

Title	糖尿病と歯周病との関わり～疫学および介入研究～
Author(s)	片桐, さやか
Journal	日本口腔検査学会雑誌, 8(1): 8-14
URL	http://hdl.handle.net/10130/3983
Right	

糖尿病と歯周病との関わり～疫学および介入研究～

片桐 さやか

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 歯周病学分野

1. はじめに

糖尿病は、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠性糖尿病、その他の糖尿病の四種類に分類されるが、特に1型、2型糖尿病と歯周病との関係が注目されている。糖尿病患者は、生体防御機能の低下により、歯周病原細菌に対し易感染性となり、歯周病に罹患しやすく、治癒しにくいと考えられている。歯周病は糖尿病の合併症のひとつであり、糖尿病と歯周病は相互に影響する疾患であると広く認識されつつあり、日本糖尿病学会診療ガイドラインも歯周病を取り上げている。

慢性感染症である歯周病と慢性代謝性疾患である糖尿病は、発症メカニズムこそ異なるが、相互に影響を及ぼしている。糖尿病は、歯周病を悪化させるリスクファクターであり、糖尿病の改善によって歯肉の炎症が軽減することが報告されている。歯周病を進行させないために、糖尿病患者は血糖コントロールを改善する必要がある。また逆に、2013年には米国歯周病学会と欧州歯周病学会の共同のコンセンサスとして、軽度から中等度の歯周炎は糖尿病の進行のリスクを上昇させ、重度歯周炎は血糖管理を悪化させると結論付けられており、歯周病の治療により血糖コントロールが改善する可能性が注目されている。

本稿では、文献や私どもの研究結果を交えながら、糖尿病と歯周病に関する疫学、歯周病を治療した際の糖尿病への効果、および糖尿病を治療した際の歯周病への効果について説明する。また、糖尿病における様々な合併症と歯周病との関連についても検討する。

2. 歯周病と糖尿病に関する疫学

<糖尿病患者における歯周病罹患>

糖尿病患者では歯周病罹患率は健常者と比較して増加し、さらに血糖コントロールが不良な糖尿病患

者では歯周病の発症および進行のリスクが上昇する¹⁾。糖尿病の発症率が高い民族として知られるピマ・インディアンを対象とした研究で、2型糖尿病群は年齢、性別をマッチさせた非糖尿病患者群と比較して歯周病罹患率が2.6倍であり、より重症であったと報告されている²⁾。1型糖尿病患者においても同様に、年齢、性別がマッチした非糖尿病患者群と比較して歯周病の罹患率や重症者の割合が高いことが明らかになっている³⁾。

糖尿病から歯周病への影響を考えるうえでは、血糖コントロールの程度が重要である。糖尿病患者における高い歯周病罹患率と重度な歯周組織破壊は、血糖コントロールが不良な糖尿病患者にのみ観察されたと報告されている⁴⁾。同様に、アメリカでの大規模疫学調査であるNational Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic III (NHANES III)では、血糖コントロールが不良な糖尿病患者では、非糖尿病患者と比べて糖尿病罹患率が2.9倍高い⁵⁾と報告されている。さらに、血糖コントロールが良好な糖尿病患者では、歯周病のリスクの有意な上昇は認められなかったことも報告されている⁶⁾。

<歯周病患者における糖尿病罹患>

一方、歯周病患者における糖尿病の罹患率についてはNHANES IIIの分析によると、歯周病患者の12.5%が糖尿病に罹患しており、歯周病でない患者では6.3%であったと報告されている⁷⁾。これは歯周病患者の糖尿病になるリスクが歯周病でない者の約2倍であり、歯周病患者では糖尿病罹患率が高くなる可能性を示唆している。

血糖コントロールと歯周病罹患との関係については、重度の歯周病に罹患している2型糖尿病患者では血糖のコントロールが難しく、増悪することが明

*：〒113-8549 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL 03-5803-5488 FAX 03-5803-0196

e-mail: katagiri.peri@tmd.ac.jp

らかになっている。ピマ・インディアンを含む2型糖尿病患者を対象とした研究では、HbA 1c が9.0%以下の被験者を重度の歯周病に罹患した歯を有するか否かによって分類したところ、重度の歯周病罹患歯を有する被験者では、有さない被験者と比較して2年後に血糖コントロールが悪化している割合が3.2倍であったと報告されている⁸⁾。また、別の研究では、進行した歯周病に罹患した糖尿病患者の血糖コントロールの状態が、2～3年前の状態よりも悪化しており、一方進行した歯周病のない糖尿病患者の血糖コントロールの状態は悪化していないことが報告されている⁹⁾。このように、重度の歯周病を放置していると2型糖尿病患者の血糖コントロールが増悪する危険があることから、歯周病は糖尿病のリスクファクターになる可能性が示唆されてきた。一方、1型糖尿病患者では歯周病罹患による血糖コントロールへの影響は認められていない。

3. 歯周病と糖尿病が相互作用するメカニズム

糖尿病と歯周病は相互に影響しながら増悪すると考えられている(図1)。以下にそのメカニズムについて解説する。

<歯周病が糖尿病に影響するメカニズム>

歯周病は歯周病原細菌の感染による炎症性の疾患であるが、歯周ポケット内に存在する歯周病原細菌

が全身に影響を与える経路は、大きく分けて二つあると考えられている。ひとつは歯周病変局所の慢性的な炎症反応で産生された炎症性メディエーターが血中に入り、そのレベルが上昇することによるもの、もうひとつは細菌が直接血液中に侵入する菌血症によるものである。これらの詳細に関しては、同時に講演を行った青山先生が寄稿しているので割愛する。

TNF- α 、IL-6などの炎症性サイトカインはインスリン抵抗性を上昇させる分子である。なかでもTNF- α は古くより注目されている。細胞実験において、TNF- α は、Insulin receptor substrate1 (IRS1)のセリン残基をリン酸化し、通常のインスリンシグナルに必要であるIRS1のチロシンリン酸化を阻害すること¹⁰⁾、細胞内のグルコース輸送体であるGLUT-4のmRNAを抑制すること¹¹⁾、細胞内へ過酸化水素を誘導することにより、IRS1のチロシンリン酸化を抑制すること¹²⁾などが報告されている。また、TNF- α ノックアウトマウスに高脂肪食を与えて肥満を誘発しても、インスリン抵抗性は認められないことなどから、TNF- α が直接的にインスリン抵抗性を引き起こすことが示されている¹³⁾。

また、近年、炎症性サイトカインではなく、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインで、インスリン感受性を高める作用のあるアディポネクチンも注目されている。アディポネクチンは、血漿グルコース濃度を減少させ、筋細胞における脂肪酸燃焼

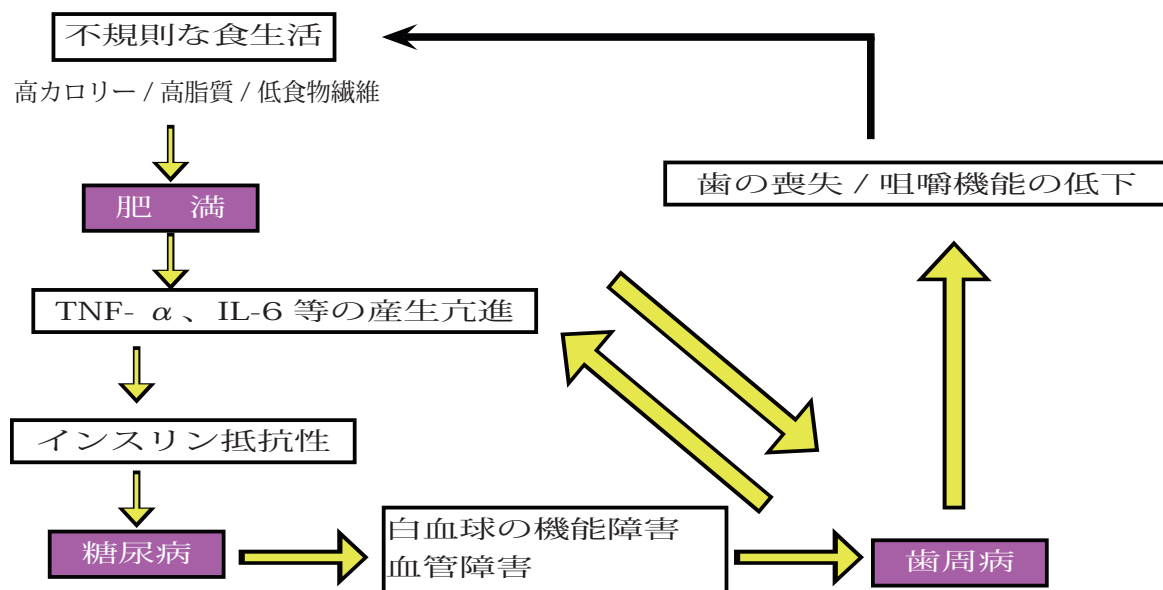


図1 歯周病と糖尿病において考えられる相互関係(文献21より改変引用)

を増大させる¹⁴⁾。また、アディポネクチンは、炎症と負の相関があるとされ、アディポネクチンの血清レベルの上昇がインスリン抵抗性を改善するといわれている¹⁵⁾。実際に、血液中のアディポネクチンレベルが、歯周病患者では低下する傾向があること¹⁶⁾、また低下していたアディポネクチンレベルが、歯周治療によって上昇すること¹⁷⁾が報告されている。

このように、糖尿病に罹患した歯周病患者には、上記の分子を介して、インスリン抵抗性の上昇あるいはインスリン感受性の低下が起こり、血糖コントロールが悪化すると考えられている¹⁸⁾。

マウスを用いた研究では、LPSを持続的に皮下に埋め込むと、肝臓と脂肪組織に脂肪の沈着が起き、体重が増加すると報告されている¹⁹⁾。無菌動物に高脂肪食を与えても体重の増加は起こらず、LPSを体内に入れることによって初めて肥満が起こることも報告されている。実際、多くの歯周病原細菌は嫌気性細菌であり、LPSを産生する。口腔内で産生されたLPSが循環し、脂肪の蓄積に影響している可能性も考えられる。以上のことから、歯周病原細菌のLPSが、肥満を引き起こし、耐糖能異常を経て、糖尿病の発症に影響を及ぼす可能性も考えられる。

そして、検討は未だ不十分であるが、進行した歯周病による歯の喪失、咀嚼機能の低下が、間接的に血糖コントロールに影響することも考えられる。咀嚼機能は栄養摂取に強く影響する。咀嚼機能が低下すると、肉や食物繊維の多い固い食物を避け、軟らかい脂肪の多い食物を好むなど食行動の異常が起こり、摂取する栄養が偏る可能性が示唆されている²⁰⁾。咀嚼機能の低下による食行動の異常は、糖尿病のリスクファクターである肥満を促進させる可能性もある^{21, 22)}。

＜糖尿病が歯周病に影響を与えるメカニズム＞

糖尿病患者が有する歯周病の引き金となる原因細菌の種類は、正常者と比べ差異はないが²³⁾、糖尿病において歯周病が悪化するメカニズムとして、1) 高血糖による脱水傾向のために口腔が乾燥し、唾液の働きが悪くなり、歯肉に炎症が起こりやすくなること、2) 血糖値が高いと歯肉溝滲出液中の糖分も高くなり、歯周ポケット内の歯周病原細菌が繁殖しやすくなること、3) 高血糖が続くと白血球の遊走能・貪食能・殺菌能などの機能が低下し、歯周病原細菌に対する抵抗力が低下すること、4) 過剰な血

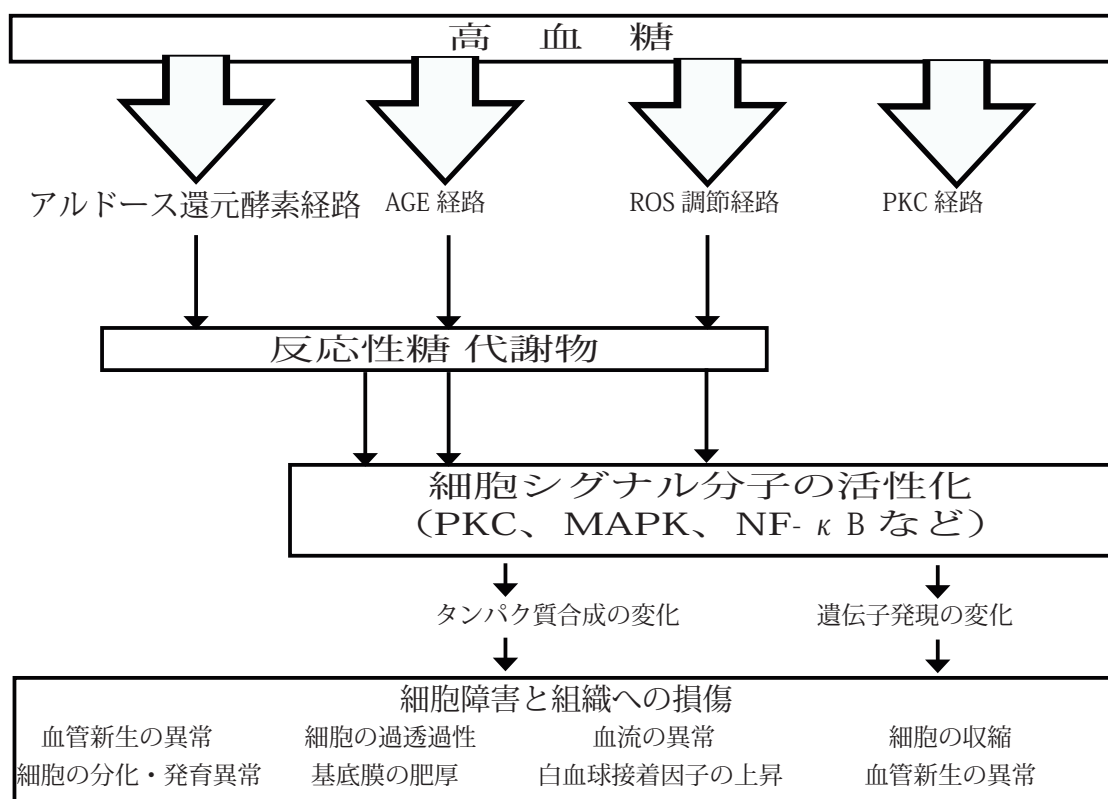


図2 糖尿病における細小血管障害発生メカニズム（文献 36 より改変引用）

中ブドウ糖とタンパク質とが結びつき生成される糖化最終産物 AGE (Advanced Glycation Endproducts) が、I型コラーゲンやラミニンなど、歯周組織にとって重要な基質分子が有する機能的な性質を変化させること、などが挙げられる。その他に糖尿病患者では、マクロファージの感染菌に対する反応、Lipopolysaccharide (LPS) に対する反応が、正常者と比較して、過剰になることなども挙げられる^{1, 24, 25)}。

AGE は上述したように、歯周組織における基質分子に対して、直接的かつ不可逆的に構造変化を引き起こす²⁶⁾だけでなく、AGE の受容体との結合を介した細胞応答によっても障害を引き起こす²⁷⁾。AGE の受容体は複数あるが、なかでも Receptor for AGE (RAGE) に注目した研究が進められている。

RAGE は、免疫グロブリンスーパーファミリーに属し、AGE のほかにも S-100 タンパクや high mobility group box 1 (HMGB1) とも結合し、様々な細胞シグナル系に関与する²⁸⁾。RAGE は健康な状態での発現は低いが、AGE が蓄積している病的部位において発現が上昇する²⁹⁾と考えられており、ヒト歯肉においても、糖尿病に罹患した歯周病患者では、糖尿病に罹患していない歯周病患者と比較して AGE の発現が有意に上昇していること³⁰⁾が明らかになっている。Lalla らは、*Porphyromonas gingivalis* を感染させたマウスモデルを作成し、糖尿病マウスの歯肉での AGE、RAGE および MMP の上昇を観察し、非糖尿病マウスと比較した³¹⁾。さらに、RAGE の反応を阻害する soluble RAGE を同マウスに用いることにより、TNF- α 、IL-6、MMP の減少および骨吸収を抑制できることを示した³²⁾。これらにより、AGE-RAGE 系に歯周病原細菌の感染が加わることによって、炎症の持続と悪化、および修復能の障害がおこり、歯周組織破壊が促進されることが考えられる³³⁾。

また、AGE の組織での過剰蓄積も関与している糖尿病性細小血管症では、高血糖が毛細血管細胞に生化学的な分子構造の変化を引き起こし、やがて網膜症や腎症、神経障害などの合併症へと進行し、これらが重度歯周疾患の合併のリスクを高める可能性が報告されている³⁴⁾。歯周病は高血糖を伴わない肥満のみでもリスクが上昇すると考えられていることから^{22, 35)}、高血糖による影響を大きく受ける細小血管障害と同じく、大血管障害としての影響も同様に受け、重度歯周疾患の合併のリスクが高まると考えら

れる³⁶⁾。網膜症や腎症においては、高血糖がアルドースレダクターゼ経路、AGE 経路、ROS 経路、PKC 経路などを経て細小血管の傷害が起きることも明らかになってきており (図2)、同様のメカニズムが歯周組織に対しても起きているかを検証することも必要である。

血管の基底膜の肥厚は、糖尿病による細小血管障害において特徴的であり、基底膜の肥厚が網膜症・腎症・神経障害・歯周病に関連していることが報告されている³⁷⁾。基底膜の構成要素は未だ完全には解明されていないが、タイプIVコラーゲン、フィブロネクチン、ラミニンなどが主な構成成分となっていることが明らかになっており、高血糖状態ではこれら構成成分の合成が促進され、結果として基底膜が肥厚する。糖尿病で血糖コントロール不良の状態が続くと、歯周組織における毛細血管にも同様な変化が惹きされると考えられている。基底膜の肥厚・リモデリングは主に Matrix Metalloproteinase (MMPs) と、MMPs を阻害する Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMPs) によって制御されているので³⁸⁾、糖尿病ではこのバランスが乱れ、歯周組織にも影響を与えている可能性がある。

様々な疾患と Reactive Oxygen Species (ROS) の関連が報告されているが、高血糖状態は ROS を上昇させることが明らかになっている³⁹⁾。ROS の上昇は、cytochrome C の上昇や caspase-3 の活性化などを経て、アポトーシスを促進させる⁴⁰⁾。従って、糖尿病における過剰な ROS 産生は糖尿病での歯周組織破壊につながると考えられる。

上記のように様々な因子が関与して高血糖状態は糖尿病における細小血管障害の発症と進展を助長し、様々な細胞の変性を引き起こすと理解されている。これらの高血糖による細小血管障害因子の機序は、糖尿病における歯周組織変化に影響し、歯周病罹患のリスクを高めているものと考えられる。糖尿病の歯周病易感染にはどのようなメカニズムが主要な役割を果たしているかを検証することが重要な課題である。

4. 歯周病と糖尿病の介入研究

<歯周治療による糖尿病への効果>

歯周病が糖尿病のリスクファクターであるとする、歯周治療で血糖コントロールが改善できるだろ

うか。特に注目を集めているのは、2型糖尿病患者では、適切な歯周治療により血糖コントロールの指標である HbA1c の値が改善する可能性があることである。古くは、1型糖尿病患者で同年代の非糖尿病患者と比べて顕著に歯周病罹患率が高かったことから、1型糖尿病患者に対する歯周治療の影響について検討されてきたが、血糖コントロールへの影響はないとの報告が多数を占めていた⁴¹⁾。一方、2型糖尿病患者に対する歯周治療の影響に関しては歯周治療の効果を認める報告が多くなってきている。Grossi らは、113 人のピマ・インディアンの 2型糖尿病患者を糖尿病の罹病期間や治療法が均等になるように 5 群に分けて、異なる方法の歯周治療を行った。この研究では、抗菌薬であるドキシサイクリンの全身投与を併用した歯周治療を行った場合にのみ、3か月後に HbA1c が有意に改善している⁴²⁾。本邦においては、2型糖尿病患者に抗菌薬の局所投与を併用した歯周治療を行ったところ、血清中の TNF- α レベルおよび HbA1c が低下したと報告されている⁴³⁾。この際にインスリン抵抗性の指標となっている HOMA-IR が改善していることから、インスリン抵抗性が改善することによって HbA1c が改善すると考えられている。私たちは、歯周病と糖尿病との関係を検討するために多施設介入試験を行った。2型糖尿病患者に抗菌薬と局所投与を併用した歯周治療を行ったところ、血清中の CRP レベルの減少に伴って HbA1c が減少することを報告している⁴⁴⁾。

2010 年には、639 の介入研究から信頼出来る研究を 5 つ選定し、2型糖尿病患者に対する歯周治療の効果についてのメタアナライシスが検討された⁴⁵⁾。このメタアナライシスにおける解析対象論文は、歯周治療の効果を 3か月以上追跡していること、また、歯周治療を行わないコントロール群を設定していることという基準が設定されている。この研究では、2型糖尿病患者に歯周治療を行った際に、0.4%の有意な HbA1c の減少が認められた、と結論付けている。2013 年には、広島県の歯科医師会が中心となり、歯周病に罹患した糖尿病患者を CRP レベルによって群分けし、歯周治療の介入が血糖コントロールに与える影響を報告した⁴⁶⁾。歯周治療前に高感度 CRP の値が 500ng/ml 以上を示していた被験者群では歯周治療によって有意な CRP の減少とともに HbA1c の減少が認められた。よって、CRP が高値を示す中等度

から重度の歯周病に罹患した糖尿病患者に対し歯周治療を行うと、HbA1c の値が減少することが示された。しかしながら、同年にアメリカにおいて報告された 514 人を対象にした歯周治療の介入研究では、非外科の歯周治療による HbA1c の改善効果は認められないと結論付けられた⁴⁷⁾が、この研究は重度歯周炎患者を対象としており、非外科治療のみでは歯周組織の炎症のコントロールが十分にできていないこと、被験者の血糖管理が歯周治療前から良好であったこと、被験者に肥満者が多いことが問題点として挙げられている⁴⁸⁾。5000 名以上を対象とした糖尿病患者の HbA1c と歯周治療の関係を検討した報告では、歯周外科処置を受けた者は歯周外科処置を受けていない者に比べて HbA1c が有意に低いと報告されている⁴⁹⁾。

＜糖尿病治療による歯周病への効果＞

私たちは歯周病と糖尿病との関係を検討するために、歯科治療を行わず、血糖コントロールに対する内科的治療の介入が糖尿病患者の歯周病病変に与える影響を検討する多施設介入試験を行った⁵⁰⁾。研究対象は 45 歳から 70 歳の血糖コントロール不良 (HbA1c 7.4%以上) の糖尿病患者 35 名とした。内科介入による糖尿病の治療としては、食事指導、経口血糖降下薬、インスリンの投与あるいはこれらの増強治療を各糖尿病担当内科医の管理の下に行った。内科治療開始前、治療開始 2か月後、6か月後に歯周病の検査として、歯周ポケットの深さの測定 (PPD) 及び歯周ポケット検査時の出血の有無 (BOP) の検査を行った。

全被験者における解析では、内科的な糖尿病治療のみの介入により、糖尿病血糖コントロール状態は HbA1c が平均 9.5% から 8.3% に有意に低下した。それに伴い、BOP 率は 34% から 25% の有意な減少が認められた。PPD の値には有意な変化は認められなかった。血糖コントロールの改善が BOP の減少につながっていることを確認するために、内科治療介入期間において、HbA1c の減少が認められた被験者群 (HbA1c 減少群; 25 人) と HbA1c の減少が認められないか、もしくは上昇した被験者群 (HbA1c 非減少群: 10 人) に分けたサブ解析を行った。HbA1c 減少群では、BOP は 43% から 27% の有意な減少が認められた。一方、HbA1c 非減少群では、BOP の有意

な変化は認められなかった。どちらの群においても、PPDの有意な変化は認められなかった。この結果は、HbA1cの減少がBOPの改善に寄与していることを示している。

歯周病治療が血糖コントロールに影響するかどうかを検討した介入研究は多数存在するが、糖尿病治療が歯周病に影響するかどうかを、ヒトを対象に検討した研究は世界的にも初めてであり、今後より大規模な介入研究の計画が期待される。

5. おわりに

歯周病は歯周病原細菌で起こる口腔内の慢性感染症であり、糖尿病は糖代謝の異常によって起こる代謝疾患で、両者は病態の異なる疾患である。しかし糖尿病患者で歯周病が高頻度に発症し、重症化した歯周病が歯牙の喪失や栄養摂取の障害となり、さらに糖尿病の病態を悪化させる悪循環を招くことが考えられる。このように、糖尿病と歯周病はお互いに密接に関連している。歯周病は糖尿病、心筋梗塞、動脈硬化の発症と進行のリスクを上昇させる軽微な慢性炎症のもととなることから、歯周病の予防と治療は、口腔内の健康だけでなく、糖尿病の合併症の予防のためにも必要であると考えられる。

参考文献

- 1) Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP: Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks, *J Clin Periodontol*, 35(8 Suppl): 398-409, 2008.
- 2) Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, Knowler WC: Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians, *Diabetes Care*, 13: 836-840, 1990.
- 3) Loe H: Periodontal disease, The sixth complication of diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 16: 329-334, 1993.
- 4) Thorstensson H, Kuylensstierna J, Hugoson A: Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics, *J Clin Periodontol*, 23(3 Pt 1): 194-202, 1996.
- 5) Mealey BL, Ocampo GL: Diabetes mellitus and periodontal disease, *Periodontol 2000*, 44: 127-153, 2007.
- 6) Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ: Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, *J Periodontol*, 67(10 Suppl): 1085-1093, 1996.
- 7) Soskolne WA, Klinger A: The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview, *Ann Periodontol*, 6: 91-98, 2001.
- 8) Taylor GW: Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective, *Ann Periodontol*, 6: 99-112, 2001.
- 9) Collin HL, Uusitupa M, Niskanen L, Kontturi-Närhi V, Markkanen H, Koivisto AM, Meurman JH: Periodontal findings in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus, *J Periodontol*, 69: 962-966, 1998.
- 10) Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM: IRS-1-mediated inhibition of insulin

receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance, *Science*, 271: 665-668, 1996.

- 11) Stephens JM, Lee J, Pilch PF: Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction, *J Biol Chem*, 272: 971-976, 1997.
- 12) Hansen LL, Ikeda Y, Olsen GS, Busch AK, Mosthaf L: Insulin signaling is inhibited by micromolar concentrations of H(2)O(2). Evidence for a role of H(2)O(2) in tumor necrosis factor alpha-mediated insulin resistance, *J Biol Chem*, 274: 25078-25084, 1999.
- 13) Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS: Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function, *Nature*, 389: 610-614, 1997.
- 14) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity, *Nat Med*, 7: 941-6, 2001.
- 15) Fasshauer M, Paschke R: Regulation of adipocytokines and insulin resistance, *Diabetologia*, 46: 1594-603, 2003.
- 16) Saito T, Yamaguchi N, Shimazaki Y, Hayashida H, Yonemoto K, Doi Y, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y: Serum levels of resistin and adiponectin in women with periodontitis: the Hisayama study, *J Dent Res*, 87: 319-22, 2008.
- 17) Bharti P, Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Kobayashi H, Takeuchi Y, Izumiyama H, Uchimura I, Inoue S, Izumi Y: Periodontal treatment with topical antibiotics improves glycemic control in association with elevated serum adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus, *Obesity Res Clinical Practice*, 7: 129-138, 2013.
- 18) Fasshauer M, Paschke R: Regulation of adipocytokines and insulin resistance, *Diabetologia*, 46: 1594-603, 2003.
- 19) Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson GR, Castella L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R: Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance, *Diabetes*, 56: 1761-1772, 2007.
- 20) Moynihan P, Bradbury J: Compromised dental function and nutrition, *Nutrition*, 17: 177-178, 2001.
- 21) Nagasawa T, Noda M, Katagiri S, Takaichi M, Takahashi Y, Wara-Aswapati N, Kobayashi H, Ohara S, Kawaguchi Y, Tagami T, Furuichi Y, Izumi Y: Relationship between periodontitis and diabetes - importance of a clinical study to prove the vicious cycle, *Intern Med*, 49: 881-885, 2010.
- 22) Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Izumi Y, Kanazawa M, Matsuo A, Chiba H, Miyazaki S, Miyauchi T, Nakamura N, Oseko F, Kanamura N, Ando Y, Hanada N, Inoue S: Reduced masticatory function in non-elderly obese Japanese adults, *Obes Res Clin Pract*, 5: e279-e286, 2011.
- 23) Lalla E, Kaplan S, Chang SM, Roth GA, Celenti R, Hinkley K, Greenberg E, Papapanou PN: Periodontal infection profiles in type 1 diabetes, *J Clin Periodontol*, 33: 855-862, 2006.
- 24) Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS: Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions, *Periodontol 2000*, 14: 216-248, 1997.
- 25) Nassar H, Kantarci A, van Dyke TE: Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation, *Periodontol 2000*, 43: 233-244, 2007.
- 26) Brownlee M, Vlassara H, Kooney A, Ulrich P, Cerami A: Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linking, *Science*, 232: 1629-1632, 1986.
- 27) Doi T, Vlassara H, Kirstein M, Yamada Y, Striker GE, Striker LJ: Receptor-specific increase in extracellular

- matrix production in mouse mesangial cells by advanced glycosylation end products is mediated via platelet-derived growth factor, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89: 2873-2877, 1992.
- 28) Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA: Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, 114: 597-605, 2006.
 - 29) Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D: Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis, *Circ Res*, 84: 489-497, 1999.
 - 30) Katz J, Bhattacharyya I, Farkhondeh-Kish F, Perez FM, Caudle RM, Heft MW: Expression of the receptor of advanced glycation end products in gingival tissues of type 2 diabetes patients with chronic periodontal disease: a study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR, *J Clin Periodontol*, 32: 40-44, 2005.
 - 31) Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Schmidt AM: A murine model of accelerated periodontal disease in diabetes, *J Periodontol Res*, 33: 387-399, 1998.
 - 32) Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Spessot A, Qu W, Kislinger T, Lu Y, Stern DM, Schmidt AM: Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice, *J Clin Invest*, 110: 1117-1124, 2000.
 - 33) Lalla E, Papapanou PN: Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases, *Nat Rev Endocrinol*, 7: 738-748, 2011.
 - 34) Roy S, Trudeau K, Roy S, Behl Y, Dhar S, Chronopoulos A: New insights into hyperglycemia-induced molecular changes in microvascular cells, *J Dent Res*, 89: 116-127, 2010.
 - 35) Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M: Obesity and periodontitis, *N Engl J Med*, 339: 48248-48243, 1998.
 - 36) King GL: The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications, *J Periodontol*, 79: 1527-1534, 2008.
 - 37) Pinchback JS, Taylor BA, Gibbins JR, Hunter N: Microvascular angiopathy in advanced periodontal disease, *J Pathol*, 179: 204-209, 1996.
 - 38) Visse R, Nagase H: Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry, *Circ Res*, 92: 827-839, 2003.
 - 39) Baumgartner-Parzer SM, Wagner L, Pettermann M, Grillari J, Gessl A, Waldhäusl W: High-glucose-triggered apoptosis in cultured endothelial cells, *Diabetes*, 44: 1323-1327, 1995.
 - 40) Simon HU, Haj-Yehia A, Levi-Schaffer F: Role of reactive oxygen species (ROS) in apoptosis induction, *Apoptosis*, 5: 415-418, 2000.
 - 41) Aldridge JP, Lester V, Watts TL, Collins A, Viberti G, Wilson RF: Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type 1 diabetes mellitus, *J Clin Periodontol*, 22: 271-275, 1995.
 - 42) Grossi SG, Skrepncinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ: Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin, *J Periodontol*, 68: 713-719, 1997.
 - 43) Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Fukuda T, Tsuji T, Iwamoto M, Murayama Y: The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor- α and glycosylated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes, *J Periodontol*, 72: 774-778, 2001.
 - 44) Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Uchimura I, Izumiyama H, Inagaki K, Kikuchi T, Noguchi T, Kanazawa M, Matsuo A, Chiba H, Nakamura N, Kanamura N, Inoue S, Ishikawa I, Izumi Y: Multi-center intervention study on glycohemoglobin (HbA1c) and serum, high-sensitivity CRP (hs-CRP) after local anti-infectious periodontal treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease, *Diabetes Res Clin Pract*, 83: 308-315, 2009.
 - 45) Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG: Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis, *Diabetes Care*, 33: 421-427, 2010.
 - 46) Munenaga Y: Hiroshima Study Group, Yamashina T, Tanaka J, Nishimura F: Improvement of glycosylated hemoglobin in Japanese subjects with type 2 diabetes by resolution of periodontal inflammation using adjunct topical antibiotics: results from the Hiroshima Study, *Diabetes Res Clin Pract*, 100: 53-60, 2013.
 - 47) Engebretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS, Schoenfeld ER, Gelato MC, Hou W, Seaquist ER, Reddy MS, Lewis CE, Oates TW, Tripathy D, Katancik JA, Orlander PR, Paquette DW, Hanson NQ, Tsai MY: The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial, *JAMA*, 310: 2523-2532, 2013.
 - 48) Borgnakke WS, Chapple IL, Genco RJ, Armitage G, Bartold PM, D'Aiuto F, Eke PI, Giannobile WV, Kocher T, Kornman KS, Lang NP, Madianos PN, Murakami S, Nishimura F, Offenbacher S, Preshaw PM, Rahman AU, Sanz M, Slots J, Tonetti MS, Van Dyke TE: The multi-center randomized controlled trial (RCT) published by the journal of the American Medical Association (JAMA) on the effect of periodontal therapy on glycosylated hemoglobin (HbA1c) has fundamental problems, *J Evid Based Dent Pract*, 14: 127-132, 2014.
 - 49) Spangler L, Reid RJ, Inge R, Newton KM, Hujoel P, Chaudhari M, Genco RJ, Barlow WE: Cross-sectional study of periodontal care and Glycosylated Hemoglobin in an insured population, *Diabetes Care*, 33: 1753-1758, 2010.
 - 50) Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Izumi Y, Kanazawa M, Matsuo A, Chiba H, Fukui M, Nakamura N, Oseko F, Kanamura N, Inagaki K, Noguchi T, Naruse K, Matsubara T, Miyazaki S, Miyauchi T, Ando Y, Hanada N, Inoue S: Effect of glycemic control on periodontitis in type 2 diabetic patients with periodontal disease, *J Diabetes Investig*, 4: 320-325, 2013.