

## LUAS DAERAH TERINFLAMASI PADA JARINGAN PERIODONTAL PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DIBANDINGKAN DENGAN PASIEN NON-DIABETES MELITUS

### Periodontal Inflamed Surface Area of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Compare with Non-Diabetes Mellitus

\*Ana Nurul Hidayah Ananta, \*\*Ernie Maduratna S., \*\*Eka Fitria A.

\*Mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga BHMN

\*\*Departemen Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga BHMN

#### ABSTRACT

**Background:** Type 2 diabetes mellitus is a significant public health concern. The association between Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease is well documented. Currently, a large variety of classifications is used for periodontitis as a risk factor for other diseases. None of these classifications quantifies the amount of inflamed periodontal tissue, while this information is needed to assess the inflammatory burden posed by periodontitis. The author wants to research about periodontal inflamed surface area of patient with type 2 diabetes mellitus compare with non-diabetes mellitus using PISA measurement. **Purpose:** The purpose of this research is to study the periodontal inflamed surface area of patients with type 2 diabetes mellitus compare with non-diabetes mellitus using PISA measurement. **Materials and Method:** This research was held in Puskesmas Pucang Sewu Jalan Pucang Anom Timur No.72 Surabaya. Sample is divided in to two groups, 30 patients with type 2 diabetes mellitus and 30 non-diabetes mellitus. Each group is examined for their blood glucose and underwent full-mouth probing pocket depth and bleeding on probing assessment. The data will be inputted to PISA's worksheet. **Result:** The average PISA in patients with type 2 diabetes mellitus is 142,2 mm<sup>2</sup>, whereas that non-diabetes mellitus is 36,9 mm<sup>2</sup>. The difference between both group are significant because Mann Whitney test shows p value = 0,00 < 0,05. **Conclusion:** Periodontal inflamed surface area of patients with type 2 diabetes mellitus is higher than non-diabetes mellitus.

**Keywords:** periodontal inflamed surface area (PISA), periodontitis, type 2 diabetes mellitus

**Korespondensi (correspondence):** Ernie Maduratna S., Departemen Periodonsia Pendidikan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, Jln. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 47, Surabaya 60132, Indonesia.

#### PENDAHULUAN

Penyakit periodontal merupakan masalah kesehatan gigi dan mulut yang memiliki prevalensi cukup tinggi di masyarakat. Di Indonesia, penyakit periodontal

menduduki peringkat kedua setelah karies. Data yang diperoleh dari SKRT 2001 menunjukkan bahwa prevalensi penyakit periodontal sebanyak 70% dan sebesar  $\pm$  4-5% penduduk menderita penyakit

periodontal lanjut yang dapat menyebabkan gigi goyang dan lepas, saat ini paling banyak ditemukan pada usia muda.<sup>1</sup>

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolisme karbohidrat karena defisiensi insulin yang ditandai dengan meningkatnya kadar gula dalam darah dan adanya gula dalam urin (glukosuria).<sup>2</sup> DM yang paling sering terjadi adalah DM tipe 2, yaitu 85% dari pasien diabetes.<sup>3</sup>

Di dalam mulut pasien, DM dapat meningkatkan jumlah bakteri sehingga menyebabkan adanya kelainan pada jaringan periodontal. Pada penderita DM tipe 2 dengan hiperlipidemi dijumpai adanya inflamasi gingiva yang parah dan hilangnya perlekatan pada jaringan periodontal. Kadar glukosa pada penderita DM yang terkontrol dengan baik dapat menyebabkan penurunan terjadinya infeksi.<sup>4</sup>

DM tipe 2 memiliki perhatian yang sangat signifikan pada kesehatan masyarakat. Hubungan antara DM tipe 2 dan penyakit periodontal telah banyak dilaporkan.<sup>5</sup>

Saat ini, sangat banyak klasifikasi yang digunakan untuk periodontitis sebagai faktor risiko

untuk penyakit lain. Namun, tidak satupun klasifikasi ini menghitung jumlah jaringan periodontal yang mengalami inflamasi, sementara informasi ini diperlukan untuk menilai beban inflamasi yang disebabkan oleh periodontitis. Oleh karena itu, pengukuran baru mengenai periodontitis sebagai faktor risiko untuk penyakit lain telah dikembangkan, yaitu *Periodontal Inflamed Surface Area (PISA)*.<sup>6</sup>

Penulis ingin meneliti lebih lanjut tentang luas daerah terinflamasi pada jaringan periodontal pasien DM tipe 2 jika dibandingkan dengan pasien non-diabetes melitus. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan regulasi gula darah dengan luas daerah terinflamasi pada jaringan periodontal pasien diabetes melitus tipe 2 dan dapat meningkatkan pengetahuan serta kesadaran masyarakat dalam menjaga kesehatan.

## **BAHAN DAN METODE**

Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah *lancet device*, *lancet*, *glucometer*, *glucose strip*, alkohol,

pinset, kaca mulut, dan *periodontal probe WHO*. Penelitian ini dilakukan di Puskesmas Pucang Sewu Jalan Pucang Anom Timur No.72 Surabaya pada bulan Oktober sampai November 2011. Adapun jenis penelitian yang digunakan adalah observasional analitik dengan teknik *selective random sampling*, yaitu sampel diambil secara acak berdasarkan kriteria sampel. Adapun kriteria sampel, meliputi usia 40-60 tahun, digolongkan menjadi dua kelompok, yaitu kelompok non-diabetes melitus (kadar gula darah acak  $< 200$  mg/dl dan tidak memiliki riwayat penyakit diabetes melitus) dan kelompok diabetes mellitus tipe 2 (kadar gula darah acak  $\geq 200$  mg/dl dengan disertai status kesehatan pasien), tidak menggunakan obat anti inflamasi, tidak menggunakan antibiotik dalam 3 bulan terakhir, tidak pernah melakukan perawatan periodontal dalam 6 bulan terakhir, tidak mempunyai infeksi lain di rongga mulut, misalnya infeksi yang berasal dari pulpa gigi (abses periapikal), tidak menderita anemia, thalasemia, dan bukan penderita dengan indikasi rawat inap.

Pada 30 sampel kelompok DM Tipe 2 dan 30 sampel kelompok

non-diabetes melitus dilakukan pemeriksaan kadar gula darah acak dengan menggunakan *glucometer*. Kemudian diperiksa keadaan rongga mulutnya dengan menggunakan kaca mulut dan *periodontal probe WHO*, dan dicatat kondisi jaringan periodontalnya dengan menggunakan ketentuan pengukuran *Probing Periodontal Depth* (PPD) dan *Bleeding On Probing* (BOP) pada seluruh gigi yang tersisa menggunakan *probe periodontal*. Data yang diperoleh dimasukkan dalam lembar kerja untuk menghitung PISA masing-masing pasien.

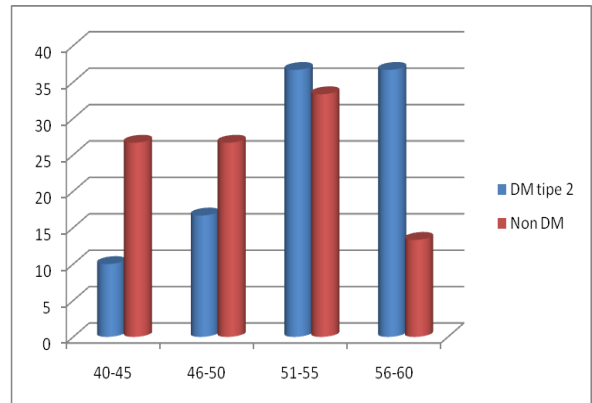
([http://www.parsprototo.info/docs/PI SA\\_CAL.xls](http://www.parsprototo.info/docs/PI SA_CAL.xls)) Penghitungan PISA dilakukan dalam empat tahap. Pertama, setelah mengisi pengukuran PPD pada enam daerah per gigi dalam lembar kerja *excel*, komputer akan menghitung mean PPD untuk masing-masing gigi tertentu. Kedua, *mean* PPD disekitar gigi tertentu dimasukkan kedalam rumusan yang sesuai untuk translasi pengukuran PPD linear terhadap PESA (*Periodontal Epithelial Surface Area*) untuk gigi tertentu tersebut. PESA pada gigi tertentu tersebut merupakan luas akar yang ditutup

oleh poket epitelium ( $\text{mm}^2$ ). Ketiga, PESA untuk gigi tertentu kemudian dikalikan dengan proporsi daerah disekitar gigi yang mengalami BOP. Sebagai contoh, jika tiga dari maksimum enam daerah mengalami BOP, PESA pada gigi tertentu kemudian dikalikan 3/6 sehingga memunculkan PISA (*Periodontal Inflamed Surface Area*) untuk gigi tersebut. Keempat, jumlah keseluruhan PISA individu disekitar gigi individu kemudian dihitung, sehingga memunculkan PISA total dalam mulut pasien.

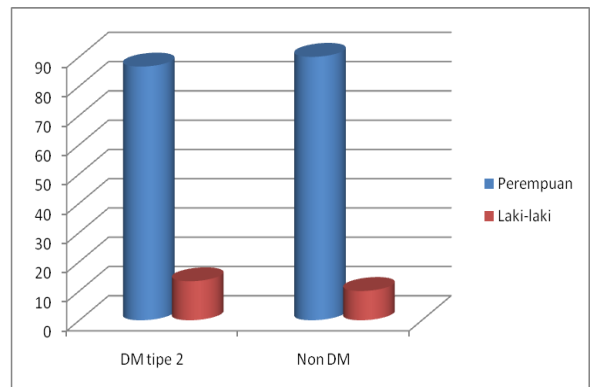
Perhitungan statistik dalam penelitian ini menggunakan program SPSS dengan analisis data menggunakan uji statistik *Mann-Whitney test*.

**HASIL PENELITIAN**

Hasil penelitian diamati dari sampel yang dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok DM Tipe 2 dan non diabetes melitus. Distribusi sampel berdasarkan usia dan jenis kelamin dapat dilihat di Gambar 1 dan Gambar 2.

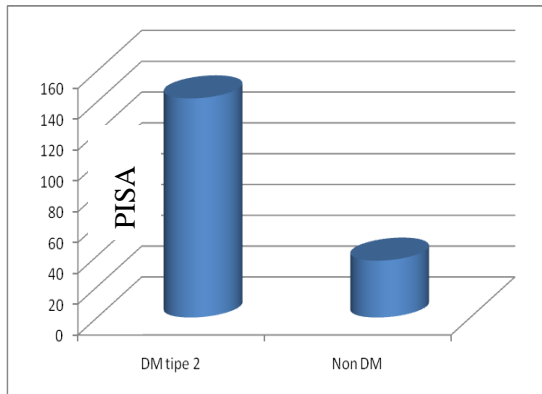


Gambar 1. Distribusi Sampel Berdasarkan Usia



Gambar 2. Distribusi Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin

Pada hasil pengukuran PISA kelompok sampel DM Tipe 2 didapatkan nilai rata-rata 142,2  $\text{mm}^2$  dan non diabetes melitus 36,9  $\text{mm}^2$ . (Gambar 3)



Gambar 3. Hasil pengukuran PISA (mm<sup>2</sup>) pada pasien DM Tipe 2 dan non DM

Uji normalitas data dilakukan menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov*. Hasil uji distribusi normal data untuk kelompok DM Tipe 2 menyatakan bahwa data berdistribusi normal ( $p=0,124 > 0,05$ ), sedangkan data pada kelompok non diabetes melitus tidak berdistribusi normal ( $p=0,025 < 0,05$ ). Apabila terdapat salah satu kelompok data tidak berdistribusi normal, maka dilakukan uji statistik nonparametrik, yaitu uji *Mann-Whitney* karena kelompok data pada penelitian ini merupakan data independen. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa kelompok DM Tipe 2 memiliki perbedaan yang bermakna terhadap kelompok non diabetes melitus ( $p=0,00 < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa luas daerah terinflamasi pada jaringan

periodontal kelompok DM Tipe 2 lebih besar dari kelompok non diabetes melitus.

Tabel 1. Test Distribusi Normal Data PISA Non Diabetes Melitus

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test		
		PISA
<b>N</b>		<b>30</b>
<b>Normal Parameters (a,b)</b>	<b>Mean</b>	<b>36.9000</b>
	<b>Std. Deviation</b>	<b>60.3463</b>
<b>Most Extreme Differences</b>	<b>absolute</b>	<b>.270</b>
	<b>Positive</b>	<b>.213</b>
	<b>Negative</b>	<b>-.270</b>
<b>Kolmogorov-Smirnov Z</b>		<b>1.481</b>
<b>Asymp. Sig. (2-tailed)</b>		<b>.025</b>
a Test distribution is Normal.		
b Calculated from data.		

Tabel 2. Test Distribusi Normal Data PISA Diabetes Melitus Tipe 2

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test		
		PISA
<b>N</b>		<b>30</b>
<b>Normal Parameters (a,b)</b>	<b>Mean</b>	<b>142.2000</b>
	<b>Std. Deviation</b>	<b>163.74905</b>
<b>Most Extreme Differences</b>	<b>absolute</b>	<b>.215</b>
	<b>Positive</b>	<b>.215</b>
	<b>Negative</b>	<b>-.193</b>
<b>Kolmogorov-Smirnov Z</b>		<b>1.179</b>
<b>Asymp. Sig. (2-tailed)</b>		<b>.124</b>
a Test distribution is Normal.		
b Calculated from data.		

Tabel 3. Mann-Whitney Test

Ranks				
	group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
PISA	PISA non Diabetes	30	21.88	656.50
	PISA Diabetes	30	39.12	1173.50
	<b>Total</b>	<b>60</b>		

Test Statistics (a)	
	PISA
Mann-Whitney U	191.500
WilcoxonW	656.500
Z	-3.837
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
a Grouping Variable group	

## PEMBAHASAN

Luas daerah terinflamasi pada jaringan periodontal (PISA) kelompok DM Tipe 2 yang lebih besar dari kelompok non diabetes melitus menunjukkan bahwa DM Tipe 2 memiliki hubungan kausal dengan inflamasi pada jaringan periodontal (periodontitis). Penerapan hubungan kausal antara DM Tipe 2 dan periodontitis membutuhkan penilaian antara daerah inflamasi permukaan jaringan periodontal (PISA) yang berlebihan yang disebabkan oleh periodontitis dengan kontrol glikemik pasien DM Tipe 2.<sup>7</sup>

Inflamasi merupakan faktor penting yang mengawali onset terjadinya DM Tipe 2.<sup>8</sup> Periodontitis dapat menyebabkan inflamasi yang berlebihan dengan meningkatnya TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 yang memasuki sirkulasi sistemik.<sup>9</sup> Periodontitis merupakan faktor berkembangnya DM Tipe 2, demikian juga sebaliknya. Pasien DM Tipe 2 lebih

sering menderita periodontitis dan lebih parah dibanding pasien non-diabetes melitus.<sup>10</sup>

Distribusi sampel DM Tipe 2 berdasarkan usia dalam penelitian ini, terbanyak pada rentang usia 51 – 55 tahun dan 56 – 60 tahun sebesar 36,67 %, urutan kedua terbanyak usia antara 46 – 50 tahun yaitu 16,67%, dan urutan terakhir usia antara 40 – 45 tahun yaitu 10%. (Gambar 1) Menurut studi epidemiologi yang dilakukan oleh *Decoda, 2003* pada negara maju dengan sebagian besar penduduknya Ras Kaukasoid, penderita diabetes melitus tipe 2 berusia di atas 65 tahun, sedangkan pada negara berkembang penderita diabetes melitus berusia di antara 45 dan 64 tahun.<sup>11</sup>

Faktor usia juga mempengaruhi tingkat inflamasi dalam tubuh. Usia berhubungan dengan level TNF- $\alpha$ , level TNF- $\alpha$  lebih terlihat tinggi pada individu dengan usia lebih dari 50 tahun jika dibandingkan dengan individu berusia dibawah 50 tahun.<sup>12</sup> Hal ini juga mendukung hasil penelitian yang menyatakan bahwa lebih banyak sampel diabetes melitus tipe 2 dengan usia yang lebih tua.

Distribusi sampel DM Tipe 2 berdasarkan jenis kelamin dalam penelitian ini, didapatkan 86,67% perempuan dan 13,33% laki-laki (Gambar 2). Menurut *Central Disease Control, 2010* di Amerika 12,6 juta (10,8%) penderita adalah perempuan, dan 13 juta (11,8%) penderita adalah laki-laki.<sup>13</sup> Sedangkan pada penelitian *Nesse et al, 2009* didapatkan 33 (83,00%) penderita adalah perempuan dan 7 (17,00%) penderita laki-laki.<sup>7</sup> Perbedaan antara perempuan dan laki-laki tidak mempengaruhi tingkat TNF- $\alpha$  atau reseptor TNF- $\alpha$  dalam tubuh.<sup>12</sup> Hal ini mendukung tingkat kevalidan data atas distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin yang tidak merata.

Perubahan respon *immunoinflammatory* pada tubuh memiliki pengaruh yang besar pada peningkatan prevalensi dan keparahan pada kerusakan jaringan periodontal pasien diabetes melitus tipe 2. Fungsi sel imun, termasuk neutrofil, monosit, dan makrofag mengalami perubahan pada pasien diabetes melitus tipe 2. Perlekatan neutrofil, kemotaksis, dan fagositosis dapat menghambat pembunuhan bakteri pada poket periodontal dan

meningkatkan kerusakan jaringan periodontal. Meskipun fungsi neutrofil mengalami penurunan pada pasien diabetes melitus tipe 2, monosit/makrofag akan mengalami peningkatan sebagai respon pada antigen bakteri. Hiperresponsif dari monosit/makrofag menghasilkan peningkatan produksi sitokin proinflamatori dan mediator. Monosit pada pasien diabetes melitus tipe 2 memproduksi mediator inflamasi (TNF- $\alpha$ ) dengan level yang tinggi sebagai respon pada antigen. Oleh karena *gingival crevicular fluid* merupakan serum transudat, peningkatan level serum pada mediator inflamasi pasien diabetes melitus tipe 2 juga meningkat pada *gingival crevicular fluid*. Level sitokin inflamatori pada *gingival crevicular fluid* juga berhubungan dengan kontrol glikemik pada pasien diabetes melitus tipe 2.<sup>14</sup> Pada penelitian *Engebretson et al, 2004* pasien diabetes melitus tipe 2 (HbA1c>8%) dengan periodontitis memiliki *gingival crevicular fluid* dengan level IL-1 $\beta$  hampir dua kali lebih tinggi jika dibandingkan dengan pasien berkadar HbA1c<8%.<sup>15</sup> Efek pada jaringan periodontal dengan kondisi pasien

diabetes melitus tipe 2 yaitu meningkatnya inflamasi jaringan periodontal, *attachment loss*, dan *bone loss*.<sup>16</sup>

Peningkatan periodontal *attachment loss* dan *bone loss* pada pasien diabetes melitus tipe 2 berhubungan dengan perubahan metabolisme jaringan ikat, yaitu respon resorptif dan formatif yang tidak lagi seimbang. Kondisi hiperglikemik juga menghambat proliferasi sel osteoblas dan produksi kolagen yang mengakibatkan berkurangnya kepadatan tulang dan kebutuhan mekanis pembentukan tulang baru.<sup>17</sup>

Selain itu, pada pasien DM Tipe 2 yang tidak terkontrol terjadi kondisi hiperglikemik yang akan menyebabkan protein mengalami glikasi secara *irreversible* menjadi AGEs (Advance Glycation End products).<sup>16</sup> Produk ini selanjutnya menyebabkan *cascade* reaksi inflamasi yang kemudian melepaskan mediator-mediator inflamasi seperti IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  dan lain sebagainya sehingga menyebabkan kerusakan periodontal. Peningkatan AGEs juga mengakibatkan permeabilitas vaskular pada jaringan gingiva

meningkat, hal ini akan merusak serat kolagen dan menunjukkan kerusakan yang cepat pada jaringan konektif nonmineralisasi dan jaringan tulang.<sup>4</sup>

Beberapa penelitian menemukan bahwa infeksi periodontal yang terkontrol secara efektif dapat mengurangi kadar AGEs dalam serum. Inflamasi sistemik berperan penting pada sensitivitas insulin dan dinamika glukosa. Penyakit periodontal dapat menginduksi atau menyebabkan peningkatan bentuk inflamasi sistemik kronis, seperti yang direfleksikan pada peningkatan *C-reactive protein* serum, IL-6 dan level fibrinogen seperti yang dapat dijumpai pada penderita periodontitis. Inflamasi akan menginduksi resistensi insulin, dan resistensi ini sering disertai dengan infeksi sistemik. Infeksi periodontal dapat menginduksi level IL-6 dan TNF- $\alpha$  serum yang dapat menginduksi atau mengeksaserbasi resistensi insulin.<sup>12</sup>

Penderita DM Tipe 2 lebih sering dan lebih parah jika menderita periodontitis dibanding dengan orang sehat.<sup>10</sup> Hubungan antara kadar gula darah dan PISA pada penderita DM



Tipe 2 dapat dijelaskan dimana pada penderita DM Tipe 2 yang kontrol glikemiknya buruk kemungkinan lebih mudah mengalami periodontitis yang parah. Oleh karena itu penderita DM Tipe 2, terlebih lagi yang disertai periodontitis sangat penting untuk menjaga kesehatan periodontal dengan senantiasa mempertahankan kebersihan rongga mulut dan melakukan perawatan rutin ke dokter gigi.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah luas daerah terinflamasi pada jaringan periodontal pasien diabetes melitus tipe 2 lebih besar jika dibandingkan dengan pasien non diabetes melitus.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Menteri Kesehatan. 2005. Kebijakan Pelayanan Kedokteran Gigi Keluarga. Available from: [http://www.hukor.depkes.go.id/up\\_prod\\_kepmenkes/KMK%20No.%201415%20ttg%20Kebijakan%20Pelayanan%20Kedokteran%20Gigi%20Keluarga.pdf](http://www.hukor.depkes.go.id/up_prod_kepmenkes/KMK%20No.%201415%20ttg%20Kebijakan%20Pelayanan%20Kedokteran%20Gigi%20Keluarga.pdf). Accessed on: February, 20<sup>th</sup> 2011
2. Perkeni. 2006. Konsensus Pengelolaan Diabetes Mellitus di Indonesia. Jakarta
3. Susanto, H., Nesse, W., Dijkstra, Pieter U., Agustina, Dewi., Vissink, Arjan., Abbas, Frank. 2011. Periodontitis Prevalence and Severity in Indonesians With Type 2 Diabetes. *J Periodontol* 2011; 82. Pp. 550-7
4. Debora C. Matthews. 2002. The Relationship Between Diabetes and Periodontal Disease. *J Can Dent Assoc.* Vol.68. No.3
5. Demmer, Ryan T., David R., Jacobs Jr., Moïse Desvarieux., 2008. Periodontal Disease and Incident Type 2 Diabetes Mellitus: Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its Epidemiologic Follow-up Study. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2008/04/04/dc08-0026.full.pdf>. Accessed on: February, 25<sup>th</sup> 2011
6. Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FKL, Dijkstra PU, Vissink A. 2008. Periodontal Inflamed Surface Area: Quantifying Inflammatory Burden. *J Clin Periodontol.* Vol. 35
7. Nesse W, Linde A, Abbas F, Spijkervet FKL, Dijkstra PU, de Brabander EC, Gerstenbluth I, Vissink A. 2009. Dose-response Relationship Between Periodontal Inflamed Surface Area and HbA1c in Type 2 Diabetics. *J Clin Periodontol.* Vol. 36. Pp. 295-300
8. Hu, F. B., Meigs, J. B., Li, T. Y., Rifai, N. & Manson, J. E. 2004. Inflammatory Markers and Risk of Developing Type 2 Diabetes in Women, *Diabetes* Vol. 53. No. 693
9. Engebretson, S., Chertog, R., Nichols, A., Hey-Hadavi, J., Celenti, R. & Grbic, J. 2007. The Severity of Periodontal Disease is Associated with

- The Development of Glucose Intolerance in Non-Diabetics: The Hisayama Study. *Journal of Clinical Periodontology*. Vol. 3. No. 18.
10. Struch, F., Dau, M., Schwahn, C., Biffar, R., Kocher, T. & Meisel, P., 2008. Interleukin-1 Gene Polymorphism, Diabetes, and Periodontitis: Results from The Study of Health in Pomerania (SHIP). *Journal of Periodontology*. Vol. 79
  11. Decoda. 2003. Age- and Sex-Specific Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 11 Asian Cohorts. *Diabetes Care*. Vol. 26
  12. Genco, Robert J, Grossi, Sarah G, Alex Ho, Nishimura, Fusanori. Murayama, Yoji. 2005. A Proposed Model Linking Inflammation to Obesity, Diabetes, and Periodontal Infections. *J Periodontal*. Vol 76. No. 11.
  13. Central Disease Center. 2010. National Diabetes Fact Sheet. Atlanta : Centers for Disease Control and Prevention
  14. Naguib G, Al-Mashat H, Desta T, Graves D. 2004. Diabetes Prolongs The Inflammatory Response to a Bacterial Stimulus Through Cytokine Dysregulation. *J Invest Dermatol*. Vol. 123.
  15. Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ. 2004. Gingival Crevicular Fluid Levels of Interleukin-1b and Glycemic Control In Patients with Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes. *J Periodontol*. Vol. 75.
  16. Mealey, Brian L, Oates, Thomas W. 2006. Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *J Periodontal*. Vol. 77. No.8
  17. Lu H, Kraut D, Gerstenfeld LC, Graves DT. 2003. Diabetes Interferes with Bone Formation by Affecting The Expression of Transcription Factors that Regulate Osteoblast Differentiation. *Endocrinology*. Vol. 144