

دیابت ملیتوس و عفونتهای پالپ و پری رادیکولر: مروری بر مقالات

دکتر هنگامه اشراف^۱ - دکتر امین سالم میلانی^۲

۱- دانشیار گروه آموزشی اندودنتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

۲- دستیار تخصصی گروه آموزشی اندودنتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

چکیده

زمینه و هدف: دیابت ملیتوس آسیبهای متعددی را در بافتها و ارگانهای مختلف بدن از جمله پالپ و پرپودنشیم بر جای می گذارد. هدف از این مطالعه جمع آوری اطلاعات از منابع مختلف در زمینه تأثیر دیابت بر بافتهای پالپ و پری رادیکولر در حالت سلامت و نیز نقش دیابت در الگوی عفونتهای پالپ و پری رادیکولر می باشد.

روش بررسی: در این مطالعه مروری ابتدا مطالب با جستجوی کلمات کلیدی (دیابت . پالپ . پرپودنشیم . عفونت پری رادیکولر . عفونت پری اپیکال . ضایعه پری رادیکولر . ضایعه پری اپیکال) در محدوده سالهای ۱۹۶۰-۲۰۰۸ در سایت کتابخانه ملی پزشکی آمریکا (PubMed) و Cochrane و نیز جستجو در کتابهای مرجع جمع آوری گردید، سپس تحقیقات بر اساس قدرت و ضعف مواد و روشهای تحقیق و سال انتشار دسته بندی شده و پس از گردآوری مطالب از منابع مختلف، ادغام مطالب با تکیه بیشتر بر منابع قویتر صورت گرفت. **یافته ها:** تغییرات هیستوپاتولوژیک متعدد در پالپ و پرپودنشیم به همراه تغییرات کمی و کیفی ایجاد شده در فلور نرمال دهان و تغییرات سیستم ایمنی در بیماران دیابتی سه ضلع مثلثی را تشکیل می دهند که نه تنها استعداد بیشتر نکروز و عفونت پالپ و بروز بیماری پری رادیکولر را سبب می شوند بلکه باعث می گردند سیر این عفونتها و درمانشان با افراد سالم متفاوت باشند. **نتیجه گیری:** سیر عفونت پالپ و پری رادیکولر در بیماران دیابتی با افراد سالم کاملاً متفاوت است و این مطلب موجب می گردد پاسخ به درمان در این بیماران نیز با افراد سالم متفاوت باشد.

کلید واژه ها: دیابت ملیتوس - پالپ - پری رادیکولر - عفونت.

پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۲/۱۴

اصلاح نهایی: ۱۳۸۶/۱۲/۷

وصول مقاله: ۱۳۸۶/۸/۱۶

نویسنده مسئول: گروه آموزشی اندودنتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی e.mail:He Ashraaf@yahoo.com

مقدمه

تغییراتی که در دیابت ملیتوس (DM) مشاهده می شود، تغییرات سیستم عروقی (Vascular system) است که از بزرگترین شریانها تا ریزترین مویرگها اتفاق می افتد. (ماکرو آنژیوپاتی و میکرو آنژیوپاتی دیابتیک) تغییرات آترواسکلروزیس ژنرالیزه عروق و به دنبال آن مشکلات عروق کرونری (CAD) و عروقی مغزی (CVA) از عوارض شناخته شده دیابت می باشند. از جمله تغییرات دیگری که در سیستم عروقی اتفاق می افتد، افزایش ضخامت غشای پایه عروق (به خصوص مویرگها) است. تغییرات میکرو آنژیوپاتی باعث آسیب ارگانهای مختلفی چون کلیه (نفروپاتی) و چشم (رتینوپاتی) می گردد. تغییرات نوروپاتی افراد دیابتی نیز از جمله تغییرات مهم دیگری است که در تشدید عوارض دیابت نقش مهمی دارا هستند. اتیولوژی اصلی دیابت

دیابت ملیتوس یکی از بیماریهای متابولیک شایع است که در اثر اختلال در ترشح یا فانکشن هورمون انسولین، میزان گلوکز خون افزایش می یابد و به صورت مستقیم یا غیر مستقیم متابولیسم کربوهیدراتها و چربیها دستخوش تغییرات قابل ملاحظه می گردد. انسولین ورود گلوکز به درون سلولها و تبدیل آن به انرژی را تسهیل می نماید و اختلال در فانکشن یا ترشح آن، موجب می گردد، استفاده سلولهای بدن از گلوکز محدود گردد و چربیها به عنوان جایگزین منبع انرژی مورد مصرف قرار گیرند و اکسیداسیون سریع چربیها باعث ایجاد محصولات اسیدی می گردد. (۱) تغییرات متابولیسم حاصله به دنبال خود تغییرات وسیعی را در سیستم عروقی و عصبی و به تبع آن در ارگانهای مختلف به جا می گذارد. یکی از مهمترین

یکی از این مطالعات مطالعه Russell و همکاران می‌باشد (۳). در این مطالعه هفت بیمار مبتلا به دیابت نوع یک به عنوان مورد و ۱۳ بیمار غیردیابتیک به عنوان گروه کنترل انتخاب شده و از لحاظ عوامل مداخله‌گر مشابه‌سازی (Matching) شدند. گروه مورد عمدتاً در محدوده سنی ۲۳-۳۹ ساله بودند و مدت ابتلا به دیابت حدود ۱۵-۲۴ سال (Long duration) بود. پالپ دندانهای فاقد پوسیدگی خارج شده (Extracted) در این بیماران تحت بررسی هیستولوژیک قرار گرفت. تغییرات هیستولوژیک مشاهده شده در پالپ افراد دیابتیک عمدتاً شامل آنژیوپاتی مثل افزایش ضخامت غشای پایه (چه در عروق بزرگ و چه در عروق کوچک) بود. این تغییرات عروقی در نواحی مرکزی پالپ مشهودتر بودند. نظیر این تغییرات در گروه کنترل مشاهده نگردید. ضمناً در هر دو گروه کلسیفیکاسیون‌هایی در پالپ مشهود بود ولی در افراد دیابتی این کلسیفیکاسیون‌ها شایعتر و به شکل داسی (Sickle cell) بود و میزان کلسیفیکاسیون نیز بیشتر بود. مطالعه دوم مربوط به تحقیقی است که Bissada و Sharawy در سال ۱۹۷۰ انجام دادند. (۴) در این مطالعه از ۲۱ بیمار دیابتی به عنوان گروه مورد و بیست بیمار غیر دیابتی به عنوان گروه کنترل مشابه‌سازی شده، استفاده گردید. تغییرات کلسیفیکاسیون دیده شده (توده‌های کلسیفیکاسیون) در پالپ افراد دیابتی بیشتر و شایعتر از افراد غیردیابتی بود ولی چون مدت ابتلا به دیابت ذکر نگردیده است، تغییرات عروقی پالپ دندان در دو گروه چندان تفاوتی نداشت ولی تغییرات میکروواسکولر شامل افزایش ضخامت غشای پایه و کاهش قطر لومن در بافت لثه افراد دیابتی به وضوح مشهودتر بود. نویسنده این مطلب را به این نحو تفسیر کرده است که بروز تغییرات عروقی پالپ نسبت به لثه، نیاز به زمان بیشتری دارد. اندآرتريت انسدادی (Obliterative Endarteritis) به علت کاهش قطر لومن عروقی و افزایش ضخامت غشای پایه عروق و نیز سفتی (Rigidity) گلبول‌های قرمز و سفید در افراد دیابتیک دیده می‌شود. (۵) و نیز این واقعیت که پالپ دارای جریان خون جانبی (Collateral) محدودی است، باعث می‌گردد در مجموع این نتیجه حاصل شود که تغییرات Aging پالپ در افراد دیابتی سریعتر از افراد غیردیابتی است. (۶) از آنجایی که مطالعات انسانی در این زمینه محدود و دشوار است، مطالعات حیوانی برای ارزیابی تغییرات هیستولوژیک

ناشناخته است ولی عوامل مختلفی را به عنوان عامل پیشنهادی ذکر می‌نمایند که عوامل اتوایمیون، عوامل عفونی (ویرال) از جمله این عوامل هستند. (۲) دیابت ملیتوس دارای دو نوع یک و دو می‌باشد. در دیابت نوع یک که سابقاً به آن دیابت وابسته به انسولین (دیابت باکتواسیدوز) گفته می‌شد، به علت آسیب سلول‌های β پانکراس، ترشح انسولین کاهش می‌یابد، اما در نوع دو که سابقاً به آن دیابت غیروابسته به انسولین (دیابت غیرکتونیک) گفته می‌شد، نقص عمده مربوط به عملکرد انسولین - احتمالاً به دلیل اختلال در رسپتورهای آن می‌باشد. پس از مقدمه کوتاهی که در مورد بیماری دیابت ذکر گردید، در بقیه این نوشتار سعی بر این است که ابتدا تأثیر دیابت را بر بافت پالپی و سپس بر بافت پری رادیکولر و استخوان آلوئول بیان شود و سپس تأثیری را که بدین ترتیب در عفونتهای پالپ و پری رادیکولر می‌گذارد، بررسی گردد.

روش بررسی

در این مطالعه مروری ابتدا مطالب با جستجوی کلمات کلیدی (دیابت . پالپ . پریودنشیم . عفونت پری رادیکولر . عفونت پری اپیکال . ضایعه پری رادیکولر . ضایعه پری اپیکال) در محدوده سالهای ۱۹۶۰-۲۰۰۸ در سایت کتابخانه ملی پزشکی آمریکا (PubMed) و Cochrane و نیز جستجو در کتب مرجع جمع‌آوری گردید. تعداد ۵۹ مقاله در جستجوی اولیه به دست آمد. در ابتدا مقالات فوق‌الذکر بر اساس تطابق محتوی با اهداف مورد نظر مورد ارزیابی و سپس مقالات در سه گروه مورد ارزیابی و جمع‌بندی قرار گرفتند:

- ۱- مقالات با هدف ارزیابی اثر دیابت بر بافت پالپ
- ۲- مقالات با هدف ارزیابی اثر دیابت بر بافت پری رادیکولر و استخوان آلوئول
- ۳- مقالات با هدف ارزیابی اثر دیابت بر سیر عفونتهای پالپ و پری رادیکولر

تأثیر دیابت بر بافت پالپ

به دلیل اینکه بررسی بافت پالپ جزء معاینات معمول اتوپسی‌ها نمی‌باشد، اطلاعات در مورد تغییرات بافت پالپ در افراد دیابتی بسیار محدود است. دو مطالعه انسانی که از لحاظ طراحی و روش بررسی مناسب می‌باشند، در این زمینه قابل توجه هستند و به همین جهت با تفصیل بیشتری در اینجا بحث می‌گردد.

تأثیر عوامل موضعی (لوکال) نظیر فشارهای مکانیکی قرار می‌گیرد. (۲۰)

تأثیر دیابت بر عفونتهای پالپ و پری رادیکولر

در مورد استعداد افراد دیابتی به عفونت تناقض وجود دارد. برخی معتقدند که در افراد دیابتیک استعداد عفونت بیشتر از افراد سالم نیست منتهی در صورت بروز عفونت، پیشرفت آن سریعتر و شدیدتر است (۲۱-۲۲)، در حالی که برخی منابع معتقدند افراد دیابتیک استعداد افزایش یافته‌ای برای عفونت دارند و علل مختلفی در منابع برای این استعداد افزایش یافته ذکر گردیده است که در زیر به اهم آنها اشاره می‌گردد. بیان شد که تغییرات عروقی شامل رسوب آتروم در دیواره عروق و کاهش قطر لومن عروق و نیز افزایش ضخامت غشای پایه به خصوص در مویرگها از عوارض دیابت می‌باشد. تغییرات فوق به نوبه خود، از خروج لوکوسیت‌ها و عوامل ایمنی هومورال و سلولر از عروق جلوگیری کرده و بدین ترتیب زمینه ایجاد عفونت را فراهم می‌آورد. (۶)، ضمناً در برخی مطالعات حیوانی کاهش کل لوکوسیت‌های خون در دیابت نسبت به گروه سالم نشان داده شده است. (۲۳) و نیز نقص فانکشن سلول‌های پلی مورفونوکلئر (نقص فاگوسیتوز و مسیر وابسته به O_2 و مستقل از O_2) نیز در برخی تحقیقات به عنوان علت دیگر کاهش قدرت دفاعی افراد دیابتی ذکر گردیده است. (۲۲)

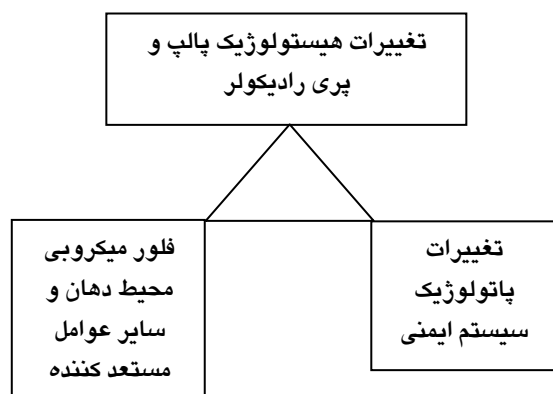
به علاوه همان‌گونه که توضیح داده شد، سفتی (Rigidity) لوکوسیت‌ها و گلبول‌های قرمز بیش از حالت سالم است و این استعداد اندآرتريت انسدادی (Obstructive Endarteritis) را فراهم می‌آورد. (۵) کمبود جریان خون جانبی (Collateral) پالپ و محدود بودن خروج اکسیژن از جدار عروق به دلایل فوق نیز بر مشکل افزوده و در مجموع اکسیژن رسانی به بافت پالپی دچار اشکال می‌گردد. در چنین شرایطی، محیط برای رشد و تکثیر باکتری‌های بی‌هوازی مساعدتر می‌گردد. به علاوه در برخی تحقیقات میزان گلوکز را نیز عاملی مثبت بر افزایش تکثیر باکتری‌ها قلمداد کرده‌اند. (۲۴)، یکی از نکاتی که در افراد دیابتی با آن برخورد می‌گردد، نکروز بدون دلیل روشن پالپ دندانهاست که برخی منابع معتقدند به علت کاهش مقاومت بافتی پالپ، نکروز و عفونت پالپی به علت پدیده آناکورزیس در بیماران دیابتی شایعتر می‌باشد. (۱۸) و در این ارتباط با پدیده دیگری تحت عنوان «دندان درد دیابتی» (Diabetic Odontalgia) می‌توان مواجه بود که

پالپ و پری اپیکال در افراد دیابتیک صورت گرفته است. مطالعات روی موش نر به دو صورت عمده انجام شده است: در دسته اول از مطالعات، با استفاده از داروها (عوامل) دیابتوزن نظیر Streptozotocin و Dithizone و Oxine و Alloxan و... با تأثیر بر پانکراس باعث ایجاد دیابت القا (Induced diabetes) می‌شوند. (۷) در دسته دیگر از مطالعات از حیوانات با دیابت ارثی یا دچار موتاسیون استفاده می‌گردد. (۸)، در مطالعات حیوانی صورت گرفته نیز، تغییرات عروقی دیده شده از نرمال تا افزایش ضخامت غشای پایه و ترومبوز متغیر بوده است. لایه آنتوبلاستی نرمال بوده و فاقد تغییرات قابل ملاحظه است. (۹)، البته در برخی مطالعات، تغییرات هیستولوژیکی در پالپ مشاهده گردید نظیر حالت گرانولر خشن ماتریکس پالپی و فیبروبلاست‌ها و آنتوبلاست‌ها با هسته‌های پیکنوتیک و آتروفیه شدن پالپ (۱۰-۱۱) و البته این موضوع ثانویه به درگیری پریدونتال در افراد دیابتی ذکر شده است.

تأثیر دیابت بر استخوان آلوئول و بافتهای پری رادیکولر یکی از اثرات دیابت نوع یک که در انسان و حیوانات آزمایشگاهی نشان داده شده است، استئوپنی و کند شدن ریمودلینگ در استخوانهاست. (۱۲-۱۶) از جمله عللی که برای این مطلب پیشنهاد می‌شود، کاهش تعداد استئوکلاست‌ها و نقص عملکرد استئوبلاست‌ها (۱۷) و نیز عدم هیدروکسیلاسیون $D3$ در کلیه به دنبال نفروپاتی دیابتی می‌باشد. (۱۸)، همچنین نشان داده شده است که دیابت میزان کاهش استخوان در کرسٹ آلوئول را افزایش می‌دهد. (۱۹) و یکی از علل کمک کننده پیشنهاد شده برای شیوع زیاد بیماری پریدونتال در افراد مبتلا به دیابت را نیز کاهش تشکیل استخوان و ریمودلینگ می‌دانند. در مورد تأثیر دیابت بر ریمودلینگ دیواره‌های ساکت دندان و نواحی پری اپیکال، مطالعات گسترده و جامعی صورت نگرفته است منتهی در مطالعاتی که نتایج آن در دست است، نشان داده شده است که دیابت باعث کاهش سرعت رسوب استخوان آلوئول و کاهش تعداد استئوکلاست‌ها (و کاهش تعداد هسته‌های آنها) می‌شود و به نظر می‌رسد کاهش رسوب و ریمودلینگ در این ناحیه نسبت به سایر استخوانهای بدن، کمتر مشهود باشد. و البته این مطلب را تأثیرپذیری بیشتر استخوان آلوئول از فشار مکانیکی می‌دانند و معتقدند استخوان آلوئول بیش از سایر استخوانها نظیر فمور تحت

درمان اندودنتیک را در افراد دیابتی نسبت به افراد سالم نشان داده‌اند. (۶)، و همچنین نشان داده شده است که Flare up حین درمانهای اندودنتیک نیز در افراد دیابتی بیش از افراد سالم می‌باشد. (۸)

یکی از عللی که برای تفاوت سیر عفونت اندودنتیک در بیماران دیابتی ذکر شده است، تفاوت فلور میکروبی عفونتهای اندودنتیک در این افراد است و برخی مطالعات تعداد سوش‌های باکتریایی در عفونتهای اندودنتیک دیابتی‌ها را بیش از غیرمبتلایان ذکر کرده‌اند (نوعی تفاوت کمی) و برخی مطالعات نیز تفاوت کیفی بین فلور میکروبی عفونتهای اندودنتیک در افراد دیابتی و غیردیابتی را مطرح کرده‌اند. (۸)، حضور برخی باکتری‌ها نظیر ائوباکتریوم Infirmum را در عفونتهای اندودنتیک دیابتی‌ها بیش از غیردیابتی‌ها دانسته‌اند. (۲۸)، علاوه بر عوامل فوق‌الذکر نظیر تفاوت‌های کمی و کیفی فلور میکروبی، کاهش قدرت دفاعی و کاهش اکسیژن رسانی و... همان‌گونه که گفته شد Turnover استخوانی در استخوان آلوئول کاهش یافته و حالت استئوپنی حاصله نیز در بروز بیشتر ضایعات پری اپیکال و گسترش سریعتر آن دخالت دارد. در مجموع می‌توان عوامل مستعدکننده فرد دیابتی به عفونتهای پالپ و پری‌رادیکولر را به صورت مثلی در نظر گرفت که یک ضلع آن تغییرات هیستوپاتولوژیک پالپ و پری‌رادیکولر، ضلع دوم آن تغییرات پاتولوژیک سیستم ایمنی و ضلع سوم تغییرات کمی و کیفی فلور میکروبی محیط دهان و عوامل مستعدکننده سیستمیک تشکیل می‌دهد. (شکل ۱)



شکل ۱: عوامل مستعدکننده افراد دیابتیک به عفونتهای پالپ و پری رادیکولر

اشکالاتی را در تشخیص به وجود می‌آورد. بدین صورت که یکی از دندانهای افراد دیابتیک دچار درد می‌گردد و دندانهای مجاور ممکن است به علت پدیده شایع آناکورزیس در این بیماران دچار نکروز باشند و به پالپ تستر پاسخ ندهند، این حالت به خصوص وقتی که درد به صورت دو طرفه باشد، پیچیده‌تر می‌گردد و تشخیص دندان مبتلا به درد دشوارتر می‌گردد. (۶ و ۲۵)

در مطالعات مختلف نشان داده شده است که پاسخ بدن در افراد دیابتی در برابر این عفونتها به صورت التهابی شدیدتر و حادثر جلوه‌گر می‌شود و علت شدت بیشتر واکنشهای التهابی در افراد دیابتی را کاهش خروج مایعات از عروق (Vascular leak) به علت تغییرات عروقی بیان شده و رقیق نشدن آنتی ژن‌ها می‌دانند. (۶)، علاوه بر استعداد بیشتر عفونت پالپی در افراد دیابتی، گسترش عفونت به بافتهای پری‌رادیکولر و بروز ضایعات پری‌رادیکولر نیز شایعتر بوده و از شدت بیشتری برخوردار است. در مطالعات مختلف شیوع بیشتر پریودنتیت اپیکال در افراد دیابتی نسبت به افراد سالم نشان داده شده است (۶ و ۲۶) و نیز نشان داده شده است که متوسط اندازه ضایعات پری‌رادیکولر نیز در افراد دیابتی بیش از افراد سالم می‌باشد. (۸، ۲۳)، در مواردی که ضایعات پری‌رادیکولر وجود داشته باشد، پروگنوز درمان اندودنتیک در حضور دیابت کاهش می‌یابد. (۸)، در مطالعات حیوانی انجام گرفته نیز التهاب بیشتر، تحلیل بیشتر بافتهای پری‌رادیکولر، تحلیل ریشه شدیدتر و ضایعات پری اپیکال وسیعتر با بهبودی کندتر در حیوانات با دیابت القا شده (Induced diabetes) نسبت به حیوانات سالم مشاهده گردیده است. (۷)، در مورد تأثیر دیابت بر نتایج درمان عفونتهای اندودنتیک نیز مطالعات مختلفی صورت گرفته است. برخی مطالعات نشان داده‌اند در صورتی که دیابت کنترل نشده باشد، ضایعات پری‌رادیکولر بسیار به کندی ترمیم می‌یابند و یا اصولاً ترمیم نمی‌یابند و اندازه لوسنی پری اپیکال پس از درمان به کندی کاهش می‌یابد. (۸)، یکی از عللی که برای کاهش سرعت ترمیم ضایعات ذکر شده است، علاوه بر میکروآنژیوپاتی، افزایش پدیده آپوپتوز سلول‌های سازنده ماتریکس (Matrix producing cells) نظیر فیبروبلاست‌ها و استئوبلاست‌ها در بافت همبندی افراد دیابتی است. (۲۷)، در برخی مقالات بروز بیشتر ضایعات پری اپیکال متعاقب

نتیجه‌گیری

تغییرات پاتولوژیک متعدد در پالپ و پریودنشیوم مبتلایان به دیابت همراه تغییرات ایجاد شده کمی و کیفی در فلور نرمال محیط دهان و تغییرات سیستم ایمنی در این افراد مثلی را تشکیل می‌دهند که نه تنها استعداد بیشتر نکروز و عفونت پالپ و بروز بیماری پری‌رادیکلر را سبب می‌شوند بلکه باعث می‌گردند سیر این عفونتها و درمانشان با افراد سالم

متفاوت باشند و این موضوع ملاحظات درمانی خاصی را جهت این بیماران ایجاب می‌نماید که در این زمینه‌ها نیز تحقیقات متعددی صورت پذیرفته است ولی همچنان تناقضاتی وجود دارد که نیازمند مطالعات جامع‌تر تا دستیابی به یک دستورالعمل قطعی برای ملاحظات درمانی می‌باشد.

REFERENCES

1. Lehringer AL, Nelson DL, Cox MM. Principles of biochemistry. 2nd ed. New York: Worth publishers; 1993, 606, 761.
2. Yoon Jw. The role of viruses and environmental factors in the induction of diabetes. Curr top microbial immunol. 1990 Apr; 164(2): 95- 123.
3. Russel BG. The dental pulp in diabetes mellitus. Acta Pathol Microbiol Scand. 1967 May; 70(2): 319- 20.
4. Bissada NF, Sharawy AM. Histologic study of gingival and pulpal vascular changes in human diabetics. Egypt Dent J. 1970; 16(4): 283- 96.
5. Meiselman HJ, Liehtman MA, La celle PL, eds. White cell mechanics: Basic science and clinical aspects. New York: Alan R. Liss, Inc; 1984, 19-51.
6. Bender IB, Bender AB. Diabetes mellitus and the dental pulp. J Endod. 2003 Jun; 29 (6): 383- 389.
7. Toshiaki K, Masahiko K, Masahiro Y, Hiroshi N. Periapical lesions in Rats with streptozotocin- induced diabetes. J Endod. 1996 Aug; 22(8): 418-421.
8. Fouad AF. Diabetes mellitus as a modulating factor of endodontic infections. J Dent Educ. 2003 Apr; 67(4): 459-67.
9. Hummel KP, Dickie. MM, Cleman DL. Diabetes, A new mutation in the mouse. Science 1966 Sep; 153: 1127.
10. Cohen MM, Shklar G, Yerganian G. Periodontal pathology in a strain of Chinese Hamsters, with hereditary diabetes mellitus. Am J Med. 1967 May; 31(3): 864-9.
11. Cohen MM, Shklar G, Yerganian G. Pulpal and periodontal disease in a strain of Chinese Hamsters with hereditary diabetes mellitus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1963 Jan; 16: 104-12.
12. Levin ME, Boisseau VC, Avisli LV. Effect of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult- onset diabetes. N Engl J Med. 1976 Jan; 294-245.
13. Mc Nair P, Madobad S, Christiansen C, Christiansen MS, Faber OK, Binder C. Bone loss in diabetes. Effects of metabolic state. Diabetologia. 1979 Nov; 17(5): 283-6.
14. Rico H, Hernandez ER, Cabranes JA, Gomes- Castresana F. Suggestion of a deficient osteoblastic function in diabetes mellitus: The possible cause of osteopenia in diabetes. Calcif Tissue Int. 1989 March; 45(2): 71-73.
15. Verhaeghe J, Herck EV, Visser WJ, Suiker AMH, Thomasset M, Einhorn TA, Faierman E. Bone and mineral metabolism in BB rats with long- term diabetes. Decreased bone turn over and osteoporosis. Diabetes 1990 Apr; 39(4): 477-82.
16. Glajchen N, Epstein S, Ismail F, Themas S, Fallon M. Bone mineral metabolism in experimental diabetes mellitus: Osteocalcin as a measure of bone remodeling. Endocrinology 1988 May; 123(1): 290-295.

17. Verhaeghe J, Herck EV, Visser WJ, Suiker AMH, Thomanet M, Einhorn TA. Bone and mineral metabolism in BB rats with long- term diabetes. Decreased bone turn over and osteoporosis. *Diabetes* 1990 Apr;39:477-82.
18. Bender IB, Bender AB. Diabetes mellitus and the dental pulp. *J Endod.* 2003Jun; 29(6):383-389.
19. Genaday G, Garfunkel AA, Cohen AM. Alveolar bone changes in experimentally induced prediabetes and diabetes. *Isr J Dent Sci.* 1989 Nov; 22(2):137-141.
20. Mishima N, Sahara N, Shirakawa M, Ozawa H. Effect of streptozotocin induced diabetes mellitus on alveolar bone deposition in the Rat. *Arch Oral Biol.* 2002 Dec; 47(12):843-849.
21. Tennenberg SD, Finkenauer R, Dwivedi A. Absence of Lipopolysaccharide induced inhibition of neutrophil apoptosis in patients with diabetes. *Arch Surg.* 1999 Nov; 134(2):1229-33.
22. Veta E, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T. Prevalance of diabetes mellitus in odontogenic infections and oral candidiasis: An analysis of neutrophil suppression. *Oral Pathol Med.* 1993 Apr; 22(4):168-74.
23. Iwama A. The effect of high sugar intake on the development of periradicular lesions in Rats with type 2 diabetes. *J Dent Res.* 2003 Apr; 82(4):322-325.
24. Liles WC, Kelbanoff SJ. Regulation of apoptosis in neutrophils- Fas track to death? *J immunol.* 1995Oct;155(7): 289- 91.
25. Bender IB, Bender AB. Diabetes mellitus and the dental pulp. *J Endod.* 2003 Jun; 29(6):383-388.
26. Segura Egea JJ, Jimenez Pinzon A, Rios Santos JV, Velasco Ortega E, Cisneros Cabello R, Poyato Ferrara M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Inter Endod J.* 2005 Aug; 38(8):564-569.
27. Graves DT, Liu R, Alikhani M, Al Mashat H, Trackman PC. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis- impact on periodontal pathology. *J Dent Res.* 2006 Jan; 85(1):15-21.
28. Fouad AF, Barry J, Caimano M. PCR-based identification of bacteria in endodontic infections. *J Clin Micro.* 2002 Sep; 40(9):491-501.