

Review

Type II diabetes mellitus, periodontitis and their association with IL-23

Avide Maboudi¹, Atena Shiva^{2*}, Hajar Seifi³, Aida Eghbalian⁴

1. Assistant Professor, Department of Periodontics, Faculty of Dentistry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

2. Assistant Professor, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Faculty of Dentistry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

3. Dental student, Faculty of Dentistry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

*. Corresponding Author: E-mail: atenashiva@yahoo.com

(Received 14 November 2016; Accepted 10 March 2017)

Abstract

Periodontitis is a chronic infectious disease with high prevalence among humans. Diabetes and periodontitis interact on each other. These two diseases can also stimulate the production of specific inflammatory cytokines.

The IL23 / IL17 axis plays an important role in the progression of chronic inflammation and host responses to bacterial infections. For this purpose, we study aimed to investigate the relationship between IL 23 articles with both disease (periodontitis, diabetes) tested, too.

The present study was a review study based on Magiran, Medlib, Iranmedex, SID proquest, Elsevier, Ovid, PubMed, Science Direct databases. The Persian and English related articles were used during the period 2000-2017, which was written about periodontal disease, diabetes and IL 23. Only four articles were found that investigated the association of IL-23 with both disease (periodontitis, diabetes). Two clinical trials and two case-control studies were conducted. Two studies of IL-23 levels in Gingival Crevicular Fluid (GCF), a study in serum and a study of the incidence of IL-23 mRNA in patients undergoing biopsy in gingival tissue, were studied. Only in one study, the reduction of IL-23 levels in the treated group was observed in the non-treated group, and in other studies, IL-23 levels were not significantly different among the groups.

In order to obtain more accurate clinical outcomes in this field, it may be worthwhile studying to measure the level of this cytokine in serum, saliva, and gingival fluid of this substance by simultaneous gingival biopsy of affected areas. In addition, clinical trials with sample size and control groups should be more effective.

Keywords: IL-23, Diabetes Mellitus, Periodontitis, dentistry.

Clin Exc 2017; 6(1): 66-77 (Persian).

دیابت ملیتوس نوع II. پیرودنیتیت و ارتباط آن‌ها با IL-23

آویده معبودی^۱، آتناشویوا^{۲*}، هاجر سیفی^۳، آیدا اقبالیان^۴

چکیده

پیرودنیتیت بیماری مزمن عفونی است که دارای شیوع بالایی در میان انسان‌هاست. دیابت و پیرودنیتیت بر روی یکدیگر تأثیر متقابلی دارند. همچنین این دو بیماری می‌توانند تولید سایتوکاین‌های التهابی خاصی را تحریک کنند. محور IL23/IL17 نقش مهمی در پیشرفت التهابات مزمن و پاسخ میزبان علیه عفونت‌های باکتریال بازی می‌کند. به این منظور ما در این مطالعه بر آن شدیم تا به بررسی مقالاتی که ارتباط اینترلوکین ۲۳ را با هر دو بیماری (پیرودنیتیت، دیابت) بررسی کردند، پردازیم. مطالعه حاضر یک مطالعه مروری بوده و براساس جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Magiran, Medlib, Iranmedex, SID proquest, Elsevier, Ovid, Pubmed, Science direct در بازه زمانی ۲۰۱۷-۲۰۰۰ که در مورد بیماری پیرودنیتال، دیابت و اینترلوکین ۲۳ نوشته شده بود، استفاده شد. تنها چهارمقاله یافت شد که ارتباط اینترلوکین ۲۳ را با هر دو بیماری (پیرودنیتیت، دیابت) بررسی کردند. از این میان ۲ مطالعه کارآزمایی بالینی و دو مطالعه مورد-شاهدی بودند. دو مطالعه سطح اینترلوکین ۲۳ را در مایع شیار لتهای Gingival Crevicular Fluid، یک مطالعه در سرم و یک مطالعه بروز mRNA IL 23 را در بافت لتهای بیوپسی شده بیماران بررسی کرده بودند. تنها در یک مطالعه کاهش سطح اینترلوکین ۲۳ در گروهی که تحت جرم‌گیری قرار گرفتند در مقایسه با گروه فاقد درمان مشاهده شد و در سایر مطالعات سطح اینترلوکین ۲۳ در بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت. به‌منظور به دست آوردن نتایج بالینی دقیق‌تر در این زمینه، شاید بهتر باشد مطالعه‌ای انجام گیرد که سطح این سایتوکاین را در سرم، بزاق و مایع شیار لتهای و بروز این ماده را توسط بیوپسی لتهای نواحی مبتلا به‌طور هم‌زمان بسنجد. علاوه بر این بهتر است مطالعات کارآزمایی بالینی با حجم نمونه و گروه‌های کنترل بیشتر انجام گیرد.

واژه‌های کلیدی: IL23، دیابت ملیتوس، پیرودنیتیت، دیابت، دندان‌پزشکی.

مقدمه

پیرودنیتیت یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن در جهان می‌باشد (۱-۳). این بیماری عفونی با اتصال کمپلکس‌های باکتریایی به سطوح دندان‌ها و تحریک پاسخ ایمنی شروع می‌شود (۱-۷). ۷-۵ بالغین جهان بسته به تعریف و محل جغرافیایی دارای بیماری پیرودنیتال هستند (۸).

عواملی نظیر بهداشت دهانی (پلاک و جرم)، رژیم غذایی، دیابت ملیتوس، مصرف سیگار و تنباکو، ژنتیک، بلوغ و حاملگی، استرس، داروها و سوء تغذیه از جمله عوامل خطر بیماری پیرودنیتال محسوب می‌شوند (۹-۱۰).

پیرودنیتیت یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن در جهان می‌باشد (۱-۳). این بیماری عفونی با اتصال کمپلکس‌های باکتریایی به سطوح دندان‌ها و تحریک پاسخ ایمنی شروع می‌شود (۱-۷). ۷-۵ بالغین جهان بسته به تعریف و محل جغرافیایی دارای بیماری پیرودنیتال هستند (۸).

۱- استادیار گروه پیرودنیتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۲- استادیار گروه آسیب‌شناسی دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۳- دانشجوی دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

* نویسنده مسئول: مازندران، ساری، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده دندان‌پزشکی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۸/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۱۱/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۲/۲۰

E-mail: atenashiva@yahoo.com

مکانیسم‌های مؤثر دیابت بر بافت پریدنتال به شرح زیر می‌باشد:

۱. افزایش میزان گلوکز در مایع شیار لته‌ای بیماران دیابتی موجب تغییر در فلور باکتریال مایع شیار لته‌ای می‌گردد. گونه‌های باکتریایی نظیر اکتینومایسس اسپیسز^۲، کاپنوسیتوفاگا^۳، پورفیروموناس جینجیوالیس^۴، پره و تلا اینتر مدیا^۵ (پریو پاتوژن‌ها) در مایع شیار لته‌ای بیماران دیابتی دیده می‌شوند که در بیماران غیر دیابتی در تعداد کمتری حضور دارند (۳۱-۳۰).
 ۲. در بیماران مبتلا به دیابت کنترل نشده، عملکرد سلول‌های چندهسته‌ای، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها مختل می‌شود. در نتیجه دفاع اولیه توسط سلول‌های چندهسته‌ای علیه پاتوژن‌های پریدنتال کاهش یافته و تکثیر باکتریال خارج از کنترل می‌شود (۳۳-۳۲).
 ۳. در وضعیت هایپرگلیسمی تعداد زیادی پروتئین و مولکول زمینه‌ای خارج سلولی تحت فرآیند گلیکاسیون غیر آنزیمی قرار می‌گیرند (۳۴). در نتیجه محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته تولید می‌گردند که بین کلاژن‌ها اتصالات متقاطع ایجاد کرده و علاوه بر کاهش حلالیت کلاژن‌ها، احتمال ترمیم و جایگزینی آن‌ها نیز کاهش پیدا می‌کند. در نتیجه کلاژن در بافت‌های بیماران دیابتی پیرتر و مستعدتر به تجزیه است.
- اثرات تجمعی تغییر پاسخ سلولی به عوامل موضعی، اختلال در یکپارچگی بافتی و تغییر در متابولیسم کلاژن بدون شک نقش قابل توجهی در استعداد افراد دیابتیک به عفونت و بیماری پریدنتال تخریبی دارد (۳۸-۳۵).
- مدیاتورهای التهابی که به صورت موضعی در پریدنتیت تولید می‌شوند، وارد جریان خون سیستمیک شده و می‌توانند باعث ایجاد مقاومت به انسولین شوند. از طرفی در افراد دیابتی، فراورده‌های نهایی گلیکوزیلاسیون با

بیماری‌های پریدنتال به دو دسته اصلی جینجیوایتیس^۱ و پریدنتیت تقسیم می‌شوند. جینجیوایتیس التهاب بافت لته است که با قرمزی، ادم و خونریزی هنگام پروب کردن با پروب پریدنتال شناخته می‌شود (۱۲-۱۱).

جینجیوایتیس معمولاً با بهداشت ناکافی دهان به وجود می‌آید و با رعایت مناسب بهداشت و درمان مناسب معمولاً قابل بازگشت است و در صورت عدم درمان به سمت پریدنتیت پیشرفت می‌کند (۱۵-۱۳). در این هنگام پلاک باکتریایی در زیر لته رشد و توسعه پیدا می‌کند. توکسین تولیدشده توسط باکتری‌های ساکن در پلاک موجب تحریک پاسخ التهابی مزمن می‌شود. سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و سایر عواملی که طی این روند التهابی ترشح می‌شوند باعث تحلیل لته و استخوان آلئولار می‌گردند. از دست رفتن پیشرونده اتصالات و تخریب استخوان آلئولار وجه تمایز پریدنتیت از جینجیوایتیس است (۱۷-۱۶).

مطالعات آماری این نکته را که دیابت یک عامل خطر مهم برای بیماری پریدنتال است تأیید می‌کنند (۲۱-۱۸). این بیماری متابولیکی که در حدود ۶ درصد از کل جمعیت جهان را درگیر کرده و با سرعت روزافزونی در حال گسترش است، با هایپرگلیسمی ناشی از نقص در ترشح انسولین، فعالیت انسولین و یا هر دو شناخته می‌شود (۲۳-۲۲).

بیماران دیابتی نسبت به افراد سالم ۲/۸ مرتبه بیشتر به پریدنتیت مبتلا می‌شوند و ۴/۲ مرتبه تحلیل استخوان بیشتری نشان می‌دهند. ارتباط واضح و روشنی میان میزان قند خون و شدت بیماری پریدنتال وجود دارد. شاخص جینجیویت و از دست رفتن اتصالات لته‌ای در بیماران دیابتی با کنترل ضعیف قند خون بالاتر است (۲۶-۲۴).

از سویی دیگر پریدنتیت منجر به افزایش ریسک عوارض مرتبط با دیابت در مبتلایان دیابتی می‌گردد (۲۹-۲۷). دیابت در واقع پاسخ بافت پریدنتال را به عوامل موضعی تغییر می‌دهد.

2. Actinomyces species

3. Capnocytophaga

4. Porphyromonas gingivalis

5. Prevotella Intermedia

1. Gingivitis

گیرنده‌های ویژه‌ای در سلول‌های لته واکنش داده و باعث تولید پروتئین نهایی التهابی می‌شوند (۳۹).

این سایتوکاین‌ها که شامل: TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 β , PGE2 می‌شوند به‌طور موضعی تولید می‌شوند در ادامه به سیستم گردش خون فرد وارد شده و یک وضعیت التهابی سیستمیک را القا و یا پایدار می‌کنند که می‌تواند منجر به مقاومت سلول‌ها به انسولین و کنترل ضعیف قند خون شود (۴۰). آزادسازی نامناسب این سایتوکاین‌ها چه از لحاظ نوع و چه از لحاظ مقدار منجر به تخریب بافت‌های پریدنتال در حضور باکتری‌های گرم منفی می‌گردد. بیان می‌شود پریودنتیت از طریق مکانیسم‌هایی که توسط سایتوکاین‌ها القا می‌شوند، موجب تخریب سلول‌های β پانکراس می‌گردد (۴۱).

علاوه بر عفونت‌های باکتریال عواملی نظیر کاهش فعالیت فیزیکی، تغذیه نامناسب چاقی و عفونت منجر به آزادسازی مولکول‌هایی نظیر اسیدهای چرب، محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته، مولکول‌های فعال اکسیژن^۶... می‌شوند. این مولکول‌ها توسط گیرنده‌های سطحی ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال و آدیپوسیت‌ها که جزء ایمنی ذاتی هستند شناسایی می‌شوند. این فرآیند منجر به فعال‌سازی فاکتورهای هسته‌ای^۷ می‌شود و به دنبال آن رونویسی از ژن‌های التهابی صورت گرفته و سایتوکاین‌ها رها می‌شوند. سایتوکاین‌های التهابی بر سلول‌ها و بافت‌های مختلفی تأثیر می‌گذارند و موجب بروز علائم و نشانه‌های دیابت نوع دو می‌گردند (۴۲).

اینترلوکین ۲۳ سایتوکاین هتروداایمر^۸ است که به خانواده اینترلوکین ۲۳ تعلق دارد (۴۳-۴۴). در شرایط پیش التهابی و به‌خصوص در حضور IL-6 و TGF- β موجب تمایز و تکامل Th₁₇ می‌گردد (۴۵). سلول‌های Th₁₇ فعال gm-csf و IL-17A, IL-17F, TNF- α , IL-6, IL-22 ترشح می‌کنند. ماکروفاژهای التهابی گیرنده اینترلوکین ۲۳ را نمایان می‌کنند و توسط اینترلوکین ۲۳ فعال می‌شوند و

TNF- α , IL-1 و خود اینترلوکین ۲۳ را ترشح می‌کنند (۴۷-۴۶). بدین ترتیب اینترلوکین ۲۳ به‌عنوان یک سایتوکاین کلیدی در التهابات مزمن و بیماری‌های خود ایمنی ایفای نقش می‌کند (۴۸).

در طی سالیان اخیر مطالعات گسترده‌ای بر روی سایتوکاین‌ها و تغییرات آن‌ها در بیماران دیابتی و پریودنتیتی صورت گرفته است. از آنجایی که دیابت و پریودنتیت هر دو التهابات مزمنی هستند که سطح سایتوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی را تحت تأثیر قرار می‌دهند و مطالعات کمی در رابطه با ارتباط اینترلوکین ۲۳ و این دو بیماری انجام شده است. ما بر آن شدیم تا به بررسی مطالعات انجام شده بر دیابت ملیتوس نوع دو، پریودنتیت و ارتباط آن‌ها با اینترلوکین ۲۳ پردازیم.

روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه مروری بوده و براساس جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Magiran, Medlib, Ovid, Iranmedex, SID, Proquest, Elsevier, Pubmed, Science direct فارسی و انگلیسی در بازه زمانی ۲۰۱۷-۲۰۰۰ که در مورد بیماری پریدنتال، دیابت و اینترلوکین‌ها نوشته شده بود، استفاده شد. واژه‌های کلیدی انگلیسی مورد جستجو شامل Periodontitis و Diabetes Mellitus Type 2 و Interleukin23 واژه‌های کلیدی فارسی نیز معادل بیماری پریدنتال، دیابت ملیتوس نوع دو، اینترلوکین ۲۳ بود.

۶۰ مقاله انگلیسی‌زبان استخراج شد. از این میان مطالعاتی که اثر سایر اینترلوکین‌ها بر پریودنتیت و دیابت را بررسی و یا به اثر سایتوکاین‌ها بر این دو بیماری نپرداخته بودند و یا به ارتباط اینترلوکین ۲۳ با یکی از این بیماری‌ها پرداخته بود، خارج شدند. علاوه بر این مطالعاتی که افراد زیر ۱۸ سال، مبتلایان به نارسایی پیشرفته کلیوی کبدی و قلبی، بیماران باردار، سیگاری‌ها و بیماران تحت درمان با داروهایی که سبب افزایش مقاومت به انسولین و افزایش قند خون می‌شوند. شامل پردنیزولون، سیکلوسپورین و... را بررسی کرده بودند، حذف شدند.

6. ROS

7. NF-KB

8. Heterodimer

از این میان دو مطالعه کارآزمایی بالینی و دو مطالعه مورد-شاهدی بودند.

مطالعه‌ی Santos VR و همکاران (۴۹) و Ribeiro VF و همکاران (۵۱) سطح اینترلوکین ۲۳ را در مایع شیار لثه‌ای، Guangyan H و همکاران (۵۲) در سرم Duarte PM و همکاران (۵۰) mRNA IL 23 را در بافت لثه‌ای بیوپسی شده بیماران بررسی کرده بودند.

تنها در مطالعه‌ی Guangyan H و همکاران (۵۲) کاهش معنی‌داری در سطح اینترلوکین ۲۳ در گروهی که تحت جرم‌گیری قرار گرفتند در مقایسه با گروه فاقد درمان مشاهده شد. این مطالعه به‌صورت کارآزمایی بالینی بوده و بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به دیابت و پریدونتیت انجام شد این بیماران به دو گروه ۲۰ نفره تقسیم شدند سطح اینترلوکین ۲۳ سرم در ابتدای کار تعیین شد. برای یک گروه جرم‌گیری انجام شد و گروه دیگر بدون درمان ماندند و ۶ ماه بعد از نظر اینترلوکین ۲۳ بررسی انجام شد.

شاید تفاوت در محل‌های مورد بررسی و نوع مطالعات متفاوت علتی برای نتایج متفاوت این مطالعات باشند.

در مطالعه‌ی Koseoglu S؛ و همکارانش ذکر شده که میزان کلی اینترلوکین ۲۳ در بیماران مبتلا به پریدونتیت بیشتر از گروه سالم است اما غلظت اینترلوکین ۲۳ در مایع شیار لثه‌ای فرد سالم بیشتر از افراد مبتلا به پریدونتیت است. این مقاله توضیح می‌دهد که افزایش یا کاهش حجم GCF می‌تواند منجر به ارزیابی گمراه‌کننده‌ی غلظت سایتوکاین شود چون حجم نمونه می‌تواند مستقیماً روی غلظت سایتوکاین تأثیر گذارد. به همین دلیل مقدار کلی سایتوکاین در واحد زمان در مایع شیار لثه‌ای می‌تواند شاخص بهتری برای ارزیابی غلظت سایتوکاین باشد. در این مطالعه غلظت اینترلوکین ۲۳ در گروه سالم به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه مبتلا به پریدونتیت و جینجیوایتیس بود. این نتیجه می‌تواند به این دلیل باشد که حجم مایع شیار لثه‌ای در گروه سالم کمتر است (۴۷).

سلول‌های Th CD+4 مسئولیت اصلی تنظیم پاسخ ایمنی وابسته به سایتوکاین‌ها در برابر پاتوژن‌ها را برعهده دارند.

لنفوسیت‌های TCD+4 به دو دسته اصلی Th₁ و Th₂

در نهایت داده‌های به‌دست‌آمده از ۴ مقاله که به بررسی سطح اینترلوکین ۲۳ و دیابت و پریدونتیت پرداخته بودند، استخراج شد که در ادامه به شرح این مقالات می‌پردازیم.

یافته‌ها

تنها چهار مقاله یافت شد که ارتباط اینترلوکین ۲۳ را با هردو بیماری (پریدونتیت، دیابت) بررسی کرده بودند. از این میان دو مطالعه کارآزمایی بالینی و دو مطالعه مورد-شاهدی بودند. دو مطالعه سطح اینترلوکین ۲۳ را در مایع شیار لثه‌ای^۹، یک مطالعه در سرم و یک مطالعه بروز mRNA IL 23 را در بافت لثه‌ای بیوپسی شده بیماران بررسی کرده بودند. تنها در یک مطالعه کاهش سطح اینترلوکین ۲۳ در گروهی که تحت جرم‌گیری قرار گرفتند در مقایسه با گروه فاقد درمان مشاهده شد و در سایر مطالعات سطح اینترلوکین ۲۳ در بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت. خلاصه مطالعات و نتایج آن‌ها در جدول شماره ۱ نوشته شده است.

بحث

بیماری پریدونتال و دیابت جز بیماری‌های التهابی می‌باشند که باعث تغییرات در سطح عوامل التهابی مختلفی می‌گردند (۵۳).

تحقیقات در مورد بیومارکرها معمولاً با سه هدف عمده انجام می‌گیرد: تشخیص اولیه افرادی که خطر ابتلا به بیماری خاصی را دارند، تعیین میزان فعالیت بیماری و گسترش آن، یافتن روش‌های درمانی مؤثر.

از این میان سرم، مایع شیار لثه‌ای و بزاق محل‌های مناسبی برای نمونه‌های بیولوژیک هستند (۵۴). بیوپسی از بافت لثه جهت تعیین میزان بروز بیومارکرها نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۵).

در این مطالعه چهارمقاله که ارتباط پریدونتیت، دیابت و اینترلوکین ۲۳ را مورد مطالعه قرار داده بودند، بررسی شد.

⁹. Gingival Crevicular Fluid: GCF

پریودنتیت مزمن می‌گردد (۵۰٪)؛ اما در این مطالعه تفاوت معناداری در سطح اینترلوکین ۱۷ بین گروه‌ها مشاهده نشد. Santus و همکارانش در سال ۲۰۱۰ طی مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تأثیر جرم‌گیری را بر سطح سایتوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی وابسته به سلول‌های Th (IL-17, IL-4, IFN γ , TNF α و IL-23) در مایع شیار لثه‌ای دو گروه بیماران مبتلا به پریودنتیت و دیابت کنترل‌شده (۱۸ نفر) و بیماران مبتلا به پریودنتیت و دیابت کنترل‌نشده (۲۰ نفر) بررسی کردند. مشاهده نمودند که در مایع شیار لثه‌ای بیماران مبتلا به دیابت و پریودنتیت با کنترل مناسب گلوکز خون سطح بالاتری از IFN- γ و سطح پایین‌تری از اینترلوکین ۴ وجود دارد که نشان‌دهنده غلبه Th $_1$ در این نواحی است. در نواحی با کنترل نامناسب گلوکز خون سطح بالاتری از اینترلوکین ۱۷ مشاهده شد. این افزایش سطح می‌تواند نشان‌دهنده‌ی تأثیر پاتوژن‌های پریودنتال بر سطح Th $_{17}$ باشد (۲۴). بر طبق مطالعات پیشین اگرچه اینترلوکین ۲۳ در تمایز و تکثیر Th $_{17}$ دخیل است ولی باین‌حال در این مطالعه تفاوت معناداری در سطح اینترلوکین ۲۳ مایع شیار لثه‌ای گروه‌های مختلف مشاهده نشد. این احتمال وجود دارد که سایتوکاین‌های دیگری در تمایز اینترلوکین ۱۷ دخیل باشند و مسیرهای سایتوکاینی دیگری غیر از اینترلوکین ۲۳ بر تکثیر و تمایز Th $_{17}$ تأثیر گذارند.

نتیجه‌گیری

به‌منظور به دست آوردن نتایج بالینی دقیق‌تر در این زمینه، شاید بهتر باشد مطالعه‌ای انجام گیرد که سطح این سایتوکاین را در سرم، بزاق و مایع شیار لثه‌ای و بروز این ماده را توسط بیوپسی لثه‌ای نواحی مبتلا به طور هم‌زمان بسنجد. علاوه بر این بهتر است مطالعات کارآزمایی بالینی بیشتری با ۵ گروه (بیماران مبتلا به دیابت کنترل‌شده و پریودنتیت، بیماران مبتلا به دیابت کنترل‌نشده و پریودنتیت، بیماران مبتلا به پریودنتیت که از لحاظ سیستمیک، بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس که فاقد بیماری پریودنتال و بیمارانی که از لحاظ بیماری پریودنتال و

تقسیم می‌شوند. مطالعات گذشته مسیر Th $_1$ /Th $_2$ را به‌عنوان مسیر غالب در تخریب بافت‌های پریودنتال در شرایط التهابی می‌دانستند، باین‌حال مطالعات اخیر نشان داده‌اند علاوه بر مسیر Th $_1$ /Th $_2$ مسیر IL-23/IL-17 نیز نقش مهمی در پیشبرد پاسخ‌های التهابی سیستم ایمنی بر علیه عفونت‌های میکروبیال دارد (۵۵). اینترلوکین ۲۳ که به‌طور عمده توسط دندریتیک سل‌ها و فاگوسیت‌های حاضر در محل التهاب ترشح می‌شوند به‌عنوان یک سایتوکاین محوری و اساسی پیونددهنده ایمنی ذاتی و اکتسابی عمل می‌کند. فانکشن‌های بیولوژیک متفاوتی نظیر تولید اینترلوکین ۱۷ از سلول‌های CD $_{4}^{+}$ T، تحریک ائوزینوفیل‌ها برای تولید CXCL1، CXCL8 فعال‌کننده گرانولوسیت CCL4، IL-6 و IL-1 را برعهده دارد که به موجب آن، به نوتروفیل‌ها در حمله سریع به محل هدف یاری می‌رساند (۵۶).

در مطالعه‌ی مورد شاهده‌ی که آقای Ribeiro و همکارانش در سال ۲۰۱۱ به بررسی سطح اینترلوکین ۲۳ و اینترلوکین ۱۷ در مایع شیار لثه‌ای ۱۷ بیمار مبتلا به پریودنتیت و دیابت کنترل‌شده، ۲۰ بیمار مبتلا به پریودنتیت و دیابت کنترل‌نشده و ۲۰ بیمار مبتلا به پریودنتیت و فاقد دیابت پرداختند، تفاوت معنی‌داری در سطح اینترلوکین ۲۳ بین سه گروه یافت نشد (۵۱).

Duarte PM و همکارانش در سال ۲۰۱۱ در مطالعه مورد شاهده‌ی جهت ارزیابی بروز مارکرهای التهابی در چهار گروه ۱۵ نفره (بیماران دارای پریودنتیت و دیابت کنترل‌شده، دارای پریودنتیت و دیابت کنترل‌نشده، دارای پریودنتیت و فاقد دیابت و فاقد پریودنتیت و فاقد دیابت) بیوپسی لثه‌ای انجام دادند و مشاهده نمودند که به‌طور کلی بیان ژن‌های اینترلوکین ۱۷ در بیماران پریودنتیتی مستقل از وضعیت دیابت و کنترل قند خون بالاتر است. از این یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت که پاتوژن‌های پریودنتال بیش از شرایط هایپرگلیسمی بر بیان این ژن‌ها تأثیر می‌گذارد. سطح بالاتر اینترلوکین ۱۷ در بیماران پریودنتیتی نشان می‌دهد که اینترلوکین ۱۷ مستقل از شرایط دیابتیک فرد موجب افزایش تخریب بافت‌ها در

می‌شود و موجب وخیم‌تر شدن شرایط دهانی در این بیماران می‌گردد، تشویق بیماران دیابتی برای رعایت بهداشت دهانی و ارجاع بیماران دیابتی جهت انجام معاینات و انجام اقدامات درمانی مقتضی امری ضروری است.

دیابت ملیتوس سالم هستند) انجام گیرد تا نتایج با گروه سالم نیز سنجیده شود. حجم نمونه در این چهار مطالعه مشابه، ۲۰-۱۵ بود شاید افزایش حجم نمونه باعث دقت بیشتر در کار شود. مطالعات مختلفی در زمینه‌های مشابه صورت گرفته که همگی بر اهمیت تأثیر متقابل این دو بیماری بر یکدیگر تأکید دارند. از آنجایی که دیابت به‌عنوان یک عامل خطر برای بیماری پریودنتیت محسوب

جدول شماره ۱: مطالعات بررسی شده در زمینه ارتباط اینترلوکین ۲۳ با پریودنتیت و دیابت						
سال و نویسندگان مطالعه	نوع مطالعه	بیماران مورد بررسی	تعداد نمونه‌ها	مداخله	محل بررسی IL-23	نتایج
Santos VR و همکاران (۲۴)۲۰۱۰	کارآزمایی بالینی	دارای پریودنتیت و دیابت کنترل شده دارای پریودنتیت و دیابت کنترل نشده	۱۸ نفر ۲۰ نفر	جرم‌گیری هر دو گروه	مایع شیار لته‌ای	تفاوت معنی‌داری در سطح IL 23 بین دو گروه در هیچ‌کدام از زمان‌ها یافت نشد.
Duarte PM و همکاران (۲۵)۲۰۱۱	مورد شاهدهی	دارای پریودنتیت و دیابت کنترل شده دارای پریودنتیت و دیابت کنترل نشده دارای پریودنتیت و فاقد دیابت فاقد پریودنتیت و فاقد دیابت	۱۵ ۱۵ ۱۵ ۱۵	-	بیوپسی لته	تفاوت معنی‌داری در بروز IL23 mRNA در هیچ‌کدام از گروه‌ها دیده نشد.
Ribeiro VF و همکاران (۲۶)۲۰۱۱	مورد شاهدهی	دارای پریودنتیت و دیابت کنترل شده دارای پریودنتیت و دیابت کنترل نشده دارای پریودنتیت و فاقد دیابت	۱۷ ۲۰ ۲۰	-	مایع شیار لته‌ای	تفاوت معنی‌داری در سطح IL 23 بین سه گروه یافت نشد.
Guangyan H و همکاران ۲۰۱۳ (۲۷)	کارآزمایی بالینی	دارای پریودنتیت و دیابت دارای پریودنتیت و دیابت	۲۰ ۲۰	جرم‌گیری عدم جرم‌گیری	سرم	کاهش سطح IL 23 در گروهی که تحت جرم‌گیری قرار گرفتند در مقایسه با گروه فاقد درمان مشاهده شد.

References

- Gholami M, Pakdaman A, Virtanen JI. Common perceptions of periodontal health and illness among adults: a qualitative study. *ISRN dentistry*. 2012;6.
- Rohaninasab M, Sattari M, Abedi H, Zarenejad N. The Effect Of Periodontal Therapy On Il-17 And Il-23 In Gingival Crevicular Fluid (Gcf) Of Patients With Severe Periodontitis. 2013;2(1): 32-33.
- Mohamed HG, Idris SB, Ahmed MF, Åström AN, Mustafa K, Ibrahim SO, et al. Influence of type 2 diabetes on local production of inflammatory molecules in adults with and without chronic periodontitis: a cross-sectional study. *BMC oral health*. 2015;15(1):86.
- Lindhe J, Ranney R, Lamster I, Charles A, Chung C-P, Flemmig T, et al. Consensus report: chronic periodontitis. *Annals of periodontology*. 1999;4(1):38.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology*. 1999;4(1):1-6.
- Nair SC, Anoop K. Intrapreperiodontal pocket: An ideal route for local antimicrobial drug delivery. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*. 2012;3(1):9.
- Sbordone L, Bortolaia C. Oral microbial biofilms and plaque-related diseases: microbial communities and their role in the shift from oral health to disease. *Clinical oral investigations*. 2003;7(4):181-188.

8. Sanei A-S, Nikbakht-Nasrabadi A. Periodontal health status and treatment needs in Iranian adolescent population. *Arch Iranian Med.* 2005;8(4):290-294.
9. Genco R, Wu T, Grossi S, Falkner K, Zambon J, Trevisan M. Periodontal microflora related to the risk for myocardial infarction: a case control study. *J Dent Res.* 1999;78(457):20.
10. Bouchard P, Carra MC, Boillot A, Mora F, Rangé H. Risk factors in periodontology: a conceptual framework. *Journal of clinical periodontology.* 2017;44(2):125-131.
11. Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Vastardis S, Delarosa RL, Pridjian G, Buekens P. Periodontal disease is associated with gestational diabetes mellitus: a case-control study. *Journal of periodontology.* 2009;80(11):1742-1749.
12. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care.* 2014;37(1): 81-90.
13. Wiebe CB, Putnins EE. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology-an update. *journal-canadian dental association.* 2000;66(11):594-599.
14. Marchetti E, Monaco A, Procaccini L, Mummolo S, Gatto R, Tetè S, et al. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutrition & metabolism.* 2012;9(1):88.
15. Adams D, Barrington E, Caton J. col. Parameter on Plaque-Induced gingivitis. *J Periodontol.* 2000;71(5):851-852.
16. Maboudi A, Milani S. Preeclampsia and Periodontal Diseases: A Review Study. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences.* 2016;26(137):224-234.
17. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology.* 1976;34(3):235-249.
18. Shiva A, Maboudi A, Arab S. A review of the complications and oral manifestation of diabetes mellitus. *ClinExc.* 2016;5(2):17-27.
19. Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. The relationship between oral health and diabetes mellitus. *The Journal of the American Dental Association.* 2008;139:19-24.
20. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Annals of periodontology.* 2001;6(1):99-112.
21. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community dentistry and oral epidemiology.* 2002;30(3):182-192.
22. Shiva A. The Effect of Vitamin C and E on Lipid Profile in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Global Journal of Health Science.* 2011;3(2):69.
23. Rafighi Z, Shiva A, Arab S, Yusuf RM. Association of dietary vitamin C and E intake and antioxidant enzymes in type 2 diabetes mellitus patients. *Global journal of health science.* 2013;5(3):183.
24. Gümüş P, Buduneli N. Diabetes mellitus and periodontitis: signs of a bidirectional relationship. *European Medical Journal.* 2013;1:30-36.
25. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *Journal of diabetes and its complications.* 2006;20(1):59-68.
26. Kiran M, Arpak N, Ünsal E, Erdoğan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *Journal of clinical periodontology.* 2005;32(3):266-72.
27. Amiri AA, Maboudi A, Bahar A, Farokhfar A, Daneshvar F, Khoshgoeian HR, et al. Relationship between type 2 diabetic retinopathy and periodontal disease in Iranian adults. *North American journal of medical sciences.* 2014;6(3):139.
28. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent

- diabetes mellitus. *Journal of periodontology*. 1996;67(10s):1085-1093.
29. Taylor GW, Borgnakke W. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral diseases*. 2008;14(3):191-203.
 30. Miller LS, Manwell MA, Newbold D, Reding ME, Rasheed A, Blodgett J, et al. The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: a report of 9 cases. *Journal of periodontology*. 1992;63(10):843-848.
 31. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40(14): 113-134.
 32. Taylor GW. Periodontal treatment and its effects on glycemic control: A review of the evidence. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1999;87(3):311-316.
 33. Manouchehr-Pour M, Spagnuolo P, Rodman H, Bissada N. Impaired neutrophil chemotaxis in diabetic patients with severe periodontitis. *Journal of dental research*. 1981;60(3):729-730.
 34. Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan S, Hori O, Cao R, et al. Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *Journal of periodontal research*. 1996;31(7):508-515.
 35. Rosen SD. Ligands for L-selectin: homing, inflammation, and beyond. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:129-156.
 36. Iwama A, Morimoto T, Tsuji M, Nakamura K, Higuchi N, Imaizumi I, et al. Increased number of anaerobic bacteria in the infected root canal in type 2 diabetic rats. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006;101(5):681-686.
 37. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-820.
 38. Alba-Loureiro T, Munhoz C, Martins J, Cerchiaro G, Scavone C, Curi R, et al. Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2007;40(8):1037-1044.
 39. Kashi Z, Ehsani Z, Maboodi A, Bahar A, Rezai N. Relationship between periodontitis and inflammatory factors with gestational diabetes. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2015;25(131):24-31.
 40. Naguib G, Al-Mashat H, Desta T, Graves DT. Diabetes prolongs the inflammatory response to a bacterial stimulus through cytokine dysregulation. *Journal of Investigative Dermatology*. 2004;123(1):87-92.
 41. Nassar H, Kantarci A, Van Dyke TE. Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontology* 2000. 2007;43(1):233-244.
 42. Tunes RS, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho GdR. Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *Journal of the Canadian Dental Association*. 2010;76.
 43. McGeachy MJ, Chen Y, Tato CM, Laurence A, Joyce-Shaikh B, Blumenschein WM, et al. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo. *Nature immunology*. 2009;10(3):314-324.
 44. Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*. 2000;13(5):715-725.
 45. Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R β 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *The Journal of Immunology*. 2002;168(11):5699-5708.
 46. Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, Mckenzie

- B, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(5):1310.
47. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(5):1218.
48. Duvallat E, Semerano L, Assier E, Falgarone G, Boissier M-C. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Annals of medicine*. 2011;43(7):503-511.
49. Santos VR, Ribeiro FV, Lima JA, Napimoga MH, Bastos MF, Duarte PM. Cytokine levels in sites of chronic periodontitis of poorly controlled and well-controlled type 2 diabetic subjects. *Journal of clinical periodontology*. 2010;37(12):1049-1058.
50. Duarte PM, Szeremeske Miranda T, Lima JA, Dias Gonçalves TE, Santos VR, Bastos MF, et al. Expression of immune-inflammatory markers in sites of chronic periodontitis in patients with type 2 diabetes. *Journal of periodontology*. 2012;83(4):426-434.
51. Vieira Ribeiro F, de Mendonça AC, Santos VR, Bastos MF, Figueiredo LC, Duarte PM. Cytokines and bone-related factors in systemically healthy patients with chronic periodontitis and patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Journal of periodontology*. 2011;82(8):1187-1196.
52. Guangyan H, Guangsheng W. Influence of non-surgical periodontal treatment on interleukin-23 and metabolic indexes of type 2 diabetes with periodontitis. *Chinese Journal of Convalescent Medicine*. 2013;8:010.
53. Longo PL, Artese HPC, RABELO MS, Kawamoto D, Foz AM, Romito GA, et al. Serum levels of inflammatory markers in type 2 diabetes patients with chronic periodontitis. *Journal of Applied Oral Science*. 2014;22(2):103-108.
54. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontology* 2000. 2016;70(1):164-183.
55. Ohyama H, Kato-Kogoe N, Kuhara A, Nishimura F, Nakasho K, Yamanegi K, et al. The involvement of IL-23 and the Th17 pathway in periodontitis. *Journal of dental research*. 2009;88(7):633-638.
56. Himani G, Prabhuji M, Karthikeyan B. Gingival crevicular fluid and interleukin-23 concentration in systemically healthy subjects: their relationship in periodontal health and disease. *Journal of periodontal research*. 2014;49(2):237-245.

سؤالات

- ۱- کدام یک از ویژگی‌های پلاک دندانی نیست؟
 الف) حاوی میکروارگانیزم‌های گرم منفی بی‌هوازی است.
 ب) با سطوح سخت دهانی اتصال محکمی دارد.
 ج) از ماتریکسی حاوی گلیکوپروتئین و پلی‌ساکارید تشکیل شده است.
 د) ساختاری کلسیفیه است.
- ۲- نخستین سد در مقابل عفونت پاتوژن‌های پریدنتال...؟
 الف) بزاق است.
 ب) لثه است.
 ج) مونوسیت‌ها و دندریتیک سل‌ها هستند.
 د) سایتوکاین‌های پیش‌التهابی هستند.
- ۳- کدام یک از عوامل خطر بیماری پریدنتال نیست؟
 الف) سیگار
 ب) رژیم غذایی
 ج) دیابت ملیتوس
 د) فشارخون
- ۴- کدام یک به‌عنوان عامل خطر بیماری دیابت ملیتوس مطرح است؟
 الف) ژنوتیپ
 ب) پریدنتیت
 ج) کاندیدیازیس
 د) گلوستیت خوش‌خیم مهاجر زبان
- ۵- کدام یک از گزینه‌های زیر در رابطه با دیابت ملیتوس صحیح است؟
 الف) شایع‌ترین نوع آن دیابت نوع I است.
 ب) دیابت نوع I در اثر تخریب سلول‌های β پانکراس به وجود می‌آید.
 ج) نقص در ترشح انسولین در دیابت نوع II مشاهده نمی‌شود.
 د) کتواسیدوزیس شایع‌ترین علامت دیابت ملیتوس است.
- ۶- کدام گزینه از جمله عوارض مرتبط با هایپرگلیسمی مزمن بر شرایط پریدنتال بیمار دیابتی نیست؟
 الف) افزایش فعالیت کموتاکتیک نوتروفیل‌ها
 ب) انسداد عروق خونی کوچک
 ج) تولید محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته
 د) افزایش تولید سایتوکاین‌ها

۷- کدام یک از سایتو کاین های ترشح شده توسط Th17 نیست؟

الف) IL-22

ب) IL-6

ج) IL-35

د) TNF- α

۸- کدام یک از جملات زیر صحیح است؟

الف) در حدود ۶ درصد از جمعیت جهان به دیابت مبتلا هستند.

ب) ژنتیک در بروز پریودنتیت نقشی ندارد.

ج) کنترل گلوکز خون در مبتلایان به دیابت، تأثیری بر گسترش پریودنتیت ندارد.

د) بیماری پریودنتال شایع ترین بیماری دهانی در سراسر جهان می باشد.

۹- کدام یک از علل افزایش پیشرفت عفونت های باکتریایی در بیماران دیابتی است؟

الف) گلیکوزوری

ب) میکرو آنژیوپاتی

ج) قندخون پایین

د) کاهش تعداد ماکروفاژها

۱۰- کدام یک از جملات در رابطه با اینترلوکین ۲۳ صحیح نیست؟

الف) سلول های دندریتیک مسئول تولید اینترلوکین ۲۳ هستند.

ب) موجب تسهیل تولید و تکامل اینترلوکین ۱۷ می گردد.

ج) TNF- α , IL-6, و IL-10 باعث افزایش تولید می گردد.

د) نقش مهمی در پیشبرد التهابات مزمن ایفا می کند.