

Link between Periodontal Disease and Diabetes

Hee Sam Na and Jin Chung*

Department of Oral Microbiology, School of Dentistry, Pusan National University, Yangsan, Korea

Diabetes mellitus (DM) is a complex disease with various systemic and oral complications including periodontitis. Periodontitis is a disease that leads to destruction of the soft and hard tissues of periodontium, which can result in periodontal bone loss and tooth loss. Although the etiology for periodontitis is bacterial plaque, the host immune response also mediates the destruction of periodontal tissues. DM is related to the development, progression and severity of periodontitis. There are several factors potentially contributing to the development of periodontitis in DM patients: 1) altered immune function, 2) hyperglycemia and advanced glycation end products, and 3) altered lipid metabolism. With limited number of studies, the potential mechanisms involved in the development of DM in periodontitis have also been suggested. DM clearly increases the risk of periodontitis and biological mechanisms have been elucidated. Less clear is the impact of periodontitis on the development of DM. It is possible that periodontitis may serve as initiators or propagators of insulin resistance in a way similar to obesity, thereby aggravating glycemic control.

Key Words: Periodontitis, Diabetes, Immune response, Advanced glycation end products, Lipid metabolism

INTRODUCTION

당뇨는 성인에서 흔하게 발생하는 전신 질환으로 당 내성의 변화 및 지방과 탄수화물 대사 장애를 특징으로 한다. 치주 질환은 치아를 지지하는 조직에서 발생하는 만성 염증성 질환으로 성인에서 발생하는 치아 손실의 중요한 원인 가운데 하나이다. 치주 질환은 구강 내 세균과 이에 대한 치주 조직의 면역반응에 의해 유발되고, 구강 세균에 대한 면역반응은 영양 상태, 약물 복용, 나이, 호르몬과 면역반응의 변화와 같은 다양한 전신 인자에 의해 영향 받는다. 이러한 치주 질환은 당뇨에서 흔히 발생하는 합병증의 하나로 당뇨 치료의 실패를 가져오는 위험 요인이 될 수 있다 (1).

당뇨와 이의 합병증은 잘 조절되지 않는 면역반응과 관

련이 있다. 또한 당뇨와 비만은 서로 밀접하게 연관되어 있으며, 두 질환 모두 고혈당, 고지혈증, 진행성 당화 종말 생성물(advanced glycation end-products, AGEs)의 증가와 같은 다양한 생화학적 변화를 보인다. 이러한 변화는 악화된 자기 제한(self-limiting)과 면역반응 해소의 결함을 초래하여 항상성의 유지가 어려워지며, 결국 염증반응이 지속된다 (2). 당뇨 발병의 시작점에는 사이토카인의 변화가 있고 이것은 인슐린 저항성과 섬세포의 고사를 도움으로써 인슐린 결핍과 당뇨로의 진행을 가져오게 된다. 특히, 국소 면역의 조절곤란(dysregulation)은 혈관 질환, 망막병증, 신장병증, 상처 치유 지연 등 당뇨와 관련된 합병증과 관련이 깊다 (3).

치주 질환은 치아를 지지하는 조직에서 발생하는 만성 염증성 질환으로, 그 원인은 복잡적이며, 주로 병원성 미생물, 염증반응, 숙주의 유전학적 소인 등이 중요한 요인

Received: March 12, 2016/ Revised: March 16, 2016/ Accepted: March 17, 2016

*Corresponding author: Jin Chung. Department of Oral Microbiology, School of Dentistry, Pusan National University, Yangsan, 50612, Korea.
Phone: +82-51-510-8252, Fax: +82-51-510-8246, e-mail: jchung@pusan.ac.kr

**This work was supported by a 2-Year Research Grant of Pusan National University.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

으로 여겨지고 있다. 치주 조직에서 염증의 발병과 진행은 구강 내 존재하는 다양한 병원성 세균에 대한 숙주의 방어 기전에 의해 매개된다. 치주 질환의 특징으로는 치태 축적에 의해 발생한 치은염증의 심화에 따라 치은열구(gingival crevice)가 병적으로 깊어져서 생기는 치주낭(periodontal pocket)이 있다. 치주낭의 낮은 산화 환원 전위(redox potential), 치은열구액(crevicular fluid)에서의 영양 공급, 낮은 산소 분압은 그람 음성 무산소성 세균이 살아가기에 적합한 환경을 조성하게 되어 치주낭에서는 *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* 등의 치주병원균이 자주 관찰된다 (4). 이들 대부분은 그람 음성 세균이며 면역세포를 활성화 시킬 수 있는 지질다당질(lipopolysaccharide, LPS)를 갖는다.

치주 질환과 당뇨병과의 상관 관계에 대해서는 상당히 깊은 연구가 이루어지고 있다. 이러한 심도있는 역학 연구, 실험 및 임상 연구의 결과로 치주 질환은 당뇨가 있는 경우 더 심하게 나타나며, 당뇨와 치주 질환 사이에는 매우 복잡한 상호 작용이 존재하여 한 개인에 함께 나타나는 경우 두 질환 모두를 서로 악화시키는 악순환을 보인다는 것이 밝혀졌다 (5). 이 논문에서는 치주 질환과 당뇨에 상호 관여하는 분자 생물학적 기전을 고찰하고자 한다.

1. 당뇨 환자에서 치주 질환의 발병에 영향을 미치는 요인들

1) 면역 기능 변화

당뇨 환자에서는 염증세포인 호중구, 단핵세포, 대식세포의 기능 변화가 일어나며, 특히 호중구의 경우 부착, 화학주성, 포식 능력의 결함이 보인다 (6). 또한 치주 질환의 중증도는 백혈구 화학주성의 장애와 상관 관계를 보인다. 당뇨 모델을 이용한 동물 실험에서도 호중구의 부착, 화학주성 및 포식 능력의 저하는 세균의 생존을 유리하게 하여 치주 조직 손상을 증가시킬 수 있는 것으로 알려졌다. 즉, 중증의 치주 질환을 앓는 당뇨 환자의 경우 당뇨가 없는 치주 질환 환자에 비하여 호중구의 화학주성을 유도하는 CXCL8 (IL-8)이 치은열구액에서 감소되어 있다 (7). 또한 혈당 조절과 치주 질환의 진행이 밀접한 관계가 있고, 당뇨 환자의 호중구에서 과산화물(superoxide) 유티와 protein kinase C 활성이 증가하는 것으로 보고되었다 (8).

제1형 당뇨 환자의 단핵구는 과도한 염증반응을 보인다.

즉 분리한 단핵구를 치주병원균의 지질다당질에 노출시키는 경우 비당뇨 환자의 단핵구에 비하여 IL-1 β , TNF- α , PGE₂ 등을 과도하게 분비한다 (9). 또한 고혈당은 산화 스트레스를 유발하여 염증반응에 영향을 미친다. 예로 반응 산소종(reactive oxygen species)은 세포 내 mitogen-activated protein kinase (MAPK), NF- κ B 또는 염증소체인 NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3 (NALP3)를 통하여 염증성 사이토카인의 생산을 유도한다 (10).

인슐린에 반응하는 조직으로 모집된 T 림프구는 포식세포의 기능을 조절함으로써 비만 및 당뇨와 관련된 대사 장애에 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있다 (11). 치주 질환을 앓고 있는 당뇨 환자의 경우, 조직에서 receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)과 IL-17의 생산이 증가되었고, 골 흡수와 관련 있는 Th1과 Th17 세포가 증가되어 있다. 또한 치주 질환을 앓는 당뇨 환자에서 혈당 조절과 치은열구액(gingival crevicular fluid) 내 IL-4 및 IL-17 농도가 밀접하게 연관되어 있는 것으로 알려졌고, 면역 조직 염색 결과 치주 질환만을 앓는 환자에 비하여 치주 질환과 당뇨를 함께 앓는 환자의 경우 Th17과 Treg 세포가 증가하는 것이 관찰되었다 (12, 13).

이처럼 많은 연구자들이 타액이나 치은열구액 내 사이토카인에 대해 연구 중이며, 특히 IL-1 β 와 IL-6의 경우 치주 질환을 앓는 당뇨 환자에서 증가된다는 많은 보고가 있다. 그 외에도 당뇨 동물 모델에서 IFN- γ , IL-1 β , CXCL2 (macrophage inflammatory protein-2, MIP-2), CCL2 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 등의 증가가 보고되었고, 이들 사이토카인의 증가에 TNF- α 가 중요한 역할을 담당하는 것으로 밝혀졌다 (14). 즉, TNF- α 는 당뇨 환자의 혈청에서 증가되어 있으며 섬유모세포의 기질 분해 효소 합성을 촉진하거나 파골세포의 골 흡수를 자극하는 등의 기전으로 치주 질환을 악화시킬 수 있다. 또한, TNF- α 는 인슐린의 활성을 몇 가지 기전으로 억제하는 것으로 알려졌다. 즉, insulin receptor substrate-1 (IRS-1)과 관련하여 TNF- α 는 IRS-1의 serine기를 인산화시키고 tyrosine의 인산화를 억제함으로써 인슐린 신호 전달을 억제할 수 있다. 또한 TNF- α 는 IRS-1과 포도당 운송과 관련된 glucose transporter type 4 (GLUT-4)의 mRNA 발현을 억제하고 IRS-1의 mRNA 안정성을 감소시킨다. 그리고 TNF- α 에 의해 생성되는 세포 내 과산화 수소는 IRS-1의 tyrosine 인산화를 억제할 수도 있다 (15). 이 외에도 TNF- α 는 지방세포의 지방 분해를 촉진하여 자유 지방산의 유리를 증가시켜 인

술린 저항성을 유도할 수 있다 (16). 이처럼 증가된 TNF- α 는 치주 조직에서 염증반응을 촉진하며, 이는 비만인 사람에서 치주 질환이 더 심하게 나타나는 이유를 설명해 줄 수 있다. 따라서, 이러한 다양한 면역계의 변화는 당뇨 환자가 치주 질환에 보다 쉽게 걸리는 요인으로 작용한다.

2) 고혈당과 진행성 당화 종말 생성물

당뇨는 체내 단백질의 변화를 유발한다. 예로, 콜라겐과 같은 단백질이나 지질이 aldose 당에 노출되면 무효소 당화와 산화가 일어나게 된다. 초기에는 당에 노출된 단백질의 가역적 변화가 일어나지만, 중국에는 복잡한 분자적 재배열이 일어나게 되어 진행성 당화 종말 생성물로 알려진 비가역적 산물이 생성된다. 또한 당 유래 교차 결합은 당뇨 환자에서 용해도와 콜라겐의 회전을 감소에 기여한다 (17). 따라서 당뇨 환자의 경우, 치은 조직에 산화 스트레스와 관련이 깊은 진행성 당화 종말 생성물이 증가되어 조직 손상을 악화시킨다.

진행성 당화 종말 생성물은 표적세포의 수용체를 통해 인식되어 그 기능을 나타낸다. 이 중 가장 잘 알려진 세포 수용체로는 RAGE (receptor for advanced glycation end-products)가 있다. RAGE는 세포 표면에 존재하며 면역글로블린 슈퍼패밀리에 해당한다. 이것은 흔히 진행성 당화 종말 생성물과 함께 당뇨성 혈관과 염증세포에서 높게 발현된다. RAGE와 진행성 당화 종말 생성물은 내피세포와 침윤성 단핵구, 포식세포 등을 포함한 다양한 당뇨성 치은 조직에서 관찰된다 (18). 당뇨 마우스 모델에서 *P. gingivalis*에 의해 치주 질환을 유발하는 경우, 당뇨 마우스에서 치조골 소실이 증가하고, 치은 조직에서 RAGE, 진행성 당화 종말 생성물, 조직 손상과 관련된 matrix metalloproteinase (MMP)의 증가가 관찰되었다 (19). 당뇨 모델에서 RAGE의 리간드 결합 부위인 수용성(soluble) RAGE (sRAGE)를 처리하는 경우, 치은 조직에서 TNF- α , IL-6, 및 MMP의 발현이 감소하고 치조골 소실도 감소하였다. 이러한 RAGE의 억제효과는 혈당 조절과는 무관하게 수용체와 리간드의 작용을 억제함으로써 얻어지는 것이 특징적이다 (20). 이러한 결과는 당뇨에서 진행성 당화 종말 생성물과 RAGE의 상호 작용이 또한 과도한 염증반응과 치주 조직 손상을 유발할 수 있음을 보여준다.

진행성 당화 종말 생성물은 톨유사수용체(Toll-like receptor, TLR)와도 상호 작용한다. 즉, 치주 질환만 있는 환자에 비해 당뇨 환자에서 치주 질환이 발생하면, 치주 조

직에서 TLR2, TLR4, TLR9의 발현이 증가하고, TLR4는 당뇨에서 RAGE의 처리 때와 유사한 염증성 반응(pro-inflammatory response)을 유도하는 것으로 보고되었다 (21).

상처 부위에서 진행성 당화 종말 생성물의 합성은 용해도를 낮추어 상처 치유를 지연시킬 수 있다. 예로 콜라겐 분해 효소의 활성 증가는 새로 합성된 콜라겐을 분해하며, 콜라겐의 교차 결합을 불완전하게 하여 결국 상처 치유의 결합을 유발한다 (22). 또한 당뇨 마우스 모델에서 RAGE 신호를 억제하는 경우, 상처 재생이 증가하고, MMP 활성의 감소가 관찰되어 당뇨에서 RAGE가 상처 치유의 지연과 관련이 있는 것을 확인하였다 (23). 이 외에도 뼈모세포 배양과 머리뼈절개 실험 모델을 통하여 RAGE가 뼈 재생도 지연시킬 수 있는 것을 알 수 있다 (24).

3) 지질 대사의 변화

당뇨의 합병증은 일차적으로 고혈당에 기인하는 것으로 여겨진다. 그러나, 대부분의 당뇨 환자에서 고지혈증이 동반되기 때문에 지질 대사의 불균형도 포함하게 된다. 고지혈증은 혈청 내 저밀도 지질 단백질(low density lipoprotein, LDL), triglyceride (TRG), 오메가-6 지방산의 증가가 특징적이다. 오메가-6 다중불포화지방산은 LDL/triglyceride의 합성에 관여한다. 당뇨 환자의 경우 인슐린 결핍으로 인하여 6-desaturase 효소의 활성이 억제되어 오메가-6 다중불포화지방산이 활성 대사물로 전환되는데 결함이 생긴다. 그 결과 세포막의 중요한 구성 성분인 활성 대사물의 합성이 억제됨에 따라 세포의 기능도 영향을 받는다 (25).

당뇨가 동반된 고지혈증 환자의 혈청과 치은열구액에서 염증성 사이토카인의 증가가 보고되었다. TRG에 노출된 호중구의 경우 IL-1 β 의 생산이 증가하고, 화학주성과 포식 능력에 변화를 가져온다. 또한 당뇨 환자의 단핵구를 그람 음성 세균의 LPS에 노출시키는 경우 과량의 IL-1 β 와 TNF- α 와 같은 염증성 사이토카인의 분비가 증가한다. 이렇게 LPS에 자극된 큰포식세포가 이후 혈청 지질에 노출되면 구조적인 변화가 발생하여 치유 또는 방어적인 역할이 아닌, 과도한 염증을 유도하는 세포로 변하게 된다. 이러한 형태의 과반응은 고혈당과는 관련이 깊지 않으며 치주 질환과 관계 없이 나타날 수 있어 주로 고지혈증에 의한 것으로 여겨진다 (26).

사이토카인은 고지혈증에서 몇 가지 역할을 수행한다. 세균 감염에 의해 생산되는 IL-1 β , TNF- α 및 IL-6와 같은 염증성 사이토카인은 지질 대사에 영향을 미쳐 자유 지

방산, LDL, TRG의 증가를 유도한다. 이들 혈청 내 지질의 증가는 간에서 TRG 합성의 증가와 TRG 소모의 감소에 의해 일어나는 것이다 (27). 이러한 일련의 반응에 의해 결국 사이토카인의 지속적인 생산 증가는 치주 조직 재생을 지연시키고 나아가 조직의 손상을 유발한다.

2. 치주 질환 환자에서 당뇨의 발병에 영향을 미치는 요인들

현재 대부분의 연구는 치주 질환의 발병에 대한 당뇨의 영향에 대해 진행되고 있다. 그러나 반대로 당뇨에 대한 치주 질환의 영향에 대한 연구는 매우 제한적이며, 대부분 임상 역학 연구에 머무르고 있다. 즉, 당뇨 환자에서 치주 질환을 앓는 경우 혈당 조절이 보다 잘 되지 않고, 당뇨 합병증이 증가하며, 당화혈색소(HbA1c)가 증가한다. 반면 치주 질환을 치료하였을 경우 혈당 조절이 개선되고 HbA1c도 감소한다 (28). 이러한 차이를 나타내는 기전으로는 치주 질환 치료에 따른 염증의 해소로, 이는 염증성 사이토카인의 감소와 이로 인한 순환계 내 염증성 매개체의 감소에 의한 것으로 여겨진다. 주요한 매개체로는 TNF- α 와 IL-6 등인데, 이들은 세포 내 인슐린 신호에 장애를 일으킬 수 있는 C-reactive protein (CRP)와 같은 급성 병기 단백질의 생산을 유도한다. 따라서, 치주 질환 치료에 따른 염증성 사이토카인의 감소와 염증의 해소는 당뇨 조절을 보다 용이하게 할 수 있을 것으로 보인다.

그 외에도 산화 스트레스는 만성 염증과 밀접한 관련을 맺고 있다. 산화 스트레스와 관련된 생화학적 표지자들은 치주 질환과 당뇨 모두에서 증가되어 있고 건강한 사람에 비하여 치주 질환 환자에서 CRP와 양적 상관관계(positive correlation)를 보인다 (29). 치은에서 활성화된 반응 산소종의 중요한 원인인 과반응 호중구는 염증성 경로를 활성화시키고 인슐린 저항성을 촉진하는 것으로 제시되고 있다. 또한 이처럼 증가된 산화 스트레스는 지질의 과산화(oxidation)를 증가시켜 염증성 효과를 유발한다. 또한 당뇨 환자에서 치은열구액 내 지질 과산화 표지자들과 치주 질환 임상 지표 및 염증성 사이토카인의 상관관계가 보고되었다 (30). 이처럼 아직까지 치주 질환이 당뇨에 미치는 영향에 대해 많은 연구가 이루어지지 않았지만 산화 스트레스에 의한 염증성 사이토카인의 분비에 의해 당뇨가 악화될 수 있을 것으로 제안되고 있어 이에 대한 연구가 앞으로 더 필요할 것으로 보인다.

CONCLUSIONS

치주 질환과 당뇨는 매우 밀접한 관계를 가지고 있으며 많은 면에서 비슷한 병태 생리를 갖는 만성 질환이다. 비만이나 인슐린 내성과 같은 연관 선행 조건은 이러한 관계에 중요한 역할을 담당하며, 특히 염증이 매우 중요하다. 당뇨는 치주 질환의 위험을 높이는 중요한 요인 가운데 하나로, 이에 대한 많은 실험 결과들이 제시되고 있다. 반면 치주 질환이 당뇨의 혈당 조절에 미치는 영향과 기전에 대한 증거는 아직 충분하지 않다. 그러나 치주 질환이 비만과 같이 인슐린 저항성을 촉발하거나 진행시키는 요인으로 작용하여 혈당을 악화시킬 가능성은 충분하며 이러한 상호 작용의 가능성에 대해 향후 보다 면밀한 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

REFERENCES

- 1) Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:329-34.
- 2) Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia* 2010;53:10-20.
- 3) Graves DT, Kayal RA. Diabetic complications and dysregulated innate immunity. *Front Biosci* 2008;13:1227-39.
- 4) Cortelli JR, Aquino DR, Cortelli SC, Fernandes CB, de Carvalho-Filho J, Franco GC, *et al.* Etiological analysis of initial colonization of periodontal pathogens in oral cavity. *J Clin Microbiol* 2008;46:1322-9.
- 5) Navarro-Sanchez AB, Faria-Almeida R, Bascones-Martinez A. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007;34:835-43.
- 6) Gurav A, Jadhav V. Periodontitis and risk of diabetes mellitus. *J Diabetes* 2011;3:21-8.
- 7) Engebretson SP, Vossughi F, Hey-Hadavi J, Emingil G, Grbic JT. The influence of diabetes on gingival crevicular fluid beta-glucuronidase and interleukin-8. *J Clin Periodontol* 2006;33:784-90.
- 8) Karima M, Kantarci A, Ohira T, Hasturk H, Jones VL, Nam BH, *et al.* Enhanced superoxide release and elevated protein

- kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: association with periodontitis. *J Leukoc Biol* 2005;78:862-70.
- 9) Salvi GE, Beck JD, Offenbacher S. PGE2, IL-1 beta, and TNF-alpha responses in diabetics as modifiers of periodontal disease expression. *Ann Periodontol* 1998;3:40-50.
 - 10) Martinon F. Signaling by ROS drives inflammasome activation. *Eur J Immunol* 2010;40:616-9.
 - 11) Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, *et al.* Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med* 2009;15:930-9.
 - 12) Ribeiro FV, de Mendonca AC, Santos VR, Bastos MF, Figueiredo LC, Duarte PM. Cytokines and bone-related factors in systemically healthy patients with chronic periodontitis and patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2011;82:1187-96.
 - 13) Duarte PM, Santos VR, Dos Santos FA, de Lima Pereira SA, Rodrigues DB, Napimoga MH. Role of smoking and type 2 diabetes in the immunobalance of advanced chronic periodontitis. *J Periodontol* 2011;82:429-38.
 - 14) Pacios S, Kang J, Galicia J, Gluck K, Patel H, Oveydi-Mandel A, *et al.* Diabetes aggravates periodontitis by limiting repair through enhanced inflammation. *FASEB J* 2012;26:1423-30.
 - 15) 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* 1996;271:665-8.
 - 16) Feingold KR, Doerrler W, Dinarello CA, Fiers W, Grunfeld C. Stimulation of lipolysis in cultured fat cells by tumor necrosis factor, interleukin-1, and the interferons is blocked by inhibition of prostaglandin synthesis. *Endocrinology* 1992;130:10-6.
 - 17) Ryan ME, Carnu O, Kamer A. The influence of diabetes on the periodontal tissues. *J Am Dent Assoc* 2003;134 Spec No:34S-40S.
 - 18) Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Receptor for AGE (RAGE) and its ligands-cast into leading roles in diabetes and the inflammatory response. *J Mol Med (Berl)* 2009;87:235-47.
 - 19) Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Schmidt AM. A murine model of accelerated periodontal disease in diabetes. *J Periodontol Res* 1998;33:387-99.
 - 20) Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Spessot A, Qu W, *et al.* Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. *J Clin Invest* 2000;105:1117-24.
 - 21) Rojo-Botello NR, Garcia-Hernandez AL, 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. *J Periodontol Res* 2012;47:62-73.
 - 22) Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol* 2006;77:1289-303.
 - 23) Goova MT, Li J, Kislinger T, Qu W, Lu Y, Bucciarelli LG, *et al.* Blockade of receptor for advanced glycation end-products restores effective wound healing in diabetic mice. *Am J Pathol* 2001;159:513-25.
 - 24) Santana RB, Xu L, Chase HB, Amar S, Graves DT, Trackman PC. A role for advanced glycation end products in diminished bone healing in type 1 diabetes. *Diabetes* 2003;52:1502-10.
 - 25) Hulbert AJ, Turner N, Storlien LH, Else PL. Dietary fats and membrane function: implications for metabolism and disease. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2005;80:155-69.
 - 26) Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol* 2000;71:1375-84.
 - 27) Feingold KR, Stapanian I, Memon RA, Moser AH, Shigenaga JK, Doerrler W, *et al.* Endotoxin rapidly induces changes in lipid metabolism that produce hypertriglyceridemia: low doses stimulate hepatic triglyceride production while high doses inhibit clearance. *J Lipid Res* 1992;33:1765-76.
 - 28) Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, Needleman I, Wild SH, Moles DR, *et al.* Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD004714.
 - 29) D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res* 2010;89:1241-6.
 - 30) Bastos AS, Graves DT, Loureiro AP, Rossa Junior C, Abdalla DS, Faulin Tdo E, *et al.* Lipid peroxidation is associated with the severity of periodontal disease and local inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E1353-62.