

Diyabet Ve Kök Kanal Enfeksiyonlarının İlişkisi

Relationship Between Diabetes Mellitus And Root Canal Infections

ÖZ

Giriş: Endodontik enfeksiyonlar, periapikal dokuların enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Kök kanalında bulunan mikroorganizmaların ya da bu mikroorganizmaların toksinlerinin, enzimlerinin ve metabolik ürünlerinin kök dışına (periapex) invazyonu sonucu sert doku rezorpsiyonu ve periodontal ligamentin yıkım ile karakterize periapikal lezyon (apikal periododontitis) gelişmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda oral/periodontal enfeksiyon ve inflamasyonun çeşitli sistemik hastalıkların ve durumların gelişimini ve şiddetini etkileyen birer risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Diyabet oral enfeksiyonlardan etkilenen yaygın görülen bu sistemik hastalıklardan biridir. Diyabetin oral ve periodontal sağlık ile ilgili olan ilişkisi literatürde geniş bir şekilde araştırılmıştır. Fakat periodontal enfeksiyonlara benzer özelliklere sahip endodontik enfeksiyonların diyabet hastalarında izlediği patogenezi, ilerleme ve iyileşme süreci henüz kesin olarak belirlenmemiştir. Bu derlemenin amacı diyabet hastalığı ve kök kanal enfeksiyonları arasındaki ilişkiyi mevcut literatür bilgisiyle gözden geçirmektir.

Sonuç: Diyabetin endodontik enfeksiyonlarla olan ilişkisini bilmek, kök kanal tedavisinin teşhis, tedavi ve takibinde büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Kök Kanal Enfeksiyonları, Mikroorganizmalar.

ABSTRACT

Objective: Endodontic infections are defined as infections of the periapical tissues. Periapical lesion (apical periododontitis), characterized by the hard tissue resorption and destruction of the periodontal ligament, develops as a result of invasion of the microorganisms in the root canal or their toxins, enzymes and metabolite products out of the root (periapex). In recent studies, it has been reported that oral/periodontal infection and inflammation are risk factors that affect the development and severity of various systemic diseases and conditions. Diabetes mellitus (DM) is one of these common systemic diseases affected by oral infections. The relationship of diabetes with oral and periodontal health has been extensively studied in the literature. However, the pathogenesis, progression and healing process of endodontic infections, which have similar features to periodontal infections, in diabetic patients have not been determined yet. The aim of this review was to evaluate the relationship between diabetes and root canal infections with the current literature.

Conclusion: Knowing the relationship between DM and endodontic infections is of great importance in the diagnosis, treatment and follow-up of the root canal treatment.

Key Words: Diabetes Mellitus, Root Canal Infections, Microorganisms.

Sevinç AKTEMUR TÜRKER¹
ORCID: 0000-0001-8740-2480

Füsün CÖMERT²
ORCID: 0000-0003-0161-6897

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti AD,
Zonguldak, Türkiye

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AD,
Zonguldak, Türkiye



Geliş tarihi / Received: 30.05.2023

Kabul tarihi / Accepted: 17.07.2023

İletişim Adresi /Corresponding Address:
Sevinç AKTEMUR TÜRKER
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti AD,
Zonguldak, Türkiye
E-posta/e-mail:sevincaktemur@hotmail.com

Apikal periododontitis kök kanal sistemindeki enfeksiyon nedeniyle meydana gelen mikrobiyal kökenli inflamatuvar enfeksiyöz bir hastalıktır (1). Çürük, travma, periodontal hastalık veya operatif prosedürlerden kaynaklanan pulpa nekrozu sonucunda kök kanallarında endodontik enfeksiyonlar gelişebilmektedir. Kimyasal ve fiziksel faktörler de periradikuler inflamasyonun gelişmesine neden olabilmektedir, fakat apikal periododontisin gelişmesi için mikrobiyal enfeksiyon varlığının esas olduğu bilinmektedir. Apikal periodontitis tedavi edilmemiş veya tedavi edilmiş dişlerde görülebilir ve semptomatik veya asemptomatik olabilir. Bu derlemenin amacı diyabet hastalığı ve kök kanal enfeksiyonları arasındaki ilişkiyi mevcut literatür bilgisiyle gözden geçirmektir.

Diyabet

Diyabet, insülin salınımı ve/veya insülin etki mekanizmasındaki bozukluk nedeniyle ortaya çıkan, hiperglisemi ile seyreden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozulmalarla karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabetin gelişiminde birçok patojenik süreç vardır. Bunlar, pankreatik β -hücrelerinin otoimmün yıkımından, insülin eksikliğine ve insülin etkisine direnç gösteren bozukluklara kadar uzanır (2). Ağız kuruluğu, polifaji, polidipsi, poliüri, kilo kaybı, bulanık görme, ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma gibi klinik bulgu ve belirtilere sahiptir.

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından yapılan sınıflandırmaya göre diyabet; tip 1, tip 2, gestasyonel diyabet ve diğer spesifik tipler olmak üzere dört sınıfa ayrılmaktadır (2). Otoimmün tip 1 diyabet, tüm diyabet hastalarının sadece %5-10'luk kısmını oluşturmaktadır ve pankreas hücrelerindeki β -hücrelerinin yıkımından kaynaklanmaktadır. Tip 1 diyabetin ayırt edici en önemli özelliği pankreatik adacık hücrelerine karşı gelişen otoantikörlerin varlığıdır. Otoimmün tip 1 diyabet sıklıkla çocukluk ve adolesan dönemini içeren herhangi bir yaşta ortaya çıkmaktadır (2). Erişkin tip diyabet olarak da bilinen tip 2 diyabet türü diyabet hastalarının %90-95'ini oluşturur. Bu hastalığa sahip bireylerde insülin direnci ve rölatif insülin eksikliği bulunmaktadır. Bu diyabet türünün tam olarak etiolojisi bilinmemekle birlikte β hücrelerinin otoimmün yıkımı görülmemektedir (2).

Tükürük bezlerinde azalmış fonksiyon, tat değişiklikleri, yanan dil sendromu, oral kandidiyazis, yara iyileşmesinde gecikme, ağız kokusu, iyileşmeyen ağız yaraları, tekrarlayan abseler, dişeti iltihabı

diyabet hastalarında görülen oral değişiklikler arasında yer almaktadır. Diyabet hastaları diş çürüğü (3), pulpa ve periapikal patolojiler (4, 5) gibi enfeksiyonların gelişmesine daha yatkındırlar. Kontrol altında olmayan tip 1 diyabet hastalarında oral enfeksiyonların yüksek prevalans ve şiddette olduğu rapor edilmiştir (6).

Diyabetin Patolojisi

Diyabet hastalarında üç ana değişiklik vardır: Doğuştan gelen bağışıklıkta bozukluk, hiperglisemi ve ileri glikasyon son hücrelerini (AGE) oluşturan geri dönüşümsüz proteinlerin oluşumu. Doğuştan gelen bağışıklık patojenlere karşı ilk savunma hattıdır. Diyabet varlığında bağışıklık hücrelerinin işlevi azalır (7). Yüksek glikoz seviyeleri makrofaj fonksiyonunu inhibe ederek konakçı hücre proliferasyonunu bozan pulpa ve periapikal dokuların yara iyileşmesini geciktiren inflamatuvar bir durumla sonuçlanır (8). Hasarlı bölgelerdeki yüksek glikoz seviyeleri bakterilerin proliferasyonunu, lökosit ölümünü ve apoptozu teşvik eder. Hiperglisemi tablosu hemoglobinin normale göre oksijen taşıma etkinliğinin azaldığı hemoglobin glikasyonu ile sonuçlanır (6). AGE'ler kronik hiperglisemi sırasında proteinlerin, lipidlerin ve nükleit asitlerin enzimatik olmayan glikasyonu ve oksidasyonu yoluyla sentezlenir. AGE'ler nükleer faktör-kappa betayı (NF- κ B) aktive eden makrofajlardaki özel reseptörlerle (RAGE) etkileşime girer, hücre oksidan stresini artırır ve pro-inflamatuvar sitokinlerin artışına neden olur (9). Diyabet hastalarında AGE'ler kollajene bağlanır ve kemik metabolizmasında değişikliklere yol açar, kemik oluşumunu ve osteoblastik hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını azaltır (10). AGE'lerin periodontal ligament fibroblastlarındaki reseptörlerine bağlanarak apoptozu ve kollajen üretim inhibisyonunu tetikleyerek kanal tedavisi sonrası periapikal iyileşmeyi olumsuz etkilediği bildirilmiştir (11).

Diyabet hastalarında sistemik dolaşım bozuklukları, yaralanan alanlarda hücre dehidratasyonun yanında yetersiz kan desteğini beraberinde getirir (6). Buna ek olarak diyabet ile ilişkili zayıf insülin kontrolü diyabetik ketoasidozise, iyileşme bozukluklarına ve/veya rezorpsiyon sonrası yeni kemik oluşumunda bozulmalara yol açar (12). Tip 1 ve Tip 2 diyabette, vasküler sistem bazal membran lümeninde biriken ateromatöz birikintilerden etkilenir ve bozulmuş bir lökosit yanıtı ve azalmış bir polimorfonükleer hücre savunma kapasitesi ile sonuçlanır (6). Bundan dolayı bu hastalar enfeksiyona özellikle de kapiller duvardan azalmış oksijen difüzyonu nedeniyle anaerobik enfeksiyonlara daha çok yatkındırlar (13).

Diyabetin Pulpa Dokusu Üzerindeki Etkisi

Diyabet dental pulpanın bütünlüğünde direk bir etkiye sahiptir ve zayıf glisemik kontrol varlığı bu bütünlüğü olumsuz yönde etkilemektedir. Hiperglisemi pulpa yapısında çoğunlukla kollateral sirkülasyonun azalmasına ve iskemi gelişmesine neden olarak nekrozun gelişimine yol açmaktadır (14). Bunların yanı sıra pulpa dokusunda kollajen konsantrasyonunda azalma, kan damarlarının membranlarında kalınlaşma, anjiyopati, kalsifikasyon artışı ve endoarterit gibi yapısal değişikliklere neden olmaktadır (6, 14).

Garber ve ark. (8) hipergliseminin, MTA ile kapatılmış pulpa ekspozunun iyileşmesi üzerine etkisini fare pulpalarında incelemişlerdir. Diyabetik farelerde dentin köprüsü oluşumu ile inflamatuvar hücre infiltrasyonu arasında ters bir ilişkinin olduğu, dentin köprü oluşumunun diyabetik farelerde engellendiği ve bu farelerde daha fazla inflamasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Diyabet ve Kök Kanal Enfeksiyonları

Diyabet hastalarındaki apikal periododontisin patogenezi, ilerlemesi ve iyileşmesi hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (3,15-17) Çalışmalar periapikal lezyonların diyabetik olanlarda olmayanlara nazaran daha sık veya daha büyük (3) ve diyabet varlığı ile yüksek prevalans periapikal lezyon varlığı arasında direk bir ilişki olduğunu göstermiştir (16). Yapılan bir çalışmada diyabetin kontrol altına alınmaması durumunda periradikular lezyonların iyileşmeyeceği ve endodontik tedaviye rağmen lezyonların boyutunun artacağı bildirilmiştir (17).

Diyabet hastalarındaki periapikal lezyonlardaki kemik rezorpsiyonlarının moleküler sürecinin daha iyi anlaşılabilmesi için osteoblast ve osteoklast hücrelerini kullanarak çeşitli *in vitro* çalışmalar yapılmıştır. Diyabet kemik matriks salınımını etkileyerek osteoblast hücre oluşumunun azalmasını desteklemektedir (18,19). Aynı zamanda hiperglisemi varlığında osteoklastik aktivitenin arttığı bildirilmiştir (19).

Yüksek glukoz seviyeleri makrofajların fonksiyonunu (kemotaksis, fagositoz ve bakteriyel ölüm) engelleyerek, konakta hücre proliferasyonu ve yara iyileşme gibi pulpanın iyileşmesi için gerekli olan fonksiyonları bozan inflamasyon ile sonuçlanır (8). Diyabetteki kronik sistemik inflamasyonun periapikal iyileşme üzerine olumsuz bir etkiye neden olan tümör nekroz faktörü (TNF- α), IL-1 α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımının artmasına neden olduğu rapor edilmiştir (20).

Liu ve ark. (21) antihiperlisemik bir ajan olan metforminin, pulpanın ağız ortamına açıkta bırakıldığı Wistar farelerinde RANKL/osteoprotegerin oranını ve osteoklastların sayısını azaltarak periapikal kemik kaybını azalttığını rapor etmiştir.

Cintra ve ark. (22) apikal periododontitis ve periodontal hastalığın hem kan şekeri konsantrasyonları hem de glikozile hemoglobin (HbA1c) seviyeleri üzerindeki etkileri araştırdıkları çalışmalarında, diyabetik farelerde kemik yıkımının ve inflamatuvar sürecin çok ciddi olduğunu, oral enfeksiyonların diyabetik farelerde glisemik durumu etkilediği ve normal glisemik ve diyabetik farelerde HbA1c seviyesini arttırdığını bildirmişlerdir.

Segura-Egea ve ark. (23) tarafından yürütülen kesitsel bir çalışmada diyabetik olan ve olmayan hastalarda apikal periododontitisin prevalansı periapikal radyograflar ve periapikal indeks ile belirlenmiş ve apikal periododontitisin diyabet hastalarında (%81) sağlıklı bireylere oranla (%58) önemli ölçüde daha sık görüldüğü rapor edilmiştir.

Yapılan güncel bir çalışmada Wang ve ark. (24) Tip 2 diyabet hastalarında yapılan endodontik tedavinin, apikal periododontisin iyileşmesi, sistemik inflamasyonun ve glisemik kontrolün sağlanmasını desteklediğini göstermiştir.

Bu çalışmalar özetle diyabet yüksek apikal periododontitis prevalansını ve büyük periapikal lezyonların varlığı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Diyabet kronik inflamasyona yatkınlık yapar, doku onarım kapasitesini azaltır, enfeksiyonlara karşı daha fazla duyarlılığa ve yara iyileşmesini geciktirmeye neden olur. Diyabet periapikal inflamasyonu şiddetlendirerek ve kemik *turn over*ını ve yara iyileşmesini bozarak ısrarcı apikal periododontitisin prevalansının artmasına neden olur (25).

Diyabet Varlığında Endodontik Enfeksiyonlardaki Mikroorganizmalar

Oral bakterilerin endodontik enfeksiyonlara yol açması nedeniyle, oral mikrobiyomun içeriğinin enfekte kök kanallarındaki mikrobiyal toplulukların içeriğini de etkileyeceği bilinmektedir (26). Oral mikrobiyom yaşa (27), etnik kökene (28), sosyoekonomik duruma (29), coğrafi konuma (30) ve sistemik hastalıklara (31) göre farklılık gösterebilmektedir.

Diyabet varlığının oral mikrobiyotanın sayısını ve çeşitliliğini sıklıkla artırdığı bilinmektedir. Gram-pozitif bakteriler diyabet hastalarında gram-negatif bakterilere göre daha sık görülmektedir. Birçok çalışma diyabet hastalarında özellikle kontrol altında olmayan diyabet varlığında, oral bakteri sayısının sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğunu göstermiştir (32). Periradikuler semptomu olan vakalarda artan lezyon

varlığı veya ara seanslardaki flare-up sıklığı Diyabestastalarının pulpa ve kök kanallarındaki daha virulan mikroorganizmaların varlığıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (4). Güncel bir çalışmada ise antimikrobiyal direnç genlerinin Tip 2 diyabet hastalarının apikal periododontitisli kök kanallarında diyabet olmayan hastalara oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir (33). Apikal periododontitise neden olan anaerobik gram – bakterilerin lipopolisakaritleri bağışıklık hücrelerindeki özel reseptörlere (TLRs) bağlanır ve hücre içi yolları özellikle makrofajların üzerindeki NF- κ B aktive ederek, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α gibi proinflatuar sitokinlerin salınımına neden olarak diyabet hastalarında görülen proinflatuar sistemik durumu etkiler (34).

Literatürde diyabet hastalarının kök kanal kanallarındaki mikroorganizmaların araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır (35,36). Froud ve ark. (35) pulpa nekrozu ve periradikuler lezyonları olan semptomatik ve asemptomatik diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda spesifik patojenlerin varlığını araştırdıkları çalışmalarında kök kanallarında *Fusebacterium Nucleatum*, *Peptostreptococcus micros* ve *Streptococcus spp.* 'ın en sık görülen mikroorganizmalar olduğunu rapor etmişlerdir. Diğer çalışmalarında ise Froud ve ark. (36) *Eubacterium infirmum* varlığı ve diyabet arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir.

Enfekte kök kanallarında görülen diğer bir mikroorganizma *Candida spp.* dir. Normal oral mikrobiyatanın bir üyesi olan mantarlar diyabet koşullarından etkilenerek patojenik organizmalara dönüşebilir. *Candida spp.* prevelansının diyabet hastalarında, diyabetik olmayanlara göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (37,38). *Candida albicans* diyabetik olmayan bireylere kıyasla diyabet hastalarında en yaygın görülen türüdür (39,40).

Diyabet ve Kök Kanal Tedavisinin Prognozu

Diyabet bağışıklık sistemin birçok fonksiyonunu etkiler ve gecikmiş iyileşme ve zayıflamış bağışıklık yanıtının oluşmasına neden olur (41). Diyabetin bağışıklık hücrelerinde meydana getirdiği değişiklikler bir inflammatuar bağışıklık hücre fenotipi meydana getirir (monosit/polimorfonükleer lökositlerden proinflatuar sitokinlerin salınımının artması ve makrofajlardan büyüme faktörlerinin azalması). Bu durum kronik inflamasyonun oluşumuna, doku yıkımına ve doku tamir yeteneğinin azalmasına katkıda bulunur (42).

Diyabetin gingivitis ve periododontisin ciddi oranda artmasında bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (43). Bundan dolayı diyabet oral enfeksiyonların oluşumu için hazırlayıcı bir faktör olduğu ve apikal

periododontisin gelişimi ve kök kanal tedavi başarısızlık oranının artmasına neden olan bir risk faktörü olarak da görülebileceği hipotezi kurulmuştur. Bu hipotezi açıklamak için çeşitli hayvan çalışmaları yapılmıştır. Fouad ve ark. (44) diyabetik farelerin birinci molar dişlerinde periapikal lezyon oluşturmuş ve periapikal lezyon boyutunu histomorfolojik olarak ölçmüşlerdir. Çalışma sonuçlarına göre kontrol gruplarıyla karşılaştırdıklarında diyabetik farelerde lezyon boyutlarının çok daha büyük olduğunu bulmuşlardır. Iwama ve ark. (45) yapmış oldukları hayvan çalışmalarında tip 2 diyabet nedeniyle meydana gelen metabolik koşulların farelerde periradikuler lezyonların oluşumunu ve gelişimini büyük oranda artırdığını göstermişlerdir.

Kök kanal enfeksiyonu bulunan diyabet hastalarının endodontik tedavi başarısı azalmakta ve flare-up görülme sıklığı artmaktadır (46). Bundan dolayı kök kanalının dikkatlice değerlendirilmesi ve etkili bir antimikrobiyal rejimin uygulanması gerekmektedir (44,47).

Fouad & Burleson (44,47) 73'ü diyabetik olan 140 hastada endodontik tedavi sonuçlarını (klinik ve radyografik olarak) değerlendirdikleri çalışmalarında diyabetli hastaların preoperatif periradikuler lezyonları olan vakalarda kök kanal tedavisini takiben başarı olasılığının azaldığı ve tedavi sırasında alevlenmelerin arttığını bulmuşlardır. Segura-Egea ve ark. (25) diyabet hastaları ve sağlıklı bireylerde kök kanalı tedavisi sonrası periapikal lezyon varlığının karşılaştırıldığı çalışmaların yer aldığı derlemelerinde, Diyabetin kök kanalı tedavisi sonrası periapikal lezyon iyileşmesine olumsuz etkilediği bildirmişlerdir. Diğer taraftan literatürde bu çalışma sonuçlarıyla zıt olan çalışmalar da yer almaktadır. Britto ve ark. (13) periapikal ve panoramik radyografların kullanılarak periapikal durumu değerlendirdikleri bir retrospektif kohort çalışmasında kök kanal tedavisi yapılmış diyabet hastalarıyla (%44,2) diyabetik olmayan hastalardaki (%46,4) apikal periododontitis prevalansı arasında bir fark bulmamışlardır. Benzer şekilde Ferreira ve ark. (48) yapmış oldukları çalışmalarda diyabetik olan ve olmayan hastalardaki kök kanal tedavili dişlerin başarı prevalansı arasında fark olmadığını bulmuşlardır.

SONUÇ

Çalışmalar diyabet varlığının yüksek apikal periododontitis prevalansı, daha büyük periapikal osteolitik lezyon boyutu, asemptomatik periapikal lezyon varlığı ve periapikal iyileşmenin gecikmesi ile ilişkilendirerek diyabet ve kök kanal enfeksiyonları arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Fakat bu ilişkiyi daha iyi anlamak için prospektif epidemiyolojik

çalışmalara ihtiyaç vardır. Diş hekimleri kök kanal enfeksiyonları ve diyabet arasındaki bu olası ilişkinin farkında olmalı ve hastaları tedavi ederken bu ilişkiyi göz önünde bulundurmalarıdır.

KAYNAKLAR

1. Sedrez-Porto JA, Rosa WL, da Silva AF, Münchow E1, Siqueira JF Jr Microbiology of apical periodontitis. In: Essential endodontology. Ørstavik D, Pitt Ford T, editors. Oxford, UK: Blackwell Munksgaard Ltd, 2008; 135–1962.
2. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1(Suppl 1):67-74.
3. Sano T, Matsuura T, Ozaki K, Narama I. Dental caries and caries-related periodontitis in type 2 diabetic mice. *Vet Pathol*. 2011 ;48(2):506-12.
4. Fouad AF. Diabetes mellitus as a modulating factor of endodontic infections. *J Dent Educ*. 2003;67(4):459-67.
5. Iwama A, Morimoto T, Tsuji M et al. Increased number of anaerobic bacteria in the infected root canal in type 2 diabetic rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 101(5):681-6.
6. Bender IB, Bender AB. Diabetes mellitus and the dental pulp. *J Endod*. 2003; 29(6):383-9.
7. Lima SM, Grisi DC, Kogawa EM et al. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review. *Int Endod J*. 2013; 46(8):700-9.
8. Garber SE, Shabahang S, Escher AP, Torabinejad M. The effect of hyperglycemia on pulpal healing in rats. *J Endod*. 2009; 35(1):60-2.
9. Cai W, Ramdas M, Zhu L, Chen X, Striker GE, Vlassara H. Oral advanced glycation endproducts (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(39):15888-93.
10. Tanaka K, Yamaguchi T, Kaji H, Kanazawa I, Sugimoto T. Advanced glycation end products suppress osteoblastic differentiation of stromal cells by activating endoplasmic reticulum stress. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013; 438(3):463-7.
11. Li DX, Deng TZ, Lv J, Ke J. Advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) induce apoptosis of periodontal ligament fibroblasts. *Braz J Med Biol Res*. 2014; 47(12):1036-43.
12. Wang YD, Wang L, Li DJ, Wang WJ. Dehydroepiandrosterone inhibited the bone resorption through the upregulation of OPG/RANKL. *Cell Mol Immunol*. 2006; 3(1):41-5.
13. Britto LR, Katz J, Guelmann M, Heft M. Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003; 96(4):449-52.
14. Catanzaro O, Dziubecki D, Lauria LC, Ceron CM, Rodriguez RR. Diabetes and its effects on dental pulp. *J Oral Sci*. 2006; 48(4):195-9.
15. Aldoss A, Alghofaily M, Alsalleeh F. Bacterial quantity and interleukin-17 expression in necrotic teeth with apical periodontitis from type II diabetic patients. *Int Endod J*. 2023 ;56(7):881-95.
16. Lopez-Lopez J, Jane-Salas E, Estrugo-Devesa A, Velasco-Ortega E, Martin-Gonzalez J, Segura-Egea JJ. Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: a cross-sectional study. *J Endod*. 2011; 37(5):598-601.
17. Bender IB, Seltzer S, Freedland J. The Relationship of Systemic Diseases to Endodontic Failures and Treatment Procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1963;16:1102-15.
18. Wittrant Y, Gorin Y, Woodruff K, Horn D, Abboud HE, Mohan S, et al. High d(+)glucose concentration inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis. *Bone*. 2008; 42(6):1122-30.
19. Dienelt A, zur Nieden NI. Hyperglycemia impairs skeletogenesis from embryonic stem cells by affecting osteoblast and osteoclast differentiation. *Stem Cells Dev*. 2011; 20(3):465-74.
20. Hussain MJ, Peakman M, Gallati H, et al. Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM. *Diabetologia*. 1996; 39(1):60-9.
21. Liu L, Zhang C, Hu Y, Peng B. Protective effect of metformin on periapical lesions in rats by decreasing the ratio of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin. *J Endod*. 2012; 38(7):943-7.

22. Cintra LT, Samuel RO, Facundo AC et al. Relationships between oral infections and blood glucose concentrations or HbA1c levels in normal and diabetic rats. *Int Endod J*. 2014; 47(3):228-37.
23. Segura-Egea JJ, Jimenez-Pinzon A, Rios-Santos JV, Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J*. 2005; 38(8):564-9.
24. Wang S, Wang X, Bai F, Shi X, Zhou T, Li F. Effect of endodontic treatment on clinical outcome in type 2 diabetic patients with apical periodontitis. *Heliyon*. 2023; 22:9(3):e13914.
25. Segura-Egea JJ, Martin-Gonzalez J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J*. 2015; 48(10):933-51.
26. Siqueira JF, Jr., Rocas IN. A critical analysis of research methods and experimental models to study the root canal microbiome. *Int Endod J*. 2022; 55 Suppl 1:46-71.
27. Xu X, He J, Xue J et al. Oral cavity contains distinct niches with dynamic microbial communities. *Environ Microbiol*. 2015; 17(3):699-710.
28. Mason MR, Nagaraja HN, Camerlengo T, Joshi V, Kumar PS. Deep sequencing identifies ethnicity-specific bacterial signatures in the oral microbiome. *PLoS One*. 2013; 8(10):e77287.
29. Belstrom D, Holmstrup P, Nielsen CH et al. Bacterial profiles of saliva in relation to diet, lifestyle factors, and socioeconomic status. *J Oral Microbiol*. 2014;1-6.
30. Li J, Quinque D, Horz HP et al. Comparative analysis of the human saliva microbiome from different climate zones: Alaska, Germany, and Africa. *BMC Microbiol*. 2014; 14:316.
31. Graves DT, Correa JD, Silva TA. The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases. *J Dent Res*. 2019; 98(2):148-56.
32. Shillitoe E, Weinstock R, Kim T et al. The oral microflora in obesity and type-2 diabetes. *J Oral Microbiol*. 2012;4.
33. Vázquez-Ramos VR, Pérez-Serrano RM, García-Solís P. et al. Root canal microbiota as an augmented reservoir of antimicrobial resistance genes in type 2 diabetes mellitus patients. *J Appl Oral Sci*. 2023; 3;30:e20220362.
34. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(3):813-23.
35. Fouad AF, Barry J, Caimano M et al. PCR-based identification of bacteria associated with endodontic infections. *J Clin Microbiol*. 2002; 40(9):3223-31.
36. Fouad AF, Kum KY, Clawson ML et al. Molecular characterization of the presence of *Eubacterium* spp and *Streptococcus* spp in endodontic infections. *Oral Microbiol Immunol*. 2003; 18(4):249-55.
37. Mohammadi F, Javaheri MR, Nekoeian S, Dehghan P. Identification of *Candida* species in the oral cavity of diabetic patients. *Curr Med Mycol*. 2016; 2(2):1-7.
38. Zomorodian K, Kavooosi F, Pishdad GR et al. Prevalence of oral *Candida* colonization in patients with diabetes mellitus. *J Mycol Med*. 2016; 26(2):103-10.
39. De la Torre-Luna R, Dominguez-Perez RA, Guillen-Nepita AL et al. Prevalence of *Candida albicans* in primary endodontic infections associated with a higher frequency of apical periodontitis in type two diabetes mellitus patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39(1):131-8.
40. Gomes CC, Guimaraes LS, Pinto LCC, Camargo G, Valente MIB, Sarquis MIM. Investigations of the prevalence and virulence of *Candida albicans* in periodontal and endodontic lesions in diabetic and normoglycemic patients. *J Appl Oral Sci*. 2017; 25(3):274-81.
41. Delamaire M, Maugeudre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med*. 1997; 14(1):29-34.
42. Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann Periodontol*. 2001; 6(1):125-37.
43. Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol*. 2008; 35(8 Suppl):398-409.
44. Fouad A, Barry J, Russo J, Radolf J, Zhu Q. Periapical lesion progression with controlled microbial inoculation in a type I diabetic mouse model. *J Endod*. 2002; 28(1):8-16.

45. Iwama A, Nishigaki N, Nakamura K, Imaizumi I, Shibata N, Yamasaki M, et al. The effect of high sugar intake on the development of periradicular lesions in rats with type 2 diabetes. *J Dent Res.* 2003; 82(4):322-5.

46. Armada-Dias L, Breda J, Provenzano JC, Breitenbach M, Rocas I, Gahyva SM, et al. Development of periradicular lesions in normal and diabetic rats. *J Appl Oral Sci.* 2006; 14(5):371-5.

47. Fouad AF, Burleson J. The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome: data from an electronic patient record. *J Am Dent Assoc.* 2003; 134(1):43-51; quiz 117-8.

48. Ferreira MM, Carrilho E, Carrilho F. Diabetes mellitus e sua influência no sucesso do tratamento endodôntico: um estudo clínico retrospectivo [Diabetes mellitus and its influence on the success of endodontic treatment: a retrospective clinical study]. *Acta Med Port.* 2014; 27(1):15-22.