

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

هادی بازیار (PhD)<sup>۱</sup>، میثم عالیپور (PhD)<sup>۲</sup>، فاطمه میرزایی (MSc)<sup>۱</sup>، بهمن مرادی پوده (PhD)<sup>۱</sup>، احمد زارع جاوید (PhD)<sup>۳\*</sup>

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 پریدونتال 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 پریدونتال در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

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

**یافته ها:** مرور مطالعات نشان می دهد که مکمل ملاتونین می تواند آسیب پیشرونده بافت پریدونتال، سطوح قندخون، پروفایل لیپیدی، فشارخون، چاقی و عوامل التهابی را در بیماران دیابتی نوع ۲ مبتلا به بیماری پریدونتال 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:** یافته های 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 پریدونتال داشته باشد.

**واژه های کلیدی:** دیابت نوع ۲، بیماری پریدونتال، ملاتونین، پروفایل لیپیدی، فاکتورهای التهابی.

### مقدمه

دیابت ملیتوس (DM) یکی از مهمترین بیماری های متابولیکی است که شیوع آن در سراسر جهان روز به 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 اعضا و سیستم های بدن، از جمله بافت های لته و پریدونتال تاثیر بگذارد (۵). شواهد نشان می دهد که یک رابطه دو طرفه بین دیابت و بیماری های پریدونتال وجود دارد. به این معنا، دیابت قندی با افزایش شیوع و پیشرفت پریدونتیت همراه است، در حالی که عفونت پریدونتال به نوبه خود با کنترل ضعیف تر قند خون در افراد دیابتی همراه است (۶). گزارش شده که شیوع پریدونتیت شدید در بیماران دیابتی نسبت به بیماران غیردیابتی تقریباً ۳۹ تا ۵۹/۶ بیشتر است (۷). به طور کلی خطر بیماری پریدونتال در افراد

دیابتی سه برابر افراد غیر دیابتی است (۸). بیماری پریدونتال یک عفونت التهابی مزمن است که با از بین بردن همبستگی بافت همنند و استخوان منجر به تخریب بافت های حمایت کننده دندان ها می شود. پاتوژنز بیماری پریدونتال با ارتباط پیچیده بین میکروارگانیزم 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). ژنوتیپ (gingivitis) و پردیودنیتیت (periodontitis) دو فرم رایج این بیماری هستند. ژنوتیپ به عنوان التهاب لته بدون هیچ گونه نشانه تخریب استخوانی مشخص می شود. پردیودنیتیت به عنوان نشانه های کلینیکی و رادیوگرافی تخریب ساختارهای حمایت کننده دندان تعریف می شود. دلیل اصلی بیماری های پریدونتال پلاک دندان میکروبی است (۱۰). باکتری های گرم منفی و بی هوازی *A. actinomycetemcomitans* (Aa) و *P.gingivalis* (Pg) اجزاء کلیدی در سبب شناسی بیماری پریدونتال می باشند (۱۱و۱۲). اگرچه باکتری ها

\* مسئول مقاله: دکتر احمد زارع جاوید

آدرس: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، دانشکده پیراپزشکی، گروه تغذیه. تلفن: ۰۶۱-۳۳۳۶۷۵۴۳

بر روی عوامل متابولیسی 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 تأثیری که ملاتونین می‌تواند 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 مداخله‌ای که تأثیر مکمل ملاتونین را بر بهبود بافت پریودنتال بررسی کرده بودند مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

مقالات مورد بررسی با جستجو در پایگاه‌های معتبر علمی انگلیسی مانند Scopus و Pubmed، Science Direct و پایگاه‌های علمی فارسی همچون Magiran و SID مابین سالهای ۲۰۱۸-۲۰۰۰ با استفاده از کلیدواژه‌های: "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 متابولیسی 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 مکمل‌های تغذیه‌ای 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.

### یافته‌ها

**ارتباط دوطرفه بین بیماری پریودنتال و هیپرگلیسمی:** مشخص شده که بیماری پریودنتال با افزایش سطوح هموگلوبین گلیکوزیله، اختلال در گلوکز ناشتا و مقاومت به انسولین مرتبط است که این ارتباط می‌تواند 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 بافت‌های پریودنتال، افزایش استرس اکسیداتیو سلولی و تولید سیتوکین‌های ضد التهابی در سرم، بزاق و مایع بین لته‌ای در بیماران مبتلا به هیپرگلیسمی مزمن مرتبط می‌باشد و ممکن است به اثرات مخرب در ترشح و عملکرد انسولین و توسعه مقاومت به انسولین، به خصوص در پاسخ به عفونت‌های میکروبی کمک کند که در صورت

آغاز کننده اولیه بیماری هستند اما بیشتر تخریب بافت لته به دلیل پاسخ غیرنرمال فرد به این میکروارگانیسم‌ها و مواد تولیدی حاصل از آنها می‌باشد (۱۲). پریودنتیت شدید در بیماران با یا بدون دیابت با افزایش سطوح سیتوکین‌های پیش التهابی و واسطه‌های پیش التهابی ارتباط دارد (۱۳). این فاکتورهای التهابی ممکن است تغییرات مضر را در متابولیسم لیپیدها نیز ایجاد کنند (۱۴). به طور کلی در بیماری پریودنتال ممکن است سطوح آنتی‌اکسیدان‌های سرم کاهش و تولید رادیکال‌های آزاد افزایش یابد (۱۵). در نتیجه پیشنهاد شده است که بیماری‌های پریودنتال ممکن است در التهاب کلی و توسعه بیماری‌های 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 مهم‌ترین عامل خطر در نظر گرفته می‌شود (۱۷). مشخص شده است که استرس اکسیداتیو نقش کلیدی در پاتوژنز هر دو بیماری پریودنتال و دیابت ایفا می‌کند (۱۸). بیماران دیابتی نوع ۲ مبتلا به بیماری پریودنتال دارای سطوح افزایش یافته فاکتورهای التهابی هستند که می‌توانند بر میزان متابولیسم گلوکز و لیپید خون تأثیر بگذارد (۱۹).

بنابراین به دلیل نقش مرکزی استرس اکسیداتیو در پاتوژنز بیماری دیابت، علاقه به استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها به عنوان راهکار درمانی کامل افزایش یافته است (۲۰). ملاتونین یکی از این آنتی‌اکسیدان‌ها به شمار می‌رود و علاوه بر خصوصیات فیزیوشیمیایی رادیکال‌های آزاد را از بین می‌برد (۲۱). ملاتونین (N-acetyl-5-methoxytryptamine) یک هورمون چربی دوست مترشح از غده پینه آل است. بعد از اینکه به درون خون رها می‌شود به سلول‌های بدن می‌رسد و بطور غیرفعال به درون بزاق پخش می‌شود تا به حفره دهانی برسد (۲۲). اثر تنظیم‌کنندگی ملاتونین تقریباً در بیماران با یا بدون پریودنتیت تقریباً آغاز شده است. مطالعات نشان داده‌اند که ملاتونین ممکن است التهاب را در لته و بافت پریودنتال خنثی کند (۲۳).

ملاتونین اعمال مختلفی را از جمله تأثیر مثبت احتمالی بر روی استخوان، سوخت و ساز انرژی و وزن بدن انجام می‌دهد. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که درمان روزانه با ملاتونین باعث کاهش وزن بدن، لپتین پلاسما، آدیپونکتین، تری‌گلیسیرید، کلسترول، انسولین و گلوکز می‌شود (۲۴). بنابراین ملاتونین علاوه بر اینکه به عنوان یک آنتی‌اکسیدان و عامل ضد التهاب عمل می‌کند به طور عملکردی با متابولیسم گلوکز نیز ارتباط دارد (۲۵). نشان داده شده است که ملاتونین مقاومت به انسولین و کنترل گلیسمی را در موش‌های دیابتی بهبود داده است (۲۶). مطالعه Liu و همکارانش نشان داد که ملاتونین سطوح TNF- $\alpha$ ، Cox2 و IL-1 $\beta$ ، iNOS را در موش‌های هیپوکسیک کاهش می‌دهد (۲۷). سطوح ملاتونین در بزاق و پلاسما بیماران پریودنتیت مزمن به طور معنی‌داری کمتر از افراد سالم است (۲۸). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که استرس اکسیداتیو نقش کلیدی در پاتوژنز هر دو بیماری دیابت و پریودنتال ایفا می‌کند. از سوی دیگر، تولید لیپوپولی‌ساکاریدها توسط باکتری‌های دهان می‌تواند بیماری پریودنتال را بدتر کند و کنترل گلوکز خون را مختل کند که این امر ممکن است منجر به افزایش خونریزی بافت لته و تأخیر در بهبود زخم در بیماری پریودنتال شود. بنابراین پیشنهاد شده است که مکمل ملاتونین می‌تواند نقش دو طرفه‌ای برای کنترل هر دو بیماری از طریق هدف قرار دادن باکتری‌های دهان و پارامترهای التهابی بازی کند. این مطالعه مروری به منظور بررسی نقش ملاتونین

بعد از ۳ ماه مصرف ملاتونین سطوح HDL کلسترول به طور معنی داری افزایش یافت اما تغییرات قابل توجهی در TG، CHOL و LDL مشاهده نشد (۳۳). مطالعه Raygan و همکاران نشان داد که مکمل یاری با دوز ۱۰ میلی گرم ملاتونین در روز به مدت ۱۲ هفته باعث افزایش معنی داری در سطوح HDL و کاهش معنی دار نسبت کلسترول تام به HDL شد. اما تغییرات در مورد سایر شاخص های پروفایل لیپیدی معنی دار نبود (۳۴). به طور مشابه، Amin و همکاران نشان دادند که درمان با ملاتونین خوراکی به مدت ۲۱ روز در موشهای دیابتی نه تنها موجب افزایش معنی داری در میزان HDL بلکه باعث کاهش سطوح CHOL، TG، LDL-C و VLDL نیز شد (۴۲).

**نقش التهاب در پاتوژنز دو بیماری دیابت و پریدونتال:** التهاب به عنوان عامل ارتباط دهنده بین مقاومت به انسولین، چاقی و دیابت شناخته می شود. مطالعات متعددی به نقش بالقوه IL-6، IL-1B، TNF-α در تخریب بافتی در بیماری پریدونتال اشاره دارد (۴۳). در واقع پلاک میکروبی ایجاد شده در بیماری پریدونتال نقش برجسته ای را در افزایش تولید سیتوکین های پیش التهابی و التهاب سبب می کند (۴۴). بیماران مبتلا به پریدونتیت سطوح بالای سایتوکین های پیش التهابی مانند IL-1β، TNF-α و یک متابولیت آراشیدونیک اسید مانند پروستاگلاندین E2 (PGE2) را در مایع خلفی لثه (GCF) دارند. PGE2 یک متابولیت مسیر سیکلواکسیژناز است که قوی ترین واسطه در از دست دادن استخوان آلوئول در پریدونتیت می باشد (۴۵). این سایتوکاین های پیش التهابی نقش اصلی را در کنترل التهاب پریدونتال ایفا می کنند. این سایتوکاین ها، تحریک کننده های اصلی پاسخ التهابی و ایمنی به پاتوژن ها هستند. بنابراین تولید آنزیم های پروتئولیتیک و فعالیت آنزیم های استئوکلاستیک در نتیجه این سایتوکاین ها، فاکتورهای ایجاد کننده پریدونتال هستند (۴۶). پیشنهاد شده است که اثرات ملاتونین بر روی بیماران دیابتی مبتلا به بیماری پریدونتال ممکن است دو نوع باشد: اول، خواص ضد التهابی و آنتی اکسیدانی ملاتونین، التهاب را در بافت های پریدونتال کاهش می دهد و دوم، ملاتونین ROS تولید شده در DM را تخریب می کند و بنابراین می تواند اثرات التهابی دیابت را بر پریدونتیت کاهش دهد (۴۷ و ۴۸).

بنابراین ملاتونین می تواند از طریق مهار فسفریلاسیون مسیر سلولی وابسته به NF-κB که باعث تولید واسطه های التهابی می شود و همچنین مهار NLRP3 به عنوان یک ترکیب مهم التهاب زا تولید فاکتورهای التهابی از قبیل hsCRP، TNF-α و IL-1β را کاهش دهد (۴۹). Pakravan و همکاران دریافتند که مصرف یک قرص ملاتونین ۲ بار در روز برای ۶ هفته به طور معنی داری باعث کاهش معنی داری در میزان hsCRP سرم در بیماران مبتلا به بیماری کبدی چرب غیرالکلی شد (۵۰). به طور مشابهی، Cutando و همکاران نشان دادند که کاربرد ملاتونین موضعی در بیماران مبتلا به دیابت و بیماری پریدونتال باعث کاهش قابل توجهی در میزان سرمی hsCRP و IL-6 شد (۵۱). اما Koziróg و همکارانش نشان دادند که مصرف روزانه ۵ میلی گرم ملاتونین به مدت ۲ ماه باعث کاهش معنی داری در سطوح 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 پریدونتال:** چاقی یکی از مهمترین تهدید کننده های سلامت انسان است که با بیماری های التهابی همچون دیابت و پریدونتال ارتباط

کنترل نشدن و شدت یافتن بیماری پریدونتال، 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 (۳۲ و ۳۱).

Rezvanfar و همکاران (۲۶) نشان دادند که مصرف ۶ میلی گرم ملاتونین (۲ قرص ۳ میلی گرمی) به مدت ۱۲ هفته در بیماران دیابتی باعث کاهش معنی داری در سطوح قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله شد (۳۳). در مطالعه ای دیگر Raygan و همکاران نشان دادند که مصرف ۱۰ میلی گرم ملاتونین به مدت ۱۲ هفته باعث کاهش قابل توجهی در گلوکز پلاسما، غلظت انسولین سرم، مقاومت به انسولین و همچنین افزایش حساسیت به انسولین شد (۳۴). همچنین Balci Yuce و همکاران نشان دادند که ۴ هفته استفاده از ملاتونین (mg / day ۱۰۰kg) باعث کاهش سطح گلوکز خون در موشهای صحرایی دیابتی با پریدونتیت شد، اما این کاهش معنی دار نبود (۳۵). مطالعات مولکولی به حضور گیرنده های ملاتونین، MT1 و MT2 در جزایر لانگرهانس و همچنین در بافت پانکراس انسانی پی برده اند (۳۶).

مطالعات نشان می دهند که ملاتونین ممکن است سایکلیک AMP (cAMP) را مهار و ترشح انسولین را تحریک کند، که این عمل به وسیله پروتئین Gi متصل به گیرنده های MT1 انجام می شود. ملاتونین فعال کننده گیرنده MT2 است که پیامبر ثانویه دوم (cGMP) GMP را مهار می کند و ترشح انسولین توسط سلول های بتای پانکراس را مهار می کند. با توجه به مطالعات متعدد، افزایش سطح انسولین در بیماران T2DM ممکن است منجر به اثرات مهاری بر غده پینه آل و ملاتونین شود، بنابراین بین انسولین و ملاتونین اختلاف نظر وجود دارد. این مطالعات نشان می دهد که غدد پینه آل و دستگاه های سنتز کننده ملاتونین آنها به هرگونه تغییر در میزان انسولین حساس هستند. برخی مطالعات نشان داده اند که سطح بالای گلوکز و انسولین با سطح ملاتونین پایین در T2DM ارتباط دارد. از سوی دیگر، ملاتونین باعث افزایش حساسیت به انسولین، تحمل گلوکز و بیان ژن GLUT4 در بافت های حساس به انسولین (مانند بافت اسکلتی و بافت چربی سفید و قهوه ای و عضلات قلب) می شود (۳۷). **ارتباط بین بیماری پریدونتال و دیس لیپیدی:** در سال های اخیر مطالعات یک ارتباط دوطرفه بین بیماری پریدونتال و دیس لیپیدی را نشان داده اند. مشخص شده است که افزایش سطوح لیپیدی خطر بیماری پریدونتال را افزایش می دهد و از طرفی التهاب ناشی از بیماری پریدونتال یک اثر منفی روی کنترل لیپیدهای سرم دارد (۳۸). عفونت های حاد سیستمیک و یا مزمن با ایجاد تغییراتی در غلظت سیتوکین ها و هورمون ها همراه است که باعث تغییر در متابولیسم چربی می شود. هم چنین پریدونتال و تجمع باکتری های پاتوژن و اندوتوکسین ها در محل عفونت لثه باعث ایجاد واکنش های التهابی در بدن و رهایی سیتوکین های التهابی مانند TNF-α، IL6، IL-1b شده، که خود می تواند متابولیسم چربی ها را تغییر داده و منجر به هیپرتری گلیسیریدی مزمن شود (۳۹).

مطالعات متعدد اثر آنتی اکسیدانی ملاتونین بر اکسیداسیون LDL را نشان داده اند. با توجه به ماهیت چربی دوستی آن، ملاتونین می تواند به راحتی در هسته چربی ذرات LDL وارد شده و مانع از پراکسیداسیون لیپید شود (۴۰). ملاتونین همچنین می تواند یک اثر محافظتی را با افزایش ترشح کلسترول اندوزن ایجاد کند (۴۱). مطالعات متعددی از اثر مثبت ملاتونین بر پروفایل لیپید در بیماران دیابتی حمایت می کند. به گونه ای که Rezvanfar و همکارانش دریافتند که

Koziróg و همکارانش نشان دادند که مصرف روزانه ۵ میلی گرم ملاتونین به مدت ۲ ماه باعث کاهش معنی دار SBP و DBP شد (۵۲).

**کاهش سطوح ملاتونین در بیماران دیابتی مبتلا به بیماری پرپروتئیت:** سطح سرمی و بزاقی ملاتونین در بیماران مبتلا به DM و بیماری پرپروتئیت کاهش می یابد. یک مکانیسم احتمالی برای کاهش ملاتونین در بیماری پرپروتئیت، 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 می کنند. 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 پلازما را کاهش دهد (۶۵). به طور کلی، پیشنهاد شده است که همراه شدن دیابت و بیماری پرپروتئیت 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 پرپروتئیت:** 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 گزارش 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 پرپروتئیت در موش صحرایی می شود (۶۷). به طور مشابه، استفاده موضعی ملاتونین در بیماران دیابتی پیشرفت پوسیدگی پرپروتئیت 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 آئوتول و تخریب پرپروتئیت در موش های صحرایی مبتلا به پرپروتئیت می شود. اما بر روی پرپروتئیت 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 پرپروتئیت در نظر گرفته می شوند (۶۹). ملاتونین همچنین ممکن است فعالیت آنتی اکسیدانی داشته و به طور مستقیم بر رادیکال های 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 آلکالین فسفاتاز اثر می گذارد. ملاتونین همچنین بیان ژن شاخص های فعالیت استئوبلاستیکی استوکلسین، استئوپونین، سیالوپروتئین استخوان و کلاژن I نوع را افزایش می دهد و شکل گیری ماتریکس مینرالیزه شده و ایجاد استخوان جدید را تحریک می کند (۷۱). بنابراین می توان گفت ارتباط بین بیماری پرپروتئیت و انواع آسیب های سیستمیک از قبیل DM وجود دارد. فرض بر این است که

دارد (۵۳). بین توسعه پرپروتئیت 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 پرپروتئیت داشته باشد (۵۴). چاقی (مخصوصاً 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 می کند 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 ملاتونین 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 پرپروتئیت و فشار خون:** فشار خون بالا یکی از مهمترین عوامل خطر برای پاتوژنز بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک است و باعث افزایش نگرانی در باره سلامت افراد شده است. اخیراً، "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 پرپروتئیت یکی از بیماری های التهاب مزمن با درجه پایین است. مطالعات اپیدمیولوژیک حاکی از آن است که پرپروتئیت مزمن با شیوع بالای پرفشاری خون شریانی ارتباط دارد. درمان بیماری پرپروتئیت 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 پرپروتئیت نیز شود بنابراین درمان بیماری پرپروتئیت 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 افزایش می دهد و همچنین پاسخ ها، رفلکس بارورسپتوری که مسئول حفظ فشارخون است را بهبود می دهد (۶۰). Mozdżan و همکارانش مشخص نمودند که مصرف ۵ میلی گرم ملاتونین به مدت ۸ هفته به طور معنی داری SBP و DBP را هم در طول روز و هم شب در بیماران دیابتی نوع ۲ مبتلا به فشار خون کاهش داد (۶۱). همچنین

تولیدی توسط باکتری های گرم منفی بی هوازی از طریق ایجاد واسطه های التهابی نقش اساسی در پاتوژنز این بیماری دارند (۱۱). با توجه به یافته های مطالعه حاضر می توان گفت، از آنجایی که ترشح این سایتوکاین های التهابی باعث افزایش سطوح قند خون و در نتیجه کاهش ترشح ملاتونین و اختلال در عملکرد غده پینه آل می گردد و از طرفی این افزایش سطوح قند خون می تواند باعث افزایش ریسک بیماری پریودنتال و افزایش خونریزی و تحلیل لثه شود. بنابراین با توجه به ارتباط دوطرفه این دو بیماری می توان این فرضیه را مطرح نمود که با هدف قرار دادن این سایتوکاین ها توسط آنتی بادی های مونوکلونال باعث احیای عملکرد غده پینه آل و افزایش سطوح ملاتونین و کنترل بهتر فاکتورهای متابولیک مرتبط با بیماری پریودنتال و در نتیجه جلوگیری از پیشرفت بیماری دیابت و کاهش خطر بیماری پریودنتال شود و شاید بتوان در آینده با کار کردن روی این فرضیه گامی موثر در جهت بهبود بیماران دیابتی مبتلا به بیماری پریودنتال برداشت.

### تقدیر و تشکر

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

کنترل یکی از این دو پاتولوژی ممکن است در کنترل کردن دیگری سودمند باشد (۷۲).

**عوارض مرتبط با دوز بالای مکمل یاری ملاتونین:** گر چه ملاتونین سمی نیست ولی حداقل دوز موثر برای جلوگیری از استفاده بیش از حد باید استفاده شود. دوزهای مورد استفاده برای مطالعات بالینی در مورد اثرات ملاتونین از ۱ تا ۱۰ میلی گرم روزه متفاوت است (۷۳). با این وجود برخی از اثرات نامطلوب مانند سرگیجه، سردرد، تهوع و خواب آلودگی با استفاده از دوز بالای ملاتونین گزارش شده است که به عنوان درمان برخی از بیماری ها مورد استفاده قرار گرفته است (۷۴).

### بحث و نتیجه گیری

دیابت یک بیماری مزمن است که به دلیل آسیب به ارگان های مختلف مانند قلب، کلیه، چشم، بافت لثه و دندان ها می تواند روی کیفیت زندگی بیماران اثر گذارد. بنابراین رفتارهای مراقبتی از قبیل اصلاح رژیم غذایی، فعالیت فیزیکی و دارو درمانی می توانند در کنترل عوارض حاد و طولانی مدت این بیماری موثر باشند و باعث افزایش کیفیت زندگی این بیماران شوند (۷۵). بیماری پریودنتال یکی از عوارض دیابت می باشد و مطالعات مختلف نشان داده اند که توکسین های

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

H. Bazyar (PhD)<sup>1</sup>, M. Alipour (PhD)<sup>2</sup>, F. Mirzaee (MSc)<sup>1</sup>, B. Moradi Poodeh (PhD)<sup>1</sup>, A. Zare Javid (PhD)<sup>\*2,3</sup>

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 14<sup>th</sup> 2018, Revised: Dec 22<sup>th</sup> 2018, Accepted: Jan 5<sup>th</sup> 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.

\*Corresponding 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

## 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, Haghhighizadeh 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, Lakshmi Gandhan 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, Haghghi-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 Haghghi 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.

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  $\beta$ -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.

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, Giovine 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- $\kappa$ B/NLRP3 connection by melatonin requires retinoid-related orphan receptor- $\alpha$  and blocks the septic response in mice. *FASEB J.* 2015;29(9):3863-75.
50. Pakravan H, Ahmadian M, Fani A, Aghae 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- $\alpha$ ) 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 Zucker 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.

61. Mozdżan M, Mozdżan 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. Antioxidative 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]