

Obezite ve periodontal hastalık ilişkisi

Gülin Yılmaz*, Özlem Fentoğlu*, Muhsin Özdem*, Fatma Yeşim Kırzioğlu*

*Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD. Isparta, Türkiye.

Özet

Obezite ve periodontal hastalık özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaşam kalitesini olumsuz etkileyen iki önemli hastalıktır. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda ülkemizdeki erişkin popülasyonunun yaklaşık %25'i obez olarak sınıflandırılırken, periodontal hastalıklı birey sayısının da azımsanamayacak kadar fazla olduğu düşünülmektedir. Son yıllardaki çalışmalar, her iki hastalığın da enflamatuvar komponentlerinin mevcudiyeti hipotezinden hareketle, periodontal hastalık ve obezite ilişkisine odaklanmaktadır. Bu derlemede periodontal hastalık ve obezite ilişkisinin potansiyel mekanizmaları özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Obezite, periodontal hastalık, adipokin

Abstract

Relationship between obesity and periodontal disease

Both obesity and periodontal disease are significant diseases that affect the quality of life, especially in developing countries. In our country, approximately 25% of the adult population classified as obese, whereas it has been thought that the count of subject with periodontal disease also has been dramatically more. Because both diseases have an inflammatory component, recent studies focus on the relationship between obesity and periodontal disease. In this review we summarize the underlying potential mechanisms for the association of periodontal disease and obesity.

Keywords: Obesity, periodontal disease, adipokines

Giriş

Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimine bağlı, kompleks, kronik, multifaktöriyel bir hastalıktır (1) ve dünya genelinde önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkar (2). Vücut kütle indeksi (VKİ)'nin 25-29,9 kg/m² olması aşırı kilolu; VKİ ≥30,0 kg/m² olması ise obezite olarak adlandırılır (3, 4). Obezitenin prevalansı gelişmiş ülkelerde geçmiş yıllara kıyasla önemli ölçüde artmıştır ve gelecekte daha da artması beklenmektedir (5-7). Ülkemizde de

erişkin popülasyonun yaklaşık olarak %25'i obez olarak sınıflandırılmaktadır (8). Endüstrileşmiş ülkelerin çoğunda obezite ve obezite ile ilişkili hastalık giderleri total sağlık harcamalarının yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır (3, 9).

Periodontal hastalık, bakterilerin neden olduğu, kronik, multifaktöriyel, enfeksiyöz bir hastalıktır. Mikrobiyal dental plağa karşı destek kemik ve bağ dokusunda enflamatuvar yanıt oluşumuyla karakterizedir ve oluşan enflamatuvar yanıtın yapısı periodontal hastalığın seyrini belirler (10, 11).

Yazışma Adresi/Corresponding: Gülin Yılmaz
Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji AD.Isparta TR-32260 TÜRKİYE
Tel:+90 246 2113611 Fax:+90 246 2371165
E mail: dtgulinyilmaz@hotmail.com

Müracaat tarihi: 22.11.2010
Kabul tarihi: 17.12.2010

Gram (-) bakterilere ait lipopolisakkarit (LPS) hem enflamatuvar hem de immün sistemi aktive ederek proenflamatuvar sitokin üretimine neden olur (12). Yapılan çalışmalarda kronik periodontitisli bireylerin serum, dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve gingival doku örneklerinde interlökin (IL)-1, IL-2, IL-6, tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi proenflamatuvar sitokin seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir (13-15). Periodontitis bakterilere ve ürünlerine cevaben gelişen bir hastalık olmasına rağmen, hastalığın seyri konak doku cevabı ile düzenlenir. Periodontal dokulardaki yıkım miktarı lokal, sistemik veya çevresel faktörler tarafından modifiye edilebilir. Dişin anatomik durumu veya dental restorasyonlar gibi lokal faktörler plak birikiminin artmasına neden olurken, sigara, stres gibi çevresel faktörler konak dokunun plağa karşı cevabını olumsuz yönde etkileyebilir. Ayrıca diyabet gibi sistemik hastalıklar da konak doku cevabında bozulmaya neden olarak periodontal doku yıkımını arttırabilirler (10). Yakın dönem çalışmalar obezitenin, çeşitli kronik enflamatuvar hastalıkların (16, 17) yanı sıra periodontitis gelişimi için de bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (5, 16, 18, 19). Her iki hastalığın da hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom ve hiperlipidemi gibi ortak risk faktörlerine sahip olmaları periodontal hastalık ve obezite arasındaki çift yönlü ilişkiyi destekler görünmektedir (5, 16).

Enflamasyon ve obezite

Son yıllarda yapılan çalışmalar adipoz dokunun sadece bir enerji deposu değil, aynı zamanda aktif bir endokrin organ olduğunu göstermiştir (20, 21). Adipoz dokulardan leptin, resistin, TNF- α , adiponektin, IL-6, plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1), transforming büyüme faktörü- α (TGF- α), anjiyotensinojen,

insülin benzeri büyüme faktörü, prostaglandin-I₂ gibi çok sayıda enflamatuvar faktör ve sitokin salgılandığı saptanmıştır. Bu mediyatörlerin insülin direncini etkilediği, enflamasyonda ve immün cevap oluşumunda rol oynadığı tespit edilmiştir (7). Bu bulgular obezitenin immün ve metabolik etkileri aracılığıyla, genel sistemik enflamatuvar cevabı etkilediğini göstermektedir (5). TNF- α , diğer sitokinlerin ve adipokinlerin üretiminde ve çeşitli organlarda endotoksinle indüklenmiş yaralanmalarda önemli rol oynar (21, 22). Ayrıca insülin direncini, C-reaktif proteini (CRP) ve genel enflamasyonu arttırarak genel sağlığı olumsuz yönde etkiler. IL-6 adipoz dokudan salgılanan bir diğer sitokindir ve derin abdominal dokularda subkutanöz alana göre daha yüksek miktarlarda üretilir. Karbonhidrat ve lipid metabolizmaları üzerine TNF- α 'ya benzer şekilde etki eder. IL-6 prokoagülan bir sitokindir ve fibrinojen, PAI-1 ve CRP'nin plazma konsantrasyonunu arttırır (20). PAI-1, iç organlardan yüksek oranda salgılanır. Kan aglütinasyonunu indükler, dolayısıyla iskemik vasküler hastalık riskini arttırır. Obezitede ve insülin direncinde PAI-1 düzeyinde önemli ölçüde artış olduğu gözlenmiştir (23).

Yağ hücrelerinin immün sistem hücreleri üzerine etkileri

Adipoz dokuda yüksek miktarda trigliserit varlığı daha geniş adipositlerin oluşumuna neden olarak hücrel stres cevabını başlatır ve enflamatuvar sinyal yolları aktive olur. Serumda serbest yağ asitlerinin miktarının artması ve serbest yağ asitlerinin yıkım ürünleri proenflamatuvar yolları tetikler. Sonuç olarak sitokin sekresyonu artar ve enflamatuvar bir durum oluşur. Bu sitokinlerin salımı monositlerin ortamda toplanmasını ve enflamatuvar makrofajlar haline dönüşmesini stimüle eder. Aktive

olan makrofajlar TNF- α ve IL-6 üretimini stimüle ederek CRP düzeyinin artmasına, dolayısıyla subklinik enflamatuvar bir durum oluşmasına neden olurlar (24-26). Yapılan çalışmalarda adipoz dokuya invaze olan makrofaj miktarının obezite seviyesi ile pozitif yönde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (27). Yakın dönem çalışmalar farklı T hücre alt gruplarının da adipoz doku enflamasyonunda rol oynadığını göstermiştir (28, 29). Obezite derecesine bağlı olarak regülatör T hücresi, T helper (Th)1, Th2 hücreleri, sitotoksik T hücreleri ve B hücreleri de adipoz dokuda tespit edilmiştir (28, 30-32). Obezite ile ilgili çalışmalarda visceral adipoz dokuda CD8+ T hücre miktarının arttığı, buna karşın CD4+ T hücre alt gruplarının ve regülatör T hücre miktarının azaldığı gösterilmiştir (25, 33). Diyetle indüklenmiş obezitede enflamatuvar olayların B hücreleri, Th1 hücreleri ve sitotoksik T hücrelerince başlatıldığı, adipoz doku artışının ileriki aşamalarında ise enflamatuvar makrofaj ve doğal öldürücü hücrelerin adipoz doku enflamasyonunda rol aldığı bulunmuştur. Bu durumun aynı zamanda insülin direnci gelişimine paralel olarak gerçekleştiği tespit edilmiştir (30, 33).

Son yıllarda obezite ve diyabet gibi hastalıklarda mast hücrelerinin varlığı gösterilmiştir. Obezitede, mast hücrelerinin adipoz dokuya makrofajlardan daha önce akümüle olduğu (34) ve mast hücresi yokluğunun kilo alımının ve adipoz doku makrofaj seviyesinin azalmasına neden olduğu bulunmuştur. Mast hücreleri IL-6 ve interferon- γ (INF- γ) salımı yaparlar ve adipoz dokuda proteaz salımının artmasına neden olurlar. Bu proteazlar antianjiogenetik moleküllerin yıkımına neden olarak anjiogeneziste rol oynarlar. Böylece mast hücreleriyle indüklenmiş anjiogenezis daha fazla lökositin adipoz dokuya toplanmasına neden olabilir (25).

Akut faz proteinleri ve obezite

CRP akut faz cevabının temel mediyatörüdür ve esas olarak IL-6 bağımlı olarak karaciğerde sentezlenir (35). Subklinik enflamasyonun tanımlanması açısından CRP düzeyinin değerlendirilmesi kullanışlı bir yöntemdir. Artmış CRP seviyesi hem obezite hem de kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda obez bireylerde CRP düzeyindeki artış bu hastalarda kardiyovasküler hastalık veya tip 2 diyabet gelişimi açısından da bir belirteç olarak kabul edilmiştir (20, 26, 35). Obez bireylerde yüksek duyarlı CRP (hs-CRP) düzeyinin iç organlara ait adipoz doku hacmi ve vücut yağ miktarı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (26, 36). Yapılan çalışmaların bir kısmında ise hs-CRP düzeyi ile abdominal yağlılığın yanı sıra VKİ ile de pozitif bir korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (37, 38). CRP enflamasyonun bir belirteci olmakla birlikte, yakın dönem çalışmalarda kendisinin de güçlü proenflamatuvar özelliklere sahip olduğu bulunmuştur (39-41). Serum CRP düzeyindeki orta dereceli bir artışın aktif doku yıkımının kanıtı olduğu düşünülmektedir (39). Periodontal hastalıkta CRP düzeyinin değerlendirildiği çalışmalarda periodontitisli bireylerde CRP düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (42, 43). Periodontitisli hastalarda CRP düzeyinin yüksek olması, mevcut enflamatuvar tablonun şiddetlenmesine, bununla birlikte kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklara yakalanma riskinin artmasına neden olabilir (42). Dolayısıyla obez bireylerde periodontal hastalık varlığı kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskini daha da arttırabilir. Serum amiloid A (SAA) matür adipositlerden üretilen bir diğer akut faz proteindir (44). CRP ile birlikte sistemik enflamasyonun sabit belirteçleri olarak kabul edilir (45). Adipoz dokulardan aşırı miktarda SAA salımı (44, 46) obez bireylerde dolaşımdaki

SAA düzeyinin artışından sorumludur (46) ve ateroskleroz, tromboz gibi obezite ile ilişkili komplikasyonların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (47).

Adipoz doku kaynaklı hormonlar leptin

Leptin, açlık ve kilo alımını negatif yönde düzenler ve bu etkinliği hipotalamusu da içeren santral mekanizma ile kontrol edilir (48). Obezite leptin direnci ile ilişkili bir durumdur ve obez bireylerde, dolaşımdaki leptin oranının yağ kütlesindeki artışa paralel olarak arttığı gözlenir. Leptin obezitenin yanı sıra aterosklerotik vasküler hastalıkların patogenezinde de rol oynar. Leptinin kardiyovasküler dokularda insülin direnci, platelet agregasyonunun artışı ve proanjiogenik etkisi gibi aktiviteleri bu hormonun kardiyovasküler hastalık gelişimi için risk olduğunu düşündürmektedir (49). İnsülin, glikoz, östrojen ve TNF- α gibi proenflamatuar sitokinlerin adipositlerden leptin salımını arttırdığı gözlenmiştir (48). Leptin de immün sistem üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. Fagosit fonksiyonunu artırır, monosit ve makrofajlarda çeşitli enflamatuar sitokinlerin, nitrik oksidin ve eikosanoidlerin sentezini indükler. Ayrıca makrofajlarda interferon- γ (INF- γ) aracılı nitrik oksit sentetaz üretimine ve nötrofillerden reaktif oksijen türlerinin salımına neden olur. T hücre dengesini modifiye eder, T hücre aktivasyonunu indükler ve T hücre sitokin profilini T helper1 yönünde değiştirebilir (50). Leptinin periodontal dokularda etkisine yönelik çalışmalarda, periodontal hastalık şiddeti ile DOS leptin seviyesi arasında negatif yönde bir ilişkinin olduğu bulunmuştur (51). Ayrıca sigaranın da DOS leptin seviyesini azalttığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar leptinin periodontal dokular üzerinde koruyucu bir rol oynadığını göstermektedir (52). DOS ve serum leptin seviyeleri arasında ise negatif korelasyon

bulunmuştur ve bu değişiklikler klinik ataçman kaybındaki artış ile önemli ölçüde ilişkilidir (53).

Adiponektin

Adiponektin, adipositlerden insülin stimülasyonu ile salgılanan bir hormondur (54). İnsülin etkisi ve rezistansı üzerine modülatör etki gösterir (54, 55) ve tip 2 diyabet gelişimini önlemede etkindir. Obezitede ve tip 2 diyabette adiponektin seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir (7, 20, 56). Glisemik kontrolü iyi olan hastalarda, serum adiponektin düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (5). Adiponektin insülin sensitivitesinin yanı sıra antienflamatuar ve antiaterojenik etki gösterir. (48, 54, 56). Artmış seviyedeki CRP ve azalmış seviyedeki adiponektin ateroskleroz riskinin artışı ile ilişkili bulunmuştur (5). TNF- α , IL-6 gibi bazı sitokinler, adipositlerden leptin sekresyonunu artırarak adiponektin ekspresyonunun azalmasına neden olurken adiponektin de LPS ile indüklenmiş TNF- α ve IL-6 üretimini baskılar (57). Makrofajların fagositik kapasitesini azaltır. Ayrıca adiponektin immün sistem üzerine adaptif etki eder, T hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu inhibe eder. Monositlerden, makrofajlardan ve dendritik hücrelerden IL-10 ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) salımını indükler. Ek olarak INF- γ üretimini engeller. (57, 58). Kemik dokusuna, osteoblastların proliferasyonunu ve differansiyasyonunu stimüle ederek etki eder. Adiponektin osteoblastlarda reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand (RANKL) salımını indükler, osteoprotegerin (OPG) salımını inhibe eder (59). Adiponektin ve periodontal hastalık üzerine etkisine yönelik çalışmalarda adiponektinin lipopolisakkarit/RANKL-aracılı osteoklastogenezisi inhibe ettiği bulunmuştur. Adiponektinin enflamasyonu

azaltıcı aktivitesi periodontitisten korunmada da antienflamatuar bir etki gösterebileceğini düşündürmektedir (60). Ancak adiponektinin periodontitis patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı çalışmalarda periodontitisli bireylerde adiponektin seviyesinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (61).

Rezistin

Rezistin son yıllarda keşfedilen, adipositlerden salınan hormondur. Obezite ve tip 2 diyabetle ilişkili olduğu gösterilmiştir (62). Rezistin periferik sinyal molekülü olarak insülin direnci gelişimine neden olur (7, 63, 64). Rezistinin kaynağı tam olarak bilinmemektedir, direkt olarak adiposit kaynaklı olmadığı, adipoz dokudaki enflamatuar hücrelerden de kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (48). Rezistin salımı enflamasyon, LPS, IL-6, hiperglisemi ve büyüme hormonu ile stimüle edilir (48, 65). LPS enflamatuar sitokin ağı üzerine etki ederek rezistin gen ekspresyonunu artırır (66). Adipoz dokudan salınan rezistin, adipositlerin kendisine de etki ederek insülin direncine neden olur (48, 62, 63, 67). Rezistin kendisi de TNF- α , IL-6, IL-12 gibi proenflamatuar sitokin salımının artmasına neden olur (50). Rezistinin proenflamatuar aktivitesi NF- κ B yolunun aktivasyonu ile ilişkilidir ve immün sistem üzerine adiponektine karşıt bir etki gösterir (50, 66, 68). Plazma rezistin seviyesinin CRP, IL-6, TNF- α gibi enflamasyon mediatörleri ile korelasyon göstermesi, artmış rezistin seviyesinin enflamatuar süreçle yeni bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir (66). Yapılan çalışmalarda artmış serum rezistin seviyesinin periodontal hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur ancak bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (61, 65).

Visfatin

Yeni tanımlanmış bir adipokindir (69), muhtemelen iç organlara ait adipoz dokulardan üretilir ve insülini taklit eden bir aktivite gösterir (68, 70). Ayrıca periferik dokularda glikoz kullanımını stimüle eder. Enflamatuar hücrelerde de visfatin tespit edilmiş ve bazı enflamatuar durumlarda seviyesinin arttığı bulunmuştur (50). Endotoksin, visfatin salımını önemli ölçüde artırır. Visfatin salımı monosit, makrofaj, dendritik hücreler, T hücreleri ve B hücreleri gibi immün sistem hücrelerinin aktivasyonunda artar (71). LPS ve TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi sitokinler visfatin salımına neden olurken visfatin de bu sitokinlerin hücre salımına neden olur (72). Visfatin nötrofil apoptozisini inhibe etme kapasitesine sahiptir (70, 73) ve bu nedenle enflamasyonun kalıcı olmasında rol oynar (50). VKİ ve visfatin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesine yönelik bir çalışmada visfatin ekspresyonunun VKİ ile önemli ölçüde negatif bir ilişki gösterdiği bulunmuştur (74). Visfatinin periodontal dokulardaki etkisine yönelik olarak, henüz bir çalışma bulunmamaktadır.

Obezite ve periodontal hastalık arasındaki ilişki

Periodontal hastalık ve obezite arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, adipoz dokudan salgılanan hormon ve sitokinlerin periodontal hastalık gelişimine etki ettiği düşünülmektedir (75). Aşırı yağlılığın bir sistemik hastalık sayılması ve genel sağlığı olumsuz yönde etkilemesi nedeniyle, obez kişilerin diş hekimlerini de içeren uzman sağlık personelleri tarafından değerlendirilmesi, obezitenin metabolik kontrolü açısından klinik fayda sağlayabilir (5). Obezite ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiye yönelik ilk bilgileri veren Perlstein ve

Bissada; sağlıklı gingival doku varlığında, tek başına obezitenin patolojik periodontal doku değişikliğine neden olmadığını, ancak bakteriyel plak birikimine karşı cevap oluşumunda, periodontal enflamasyonun ve doku yıkımının obez hayvanlarda daha şiddetli olduğunu bulmuşlardır. Hem obez hem de hipertansif sıçanlarda ise plak birikiminin obez sıçanlarda kıyasla daha fazla periodontal doku yıkımına neden olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, risk faktörlerinin birlikte varlığının, yani metabolik sendromun periodontal dokularda daha şiddetli etkilerinin olduğunu göstermektedir (76). Obezitenin periodonsiyumu nasıl etkilediği tam olarak anlaşılmasına rağmen, zararlı biyolojik etkileri ile periodontal hastalık patogeneze katıldığı düşünülmektedir (77). Obezite, periodontal dokularda enflamasyon gelişimi açısından sigaradan sonra ikinci en önemli faktördür (78). Bu ilişkinin nedeni adipoz dokudan salgılanan proenflamatuar sitokinlerin periodontitiste aşırı enflamatuar cevap oluşumuna katılması olabilir. (20). Adipoz dokudan salgılanan ve enflamatuar süreçte yer alan sitokin ve hormonların benzer bir şekilde hem obezitenin hem de periodontitisin patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (5). Obezite ve periodontitis arasındaki ilişki insülin direnci ve TNF- α 'nın plazma seviyesi açısından değerlendirildiğinde; insülin direncinin her iki hastalık arasındaki ilişkide önemli rol oynadığı bulunmuştur (16). Serbest yağ asitleri pankreatik beta hücrelerinin apoptozisini indükleyerek insülin direncinin artmasına, bununla birlikte immün cevapta insülin sinyalini inhibe ederek glikoz taşınmasına engel olabilir. Oral patojenlerle tetiklenen periodontal hastalık artışı da enflamatuar cevabın artmasına neden olarak bu sürece katılabilir (79). İnsülin direncinin aynı zamanda yüksek plazma TNF- α seviyesi ile de ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu sonuç obezitenin hem periodontitis hem

de diyabet için risk faktörü olduğunu göstermektedir (16).

Genç bireylerde periodontitis ile VKİ arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, obez bireylerde periodontal hastalık prevalansının %76 daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (80). Benzer şekilde sigara içmeyen ve diyabeti olmayan 30-49 yaş arası popülasyonda da vücut ağırlığı ile periodontal enfeksiyon arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (77). Vücut ağırlığındaki her %5'lik artışın periodontal hastalık riskini %30 oranında arttırdığı gösterilmiştir (22). Ayrıca vücuttaki yağ dağılımı da periodontitis gelişimi açısından önemlidir. VKİ'nin yanı sıra bel-kalça oranı ile periodontitis arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (81, 82). Buna göre anormal yağ metabolizması, periodontal hastalıklar ile obeziteye bağlı belli hastalıklar arasındaki ilişkide önemli bir faktördür (83). Serum lipid profili, enflamatuar mediyatörlerle ilişkili olarak, periodontal hastalık ve sistemik hastalık ilişkisinde rol oynayabilir. Ayrıca obezitedeki bozulmuş glikoz toleransı da periodontitis gelişimine neden olabilir (22). Diğer taraftan obezite ile periodontitis arasındaki ilişkinin çift yönlü olduğu, periodontal dokularda enflamasyon varlığının da obezite için predispozan faktör olabileceği gösterilmiştir (84). Obezite immün cevabı tetikler ve kronik, subklinik, sistemik enflamasyon durumu yaratır (7). Ayrıca immün ve enflamatuar cevabı modüle ederek konak doku cevabını artırır ve hem doku yıkımı hem de periodontitis gelişimi için risk oluşturur (85). Obezitede adipoz doku, artmış makrofaj infiltrasyonu ile karakterizedir ve makrofajların adipoz dokudaki enflamasyonun önemli bir kaynağı olduğu düşünülmektedir. Adipoz doku makrofajlarından ve adipositlerden sitokin üretiminin artışı akut immün cevap oluşumuna neden olur (85). Ek olarak, adipokin miktarındaki artış mikrovasküler

alandaki kanın pıhtılaşmasını tetikler, dolayısıyla kan akımı azalır (86). Ayrıca obezitede PAI-1 düzeyinin artması da kan akımında azalmaya neden olur (23). Periodontal dokular ve kan damarları bu enflamatuar durum değişikliğinden ve kan akımının azalmasından etkilenebilir (22, 86). Aynı zamanda PAI-1 gingival enflamasyonda da önemli rol oynar (87). Ayrıca yüksek yağlı diyetin periodontitisli sıçanlarda birleşim epitelinin proliferasyonuna ve kemik rezorpsiyonunun artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Yüksek kolesterol içeren diyet aynı zamanda yağ birikimine neden olur ve artmış serum kolesterol seviyesi obezite ile periodontitis arasındaki ilişkinin nedeni olabilir (22, 88).

Sonuç

Periodontal hastalık ve obezite arasındaki ilişkinin neden-sonuç ilişkisi olup olmadığı henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, bu iki hastalık arasındaki ilişki periodontal literatürde tartışılmaktadır. Adipoz dokunun immünolojik aktivitesinin periodontal hastalık gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Adipoz dokudan kaynaklanan sitokinlerin ve hormonların hem obezitenin hem de periodontal hastalığın patofizyolojisinde rol oynaması bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Longitudinal kontrollü çalışmalar obezite ve periodontitis arasındaki ilişkiye yönelik bilgiler verebileceği gibi, periodontal hastalıklı obez bireylerde periodontal tedavi açısından yeni terapötik yaklaşımlara da ışık tutabilecektir.

Kaynaklar

1. Comuzzie AG, Williams JT, Martin LJ, et al. Searching for genes underlying normal variation in human adiposity. *J Mol Med* 2001;79(1):57-70.
2. Haenle MM, Brockmann SO, Kron M, et

- al. Overweight, physical activity, tobacco and alcohol consumption in a cross-sectional random sample of German adults. *BMC Public Health* 2006;6:233.
3. Wolf AM, Finer N, Allshouse AA, et al. PROCEED: Prospective Obesity Cohort of Economic Evaluation and Determinants: baseline health and healthcare utilization of the US sample. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(12):1248-1260.
4. Expert Panel. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998;158(17):1855-1867.
5. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, et al. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res* 2007;86(5):400-409.
6. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894: i-xii,1-253.
7. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):911-919
8. Hatemi H, Turan N, Arık N, et al. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinde Yükselişler Dergisi* 2002;11:1-15.
9. Thompson D, Wolf AM. The medical-care cost burden of obesity. *Obes Rev* 2001;2(3):189-197.
10. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(4):727-752.
11. Cobb CM, Williams KB, Gerkovitch MM. Is the prevalence of periodontitis in the USA in decline? *Periodontol* 2000 2009;50:13-24.
12. Kinane DF, Berglundh, T, Lindhe, J. Host-Parasite Interactions in Periodontal Disease. KT Lindhe J, Lang NP, ed. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. U.K.:Blackwell Munksgaard; 2003: 150-178.

13. Gorska R, Gregorek H, Kowalski J, et al. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2003;30(12):1046-1052.
14. Bretz WA, Weyant RJ, Corby PM, et al. Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(9):1532-1537.
15. Orozco A, Gemmell E, Bickel M, et al. Interleukin-1beta, interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 2006;21(4):256-260.
16. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, et al. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol* 2005;76(11 Suppl):2075-2084.
17. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA* 2005;293(15):1868-1874.
18. Saito T, Shimazaki Y, Koga T, et al. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *J Dent Res* 2001;80(7):1631-1636.
19. Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawskit EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol* 2003;74(5):610-615.
20. Ritchie CS. Obesity and periodontal disease. *Periodontol* 2000 2007;44:154-163.
21. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92(3):347-355.
22. Saito T, Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontol* 2000 2007;43:254-266.
23. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996;2(7):800-803.
24. Zeyda M, Stulnig TM. Adipose tissue macrophages. *Immunol Lett* 2007;112(2):61-67.
25. Anderson EK, Gutierrez DA, Hasty AH. Adipose tissue recruitment of leukocytes. *Curr Opin Lipidol* 2010;21(3):172-177.
26. Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *Am J Cardiol* 2010;106(1):56-61.
27. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1796-1808.
28. Sell H, Eckel J. Adipose tissue inflammation: novel insight into the role of macrophages and lymphocytes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13(4):366-370.
29. Caspar-Bauguil S, Cousin B, Bour S, et al. Adipose tissue lymphocytes: types and roles. *J Physiol Biochem* 2009;65(4):423-436.
30. Duffaut C, Galitzky J, Lafontan M, et al. Unexpected trafficking of immune cells within the adipose tissue during the onset of obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;384(4):482-485.
31. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med* 2009;15(8):930-939.
32. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 2009;15(8):914-920.
33. Kintscher U, Hartge M, Hess K, et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(7):1304-1310.
34. Liu J, Divoux A, Sun J, et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-

induced obesity and diabetes in mice. *Nat Med* 2009;15(8): 940-945.

35. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286(3):327-334.

36. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(6):961-967.

37. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116(11):1234-1241.

38. Piche ME, Lemieux S, Weisnagel SJ, et al. Relation of high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and fibrinogen to abdominal adipose tissue, blood pressure, and cholesterol and triglyceride levels in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2005;96(1):92-97.

39. Megson E, Fitzsimmons T, Dharmapatni K, et al. C-reactive protein in gingival crevicular fluid may be indicative of systemic inflammation. *J Clin Periodontol* 2010;37(9):797-804.

40. Dasu MR, Devaraj S, Du Clos TW, et al. The biological effects of CRP are not attributable to endotoxin contamination: evidence from TLR4 knockdown human aortic endothelial cells. *J Lipid Res* 2007;48(3):509-512.

41. Turu MM, Slevin M, Matou S, et al. C-reactive protein exerts angiogenic effects on vascular endothelial cells and modulates associated signalling pathways and gene expression. *BMC Cell Biol* 2008;9:47.

42. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35(4):277-290.

43. Cairo F, Castellani S, Gori AM, et al. Severe periodontitis in young adults is

associated with sub-clinical atherosclerosis. *J Clin Periodontol* 2008;35(6):465-472.

44. Sjöholm K, Palming J, Olofsson LE, et al. A microarray search for genes predominantly expressed in human omental adipocytes: adipose tissue as a major production site of serum amyloid A. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):2233-2239.

45. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340(6):448-454.

46. Poitou C, Viguerie N, Cancellato R, et al. Serum amyloid A: production by human white adipocyte and regulation by obesity and nutrition. *Diabetologia* 2005;48(3):519-528.

47. Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, et al. Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004;109(6):726-732.

48. Guzik TJ, Mangalat D, Korbout R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006;57(4):505-528.

49. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, et al. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(9):1819-1824.

50. Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, et al. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18(3-4):313-325.

51. Karthikeyan BV, Pradeep AR. Leptin levels in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *J Periodontal Res* 2007;42(4):300-304.

52. Bozkurt FY, Yetkin Ay Z, Sutcu R, et al. Gingival crevicular fluid leptin levels in periodontitis patients with long-term and heavy smoking. *J Periodontol* 2006;77(4):634-640.

53. Karthikeyan BV, Pradeep AR.

- Gingival crevicular fluid and serum leptin: their relationship to periodontal health and disease. *J Clin Periodontol* 2007;34(6):467-472.
54. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005;257(2):167-175.
55. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):87-90.
56. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102(11):1296-1301.
57. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, et al. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;316(3):924-929.
58. Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, et al. Adiponectin induces TNF-alpha and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;335(4):1254-1263.
59. Luo XH, Guo LJ, Xie H, et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res* 2006;21(10):1648-1656.
60. Yamaguchi N, Kukita T, Li YJ, et al. Adiponectin inhibits osteoclast formation stimulated by lipopolysaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007;49(1):28-34.
61. Saito T, Yamaguchi N, Shimazaki Y, et al. Serum levels of resistin and adiponectin in women with periodontitis: the Hisayama study. *J Dent Res*, 2008. 87(4): p. 319-322.
62. Pang SS, Le YY. Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell Mol Immunol* 2006;3(1):29-34.
63. Mojiminiyi OA, Abdella NA. Associations of resistin with inflammation and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67(2):215-225.
64. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(1):18-23.
65. Furugen R, Hayashida H, Yamaguchi N, et al. The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in elderly Japanese. *J Periodontol Res* 2008;43(5):556-562.
66. Silswal N, Singh AK, Aruna B, et al. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;334(4):1092-1101.
67. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(8):3165-3172.
68. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19(4):525-546.
69. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307(5708):426-430.
70. Oki K, Yamane K, Kamei N, et al. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67(5):796-800.
71. Busso N, Karababa M, Nobile M, et al. Pharmacological inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin enzymatic activity identifies a new inflammatory pathway linked to NAD.

PLoS One 2008;3(5):e2267.

72. Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY, et al. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. *J Mol Endocrinol* 2001;26(2):107-117.

73. Jia SH, Li Y, Parodo J, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004;113(9):1318-1327.

74. Samara A, Pfister M, Marie B, et al. Visfatin, low-grade inflammation and body mass index (BMI). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(4):568-574.

75. Dalla Vecchia CF, Susin C, Rosing CK, et al. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *J Periodontol* 2005;76(10):1721-1728.

76. Perlstein MI, Bissada NF. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977;43(5):707-719.

77. Ylostalo P, Suominen-Taipale L, Reunanen A, et al. Association between body weight and periodontal infection. *J Clin Periodontol* 2008;35(4):297-304.

78. Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, et al. Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method. *J Periodontol* 2005;76(6):923-928.

79. Nishimura F, Iwamoto Y, Soga Y. The periodontal host response with diabetes. *Periodontol* 2000 2007;43:245-253.

80. Ekuni D, Yamamoto T, Koyama R, et al. Relationship between body mass index and periodontitis in young Japanese adults. *J Periodontal Res* 2008;43(4):417-421.

81. Han DH, Lim SY, Sun BC, et al. Visceral fat area-defined obesity and periodontitis among Koreans. *J Clin Periodontol* 2009;37:172-179.

82. Reeves AF, Rees JM, Schiff M, et al. Total body weight and waist circumference associated with chronic

periodontitis among adolescents in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(9):894-899.

83. Wood N, Johnson RB, Streckfus CF. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Periodontol* 2003;30(4):321-327.

84. Boesing F, Patino JS, da Silva VR, et al. The interface between obesity and periodontitis with emphasis on oxidative stress and inflammatory response. *Obes Rev* 2009;10(3):290-297.

85. Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(10):2062-2068.

86. Iacopino AM. Relationship between obesity and periodontal disease: increasing evidence. *J Can Dent Assoc* 2009;75(2):92-93.

87. Kinnby B, Lindberg P, Lecander I, et al. Localization of plasminogen activators and plasminogen-activator inhibitors in human gingival tissues demonstrated by immunohistochemistry and in situ hybridization. *Arch Oral Biol* 1999;44(12):1027-1034.

88. Tomofuji T, Kusano H, Azuma T, et al. Effects of a high-cholesterol diet on cell behavior in rat periodontitis. *J Dent Res* 2005;84(8):752-756.