مقاله مروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل
سال ۱۳۹۸، دوره ۲۱، صفحه ۲۵۸-۲۴۹

نقش ملاتونین بر روی عوامل متابولیکی مرتبط با بیماری پریودنتال در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

هادی بازیار (PhD)[۱]، میثم عالیپور (PhD)[۲]، فاطمه میرزایی (MSc)[۱]، بهمن مرادی پوده (PhD)[۱]، احمد زارع جاوید (PhD)[۲و۳*]

۱-کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
۲-مرکز تحقیقات تغذیه و بیماری های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
۳-گروه تغذیه، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

دریافت: ۹۷/۶/۲۳، اصلاح: ۹۷/۱۰/۱، پذیرش: ۹۷/۱۰/۱۵

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به اقدامات کنترل کننده و درمانی مختلف خطر بیماری پریودنتال در افراد دیابتی سه برابر افراد غیر دیابتی است. به دلیل نقش مرکزی استرس اکسیداتیو در پاتوژنز بیماری دیابت، علاقه به استفاده از آنتی اکسیدان ها از جمله ملاتونین به عنوان راهکار درمانی کامل افزایش یافته است. لذا این مطالعه مروری به منظور بررسی نقش ملاتونین بر روی عوامل متابولیکی مرتبط با بیماری پریودنتال در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مروری با استفاده از پایگاه های اطلاعاتی Scopus، PubMed، Science Direct، Google Scholar و پایگاه‌های علمی فارسی همچون Magiran و SID و جستجو کلید واژه های دیابت نوع ۲، بیماری پریودنتال، ملاتونین، قندخون پروفایل لیپیدی، فشارخون، چاقی و عوامل التهابی از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۸ استخراج شدند.

یافته‌ها: مرور مطالعات نشان می دهد که مکمل ملاتونین می تواند آسیب پیشرونده بافت پریودنتال، سطوح قندخون، پروفایل لیپیدی، فشارخون، چاقی و عوامل التهابی را در بیماران دیابتی نوع ۲ مبتلا به بیماری پریودنتال کاهش دهد و به این طریق نقش موثری در بهبود این بیماران داشته باشد. از طرفی مشخص شده است که افزایش قند خون می تواند تولید ملاتونین را از غده پینه آل در بیماران دیابتی کاهش دهد. پس مکمل یاری با ملاتونین در این بیماران می تواند با کاهش قند خون نقش مفیدی نیز در افزایش تولید ملاتونین در بدن ایفا کند.

نتیجه گیری: یافته‌های بدست آمده نشان داد که مکمل ملاتونین با دارا بودن نقش آنتی اکسیدانی می تواند با ایجاد تعادل بین سیتوکین های التهابی و ضدالتهابی نقش مفیدی در بهبود بقاء بیماران دیابتی نوع ۲ مبتلا به بیماری پریودنتال داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع ۲، بیماری پریودنتال، ملاتونین، پروفایل لیپیدی، فاکتورهای التهابی.

مقدمه

دیابت ملیتوس (DM) یکی از مهمترین بیماری های متابولیکی است که شیوع آن در سراسر جهان روز به افزایش است (۱). بر اساس گزارش فدراسیون بین المللی دیابت (IDF) در سال ۲۰۱۵، حدود ۴۱۵ میلیون نفر بزرگسال مبتلا به دیابت بوده اند و پیش بینی می شود در سال ۲۰۴۰ این رقم به ۶۴۲ میلیون نفر افزایش یابد (۲). با وجود مطالعه گسترده انجام گرفته پیرامون درمان بیماری دیابت همچنان درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد (۳و۴). هیپرگلیسمی مزمن بعنوان ویژگی اصلی DM می تواند بر تمام اعضاء و سیستم های بدن، از جمله بافت های لثه و پریودنتال تاثیر بگذارد (۵). شواهد نشان می دهد که یک رابطه دو طرفه بین دیابت و بیماری های پریودنتال وجود دارد. به این معنا، دیابت قندی با افزایش شیوع و پیشرفت پریودنتیت همراه است، در حالی که عفونت پریودنتال به نوبه خود با کنترل ضعیف تر قند خون در افراد دیابتی همراه است (۶). گزارش شده که شیوع پریودنتیت شدید در بیماران دیابتی نسبت به بیماران غیردیابتی تقریبا ۳۹ تا ۵۹/۶ بیشتر است (۷). به طور کلی خطر بیماری پریودنتال در افراد دیابتی سه برابر افراد غیر دیابتی است (۸). بیماری پریودنتال یک عفونت التهابی مزمن است که با ازبین بردن همبستگی بافت همبند و استخوان منجر به تخریب بافت های حمایت کننده دندان ها می شود. پاتوژنز بیماری پریودنتال با ارتباط پیچیده بین میکروارگانیسم ها در بیوفیلم دندان (پلاک) و پاسخ ایمنی التهابی میزبان مشخص می شود که ممکن است تحت تاثیر عوامل ژنتیکی، شرایط محیطی از قبیل سیگار کشیدن و بیماری های سیستمیک باشد (۹). ژنژویت (gingivitis) و پردیودنتیت (periodontitis) دو فرم رایج این بیماری هستند. ژنژویت به عنوان التهاب لثه بدون هیچ گونه نشانه تخریب استخوانی مشخص می شود. پردیودنتیت به عنوان نشانه های کلینیکی و رادیوگرافی تخریب ساختارهای حمایت کننده دندان تعریف می شود. دلیل اصلی بیماری های پریودنتال پلاک دندانی میکروبی است (۱۰). باکتری‌های گرم منفی و بی‌هوازی *A. actinomycetemcomitans (Aa)* و *P.gingivalis (Pg)* اجزاء کلیدی در سبب شناسی بیماری پریودنتال می‌باشند (۱۲و۱۱). اگرچه باکتری‌ها

* مسئول مقاله: دکتر احمد زارع جاوید
آدرس: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، دانشکده پیراپزشکی، گروه تغذیه. تلفن: ۳۳۳۶۷۵۴۳-۰۶۱
E-mail: ahmaddjavid@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.39.4]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.249]

آغاز کننده اولیه بیماری هستند اما بیشتر تخریب بافت لثه به دلیل پاسخ غیرنرمال فرد به این میکروارگانیسم ها و مواد تولیدی حاصل از آنها می‌باشد (۱۲). پریودنتیت شدید در بیماران با یا بدون دیابت با افزایش سطوح سیتوکین های پیش التهابی و واسطه های پیش التهابی ارتباط دارد (۱۳). این فاکتور های التهابی ممکن است تغییرات مضری را در متابولیسم لیپیدها نیز ایجاد کنند (۱۴). به طور کلی در بیماری پریودنتال ممکن است سطوح آنتی اکسیدان‌های سرم کاهش و تولید رادیکال‌های آزاد افزایش یابد (۱۵). درنتیجه پیشنهاد شده است که بیماری های پریودنتال ممکن هست در التهاب کلی و توسعه بیماری های سیستمیک التهابی شرکت داشته باشند (۱۶). بنابراین شناسایی عوامل خطر مرتبط با بیماری پریودنتال اهمیت دارد. در بین عوامل خطر مختلف برای بیماری پریودنتال، دیابت ملیتوس به عنوان مهم ترین عامل خطر در نظر گرفته می شود (۱۷). مشخص شده است که استرس اکسیداتیو نقش کلیدی در پاتوژنز هر دو بیماری پریودنتال و دیابت ایفا می کند (۱۸). بیماران دیابتی نوع ۲ مبتلا به بیماری پریودنتال دارای سطوح افزایش یافته فاکتورهای التهابی هستند که می توانند بر میزان متابولیسم گلوکز و لیپید خون تاثیر بگذارد (۱۹).

بنابراین به دلیل نقش مرکزی استرس اکسیداتیو در پاتوژنز بیماری دیابت، علاقه به استفاده از آنتی اکسیدان ها به عنوان راهکار درمانی کامل افزایش یافته است (۲۰). ملاتونین یکی از این آنتی اکسیدان ها به شمار می رود و علاوه بر خصوصیات فیزیوشیمیایی رادیکال های آزاد را از بین می برد (۲۱). ملاتونین (N-acetyl-5- methoxytryptamine) یک هورمون چربی دوست مترشحه از غده پینه آل است. بعد از اینکه به درون خون رها می شود به سلول های بدن می رسد و بطور غیرفعال به درون بزاق پخش می شود تا به حفره دهانی برسد (۲۲). اثر تنظیم کنندگی ملاتونین تقریبا در بیماران با یا بدون پریودنتیت تقریبا آغاز شده است. مطالعات نشان داده اند که ملاتونین ممکن است التهاب را در لثه و بافت پریودنتال خنثی کند (۲۳).

ملاتونین اعمال مختلفی را از جمله تاثیر مثبت احتمالی بر روی استخوان، سوخت و ساز انرژی و وزن بدن انجام می دهد. مطالعات حیوانی نشان داده اند که درمان روزانه با ملاتونین باعث کاهش وزن بدن، لپتین پلاسما، آدیپونکتین، تری گلیسیرید، کلسترول، انسولین و گلوکز می شود (۲۴). بنابراین ملاتونین علاوه براینکه به عنوان یک آنتی اکسیدان و عامل ضدالتهاب عمل می کند به طور عملکردی با متابولیسم گلوکز نیز ارتباط دارد (۲۵). نشان داده شده است که ملاتونین مقاومت به انسولین و کنترل گلیسمی را در موش های دیابتی بهبود داده است (۲۶). مطالعه Liu و همکارانش نشان داد که ملاتونین سطوح TNF-α، iNOS، IL-1β و Cox2 را در موشهای هیپوکسیک کاهش می دهد (۲۷). سطوح ملاتونین در بزاق و پلاسما بیماران پریودنتیت مزمن به طور معنی داری کمتر از افراد سالم است (۲۸). مطالعات مختلف نشان داده اند که استرس اکسیداتیو نقش کلیدی در پاتوژنز هر دو بیماری دیابت و پریودنتال ایفا می کند. از سوی دیگر، تولید لیپوپلی ساکارید ها توسط باکتری های دهان می تواند بیماری پریودنتال را بدتر کند و کنترل گلوکز خون را مختل کند که این امر ممکن است منجر به افزایش خونریزی بافت لثه و تاخیر در بهبود زخم در بیماری پریودنتال شود. بنابراین پیشنهاد شده است که مکمل ملاتونین می تواند نقش دو طرفه ای برای کنترل هر دو بیماری از طریق هدف قرار دادن باکتری های دهان و پارامترهای التهابی بازی کند. این مطالعه مروری به منظور بررسی نقش ملاتونین بر روی عوامل متابولیکی مرتبط با بیماری پریودنتال در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری روایی ابتدا به شناسایی عوامل خطر مرتبط با بیماری پریودنتال پرداخته شد و سپس مقالات مرتبط با تاثیری که ملاتونین می تواند در بهبود وضعیت بافت پریودنتال، پروفایل قندی و لیپیدی، فشارخون، چاقی و عوامل التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو داشته باشند و مطالعات مداخله ای که تاثیر مکمل ملاتونین را بر بهبود بافت پریودنتال بررسی کرده بودند مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

مقالات مورد بررسی با جستجو در پایگاه های معتبر علمی انگلیسی مانند Scopusو Pubmed، Science Direct و پایگاه های علمی فارسی همچون Magiran و SID مابین سالهای ۲۰۱۸-۲۰۰۰ با استفاده از کلیدواژه های: " Periodontal" AND "Diabetes", "Periodontal" AND "Obesity", "Periodontal" AND "Blood Pressure", "Periodontal" AND "Lipid profile", "Diabetes" AND "Obesity", "Diabetes" AND "Blood Pressure", "Diabetes" AND "Lipid profile", "Melatonin" AND "Periodontal", "Melatonin" AND "Diabetes", "Melatonin" AND "Obesity", "Melatonin" AND "Blood Pressure", "Melatonin" AND "Lipid profile"استخراج شدند. مقالات مرتبط که ارتباط بین بیماری پریودنتال را با فاکتورهای متابولیکی مختلف سنجیده بودند، مطالعاتی که به بررسی نقش مکمل ملاتونین روی فاکتورهای مختلف مربوط به بیماری دیابت و پریودنتال پرداخته بودند، بررسی شدند و مطالعات با طراحی نامناسب و کیفیت پایین، مطالعاتی که اثر مکمل ملاتونین را روی فاکتورهایی ارزیابی کرده بودند که ارتباطی با کار ما نداشتند، مطالعاتی که سایر مکمل های تغذیه ای را روی بیماران دیابتی مبتلا به پریودنتال بررسی کرده بودند و همچنین مطالعاتی که به بررسی اثر مکمل ملاتونین روی دیابت نوع ۱ پرداخته بودند، از مطالعه خارج شدند.

یافته ها

ارتباط دوطرفه بین بیماری پریودنتال و هیپرگلایسمی: مشخص شده که بیماری پریودنتال با افزایش سطوح هموگلوبین گلیکوزیله، اختلال در گلوکز ناشتا و مقاومت به انسولین مرتبط است که این ارتباط می تواند یک ارتباط دوطرفه باشد. در واقع افزایش خطر تخریب بافت پریودنتال، با عوامل مختلفی شامل افزایش تولید و انباشت محصولات نهایی پیشرفته گلیکوزیلاسیون (Advanced glycation end products =AGEs)در بافت های پریودنتال، افزایش استرس اکسیداتیو سلولی و تولید سیتوکین های ضد التهابی در سرم، بزاق و مایع بین لثه ای در بیماران مبتلا به هیپرگلیسمی مزمن مرتبط می باشد و ممکن است به اثرات مخرب در ترشح و عملکرد انسولین و توسعه مقاومت به انسولین، به خصوص در پاسخ به عفونت های میکروبی کمک کنند که در صورت

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.39.4]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.249]

کنترل نشـدن و شـدت یافتن بیماری پریودنتال، می تواند سبب گردد تا دوره های زمانی بیشتری بدن با قند خون بالا مواجه باشد و خطر بروز عوارض دیابت در فرد افزایش یابد (۳۲و۳۱).

Rezvanfar و همکاران (۲۶) نشان دادند که مصرف ۶ میلی گرم ملاتونین (۲ قرص ۳ میلی گرمی) بـه مـدت ۱۲ هفته در بیماران دیابتی باعث کاهش معنی داری در سـطوح قند خون ناشـتا و هموگلوبین گلیکوزیله شـد (۳۳). در مطالعه ای دیگر Raygan و همکاران نشـان دادند که مصـرف ۱۰ میلی گرم ملاتونین به مدت ۱۲ هفته باعث کاهش قابل توجهی در گلوکز پلاسـما، غلظت انسولین سرم، مقاومت به انسـولین و همچنین افزایش حسـاسیت به انسولین شد (۳۴). همچنین Balci Yuce و همکاران نشـان دادند که ۴ هفته استفاده از ملاتونین (mg / ۱۰kg / day) باعث کاهش سـطح گلوکز خون در موشـهای صـحرایی دیابتی با پریودنتیت شـد، اما این کاهش معنی دار نبود (۳۵). مطالعات مولکولی به حضـور گیرنده های ملاتونین، MT1 و MT2 در جزایر لانگرهانس و همچنین در بافت پانکراس انسانی پی برده اند (۳۶).

مطالعات نشـان می دهند که ملاتونین ممکن اسـت سـایکلیک AMP (cAMP) را مهار و ترشـح انسـولین را تحریک کند، که این عمل به وسـیله پروتئین Gi متصـل به گیرنده های MT1 انجام می شود. ملاتونین فعال کننده گیرنده MT2 اسـت که پیامبر ثانویه دوم(cGMP) GMP را مهار می‌کند و ترشح انسولین توسط سلول‌های بتای پانکراس را مهار می‌کند. با توجه به مطالعات متعدد، افزایش سـطح انسـولین در بیماران T2DM ممکن اسـت منجر به اثرات مهاری بر غده پینه آل و ملاتونین شـود، بنابراین بین انسولین و ملاتونین اختلاف نظر وجود دارد. این مطالعات نشـان می‌دهد که غدد پینه آل و دسـتگاه های سنتز کننده ملاتونین آنها به هرگونه تغییر در میزان انسـولین حسـاس هسـتند. برخی مطالعات نشـان داده اند که سـطح بالای گلوکز و انسولین با سطح ملاتونین پایین در T2DM ارتباط دارد. از سـوی دیگر، ملاتونین باعث افزایش حسـاسـیت به انسـولین، تحمل گلوکز و بیان ژن GLUT4 در بافت های حسـاس به انسولین (مانند بافت اسکلتی و بافت چربی سفید و قهوه ای و عضلات قلب) می شود (۳۷).

ارتباط بین بیماری پریودنتال و دیس لیپیدمی: در سـال های اخیر مطالعات یک ارتباط دوطرفه بین بیماری پریودنتال و دیس لیپیدمی را نشـان داده اند. مشـخص شـده است که افزایش سطوح لیپیدی خطر بیماری پریودنتال را افزایش می دهد و از طرفی التهـاب ناشـی از بیماری پریودنتال یک اثر منفی روی کنترل لیپیدهای سـرم دارد (۳۸). عفونت‌های حاد سیستمیک و یا مزمن با ایجاد تغییراتی در غلظت سیتوکین‌ها و هورمون‌ها همراه است که باعث تغییر در متابولیسم چربی‌ها می‌شود. هم چنین پریودنتال و تجمع باکتری‌های پاتوژن و اندوتوکسین‌ها در محل عفونت لثه باعث ایجاد واکنش های التهابی در بدن و رهایی سـیتوکین های التهابی مانند TNF-α، IL6 و IL-1b شـده، که خود می‌تواند متابولیسـم چربی‌ها را تغییر داده و منجر به هیپرتری گلیسیریدمی مزمن شود (۳۹).

مطالعات متعدد اثر آنتی اکسـیدانی ملاتونین بر اکسیداسیون LDL را نشان داده‌اند. با توجه به ماهیت چربی دوستی آن، ملاتونین می تواند به راحتی در هسته چربی ذرات LDL وارد شـده و مانع از پراکسـیداسیون لیپید شود (۴۰). ملاتونین همچنین می تواند یک اثر محافظتی را با افزایش ترشـح کلسـترول اندوژن ایجاد کنـد (۴۱). مطـالعـات متعـددی از اثر مثبـت ملاتونین بر پروفایل لیپید در بیماران دیـابتی حمـایت می کند. به گونه ای که Rezvanfar و همکارانش دریافتند که بعد از ۳ ماه مصرف ملاتونین سطوح HDL کلسترول به طور معنی داری افزایش یافت اما تغییرات قابل توجهی در TG، CHOL و LDL مشـاهده نشـد (۳۳). مطـالعـه Raygan و همکاران نشـــان داد که مکمل یاری با دوز ۱۰ میلی گرم ملاتونین در روز به مدت ۱۲ هفته باعث افزایش معنی داری در سـطوح HDL و کاهش معنی دار نسـبت کلسـترول تام به HDL شـد. اما تغییرات در مورد سـایر شـــاخص های پروفایل لیپیدی معنی دار نبود (۳۴). به طور مشـــابه، Amin و همکاران نشـان دادند که درمان با ملاتونین خوراکی به مدت ۲۱ روز در موشـهای دیـابتی نـه تنهـا موجـب افزایش معنی داری در میزان HDL بلکه باعث کاهش سطوح CHOL، TG، LDL-C و VLDL نیز شد (۴۲).

نقش التهـاب در پـاتوژنز دو بیمـاری دیابت و پریودنتال: التهاب به عنوان عامل ارتباط دهنده بین مقاومت به انسـولین، چاقی و دیابت شـناخته می شـود. مطالعات متعـددی به نقش بالقوه IL-6، IL1B و TNF-αدر تخریب بافتی در بیماری پریودنتال اشاره دارد (۴۳). در واقع پلاک میکروبی ایجاد شده در بیماری پریودنتال نقش برجسـتـه ای را در افزایش تولیـد سـیتوکین هـای پیش التهابی و التهاب سـیسـتمیـک ایفـا می کنـد (۴۴). بیماران مبتلا به پریودنتیت سـطوح بالای سایتوکین‌های پیش التهابی مانند IL-1β، TNF-α و یک متابولیت آراشیدونیک اسـید مانند پروسـتاگلاندین E2 (PGE2) را در مایع خلفی لثه (GCF) دارند. PGE2یک متابولیت مسیر سیکلواکسیژناز است که قوی‌ترین واسطه در از دست دادن اسـتخوان آلوئول در پریودنتیت می باشـد (۴۵). این سـایتوکاین‌های پیش التهابی نقش اصـلی را در کنترل التهاب پریودنتال ایفا می‌کنند. این سـایتوکاین‌ها، تحریک کننده های اصلی پاسخ التهابی و ایمنی به پاتوژن‌ها هستند. بنابراین تولید آنزیم هـای پروتئولیتیـک و فعـالیـت آنزیم های اسـتئوکلاسـتیک درنتیجه این سـایتوکاین ها، فاکتورهای ایجاد کننده پریودنتال هسـتند (۴۶). پیشنهاد شده است که اثرات ملاتونین بر روی بیماران دیابتی مبتلا به بیماری پریودنتال ممکن اسـت دو نوع باشـد: اول، خواص ضـد التهابی و آنتی اکسـیدانی ملاتونین، التهاب را در بافت های پریودنتال کاهش می دهد و دوم، ملاتونین ROS تولید شده در DM را تخریب می کند و بنابراین می تواند اثرات التهابی دیابت را بر پریودنتیت کاهش دهد (۴۸و۴۷).

بنابراین ملاتونین می تواند از طریق مهار فسـفریلاسیون مسیر سلولی وابسته بـه NF-κB کـه باعث تولید واســطه های التهابی می شـــود و همچنین مهار NLRP3 بـه عنوان یک ترکیب مهم التهاب زا تولید فاکتورهای التهابی از قبیل hsCRP، TNF-α و IL-1β را کـاهش دهد (۴۹). Pakravan و همکاران دریافتند که مصـــرف یک قرص ملاتونین ۲ بار در روز برای ۶ هفته به طور معنی داری بـاعـث کـاهش معنی داری در میزان hsCRP ســرم در بیماران مبتلا به بیماری کبدی چرب غیرالکلی شد (۵۰). به طور مشابهی، Cutando و همکاران نشـــان دادنـد که کاربرد ملاتونین موضـعی در بیماران مبتلا به دیابت و بیماری پریودنتال باعث کاهش قابل توجهی در میزان سـرمی hsCRP و IL-6 شـد (۵۱). اما Koziróg و همکارانش نشـان دادند که مصـرف روزانه ۵ میلی گرم ملاتونین به مدت ۲ ماه باعث کاهش معنی داری در سـطوح hsCRP نشد (۵۲). تفاوت در نوع بیماری، روش تحقیق، تعداد بیماران و مدت مداخله به عنوان عوامل احتمالی منجر به تنوع در نتایج مطرح شده است.

نقش چاقی در پاتوژنز بیماری پریودنتال: چاقی یکی از مهمترین تهدید کننده های سـلامت انسان است که با بیماری های التهابی همچون دیابت و پریودنتال ارتباط

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.39.4]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.249]

دارد (۵۳). بین توسعه پریودنتیت و افزایش شاخص توده بدنی در افراد چاق و کنترل نامناسب قند خون ارتباط نزدیکی وجود دارد. بطوریکه چاقی با افزایش سطوح فاکتورهای التهابی می تواند نقش مهمی در بروز و توسعه بیماری های سیستمیک همچون پریودنتال داشته باشد (۵۴). چاقی (مخصوصا چاقی احشایی) یکی از مهمترین عوامل خطر در T2DM می باشد (۳۳). مطالعات نشان می دهند عوامل تغذیه ای موثر در کنترل دریافت غذایی می توانند از طریق کنترل چاقی باعث بهبود عوامل متابولیکی مرتبط با دیابت نوع دو گردند (۵۶ و ۵۵). در این زمینه پیشنهاد شده است که ملاتونین می تواند از طریق تنظیم مصرف انرژی و تنظیم توده چربی بدن باعث مهار چاقی و کنترل وزن گردد (۳۲).

اثرات ضد چاقی ملاتونین به دلیل نقش آن در تنظیم مصرف انرژی از طریق فعال سازی بافت چربی قهوه ای و تأثیر روی تعادل انرژی بر اساس تنظیم جریان انرژی از ذخایر است (۵۷). در چاقی تولید فاکتورهای التهابی به وسیله بافت چربی افزایش می یابد و ملاتونین به عنوان یک عامل آنتی اکسیدان مسیر سلولی وابسته به NF-κB که باعث تولید واسطه های التهابی می شود را مهار می‌کند و از این طریق باعث کاهش التهاب می شود (۵۸). Pakravan و همکارانش نشان دادند که وزن و دور کمر در دوره مطالعه در گروه دریافت کننده ملاتوین به طور معنی داری کاهش یافت(۵۰). یک مطالعه انجام شده توسط She و همکارانش نشان داد که درمان با ملاتونین (۴ میلی گرم بر کیلوگرم) به مدت ۸ هفته در مدل موش های چاق (القاء شده بوسیله رژیم پرچرب) باعث کاهش معنی دار وزن و سایر عوامل متابولیکی می شود (۳۳).

ارتباط بین بیماری پریودنتال و فشار خون: فشار خون بالا یکی از مهمترین عوامل خطر برای پاتوژنز بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک است و باعث افزایش نگرانی در بارهٔ سلامت افراد شده است. اخیرا، "التهاب مزمن با درجه پایین" به عنوان یک علت بالقوه برای افزایش فشارخون، از جمله پیش فشار خون شناخته شده است. به طور کلی پذیرفته شده که پریودنتیت یکی از بیماری های التهاب مزمن با درجه پایین است. مطالعات اپیدمیولوژیک حاکی از آن است که پریودنتیت مزمن با شیوع بالای پرفشاری خون شریانی ارتباط دارد. درمان بیماری پریودنتال به همراه سایر درمان های کنترل فشار خون می تواند باعث کاهش بیشتر فشارخون شود. همچنین نشان داده شده که اختلال عملکرد اندوتلیال عروق علاوه بر نقش مهمی که در شروع و پیشرفت فشار خون دارد می تواند باعث پیشرفت بیماری پریودنتال نیز شود بنابراین درمان بیماری پریودنتال می تواند باعث بهبود عملکرد اندوتلیال عروق نیز شود (۵۹).

برخی مطالعات اثر سمپاتولیتیک ملاتونین و دخالت آن را در سیستم رنین-آنژیوتانسین مطرح نموده اند. با اثر بر این سیستم تولید آنژیوتانسین II را کاهش می دهد، درمان با ملاتونین التهاب بافت بینابینی کلیوی را که بوسیله نفوذ لنفوسیت ها و ماکروفاژها اندازه گیری می شود را کاهش می دهد، عمل گشادکنندگی اندوتلیوم عروق را افزایش می دهد، فعالیت سیستم سمپاتیک را کاهش می دهد، سطوح کاتکولامین ها (اپی نفرین و نوراپی نفرین) را در خون کاهش می دهد، تولید نیتریک اکساید (NO) را افزاش می دهد و همچنین پاسخ‌ها، رفلکس بارورسپتوری که مسئول حفظ فشارخون است را بهبود می دهد (۶۰). Możdżan و همکارانش مشخص نمودند که مصرف ۵ میلی گرم ملاتونین به مدت ۸ هفته به طور معنی داریSBP و DBP را هم در طول روز و هم شب در بیماران دیابتی نوع ۲ مبتلا به فشار خون کاهش داد (۶۱). همچنین Koziróg و همکارانش نشان دادند که مصرف روزانه ۵ میلی گرم ملاتونین به مدت ۲ ماه باعث کاهش معنی دار SBP وDBP شد (۵۲).

کاهش سطوح ملاتونین در بیماران دیابتی مبتلا به بیماری پریودنتال: سطح سرمی و بزاقی ملاتونین در بیماران مبتلا به DM و بیماری پریودنتال کاهش می یابد. یک مکانیسم احتمالی برای کاهش ملاتونین در بیماری پریودنتال، متابولیسم سمی ۵-آمینولولینیک اسید است. این متابولیت سمی یک رادیکال آزاد است که منجر به استرس اکسیداتیو می شود (۶۲). سطوح بالای اکسیدان ها ممکن است مصرف ملاتونین را حتی در ارگانهای تولید کننده ملاتونین در غلظت های بالا نیز افزایش دهد (۶۳). از سوی دیگر، در بیماران دیابتی نورآدرنالین، محرک اصلی سنتز ملاتونین پینه آل است (۶۴). غدد پینه آل مدل حیوانی دیابتی دارای نورآدرنالین کمتری هستند و در پاسخ به نورآدرنالین ملاتونین کمتری تولید می‌کنند. در واقع سنتز ملاتونین با تریپتوفان آغاز می شود، با این حال، غلظت خالص تریپتوفان در غدد پینه آل حیوانات دیابتی کاهش می یابد. در نتیجه کمبود تریپتوفان ممکن است غلظت ملاتونین پینه آل و پلاسما را کاهش دهد (۶۵). به طور کلی، پیشنهاد شده است که همراه شدن دیابت و بیماری پریودنتال ممکن است منجر به کاهش بیشتر میزان ملاتونین شود. Rybka و همکارانش نشان دادند که دریافت روزانه ۵ میلی گرم ملاتونین به مدت ۱ ماه باعث افزایش معنی دار ملاتونین سرم شد (۶۶).

اثر مکمل یاری ملاتونین روی بیماری پریودنتال: مطالعات مداخله ای محدودی پیرامون نقش مواد مغذی و سلامت دهان و دندان انجام شده است. در یک مطالعه انجام شده توسط Cutando و همکاران پس از کاربرد موضعی ملاتونین، کاهش معنی داری در شاخص لثه و عمق پاکت گزراش شد (۵۱). مطالعات متعدد اثرات مثبت ملاتونین و پیامدهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیک آن را در حفره دهان نشان داده اند (۲۲). Gülle و همکارانش گزارش کردند که ملاتونین موجب بهبود آسیب‌زایی ناشی از التهاب پریودنتال در موش صحرایی می شود (۶۷). به طور مشابه، استفاده موضعی ملاتونین در بیماران دیابتی پیشرفت پوسیدگی پریودنتال را کاهش داد که به علت کاهش تنظیم عوامل پیش التهابی است (۶۸). Balci Yuce و همکاران نشان دادند که ملاتونین سبب کاهش سلول های استئوکلاست شده و به موجب آن، باعث کاهش در از دست دادن استخوان آلوئول و تخریب پریودنتال در موش های صحرایی مبتلا به پریودنتیت می شود. اما بر روی پریودنتیت بدون DM در موش صحرایی اثر نمی گذارد (۳۵). علاوه بر این، مطالعات پیشنهاد کردند که ملاتونین دارای اثر ضد میکروبی علیه*p.gingivalis streptococcus mutans* و *prevotella intermedia* است که به عنوان دو باکتری اصلی در آسیب شناسی بیماری پریودنتال در نظر گرفته می شوند (۶۹). ملاتونین همچنین ممکن است فعالیت آنتی اکسیدانی داشته و به طور مستقیم بر رادیکال‌های آزاد تأثیر گذارد یا به طور غیر مستقیم از تولید ROS جلوگیری کند (۷۰). به علاوه برای جلوگیری از فعالیت استئوکلاستیک، ملاتونین بر روی تکثیر استئوبلاست ها و فعالیت آلکالن فسفاتاز اثر می گذارد. ملاتونین همچنین بیان ژن شاخص های فعالیت استئوبلاستیکی استئوکلسین، استئوپونین، سیالوپروتئین استخوان و کلاژن I نوع را افزایش می دهد و شکل گیری ماتریکس مینرالیزه شده و و ایجاد استخوان جدید را تحریک می کند (۷۱). بنابراین می توان گفت ارتباط بین بیماری پریودنتال و انواع آسیب های سیستمیک از قبیل DM وجود دارد. فرض بر این است که

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.39.4]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.249]

کنترل یکی از این دو پـاتولوژی ممکن اســت در کنترل کردن دیگری ســودمند باشد(۷۲).

عوارض مرتبط با دوز بالای مکمل یاری ملاتونین: گر چه ملاتونین سمی نیست ولی حداقل دوز موثر برای جلوگیری از اســتفاده بیش از حد باید اســتفاده شــود. دوزهـای مورد اســتفـاده برای مطالعات بالینی در مورد اثرات ملاتونین از ۱ تا۱۰ میلی‌گرم روزه متفـاوت اســت (۷۳). بـا این وجود برخی از اثرات نـامطلوب مانند سـرگیجه، سـردرد، تهوع و خواب آلودگی با استفاده از دوز بالای ملاتونین گزارش شــده اســت کـه به عنوان درمان برخی از بیماری ها مورد اســتفاده قرار گرفته است(۷۴).

بحث و نتیجه گیری

دیابت یک بیماری مزمن است که به دلیل آسیب به ارگان های مختلف مانند قلـب، کلیه، چشــم، بافت لثه و دندان ها می تواند روی کیفیت زندگی بیماران اثر گذارد. بنابراین رفتارهای مراقبتی از قبیل اصــلاح رژیم غذایی، فعالیت فیزیکی و دارو درمـانی می تواننـد در کنترل عوارض حـاد و طولانی مـدت این بیماری موثر باشــند و باعث افزایش کیفیت زندگی این بیماران شــوند (۷۵). بیماری پریودنتال یکی از عوارض دیابت می باشد و مطالعات مختلف نشان داده اند که توکسین‌های تولیدی توســط باکتری های گرم منفی بی هوازی از طریق ایجاد واســطه های التهابی نقش اســاســی در پاتوژنز این بیماری دارند (۱۱). با توجه به یافته های مطالعه حاضــر می توان گفت، از آنجایی که ترشــح این ســایتوکاین های التهابی باعث افزایش ســطوح قند خون و در نتیجه کاهش ترشــح ملاتونین و اختلال در عملکرد غده پینه آل می گردد و از طرفی این افزایش ســطوح قند خون می تواند باعث افزایش ریســک بیماری پریودنتال و افزایش خونریزی و تحلیل لثه شــود. بنـابراین با توجه به ارتباط دوطرفه این دو بیماری می توان این فرضــیه را مطرح نمود که با هدف قرار دادن این ســایتوکاین ها توســط آنتی بادی های منوکلونال بـاعـث احیـای عملکرد غـده پینـه آل و افزایش ســطوح ملاتونین و کنترل بهتر فاکتورهای متابولیک مرتبط با بیماری پریودنتال و در نتیجه جلوگیری از پیشــرفت بیماری دیابت و کاهش خطر بیماری پریودنتال شـود و شـاید بتوان در آینده با کار کردن روی این فرضـیه گامی موثر در جهت بهبود بیماران دیابتی مبتلا به بیماری پریودنتال برداشت.

تقدیر و تشکر

بدینوسـیله از کمیته تحقیقات دانشـجویی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز جهت حمایت از این تحقیق، تقدیر و تشکر می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.39.4]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.249]

The Role of Melatonin on Metabolic Factors related to Periodontal Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

H. Bazyar (PhD)[1], M. Alipour (PhD) [2], F. Mirzaee (MSc)[1], B. Moradi Poodeh (PhD)[1], A. Zare Javid (PhD) [*2,3]

1.Student Research Committee, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, I.R.Iran
2.Nutrition and Metabolic Diseases Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, I.R.Iran
3.Department of Nutrition, School of Paramedical Sciences, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 21; 2019; PP: 249-58
Received: Sep 14th 2018, Revised: Dec 22th 2018, Accepted: Jan 5th 2019.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Regarding to various controlling and therapeutic interventions, the risk of periodontal disease in diabetics is three times that of non-diabetics. Because of the central role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetes, interest in the use of antioxidants, including melatonin, as a complete therapeutic approach has increased. Therefore, this review study was performed to investigate the role of melatonin on metabolic factors associated with periodontal disease in patients with type 2 diabetes.

METHODS: This review study was conducted on various databases including Scopus, PubMed, Science Direct, Google Scholar and Persian databases such as Magiran and SID and keywords such as type 2 diabetes, periodontal disease, melatonin, hyperglycemia, lipid profile, hypertension, obesity, and Inflammatory factors were carried out from 2000 to 2018.

FINDINGS: A review of studies indicates that melatonin supplementation can reduce progressive damage of periodontal tissue, blood glucose levels, lipid profiles, hypertension, obesity and inflammatory factors in T2DM patients with periodontal disease, and therefore it has a significant role in improving of these patients. On the other hand, it has been shown that increased blood glucose can reduce the production of melatonin from the pineal gland in diabetic patients. Therefore, the supplementation with melatonin in these patients can play a useful role in increasing the production of melatonin in the body by reducing blood glucose levels.

CONCLUSION: The obtained results showed that melatonin supplementation with its antioxidant role can have a beneficial role in improving the survival of T2DM patients with periodontal disease by balancing inflammatory and anti-inflammatory cytokines.

KEY WORDS: *Type 2 Diabetes Mellitus, Periodontal Disease, Melatonin, Lipid Profile, Inflammatory Factors.*

Please cite this article as follows:

Bazyar H, Alipour M, Mirzaee F, Moradi Poodeh B, Zare Javid A. The Role of Melatonin on Metabolic Factors related to Periodontal Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. J Babol Univ Med Sci. 2019;21: 249-58.

[*]Corresonding Author: A. Zare Javid (PhD)
Address: Department of Nutrition, School of Paramedical Sciences, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, I.R.Iran
Tel: +98 61 33367543
E-mail: ahmaddjavid@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.39.4]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.249]

References

1. Mohammadshahi M, Zakerzadeh M, Zakerkish M, Zarei M, Saki M. Effects of Sesamin on the Glycemic Index, Lipid Profile, and Serum Malondialdehyde Level of Patients with Type II Diabetes. J Babol Univ Med Sci. 2016;18(6): 7-14.
2. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res Clin Pract. 2017;128:40–50.
3. Hosseini SA, Ghaedi E, Zakerkish M, Ghadiri A, Ashtary-larky D, Safari, et al. Effects of ginseng extract on chemerin, apelin and glycemic biomarkers in type 2 diabetic patients. Indian J Physiol Pharmacol. 2017;61(2):152-8.
4. Hosseini SA, Alipour M, Zakerkish M, Haghighizadeh MH. Effects of Standardized Extract of Ginseng (G115) on Biomarkers of Systemic Low-Grade Inflammation in Patients with Type 2 diabetes: A Double-blind Clinical Trial. Iran J Endocrinol Metab. 2014; 16(3):175-82.
5. Merlotti C, Morabito A, Pontiroli A. Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies. Diabetes Obes Metab. 2014;16(8):719-27.
6. Molina CA, Ojeda LF, Jiménez MS, Portillo CM, Olmedo IS, Hernández TM, et al. Diabetes and Periodontal Diseases: An Established Two-Way Relationship. J Diabetes Mellitus. 2016;6(4):209-29.
7. Daniel R, Gokulanathan S, Shanmugasundaram N, Lakshmigandhan M, Kavin T. Diabetes and periodontal disease. J Pharm Bioallied Sci. 2012;4(Suppl 2):S280-2.
8. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J. Periodontol. 1991;62(2):123-31.
9. Zare Javid A, Seal CJ, Heasman P, Moynihan PJ. Impact of a customised dietary intervention on antioxidant status, dietary intakes and periodontal indices in patients with adult periodontitis. J Hum Nutr Diet. 2014; 27(6):523-32.
10. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. J Clin Periodontol. 2006; 33(6):401-7.
11. Bouziane A, Benrachadi L, Abouqal R, Ennibi O. Outcomes of nonsurgical periodontal therapy in severe generalized aggressive periodontitis. J Periodontal Implant Sci. 2014; 44(4):201-6.
12. Amoian B, Moghadamnia A, Vadiati B, Mehrani J. Local Application of Antibiotics in Periodontal Pockets. J Babol Univ Med Sci. 2011; 13(1):82-9. [In Persian]
13. Duarte PM, da Rocha M, Sampaio E, Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, et al. Serum levels of cytokines in subjects with generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy: a pilot study. J. Periodontol. 2010;81(7):1056-63.
14. Taylor GW, Borgnakke W. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. Oral Dis. 2008;14(3):191-203.
15. Rizzo A, Bevilacqua N, Guida L, Annunziata M, Carratelli CR, Paolillo R. Effect of resveratrol and modulation of cytokine production on human periodontal ligament cells. Cytokine. 2012;60(1):197-204.
16. Waddington R, Moseley R, Embery G. Periodontal Disease Mechanisms :Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. Oral Dis. 2000;6(3):138-51.
17. Kim E-K, Lee SG, Choi Y-H, Won K-C, Moon JS, Merchant AT, et al. Association between diabetes-related factors and clinical periodontal parameters in type-2 diabetes mellitus. BMC Oral Health. 2013;13(1):64.
18. Adriana Monea, Tibor Mezei, Sorin Popsor, and Monica Monea, "Oxidative Stress: A Link between Diabetes Mellitus and Periodontal Disease," Int J Endocrinol. 2014; 2014:4.
19. Zare Javid A, Hormoznejad R, Yousefimanesh HA, Zakerkish M, Haghighi-zadeh M H, Barzegar A, et al . The Effect of Resveratrol Supplementation in Adjunct with Non-surgical Periodontal Treatment on Blood Glucose, Triglyceride, Periodontal Status and Some Inflammatory Markers in Type 2 Diabetic Patients with Periodontal Disease. Nutr Food Sci Res. 2016; 3 (1):17-26[In Persian].
20. Bolbol Haghighi N, Molzemi S, Goli Sh, Mohammad Sadeghi H, Aminian M. The Effect of Hydroalcoholic Extract of Ziziphora Clinopodioides Lam on Testicular Damage Caused by Diabetes Mellitus in Male Rats. J Babol Univ Med Sci. 2017;19(12):43-9.
21. El-Missiry M, Fayed T, El-Sawy M, El-Sayed A. Ameliorative effect of melatonin against gamma-irradiation-induced oxidative stress and tissue injury. Ecotoxicol Environ Saf. 2007;66(2):278-86.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.39.4]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.249]

22. Cutando A, Gómez-Moreno G, Arana C, Acuña-Castroviejo D, Reiter RJ. Melatonin: potential functions in the oral cavity. J Periodontol. 2007;78(6):1094-102.
23. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Liu XY, Acuna-Castroviejo D, Escames G, Tan DX. Melatonin in the oral cavity: physiological and pathological implications. J Periodont Res. 2015;50(1):9-17.
24. Amstrup AK, Sikjaer T, Pedersen SB, Heickendorff L, Mosekilde L, Rejnmark L. Reduced fat mass and increased lean mass in response to 1 year of melatonin treatment in postmenopausal women: A randomized placebo-controlled trial. Clin Endocrinol. 2016;84(3):342-7.
25. Mulder H, Nagorny C, Lyssenko V, Groop L. Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene. Diabetologia. 2009;52(7):1240-9.
26. De Oliveira AC, Andreotti S, Farias Tda S, Torres-Leal FL, de Proença AR, Campaña AB, et al. Metabolic disorders and adipose tissue insulin responsiveness in neonatally STZ-induced diabetic rats are improved by long-term melatonin treatment. Endocrinology. 2012;153(5):2178-88.
27. Liu Y, Tipoe GL, Fung ML. Melatonin attenuates intermittent hypoxia-induced lipid peroxidation and local inflammation in rat adrenal medulla. Int J Mol Sci. 2014;15(10):18437-52.
28. Almughrabi OM, Marzouk KM, Hasanato RM, Shafik SS. Melatonin levels in periodontal health and disease. J Periodont Res. 2013;48(3):315-21.
29. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. Periodontol. 2000. 2004;34:9-21.
30. Llambés F, Arias-Herrera S, Caffesse R. Relationship between diabetes and periodontal infection. World J Diabetes. 2015;6(7):927-35.
31. Chiu SY, Lai H, Yen AM, Fann JC, Chen LS, Chen HH. Temporal sequence of the bidirectional relationship between hyperglycemia and periodontal disease: a community-based study of 5,885 Taiwanese aged 35–44 years (KCIS No. 32). Acta Diabetol. 2015;52(1):123-31.
32. Zare Javid A, Maghsoumi-Norouzabad L, Ashrafzadeh E, Yousefimanesh HA, Zakerkish M, Ahmadi Angali K, et al. Impact of Cranberry Juice Enriched with Omega-3 Fatty Acids Adjunct with Nonsurgical Periodontal Treatment on Metabolic Control and Periodontal Status in Type 2 Patients with Diabetes with Periodontal Disease. J Am Coll Nutr. 2018 Jan 2;37(1):71-9.
33. She M, Deng X, Guo Z, Laudon M, Hu Z, Liao D, et al. NEU-P11, a novel melatonin agonist, inhibits weight gain and improves insulin sensitivity in high-fat/high-sucrose-fed rats. Pharmacol Res. 2009;59(4):248-53.
34. Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Reiter RJ, Asemi Z. Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Nutr. 2019;38(1):191-6.
35. Balci Yuce H, Karatas O, Aydemir Turkal H, Pirim Gorgun E, Ocakli S, Benli I, et al. The effect of melatonin on bone loss, diabetic control, and apoptosis in rats with diabetes with ligature-induced periodontitis. J Periodontol. 2016;87(4):e35-e43.
36. Mühlbauer E, Peschke E. Evidence for the expression of both the MT1-and in addition, the MT2-melatonin receptor, in the rat pancreas, islet and β-cell. J. Pineal Res. 2007;42(1):105-6.
37. Cipolla-Neto J, Amaral F, Afeche S, Tan D, Reiter R. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. J. Pineal Res. 2014;56(4):371-81.
38. Nepomuceno R, Villela BS, Corbi SCT, Bastos ADS, Dos Santos RA, Takahashi CS, et al. Dyslipidemia rather than Type 2 Diabetes Mellitus or Chronic Periodontitis Affects the Systemic Expression of Pro-and Anti-Inflammatory Genes. Mediators Inflamm. 2017; 2017: 1491405.
39. Kurpad A, Khan K, Calder AG, Coppack S, Frayn K, Macdonald I, et al. Effect of noradrenaline on glycerol turnover and lipolysis in the whole body and subcutaneous adipose tissue in humans in vivo. Clin Sci (Lond). 1994; 86(2):177-84.
40. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Reiter RJ. Melatonin and cardiovascular disease: myth or reality?. Revista Espanola de Cardiologia. 2012;65(03):215-8.
41. Tengattini S, Reiter RJ, Tan DX, Terron MP, Rodella LF, Rezzani R. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. J Pineal Res. 2008;44(1):16-25.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.39.4]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.249]

42. Amin AH, El-Missiry MA, Othman AI. Melatonin ameliorates metabolic risk factors, modulates apoptotic proteins, and protects the rat heart against diabetes-induced apoptosis. Eur J Pharmacol. 2015;747:166-73.
43. Bazyar H, Gholinezhad H, Moradi L, Salehi P, Abadi F, Ravanbakhsh M, et al. The effects of melatonin supplementation in adjunct with non-surgical periodontal therapy on periodontal status, serum melatonin and inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis: a double-blind, placebo-controlled trial. Inflammopharmacology. 2018; 27(1):67-76.
44. Benedek T. The Link between Periodontal Disease, Inflammation and Atherosclerosis—an Interdisciplinary Approach. J Interdiscip Med. 2017; 2(s1):11-6.
45. Lopes CCP, Busato PdMR, Mânica MFM, de Araújo MC, Zampiva MMM, Bortolini BM, et al. Effect of basic periodontal treatment on glycemic control and inflammation in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2: controlled clinical trial. J Public Health. 2017;25(4):443-9.
46. Kornman KS, Crane A, Wang HY, Giovlne FSd, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. J Clin Periodontol. 1997;24(1):72-7.
47. Cutando A, Aneiros-Fernández J, López-Valverde A, Arias-Santiago S, Aneiros-Cachaza J, Reiter RJ. A new perspective in oral health: potential importance and actions of melatonin receptors MT1, MT2, MT3, and RZR/ROR in the oral cavity. Arch Oral Biol. 2011;56(10):944-50.
48. Abdolsamadi H, Goodarzi MT, Motemayel FA, Jazaeri M, Feradmal J, Zarabadi M, et al. Reduction of melatonin level in patients with type II diabetes and periodontal diseases. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2014;8(3):160-5.
49. García JA, Volt H, Venegas C, Doerrier C, Escames G, López LC, et al. Disruption of the NF-κB/NLRP3 connection by melatonin requires retinoid-related orphan receptor-α and blocks the septic response in mice. FASEB J. 2015;29(9):3863-75.
50. Pakravan H, Ahmadian M, Fani A, Aghaee D, Brumanad S, Pakzad B. The Effects of Melatonin in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. Adv Biomed Res. 2017;6:40.
51. Cutando A, Montero J, Gómez-de Diego R, Ferrera MJ, Lopez-Valverde A. Effect of topical application of melatonin on serum levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) in patients with type 1 or type 2 diabetes and periodontal disease. J Clin Exp Dent. 2015;7(5):e628-33.
52. Koziróg M, Poliwczak AR, Duchnowicz P, Koter-Michalak M, Sikora J, Broncel M. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. J Pineal Res. 2011;50(3):261-6.
53. Virto L, Cano P, Jiménez-Ortega V, Fernández-Mateos P, González J, Esquifino AI, et al. Obesity and periodontitis: An experimental study to evaluate periodontal and systemic effects of comorbidity. J Periodontol. 2018;89(2):176-85.
54. Chai H, Deng C, Leng W, Xia L, Yu H, Luo Z, et al. Study on the expression of 1L-17, TIM-1 and TIM-3 and the mechanism of insulin resistance in the periodontal tissues of rats with periodontitis and obesity. Int J Clin Exp Med. 2018;11(1):148-56.
55. Ashtary-Larky D, Ghanavati M, Lamuchi-Deli N, Payami SA, Alavi-Rad S, Boustaninejad M, et al. Rapid Weight Loss vs. Slow Weight Loss: Which is More Effective on Body Composition and Metabolic Risk Factors?. Int J Endocrinol Metab. 2017;15(3):e13249.
56. Ashtary-Larky D, Daneghian S, Alipour M, Rafiei H, Ghanavati M, Mohammadpour R, et al. Waist Circumference to Height Ratio: Better Correlation with Fat Mass Than Other Anthropometric Indices During Dietary Weight Loss in Different Rates. Int J Endocrinol Metab. 2018;16(4):e55023.
57. Fernández Vázquez G, Reiter RJ, Agil A. Melatonin increases brown adipose tissue mass and function in Zücker diabetic fatty rats: implications for obesity control. J Pineal Res. 2018;64(4):e12472.
58. Prado NJ, Ferder L, Manucha W, Diez ER. Anti-Inflammatory Effects of Melatonin in Obesity and Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2018;20(5):45.
59. Zhou QB, Xia WH, Ren J ,Yu BB, Tong XZ, Chen YB, et al. Effect of Intensive Periodontal Therapy on Blood Pressure and Endothelial Microparticles in Patients With Prehypertension and Periodontitis: A Randomized Controlled Trial. J Periodontol. 2017;88(8):711-22.
60. Baker J, Kimpinski K. Role of melatonin in blood pressure regulation: an adjunct anti-hypertensive agent. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2018; 45(8): 755-66.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.39.4]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.249]

61. Możdżan M, Możdżan M, Chałubiński M, Wojdan K, Broncel M. The effect of melatonin on circadian blood pressure in patients with type 2 diabetes and essential hypertension. Arch Med Sci. 2014;10(4):669.
62. Hardeland R. Atioxidative protection by melatonin. Endocrine. 2005;27(2):119-30.
63. Hardeland R, Poeggeler B. Non-vertebrate melatonin. J Pineal Res. 2003;34(4):233-41.
64. Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. Pharmacol Rev. 2003;55(2):325-95.
65. Manjarrez-Gutierrez G, Rocío Herrera-Márquez JR, Bueno-Santoyo S, González-Ramírez M, Hernández J. Changes in brain serotonin biosynthesis in rats with diabetes mellitus induced by streptozocin: effect of insulin treatment. Rev Invest Clin. 2000;52(5):509-16.
66. Rybka J, Kędziora-Kornatowska K, Kupczyk D, Muszalik M, Kornatowski M, Kędziora J. Antioxidant effect of immediate-versus sustained-release melatonin in type 2 diabetes mellitus and healthy controls. Drug Deliv. 2016;23(3):804-7.
67. Gulle K, Akpolat M, Kurcer Z, Cengiz M, Baba F, Acikgoz S. Multi-organ injuries caused by lipopolysaccharide-induced periodontal inflammation in rats: role of melatonin. J Pineal Res. 2014;49(6):736-41.
68. Cutando A, López-Valverde A, de Diego RG, de Vicente J, Reiter R, Fernández MH, et al. Effect of topical application of melatonin to the gingiva on salivary osteoprotegerin, RANKL and melatonin levels in patients with diabetes and periodontal disease. Odontology. 2014;102(2):290-6.
69. Srinath R, Acharya AB, Thakur SL. Salivary and gingival crevicular fluid melatonin in periodontal health and disease. J. Periodontol. 2010;81(2):277-83.
70. Ghallab NA, Hamdy E, Shaker OG. Malondialdehyde, superoxide dismutase and melatonin levels in gingival crevicular fluid of aggressive and chronic periodontitis patients. Aust Dent J. 2016;61(1):53-61.
71. Satomura K, Tobiume S, Tokuyama R, Yamasaki Y, Kudoh K, Maeda E, et al. Melatonin at pharmacological doses enhances human osteoblastic differentiation in vitro and promotes mouse cortical bone formation in vivo. J Pineal Res. 2007;42(3):231-9.
72. Grover HS, Luthra S. Molecular mechanisms involved in the bidirectional relationship between diabetes mellitus and periodontal disease. J Indian Soc Periodontol. 2013;17(3):292.
73. P Cardinali D, M Furio A, I Brusco L. Clinical aspects of melatonin intervention in Alzheimer's disease progression. Curr Neuropharmacol. 2010;8(3):218-27.
74. Gringras P, Gamble C, Jones A, Wiggs L, Williamson P, Sutcliffe A, et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. BMJ. 2012; 345:e6664.
75. Jafarian Amiri SR, Zabihi A, Babaie asl F, Eshkevari N, Bijani A. Self care behaviors in diabetic patients referring to diabetes clinics in babol city Iran. J Babol Uni Med Sci. 2010;12(4):72-8. [In Persian]

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.39.4]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.249]