

## The Relationship between Vitamin D Levels and Gingivitis in Children with Type 1 Diabetes

Khadijeh Abdal<sup>1</sup>, Elham Shafiei<sup>2</sup>, Mohsen Akbaribazm<sup>3</sup>, Elham Alizadeh<sup>2</sup>,  
Armin Laleh<sup>4</sup>, Leila Naseri<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical research development unit, ayatollah taleghani hospital, ilam University of medical sciences and health services, ilam, iran

<sup>2</sup>Development and Clinical Research Unit of Ayatollah Taleghani Hospital, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

<sup>3</sup>Department of Basic Medical Sciences, Khoy University of Medical Sciences, Khoy, Iran  
Department of Dentistry, Ilam

<sup>4</sup>University of Medical Sciences, Ilam, Iran

*Received: 10 September 2023, Accepted: 15 May 2024.....*

**Background:** Periodontal inflammatory disease is one of the most common chronic inflammatory diseases that can affect individuals of any age. The results of some studies have shown that both type 1 (T1DM) and type 2 diabetes may be associated with an increased risk of periodontal inflammation. Inflammatory status and vitamin D deficiency create a suitable environment for the progression of chronic diseases such as diabetes and periodontitis in children. This study aimed to investigate the association between vitamin D levels and gingivitis in children with T1DM.

**Methods:** This case-control study was conducted in the city of Ilam to examine the association between 25-hydroxyvitamin D (25(OH) D) levels and gingivitis in 148 children with T1DM. The participants were randomly selected from children aged 6 - 12 years. Participants were classified into two groups, (healthy and T1DM), based on the presence of gingivitis. Fasting blood sugar, calcium, and serum 25(OH) D levels were assessed in this study.

**Results:** The results of the Mann–Whitney showed that 25(OH) D levels were significantly lower in the group with gingivitis (20/72±12/77) compared to the group without gingivitis (29/57±10/72) ( $p < 0.05$ ). In addition, there was no statistically significant difference in the level of 25(OH) D according to gender between the group with gingivitis and the group without gingivitis. Also, the results of the chi-square test showed that there was no significant difference between the two groups with gingivitis and those without gingivitis in terms of gender ( $p = 0.67$ ) and age ( $p = 0.37$ ) distribution.

**Conclusion:** The results of this study showed that vitamin D deficiency is an effective factor in gingivitis in children with T1DM. Timely monitoring of the vitamin D level in patients with gingivitis is essential.

**Keywords:** Diabetes, Gingivitis, Vitamin D, Children

**\*Corresponding Author:** dr.faribaabdal@yahoo.com

➤ **Please cite this paper as:** Abdal K, Shafiei E, Akbaribazm M, Alizadeh E, Laleh A, Naseri L. The relationship between vitamin D levels and gingivitis in children with type 1 diabetes. *J Mashhad Dent Sch* 2024, 48(2):604-16

➤ **DOI:** [10.22038/jmds.2024.24266](https://doi.org/10.22038/jmds.2024.24266)



## ارتباط سطح ویتامین D با التهاب لته در کودکان دارای دیابت نوع ۱

خدیدجه ابدال<sup>۱</sup>، الهام شفیعی<sup>۲</sup>، محسن اکبری بزم<sup>۳</sup>، الهام علی زاده<sup>۴</sup>، لاله آرمین<sup>۴</sup>، لیلاناصری<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup> واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان آیت الله طالقانی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

<sup>۲</sup> واحد توسعه و تحقیقات بالینی بیمارستان آیت الله طالقانی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

<sup>۳</sup> گروه علوم پایه پزشکی، دانشکده علوم پزشکی خوی، خوی، ایران

<sup>۴</sup> گروه دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

تاریخ ارائه مقاله: ۱۴۰۲/۰۶/۱۹ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۲۶

### چکیده

**مقدمه:** بیماری التهابی پریدونتال یکی از شایع‌ترین بیماری‌های التهابی مزمن است که می‌تواند هر فردی را در هر سنی مبتلا کند. نتایج برخی مطالعات نشان داده است که هر دو تیپ دیابت ۱ (T1DM) و ۲ می‌توانند با ریسک بیماری التهاب لته مرتبط باشند. وضعیت التهابی و کمبود ویتامین D یک محیط مناسب را برای پیشرفت بیماری‌های مزمن مثل دیابت و پریدونتیت در اطفال به وجود می‌آورند. مطالعه‌ی حاضر، باهدف بررسی ارتباط بین سطح ویتامین D با التهاب لته در کودکان مبتلا به T1DM انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این پژوهش، یک مطالعه مورد شاهدهی بود که به منظور بررسی ارتباط سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (25(OH)D) و التهاب لته بروی ۱۴۸ کودک مبتلا به T1DM، در شهر ایلام انجام گرفت. برای این منظور افراد به دو گروه سالم و T1DM از نظر داشتن التهاب لته تقسیم‌بندی شدند. در این مطالعه قند خون ناشتا، کلسیم و سطح 25(OH)D سرم ارزیابی شد.

**یافته‌ها:** نتایج مطالعه نشان داد که 25(OH)D، در گروه دارای التهاب لته ( $20/72 \pm 12/77$  ng/ml) به طور معناداری کمتر از گروه فاقد التهاب لته بود ( $29/57 \pm 10/72$  ng/ml) ( $p < 0.05$ ). بعلاوه، سطح 25(OH)D برحسب جنس بین گروه دارای التهاب لته و گروه فاقد التهاب لته تفاوت آماری معناداری نداشت. همچنین، نتایج آزمون کای اسکور نشان داد که بین دو گروه دارای التهاب لته و فاقد التهاب لته از نظر توزیع جنس ( $p = 0.673$ ) و سن ( $p = 0.350$ ) اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ( $p > 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان می‌داد کمبود ویتامین D یک عامل موثر در بالا بودن التهاب لته در کودکان مبتلا به T1DM می‌باشد. پایش بموقع سطح این ویتامین در مراجعه کنندگان دارای التهاب لته، امری ضروری است.

**کلمات کلیدی:** دیابت، التهاب لته، ویتامین D، اطفال

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۴۰۳ / دوره ۴۸ / شماره ۲: ۱۶-۶۰۴

### مقدمه

دیابت در افراد ۲۵ تا ۷۰ سال در سال ۲۰۱۱ برابر با ۱۱/۹ درصد بوده است که افزایش ۳۵ درصدی را در مقایسه با سال ۲۰۰۵ نشان می‌دهد. همچنین پیش‌بینی شده است که تا سال ۲۰۳۰، حدود ۹/۲ میلیون نفر در ایران به دیابت دچار شده باشند<sup>(۱)</sup>. طبق طبقه‌بندی انجمن دیابت آمریکا، از میان چهار نوع دیابت، دو نوع شایع‌تر است: دیابت نوع ۱ (T1DM) که شایع‌ترین شکل دیابت در کودکان است (همچنین به‌عنوان دیابت جوانی

دیابت شیرین شایع‌ترین بیماری اندوکراین و از علل بسیار شایع کوری، نارسایی کلیه و قطع پا می‌باشد.<sup>(۱)</sup> طبق گزارش مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۰ به چاپ رسیده است، شیوع این بیماری در جهان در سال ۲۰۱۴ برابر با ۸/۵ درصد بوده است و تخمین زده می‌شود که شیوع این بیماری تا سال ۲۰۴۰، از ۴۲۲ میلیون به ۶۶۲ میلیون برسد.<sup>(۲)</sup> در ایران مطابق گزارش یک مطالعه که در سال ۲۰۲۰ به چاپ رسیده است، شیوع بیماری

نمود که التهاب لته نیز در بدتر شدن سیر بیماری دیابت تأثیر دارد و در واقع بین دو این بیماری رابطه‌ای دوطرفه وجود دارد.<sup>(۱۸و۱۹)</sup>

در فرد دیابتی به دلیل وضعیت هایپرگلیسمی، تعداد زیادی پروتئین و مولکول‌های زمینه‌ای خارج سلولی تحت فرآیند گلیکوزیلاسیون آنزیمی قرار می‌گیرد و منجر به تولید محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته AGEs (Advanced Glycation End Products) می‌شود. AGE بین کلاژن‌ها اتصال متقاطع ایجاد می‌کند و باعث کاهش حلالیت کلاژن می‌شود، در نهایت باعث اختلال در یکپارچگی بافتی و پرئودنتیوم و ضعف در التیام زخم می‌شود. اختلالاتی که دیابت بر پرئودنتیوم دارد، شامل: تمایل به افزایش حجم لته، پولیپ لته‌ای، آبسه و پرئودنتیت می‌باشد. سرعت تخریب پرئودنتیوم تا قبل از ۳۰ سالگی در افراد دیابتی و غیر دیابتی مشابه است، ولی در بالای ۳۰ سال این مقدار در افراد دیابتی بالاتر می‌باشد، در افرادی که بیشتر از ۱۰ سال مبتلا به دیابت هستند تخریب پرئودنتال شدیدتر می‌باشد.<sup>(۲۰و۲۱)</sup> شدت و پیشرفت تخریب پرئودنتال و التهاب لته در افراد دیابتیک بیشتر است ولی میزان پلاک و کلکولوس در بین دو گروه تفاوتی ندارند.<sup>(۲۰و۲۲)</sup> از نظر ارتباط دیابت با بیماری‌های پرئودنتال، دیابتیک‌های کنترل نشده یا با کنترل ضعیف زمینه ابتلاء بیشتری به بیماری‌های پرئودنتال را دارا می‌باشند. با افزایش سن احتمال افزایش پرئودنتیت در دیابتی‌ها نیز بیشتر است. مطالعات قبلی ارتباط بین کمبود ویتامین ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (25(OH)D) و افزایش التهاب را نشان داده‌اند، مثل دیابت و بیماری کرون.<sup>(۲۳و۲۴)</sup> ویتامین D (25(OH)D) می‌تواند بر بروز بیماری‌های التهابی مزمن با تنظیم کاهشی NF-kB اثر بگذارد.<sup>(۲۵)</sup> علاوه بر این، مهار بیان TNF-a در مونوسیت‌ها در بیماران دیابتی با کمک این ماده امکان‌پذیر است.<sup>(۲۶)</sup> برخی مطالعات نشان داده‌اند که 25(OH)D اثرات مفیدی بر مقابله با بیماری‌های دهان و دندان و از دست رفتن دندان دارد، مخصوصاً به دلیل اثرات ضدالتهابی.<sup>(۲۷و۲۸)</sup> برای مثال Li و همکاران در سال ۲۰۱۸ شواهدی مبنی بر اثر محافظتی 25(OH)D و اهمیت بالینی آن در درمان التهاب لته ناشی از

نیز شناخته می‌شود) و دیابت نوع ۲ (T2DM) که عمدتاً در بزرگسالان مشاهده می‌شود<sup>(۳)</sup>. نتایج برخی مطالعات نشان داده است که هر دو تیپ دیابت (T1DM و T2DM) می‌توانند با ریسک بیماری التهاب لته مرتبط باشد<sup>(۳و۴)</sup>. T1DM یک بیماری متابولیک پیچیده است؛ عوامل مختلف محیطی، رفتاری و اجتماعی در وقوع آن نقش دارند و در افرادی که استعداد ژنتیکی دارند، باعث بروز بیماری می‌شود.<sup>(۵)</sup>

اطلاعات مربوط به ارتباط بین بیماری پرئودنتال یا پرئودنتیت (PD)، دیابت و هایپرگلیسمی بیشتر در بیماران مبتلا به T2DM گزارش شده است. برعکس، اطلاعات در مورد پرئودنتیت در T1DM نسبتاً کمیاب است.<sup>(۶و۷)</sup> در این راستا مطالعات قبلی نشان داده‌اند که نوجوانان مبتلا به T1DM شیوع بالاتر و التهاب شدید لته نسبت به افراد سالم با سن مشابه را دارند. عدم تعادل متابولیک در بافت‌ها ممکن است مقاومت افراد مبتلا به دیابت را به عفونت کاهش دهد و در نتیجه شروع، توسعه و پیشرفت بیماری پرئودنتال را در این افراد افزایش دهد کند.<sup>(۳و۴)</sup>

بیماری التهابی پرئودنتال یکی از شایع‌ترین بیماری‌های التهابی مزمن است که می‌تواند هر فردی را در هر سنی مبتلا کند. علت ایجاد التهاب لته، وجود باکتری‌های فرصت طلب است که به‌طور طبیعی در دهان وجود دارند.<sup>(۱۰)</sup> التهاب لته یک بیماری چندعاملی است که تحت تأثیر عوامل مختلفی قرار دارد.<sup>(۱۱)</sup> ارزیابی خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن از اهمیت زیادی برخوردار است، زیرا پوسیدگی دندان و پرئودنتیت در گروه کوچکی از افراد که به‌عنوان افراد با ریسک بالا طبقه‌بندی می‌شوند، بسیار رایج است.<sup>(۱۲)</sup> عوامل مختلفی از جمله کاهش قدرت سیستم ایمنی بدن و سیگار کشیدن به‌عنوان ریسک فاکتورهایی برای ایجاد التهاب لته مشخص شده‌اند.<sup>(۱۳)</sup> همچنین التهاب لته می‌تواند با بیماری‌های سیستمیک مانند دیابت همراه باشد.<sup>(۱۴)</sup> در جدیدترین یافته‌ها مشخص شده است که پرئودنتیت به‌عنوان ششمین عارضه T1DM پذیرفته شده است.<sup>(۱۵)</sup> همچنین برخی از مطالعات شیوع بیشتر التهاب لته را در کودکان و نوجوانان مبتلا به T1DM در مقایسه با جمعیت سالم نشان دادند.<sup>(۱۶و۱۷)</sup> علاوه بر این مطالعات بیشتر مشخص

معیارهای تشخیصی التهاب بافت‌های اطراف دندان بر اساس معیارهای سال ۱۹۹۹ آکادمی پرودنتولوژی آمریکا و تعاریف نمونه‌های بالینی ارائه‌شده توسط مرکز گروه پیشگیری و کنترل بیماری، تعیین شد. بهداشت دهانی و وضعیت لثه، با استفاده از شاخص پلاک سیلنس و لو (PI) و شاخص لثه‌ای اصلاح‌شده Chandra (MGI) و همکارانش، ارزیابی شد<sup>(۲۹)</sup>.

در این مطالعه، T1DM بر اساس معیارهای مراقبت استاندارد پزشکی سال ۲۰۱۰ تعریف شد (گلوکز سرم بیشتر مساوی ۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بعد از حداقل ۸ ساعت غذا نخوردن)<sup>(۲۹)</sup>. همه این داده‌ها قبلاً در پرونده بیماران ثبت‌شده بود و نیاز به آزمودن مجدد نداشت و این اعداد به‌عنوان معیار سنجش بیان شد.

برای تحلیل داده‌های حاصل از پژوهش از روش‌های توصیفی و استنباطی استفاده شد. در بخش توصیفی از شاخص‌های تمرکز مانند میانگین، میانه و نما و شاخص‌های پراکندگی شامل انحراف معیار و دامنه میان چارکی استفاده شد. همچنین در بخش توصیف ویژگی‌های جمعیت شناختی از جداول و نمودارهای مناسب برای توصیف و شناخت هرچه بیشتر بیماران تحت مطالعه و متغیرهای اصلی پژوهش استفاده شد. به جهت بررسی فرضیات تحلیلی، ابتدا پیش‌فرض نرمالیتی متغیرهای کمی پژوهش با استفاده از کولموگروف-اسمیرنوف بررسی شد. سپس، در متغیرهایی که از توزیع نرمال تبعیت کردند، برای مقایسه میانگین‌های دو جامعه مستقل، از آزمون t مستقل، و برای مقایسه بین بیش از دو گروه از آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) استفاده شد. همچنین برای بررسی همبستگی بین دو متغیر، کمی از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. در صورت نرمال نبودن متغیرها، از معادل ناپارامتریک آزمون‌ها، از جمله آزمون من-ویتنی و کروسکال والیس و ضریب همبستگی اسپیرمن استفاده شد. سطح معناداری در تحقیق حاضر، برای بررسی تمامی فرضیه‌ها، ۵ درصد در نظر گرفته شد و برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ استفاده

دیابت ارائه کردند<sup>(۲۹)</sup>. همچنین Wang و همکاران طی یک مطالعه در سال ۲۰۱۹ بیان کردند که کمبود 25(OH)D ارتباط قدرتمندی با T2DCP دارد و سن تعدیل‌کننده این ارتباط است. علاوه بر این FBG و سطوح IL-1B غیرنرمال باید به‌عنوان عوامل خطر مهم برای پیشرفت شدت T2DCP در نظر گرفته شوند.<sup>(۳۰)</sup>

بنابراین با توجه به این‌که وضعیت التهابی و کمبود 25(OH)D یک محیط مناسب را برای پیشرفت بیماری‌های مزمن مثل دیابت و پرودنتیت در اطفال به وجود می‌آورند و همچنین با نظر به اینکه تاکنون در مطالعه‌ای به بررسی رابطه سطح 25(OH)D با التهاب لثه در کودکان دیابتی پرداخته نشده است؛ مطالعه‌ی حاضر باهدف بررسی ارتباط بین سطح 25(OH)D با التهاب لثه در کودکان مبتلا به T1DM انجام شد.

### مواد و روش‌ها:

این پژوهش یک مطالعه مورد-شاهدی به‌منظور بررسی ارتباط سطح ویتامین 25(OH)D و التهاب لثه در کودکان مبتلا به T1DM بود که پس از هماهنگی با مسئولین مراکز درمانی دیابت در شهر ایلام انجام گرفت. گروه‌های مورد مطالعه شامل کلیه کودکان ۶ تا ۱۲ ساله بودند. برای این منظور افراد به دو گروه سالم و بیمار از نظر داشتن التهاب لثه تقسیم‌بندی شدند که پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی وارد این مطالعه شدند و تمامی رضایت‌نامه‌ها توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایلام مورد تأیید قرار گرفت. در این رضایت‌نامه تصریح شده است که شرکت یا عدم شرکت در این مطالعه کاملاً اختیاری بوده و تأثیری در روند درمانی بیمار ندارد.

۱. گروه‌های مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به T1DM و بدون التهاب لثه و بیماران مبتلا به T1DM و با التهاب لثه بود.

بیماران گروه کنترل از نظر متغیرهای سن و جنس با بیماران دارای التهاب لثه همسان‌سازی شدند. سن، جنس، سطح 25(OH)D سرم همگی در یک چک لیست ثبت گردید که حداکثر فاصله زمانی این داده‌ها ۶ ماه بود.

لازم به ذکر است که همه این داده‌ها قبلاً در پرونده بیماران ثبت شده بود و این اعداد به‌عنوان معیار سنجش بودند و نیاز به آزمون مجدد نداشتند. علاوه بر این، بررسی پرونده بیماران توسط دانشجوی سال آخر دندانپزشکی زیر نظر استاد راهنما انجام شد. بعد از کسب رضایت آگاهانه کتبی، سن، جنس، سطح کلسیم (mg/dl) و 25(OH)D (ng/ml) سرم همگی در یک چک‌لیست ثبت گردید که حداکثر فاصله زمانی ثبت این داده‌ها ۶ ماه بود.

### نتایج

در این مطالعه ۱۴۸ کودک ۶ تا ۱۲ ساله مبتلا به T1DM مورد بررسی قرار گرفتند، که ۷۴ نفر از آن‌ها دارای التهاب لته و ۷۴ نفر دیگر آن‌ها فاقد التهاب لته بودند. همچنین ۷۴ نفر (۵۰/۰ درصد) شرکت‌کنندگان را دختران (گروه دارای التهاب لته: ۳۷ دختر، گروه فاقد التهاب لته: ۳۷ دختر) و ۷۴ نفر (۵۰/۰ درصد) آن‌ها را پسران (گروه دارای التهاب لته: ۳۷ پسر، گروه فاقد التهاب لته: ۳۷ پسر) به خود اختصاص دادند (جدول ۱-۴). میانگین سنی تمامی شرکت‌کنندگان برابر با  $8/78 \pm 1/88$  سال گزارش شد. نتایج آزمون کای اسکوئر نشان داد که دو گروه دارای التهاب لته و فاقد التهاب لته از نظر توزیع جنس و سن اختلاف معنی‌داری نداشتند (جدول ۱).

نتایج آزمون کولموگروف-اسمیرنوف نشان داد که داده‌ها از توزیع نرمال تبعیت نمی‌کردند (جدول ۲). لذا جهت مقایسه داده‌ها در ادامه، از آزمون‌های ناپارامتریک استفاده شد.

نتایج نشان داد میانگین 25(OH)D در گروه دارای التهاب لته برابر با  $20/72 \pm 12/77$  و در گروه فاقد التهاب لته برابر با  $29/57 \pm 10/72$  بود (جدول ۳). در گروه دارای التهاب لته کمبود 25(OH)D در ۲۴/۳٪ افراد و سطح کافی 25(OH)D در ۲۵/۷٪ افراد مشاهده شد؛ در حالی که در گروه فاقد التهاب لته کمبود 25(OH)D تنها در ۸/۱٪ افراد و

شد. کلیه آزمون‌های آماری، در سطح معنی‌داری ۵ درصد انجام شدند. برای مقایسه‌های چندگانه از روش Benjamin-Hashberg در سطح معنی‌دار ۵ درصد استفاده شد.

در این مطالعه قند خون ناشتا، کلسیم و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D سرم ارزیابی شد. این شکل از 25(OH)D در سطح‌های نزدیک ۱۰۰۰ برابر بیشتر از سطح ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D در گردش خون، از نظر زیست‌شناختی غیرفعال می‌باشد. 25(OH)D بزرگ‌ترین شکل ذخیره‌ای ویتامین D در بدن بوده و نیمه‌عمر مقدار در گردش آن، ۲ تا ۳ هفته می‌باشد. در حالت ایده‌آل، میزان مطلوب 25(OH)D برای سلامت عمومی، بیشتر مساوی ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر بوده و میزان ۲۰ تا ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر به معنای نارسایی ویتامین D می‌باشد. سطح پایین‌تر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر عموماً کمبود ویتامین D تلقی می‌شود. در این مطالعه سطح 25(OH)D و دیگر شاخص‌های آزمایشگاهی کودکان مورد سنجش قرار گرفت. همچنین، ایمنی سنجی الکتروشیمیایی نور برای اندازه‌گیری سطح 25(OH)D در سرم بکار گرفته شد. قبل از برآورد سطح 25(OH)D، کنترل کیفی داخلی و خارجی انجام شد. مدت‌زمان کل سنجش ۱۸ دقیقه بود و سرم جمع‌آوری و در دمای ۲ تا ۸ درجه سلسیوس نگهداری شد. حدود اندازه‌گیری ۱۰ تا ۲۵۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود (تعریف‌شده بر اساس پایین‌ترین حد تشخیص و ماکزیم منحنی اصلی).<sup>(۲۹)</sup> بهداشت دهانی و وضعیت لته، با استفاده از شاخص پلاک سیلنس و لو (PI) و شاخص لته‌ای اصلاح‌شده (MGI) لوبن و همکارانش، ارزیابی شد. یک محقق آموزش‌دیده، بررسی بالینی را بر عهده گرفت.<sup>(۲۹)</sup> در این مطالعه T1DM بر اساس معیارهای مراقبت استاندارد پزشکی سال ۲۰۱۰ تعریف شد (گلوکز سرم بیشتر مساوی ۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بعد از حداقل ۸ ساعت غذا نخوردن).<sup>(۲۹)</sup> علاوه بر این ایمنی سنجی الکتروشیمیایی نور برای اندازه‌گیری سطح 25(OH)D در سرم بکار گرفته شد.

در گروه فاقد التهاب لته به ترتیب تفاوت آماری معناداری نداشت ( $p=0.373$  و  $p=0.741$ ) (جدول ۵).

نتایج آزمون من ویتنی نشان داد که سطح 25(OH)D برحسب جنسیت هم در گروه دارای التهاب لته و هم در گروه فاقد التهاب لته به ترتیب تفاوت آماری معناداری نداشت ( $p=0.350$  و  $p=0.673$ ) (جدول ۶).

نتایج آزمون ضریب همبستگی اسپیرمن نشان داد که بین سطح 25(OH)D با کلسیم هم در گروه دارای التهاب لته و هم در گروه فاقد التهاب لته به ترتیب رابطه مثبت و معناداری وجود داشت (گروه دارای التهاب لته:  $r=0.862$  و  $p<0.05$ ; گروه فاقد التهاب لته:  $r=0.789$  و  $p<0.05$ ) (جدول ۷).

سطح کافی 25(OH)D در ۴۱/۹٪ افراد مشاهده شد (جدول ۳).

نتایج نشان داد میانگین کلسیم در گروه دارای التهاب لته برابر با  $8/58 \pm 0/47$  و در گروه فاقد التهاب لته برابر با  $9/12 \pm 0/47$  بود (جدول ۴). در گروه دارای التهاب لته، کمبود کلسیم در ۲۷٪ افراد و سطح کافی کلسیم در ۷۳٪ افراد مشاهده شد؛ درحالی که در گروه فاقد التهاب لته کمبود کلسیم تنها در ۸/۱٪ افراد و سطح کافی کلسیم در ۹۱/۱٪ افراد مشاهده شد (جدول ۴).

نتایج آزمون کروسکال والیس نشان داد که سطح 25(OH)D برحسب سن هم در گروه دارای التهاب لته و هم

جدول ۱: تعیین و مقایسه توزیع فراوانی ویژگی‌های جمعیت شناختی در گروه‌های دارای التهاب لته و فاقد التهاب لته

گروه	دارای التهاب لته	فاقد التهاب لته	p-value
متغیر جنس	دختر	۳۷(۵۰/۰)	۱/۰۰۰
	پسر	۳۷(۵۰/۰)	
سن	۶ تا ۷ سال	۲۰(۲۷/۰)	۱/۰۰۰
	۸ تا ۹ سال	۲۵(۳۳/۸)	
	۱۰ تا ۱۲ سال	۲۹(۳۹/۲)	
کل	۷۴(۱۰۰/۰)	۷۴(۱۰۰/۰)	

داده‌ها به وسیله (درصد) تعداد توصیف شده اند.

جدول ۲: نتایج تبعیت توزیع نرمال 25(OH)D (ng/ml) و کلسیم (mg/dl) توسط کلموگروف-اسمیرنوف

متغیر	df	p-value
Vitamin D	۱۴۸	۰/۰۰۲
Calcium	۱۴۸	۰/۰۰۰

جدول ۳: تعیین میانگین و توزیع فراوانی سطوح 25(OH)D در دو گروه دارای التهاب لته و فاقد التهاب لته

متغیر	گروه	میانگین $\pm$ انحراف معیار (ng/ml)	سطوح (OH)D ۲۵
D Vitamin	دارای التهاب لته	$20/72 \pm 12/77$	کمتر از ۰ (ng/ml) (کمبود) درصد (تعداد)
	فاقد التهاب لته	$29/57 \pm 10/72$	بین ۱۰ تا ۳۰ (ng/ml) (ناکافی) درصد (تعداد)
			بیشتر از ۳۰ (ng/ml) (کافی) درصد (تعداد)

جدول ۴. تعیین میانگین و توزیع فراوانی سطوح کلسیم در دو گروه دارای التهاب لته و فاقد التهاب لته

متغیر	گروه	میانگین $\pm$ انحراف معیار (ng/ml)	مقادیر	
			کمتر از ۸/۷ (ng/ml) (کمبود)	بیشتر از ۸/۷ (ng/ml) (کافی)
کلسیم	دارای التهاب لته	۸/۵۸ $\pm$ ۰/۴۷	۲۰ (۲۷/۰) درصد (تعداد)	۵۴ (۷۳/۰) درصد (تعداد)
	فاقد التهاب لته	۹/۱۲ $\pm$ ۰/۴۷	۶ (۸/۱) درصد (تعداد)	۶۸ (۹۱/۱) درصد (تعداد)

جدول ۵. تعیین و مقایسه سطح 25(OH)D برحسب سن در دو گروه دارای التهاب لته و فاقد التهاب لته

p-value	سن			گروه
	۱۰ تا ۱۲ سال	۸ تا ۹ سال	۶ تا ۷ سال	
	میانگین $\pm$ انحراف معیار (ng/ml)	میانگین $\pm$ انحراف معیار (ng/ml)	میانگین $\pm$ انحراف معیار (ng/ml)	
۰/۳۷۳	۲۱/۶۹ $\pm$ ۹/۲۶	۱۸/۷۹ $\pm$ ۱۱/۸۵	۲۱/۷۱ $\pm$ ۱۰/۹۵	دارای التهاب لته
۰/۷۴۱	۲۹/۱۱ $\pm$ ۱۰/۰۲	۲۸/۸۷ $\pm$ ۱۴/۷۲	۳۱/۱۰ $\pm$ ۱۴/۱۹	فاقد التهاب لته

داده ها به وسیله انحراف  $\pm$  میانگین معیار توصیف شده اند .

جدول ۶. میانگین و انحراف معیار سطح 25(OH)D برحسب جنسیت در دو گروه دارای التهاب لته و فاقد التهاب لته

p-value	جنس		گروه
	پسر	دختر	
	میانگین $\pm$ انحراف معیار (ng/ml)	میانگین $\pm$ انحراف معیار (ng/ml)	
۰/۶۷۳	۲۰/۷۲ $\pm$ ۱۲/۷۷	۲۰/۷۲ $\pm$ ۱۲/۷۷	دارای التهاب لته
۰/۳۵۰	۲۷/۵۶ $\pm$ ۱۱/۴۴	۳۱/۵۷ $\pm$ ۱۳/۸۷	فاقد التهاب لته

داده ها به وسیله انحراف معیار  $\pm$  میانگین توصیف شده اند

جدول ۷. تعیین همبستگی سطح 25(OH)D با کلسیم در دو گروه دارای التهاب لثه و فاقد التهاب لثه

گروه	متغیر	ضریب همبستگی	p-value*
دارای التهاب لثه	Vitamin.D کلسیم	۰/۸۶۲	۰/۰۰۰۱
فاقد التهاب لثه	Vitamin.D کلسیم	۰/۷۸۹	۰/۰۰۰۱

## بحث

مطالعه‌ی حاضر باهدف بررسی ارتباط بین سطح 25(OH)D با التهاب لثه در کودکان مبتلا به T1DM انجام شد. در این مطالعه، ۱۴۸ کودک ۶ تا ۱۲ سال مبتلا به T1DM که ۷۴ نفر آن‌ها دارای التهاب لثه و ۷۴ نفر دیگر فاقد التهاب لثه بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. ۵۰٪ درصد شرکت‌کنندگان دختر بودند. همچنین میانگین سنی تمامی افراد مورد مطالعه برابر با  $8/78 \pm 1/88$  سال گزارش شد. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که سطح 25(OH)D در گروه دارای التهاب لثه  $20/72 \pm 12/77$  نانوگرم بر میلی-لیتر) به‌طور معناداری کمتر از گروه فاقد التهاب لثه ( $29/57 \pm 10/72$  نانوگرم بر میلی‌لیتر) بود؛ همچنین در گروه دارای التهاب لثه کمبود 25(OH)D (کمتر از ۱۰ ng/ml) در ۲۴/۳٪ افراد و سطح کافی ویتامین D (بیشتر از ۳۰ ng/ml) در ۲۵/۷٪ افراد مشاهده شد؛ درحالی‌که در گروه فاقد التهاب لثه کمبود 25(OH)D، تنها در ۸/۱٪ افراد و سطح کافی ویتامین D، در ۴۱/۹٪ افراد مشاهده شد. با توجه به یافته‌های مطالعه‌ی حاضر می‌توان دریافت که میانگین سطح سرمی 25(OH)D در هر دو گروه مورد مطالعه ناکافی (بین ۲۰ تا ۳۰ ng/ml) بود که با مطالعات اپیدمیولوژیک در مورد شیوع بالای کمبود 25(OH)D در ایران مطابقت دارد<sup>(۳۲،۳۴)</sup>. شیوع بالای کمبود 25(OH)D در ایران می‌تواند به دلیل قرار گرفتن ناکافی در معرض نور خورشید و رژیم غذایی نامناسب توجیه شود. علاوه بر این سن، محتوای ملانین پوست،

فصل و عرض جغرافیایی نیز بر وضعیت 25(OH)D تأثیر می‌گذارند؛ بنابراین مصرف ماهی و همچنین قرار گرفتن روزانه در معرض نور خورشید می‌تواند نیاز روزانه به 25(OH)D را برای یک فرد عادی تأمین کند<sup>(۳۵)</sup>. تاکنون مطالعات متعددی برای ارزیابی ارتباط بین سطوح سرمی 25(OH)D و T2DM و همچنین پیروئتیت انجام شده است<sup>(۳۶،۳۷)</sup> که در ادامه به آن‌ها پرداخته می‌شود، با این حال باید توجه داشت که در کمتر مطالعه‌ای رابطه سطوح 25(OH)D با التهاب لثه در بیماران T1DM مورد بررسی قرار گرفته است.

در مطالعه‌ای که توسط ابراهیمی و همکاران<sup>(۳۴)</sup> انجام شد، نتایج نشان داد که در مبتلایان به دیابت، ۸۲/۲٪ کمبود ویتامین D و در افراد سالم، ۶۱/۱٪ دچار کمبود بودند. علاوه بر این، میانگین سطح 25(OH)D در گروه بیماران دیابتی،  $12/4 \pm 1/6$  و در گروه شاهد،  $20/7 \pm 1/8$  نانوگرم بر میلی‌لیتر گزارش شد که از مقادیر به دست آمده در پژوهش حاضر پایین‌تر است. همچنین طاهرانی و همکاران<sup>(۳۹)</sup> نیز، در پژوهشی سطوح پایین‌تری از 25(OH)D را در بیماران T2DM ( $26/9$  nmol/l) در مقایسه با همتایان غیر دیابتی ( $30/5$  nmol/l) خود نشان دادند<sup>(39)</sup>.

Aydin و همکاران<sup>(۴۰)</sup> در مطالعه‌ای گزارش کردند که سطح 25(OH)D کل، ۲۵ هیدروکسی ویتامین D bioavailable و 25(OH)D آزاد به‌طور معناداری در گروه پیروئتیت نسبت به گروه کنترل سالم، کمتر بود. Dietrich



کمبود کلسیم (کمتر از ۸/۷ mg/dl) در ۲۷/۰ درصد افراد و سطح کافی کلسیم در ۷۳/۰ درصد (بیشتر از ۸/۷ mg/dl) افراد مشاهده شد؛ درحالی که در گروه فاقد التهاب لته کمبود کلسیم تنها در ۸/۱٪ افراد و سطح کافی کلسیم در ۹۱/۱٪ افراد مشاهده گردید. در مطالعه‌ای که توسط Agrawal و همکاران<sup>(۴۵)</sup> انجام شد، یافته‌ها نشان داد که سطح کلسیم در افراد مبتلا به ژنوتیپ مزمن T2DM (۷/۲۴±۰/۷۱ mg/dl) در مقایسه با افراد ژنوتیپ مزمن بدون دیابت (۱۰/۴۱±۰/۹۴ mg/dl) کمتر بود. درحالی که در پژوهش حاضر تنها افراد با و بدون التهاب لته که همگی مبتلا به T1DM بودند، مورد بررسی قرار گرفتند که از این جهت با مطالعه مذکور متفاوت بوده و امکان مقایسه درست امکان پذیر نمی باشد. علاوه بر این نتایج پژوهش حاضر نشان داد که سطح 25(OH)D برحسب سن (۶ تا ۷ سال، ۸ تا ۹ سال و ۱۰ تا ۱۲ سال) و جنس (دختر و پسر) هم در گروه دارای التهاب لته و هم در گروه فاقد التهاب لته، تفاوت آماری معناداری نداشت.

در مطالعه‌ای که توسط Wang و همکاران<sup>(۳۰)</sup> انجام شد، نتایج نشان داد که کمبود 25(OH)D در سطوح ۲۰-۱۵ نانوگرم بر میلی لیتر، در افراد ۵۰ تا ۸۰ سال به طور معناداری بیشتر از افراد ۲۰ تا ۴۹ سال بود؛ با این حال در دیگر سطوح 25(OH)D (زیر ۱۵، ۲۱ تا ۲۷ و بالای ۲۷ نانوگرم بر میلی لیتر) تفاوت آماری معناداری برحسب سن یافت نشد. در نهایت نتایج آزمون ضریب همبستگی اسپیرمن نشان داد که بین 25(OH)D با کلسیم هم در گروه دارای التهاب لته ( $r=0.862$ ) و هم در گروه فاقد التهاب لته ( $r=0.789$ ) به ترتیب رابطه مثبت و معناداری وجود داشت؛ بدین معنا که در هر دو گروه مورد مطالعه، با افزایش میزان 25(OH)D، کلسیم نیز افزایش و با کاهش آن نیز، کلسیم کاهش می یابد. درحالی که ابراهیمی و همکاران<sup>(۳۴)</sup> در مطالعه‌ای نشان دادند که بین سطح 25(OH)D و کلسیم در افراد سالم و مبتلا به T2DM ارتباط آماری معناداری

و همکاران<sup>(۴۱)</sup> نیز، در پژوهشی نشان دادند که بین سطح 25(OH)D و التهاب لته یک همبستگی منفی و معناداری وجود دارد که ممکن است به دلیل اثر ضد التهابی 25(OH)D باشد و مطالعات Bhargava و همکاران<sup>(۴۲)</sup>، Abreu و همکاران<sup>(۴۳)</sup> نشان دادند که سطح 25(OH)D در افراد مبتلا به پریدونتیت به طور معناداری کمتر افراد سالم می باشد. که این نتایج را می توان تا حدودی هم راستا با یافته‌های به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر در نظر گرفت، با این حال باید توجه داشت که در تمامی مطالعات مذکور، افراد از نظر ابتلا به دیابت مورد بررسی قرار نگرفته اند و از این جهت مطالعات مذکور با پژوهش حاضر متفاوت می باشد.

Agrawal و همکاران<sup>(۴۵)</sup> که در مطالعه‌ای سطح سرمی 25(OH)D و کلسیم در افراد با وضعیت پریدونتال سالم، بیماران ژنوتیپ مزمن و بیماران پریدونتیت مزمن با یا بدون همراهی با T2DM را ارزیابی کردند، نشان دادند که سطح 25(OH)D با افزایش شدت التهاب لته کاهش می یابد. همچنین آن‌ها مشاهده کردند که سطح ویتامین D در افراد با ژنوتیپ مزمن با دیابت تیپ ۲، ( $1/84 \text{ ng/ml} \pm$ ) نسبت به CG ژنوتیپ مزمن بدون دیابت تیپ ۲ ( $11/77 \text{ ng/ml} \pm 49/05$ )، کمتر بود (۴۵). علاوه بر این، مطالعات Joseph و همکاران<sup>(۳۱)</sup> و Wang و همکاران<sup>(۳۰)</sup> سطوح پایین تری از 25(OH)D را در بیماران T2DM مبتلا به پریدونتیت مزمن در مقایسه با بیماران پریدونتیت مزمن غیر دیابتی و سطح بیشتری را در افراد سالم نشان دادند. با این حال در مطالعه‌ی اکبری و همکاران<sup>(۳۲)</sup> مشاهده شد که سطح سرمی 25(OH)D در بیماران پریدونتیت مزمن مبتلا به T2DM در مقایسه با بیماران پریدونتیت مزمن و افراد سالم تفاوت آماری معنی داری نداشت. همچنین نتایج نشان داد که میانگین کلسیم در گروه دارای التهاب لته برابر با  $8/58 \pm 0/47 \text{ mg/dl}$  و در گروه فاقد التهاب لته برابر با  $9/12 \pm 0/47 \text{ mg/dl}$  بود، همچنین در گروه دارای التهاب لته

محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر می‌توان به در نظر نگرفتن برخی متغیرهای مخدوش‌کننده نظیر BMI (Body Mass Index)، مدت‌زمان قرار گرفتن در معرض نور خورشید، رژیم غذایی، و میزان فعالیت بدنی و ورزش که بر سطوح ویتامین D تأثیرگذار است و بررسی مدت‌زمان ابتلا به بیماری دیابت در افراد مورد مطالعه اشاره نمود.

### نتیجه گیری:

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که سطح 25(OH)D در گروه دارای التهاب لته به طور معناداری کمتر از گروه فاقد التهاب لته بود. همچنین سطوح ویتامین D برحسب سن و جنس در هر دو گروه دارای التهاب و فاقد التهاب لته تفاوت آماری معناداری نداشت. علاوه بر این همبستگی مثبت و معناداری بین سطح ویتامین D و کلسیم در هر دو گروه یافت شد.

### تشکر و قدردانی

از دانشگاه علوم پزشکی ایلام به خاطر حمایت مالی از این طرح سپاسگزاریم.

### تضاد منافع

هیچ تضاد و منافی وجود ندارد.

وجود نداشت که با یافته‌های پژوهش حاضر متفاوت است. علت این تفاوت را می‌توان با توجه به تفاوت در حجم نمونه و جامعه آماری در مطالعه‌ی مذکور نسبت به پژوهش حاضر توجیه نمود. بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، میانگین سطح 25(OH)D در بیماران دیابتی دارای التهاب لته به طور معنی‌داری پایین‌تر از افراد دیابتی فاقد التهاب لته بود، بنابراین بررسی سطح 25(OH)D و مکمل درمانی با ویتامین در صورت کمبود، جهت بهبود و کنترل این بیماری در بیماران دیابتی دارای التهاب لته پیشنهاد می‌گردد.

اصلاح کمبود ویتامین D، ممکن است تأثیر زیادی بر شیوع بیماری‌های مزمن، چه از طریق رژیم غذایی و چه از طریق مصرف مکمل‌ها داشته باشد و به‌عنوان یک روش ایمن، مؤثر و ارزان برای کاهش شیوع بیماری پریدونتال در نظر گرفته می‌شود. با این حال مطالعات بیشتری نیاز است تا بررسی شود که ویتامین D تا چه حد در محافظت از بافت‌های پریدونتال در برابر تجزیه التهابی نقش دارد. علاوه بر این بهتر است که دوز بهینه مکمل ویتامین D نیز به‌درستی برای هر فرد تعیین گردد و تأثیر آن بر پیشگیری از بیماری پریدونتیت مورد ارزیابی قرار گیرد<sup>(۴۳)</sup>. با توجه به بررسی‌های انجام‌شده، در هیچ‌یک از مطالعات مورد بررسی، به بررسی ارتباط بین سطح ویتامین D با التهاب لته در کودکان مبتلا به T1DM پرداخته نشده بود که این امر را می‌توان به‌عنوان یکی از نقاط قوت مطالعه‌ی حاضر در نظر گرفت. از

### منابع

1. Sultan MB, Starita C, Huang K. Epidemiology, risk factors and management of paediatric diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2012;96(3):312-7.
2. Mirzaei M, Rahmanian M, Mirzaei M, Nadjarzadeh A, Dehghani Tafti AA. Epidemiology of diabetes mellitus, pre-diabetes, undiagnosed and uncontrolled diabetes in Central Iran: results from Yazd health study. *BMC public health*. 2020;20(1):166.
3. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes care*. 2018;41(Supplement\_1):S13-S27.

4. Rojo-Botello N, García-Hernández A, Moreno-Fierros L. Expression of toll-like receptors 2, 4 and 9 is increased in gingival tissue from patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Journal of periodontal research*. 2012;47(1):62-73.
5. Yazel-Smith L, El-Mikati HK, Adjei M, Haberlin-Pittz KM, Agnew M, Hannon TS. Integrating diabetes prevention education among teenagers involved in summer employment: encouraging environments for health in adolescence (ENHANCE). *Journal of Community Health*. 2020;45:856-61.
6. Dicembrini I, Serni L, Monami M, Caliri M, Barbato L, Cairo F, et al. Type 1 diabetes and periodontitis: prevalence and periodontal destruction—a systematic review. *Acta diabetologica*. 2020;57:1405-12.
7. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(12):738-48.
8. Babatzia A, Papaioannou W, Stavropoulou A, Pandis N, Kanaka-Gantenbein C, Papagiannoulis L, et al. Clinical and microbial oral health status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *International dental journal*. 2020;70(2):136-44.
9. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Annals of periodontology*. 2001;6(1):99-112.
10. Shi M, Wei Y, Hu W, Nie Y, Wu X, Lu R. The subgingival microbiome of periodontal pockets with different probing depths in chronic and aggressive periodontitis: a pilot study. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2018;8:124.
11. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *Wiley Online Library*; 2018. p. S1-S8.
12. AlJehani YA. Risk factors of periodontal disease: review of the literature. *International journal of dentistry*. 2014;2014.
13. Coventry J, Griffiths G, Scully C, Tonetti M. Periodontal disease. *ABC of oral health*. *BMJ*. 2000;321:36-9.
14. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012;55:21-31.
15. Løe H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 1993;16(1):329-34.
16. Jenkins WM, Papapanou PN. Epidemiology of periodontal disease in children and adolescents. *Periodontology 2000*. 2001;26(1).
17. Lalla E, Cheng B, Lal S, Tucker S, Greenberg E, Golland R, et al. Periodontal changes in children and adolescents with diabetes: a case-control study. *Diabetes care*. 2006;29(2):295-9.
18. Lim L, Tay F, Sum C, Thai A. Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus. *Journal of clinical periodontology*. 2007;34(2):118-23.
19. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral diseases*. 2008;14(3):191-203.
20. Daniel R, Gokulanathan S, Shanmugasundaram N, Lakshmgandhan M, Kavin T. Diabetes and periodontal disease. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2012;4(Suppl 2):S280-S2.
21. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza's clinical periodontology*: Elsevier health sciences; 2011.
22. Research S, Periodontology TCoTAAo. Position paper; Diabetes and periodontal diseases. *Journal of periodontology*. 1999;70(8):935-49.
23. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nature clinical practice Rheumatology*. 2008;4(8):404-12.
24. Disanto G, Chaplin G, Morahan JM, Giovannoni G, Hyppoenen E, Ebers GC, et al. Month of birth, vitamin D and risk of immune-mediated disease: a case control study. *BMC medicine*. 2012;10:1-7.

25. D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di Lucia P, Lang R, et al. Inhibition of IL-12 production by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *The Journal of clinical investigation*. 1998;101(1):252-62.
26. Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile: 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 works as anti-inflammatory. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;77(1):47-57.
27. Dietrich T, Joshipura KJ, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(1):108-13.
28. Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *The American journal of medicine*. 2001;111(6):452-6.
29. Li H, Xie H, Fu M, Li W, Guo B, Ding Y, et al. 25-hydroxyvitamin D3 ameliorates periodontitis by modulating the expression of inflammation-associated factors in diabetic mice. *Steroids*. 2013;78(2):115-20.
30. Wang Q, Zhou X, Jiang J, Zhang P, Xia S, Ding Y, et al. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D3 levels and severity of chronic periodontitis in type 2 diabetic patients: A cross-sectional study. *Journal of periodontal research*. 2019;54(6):671-80.
31. Joseph R, Nagrale AV, Joseraj MG, Kumar KMP, Kaziyarakath JA, Chandini R. Low levels of serum Vitamin D in chronic periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus: A hospital-based cross-sectional clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2015;19(5):501-6.
32. Akbari N, Hanafi Bojd M, Goldani Moghadam M, Raeesi V. Comparison of serum levels of vitamin D in periodontitis patients with and without type 2 diabetes and healthy subjects. *Clinical and Experimental Dental Research*. 2022;8(6):1341-7.
33. Kelishadi R, Qorbani M, Motlagh ME, Heshmat R, Poursafa P, Bahreynian M. Prevalence of vitamin D deficiency according to climate conditions among a nationally representative sample of Iranian adolescents: the CASPIAN-III study. *International Journal of Pediatrics*. 2016;4(6):1903-10.
34. Ebrahimi M, Khashayar P, Keshtkar A, Etemad K, Dini M, Mohammadi Z, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among Iranian adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2014;27(7-8):595-602.
35. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25(4):681-91.
36. Machado V, Lobo S, Proença L, Mendes JJ, Botelho J. Vitamin D and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12(8):2177.
37. Perić M, Cavalier E, Toma S, Lasserre J. Serum vitamin D levels and chronic periodontitis in adult, Caucasian population—a systematic review. *Journal of periodontal research*. 2018;53(5):645-56.
38. Comparison of serum level of 25-hydroxy vitamin d in diabetic patients and healthy subjects. *Medical journal of Mashhad University of Medical Sciences*. 2016;59(2).
39. Tahrani A, Ball A, Shepherd L, Rahim A, Jones A, Bates A. The prevalence of vitamin D abnormalities in South Asians with type 2 diabetes mellitus in the UK. *International journal of clinical practice*. 2010;64(3):351-5.
40. Aydin T, Dilsiz A, Eminoglu DO, Sahin AB, Laloglu E, Bayrakdar YE. Total, free, and bioavailable 25-hydroxyvitamin D levels in patients with periodontitis (stage III): a case-control study. *Clinical Oral Investigations*. 2023;27(1):421-30.
41. Dietrich T, Nunn M, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(3):575-80.
42. Bhargava A, Rastogi P, Lal N, Singhal R, Khatoon S, Mahdi AA. Relationship between VITAMIN D and chronic periodontitis. *Journal of oral biology and craniofacial research*. 2019;9(2):177-9.
43. Abreu OJ, Tatakis DN, Elias-Boneta AR, López Del Valle L, Hernandez R, Pousa MS, et al. Low vitamin D status strongly associated with periodontitis in Puerto Rican adults. *BMC oral health*. 2016;16:1-5.

44. Alzahrani AAH, Alharbi RA, Alzahrani MSA, Sindi MA, Shamlan G, Alzahrani FA, et al. Association between periodontitis and vitamin D status: A case-control study. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2021;28(7):4016-21.
45. Agrawal AA, Kolte AP, Kolte RA, Chari S, Gupta M, Pakhmode R. Evaluation and comparison of serum vitamin D and calcium levels in periodontally healthy, chronic gingivitis and chronic periodontitis in patients with and without diabetes mellitus—a cross-sectional study. *Acta odontologica scandinavica*. 2019;77(8):592-9.