

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 01 de 15

USO DE LA METFORMINA COMO TERAPIA COADYUVANTE PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA.

Bravo, LC*, Quinchanegua, ME*, Garzon, HS**

*Estudiante periodoncia UNICOC

**Centro de investigación odontológica UNICOC- CICO

RESUMEN

Introducción: Dentro de la gran variedad de medicamentos utilizados para la diabetes, la metformina por sus propiedades antiinflamatorias, pueden ser beneficiosa en pacientes con enfermedad periodontal (1). Estudios recientes en humanos indican acciones pleiotrópicas de la metformina que van desde el tratamiento de la diabetes tipo 2, hasta varias propiedades reguladoras. En los últimos 10 años se ha demostrado que la metformina también podría ser beneficiosa en varias enfermedades óseas como la osteoporosis donde aumenta la densidad ósea (2). La alteración del equilibrio de la actividad de los osteoclastos dada por productos bacterianos y citoquinas proinflamatorias, son la principal causa subyacente de la pérdida ósea dada por la alteración del sistema RANK/RANKL, Interleucina 1 β , IL 6, TNF- α y PGE2 son los reguladores de la actividad osteoclástica (3) Teniendo en cuenta la acción de este fármaco en el sistema óseo se ha presentado mejoría en los defectos óseos en pacientes con enfermedad periodontal y como tratamiento coadyuvante puede tener un futuro

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 02 de 15

promisorio. **objetivo:** Comprender el efecto de la metformina como coadyuvante para tratamiento de la enfermedad periodontal basados en la evidencia científica. **Metodología:** Se realizó una búsqueda en bases de datos respecto al uso de metformina local como coadyuvante en la terapia periodontal, se identificaron los estudios teniendo en cuenta criterios de inclusión y se compararon diferentes parámetros clínicos. **Resultados:** Se evidencia que en los 3 estudios revisados se administraron metformina en gel para determinar la eficacia de MF gel al 0.5 %, 1 % y 1.5 % en el tratamiento de pacientes periodontales, se encontró que una concentración del 1% en el gel de MF mostró un mejor patrón de liberación del fármaco y eficacia clínica en comparación con el 0.5% y 1.5%. **Conclusiones:** La administración local de gel MF al 1% como coadyuvante mejora los parámetros clínicos y radiográficos.

La administración local de gel MF al 1% como terapia coadyuvante del raspaje y alisado radicular, para la enfermedad periodontal con profundidades al sondaje inicial de ≥ 5 mm trae mejorías en los parámetros clínicos y radiográficos tanto en los defectos óseos, como en las ganancias de los niveles de inserción, respecto a la frecuencia e implementación de este gel es limitado puesto que no está disponible en el mercado, aunque puede tener una nueva dirección el tratamiento de la enfermedad periodontal, aún se desconoce y se necesitan más estudios para confirmar si presenta mayores beneficios.

Introducción:

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 03 de 15

En los últimos años el enfoque para tratar la enfermedad periodontal va desde una dirección antiinfecciosa haciendo referencia a la terapia periodontal no quirúrgica y quirúrgica con el fin de detoxificar las superficies y lograr una superficie lisa. Pero la inmunopatogénesis de la enfermedad periodontal resulta ser mucho más compleja, siendo necesaria una regulación extensa del proceso inflamatorio (4).

La enfermedad periodontal es una patología inflamatoria caracterizada por la pérdida ósea progresiva. Desde el punto de vista farmacológico se han buscado diferentes opciones que puedan ser inmunomoduladores o antiinflamatorios suministrados a nivel local o sistémico. Dentro de la gran variedad de medicamentos utilizados, uno de los medicamentos es la metformina por sus propiedades antiinflamatorias y moduladoras de la respuesta inmune, pueden ser beneficiosos en pacientes con enfermedad periodontal(1).

La metformina es un derivado sintético de la guanidina, aislado de los extractos de *Galega officinalis*, una planta con un efecto para pacientes diabéticos. Estudios recientes en humanos indican acciones pleiotrópicas novedosas de la metformina que van desde su función en el tratamiento de la diabetes tipo 2, hasta varias propiedades reguladoras, que incluyen protección cardiovascular y nefroactiva, así como efectos anti proliferativos, anti fibróticos y antioxidantes(5) En los últimos 10 años se ha demostrado que la metformina también podría ser beneficiosa en varias enfermedades óseas como la osteoporosis donde su uso aumenta la densidad mineral ósea(2)

También hay evidencia de estudios de un efecto benéfico de la metformina a nivel óseo en modelos en ratas induciendo enfermedad periodontal. Los resultados evidencian una

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 04 de 15

reducción de la producción de citocinas inflamatorias y la pérdida de hueso alveolar, donde el sistema RANKL es el encargado de la activación y diferenciación de células óseas como los osteoblastos, osteoclastos y osteocitos; y si se presenta una alteración en uno de sus componentes influye en la regulación y en el ciclo de remodelación(6)

La enfermedad periodontal esta medida por una respuesta inflamatoria entre el hospedero y los complejos bacterianos. Para que la enfermedad se establezca se debe dar una relativa “susceptibilidad” del hospedero frente a la respuesta de la infección bacteriana(3). La alteración del equilibrio de la actividad de los osteoclastos dada por productos bacterianos y citoquinas proinflamatorias, son la principal causa subyacente de la perdida ósea dada por la inflamación, incluyendo el sistema RANK y RANKL, Interleucina 1 β , IL 6, TNF- α y PGE2 son los que regulan la actividad del osteoclasto (7)

Teniendo en cuenta la acción de este fármaco en el sistema óseo se ha evidenciado una mejoría en los defectos óseos en pacientes con enfermedad periodontal en estudios preliminares y el tratamiento enfocado como terapia periodontal coadyuvante puede tener un futuro promisorio. La presente revisión pretende recopilar la evidencia científica disponible para establecer sugerencias clínicas con respecto a su uso en la terapéutica periodontal. El objetivo de la investigación fue comprender el efecto de la metformina como coadyuvante para el tratamiento de la enfermedad periodontal basados en la evidencia científica.

METODOLOGIA

Se Realizo una búsqueda en bases de datos: scielo, Medline, pubmed, ebsco teniendo en cuenta la pregunta pico (P: Pacientes con enfermedad periodontal I: Uso de la metformina

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 05 de 15

como coadyuvante en la terapia periodontal C: Terapia periodontal con y sin metformina como coadyuvante. O: profundidades de surco, niveles de inserción, BOP.

Se seleccionaron los siguientes términos de búsqueda: (Periodontitis) AND (metformin)(metformin) AND (bone loss alveolar) ((periodontitis) AND (metformin)) AND (osteoporosis), ((metformin) AND (periodontitis)) AND (osteoclastic activity)

Criterios de inclusión: Ensayos clínicos controlados aleatorizados con un seguimiento de 6 meses, que tengan en cuenta las variables: Profundidad al sondaje, Niveles de inserción y BOP, estudios realizados en humanos y en idioma inglés, estudios realizados en los últimos 10 años y criterios de exclusión: Literatura en donde se use la metformina con otro medicamento en combinación, Estudios donde la metformina tenga un uso sistémico para tratamiento de enfermedades como la diabetes.

Para la selección de estudios que cumplan con los criterios de inclusión antes descritos se aplica el diagrama de flujo PRISMA. Este diagrama de flujo se ha establecido como un mecanismo ordenado para el cribado de las publicaciones encontradas y sigue un orden lógico, en donde los criterios de inclusión y exclusión son determinantes para extraer únicamente los estudios que ayudan a responder las preguntas de investigación.

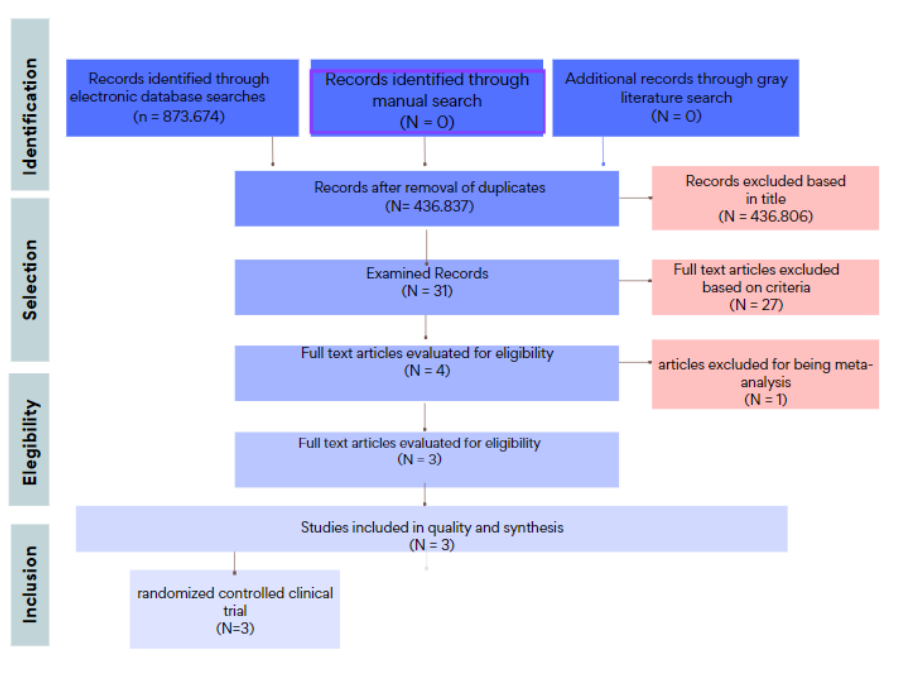
Se Identificaron un total de 873.674 artículos, a través de la búsqueda electrónica, mediante la selección de bibliografía de artículos relevantes incluidos/excluidos para un total de 436.837 citas luego de la eliminación de duplicados.

RESULTADOS

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 06 de 15

Después de la exclusión de 436.837 publicaciones en función por sus títulos, quedaron 31 estudios para la evaluación. De los siguientes se excluyeron 27 estudios basados en resumen y evaluación de texto completo, quedaron 4 y finalmente se excluyó 1 por el tipo de estudio. Finalmente quedaron 3 estudios para la síntesis cualitativa (Figura1).

Figura 1. Diagrama de flujo que muestra la selección de los artículos de la revisión sistemática.



Se evidencia que en los 3 estudios revisados se administraron metformina en gel. Para determinar la eficacia del gel MF al 0.5 %, 1 % y 1.5 % en el tratamiento de pacientes con periodontitis crónica, se realizaron ensayos clínicos. Se encontró que una concentración del 1% en el gel de MF mostró un mejor patrón de liberación del fármaco y mejor eficacia clínica en comparación con el 0.5% y geles de metformina al 1.5 % (8)

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 07 de 15

En el 2012 se encontró que el 1% era la dosis efectiva para la mejoría de los siguientes parámetros: profundidad al sondaje, índice de placa y BOP. Además de esto, se tuvieron en cuenta los periodos de control que variaron de 3 a 9 meses siendo diferente en los tres estudios de Pradeep(8)

Respecto al índice de placa Pradeep (2012) evaluó a los 3 y 6 meses donde se daba una puntuación de 0 a 3 y se realizó una comparación entre el grupo placebo y grupo test con sus diferentes porcentajes. En el grupo placebo el puntaje tuvo un valor de 14, 3 meses después se redujo a 4 y a los 6 meses aumento a un puntaje de 5, en comparación con el grupo test 1% de metformina con una puntuación inicial fue de 15, a los 3 meses este valor disminuyo a 5 y posteriormente en 6 meses aumento su valor a 8. Teniendo en cuenta estos resultados no se evidenció una diferencia estadística significativa en cuanto al índice de placa (8). En Pradeep (2015) comparando el parámetro índice de placa se continúa la evaluación de 3 y 6 meses donde sí existe mejoría en la reducción de los valores de base respecto al grupo test, pero no es una diferencia estadísticamente significativa(Pradeep et al., 2015).

En el estudio de Pradeep (2017) el tiempo de evaluación cambió teniendo unos intervalos de 3, 6 y 9 meses. Con relación al índice de placa, se evidenció una mejoría estadísticamente significativa con el inicio del estudio de un valor p de 0.87, comparándolo en el intervalo de 6 y 9 meses con un valor p 0.010* y 0.048* respectivamente(10)

El estudio que ha evaluado la eficacia clínica del gel de metformina al 1 % como complemento del raspaje y alisado radicular para el tratamiento de defectos intraóseos en pacientes con periodontitis crónica, sí mostró una reducción significativamente mayor en la

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 08 de 15

profundidad intraósea radiográfica y una mejora en los parámetros clínicos, en comparación con un gel de placebo(8)

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática resumió la literatura científica asociada con el efecto clínico de la metformina como coadyuvante para el tratamiento de la enfermedad periodontal. En general los resultados de este estudio respaldan esa asociación entre el uso de la metformina local para el tratamiento de la enfermedad periodontal en pacientes sistémicamente sanos, al evidenciar que con el uso en gel de metformina al 1% demostraron resultados favorables en parámetros clínicos, donde fue más eficaz en el tratamiento de sitios con periodontitis, en una profundidad de sondaje inicial de ≥ 5 mm(8)

En otro estudio donde de igual manera se evaluó la eficacia de la metformina en gel al 1% en sujetos fumadores con enfermedad periodontal comparándolo con un placebo, se encontró que el gel de metformina al 1% mostró mejoras significativas en los parámetros clínicos como profundidad al sondaje, ganancia de niveles de inserción y ganancia ósea en sitios con profundidad al sondaje inicial de ≥ 5 mm en comparación con el placebo (10)

Los tres estudios seleccionados fueron del mismo autor, Pradeep et. al, secuencialmente se evidenció que el uso de MF en pacientes con profundidades aumentadas y defectos óseos, donde se evaluaron parámetros similares y la concentración de gel de MF 1% como dosis ideal en un periodo de tiempo 3 a 9 meses(8)

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 09 de 15

Zhao, et al. (2020) realizaron una comparación respecto al uso de gel de clorhexidina para tratamiento periodontal en pacientes con periodontitis con profundidades al sondaje ≥ 4 mm con aplicación subgingival versus raspaje y alisado radicular únicamente. No se observaron diferencias en las variables asignadas, por lo tanto, el uso de clorhexidina en gel como coadyuvante a la terapia periodontal no quirúrgica no es indispensable, a diferencia de la administración local de MF en gel que, si hay mejoría en las profundidades al sondaje, ganancia de niveles de inserción y mayor reducción del defecto óseo como se evidenció en los estudios seleccionados.

La MF también tiene el potencial de proteger el sistema cardiovascular, mejorar el exceso de lípidos en la sangre y promover la osteogénesis y la regeneración del tejido duro, además tiene la capacidad de inhibir la inflamación crónica para promover la osteogénesis y la regeneración del tejido óseo y la angiogénesis(11)

Últimamente la metformina se está estudiado como un andamiaje para la regeneración donde depende en gran medida del suministro de oxígeno y nutrientes proporcionados por los vasos sanguíneos, esto con el fin de lograr un tejido similar al nativo, puesto que la MF tiene un rol de activar la vía relacionada con la AMPK/óxido nítrico sintasa endotelial, promoviendo la remodelación vascular (11)

Respecto al funcionamiento de la MF puede tener un efecto directo en la diferenciación de las células progenitoras, los osteoblastos mediante la activación del complejo AMPK es un sensor energético clave, desempeña un papel importante en la osteogénesis al regular la homeostasis energética intracelular y la secreción de hormonas relacionadas con la

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 010 de 15

osteogénesis y el aumento de los niveles del factor de transcripción relacionado con (RUNX2) el cual se encarga de la diferenciación de osteoclastos mencionado anteriormente(12)

La acción directa en los receptores de insulina IGF-1 están ampliamente distribuidos en la superficie de las células osteogénicas y muestran una alta actividad en la diferenciación de osteoblastos. En los osteoblastos, la insulina o el IGF-1 regulan la actividad de RUNX2 mediante la vía clásica Wnt/ β -catenina y la inducción de la proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2). Además, la unión de la insulina a los receptores de los osteoblastos promovió la captación de glucosa para la formación ósea y la unión a los receptores de los osteoclastos aumentó la secreción de osteocalcina que regula la resorción ósea y la mineralización(12)

Es decir que juegan un papel importante en el recambio óseo tanto el receptor AMPKa y RUNX2 los cuales interactúa con la metformina, esta se dirige al complejo AMPK como un potente agonista y promueve la diferenciación y mineralización de los osteoblastos. RUNX2, como factor de transcripción específico de osteoblastos, desempeña un papel importante en la diferenciación de osteocitos y la formación de hueso(12)

La MF no solo tiene efecto positivo a nivel óseo, sino también a nivel inflamatorio donde se activa la AMP cinasa y conduce a varios efectos antiinflamatorios, entre los que destaca la inhibición de las vías de señalización de TNF- α , COX2, IL 6, los cuales implica procesos proinflamatorios que da como resultados daños tisulares (13)

La metformina se ha probado como coadyuvante para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en un estudio en ratas se implementó el uso de MF como andamiaje en defectos

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 011 de 15

óseos alveolares donde promovió la síntesis de proteínas osteogénicas, osteonectina y colágeno tipo I, que conlleva a una formación ósea con presencia de poros interconectados que llevan a una buena vascularización. Estos análisis se realizaron con una tinción inmunohistoquímica donde se demostró que había una mayor concentración de células óseas y proteínas osteogénicas, igualmente se realizó la aplicación local de MF y quitosano subgingival para evaluar el efecto antimicrobiano en defectos óseos además de implementarse como andamiaje donde hay una respuesta favorable con relación al aspecto microbiológico y de formación ósea, teniendo características tanto osteoinductor y osteogénico como efecto antimicrobiano(14) Sin embargo, la consecución comercial de este tipo de geles de MF no es ampliamente utilizada, razón por la cual en algunos países puede dificultar su obtención.

El mismo autor de los artículos de la presente revisión, Pradeep et. al., en 2015 realizó estudios implementando rosuvastatina en gel (1,2mg/ 0,1ml) que es una estatina sintética de segunda generación la cual tiene efectos positivos en la respuesta antiinflamatoria y mejora la función microvascular y los procesos de cicatrización. Las estatinas estimulan la formación ósea por medio de factores anabólicos óseos ayudando a la diferenciación de los osteoblastos y la mineralización de células óseas, como respuesta de los tejidos periodontales ante esta terapia coadyuvante por vía subgingival promueve la formación ósea con secuelas de la enfermedad periodontal y teniendo ganancia de niveles de inserción(9)

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 012 de 15

Todo lo anterior puede ser visto desde el desarrollo de materiales, pues en general la gran dificultad reportada por los artículos son las formas de administración del fármaco. La colocación en geles dentro del surco puede verse sujeta al barrido normal durante la producción del fluido crevicular, la masticación o incluso el hecho de comer. Esto hace pensar que, aunque la acción está claramente demostrada en la literatura, la forma de llevarlo eficazmente al sitio donde debería colocarse sigue siendo motivo de investigación.

CONCLUSIÓN

La administración local de gel MF al 1% como terapia coadyuvante del raspaje y alisado radicular, para la enfermedad periodontal con profundidades al sondaje inicial de ≥ 5 mm trae mejorías en los parámetros clínicos y radiográficos tanto en los defectos óseos, como en las ganancias de los niveles de inserción, respecto a la frecuencia e implementación de este gel es limitado puesto que no está disponible en el mercado, aunque puede tener una nueva dirección el tratamiento de la enfermedad periodontal, aún se desconoce y se necesitan más estudios para confirmar si presenta mayores beneficios.

RECOMENDACIONES/LIMITACIONES

Se sugiere la implementación de más estudios tipo ensayos clínicos aleatorizados en los cuales se evalué el comportamiento de la metformina como terapia coadyuvante en la terapia periodontal, para así dar soporte a la evidencia presentada por esta revisión sistemática de la literatura.

La principal limitación del presente estudio es la falta de estudios como ensayos clínicos aleatorizados controlados, lo que hace que la evidencia científica siga siendo de baja calidad.

	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 013 de 15

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 014 de 15

REFERENCIAS

1. Tao LY, Łagosz-Ćwik KB, Hogervorst JMA, Schoenmaker T, Grabiec AM, Forouzanfar T, et al. Diabetes Medication Metformin Inhibits Osteoclast Formation and Activity in In Vitro Models for Periodontitis. *Front Cell Dev Biol.* 2022;9(January):1–12.
2. Chandran M. Diabetes Drug Effects on the Skeleton. *Calcif Tissue Int.* 2017;100(2):133–49.
3. Loktionov AL, Konoplya AI, Lunev MA, Karaulov A V. Immune and oxidant disorders in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. *Immunologiya.* 2015;36(5):319–28.
4. Heitz-Mayfield LJA, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs. non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29(SUPPL. 3):92–102.
5. Ursini F, Russo E, Pellino G, D'Angelo S, Chiaravalloti A, De Sarro G, et al. Metformin and autoimmunity: A “new deal” of an old drug. *Front Immunol.* 2018;9(JUN):1–12.
6. Sun J, Du J, Feng W, Lu B, Liu H, Guo J, et al. Histological evidence that metformin reverses the adverse effects of diabetes on orthodontic tooth movement in rats. *J Mol Histol.* 2017;48(2):73–81.
7. De Araújo AA, Pereira ADSBF, De Medeiros CACX, Brito GADC, Leitão RFDC, Araújo LDS, et al. Effects of metformin on inflammation, oxidative stress, and bone loss in a rat model of periodontitis. *PLoS One.* 2017;12(8):1–22.
8. Pradeep AR, Rao NS, Naik SB, Kumari M. Efficacy of Varying Concentrations of Subgingivally Delivered Metformin in the Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 2013;84(2):212–20.
9. Pradeep AR, Karvekar S, Nagpal K, Patnaik K, Guruprasad CN, Kumaraswamy KM. Efficacy of Locally Delivered 1.2% Rosuvastatin Gel To Non-Surgical Treatment of Patients With Chronic Periodontitis: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 2015 Jun;86(6):738–45.
10. Pradeep AR, Patnaik K, Nagpal K, Karvekar S, Guruprasad CN, Kumaraswamy KM. Efficacy of 1% Metformin Gel in Patients With Moderate and Severe Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 2017 Oct;88(10):1023–9.
11. Zhu M, Zhao Z, Xu HHK, Dai Z, Yu K, Xiao L, et al. Effects of Metformin Delivery via Biomaterials on Bone and Dental Tissue Engineering. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI; 2022.
12. Mu W, Liang G, Feng Y, Jiang Y, Qu F. The Potential Therapeutic Role of Metformin in Diabetic and Non-Diabetic Bone Impairment. Vol. 15, *Pharmaceuticals.* MDPI; 2022.

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO		Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO		Página 015 de 15

13. Kristófi R, Eriksson JW. Metformin as an anti-inflammatory agent: A short review. Vol. 251, Journal of Endocrinology. BioScientifica Ltd.; 2021. p. R11–22.
14. Mu W, Liang G, Feng Y, Jiang Y, Qu F. The Potential Therapeutic Role of Metformin in Diabetic and Non-Diabetic Bone Impairment. Vol. 15, Pharmaceuticals. MDPI; 2022.