

DIABETES DAN PERGERAKAN GIGI SECARA ORTODONSI

Amandia Dewi Permana Shita

Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Email: shita.drg@gmail.com

Abstract

Orthodontic treatment is often contraindicated in chronic diabetic condition, because of its manifestations on periodontal tissues will influence the success of the treatment. Diabetes is a metabolic disorder which increased from year to year. This disease characterized by persistently raised blood glucose levels (hyperglycemia), resulting from deficiencies in insulin secretion, insulin action, or both. Diabetes can affect orthodontic tooth movement through several mechanisms. Hyperglycemia in diabetes will induce the polyol pathway, the production of advanced glycation end products (AGEs), reactive oxygen species (ROS), and the activation of protein kinase C (PKC), which will affect the orthodontic tooth movement. By studying the mechanisms of diabetes on orthodontic tooth movement, it will be useful to determine the management of orthodontic treatment for patients with diabetes and predict the complications that might occur.

Keywords: Diabetes, Complications, Orthodontic tooth movement

PENDAHULUAN

Dalam pergerakan gigi secara ortodonti, gaya mekanis dari alat ortodonti akan diteruskan ke seluruh jaringan pendukung gigi, sehingga terjadi proses *remodeling* yang akan memfasilitasi pergerakan gigi melalui tulang^{1,2}. Gaya ortodonti yang optimal akan mampu menggerakkan gigi ke posisi yang diinginkan tanpa menyebabkan rasa tidak nyaman dan kerusakan jaringan, serta akan menimbulkan respon biologi yang adekuat dari jaringan periodontal³.

Perawatan ortodonti seringkali menjadi kontraindikasi pada kondisi diabetes kronis, oleh karena manifestasinya pada jaringan periodontal akan mempengaruhi keberhasilan perawatan. Namun penyakit ini jarang disadari oleh penderita hingga muncul gejala-gejala yang lebih spesifik. Manifestasinya di dalam rongga mulut akan terlihat lebih jelas ketika perjalanan penyakitnya telah memasuki tahap lanjut dan *oral hygiene* penderita relatif kurang baik.

Penyakit ini perlu diwaspadai oleh dokter gigi karena terdapat peningkatan prevalensi diabetes melitus di seluruh dunia, terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Kira-kira separuh dari penderita diabetes tidak terdiagnosa, khususnya diabetes tipe 2 yang biasanya onset penyakitnya baru muncul pertama setelah 40 tahun^{4,5}.

Kondisi hiperglikemia pada diabetes dapat menyebabkan stress oksidatif oleh karena peningkatan ROS (*reactive oxygen species*), peningkatan respon inflamasi, perubahan biokimiawi host yang bersifat akut dan *reversible* maupun kronis dan terakumulatif, serta perubahan vaskuler yang akan memberikan kecenderungan terjadinya komplikasi. Pada diabetes tahap lanjut akan terjadi akumulasi *advanced glycation end products* (AGEs)⁶, yang jika berinteraksi dengan RAGE (*receptor for AGE*) dapat menyebabkan makrofag memproduksi TNF- α dan IL-1 β dalam jumlah yang banyak, yang mengindikasikan terjadi perubahan fungsi imun⁷. Jumlah kedua sitokin ini

meningkat dalam cairan krevikular gingiva ataupun serum pada penderita diabetes, dan hal tersebut dapat menjelaskan terjadinya peningkatan jumlah sel osteoklas yang berhubungan dengan meningkatnya resorpsi tulang alveolar^{8,7,9}.

Pada artikel ini akan dibahas tentang kondisi diabetes yang dapat mempengaruhi pergerakan gigi secara ortodonti, yang nantinya dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan bagi dokter gigi untuk melakukan perawatan pada pengidap diabetes.

TELAAH PUSTAKA

Pergerakan Gigi Secara Ortodonti

Pergerakan gigi secara ortodonti didasarkan pada prinsip biologis bahwa tekanan terus-menerus yang diaplikasikan pada gigi menyebabkan *remodeling* pada struktur periodontal, yaitu tulang alveolar dan ligamen periodontal¹⁰. Jaringan-jaringan tersebut apabila diberikan gaya yang besarnya berbeda, frekuensi dan durasinya juga berbeda maka akan menunjukkan perubahan mikroskopik maupun makroskopik. Pergerakan gigi secara ortodonti berbeda dengan pergeseran gigi secara fisiologis dan gigi yang erupsi. Pergerakan gigi secara ortodonti memiliki ciri yang unik dengan adanya area kompresi (tekanan) dan area tarikan dalam ligamen periodontal¹¹.

Mekanisme Pergerakan Gigi Secara Ortodonti

Selama pergerakan gigi secara ortodonti, pergerakan gigi di dalam ruang periodontal menyebabkan tarikan dan tekanan pada serabut kolagen, serta terjadi perubahan aktivitas seluler¹¹. Pergerakan gigi hanya terjadi apabila area dari jaringan yang mengalami hyalinisasi pada daerah tekanan, yang terjadi oleh karena kombinasi dari

sitokin inflamasi dan gangguan pada aliran darah di daerah tekanan tersebut dihilangkan^{11,12}. Hilangnya jaringan hyalinisasi tersebut dan tulang alveolar yang berdekatan dengannya dilakukan oleh makrofag yang bersirkulasi dan prekursor osteoklas sumsum tulang yang direkrut ke ligamen periodontal^{12,13}. Stres yang dihasilkan di daerah tarikan menyebabkan differensiasi sel-sel mesenkim menjadi osteoblas. Komunikasi terjadi antara osteoblas dan osteoklas melalui ekspresi *tumor necrosis factor ligand superfamily member 11*, atau *receptor activator of nuclear factor kappa β ligand (RANKL)*^{14,15}. Interaksi antara RANK pada preosteoklas dengan RANKL akan mendorong maturasi dan fusi preosteoklas menjadi osteoklas yang aktif¹⁶.

Beberapa pendapat menyatakan bahwa mekanisme neurovaskuler berperan penting dalam pergerakan gigi, melalui adanya reaksi inflamasi. Perubahan neurotransmitter di ligamen periodontal, CGRP dan substansi P pada proses pergerakan gigi secara ortodonti¹⁷. Bahan-bahan tersebut dapat menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang disertai dengan proliferasi sel-sel endotel dan fibroblas, serta terjadi ekstravasasi leukosit^{18,19}.

Keluarnya sitokin-sitokin pro-inflamasi dan enzim-enzim lisosomal untuk merangsang resorpsi jaringan pada daerah tekanan telah dibuktikan pada beberapa penelitian sebelumnya. Prostaglandin, IL-1, IL-6, TNF- α dan RANKL mengalami perubahan selama pergerakan gigi²⁰. Demikian juga terjadi peningkatan enzim-enzim lisosomal, *acid phosphatase*, TRAP, dan cathepsin B yang terlokalisasi pada daerah tekanan, yang berarti bahwa bahan-bahan tersebut berperan penting selama pergerakan gigi secara ortodonti

dalam proses degradasi jaringan lunak dan keras dengan cara meningkatkan jumlah makrofag dan *dendritic-like cell* ^{21,22}.

Pada daerah tarikan umumnya menjadi osteogenik, tanpa komponen inflamasi yang bermakna. Respon inflamasi pada daerah tarikan kemungkinan tergantung pada tekanan yang diberikan, dimana tekanan dengan gaya yang rendah adalah dianggap sebagai anti-inflamasi dan akan menginduksi sinyal anabolik dalam sel-sel osteoblas dalam ligamen periodontal, puncaknya dalam regulasi transkripsi gen-gen inflamasi ²³. Sebaliknya, beban gaya yang tinggi beraksi sebagai stimulus pro-inflamasi dan meningkatkan ekspresi sitokin-sitokin inflamasi ²⁴. Penemuan tersebut dikonfirmasi dengan suatu model pergerakan gigi, dimana daerah yang diasumsikan dikenai beban gaya yang rendah menunjukkan tidak adanya IL-1 α dan COX-2, sedangkan yang diasumsikan sebagai daerah tekanan atau yang diberi gaya yang besar menunjukkan peningkatan regulasi IL-1 α dan COX-2 ²⁵.

Kondisi Jaringan Periodontal dan Remodeling Pada Diabetes Melitus

Sejumlah kelainan dan gangguan di rongga mulut berkaitan dengan diabetes melitus, khususnya kelainan periodontal. Diabetes tipe 1 dan tipe 2 dapat meningkatkan resiko kelainan periodontal 3 sampai 4 kali lipat dibandingkan dengan penderita non-diabetes ^{26,27}. Telah lama diketahui bahwa penyakit periodontal merupakan salah satu komplikasi dari diabetes melitus ²⁸. Derajat kontrol glikemik merupakan variabel yang penting dalam kaitannya antara diabetes dengan penyakit periodontal, dimana pada diabetes dengan kontrol glikemik rendah memiliki prevalensi dan

keparahan inflamasi gingiva (gingivitis) dan destruksi periodontal yang lebih tinggi. Penelitian epidemiologi juga menyebutkan bahwa diabetes meningkatkan resiko hilangnya tulang alveolar dan perlekatan kira-kira 3 hingga 4 kali lipat jika dibandingkan dengan penderita non-diabetes ²⁹.

Mekanisme Kerusakan Jaringan pada Kondisi Diabetes

Peningkatan konsentrasi glukosa yang berlangsung berkepanjangan dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Kondisi hiperglikemia dapat menimbulkan kerusakan jaringan melalui beberapa jalur yaitu:

a. Jalur Polioliol

Dalam kondisi normal, reduktase aldosa mereduksi aldehid yang dihasilkan oleh ROS menjadi inaktif alkohol, namun ketika konsentrasi glukosa di dalam sel menjadi tinggi maka reduktase aldosa ini juga akan mereduksi glukosa menjadi sorbitol, yang selanjutnya dioksidasi menjadi fruktosa oleh sorbitol dehidrogenase ³⁰. Dalam proses mereduksi glukosa intraseluler yang tinggi menjadi sorbitol, reduktase aldosa memerlukan kofaktor yaitu NADPH. NADPH juga merupakan faktor esensial untuk membentuk antioksidan intraseluler, yaitu glutathion reduktase. Dengan menurunnya jumlah glutathione reduktase tersebut, maka jalur polioliol akan meningkatkan kerentanan terhadap stres oksidatif intraseluler. Peningkatan stres oksidatif akan menyebabkan terjadinya proses glikasi protein yang kemudian berlanjut dengan meningkatnya AGEs. AGEs ini akan memfasilitasi terbentuknya ROS. Dari mulai aktivasi jalur reduktase aldosa sampai terbentuknya oksigen reaktif akan merubah sifat berbagai protein penting yang kemudian akan memacu terbentuknya sitokin proinflamasi.

Aktivitas jalur poliol akan semakin meningkat jika hiperglikemia berlangsung terus³¹.

b. Jalur Pembentukan AGEs (advanced glycation endproducts)

AGEs berikatan dengan reseptor (RAGE) pada berbagai tipe sel seperti endotel, monosit, limfosit, makrofag dan sel mesangial. AGEs merupakan akibat dari kondisi hiperglikemia yang kronis pada penderita diabetes. Interaksi antara AGEs dengan reseptornya akan menyebabkan teraktivasinya sel endotel, dikeluarkannya sitokin proinflamasi dan stres oksidatif, sehingga pada akhirnya dapat mengakibatkan trauma dan disfungsi endotel³². Peningkatan inflamasi yang dikaitkan dengan sitokin proinflamasi tersebut dapat merubah pergantian tulang (*bone turnover*) dan kehilangan tulang³³. AGEs utamanya dikaitkan dengan terjadinya komplikasi pada diabetes, oleh karena AGEs dapat menginduksi perubahan komponen-komponen sel dan ekstraseluler. Perubahan tersebut antara lain fungsi sel endotel, pertumbuhan kapiler dan proliferasi pembuluh darah yang juga terjadi di dalam periodonsium⁹. AGEs banyak terakumulasi pada jaringan tulang, sehingga mempengaruhi fungsi osteoblas dan struktur tulang³⁴. AGEs juga banyak terakumulasi pada kolagen tulang, yang dapat meningkatkan kerapuhan tulang dan menurunkan kekuatan tulang. AGEs yang terdapat dalam kolagen juga dapat menghambat osteoblas dan meningkatkan osteoklas untuk meresorpsi tulang³³.

Ikatan AGEs dengan RAGE pada sel endotel atau sel fagositik menyebabkan terdepositnya AGEs pada sel mononuklear atau polimorfonuklear, sehingga menghambat kemampuan

kemotaktik dan fagositiknya, serta menyebabkan peningkatan bakteri anaerobik *gram-negative*, akhirnya terjadi keparahan penyakit periodontal pada penderita diabetes. Gangguan pada perbaikan kolagen akan menyebabkan terganggunya penyembuhan luka pada penderita diabetes. AGEs juga dapat meningkatkan kolagenase dan aktivitas enzim lainnya dalam jaringan ikat, yang akhirnya menyebabkan destruksi jaringan²⁷.

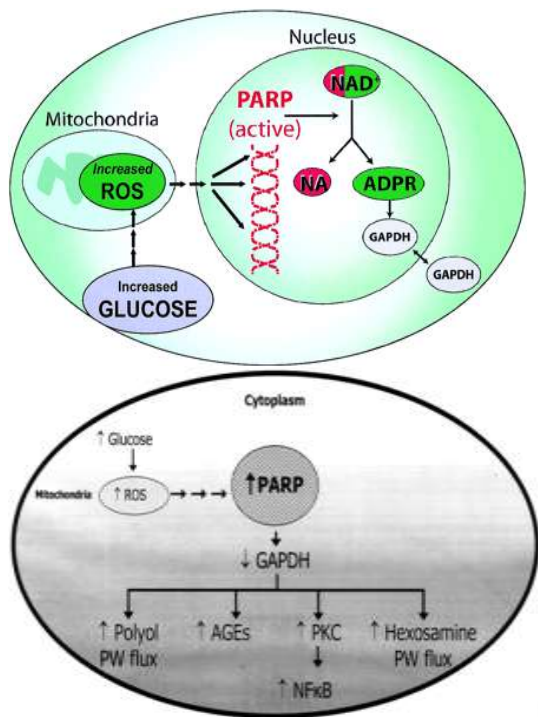
c. Jalur Protein Kinase C (PKC)

Hiperglikemia di dalam sel akan meningkatkan sintesis molekul diacylglycerol, yang merupakan kofaktor protein kinase-C, $-\beta$, $-\delta$, dan $-\alpha$. Ketika PKC teraktivasi oleh hiperglikemia intraseluler, maka akan memiliki berbagai efek pada ekspresi gen, antara lain menurunnya eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*), sedangkan endothelin-1 meningkat; meningkatnya TGF- β dan PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*); meningkatnya NF- κ B dan NADPH³¹. Dimana keabnormalan tersebut akan mengakibatkan beberapa konsekuensi patologis pada host.

d. Pembentukan ROS (*reactive oxygen species*) dan stres oksidatif

Stres oksidatif dapat meningkat jika terjadi glikasi yang labil, autooksidasi glukosa, dan aktivitas intrasel jalur poliol. Metabolisme karbohidrat pada hiperglikemia akan menghasilkan energi yang ekuivalen untuk mendorong sintesa ATP di mitokondria yang akan menghasilkan radikal bebas dan superoksida karena pengaruh kadar glukosa yang tinggi. Autooksidasi glukosa juga akan meningkatkan radikal bebas menjadi stres oksidatif yang akan menurunkan kadar NO, merusak protein sel, meningkatkan adhesi sel leukosit pada endotel. Kondisi hiperglikemia akan

menyebabkan mitokondria meningkatkan produksi ROS. ROS mengakibatkan rusaknya untaian DNA nukleus, yang akan mengaktifasi PARP (*poly ADP-ribose polymerase*), yang merupakan enzim untuk perbaikan DNA dan khusus ditemukan didalam nukleus). PARP selanjutnya akan memodifikasi GAPDH (*glyceraldehyde-3 phosphat dehydrogenase*), dengan demikian akan menurunkan aktivitasnya. Akhirnya, penurunan aktivitas GAPDH dapat mengaktifkan jalur poliol, meningkatkan pembentukan AGE intraseluler, mengaktifkan PKC dan selanjutnya NFκB yang akan menstimulasi gen-gen pro-inflamasi untuk mengeluarkan mediator inflamasi³¹.

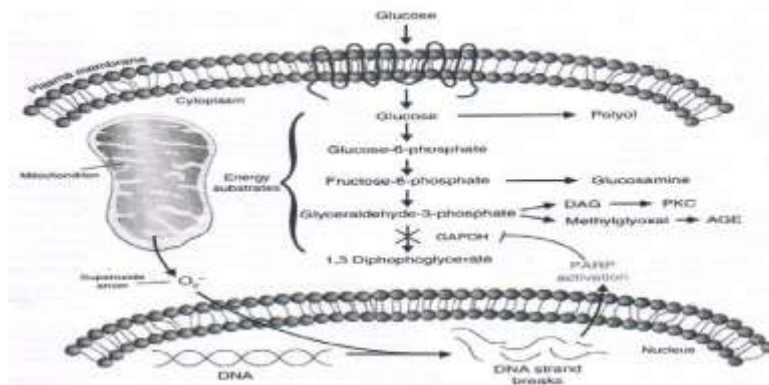


Gambar 1. Tingginya produksi ROS akan menyebabkan teraktifasinya jalur poliol, heksosamin, aktivasi PKC dan peningkatan AGEs, yang akan menyebabkan kerusakan jaringan³¹.

e. Jalur Heksosamin

Apabila konsentrasi glukosa didalam sel cukup tinggi, maka sebagian besar glukosa tersebut dimetabolisme melalui glikolisis menjadi *glucose-6 phosphate*, kemudian *fructose-6 phosphate*. *Fructose-6 phosphate* ini merupakan substrat *O-linked glycosilation* dan produksi proteoglikan. Hal ini akan menghambat pembentukan *nitric oxide* yang selanjutnya menyebabkan disfungsi endotel³⁵. *Fructose-6 phosphate* akan berubah menjadi *glucosamine-6 phosphate*, kemudian menjadi *uridine diphosphate (UDP) N-acetyl glucosamine* dengan bantuan enzim GFAT (*glutamine fructose-6 phosphate amidotransferase*). *N-acetyl glucosamine* merupakan unsur yang berperan dalam ekspresi gen melalui modifikasi protein yang diakibatkannya, diantaranya peningkatan ekspresi dari PAI-1 dan TGF-β, yang berdampak buruk pada pembuluh darah³⁶. Hiperglikemia dan resistensi insulin yang menyebabkan oksidasi asam lemak yang berlebih nampaknya berkontribusi terhadap patogenesis komplikasi diabetes melalui peningkatan *flux fructose-6 phosphate* ke dalam jalur heksosamin.

Semua jalur mekanisme kerusakan diatas diawali oleh produksi yang berlebihan dari *superoxide* oleh mitokondria yang disebabkan hiperglikemia. Mekanisme hulu ini dikenal sebagai *single unifying mechanism*³¹. Oksidan yang dibentuk berlebihan akan mengaktifasi PARP (*poly ADP ribose polymerase*) melalui pemecahan DNA. Aktivasi PARP akan berakibat inhibisi terhadap GAPDH, dan ini menyebabkan peningkatan seluruh jalur seperti yang telah disebutkan diatas.



Gambar 2. Peningkatan *superoxide* pada mitokondria berperan sebagai *unifying mechanism* pada kerusakan sel akibat hiperglikemia³⁶.

PEMBAHASAN

Keberhasilan pergerakan gigi pada perawatan ortodonsi membutuhkan *remodeling* jaringan periodontal, khususnya tulang alveolar. Pergerakan gigi secara ortodonsi diperoleh melalui proses *remodeling* tulang alveolar dalam merespon adanya gaya mekanis, yaitu proses resorpsi tulang yang berulang pada daerah tekanan dan pembentukan tulang yang baru pada daerah tarikan^{37,38}. Ketika suatu gaya yang optimal diaplikasikan selama periode tertentu, maka akan terjadi respon inflamasi di dalam periodonsium. Mediator inflamasi akan memicu proses biologi yang berkaitan dengan resorpsi dan aposisi tulang alveolar yang mengakomodasi pergerakan gigi³⁹. Pada pengidap diabetes yang menjalani perawatan ortodonsi akan mengalami gangguan pada proses pergerakan gigi tersebut. Diabetes dikaitkan dengan *net bone loss*. Apabila perawatan ortodonsi ini dilakukan pada pengidap diabetes, maka proses *remodeling* tulang yang mengakomodir pergerakan gigi akan mengalami gangguan, yaitu tulang alveolar yang mengalami resorpsi di daerah tekanan tidak diimbangi dengan

pembentukan tulang di daerah tarikan. Akibatnya gigi-gigi akan menjadi goyang dan tidak dapat bergerak ke tempat yang semestinya. Penelitian membuktikan bahwa diabetes tipe 1 dapat merubah *remodeling* tulang dengan cara menurunkan pembentukan tulang yang baru, sehingga terjadi osteopenia. Demikian juga terjadi penurunan densitas mineral tulang. Dampak dari diabetes tipe 1 terhadap tulang adalah dicerminkan dengan tertundanya penyembuhan fraktur. Sebaliknya, adanya *bone loss* pada diabetes tipe 2 kurang begitu jelas, anggapan yang selama ini dipahami yaitu bahwa diabetes tipe ini tidak berkaitan dengan osteopenia²⁸.

Diabetes terbukti berkaitan dengan tingginya level serum sitokin inflamasi, yaitu TNF- α dan IL-1 β ^{40,41}. Hal ini dikarenakan produksi TNF- α di jaringan adiposa⁴², aktivitas AGEs atau peningkatan produksi sitokin yang disebabkan oleh efek tak langsung dari hiperinsulinemia atau hiperglikemia⁴³. Peningkatan TNF- α juga dihubungkan dengan kontrol glikemik yang buruk pada manusia⁴⁴. TNF- α dan IL-1 β yang meningkat pada kondisi diabetes dapat sebagai penanda klinis adanya kelainan periodontal, yang merupakan salah satu

manifestasi dan komplikasi dari diabetes⁴⁵. Berkaitan dengan tingginya level serum sitokin pro-inflamasi di atas, maka inflamasi jaringan periodontal pengidap diabetes yang menjalani perawatan ortodonti akan semakin parah. Inflamasi akan bertambah parah lagi apabila kadar glukosa darah penderita ini tidak terkontrol dengan baik dan kondisi *oral hygienya* tidak terjaga.

Kondisi hiperglikemia pada diabetes dapat menyebabkan stress oksidatif oleh karena peningkatan ROS (*reactive oxygen species*), peningkatan respon inflamasi, perubahan biokimiawi host yang bersifat akut dan *reversible* maupun kronis dan terakumulatif, serta perubahan vaskuler yang akan memberikan kecenderungan terjadinya komplikasi. Pada diabetes tahap lanjut akan terjadi akumulasi *advanced glycation end products* (AGEs) (Matthews, 2002), yang jika berinteraksi dengan RAGE (*receptor for AGE*) dapat menyebabkan makrofag memproduksi TNF- α dan IL-1 β dalam jumlah yang tinggi, yang mengindikasikan terjadi perubahan fungsi imun (Graves dan Kayal, 2011). Jumlah kedua sitokin ini meningkat dalam cairan krevikular gingiva ataupun serum pada penderita diabetes, dan hal tersebut dapat menjelaskan terjadinya peningkatan jumlah sel osteoklas yang berhubungan dengan meningkatnya resorpsi tulang alveolar (Braga *et al.*, 2011; Graves dan Kayal, 2011; Mealey, 2006).

KESIMPULAN

Dari pembahasan artikel di atas maka dapat disimpulkan bahwa perawatan ortodonti yang diberikan pada pengidap diabetes dapat memperparah kondisi inflamasi jaringan periodontalnya, terutama bagi pengidap diabetes kronis yang kadar glukosa

darahnya tidak terkontrol dan tidak memiliki tingkat *oral hygiene* yang baik. Kondisi inflamasi yang parah tentu saja dapat mengganggu proses pergerakan gigi secara ortodonti, karena akan terjadi resorpsi tulang alveolar yang banyak sehingga menyebabkan kegoyangan gigi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shetty S.K., Kumar M., Smitha P.L. 2011. Cytokines and Orthodontic Tooth Movement. *Journal of Dental Sciences and Research*. **2**(1): 132-141
2. Pudyani P.S. 2007. Peran Jaringan Tulang Dalam Menunjang Keberhasilan Perawatan Kelainan Dentofasial Secara Ortodontik. *Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar*. FKG. UGM. p. 10
3. Krishnan V and Davidovitch Z. 2006. Cellular, Molecular and Tissue-Level Reactions to Orthodontic Forces. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. **129**: 469.c1-469.c32
4. Costella A.M.U and Saber M. 2013. Influences of Diabetes Mellitus on Orthodontic Treatment: A Literatur Review. *The Orthodontic cyber Journal*. May 2013
5. Suyono S. 2011. *Kecenderungan Peningkatan Jumlah Penyandang Diabetes*. Dalam Soegondo S., Soewondo P., dan Subekti I. *Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu*. Edisi Kedua. Pusat Diabetes dan Lipid RSUP Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo. Fakultas Kedokteran UI. Jakarta. p. 3-14
6. Matthews D.C. 2002. The Relationship Between Diabetes and periodontal Disease. *J Can dent assoc*. **68**(3): 161-4
7. Graves D.T and Kayal R.A. 2011. Diabetic Complications and

- Dysregulated Innate Immunity. *Front Biosci PMC*. **13**: 1227-1239
8. Braga S.M.G., Taddei S.R.D., Andrade I., Garlet G.P., Repeke C.E., Teixeira m.M, daSilva T.A. 2011. Effect of Diabetes on Orthodontic Tooth Movement in a Mouse Model. *European Journal of Oral sciences*. **119**: 7-14
 9. Mealey A.B. 2006. Periodontal Disease and Diabetes. A Two Way Street. *JADA*. **137**: 26-31
 10. Karthi M., Anbuslevan G.J., Senthilkumar K.P., Tamizharsi S., Raja S., Prabhakar K. 2012. NSAIDs in Orthodontic Tooth Movement. *J. Pharm Bioallied Sci*. **4**(suppl 2): S304-S306
 11. Krishnan V and Davidovitch Z. 2006. Cellular, Molecular and Tissue-Level Reactions to Orthodontic Forces. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. **129**: 469.c1-469.c32
 12. Rody W.J., King G.J., Gu G. 2001. Osteoclast Recruitment to Sites of Compression in Orthodontic Tooth Movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. **120**: 477-89
 13. Garlet T.P., Coelho U., Repeke C.E., Silva J.S., Cunha Fde Q., Garlet G.P. 2008. Differential Expression of Osteoblast and osteoclast Chemmoattractans in Compression and Tension Sides During Orthodontic Treatment. *Cytokine*. **42**: 330-335
 14. Boyle W.J., Simonet W.S., Lacey D.L. 2003. Osteoclast Differentiation and Activation. *Nature*. **423**(6937): 337-342
 15. Udagawa N. 2003. The Mechanism of Osteoclast Differentiation From Macrophages: Possible Roles of T Lymphocytes in Osteoclastogenesis. *J Bone Miner Metab*. **21**: 337-343
 16. Roodman G.D. 1996. Advances in Bone Biology: The Osteoclast. *Endocr Rev*. **17**: 308-332
 17. Norevall L.I., Matsson L., Forsgren S. 1998. Main Sensory Neuropeptides, But Not VIP and NPY, are Involved in Bone Remodeling During Orthodontic Tooth Movement in the Rat. *Ann.Ny Acad.Sci*. **865**: 353-359
 18. Hall M., Masella R., Meister M. 2001. Periodontal Ligament Neuron-Associated Neurotransmitters in Orthodontic Tooth Movement: Identification and Proposed Mechanism of Action. *Today's FDA*. **13**: 24-25
 19. Toms A., Gannon B., Carati C. 2000. The Immunohistochemical Response of the Rat Periodontal Ligament Endothelium to an Inflammatory Stimulus. *Aus Orthod J*. **16**:61-68
 20. Yamaguchi M and Kasai K. 2005. Inflammation in Periodontal Tissue in Response to Mechanical Forces. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. **53**: 388-398
 21. Yamaguci M., Kojima T., Kanekawa M., Aihara N., Nogimura A., Kasai K. 2004. Neuropeptides Stimulate Production of Interleukin-1 beta, Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Human Dental Pulp Celss. *Inflamm.Ress*. **53**: 199-204
 22. Vandevska-Radunovic V., Kvinnsland I.H., Kvinnsland S. 1997. Immunocompetent Cells in Rat Periodontal Ligament and Their Recruitment Incident to Experimental Orthodontic Tooth Movement. *Eur J Oral Sci*. **105**: 36-44
 23. Long P., Hu J., Piesco N., Buckley M., Agarwal S. 2001. Low Magnitude of Tensile Strain

- Inhibits IL-1 beta- Dependent Induction of Proinflammatory Cytokines and Induces Synthesis of IL-10 in Human Periodontal Ligament Cells in Vitro. *J Dent Res.* **80**: 1414-1420
24. Long P., Liu F., Piesco N.P., Kapur R., Agarwal S. 2002. Signaling by Mechanical Strain Involves Transcriptional Regulation of Proinflammatory Genes in Human Periodontal Ligament Cell in Vitro. *Bone.* **30**: 547-552
 25. Wise G.E and King G.J. 2008. Mechanisms of Tooth Eruption and Orthodontic Tooth Movement. *J Dent Res.* **87**(5): 414-434
 26. Lamster I.B., Lalla E., Borgnakke W.S., Taylor G.W. 2008. The Relationship Between Oral Health and Diabetes Mellitus. *JADA.* **139**: 19s-24s
 27. Martinez A.B., Perez P.M., Bermejo M.E., Moles M.A.G., Ilundain J.B., Heurman j.H. 2011. Periodontal Disease and Diabetes-Review of The Literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* **16**(6): 722-9
 28. He H., Liu R., Desta T., Leone C., Gerstenfeld L.C., Graves D.T. 2004. Diabetes Caused decreased Osteoclastogenesis, Reduced Bone Formation, and Enhanced apoptosis of Osteoblastic Cells in Bacteria Stimulated Bone Loss. *Endocrinology.* **145**(1): 447-452
 29. Mealey B.L and Ocampo G.L. 2007. Diabetes mellitus and Periodontal Disease. *Journal Compilation Periodontology 2000.* **44**: 127-153
 30. Pickup J.C and Williams G. 1997. *Textbook of Diabetes 1.* Vol 1. Second Edition. Blackwell Ltd. Massachusetts USA. P:42.1
 31. Brownlee M. 2005. The Pathobiology of Diabetic Complications. A Unifying Mechanism. *Diabetes.* **54**(6): 1615-1625
 32. Li H, Isomaa B., Taskinen M.R., Groop L., Tuomi T. 2000. Consequences of a Family History of Type 1 and Type 2 Diabetes on The Phenotype of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* **23**(5): 589-594
 33. Schwartz A.V. 2003. Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone ?. *Calcif Tissue Int.* **73**: 515-519
 34. Paglia D.N., Mason K., Breitbart E.A., Vaidya S., Graves D., O'connor J.P., Lin s.S. 2011. Effects of Diabetes on Bone Homeostasis, Regeneration, and The Role of Insulin in Bone. *US Musculoskeletal Review.* p. 50-55
 35. Powers A.C. 2004. Diabetes Mellitus in Kasper D.L., Braunwald E., Fauci A., Hauser S.L., Longo D.L., Jamesson J.L. (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 16th ed. New York.Mc Graw Hill co.p:2152-80
 36. Manaf A. 2008. Genetical Abnormality and Glucotoxicity Diabetes Mellitus: The Background of Tissue Damage and Infection. *PDPI.* **2008**:1-11
 37. Braga S.M.G., Taddei S.R.D., Andrade I., Garlet G.P., Repeke C.E., Teixeira m.M, daSilva T.A. 2011. Effect of Diabetes on Orthodontic Tooth Movement in a Mouse Model. *European Journal of Oral sciences.* **119**: 7-14
 38. Yoshimatsu M., Shibata Y., Kitaura H., Chang X., Moriishi T., Hashimoto F., Yoshida N., Yamaguchi A. 2006. Experimental Model of Tooth Movement by Orthodontic Force in Mice and Its Application to Tumor Necrosis Factor Receptot-Deficient Mice. *J Bone Miner Metab.* **24**: 20-27

39. Grieve W.G., Johnson G.K., More R.N., Reinhardt R.A., Dubois L.M. 1994. Prostaglandin E (PGE) and Interleukin-1beta (IL-1beta) Levels in Gingival Crevicular Fluid During Human Orthodontic Tooth Movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* **105**(4): 369-74
40. Esposito K and Nappo F. 2002. Inflammatory Cytokine Concentrations are Acutely Increased by Hyperglycemia in Humans: Role of Oxidative Stress. *Circulation.* **106**: 2067-2072
41. Fernandez-Rene J., Vayreda M., Richart C., Gutierrez C., Broch M., Vendrell J., Ricart W. 2001. Circulating Interleukin-6 Levels, Blood Pressure and Insulin Resistance in Apparently Healthy Man and Women. *J. Clin Endocrinol Metab.* **86**: 1154-1159
42. Hotamisligil G., Amer P., Caro J., Atkinson R., Speleelman b. 1995. Increase Adipose Tissue Expression of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Human Obesity and Insulin Resistance. *J. Clin Invest.* **95**: 2409-2415
43. Vlassara H and Palace M. 2002. Diabetes and Advanced Glycation Endproducts. *J Intern Med.* **251**: 87-101
44. Lechleitner M., Herold M, Dzien-Bischinger C., Hoppichler F., Dzien A. 2002. Tumor Necrosis Factor-Alpha Plasma Levels in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus-Observations Over 2 Years. *Diabet Med.* **19**: 949-953
45. Bretz W.A., Weyant R.J., Corby P.M., Ren D., Weissfeld L., Kritchevsky S.B., Harris T., Kurella M., Satterfield S., Visser M., Newman A.B. 2005. Systemic Inflammatory Markers, Periodontal Diseases, and Periodontal

Infections in an Elderly Population.
J Am Geriatr Soc. **53**: 1532-153