Osteointegración de implantes en pacientes diabéticos

Karen Y. Correa-Rivas¹, Laura G. Juárez-Santa Cruz^{1*}, Ma. Fernanda Vela-Carrillo¹
y Alejandro García-Muñoz^{1,2}

¹Odontológica Aragón; ²Laboratorio de investigación, Odontológica Almaráz. Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, Estado de México, México

Resumen

En la actualidad dentro del área de la odontología se buscan alternativas para mejorar la salud oral y la calidad de vida de un paciente. Hoy en día es mayor el porcentaje de la población que sufre de enfermedades sistémicas, las cuales repercuten en la cavidad bucal; la diabetes mellitus es una de las principales, la cual resulta de la insuficiencia pancreática para producir la cantidad de insulina necesaria para el cuerpo, como cada falla en el organismo ocasiona afecciones en cavidad bucal como la enfermedad periodontal, lo que nos lleva a la pérdida de órganos dentales y resorción ósea. Los implantes dentales son aditamentos que se colocan en el hueso maxilar o mandibular y nos permiten controlar la pérdida ósea y mantener la posición anatómica de los órganos restantes, siendo importante tener una correcta rehabilitación y control médico del paciente diabético. Hoy en día los implantes se consideran la mejor opción para el reemplazo de los dientes perdidos. En el presente artículo se realizó una revisión de la literatura con la finalidad de enfatizar distintas condiciones que deben ser consideradas en la colocación de un implante, así como la tasa de éxito de la osteointegración de implantes en un paciente diabético controlado.

Palabras clave: Implantes. Diabetes mellitus. Osteointegración.

Osseointegration of implants in diabetic patients

Abstract

Currently within the area of dentistry are looking for alternatives to improve oral health and quality of life of a patient, nowadays, increasing percentage of the population suffers from systemic diseases, which affect the oral cavity. Diabetes mellitus is one of the main causes of the pancreatic insufficiency to produce the insulin necessary for the body, as every failure in the organism causes conditions in the oral cavity as is the periodontal disease which leads to the loss of dental organs and bone resorption. Dental implants are accessories that are placed in the maxillary or mandible bone and that allow us to control bone loss and maintain the anatomical position of the remaining organs, being important to have a correct rehabilitation and medical control of the diabetic patient, the implants, today in day is considered the best option for the replacement of lost teeth. In this article, a review of the literature was carried out in order to emphasize different conditions that should be considered in the placement of an implant, as well as the success rate of implant osseointegration in a controlled diabetic patient.

Key words: Implants. Diabetes Mellitus. Osseointegration.

Correspondencia:

*Laura G. Juárez-Santa Cruz

E-mail: giselle1998santacruz@gmail.com

Fecha de recepción: 29-03-2019

Fecha de aceptación: 23-02-2021

DOI: 10.24875/REMQ.M21000002

Disponible en internet: 04-06-2021

Rev Esp Méd Quir. 2020;25:64-70

www.remq-issste.com

1665-7330 / © 2021 Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Actualmente, los implantes dentales se consideran la mejor opción para el reemplazo de los dientes perdidos. El titanio es ampliamente utilizado clínicamente como material de implante y las propiedades del titanio son variables e importantes en el diseño del implante¹⁻³.

El material de elección para los implantes debe ser biocompatible con hueso y biológicamente inerte. El titanio es un material óptimo que tiene estas dos cualidades requeridas⁴. La restauración asistida por implantes se considera actualmente como una opción de tratamiento predecible para la pérdida de un solo diente, que muestra la alta tasa de éxito después de cinco años⁵. Hay varias ventajas del implante inmediato con procedimientos de colocación como la colocación óptima del implante y preservación del reborde alveolar debido a la prevención de la extracción posterior a la resorción que permite el uso de implantes más largos y anchos⁶. Algunos otros beneficios que abarcan son la mínima lesión anatómica y la resorción ósea limitada por la reducción del calor que se genera cuando se perfora y se prepara el sitio de osteotomía.

La diabetes es una enfermedad crónica que resulta de la insuficiencia pancreática para producir una cantidad suficiente de insulina para satisfacer las necesidades del cuerpo humano.

Esta enfermedad tiene dos tipos diferentes, de acuerdo con la necesidad de otras aplicaciones externas de insulina: diabetes tipo 1 (DM1), dependiente de insulina, y la diabetes tipo 2 (DM2), no dependiente de insulina⁷.

La DM2 exige atención especial en el tratamiento dental, especialmente cuando se deben colocar implantes dentales. Curiosamente, los estudios han informado que la terapia con implantes dentales no está restringida a individuos sistémicamente sanos. Los pacientes con DM2 también son candidatos potenciales para la terapia de implantes dentales^{8,9}. Sin embargo, la fisiopatología subyacente que aumenta el riesgo de pérdida de tejido periimplantario en sujetos con esta enfermedad sistémica puede descartarse. Las investigaciones indican que la DM2 se ha asociado con la formación y acumulación de productos finales de glucagón avanzada, que contribuyen a su patogénesis y a la cicatrización periodontal anormal^{10,11}. Por lo tanto, la diabetes causa una respuesta

inflamatoria más persistente, una mayor pérdida de unión y una mayor resorción del hueso alveolar, y altera la formación de hueso nuevo¹².

Parece que hay datos limitados y controvertidos disponibles en la literatura sobre los resultados periimplantarios en pacientes con DM2. La terapia de implantes dentales se evaluó en pacientes con DM2 en un estudio prospectivo de cohortes de cuatro meses y reveló un alto éxito clínico¹³. De manera similar, los resultados de un estudio reciente de 24 meses mostraron que los implantes dentales pueden permanecer clínicamente y radiográficamente estables en pacientes con la enfermedad de manera similar a la observada en individuos no diabéticos^{14,15}.

Los implantes dentales se utilizan cada vez más para el reemplazo de dientes faltantes¹⁶. La terapia de implantes dentales en pacientes que padecen DM todavía se considera una contraindicación, debido a la mayor susceptibilidad a las infecciones, a la cicatrización de las heridas y complicaciones microvasculares asociadas¹⁷⁻¹⁹.

Los diabéticos que se someten a un tratamiento con implantes dentales no tienen una tasa de fracaso más alta que la población normal si el nivel de glucosa en plasma de los pacientes es normal o más bajo, según las entrevistas personales²⁰. Los datos publicados de estudios retrospectivos y prospectivos obtenidos de varias investigaciones de 1994 a 2011 indicaron que la tasa de éxito de los implantes dentales en pacientes diabéticos estaba en el rango del 85.5-100% y era comparable a los pacientes no diabéticos^{21,22}. El éxito de la terapia de implantes depende de un adecuado volumen de hueso en el sitio de colocación del implante²³. Como la DM se asocia con una mayor tasa de enfermedad periodontal y la pérdida ósea en comparación con individuos sanos, un problema común encontrado al colocar implantes es la falta de suficiente volumen óseo^{23,24}. A pesar de este hecho, aumenta el número de pacientes diabéticos que están siendo rehabilitados por dientes faltantes con implantes dentales y pueden requerir procedimientos de injerto óseo^{20,25-30}.

Objetivo

De acuerdo con la revisión de la literatura se presentarán los resultados de éxito y fracaso obtenidos en investigaciones previamente realizadas en pacientes con DM que portan implantes dentales.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio analítico sobre el tema de la osteointegración de implantes en pacientes diabéticos. Realizamos una revisión de la literatura de 28 artículos en la base de datos de PubMed, de los cuales consideramos representativos 15 durante los últimos meses, la cual nos permitió realizar una recopilación de aspectos referidos a la pérdida dental asociada con la DM, diseños del implante, materiales y consideraciones para la colocación de implantes, investigaciones experimentales y el papel del control de la enfermedad. Se tuvieron en cuenta además los aspectos abordados por diferentes autores en relación con las consideraciones éticas y factores de riesgo, estos aspectos permitieron arribar a determinadas características en común que pueden acarrear fallas biológicas, mecánicas y dar al traste con el éxito del tratamiento implantológico en el paciente diabético.

Se incluyen en este análisis los criterios de éxito para implantes dentales descritos por Lekholm, et al. y que mencionan que para considerar un implante colocado exitoso deberá encontrarse un adecuado volumen óseo y que la tasa de fracaso no aumenta cuando el paciente mantiene un nivel de glucosa en plasma normal.

Consideraciones éticas

Las decisiones sobre el tratamiento del área edéntula se deben realizar en consulta con el paciente, teniendo en cuenta los cuatro principios de la bioética, es decir, el respeto a la autonomía, la no maleficencia, la beneficencia y la justicia. El dentista debe informar al paciente de todas las opciones de tratamiento disponibles y señalar las ventajas y desventajas de cada modalidad.

El consentimiento informado es crucial y cuando se obtiene antes de la colocación del implante, generalmente produce mejores resultados y previene muchos problemas y conflictos éticos y legales. Además, las solicitudes y expectativas de los pacientes no deben llevar a decisiones incorrectas y poco éticas por parte del dentista.

Los implantes dentales no son permanentes, no son resistentes a las infecciones y enfermedades, no están exentos de riesgos y complicaciones y, lo que es más importante, requieren atención integral³¹.

Diabetes mellitus

Esta enfermedad es uno de los problemas de salud crónica más importante del mundo y uno cuya prevalencia está aumentando drásticamente en todo el mundo. Es una condición que se caracteriza por la deficiencia de glucosa celular. Esta escasez puede ser causada primeramente por deficiencia severa de glucosa en la sangre o falla de la insulina para entrar en las células. El patrón anterior se denomina dependiente de insulina (DM1), mientras que este último no es dependiente de insulina (DM2). La forma más común de diabetes es la DM2 (más del 90% de las personas con diabetes tienen la tipo 2). Estos dos principales tipos de diabetes son distintos y tienen diferentes enfermedades en sí mismas.

Las altas concentraciones de glucosa en sangre finalmente darán como resultado complicaciones secundarias asociadas a la diabetes. Estas complicaciones son la enfermedad microvascular, la susceptibilidad para la infección y el retraso en la cicatrización de heridas. Tales complicaciones también pueden afectar el potencial curativo endoóseo después del tratamiento con implantes. Por esta razón, los pacientes con diabetes no eran considerados adecuados para el tratamiento de implantes cuando se introdujo el tratamiento en la década de 1970. Sin embargo, sobre décadas pasadas, la diabetes no ha sido considerado como una contraindicación absoluta para la cirugía de implantes, sino más bien una contraindicación relativa relacionada con la estabilidad del nivel de azúcar en la sangre del diabético. Por eso, hoy en día muchos pacientes diabéticos han sido tratados con implantes dentales²⁰.

Causa de la pérdida ósea en la diabetes

La hiperglucemia persistente en individuos diabéticos inhibe la actividad osteoblástica y altera la respuesta de la hormona paratiroidea que regula el metabolismo del calcio y el fósforo³², disminuye la formación de colágeno durante la formación de callos³³, induce apoptosis en el revestimiento de las células del hueso³⁴ y aumenta la actividad osteoclástica^{35,36} debido a la respuesta inflamatoria persistente. También induce un efecto perjudicial sobre la matriz ósea y disminuye el crecimiento y la acumulación de la matriz extracelular³⁷. El resultado consecuente es la disminución de la formación ósea durante la curación, que se observa en varios estudios experimentales con animales³⁸⁻⁴¹.

La DM1 causa una disminución de la densidad mineral ósea, así como una formación ósea reducida y una mayor reabsorción ósea⁴², mientras que la DM2 produce una densidad mineral ósea normal o mayor en algunos pacientes⁴³. Se ha observado que la insulina no solo reduce el efecto perjudicial de la hiperglucemia al controlarla, sino que también estimula la actividad osteoblástica. Por lo tanto, la formación de matriz ósea en modelos experimentales tratados con insulina es similar a la de los controles⁴⁴.

La mayoría de los estudios se han realizado en modelos experimentales diabéticos (rata/ conejo) inducidos con estreptozotocina/aloxano para implantes. El análisis histotérmico, histomórfico, planimétrico, biomecánico y manométrico mostró que el volumen óseo formado en animales diabéticos era similar al de animales no diabéticos⁴⁵; sin embargo, el contacto hueso-implante en animales diabéticos fue menor en comparación con los no diabéticos⁴⁶. La tasa de aposición de minerales en el hueso recién formado y la densidad ósea alrededor del implante fue significativamente menor en animales diabéticos no controlados⁴⁷. El volumen óseo y la densidad ósea alrededor del implante en animales diabéticos controlados con insulina se observaron similares o mayores a los de no diabéticos, pero se encontró un BIC significativamente menor^{44,48-52} (incluso en animales diabéticos controlados con insulina).

Proceso de osteointegración del implante

De manera integral, la osteointegración se define como un contacto directo estructural y una conexión funcional entre hueso vivo y la superficie de un implante portante⁵³.

Inmediatamente después de la instalación mecánica del implante, la fijación del implante la proporciona la estabilidad primaria (es decir, el contacto directo entre la superficie de las paredes óseas del lecho implantario y la superficie del implante dental)⁵⁴.

La magnitud de la estabilidad primaria está determinada por muchos factores, incluyendo: el macrodiseño del implante (es decir, el diámetro, longitud, cilíndrica vs. cónica, arquitectura de hilo) en relación con la preparación del lecho implantario (es decir, ajuste a presión); la posición vertical del implante relativo a la cresta ósea (es decir, profundidad de hundimiento); la morfología de la superficie o rugosidad del implante y la calidad del hueso local (es decir, densidad del hueso)⁵⁴.

Comienza la osteointegración con el coágulo de fibrina que se extiende alrededor del tornillo rápidamente

después de la inserción del implante y luego los osteoblastos se adhieren a la superficie del implante.

Durante este periodo, una serie de complejos procesos de remodelación ósea ocurren alrededor del implante, incluida la osteogénesis y resorción ósea. Finalmente, se forma una estrecha relación entre hueso e implante conectado por filamentos de colágeno y este anclaje óseo directo proporciona una función a largo plazo del implante⁵⁵⁻⁵⁷.

Factores que afectan a la osteointegración de un implante

Los factores genéticos son de importancia significativa en la susceptibilidad a estas enfermedades. Los factores genéticos del huésped afectan a la composición del microbioma oral de la misma manera que influyen en otros microbiomas, como los de los intestinos y los pulmones.

El papel central de las células madre en la regeneración de tejidos, en el funcionamiento de los sistemas inmunitarios innatos y adaptativos y en el metabolismo de los huesos.

Los restos de células epiteliales de Malassez (REM) son células madre de origen epitelial que mantienen el ligamento periodontal, así como el cemento y el hueso alveolar asociados con el ligamento. El nicho de tejido dentro del cual se encuentra el REM se extiende hacia las áreas supracrestales de los tejidos que contienen fibra de colágeno de la encía por encima de la cresta alveolar ósea. El mantenimiento y la regeneración de todos los tejidos periodontales implica la actividad de una variedad de células madre. El éxito de los implantes dentales indica que grupos importantes de células madre en el periodonto están activos para permitir ese éxito biológico. Los diversos procesos biológicos deben funcionar juntos con éxito para mantener la salud periodontal⁵⁸. La falla del implante puede ser dividido en: fallas biológicas, fallas mecánicas y fallas iatrogénicas entre otros (Tabla 1).

Variaciones en el implante

Las propiedades físicas y químicas de los materiales de implantes son factores bien informados y documentados que influyen en el resultado clínico y el pronóstico de la terapia de implantes. Estas propiedades incluyen la microestructura del implante, su composición y características de la superficie, así como

Tabla 1. Factores que perjudican la osteointegración de implantes

Factores	Efectos	Autores
Respuesta inflamatoria más persistente a causa de DM	Una mayor pérdida de unión y una mayor resorción del hueso alveolar, y altera la formación de hueso nuevo	Liu, et al., 2006 ¹²
Paciente diabético no controlado.	Inadecuada construcción protésica	Farzad, et al., 2002 ²⁰
Calor generado durante la perforación.	Resorción	Danaei, et al., 2011 ⁷
Fallas biológicas	Interferencia con la curación ósea del proceso inicial	Salah, et al., 2012 ⁵⁹
Fallas mecánicas	Fractura de implantes y supraestructuras relacionadas	Salah, et al., 2012 ⁵⁹
Fallas iatrogénicas	Alineación incorrecta del implante, se excluye de ser utilizado como parte del anclaje	Salah, et al., 2012 ⁵⁹
Adaptación inadecuada	Insatisfacción estética y problemas psicológicos	Salah, et al., 2012 ⁵⁹
Estabilidad primaria	Fijación del implante	Bosshardt, et al., 2011 ⁵⁴
Profundidad de hundimiento	La posición vertical del implante relativo a la cresta ósea	Bosshardt, et al., 2011 ⁵⁴
Cuidados postoperatorios, seguimiento integral. Hábitos perniciosos (tabaquismo, drogas)	No son resistentes a las infecciones y enfermedades, no están exentos de riesgos y complicaciones	Khorshidi, et al., 2016 ³¹
Calidad ósea	La morfología de la superficie o rugosidad del implante y la calidad del hueso local	Bosshardt, et al., 2011 ⁵⁴

los factores de diseño². Un material de implante debe ser biocompatible, con una tenacidad, resistencia, corrosión, desgaste y resistencia a la fractura adecuadas^{2,3}. Los principios de diseño del implante deben ser compatibles con las propiedades físicas del material.

Los materiales utilizados para la fabricación de implantes dentales pueden clasificarse según su composición química o las respuestas biológicas que provocan cuando se implantan⁴. Desde un punto de vista químico, los implantes dentales pueden estar hechos de metales, cerámicas o polímeros.

El titanio sigue siendo el estándar de oro para la fabricación de implantes orales, a pesar de que se produce sensibilidad, aunque su relevancia clínica aún no está clara. Los implantes de circonia pueden resultar prometedores en el futuro; sin embargo, se necesitan más estudios clínicos *in vivo* e *in vitro* y bien diseñados antes de poder hacer tal recomendación. Se necesitan consideraciones especiales y experiencia técnica cuando se trata de implantes de circonia para minimizar la incidencia de falla mecánica.

Resultados

Revisiones bibliográficas de distintos autores que se dedicaron a estudiar la osteointegración en pacientes

diabéticos controlados que en investigaciones de 1994 a 2011 indicaron que la tasa de éxito de los implantes dentales en pacientes diabéticos estaba en el rango del 85.5 al 100% y era comparable a los pacientes no diabéticos. Tomamos 15 artículos como representativos de la plataforma de PubMed.

Discusión

La DM es una enfermedad crónica resultante de la insuficiencia pancreática para producir la cantidad suficiente de insulina que el cuerpo necesita. Los implantes se consideran la mejor opción para el reemplazo de los dientes faltantes, siendo el mejor material el titanio. Los pacientes con DM resultan candidatos a los implantes siempre y cuando estén controlados, ya que el papel de la insulina en el proceso de osteointegración es de suma importancia porque estimula la actividad osteoblástica, la aposición de minerales y calidad ósea. Sin embargo, existen otros factores que influyen en el fracaso de la colocación de este, como son la adaptación inadecuada, que conlleva a la insatisfacción estética y problemas psicológicos, según Sakka⁵⁹. Por otro lado, encontramos la estabilidad primaria y profundidad de hundimiento que condicionan a la fijación del implante según Bosshardt⁵⁴.

Tenemos que tener en cuenta que los cuidados postoperatorios deben ser más estrictos y llevar un seguimiento integral, ya que el hueso no es resistente a infecciones y enfermedades, como menciona Khors-hidi³³. El buen control de la enfermedad nos da una alta tasa de éxito en la colocación del implante, que puede ir del 85 al 100% y es comparable a la de los pacientes no diabéticos, como refiere Loo²¹. La magnitud de la estabilidad primaria se determina por factores como el macrodiseño, longitud y arquitectura. Consideramos que es deficiente la información acerca de los factores moleculares que intervienen en la osteoadhesión del implante, por lo tanto, sería importante el estudio experimental acerca de este tópico.

Conclusión

En conclusión, se considera que la DM no afecta considerablemente el proceso de osteointegración; siempre y cuando se tenga un buen control de esta enfermedad sistémica obtendremos una buena y/o adecuada osteointegración del implante, considerando aparte otros aspectos involucrados en la colocación de este. Se considera que la realización de estudios experimentales a nivel tisular y molecular de la adhesión implante-hueso pueda dar resultados más significativos.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias, de sectores públicos, comerciales y fue hecha sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el

artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Goldberg VM, Jinno T. The bone-implant interface: a dynamic surface. *J Long Term Eff Med Implants*. 1999;9:11-21.
- Buser D, Schenk R, Steinemann S, Fiorellini J, Fox C, Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants: a histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res*. 1991;25:889-902.
- Cooper LF. A role for surface topography in creating and maintaining bone at titanium endosseous implants. *J Prosthet Dent*. 2000;84:522-34.
- Tagliareni JM, Clarkson E. Basic concepts and techniques of dental implants. *Dent Clin North Am*. 2015;59(2):255-64.
- Weber HP, Sukotjo C. Does the type of implant prosthesis affect outcomes in the partially edentulous patient? *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007;22 Suppl:140-72.
- Alberktsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1986;1(1):11-25.
- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Piacorek CJ, et al.; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011;378(9785):31-40.
- Aguilar-Salvatierra A, Calvo-Guirado JL, González-Jaranay M, Moreu G, Delgado-Ruiz RA, Gómez-Moreno G. Periimplant evaluation of immediately loaded implants placed in esthetic zone in patients with diabetes mellitus type 2: a twoyear study. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(2):156-61.
- Naujokat H, Kunzendorf B, Wiltfang J. Dental implants and diabetes mellitus-a systematic review. *Int J Implant Dent*. 2016;2(1):5.
- Singhal S, Pradeep AR, Kanoriya D, Garg V. Human soluble receptor for advanced glycation end products and tumor necrosis factor- α as gingival crevicular fluid and serum markers of inflammation in chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Oral Sci*. 2016;58(4):547-53.
- Chang PC, Chien LY, Yeo JF, Wang YP, Chung MC, Chong LY, et al. Progression of periodontal destruction and the roles of advanced glycation end products in experimental diabetes. *J Periodontol*. 2013;84(3):379-88.
- Liu R, Bal HS, Desta T, Krothapalli N, Alyassi M, Luan Q, et al. Diabetes enhances periodontal bone loss through enhanced resorption and diminished bone formation. *J Dent Res*. 2006;85(6):510-4.
- Dowell S, Oates TW, Robinson M. Implant success in people with type 2 diabetes mellitus with varying glycemic control: a pilot study. *J Am Dent Assoc*. 2007;138(3):355-61.
- Abduljabbar T, Al-Sahaly F, Al-Kathami M, Afzal S, Vohra F. Comparison of periodontal and periimplant inflammatory parameters among patients with prediabetes, type 2 diabetes mellitus and non-diabetic controls. *Acta Odontol Scand*. 2017;75(5):319-24.
- Al Amri MD, Abduljabbar TS, Al-Kheraif AA, Romanos GE, Javed F. Comparison of clinical and radiographic status around dental implants placed in patients with and without prediabetes: 1-year follow-up outcomes. *Clin Oral Implants Res*. 2017;28(2):231-5.
- Smith LP, Ng M, Grubor D, Chandu A. Outcomes of dental implants placed in a surgical training programme. *Aust Dent J*. 2009;54:361-7.
- McMahon MM, Bistran BR. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am*. 1995;9:1-9.
- Shurtz-Swirski R, Sela S, Herskovits AT, Shasha SM, Shapiro G, Nasser L, et al. Involvement of peripheral polymorphonuclear leukocytes in oxidative stress and inflammation in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2001;24:104-10.
- Delamare M, Maugeudre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B, et al. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med*. 1997;14:29-34.
- Farzad P, Andersson L, Nyberg J. Dental implant treatment in diabetic patients. *Implant Dent*. 2002;11:262-7.
- Loo WT, Jin LJ, Cheung MN, Wang M. The impact of diabetes on the success of dental implants and periodontal healing. *Afr J Biotechnol*. 2009;8:5122-7.
- Balshi SF, Wolfinger GJ, Balshi TJ. An examination of immediately loaded dental implant stability in the diabetic patient using resonance frequency analysis (RFA). *Quintessence Int*. 2007;38:271-9.
- Lekholm U, Ericsson I, Adell R, Slots J. The condition of the soft tissues at tooth and fixture abutments supporting fixed bridges. A microbiological and histological study. *J Clin Periodontol*. 1986;13:558-62.

24. Mealey BL. Periodontal disease and diabetes. A two-way street. *J Am Dent Assoc.* 2006;137 Suppl:26-31S.
25. Balshi TJ, Wolfinger GJ. Dental implants in the diabetic patient: A retrospective study. *Implant Dent* 1999;8:355-9.
26. Schwartz-Arad D, Levin L, Sigal L. Surgical success of intraoral autogenous block Onlay bone grafting for alveolar ridge augmentation. *Implant Dent.* 2005;14:131-8.
27. Tawil G, Younan R, Azar P, Sleilati G. Conventional and advanced implant treatment in the type II diabetic patient: Surgical protocol and long-term clinical results. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008;23:744-52.
28. Huynh-Ba G, Friedberg JR, Vogiatzi D, Ioannidou E. Implant failure predictors in the posterior maxilla: A retrospective study of 273 consecutive implants. *J Periodontol.* 2008;79:2256-61.
29. Kaing L, Grubor D, Chandu A. Assessment of bone grafts placed within an oral and maxillofacial training programme for implant rehabilitation. *Aust Dent J.* 2011;56:406-11.
30. Erdogan Ö, Uçar Y, Tatlı U, Sert M, Benlidayı ME, Evlice B, et al. A clinical prospective study on alveolar bone augmentation and dental implant success in patients with type 2 diabetes. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26:1267-75.
31. Khorshidi H, Raoofi S. Dental implants: ethical issues and considerations. *IJME.* 2016;9(2):38-41.
32. Santana RB, Xu L, Babakhanlou C, Amar S, Graves DT. A role for advanced glycation end products in diminished bone healing in type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2003;52:150-210.
33. Gooch HL, Hale JE, Fujioka H, Balian G, Hurwitz SR. Alterations of cartilage and collagen expression during fracture healing in experimental diabetes. *Connect Tissue Res.* 2000;41:81-5.
34. He H, Liu R, Desta T, Leone C, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes causes decrease osteoclastogenesis, reduced bone formation and enhanced apoptosis of osteoblastic cells in bacteria stimulated bone loss. *Endocrinology.* 2004;145:447-52.
35. Liu R, Bal HS, Desta T, Behl Y, Graves DT. Tumor necrosis factor alpha mediates enhanced apoptosis of matrix-producing cells and impairs diabetic healing. *Am J Pathol.* 2006;168:757-64.
36. Kayal RA, Tsatsas D, Bauer MA, Allen B, Al-Sebaei MO, Kakar S, et al. Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilages associated with increased osteoclast activity. *J Bone Miner Res.* 2007;22:560-3.
37. Weiss RE, Gora A, Nimni ME. Abnormalities in the biosynthesis of cartilage and bone proteoglycans in experimental diabetes. *Diabetes.* 1981;30:670-7.
38. Nyomba BL, Verhaegue J, Tomaste M, Lissens W, Bouillon RB. Bone mineral homeostasis in spontaneously diabetic BB rats. Abnormal vitamin D metabolism and impaired active intestinal calcium absorption. *Endocrinology.* 1989;124:565-72.
39. Beam HA, Parsons JR, Lin SS. The effects of blood glucose control upon fracture healing in the BB Wistar rat with diabetes mellitus. *J Orthop Res.* 2002;20:1210-6.
40. Gebauer GP, Lin SS, Beam HA, Vieira P, Parsons JR. Low-intensity pulsed Ultrasound increases the fracture callus strength in diabetic BB Wistar rats but does not affect cellular proliferation. *J Orthop Res.* 2002;20:587-92.
41. Lu H, Kraut D, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. *Endocrinology.* 2003;144:346-52.
42. Levin M, Boisseau V, Avioli L. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult onset-diabetes. *N Engl J Med.* 1976;294:241-5.
43. Krakauer J, McKenna M, Burdener N, Rao D, Whitehouse F, Parfitt A. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes.* 1995;44:775-82.
44. Locatto ME, Abranzon H, Caferri D, Fernández MC, Alloatti R, Puche RC. Growth and development of bone mass in untreated alloxan diabetic rats. Effects of collagen glycosylation and parathyroid activity on bone turnover. *Bone Miner.* 1993;23:129-44.
45. McCracken MS, Aponte-Wesson R, Chavali R, Lemons JE. Bone associated with implants in diabetic and insulin-treated rats. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17:495-500.
46. Nevins ML, Karimbux NY, Weber HP, Giannobile WV, Fiorellini JP. Wound healing in endosseous implants in experimental diabetes. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998;13:620-9.
47. Hasegawa H, Ozawa S. Type 2 diabetes impairs implant osseointegration capacity in rats. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008;23:237-46.
48. Shyng YC, Devlin H, Ou KL. Bone formation around immediately placed oral implants in diabetic rats. *Int J Prosthodont.* 2006;19:513-24.
49. Siqueira JT, Cavalher-Machado SC, Arana-Chavez VE, Sannomiya P. Bone formation around titanium implants in the rat tibia: Role of insulin. *Implant Dent.* 2003;12:242-51.
50. de Moraes JA, Trindade-Suedam IK, Pepato MT, Marcantonio E Jr, Wenzel A, Scaf G. Effect of diabetes mellitus and insulin therapy on bone density around osseointegrated dental implants: A digital subtraction radiography study in rats. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20:796-801.
51. Kwon PT, Rahman SS, Kim DM, Kopman JA, Karimbux NY, Fiorellini JP. Maintenance of osseointegration utilizing insulin therapy in a diabetic rat model. *J Periodontol.* 2005;76:621-6.
52. Fiorellini JP, Nevins ML, Norkin A, Weber HP, Karimbux NY. The effect of insulin therapy on osseointegration in a diabetic rat model. *Clin Oral Implants Res.* 1999;10:362-9.
53. Listgarten MA, Lang NP, Schroeder HE, Schroeder A. Periodontal tissues and their counterparts around endosseous implants [corrected and republished with original paging, article originally printed in *Clin Oral Implants Res* 1991;2:1-19]. *Clin Oral Implants Res.* 1991;2:1-19.
54. Bosshardt DD, Salvi GE, Huynh-Ba G, Ivanovski S, Donos N, Lang NP. The role of bone debris in early healing adjacent to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in man. *Clin Oral Implants Res.* 2011;22:357-64.
55. Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1969;3(2):81-100.
56. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindstrom J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand.* 1981;52(2):155-70.
57. Le Guehennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater.* 2007;23(7):844-54.
58. Eggert F, Levin L. Biology of teeth and implants: Host factors-pathology, regeneration, and the role of stem cells. *Quintessence Int.* 2018;49(6):497-509.
59. Sakka S, Baroudi K, Nassani MZ. Factors associated with early and late failure of dental implants. *J Investig Clin Dent.* 2012;3(4):258-61.