

牙周炎与糖尿病关联机制的研究进展*

李丽丽¹, 谢晓婷², 吴 贇³, 闫福华^{1Δ}

1. 南京大学医学院附属口腔医院 牙周病科(南京 210008); 2. 浙江大学医学院附属第二医院 口腔科(杭州 310003);

3. 福建医科大学附属第一医院 口腔医学中心(福州 350004)

【摘要】 牙周炎与糖尿病均为患病率较高的慢性疾病,且两者关系密切:一方面糖尿病是牙周炎的危险因素,另一方面牙周炎对糖尿病的血糖控制有负面影响,两者的关联是近年来研究的热点。本文从牙周炎对糖尿病的影响入手,总结传统的牙周袋-血液循环途径的机制,并就近年来提出的口腔-肠道途径在其中的作用进行综述。另一方面,关于糖尿病对牙周炎的影响,本文从口腔菌群的变化、炎症因子和脂肪因子水平异常、氧化应激、成骨-破骨平衡失调和晚期糖基化终末产物积聚等方面总结近年来的新发现,以期为进一步研究两者之间的关联机制梳理思路。

【关键词】 糖尿病 牙周炎 系统性炎症 肠道菌群

Advances in Research on the Mechanism of Association Between Periodontitis and Diabetes Mellitus LI Li-li¹, XIE Xiao-ting², WU Yun³, YAN Fu-hua^{1Δ}. 1. Department of Periodontology, Nanjing Stomatological Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China; 2. The Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China; 3. Stomatological Center, First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China

Δ Corresponding author, E-mail: yanfh@nju.edu.cn

【Abstract】 Periodontitis and diabetes mellitus are both chronic diseases with a rather high prevalence and they are closely associated with each other. On one hand, diabetes mellitus poses as a risk factor for periodontitis. On the other hand, periodontitis has a negative impact on glucose control in diabetic patients. The two-way relationship has aroused a lot of research interest in recent years. Herein, approaching the issue by looking at the effect of periodontitis on diabetes, we summarized the mechanism of the traditional periodontal pocket-blood circulation pathway and reviewed the role of the oral-gut axis in the mechanism, which has been proposed in recent years. In addition, regarding the impact of diabetes on periodontitis, we summarized new findings concerning changes in oral microbiota, abnormal levels of cytokines and adipokines, oxidative stress, unbalanced osteogenic and osteoclastic activities, and the accumulation of advanced glycation end-products. We hope this paper will be helpful for further studies on the mechanism of association between periodontitis and diabetes.

【Key words】 Diabetes Periodontitis Systemic inflammation Gut microbiota

牙周炎是菌斑微生物引起的慢性炎症性疾病,我国50%以上成年人存在4 mm以上牙周袋,35~44岁年龄组牙龈出血检出率为87.4%,成年人中牙周健康率不足10%^[1]。牙周炎不仅是成年人牙齿缺失的首要原因,而且与多种系统性疾病相互影响^[2]。

糖尿病在全球范围内患病率不断增加,2021年世界卫生组织全球糖尿病地图显示,全球大约有5.37亿糖尿病患者,预计2030年该数据将上升至6.43亿。中国是糖尿病患者绝对人数最多的国家,2021年中国约有1.41亿糖尿病患者,预计2045年将上升至1.74亿,仍居世界首位^[3]。因此,控制糖尿病的危险因素在我国更是刻不容缓。

近期的系统综述显示,牙周炎与糖尿病之间存在双向联系^[4]。牙周炎可能增加糖尿病的患病风险,并影响血

糖控制,增加糖尿病并发症的风险,从而导致其预后变差。糖尿病增加牙周炎的患病风险、严重程度,并影响牙周治疗的预后^[5]。然而,由于两者皆为多因素共同作用下发生的慢性疾病,且存在共同的危险因素,两者相关联的机制目前尚无确切结论。因此,本文对近年来的相关研究进行综述,分析研究现状和待解决的关键问题,为后续研究提供建议。

1 牙周炎对糖尿病的影响及机制

1.1 牙周炎可能增加糖尿病患病风险、血糖控制难度和并发症风险

牙周炎患者患糖尿病的风险是牙周健康者的4倍^[6],重度牙周炎使糖尿病的患病风险升高53%^[5]。在非糖尿病人群中,与牙周健康者相比,牙周炎患者空腹血糖、糖化血红蛋白A1c(HbA1c)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)显著高于牙周健康者^[7],提示牙周炎可能与糖尿病的风险

* 江苏省自然科学基金(No. BK20220198)和南京口腔疾病临床医学研究中心项目(No. 2019060009)资助

Δ 通信作者, E-mail: yanfh@nju.edu.cn

升高有关。牙周炎可能干扰糖尿病患者的血糖控制,多项临床研究显示,糖尿病伴牙周炎患者的血糖控制情况较牙周健康者差^[8]。血糖控制是糖尿病患者的首要任务,其控制情况直接决定了糖尿病预后。血糖控制不佳可导致糖尿病并发症(包括视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病足、心血管疾病等)提前出现^[9-10]。研究显示,伴牙周炎的糖尿病患者发生缺血性心脏病和糖尿病肾病等严重并发症的风险显著高于牙周健康的糖尿病患者^[11],而且牙周炎的严重程度与其发生视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病足、蛋白尿、心血管并发症和死亡的风险升高显著相关^[12]。上述研究提示,牙周炎不利于糖尿病患者的血糖控制,且与糖尿病严重并发症的发生有关。

1.2 牙周炎影响糖代谢的可能机制:牙周袋-血液循环途径和口腔-肠道途径

牙周炎可能通过牙周袋途径和口腔-肠道途径这两种途径影响糖代谢。牙周袋内的细菌及其组分通过破溃的牙周袋内壁进入血液循环,引起系统性炎症,从而干扰胰岛素信号通路,影响血糖控制。另外,牙周炎相关的口腔菌群可能随着唾液进入肠道,导致肠道菌群失调和肠黏膜屏障破坏,加重系统性炎症,从而干扰糖代谢(口腔-肠道途径)。我们将其梳理为图1,并分别阐述。

1.2.1 牙周袋-血液循环途径 已有较多证据提示牙周炎可通过牙周袋-血液循环途径导致慢性低水平的系统性炎症。从溃疡面积来看,重度牙周炎患者牙周袋壁的总面积可达72 cm²^[13],可见龈下菌群所能利用的溃疡面积是相对较大的。从菌群组成来看,牙周袋内的龈下菌群中革兰阴性菌富集,含大量内毒素,可通过破溃的袋内壁进入血液,引发长期低水平的系统性炎症。从频率和持续时间来看,重度牙周炎患者在咀嚼、日常的口腔卫生维护活动(如使用牙线、刷牙等)后会发生过一过性菌血症和内毒素血症^[14],细菌及其毒素通过破溃的牙周袋壁侵入血液循环是高频、持久的过程。进一步研究显示,刷牙导致的菌血症水平与菌斑沉积量和牙龈炎症程度呈正相关^[15]。上述研究提示,牙周炎可能通过牙周袋-血液循环途径引起慢性低水平的系统性炎症。

1.2.2 口腔-肠道途径 由于牙周炎患者唾液菌群中多种牙周可疑致病菌显著富集,研究者们推测这些细菌可能随着唾液进入肠道,干扰肠道菌群稳态。研究者们发现将牙龈卟啉单胞菌(*P. gingivalis*)灌胃给小鼠可导致其肠道菌群改变,并发生系统性炎症和胰岛素抵抗^[16]。KOMAZAKI等^[17]发现,灌胃牙周可疑致病菌伴放线放线杆菌(*A. actinomycetemcomitans*)也可导致常规饮食和高

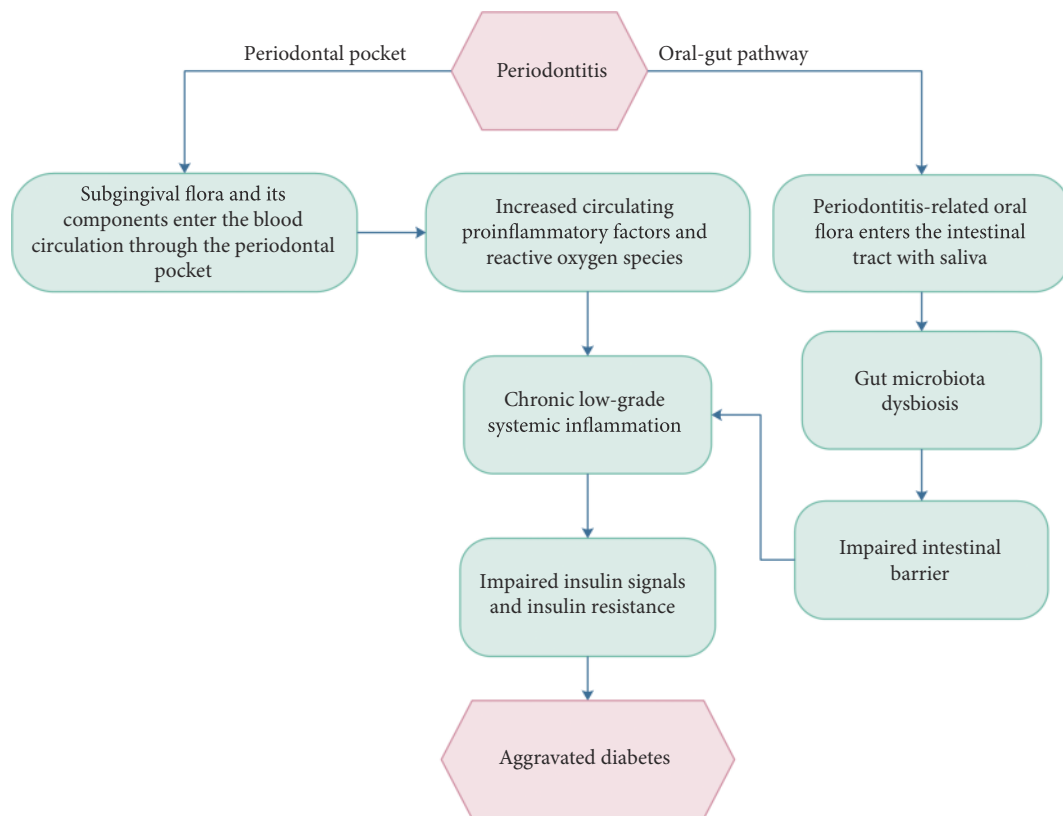


图1 牙周炎影响糖尿病的可能途径

Fig 1 Possible pathways of how periodontitis affects the development of diabetes

脂饮食小鼠糖耐量受损、胰岛素抵抗和肠道菌群改变。上述研究证明了随着唾液进入肠道的牙周可疑致病菌可导致肠道菌群改变和宿主代谢异常。

遗憾的是,这些研究仅同时观察到糖代谢受损和肠道菌群改变,并没有通过调控肠道菌群的手段对其作用进行进一步论证。我们课题组通过清除肠道菌群和改善肠道菌群的方法论证了肠道菌群参与牙周炎对糖代谢的影响^[18]。我们近期的研究显示,牙周炎患者的唾液菌群可导致小鼠肠道菌群失调和肠黏膜屏障破坏^[19],这对于证明口腔-肠道轴的独立性及其在牙周炎与系统性疾病间的关联机制十分重要。然而,牙周炎相关的口腔菌群如何与肠道菌群相互作用,哪种口腔细菌和肠道细菌在其中扮演关键角色,菌群的改变如何影响全身健康,需要未来进一步的研究来解答。

综上所述,牙周炎可能影响糖尿病的发生发展和预后,其机制可能是牙周菌群通过破溃的牙周袋壁进入血液循环,引起系统性炎症;牙周炎相关的口腔菌群通过唾液进入肠道,干扰肠道菌群和肠黏膜屏障,引起系统性炎症,从而干扰胰岛素信号通路,加重胰岛素抵抗。

2 糖尿病对牙周炎的影响及机制

2.1 糖尿病对牙周炎发生发展的影响

临床研究显示,糖尿病可能促进牙周炎的发生发展,牙周炎已被列为糖尿病的第六大并发症^[20]。近期的一项系统综述显示,糖尿病患者患牙周炎的风险是对照组的1.58倍,使牙周炎的发生风险增加34%,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者的牙周状态更差,表现为平均牙周袋深度增加0.61 mm,附着丧失增加0.89 mm,失牙数量增加约2颗^[5]。值得注意的是,控制良好的糖尿病未增加牙周炎的发生风险,控制不佳的糖尿病显著增加牙周炎的发生风险^[21],这可能与糖尿病控制不佳时的系统性炎症水平升高有关。上述研究提示,糖尿病可能促进牙周炎的发生发展。

2.2 糖尿病影响牙周炎发生发展的可能机制

糖尿病促进牙周炎发生发展的机制包括口腔菌群改变、炎症因子改变、肥胖和高血脂导致的脂肪因子水平异常和氧化应激状态、成骨-破骨稳态受损和晚期糖基化终末产物(advanced glycation end-products, AGEs)积聚等^[22]。

2.2.1 糖尿病对牙周菌群的影响 糖尿病可能诱导口腔菌群改变,增强口腔菌群的致病性,从而加重牙周炎。临床研究发现,伴糖尿病的牙周炎患者的龈下菌群组成不同于不伴糖尿病患者^[23],降糖治疗有利于重建和谐的口

腔菌群^[24],糖尿病患者牙周袋内检测出更多的牙龈卟啉单胞菌、福赛坦氏菌、齿垢密螺旋体、伴放线聚集杆菌等牙周可疑致病菌^[25],提示糖尿病可能对口腔菌群组成产生影响。然而,由于目前有关的临床研究多为横断面研究,难以论证糖尿病与口腔菌群改变之间是否为因果关系,因此,尚需要更多队列研究对此加以论证。此外,通过变量控制更严格的动物实验可以初步论证。研究者们观察到糖尿病导致小鼠的口腔菌群改变,并通过菌群移植实验进一步验证了糖尿病小鼠的口腔菌群能够显著诱导无菌小鼠的牙周组织炎症和骨吸收^[26]。综上所述,控制不佳的糖尿病可能促进牙周炎的发生发展。

2.2.2 炎症因子在糖尿病促牙周炎中的作用 临床研究表明,控制不佳的糖尿病伴牙周炎患者血清中炎症因子TNF- α 的水平显著高于血糖控制良好的患者^[27]。糖尿病伴牙周炎患者龈沟液中IL-6、TNF- α 的水平显著高于单纯牙周炎患者^[28]。血糖控制差的糖尿病伴牙周炎患者龈沟液中促炎因子的水平显著高于血糖控制好的患者^[27]。另外,也有临床研究直接分析了牙周组织中的炎症指标。DUARTE等^[29]发现,血糖控制差的糖尿病伴牙周炎患者牙周组织中IL-1 β 、IL-6的水平显著高于单纯牙周炎患者。上述临床研究提示,糖尿病可能通过加重全身和牙周组织中炎症因子的水平促进牙周炎发生发展。在动物实验中,大量研究明确了糖尿病的确可促进牙周组织中炎症因子的表达,糖尿病使实验动物牙周组织处于过度炎症反应状态,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等和天然免疫受体TLR2和TLR4的水平显著升高,提示免疫反应的过度活化状态^[27],大量促炎因子的存在不仅加重软组织炎症和崩解,而且可促进破骨细胞生成和骨吸收活动,从而加重牙周破坏。上述研究提示,糖尿病可能通过增加牙周组织中炎症因子的水平促进牙周炎发生发展。

2.2.3 脂肪因子和氧化应激在糖尿病促牙周炎中的作用 糖尿病可能通过脂肪因子与牙周炎相联系,然而目前这方面的研究数量比较有限,尚不能得出确切的结论。糖尿病常伴有肥胖和高血脂,脂肪组织不仅是甘油三酯的储存器官,更是代谢活跃的内分泌器官。脂肪因子是脂肪组织分泌的参与体内多种重要的生物调控过程的因子,如脂联素、瘦素、抵抗素和内脂素等激素样蛋白和经典的炎症因子(如IL-6、TNF- α)。

临床研究发现,糖尿病伴牙周炎患者龈沟液中抵抗素的水平显著高于单纯牙周炎患者,且龈沟液中抵抗素的浓度与菌斑指数、出血指数、牙周探诊深度和HbA1c水平呈显著正相关关系^[30],提示糖尿病可能增加龈沟液中抵抗素的水平,且抵抗素水平与牙周炎症程度呈正相

关。近期的研究显示,抵抗素确实与牙周炎症紧密联系,可视为牙周炎症的一个生物标志物^[31]。

脂联素与肥胖、高血脂和胰岛素抵抗呈负相关关系。已有较多的研究显示,糖尿病伴牙周炎患者血清脂联素水平显著低于单纯牙周炎患者^[32],且脂联素有助于减轻糖尿病性牙周炎^[33],然而其机制和临床转化尚需更多研究和探索^[34]。

瘦素是另一种在糖尿病和牙周炎中研究较多的脂肪因子。研究显示,糖尿病伴牙周炎患者血清中瘦素水平显著高于单纯牙周炎患者^[35-36]。糖尿病患者常伴有瘦素抵抗,血液循环中瘦素水平升高,高水平的瘦素可能促进系统性炎症^[37]。近期研究显示,瘦素可通过激活炎症小体加重牙周炎^[38]。提示瘦素可能在糖尿病促牙周炎进展中发挥重要作用。

另外,糖尿病并发的肥胖和高血脂导致体内脂质过氧化水平(lipid peroxidation, LPO)升高和高氧化应激状态,即使对于血糖控制良好的糖尿病患者和血糖正常者,高血脂仍与炎症指标升高有关^[39],提示高血脂与系统性炎症间紧密关联。而长期低水平的代谢性炎症激活多种免疫细胞,产生大量自由基,加重氧化应激状态。全身的氧化应激状态必然对局部产生影响。研究显示,糖尿病伴牙周炎患者血清和龈沟液中LPO水平显著高于单纯牙周炎组,且LPO水平与牙周炎症指标呈显著正相关关系^[40]。上述研究提示,肥胖和高血脂导致的氧化应激状态可能参与糖尿病对牙周炎的影响。

2.2.4 糖尿病对牙槽骨成骨-破骨活动平衡的影响 成骨活动和破骨活动的平衡维持着健康的骨量。核因子受体激活剂- κ B配体(receptor activator of nuclear factor κ -B ligand, RANKL)与骨保护素(osteoprotegerin, OPG)的比值是评估成骨-破骨平衡的重要指标。糖尿病伴牙周炎患者血清OPG的水平显著低于单纯牙周炎患者和牙周健康者,血清RANKL水平和RANKL/OPG比值显著高于单纯牙周炎患者和牙周健康者^[41],提示糖尿病导致成骨-破骨活动失衡,破骨活动增强。在龈沟液中,与全身健康的牙周炎患者相比,血糖控制差的糖尿病伴牙周炎患者龈沟液中可溶性RANKL浓度和RANKL/OPG比值显著高于血糖控制良好的患者^[42],提示糖尿病可能破坏牙槽骨中的成骨-破骨平衡,促进破骨细胞活动,且这种效应与血糖控制水平有关。同时,糖尿病可降低成骨细胞功能,导致成骨细胞中骨形成相关基因(如RUNX2、C-fos等)表达受损和细胞凋亡^[42]。上述研究提示,糖尿病可能破坏牙槽骨中成骨-破骨平衡,干扰成骨活动,并促进骨吸收活动。

除了成骨细胞和破骨细胞,骨细胞的功能也受到糖尿病的影响。长期高血糖状态可能导致骨细胞功能障碍。除了作为机械传感器,骨细胞还是成骨细胞和破骨细胞活性的重要调节器。糖尿病导致AGEs积聚,通过激活其受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)信号影响骨细胞的生存和功能^[43]。这些变化可能增加骨细胞中硬化蛋白的表达,并降低骨细胞感知机械刺激的能力,从而导致糖尿病患者的成骨-破骨平衡受损,骨质量变差^[43]。

综上所述,持续的高血糖状态可能诱导RANKL/OPG平衡失调,过度的炎症反应和AGEs的积累可能是其中的关键环节。

2.2.5 晚期糖基化终末产物对牙周炎发生发展的影响

糖尿病患者持续的高血糖状态导致大量AGEs在牙周组织中积累,并通过激活其受体RAGE上调机体免疫应答,继而产生大量促炎因子(TNF- α 、IL-1、IL-6),同时导致牙周组织中氧化应激指标升高,加重牙周炎症反应。临床研究显示,糖尿病患者唾液、血清中也检测到高水平的AGEs,血清中AGEs的水平与牙周炎严重程度呈显著正相关^[44]。在动物实验中,阻断RAGE显著降低牙龈组织中炎症因子和基质金属蛋白酶的水平,减少牙槽骨吸收^[45]。

综上所述,高血糖导致AGEs的不可逆形成,激活RAGE通路,增强炎症反应和氧化应激,牙周感染进一步增强了这个恶性循环,从而加重牙周组织的破坏。

3 结语

牙周炎与糖尿病相互影响,但两者之间是否存在因果联系,尚待高质量队列研究进一步明确。鉴于牙周炎与糖尿病密切联系,患者于口腔科就诊为糖尿病筛查提供了可能途径。口腔医务工作者要重视牙周炎伴糖尿病患者的诊断和治疗,对于糖尿病患者及时给予口腔健康教育和完善的牙周治疗方案,牙周治疗过程中充分考虑血糖控制的具体情况以及患者的全身健康状况^[46]。临床工作中,口腔医生和内科医生要充分认识两者之前的密切联系,治疗其一的同时,关注另一种疾病的控制,可能提高疾病的控制效果。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 王兴. 第四次全国口腔健康流行病学调查报告. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 40.
- [2] GENCO R J, SANZ M. Clinical and public health implications of

- periodontal and systemic diseases: an overview. *Periodontol* 2000, 2020, 83(1): 7–13. doi: [10.1111/prd.12344](https://doi.org/10.1111/prd.12344).
- [3] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, *et al.* IDF diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022, 183: 109119. doi: [10.1016/j.diabres.2021.109119](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119).
- [4] STÖHR J, BARBARESCO J, NEUENSCHWANDER M, *et al.* Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 13686. doi: [10.1038/s41598-021-93062-6](https://doi.org/10.1038/s41598-021-93062-6).
- [5] WU C Z, YUAN Y H, LIU H H, *et al.* Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health*, 2020, 20(1): 204. doi: [10.1186/s12903-020-01180-w](https://doi.org/10.1186/s12903-020-01180-w).
- [6] CHOI Y H, MCKEOWN R E, MAYER-DAVIS E J, *et al.* Association between periodontitis and impaired fasting glucose and diabetes. *Diabetes Care*, 2011, 34(2): 381–386. doi: [10.2337/dc10-1354](https://doi.org/10.2337/dc10-1354).
- [7] GEORGE A K, NARAYAN V, KURIAN N, *et al.* A pilot study on glycemia and insulin resistance in patients with severe periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*, 2021, 25(5): 393–398. doi: [10.4103/jisp.jisp_419_20](https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_419_20).
- [8] SANTONOCITO S, POLIZZI A, MARCHETTI E, *et al.* Impact of periodontitis on glycemic control and metabolic status in diabetes patients: current knowledge on early disease markers and therapeutic perspectives. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 4955277. doi: [10.1155/2022/4955277](https://doi.org/10.1155/2022/4955277).
- [9] American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*, 2018, 41(Suppl 1): S105–S118. doi: [10.2337/dc18-S010](https://doi.org/10.2337/dc18-S010).
- [10] American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*, 2018, 41(Suppl 1): S86–S104. doi: [10.2337/dc18-S009](https://doi.org/10.2337/dc18-S009).
- [11] NOMA H, SAKAMOTO I, MOCHIZUKI H, *et al.* Relationship between periodontal disease and diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 2004, 27(2): 615. doi: [10.2337/diacare.27.2.615](https://doi.org/10.2337/diacare.27.2.615).
- [12] GRAZIANI F, GENNAI S, SOLINI A, *et al.* A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(2): 167–187. doi: [10.1111/jcpe.12837](https://doi.org/10.1111/jcpe.12837).
- [13] PAGE R C. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol*, 1998, 3(1): 108–120. doi: [10.1902/annals.1998.3.1.108](https://doi.org/10.1902/annals.1998.3.1.108).
- [14] HORLIANA A C, CHAMBRONE L, FOZ A M, *et al.* Dissemination of periodontal pathogens in the bloodstream after periodontal procedures: a systematic review. *PLoS One*, 2014, 9(5): e98271. doi: [10.1371/journal.pone.0098271](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098271).
- [15] TOMÁS I, DIZ P, TOBÍAS A, *et al.* Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 2012, 39(3): 213–228. doi: [10.1111/j.1600-051X.2011.01784.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01784.x).
- [16] ARIMATSU K, YAMADA H, MIYAZAWA H, *et al.* Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Rep*, 2014, 4(18): 4828. doi: [10.1038/srep04828](https://doi.org/10.1038/srep04828).
- [17] KOMAZAKI R, KATAGIRI S, TAKAHASHI H, *et al.* Periodontal pathogenic bacteria, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* affect non-alcoholic fatty liver disease by altering gut microbiota and glucose metabolism. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13950. doi: [10.1038/s41598-017-14260-9](https://doi.org/10.1038/s41598-017-14260-9).
- [18] LI L, BAO J, CHANG Y, *et al.* Gut microbiota may mediate the influence of periodontitis on prediabetes. *J Dent Res*, 2021, 100(12): 1387–1396. doi: [10.1177/00220345211009449](https://doi.org/10.1177/00220345211009449).
- [19] BAO J, LI L, ZHANG Y, *et al.* Periodontitis may induce gut microbiota dysbiosis via salivary microbiota. *Int J Oral Sci*, 2022, 14(1): 32. doi: [10.1038/s41368-022-00183-3](https://doi.org/10.1038/s41368-022-00183-3).
- [20] LÖE H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1993, 16(1): 329–334. doi: [10.2337/diacare.16.1.329](https://doi.org/10.2337/diacare.16.1.329).
- [21] KEBEDE T G, PINK C, RATHMANN W, *et al.* Does periodontitis affect diabetes incidence and haemoglobin A1c change? an 11-year follow-up study. *Diabetes Metab*, 2018, 44(3): 243–249. doi: [10.1016/j.diabet.2017.11.003](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.11.003).
- [22] POLAK D, SHAPIRA L. An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(2): 150–166. doi: [10.1111/jcpe.12803](https://doi.org/10.1111/jcpe.12803).
- [23] QIN H, LI G, XU X, *et al.* The role of oral microbiome in periodontitis under diabetes mellitus. *J Oral Microbiol*, 2022, 14(1): 2078031. doi: [10.1080/20002297.2022.2078031](https://doi.org/10.1080/20002297.2022.2078031).
- [24] GU M, WANG P, XIANG S, *et al.* Effects of type 2 diabetes and metformin on salivary microbiota in patients with chronic periodontitis. *Microb Pathog*, 2021, 161(Pt B): 105277. doi: [10.1016/j.micpath.2021.105277](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105277).
- [25] AEMAIMANAN P, AMIMANAN P, TAWEECHAI SUPAPONG S. Quantification of key periodontal pathogens in insulin-dependent type 2 diabetic and non-diabetic patients with generalized chronic periodontitis. *Anaerobe*, 2013, 22: 64–68. doi: [10.1016/j.anaerobe.2013.06.010](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.06.010).
- [26] XIAO E, MATTOS M, VIEIRA G H A, *et al.* Diabetes enhances IL-17 expression and alters the oral microbiome to increase its pathogenicity. *Cell Host Microbe*, 2017, 22(1): 120–128.e4. doi: [10.1016/j.chom.2017.06.014](https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.06.014).
- [27] POLAK D, SANUIT, NISHIMURA F, *et al.* Diabetes as a risk factor for periodontal disease-plausible mechanisms. *Periodontol* 2000, 2020, 83(1): 46–58. doi: [10.1111/prd.12298](https://doi.org/10.1111/prd.12298).
- [28] BAHAMMAM M A, ATTIA M S. Effects of systemic simvastatin on the concentrations of visfatin, tumor necrosis factor- α , and interleukin-6 in gingival crevicular fluid in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 8481735. doi: [10.1155/2018/8481735](https://doi.org/10.1155/2018/8481735).
- [29] DUARTE P M, De OLIVEIRA M C, TAMBELI C H, *et al.* Overexpression of interleukin-1 β and interleukin-6 may play an important role in periodontal breakdown in type 2 diabetic patients. *J*

- Periodontol Res*, 2007, 42(4): 377–381. doi: [10.1111/j.1600-0765.2006.00961.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2006.00961.x).
- [30] GOVINDARAJ K, SUDHAKAR U, BHUMINATHAN S, *et al.* Resistin levels in the gingival crevicular fluid among diabetic and non-diabetic chronic periodontitis patients. *Bioinformation*, 2021, 17(10): 899–902. doi: [10.6026/97320630017899](https://doi.org/10.6026/97320630017899).
- [31] AKRAM Z, RAHIM Z H, TAIYEB-ALI T B, *et al.* Resistin as potential biomarker for chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Oral Biol*, 2017, 73: 311–320. doi: [10.1016/j.archoralbio.2016.08.016](https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.08.016).
- [32] PURNAMASARI D, KHUMAEDI A I, SOEROSO Y, *et al.* The influence of diabetes and or periodontitis on inflammation and adiponectin level. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(3): 2176–2182. doi: [10.1016/j.dsx.2019.05.012](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.05.012).
- [33] WU X, QIU W, HU Z, *et al.* An adiponectin receptor agonist reduces type 2 diabetic periodontitis. *J Dent Res*, 2019, 98(3): 313–321. doi: [10.1177/0022034518818449](https://doi.org/10.1177/0022034518818449).
- [34] WANG Z, CHEN Z, FANG F, *et al.* The role of adiponectin in periodontitis: current state and future prospects. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111358. doi: [10.1016/j.biopha.2021.111358](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111358).
- [35] AHUJA C R, KOLTE A P, KOLTE R A, *et al.* Effect of non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid and serum leptin levels in periodontally healthy chronic periodontitis and chronic periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Clin Dent*, 2019, 10(3): e12420. doi: [10.1111/jicd.12420](https://doi.org/10.1111/jicd.12420).
- [36] PRESHAW P M, TAYLOR J J, JAEDICKE K M, *et al.* Treatment of periodontitis reduces systemic inflammation in type 2 diabetes. *J Clin Periodontol*, 2020, 47(6): 737–746. doi: [10.1111/jcpe.13274](https://doi.org/10.1111/jcpe.13274).
- [37] PÉREZ-PÉREZ A, SÁNCHEZ-JIMÉNEZ F, VILARIÑO-GARCÍA T, *et al.* Role of leptin in inflammation and vice versa. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5887. doi: [10.3390/ijms21165887](https://doi.org/10.3390/ijms21165887).
- [38] HAN Y, HUANG Y, GAO P, *et al.* Leptin aggravates periodontitis by promoting M1 polarization via NLRP3. *J Dent Res*, 2022, 101(6): 675–685. doi: [10.1177/00220345211059418](https://doi.org/10.1177/00220345211059418).
- [39] De SOUZA BASTOS A, GRAVES D T, De MELO LOUREIRO A P, *et al.* Diabetes and increased lipid peroxidation are associated with systemic inflammation even in well-controlled patients. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(8): 1593–1599. doi: [10.1016/j.jdiacomp.2016.07.011](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.07.011).
- [40] BASTOS A S, GRAVES D T, LOUREIRO A P, *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(8): E1353–E1362. doi: [10.1210/jc.2011-3397](https://doi.org/10.1210/jc.2011-3397).
- [41] XU J L, MENG H X, HE L, *et al.* The effects of initial periodontal therapy on the serum receptor activator of nuclear factor- κ B ligand/osteoprotegerin system in patients with type 2 diabetes mellitus and periodontitis. *J Periodontol*, 2016, 87(3): 303–311. doi: [10.1902/jop.2015.150480](https://doi.org/10.1902/jop.2015.150480).
- [42] GRAVES D T, DING Z, YANG Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 2020, 82(1): 214–224. doi: [10.1111/prd.12318](https://doi.org/10.1111/prd.12318).
- [43] KAUR J, KHOSLA S, FARR J N. Effects of diabetes on osteocytes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2022, 29(4): 310–317. doi: [10.1097/med.0000000000000733](https://doi.org/10.1097/med.0000000000000733).
- [44] TAKEDA M, OJIMA M, YOSHIOKA H, *et al.* Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. *J Periodontol*, 2006, 77(1): 15–20. doi: [10.1902/jop.2006.77.1.15](https://doi.org/10.1902/jop.2006.77.1.15).
- [45] CHANG P C, TSAI S C, CHONG L Y, *et al.* N-Phenacylthiazolium bromide inhibits the advanced glycation end product (AGE)-AGE receptor axis to modulate experimental periodontitis in rats. *J Periodontol*, 2014, 85(7): e268–e276. doi: [10.1902/jop.2014.130554](https://doi.org/10.1902/jop.2014.130554).
- [46] 中华口腔医学会牙周病学专业委员会. 重度牙周炎诊断及特殊人群牙周病治疗原则的中国专家共识. *中华口腔医学杂志*, 2017, 52(2): 67–71. doi: [10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2017.02.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2017.02.002).

(2022-08-29收稿, 2022-09-20修回)

编辑 吕熙

