptides restore bone mass and strength in diabetic mice: additive effect of mechanical loading. *J Bone Miner Res*.2017;32: 486-97.
 22. El-Bialy T, Aboul-Azm SF, El-Sakhawy M. Study of craniofacial morphology and skeletal maturation in juvenile diabetics (Type I). *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2000; 118(2):189-95
 23. Gómez-Sandoval J, Mariaud-Schmidt R. Metallo proteinasas de la matriz en pacientes con periodontitis y diabetes mellitus. *Rev Mex Periodontol*. 2016;7: 55-60.
 24. Arita K, Hotokezaka H, Hashimoto M, Nakano-Tajima T, Kurohama T, Kondo T, Darendeliler MA, Yoshida N. Effects of diabetes on tooth movement and root resorption after orthodontic force application in rats. *Orthod Craniofac Res*.2016;19:83-92.
 25. Almeida R, Capelli J, Teles P. Levels of gingival crevicular fluid matrix metalloproteinases in periodontally compromised teeth under orthodontic forces. *Angle Orthodontist*. 2015; 85:1009-14.
 26. Narimiya T, Wada S, Kanzaki H, Ishikawa M, Tsuge A, Yamaguchi Y, Nakamura Y. Orthodontic tensile strain induces angiogenesis via type IV collagen degradation by matrix metalloproteinase-12. *J Periodont Res*. 2017; 52:842-52.
 27. Rohmetra A, Tandon R, Jaiswal A, Rai R, Srivastava R. Orthodontic plight: Diabetes Mellitus *Int J Oral Health Sci* 2018; 8:13-8.
 28. Rubin M. R. Bone cells and bone turnover in Diabetes Mellitus. *Curr Osteoporos Rep*.2015;13: 186-91.
 29. Wu YY, Xiao E, Graves D. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *Int J Oral Sci*. 2015; 7: 63-72.
 30. Wise GE, King GJ. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res*.2008; 87: 414-34.

DIRECCIÓN DE CONTACTO:

Edgard Palma Díaz
Programa de Especialización en Ortodoncia y
Ortopedia Dentofacial.
Escuela de Graduados.
Universidad de Talca, Campus Talca.
Talca, Chile.
Teléfono (+56-71) 2201681
Email: epalma@utalca.cl