

ارتباط اینترلوکین ۱۷ بزاقی با بیماری پریدنتیت و دیابت: یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی

دکتر حجت اله یوسفی منش^۱ ID، دکتر مریم ربیاتی^۲ ID، دکتر ناصر نجفی^۳ ID، دکتر عطاالله غدیری^۳ ID

۱) بخش پریدنتولوژی، دانشکده دندان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. ۲) بخش بیماری‌های دهان و دندان، دانشکده دندان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. ۳) بخش ایمونولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. نشانی مکاتبه با نویسنده‌ی مسئول: اهواز، گلستان، دانشگاه جندی شاپور اهواز، دانشکده دندان‌پزشکی، بخش پریدنتولوژی، دکتر حجت اله یوسفی منش؛
e-mail: yousefimanesh-h@ajums.ac.ir

چکیده

مقدمه:

پریدنتیت یک بیماری التهابی چند عاملی است که با تشکیل پلاک میکروبی آغاز می‌شود و گسترش و شدت آن با حضور بیماری‌هایی نظیر دیابت ارتباط دارد. با توجه به ارتباط بین آسیب بافتی و تغییرات سطوح سایتوکاین‌ها، در این مطالعه به ارزیابی سطوح اینترلوکین - بزاقی بیماران مبتلا به پریدنتیت مزمن و بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخته شد. مواد و روش‌ها: مطالعه بر روی ۸۰ نمونه بزاق از چهار گروه ۲۰ نفره از بیماران؛ شامل مبتلا به پریدنتیت و فاقد دیابت، مبتلا به دیابت و دارای پریدنتیت، مبتلا به دیابت و فاقد پریدنتیت و گروه شاهد سالم فاقد پریدنتیت، انجام شد. شرکت‌کنندگان از بین مراجعین بخش پریدنتولوژی دانشکده دندان‌پزشکی و مرکز دیابت دانشگاه علوم پزشکی اهواز انتخاب شدند. غلظت اینترلوکین-۱۷ با استفاده از روش الیزا انجام شد. داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس و آزمون توکی بررسی شدند. ارتباط بین شاخص‌های بالینی با میزان هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) و غلظت اینترلوکین-۱۷ توسط آزمون همبستگی اسپیرمن ارزیابی شد. یافته‌ها: کمترین غلظت اینترلوکین-۱۷ در افراد سالم فاقد بیماری پریدنتال و بیشترین در بیماران مبتلا به دیابت دارای پریدنتیت مشاهده شد (به ترتیب $1/5 \pm 1/3$ و $4/5 \pm 1/2$ پیکوگرم بر میلی‌لیتر). سطح بزاقی اینترلوکین در افراد سالم فاقد دیابت با گروه‌های دیگر اختلاف معنی‌دار داشت. مقایسه غلظت اینترلوکین-۱۷ در گروه‌های مبتلا به دیابت کنترل نشده با گروه فاقد دیابت و دیابت کنترل شده اختلاف معنی‌داری را نشان داد (به ترتیب $P < 0/001$ و $P = 0/001$). بین شاخص‌های بالینی و میزان HbA1C با غلظت IL-17 ارتباط مستقیم وجود داشت. نتیجه‌گیری: همراهی بیماری پریدنتال با دیابت سبب افزایش غلظت اینترلوکین-۱۷ می‌شود، که می‌تواند تاثیر منفی در کنترل قند بیماران داشته باشد. بنابراین پیش و درمان بیماری پریدنتال، که ماهیت التهابی مزمن دارد، برای بیماران مبتلا به دیابت توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: پریدنتیت، دیابت نوع ۲، اینترلوکین-۱۷، بزاق

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۹/۱۲ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۱/۱۲/۲۲ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱/۲۱

مقدمه

ابتلا به پریدنتیت و همچنین خطر تخریب پریدنتال در طول زمان را افزایش می‌دهد. شانس از دست دادن استخوان آلئولار^۱ در بزرگسالان مبتلا به دیابت، سه تا چهار برابر بزرگسالانی است که دیابت ندارند.^{۲،۳} بنابراین کنترل خوب سطوح قند خون در بیماران مبتلا به دیابت می‌تواند در

پریدنتیت یک بیماری چند عاملی است که با تشکیل پلاک میکروبی آغاز می‌شود و گسترش و شدت آن به عوامل محیطی، بیماری‌های اکتسابی و استعداد ژنتیکی فرد بستگی دارد.^۱ پریدنتیت به عنوان ششمین عارضه دیابت نیز معرفی شده است.^۲ بسیاری از شواهد نشان می‌دهد که دیابت خطر

خوبی شناخته نشده است و همچنین با در نظر داشتن ارتباط تنگاتنگ بین پریدونتیت و دیابت، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین اینترلوکین-۱۷ و پریدونتیت و دیابت، از طریق ارزیابی بزاق و همچنین بررسی ارتباط آن با کنترل قند خون؛ صورت گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مورد شاهدهی بر روی ۸۰ فرد مراجعه‌کننده به دانشکده دندان‌پزشکی و مرکز دیابت دانشگاه علوم پزشکی اهواز صورت گرفت. این افراد در چهار گروه ۲۰ نفره مشتمل بر: بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و پریدونتیت، بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و فاقد پریدونتیت، بیماران مبتلا به پریدونتیت و فاقد دیابت و افراد سالم (شاهد)، قرار گرفتند. افراد از نظر سن و جنس همسان‌سازی شدند.

معیار ورود به مطالعه شامل عدم سابقه مصرف الکل، دخانیات، داروهای ضد التهاب و آنتی‌بیوتیک در طی سه ماه گذشته، عدم دریافت درمان‌های پریدونتال در گذشته و عدم ابتلا به بیماری‌های سیستمیک (به غیر از دیابت در گروه بیماران مبتلا به دیابت)، بود. خانم‌های باردار یا شیرده نیز وارد مطالعه نشدند. رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از همه‌ی شرکت‌کنندگان دریافت گردید.

این مطالعه با شماره ajums.REC. 139289 مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه جندی‌شاپور اهواز قرار گرفت.

ارزیابی بالینی

در ابتدای پژوهش، تمامی شرکت‌کنندگان توسط متخصص بیماری‌های لثه معاینه شدند. وجود یا عدم وجود بیماری‌های پریدونتال با ارزیابی بالینی و تصویربرداری و براساس شاخص‌های فرهنگستان پریدونتولوژی آمریکا^{vi} تعیین گردید.^{۱۷} ویژگی‌های بالینی و جمعیت‌شناختی بیماران جمع‌آوری و ثبت شد. ارزیابی بالینی شامل بررسی شاخص لثه‌ای^{vii}،^{۱۸} شاخص پلاک^{viii}،^{۱۹} عمق پروبینگ پاکت^{ix} و حد چسبندگی بالینی^x بود. ارزیابی بالینی با استفاده از پروب پریدونتال ویلیامز (شیکاگو، امریکا) صورت گرفت. بیماران گروه مبتلا به دیابت تحت نظر پزشکان انجمن دیابت و در

پیشگیری یا تاخیر در شروع و پیشرفت عوارض مرتبط با دیابت، و همچنین در به تاخیر انداختن روند پیشرفت بیماری پریدونتال موثر باشد. از سوی دیگر، عفونت مزمن لثه باعث التهاب فراگیر می‌شود که مقاومت به انسولین و قند خون را افزایش می‌دهد.^۵ کنترل قند خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، که دچار پریدونتیت شدید هستند، در مقایسه با مبتلایانی که پریدونتیت ندارند، بسیار سخت‌تر می‌باشد.^۶ اعتقاد بر این است که رابطه بین پریدونتیت و دیابت یک ارتباط دو طرفه است.^۷ سازوکارهای مختلفی برای توضیح ایجاد عوارض پریدونتال دیابت ارائه داده شده است که یکی از آن‌ها محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته^۸ (AGEs) است که در نتیجه افزایش قند و یا چربی خون شکل می‌گیرند.^۸ بر اساس این نظریه، AGEs باعث تحریک ماکروفاژها و سلول‌های پلی‌مورفونوکلئار^{۱۱} می‌شود که در پاسخ به پیشرفت زیست لایه^{۱۱} باکتریایی، مقدار زیادی سایتوکاین‌های پیش التهابی، شامل اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶ و TNF α تولید می‌کنند.^{۹،۱۰} در مطالعات مختلف که نقش سایتوکاین‌های التهابی را مورد بررسی قرار داده‌اند، بیان شده که میزان تولید واسطه‌های التهابی توسط گویچه‌های سفید تک هسته‌ای در افراد مبتلا به دیابت بالا بوده است.^{۱۱،۱۲} همچنین در بیماران مبتلا به پریدونتیت و دیابت، سطح واسطه‌های التهابی به میزان قابل توجهی بالاتر از بیماران مبتلا به پریدونتیت که از لحاظ سیستمیک سالم بودند، یافت شده است.^{۱۲}

اینترلوکین-۱۷^{iv} (IL-17) یک سایتوکاین پیش التهابی است که از سلول‌های T و عمدتاً توسط سلول‌های با فنوتیپ Th1/Th0 تولید می‌شود.^{۱۲} این اینترلوکین باعث فراخوانی نوتروفیل‌ها از طریق کموتاکسی^v می‌شود و این امر سبب افزایش تخریب بافتی می‌گردد و افزایش سطوح آن را در ارتباط با پریدونتیت مزمن نیز گزارش داده‌اند.^{۱۳،۱۴} بزاق برای حفظ و نگهداری سلامت بافت‌های دهان و دندان ضروری است و از آن به عنوان یک منبع غیر تهاجمی برای تحقیقات در مورد متابولیسم و اثر بسیاری از داروها استفاده می‌شود.^{۱۱} از آنجایی که نقش اینترلوکین-۱۷، بعنوان یک سایتوکاین التهابی، در بیماری‌زایی عوارض پریدونتال به

vi-American Academy of Periodontology (AAP)

vii-Gingival Index (GI)

viii-Plaque Index (PI)

ix-Probing Pocket Depth (PPD)

x-Clinical Attachment Level (CAL)

i-Advanced Glycation End Products

ii-Polymorphonuclear

iii-Biofilm

iv-Interleukin-17

v-Chemotaxis

یافته‌ها

در این مطالعه افراد در چهار گروه قرار داشتند و در هر گروه ۲۰ مورد بررسی شد که در جدول ۱ و نمودار ۱ نشان داده شده است. ویژگی‌های جمعیت‌شناختی افراد در گروه‌های مورد مطالعه در جدول شماره یک نمایش داده شده است. به دلیل همسان‌سازی سن و جنس، تفاوت معنی‌دار آماری از نظر این متغیرها بین گروه‌ها وجود نداشت ($P > 0.05$). نتایج اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی نیز در جدول ۲ نمایش شده است. پایین‌ترین میانگین غلظت اینترلوکین-۱۷ مربوط به افراد سالم فاقد بیماری پریودنتیت و بالاترین میانگین غلظت مربوط به افراد مبتلا به دیابت دارای پریودنتیت بود (به ترتیب 1.3 ± 0.5 و 1.2 ± 0.5 پیکوگرم بر میلی‌لیتر). مقایسه زوجی میانگین اینترلوکین-۱۷ بین گروه‌های مورد بررسی نیز در نمودار ۲ نشان داده شده است. جدول شماره ۳ نتایج آنالیز آماری مقایسه میانگین اینترلوکین به تفکیک وضعیت ابتلا به دیابت را نشان می‌دهد. نتایج آزمون همبستگی اسپیرمن نشان داد که ارتباط مستقیم بین شاخص‌های بالینی و میزان HbA1C با غلظت IL-17 وجود داشت (جدول ۴). میانگین مقدار HbA1C در گروه مبتلا به دیابت دارای پریودنتیت 11.98 ± 7.62 و در گروه مبتلا به دیابت فاقد پریودنتیت 11.95 ± 7.12 بود که اختلاف معنی‌داری نداشتند ($P = 0.43$). در مقایسه بین میزان غلظت IL-17 در بیماران با دیابت کنترل شده ($HbA1C \leq 7$) و دیابت کنترل نشده ($HbA1C > 7$) مشخص شد که میانگین غلظت IL-17 در بیماران با دیابت کنترل نشده بیشتر از بیماران با دیابت کنترل شده بود (ترتیب 2.6 ± 0.9 و 1.5 ± 0.4 پیکوگرم بر میلی‌لیتر). نتایج آنالیز آماری نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های فاقد دیابت و گروه‌های مبتلا به دیابت کنترل شده و کنترل نشده از نظر غلظت IL-17 بود. نتایج بررسی و مقایسه غلظت اینترلوکین-۱۷ در گروه‌های مبتلا به دیابت و پریودنتیت، بصورت گروه دارای پریودنتیت و فاقد پریودنتیت و همچنین گروه دارای دیابت و فاقد دیابت، در نمودار ۳ و ۴ آمده است و نشان می‌دهد که بیماری پریودنتال بیشتر از دیابت سبب تغییر در غلظت IL-17 شده است (به ترتیب 0.8 ± 0.9 و 1.1 ± 0.4 پیکوگرم بر میلی‌لیتر).

حال مصرف داروهای گلین کلامیدⁱ و متفورمینⁱⁱ بودند و از طریق انجمن به دانشکده معرفی شده بودند.^{۲۰} برای بیماران مبتلا به دیابت جهت بررسی کنترل قند خون از سطح خونی هموگلوبین گلیکوزیلهⁱⁱⁱ (HbA1c) استفاده شد. بیماران که میزان HbA1c کمتر یا مساوی ۷ داشتند به عنوان دیابت کنترل شده در نظر گرفته شدند و افرادی که میزان HbA1c آنان بالاتر از ۷ بود، به عنوان دیابت کنترل نشده در نظر گرفته شدند.^{۲۱}

جمع‌آوری بزاق

نمونه‌گیری بر طبق مطالعه نوازش^{iv} انجام شد.^{۲۲} بطور خلاصه؛ بیماران دهان خود را قبل از نمونه‌گیری با آب شسته و در حالت نشسته و سر کمی به سمت جلو قرار می‌گرفتند. افراد ۵ دقیقه استراحت کرده و حداقل حرکات دهانی را داشته، سپس بزاق غیرتحریکی خود را در لوله سترون شده تخلیه می‌کردند. جهت جلوگیری از تغییرات آنتی‌اکسیدانت‌ها همه موارد جمع‌آوری نمونه‌ها در صبح صورت گرفت. بزاق جمع‌آوری شده، بلافاصله تحت فرآیند سانتریفوژ قرار گرفت تا سلول‌ها و میکروارگانیزم‌ها حذف شوند. مایع شفاف رویی تا جمع‌آوری همه نمونه‌ها به یخچال ۲۰- درجه سانتی‌گراد منتقل و نگه‌داری شد. پس از اتمام جمع‌آوری نمونه‌ها، آزمایش‌های لازم با استفاده از کیت الیزا اینترلوکین-۱۷ (چانگکینگ بایوسپس^v، چین) در بخش ایمونولوژی دانشکده پزشکی صورت گرفت.

آنالیز آماری

جهت بررسی نرمال بودن میانگین غلظت‌ها از آزمون کولموگوروف-اسمیرنوف^{vi} استفاده شد. جهت مقایسه میانگین مقادیر اینترلوکین-۱۷ و پارامترهای کلینیکی در بین گروه‌ها از تحلیل واریانس یک طرفه^{vii} و آزمون تعقیبی توکی^{viii} استفاده شد. ارتباط شاخص‌های بالینی با غلظت اینترلوکین-۱۷ توسط آزمون همبستگی اسپیرمن^{ix} ارزیابی شد. میزان $P < 0.05$ به عنوان حد معنی‌داری آماری در نظر گرفته شد.

i-Glibenclamide

ii-Metformin

iii-Glycosylated Hemoglobin

iv-Navazesh

v-Chongqing Biospes

vi-Kolmogorov-Smirnov

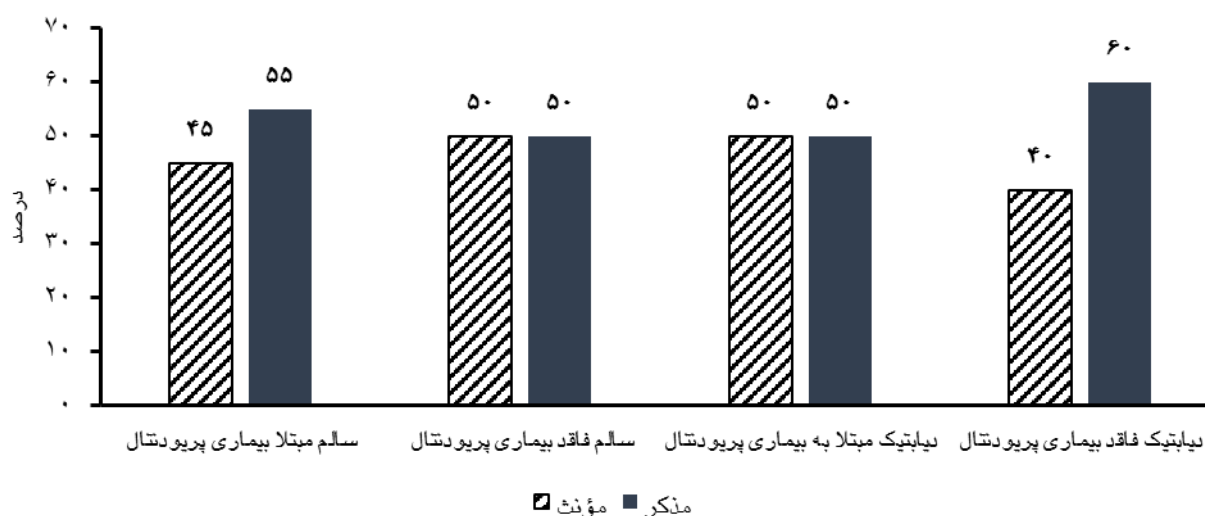
vii-ANOVA

viii-Tukey

ix-Spearman's Correlation

جدول ۱- متغیرهای جمعیت شناختی در گروه مورد مطالعه

متغیر	سالم		مبتلا به دیابت	
	مبتلا به بیماری پریودنتال	فاقد بیماری پریودنتال	مبتلا به بیماری پریودنتال	فاقد بیماری پریودنتال
سن؛ سال	۴۹/۱	۴۷/۵	۴۹/۲	۴۸/۷
میانگین				
جنسیت؛ (درصد) تعداد				
مونث	۹ (۴۵)	۱۰ (۵۰)	۱۰ (۵۰)	۸ (۴۰)
مذکر	۱۱ (۵۵)	۱۰ (۵۰)	۱۰ (۵۰)	۱۲ (۶۰)

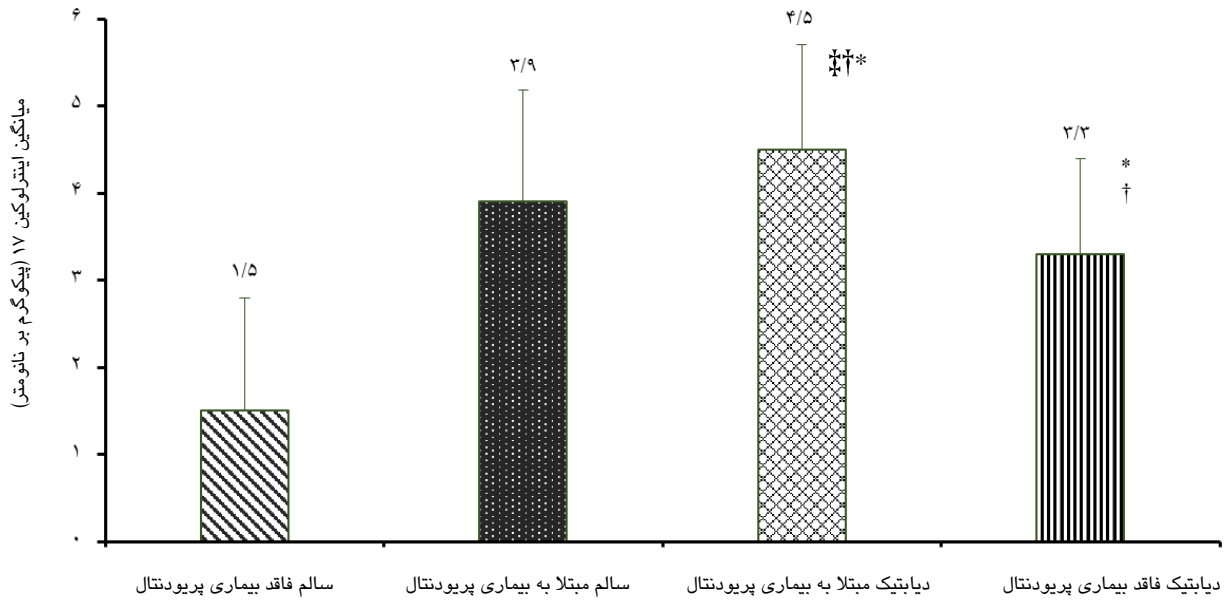


نمودار ۱- توزیع فراوانی جنسیتی شرکت‌کنندگان در گروه‌های مورد بررسی

جدول ۲- میانگین متغیرهای بالینی در گروه‌های مورد مطالعه

P-value	مبتلا به دیابت		سالم		متغیر
	فاقد بیماری پریودنتال	مبتلا به بیماری پریودنتال	فاقد بیماری پریودنتال	مبتلا به بیماری پریودنتال	
۰/۰۰۱	۳/۳±۱/۱	۴/۵±۱/۲	۱/۵±۱/۳	۳/۹±۱/۲۸	اینترلوکین ۱۷؛ (pg.ml ⁻¹)
۰/۰۰۱	۴/۵۸	۰/۰۰	۰/۰۰	۳/۱۸	CAL؛ میلی‌متر
۰/۰۰۱	۱/۷۸	۴/۶۷	۱/۴۵	۳/۷۲	PPD؛ میلی‌متر
۰/۰۰۱	۰/۷۱	۲/۳۳	۰/۴۳	۲/۱۶	PI
۰/۰۰۱	۰/۷۶	۲/۳۴	۰/۳۴	۲/۲۹	GI

ایندهکس لثه‌ای (GI)، ایندهکس پلاک (PI)، عمق پروبینگ پاکت و حد چسبندگی بالینی (CAL).



نمودار ۲- مقایسه زوجی میانگین اینترلوکین-۱۷ بین گروه‌های مورد بررسی

* مقایسه با گروه سالم فاقد بیماری پریودنتال ($p < 0.05$)، † مقایسه با گروه سالم مبتلا به بیماری پریودنتال ($p < 0.05$), †† مقایسه با گروه مبتلا به دیابت فاقد بیماری پریودنتال ($p < 0.05$), ††* مقایسه با گروه مبتلا به دیابت فاقد بیماری پریودنتال ($p < 0.05$).

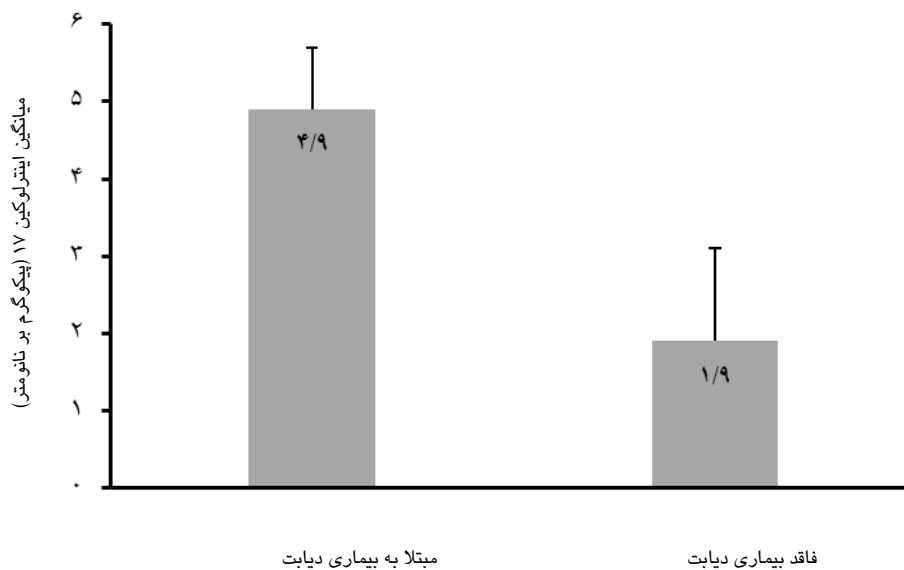
جدول ۳- مقایسه میانگین اینترلوکین-۱۷ به تفکیک وضعیت ابتلا به دیابت و پریودنتیت

متغیر	مبتلا به بیماری پریودنتال تعداد=۴۰ نفر	فاقد بیماری پریودنتال تعداد=۴۰ نفر	مبتلا به بیماری دیابت تعداد=۴۰ نفر	فاقد بیماری دیابت تعداد=۴۰ نفر
اینترلوکین ۱۷؛ پیکوگرم بر میلی‌لیتر	4.9 ± 0.8	1.9 ± 1.2	4.1 ± 1.1	2.3 ± 1.3
P-value	0.011			0.013

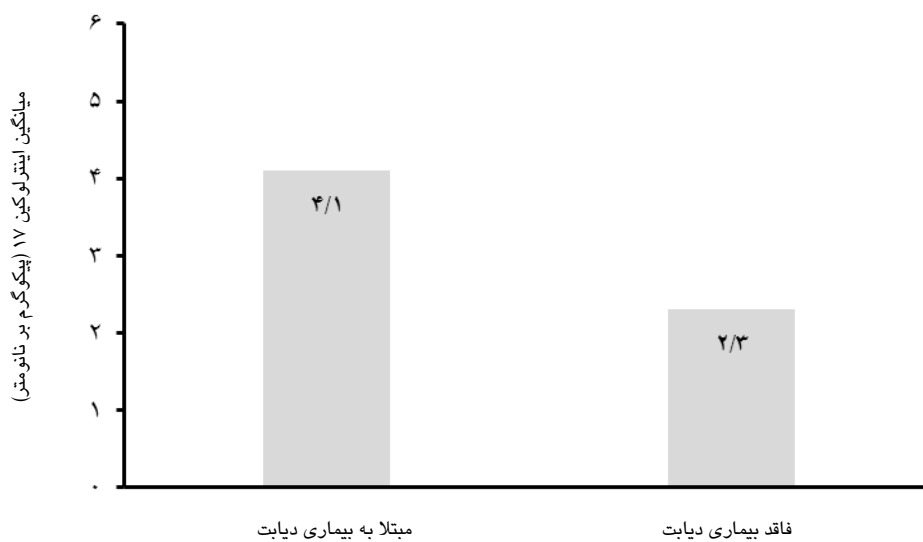
جدول ۴- ضریب همبستگی بین شاخص‌های بالینی و میزان HbA1C با غلظت IL-17

متغیر	فاصله اطمینان (% ۹۵) ضریب همبستگی	P-value
CAL: میلی‌متر	0.76 (0.50, 0.76)	< 0.0001
PPD: میلی‌متر	0.50 (0.31, 0.65)	< 0.0001
PI	0.58 (0.41, 0.71)	< 0.0001
GI	0.64 (0.49, 0.75)	< 0.0001
HbA1C	0.61 (0.75, 0.73)	< 0.0001

PI: Plaque Index; GI: Gingival Index; PPD: Probing pocket depth; CAL: Clinical attachment level.



نمودار ۳- مقایسه میانگین اینترلوکین-۱۷ بین دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به بیماری پرئودنتال



نمودار ۴- مقایسه میانگین اینترلوکین-۱۷ بین دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به بیماری دیابت

بحث

بوده است و این امر می‌تواند سبب تغییر در بافت‌های پریودنتال شده و متعاقب آن اثرات میکروارگانیزم‌ها و تخریب بافتی سبب فراهم‌سازی شرایط بهتر جهت فرایند تخریبی و گسترش میکروارگانیزم‌ها شود.^{۲۴}

سوم، نقش IL-17 در فراخوانی نوتروفیل‌ها، که از عوامل مهم دفاعی هستند، می‌باشد. مهار پروتئین Del-1^{vii} توسط اینترلوکین-۱۷، یکی از روش‌های افزایش فراخوانی نوتروفیل‌ها می‌باشد که در نتیجه آن، افزایش ورود نوتروفیل‌ها و تجمع سلول‌ها در بافت‌ها و در نهایت افزایش تخریب بافتی اتفاق می‌افتد.^{۲۵} و در آخر این که، افزایش سطح فراخوانی ماکروفاژها تحت اثر اینترلوکین-۱۷ می‌باشد و افزایش تجمع و تحریک ماکروفاژها، با ترشح IL-1 β و TNF- α همراه می‌باشد که این دو سایتوکاین در تخریب پریودنتال نقش مهمی دارند.^{۲۶}

بیماری‌های پریودنتال و کنترل دیابت ارتباط محکمی دارند و هر دو بر روی هم اثرگذارند؛ مبتلایان به دیابت بیشتر در معرض ابتلا به پریودنتیت هستند و بیماران مبتلا به پریودنتیت که دیابت که دارند از کنترل قند خون ضعیف تری برخوردارند. آزمایش HbA1c برآوردی از کنترل قند خون را طی یک دوره تقریباً ۲-۳ ماهه قبل از آزمایش ارائه می‌دهد و با بررسی آن وضعیت کنترل قند خون ارزیابی می‌شود.^{۲۷} مطالعه سوماراک-دومونویک^{viii} و همکاران و سانتوس^{ix} و همکاران نشان داد که بین کنترل قند خون و سطح IL-17 رابطه معنی‌داری وجود دارد و هنگام کنترل قند خون سطح این نشانگر زیستی کاهش می‌یابد.^{۲۸،۲۹} در مطالعه حاضر نیز، ارتباط معنی‌داری بین سطح HbA1c و IL-17 قابل مشاهده است. بر طبق مطالعه اخیر، به دنبال مقایسه بیماران دارای دیابت کنترل شده و دیابت کنترل نشده، تفاوت قابل توجهی در IL-17 مشاهده شد. بنابراین به نظر می‌رسد که عدم کنترل قندخون به عنوان یک عامل نامطلوب وضعیت دیابت، باعث تغییر در روند ترمیم می‌شود و متعاقب آن با تغییر شرایط بافتی و مستعد شدن به بیماری‌های پریودنتال،^{۲۴} بر طبق سازوکارهای ذکر شده میزان این سایتوکاین افزایش می‌یابد.

در این مطالعه ارتباط بین شاخص‌های بالینی و سطح IL-17 مشاهده شد. اولین علامت بالینی پریودنتیت

کنترل قند خون در بیماران مبتلا به دیابت می‌تواند در شروع یا کند کردن روند پیشرفت بیماری پریودنتال موثر باشد. از طرفی دیگر عفونت مزمن لته کنترل مناسب قند خون را برای بیماران مشکل می‌سازد.^{۲۳،۲۴} در مطالعه حاضر، ارتباط غلظت بزاقی اینترلوکین-۱۷ با بیماری پریودنتیت مزمن و دیابت بررسی شد و نشان داده شد که بین غلظت بزاقی IL-17 و بیماری پریودنتال و دیابت ارتباط معنی‌داری وجود دارد.

در مطالعه حاضر سطوح بالاتری از غلظت IL-17 در افراد دارای پریودنتیت در مقایسه با گروه شاهد (سالم) مشاهده شد که با مطالعات ورنالⁱ و همکاران،^{۲۵} و یانگⁱⁱ و همکاران،^{۲۶} هم‌خوانی دارد ولی با مطالعه اوزاکاⁱⁱⁱ و همکاران،^{۲۷} و ایسازا-گازمن^{iv} و همکاران^{۲۸} در تضاد است. علت این تضاد می‌تواند تفاوت نژادی، حجم نمونه‌ها و روش جمع‌آوری بزاق باشد که می‌تواند بر میزان سایتوکاین‌ها تاثیرگذار باشد.^{۲۹،۳۰}

سازوکارهای احتمالی افزایش سطح غلظت IL-17 در بیماری‌های پریودنتال می‌تواند شامل این موارد باشد: اول این که نشان داده شده است که افزایش میزان غلظت اینترلوکین-۱۷ با افزایش سطح mRNA فعال‌کننده گیرنده هسته‌ای لیگاند کاپا^v همراه بوده که بیانگر تاثیر این سایتوکاین در فرایند تخریب بافت‌های اتصالی پریودنتال می‌باشد.^{۳۱} جهت اثبات این امر مطالعات نشان داده‌اند که مهار IL-17 می‌تواند از تخریب استخوان پریودنتال جلوگیری کند و مهار این سایتوکاین و مسیر آن را به عنوان روش درمانی پیشنهاد داده‌اند.^{۳۲}

دوم این که افزایش سطح این سایتوکاین با عوامل میکروبی بیماری‌زای پریودنتال مرتبط است. افزایش میزان رشد پورفیروموناس ژینژیوالیس^{vi} در پلاک دندانی، با افزایش قابل توجه سطح اینترلوکین-۱۷ در بیماران دارای پریودنتیت نشان داده شده است.^{۳۳} افزایش این سایتوکاین با افزایش فراخوانی ماکروفاژها و نوتروفیل به بافت همراه

i-Vernal

ii-Yang

iii-Ozcaka

iv-Isaza-Guzmán

v-Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B ligand(RANKL)

vi-Porphryomonas Gingivalis

vii-Developmental Endothelial Locus-1

viii-Sumarac-Dumanovic

ix-Santos

سایتوکاین‌های دیگر بررسی و مقایسه غلظت بزاقی و پلاسمایی سایتوکاین‌ها صورت گیرد. همچنین در این مطالعه مداخله‌ای در مورد اثرات کنترل بیماری پریودنتال و اثر آن بر روی تغییرات سطح IL-17 صورت نگرفت لذا با توجه به اثرات زیادت‌ر بیماری پریودنتیت بر روی تغییرات سطح IL-17 توصیه می‌گردد که در مطالعات بعدی با درمان بیماری پریودنتال، تغییرات سطح اینترلوکین-۱۷ بررسی شود. از آنجایی که بیماری‌های پریودنتال و دیابت رابطه‌ای دو طرفه دارند و کنترل هر کدام بر روی دیگری تاثیرگذار خواهد بود، بنابراین تعامل و همکاری متخصصان دیابت با دندان‌پزشکان عمومی و یا متخصصان پریودنتولوژی جهت کنترل دیابت و بیماری‌های پریودنتال و در نهایت پیشگیری از عوارض ضروری می‌باشد. از دیگر نقاط قوت این مطالعه استفاده از بزاق غیرتحریکی بود که بر اساس شواهد شرایط دقیق‌تری از وضعیت داخل دهانی ارائه می‌دهد.^{۲۰} عمده محدودیت مطالعه شامل دسترسی محدود به افرادی بود که معیار ورود به مطالعه را داشته باشند.

نتیجه‌گیری

بیماری پریودنتال و دیابت سبب افزایش غلظت اینترلوکین-۱۷ می‌شود، بنابراین کنترل بیماری پریودنتال که فرایند التهابی مزمن دارد در همه بیماران و افراد مستعد، بخصوص بیماران مبتلا به دیابت، توصیه می‌گردد.

سپاسگزاری: این تحقیق مستخرج از پایان‌نامه دوره دندان‌پزشکی عمومی آقای ناصر نجفی بوده که با شماره طرح U-92094 در دانشگاه جندی‌شاپور تصویب شد و مرکز دیابت دانشگاه جندی‌شاپور اهواز که به ما در جمع‌آوری بیماران کمک کردند تشکر می‌نمایم.

تعارض منافع: هیچ‌کدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و یا دستگاه‌ها تعارض منافی برای انتشار این مقاله ندارند.

وجود پاکت پریودنتال است و هرچه پاکت پریودنتال عمیق‌تر شود و تخریب استخوان بیشتر رخ دهد، باکتری‌های بیماری‌زای بیشتری در پاکت پریودنتال رشد می‌کنند.^۴ به دنبال بروز بیماری پریودنتال میزان بالینی و به طور عمده عمق پاکت پریودنتال و حد چسبندگی بالینی بر اساس سیر بیماری تغییر پیدا می‌کند. میانگین غلظت IL-17 در بیماران دارای پریودنتیت در مقایسه با گروه‌های دارای دیابت بالاتر بوده و بنظر می‌رسد که بیماری پریودنتیت در مقایسه با دیابت، بیشتر سبب افزایش غلظت IL-17 می‌گردد و همان‌طور که نشان داده شد اثرات تجمعی این دو بیماری سبب افزایش بیشتر غلظت IL-17 می‌گردد. بیماری دیابت نیز سبب عوارضی می‌شود که ششمین عارضه آن بیماری پریودنتال است و چون در بیماران مبتلا به دیابت و بیماری پریودنتال تغییرات سطح IL-17 بیشتر از گروه‌های دیگر بوده لازم است این دسته از بیماران تحت کنترل دقیق و ارزیابی دوره‌ای قرار گیرند. این بیماران عمدتاً کنترل قند خون مناسب ندارند و پس از تشخیص بیماری پریودنتال بهتر است تحت درمان‌های غیر جراحی و یا جراحی قرار گیرند تا با کنترل بیماری پریودنتال بتوان به کنترل مناسب قند خون رسید.^{۲۷}

بزاق به عنوان یک منبع در دسترس و ارزان نمونه مناسبی برای بررسی است. از آنجا که بزاق حاوی عناصر و سایتوکاین‌های زیادی است، در این مطالعه جهت ارزیابی تغییرات سطح IL-17 استفاده شد. این که در مطالعات پیش از این اثر مستقل پریودنتیت و دیابت بر روی تغییرات سطح IL-17 مقایسه نشده است، نقطه قوت این مطالعه مقایسه‌ی فوق می‌باشد. اگرچه هر دو عامل دیابت و پریودنتیت بر روی تغییرات سطح بزاقی IL-17 موثر بودند ولی اثرات پریودنتیت بیشتر بود. توصیه می‌گردد که در مطالعات بعدی

References

1. Barros SP, Hefni E, Nepomuceno R, Offenbacher S, North K. Targeting epigenetic mechanisms in periodontal diseases. *Periodontol* 2000; 2018; 78: 174-84.
2. Bascones-Martinez A, Matesanz-Perez P, Escribano-Bermejo M, González-Moles M, Bascones-Ilundain J, Meruman JH. Periodontal disease and diabetes-Review of the Literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011; 16: e722-9.
3. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 738-48.
4. Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis: oral complication of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42: 849-67.
5. Telgi RL, Tandon V, Tangade PS, Tirth A, Kumar S, Yadav V. Efficacy of nonsurgical periodontal therapy on glycaemic control in type II diabetic patients: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Implant Sci* 2013; 43: 177-82.
6. Almas K, Al-Qahtani M, Al-Yami M, Khan N. The relationship between periodontal disease and blood glucose level among type II diabetic patients. *J Contemp Dent Pract* 2001; 2: 18-25.
7. Mealey BL. Periodontal disease and diabetes. A two-way street. *J Am Dent Assoc* 2006; 137 Suppl: 26s-31s.

8. Mealey BL. Diabetes and periodontal disease: two sides of a coin. *Compend Contin Educ Dent* 2000; 21: 943-6, 948, 950, passim; quiz 956.
9. Chen Y-L, Qiao Y-C, Pan Y-H, Xu Y, Huang Y-C, Wang Y-H, et al. Correlation between serum interleukin-6 level and type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine* 2017; 94: 14-20.
10. Acharya AB, Satyanarayan A, Thakur SL. Status of association studies linking diabetes mellitus and periodontal disease in India. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2010; 30: 69-74.
11. Devaraj S, Glaser N, Griffen S, Wang-Polagruto J, Miguelino E, Jialal I. Increased monocytic activity and biomarkers of inflammation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 774-9.
12. Southerland JH, Taylor GW, Offenbacher S. Diabetes and periodontal infection: making the connection. *Clinical Diabetes* 2005; 23: 171-8.
13. Schenkein H, Koertge T, Brooks C, Sabatini R, Purkall D, Tew J. IL-17 in sera from patients with aggressive periodontitis. *J Dent Res* 2010; 89: 943-7.
14. Cheng WC, Hughes FJ, Taams LS. The presence, function and regulation of IL-17 and Th17 cells in periodontitis. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 541-9.
15. Adibrad M, Deyhimi P, Ganjalikhani Hakemi M, Behfarinia P, Shahabuei M, Rafiee L. Signs of the presence of Th17 cells in chronic periodontal disease. *J Periodontal Res* 2012; 47: 525-31.
16. Miller CS, King CP Jr, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *J Am Dent Assoc* 2006; 137: 322-9.
17. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 1-6.
18. Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963; 21: 533-51.
19. Silness J, Löe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 121-35.
20. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019; 127(S 01): S1-S7.
21. Xu Y, Wang L, He J, Bi Y, Li M, Wang T, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA* 2013; 310: 948-59.
22. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 694: 72-7.
23. Minty M, Canceil T, Serino M, Burcelin R, Tercé F, Blasco-Baque V. Oral microbiota-induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 2019; 20: 449-59.
24. Genco RJ, Borgnakke WS. Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies. *Periodontol* 2000 2020; 83: 40-5.
25. Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, Puente J, Antonieta Valenzuela M, Gamonal J. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 383-9.
26. Yang X, Li C, Pan Y. The Influences of Periodontal Status and Periodontal Pathogen Quantity on Salivary 8-Hydroxydeoxyguanosine and Interleukin-17 Levels. *J Periodontol* 2016; 87: 591-600.
27. Özçaka O, Nalbantsoy A, Buduneli N. Interleukin-17 and interleukin-18 levels in saliva and plasma of patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res* 2011; 46: 592-8.
28. Isaza-Guzmán DM, Cardona-Vélez N, Gaviria-Correa DE, Martínez-Pabón MC, Castaño-Granada MC, Tobón-Arroyave SI. Association study between salivary levels of interferon (IFN)-gamma, interleukin (IL)-17, IL-21, and IL-22 with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol* 2015; 60: 91-9.
29. Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers. *Clin Chim Acta* 2004; 343: 1-16.
30. Eliasson L, Carlén A. An update on minor salivary gland secretions. *Eur J Oral Sci* 2010; 118: 435-42.
31. Fu QY, Zhang L, Duan L, Qian SY, Pang HX. Correlation of chronic periodontitis in tropical area and IFN- γ , IL-10, IL-17 levels. *Asian Pac J Trop Med* 2013; 6: 489-92.
32. Bostanci N, Abe T, Belibasakis GN, Hajishengallis G. TREM-1 Is Upregulated in Experimental Periodontitis, and Its Blockade Inhibits IL-17A and RANKL Expression and Suppresses Bone loss. *J Clin Med* 2019; 8: 1579.
33. Oda T, Yoshie H, Yamazaki K. Porphyromonas gingivalis antigen preferentially stimulates T cells to express IL-17 but not receptor activator of NF-kappaB ligand in vitro. *Oral Microbiol Immunol* 2003; 18: 30-6.
34. Kinane DF, Preshaw PM, Loos BG; Working Group 2 of Seventh European Workshop on Periodontology. Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions--consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011; 38 Suppl 11:44-8.
35. Saxena S, Venugopal R, Chandrayan Rao R, Yuwanati MB, Awasthi H, Jain M. Association of chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus with salivary Del-1 and IL-17 levels. *J Oral Biol Craniofac Res* 2020; 10: 529-534.
36. Turner-Brannen E, Choi KY, Arsenault R, El-Gabalawy H, Napper S, Mookherjee N. Inflammatory cytokines IL-32 and IL-17 have common signaling intermediates despite differential dependence on TNF-receptor 1. *J Immunol* 2011; 186: 7127-35.
37. Adda G, Aimetti M, Citterio F, Consoli A, Di Bartolo P, Landi L, Lione L, Luzi L. Consensus report of the joint workshop of the Italian Society of Diabetology, Italian Society of Periodontology and Implantology, Italian Association of Clinical Diabetologists (SID-SIDP-AMD). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021; 31: 2515-25.
38. Sumarac-Dumanovic M, Jeremic D, Pantovic A, Janjetovic K, Stamenkovic-Pejkovic D, Cvijovic G, et al. Therapeutic improvement of glucoregulation in newly diagnosed type 2 diabetes patients is associated with a reduction of IL-17 levels. *Immunobiology* 2013; 218: 1113-8.
39. 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. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 1049-58.
40. Shiloah J, Patters MR. Repopulation of periodontal pockets by microbial pathogens in the absence of supportive therapy. *J Periodontol* 1996; 67: 130-9.

Original Article

The Relationship between Salivary Interleukin 17 with Periodontitis and Diabetes: A Case-control Study

Yousefimanesh H¹ , Robati M² , Najafi N¹ , Ghadiri A³ 

¹Department of Periodontology, School of Dentistry, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

²Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

³Department of Immunology, Cellular and Molecular Research Center, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, I. R. Iran.

e-mail: yousefimanesh-h@ajums.ac.ir

Received: 03/12/2022 Accepted: 10/04/2023

Abstract

Introduction: Periodontitis is a multi-factorial inflammatory disease that begins with the formation of microbial plaque, and its progression and severity are associated with conditions such as diabetes. Due to the relationship between tissue damage and changes in cytokine levels, this study aimed to evaluate the levels of Interleukin-17 (IL-17) in the saliva of patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. **Materials and Methods:** The study included 80 saliva samples from four groups, each consisting of 20 patients: individuals with periodontitis without diabetes, individuals with diabetes and periodontitis, individuals with diabetes without periodontitis, and a healthy control group without periodontitis. Participants were selected from the patients referred to the periodontology department of the Faculty of Dentistry and the Diabetes Center at Ahvaz University of Medical Sciences. The concentration of IL-17 was measured using the ELISA method. The data were analyzed using analysis of variance and Tukey's test. The correlation between clinical indicators, hemoglobin A1C (HbA1C) levels, and the concentration of Interleukin-17 was assessed using Spearman's correlation test. **Results:** The lowest concentration of IL-17 was observed in healthy individuals without periodontal disease, while the highest concentration was found in diabetic patients with periodontitis (1.5 ± 1.3 and 4.5 ± 1.2 pg/ml, respectively). Salivary levels of interleukin in healthy individuals without diabetes showed a significant difference compared to the other groups. The comparison between the uncontrolled diabetic groups and the non-diabetic and controlled diabetic groups revealed a significant difference in IL-17 concentration ($p < 0.001$ and $p = 0.001$, respectively). There was a direct correlation between clinical parameters, HbA1C level, and IL-17 concentration. **Conclusion:** The association between periodontal disease and diabetes leads to an elevation in the concentration of interleukin-17, which can negatively impact the glycemic control of patients. Therefore, monitoring and treating periodontal disease, which has a chronic inflammatory nature, is recommended in patients with diabetes.

Keywords: Periodontitis, Diabetes Mellitus, Interleukin-17, Saliva