

導・歯科保健指導に加えて、歯科医師による定期的な口腔ケアを実施する群)の3群に分けて、1年後の検査結果や医療費の変化に及ぼす影響を比較検討することを目的とする。そして、保健所長の協力の基、大学病院で行われた保健モデル事業を地域保健へ展開する際の在り方についても検討を加える。

次に、分担研究について説明する。平成25年度では、文献検索を行い、歯周病と糖尿病等についての知見を集積する。これらの結果を踏まえて、本分担研究では糖尿病等の患者の状態に併せた糖尿病検査、歯周検査、および唾液検査の項目を決定することを目的とした。

B. 研究方法

まず、PubMed (検索対象年1966～2013.7) を用いて「(diabetic[All Fields] OR ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields]) OR ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields])) AND (("periodontitis"[MeSH Terms] OR "periodontitis"[All Fields]) OR

("periodontal diseases"[MeSH Terms] OR ("periodontal"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "periodontal diseases"[All Fields] OR ("periodontal"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "periodontal disease"[All Fields]) OR ("gingivitis"[MeSH Terms] OR "gingivitis"[All Fields]) OR ("gingiva"[MeSH Terms] OR "gingiva"[All Fields] OR "gingival"[All Fields]))」をキーワードに検索した。2,602の文献がヒットした。次に、Meta-analysisおよびSystematic reviewのフィルターを加えて、54の文献に絞り込んだ。これらの論文から、Full paperが取得でき、かつ歯周病と糖尿病との関連を述べている主要8論文を選択した (Salvi et al, 2008; Javed & Romanos, 2009; Simpson et al, 2010; Teeuw et al, 2010; Azarpazhooh & Tenenbaum, 2012; Otomo-Corgel et al, 2012; Preshaw et al, 2012; Borgnakke et al, 2013)。これらの論文を検討した結果、多くの論文がSimpson et al, 2010のレビューを引用していることが分かった。

Simpson et al, 2010 のレビューでは、以下に挙げるような基準で論文の選定を行っていた。

1. Randomized controlled trials (RCTs) であり、歯周治療が完了した後 90 日以上フォローアップされている。
2. 16 歳以上で歯周病と糖尿病の両方を罹患している者を対象としている。
3. I 型およびII型糖尿病患者を対象

としている。

4. 慢性あるいは成人性歯周炎の患者を対象としている。

5. 妊娠性糖尿病を除いている。

6. 介入の内容に、口腔衛生指導・保健指導・機械的感染源除去・抗菌薬の使用などを含むものとする。

7. 主要評価項目にHbA1cが含まれている。

8. 副次的評価項目に歯周アタッチメントレベル・歯肉の炎症・出血・口腔清掃度・QOLなどを含むものとする。さらに、この論文では、検索のStrategyとして以下の基準を挙げている。

CENTRAL search strategy

#1 MeSH descriptor DIABETES MELLITUS explode all trees

#2 (diabet* in Abstract or diabet* in Record Title)

#3 (dka in All Text or iddm in All Text)

#4 (dmi in Record Title or dmi in Abstract)

#5 (mody in All Text or dm2 in All Text or niddm in All Text)

#6 (iidm in Record Title or iidm in Abstract)

#7 insulin* next secret* next dysfunc* in All Text

#8 (insulin* next resist* in Record Title or insulin* next resist* in Abstract)

#9 ((impaired next glucose next tolerance in All Text or glucose next intoleran* in All Text or insulin* next resist* in Record Title) and (DM in Record Title or DM in Abstract or DM2 in Record Title or DM2 in Abstract))

#10 ((juvenile* in All Text or child* in All Text or keto* in All Text or labil* in All Text or brittl* in All Text or “early onset” in All Text) and (diabetes in All Text or DM in All Text or DM1 in All Text))

#11 (“keto* prone” in All Text near/6 diabet* in All Text) or (autoimmun* in All Text near/6 diabet* in All Text) or (“auto immun*” in All Text near/6 diabet* in All Text) or (“sudden onset” in All Text near/6 diabet* in All Text))

#12 ((keto* in All Text and (resist* in All Text near/6 diabet* in All Text)) or (nonketo* in All Text near/6 diabet* in All Text) or (non in All Text and (keto* in All Text near/6 diabet* in All Text)) or (adult* in All Text and (onset in All Text near/6 diabet* in All Text)) or (matur* in All Text and (onset in All Text near/6 diabet* in All Text)) or (late* in All Text and (onset in All Text near/6 diabet* in All Text)) or (slow* in All Text and (onset in All Text near/6 diabet* in All Text)) or (stabl* in All Text near/6 diabet* in All Text))

#13 MeSH descriptor INSULIN RESISTANCE explode all trees #14 (“insulin* depend*” in All Text or “noninsulin* depend*” in All Text or “non insulin-depend*” in All Text or (typ* in All Text and (I in All Text near/6 diabet* in All Text)) or (typ* in All Text and (II in All Text near/6 diabet* in All Text)))

#15 ((insulin* in All Text and (defic* in

All Text near/6 absolut in All Text)) or (insulin* in All Text and (defic* in All Text near/6 relativ* in All Text)))

#16 ((metabolic* in All Text and syndrom* in Record Title) or (metabolic* in All Text and syndrom* in Abstract) or (plurimetabolic* in All Text and syndrom* in Record Title) or (plurimetabolic* in All Text and syndrom* in Abstract) or (pluri in All Text and metabolic* in All Text and syndrom* in Record Title) or (pluri in All Text and metabolic* in All Text and syndrom* in Abstract))

#17 (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16)

#18 MeSH descriptor PERIODONTICS explode all trees

#19 MeSH descriptor PERIODONTAL DISEASES explode all trees

#20 MeSH descriptor PREVENTIVE DENTISTRY explode all trees

#21 MeSH descriptor Dental Care for Chronically Ill explode all trees

#22 (periodont* in All Text or gingivitis in All Text or gingiva* in All Text)

#23 MeSH descriptor DENTAL PROPHYLAXIS explode all trees

#24 ((scale* in All Text near/6 polish* in All Text) or (scaling in All Text near/6 polish* in All Text) or (root in All Text near/6 plane in All Text) or (root in All Text near/6 planed in All Text) or (root in All Text near/6 planing in All Text))

#25 MeSH descriptor SURGICAL

FLAPS explode all trees

#26 ((#25 or (surgical in All Text and flap* in All Text)) and periodont* in All Text)

#27 ((tooth in All Text near/6 scaling in All Text) or (teeth in All Text near/6 scaling in All Text) or (dental in All Text near/6 scaling in All Text))

#28 ((tooth in All Text near/6 scale* in All Text) or (teeth in All Text near/6 scale* in All Text) or (dental in All Text near/6 scale* in All Text))

#29 ((oral in All Text near/6 prophylaxis in All Text) or (dental in All Text near/6 prophylaxis in All Text))

#30 MeSH descriptor ORAL HYGIENE this term only

#31 MeSH descriptor ORAL HEALTH this term only

#32 (oral next hygien* in All Text or oral next health* in All Text)

#33 (#18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32)

#34 (#17 and #33)

このレビューでは最終的に、7つの論文 (Grossi et al, 1997; Rocha et al, 2001; Al-Mubarak et al, 2002; Rodrigues et al, 2004; Kiran et al, 2005; Jones et al, 2007; Yun et al, 2007) をピックアップしていた。本研究でも、この7つの論文についてまとめた。

第2段階として、Simpsonらのコックランレビュー (2011) 以降に Publishされた臨床研究、特に次年度行う予定

である RCTs に焦点を当てた。PubMed (検索対象年 1966～2013.7) を用いて前述した検索の Strategy の基準を参考にして検索した。436,315 がヒットした。さらに、形式：Clinical trial、検索対象年：1966～2013.7、Full text available、言語：English、対象：Humans のフィルターを用いて 14,081 に絞り込んだ。文献検索でヒットした文献から表題と抄録を読んで内容が合致するものを抽出し、さらに Simpson et al, 2010 のレビューで用いられた選定基準から 77 の論文をピックアップした。このうち、前述した Review などは除外した。最終的に RCTs の主要 12 論文 (Katagiri et al, 2009; Khader et al, 2009; Khader et al, 2010; Koromantzios et al, 2011; Sun et al, 2011; Chen et al, 2012; Gilowski et al, 2012; Koromantzios et al, 2012; Lin et al, 2012; Moeintaghavi et al, 2012; Macedo et al, 2013; Santos et al, 2013) を他の研究分担者とともに批判的に吟味した。

その他、上述した選択方法で選ばれなかった他の臨床研究や観察研究についても検討を加えて、主要 25 論文 (Taylor et al, 1996; Thorstensson et al, 1996; Noma et al, 2004; Saito et al, 2004; Promsudthi et al, 2005; Saremi et al, 2005; Takeda et al, 2006; Shultis et al, 2007; Dasanayake et al, 2008; Demmer et al, 2008; O'Connell et al, 2008; Fernandes et al, 2009; Santos et al, 2009; Xiong et al, 2009; Abrao et al, 2010; Bandyopadhyay et al, 2010; Demmer et al, 2010; Li et al, 2010; Morita et al,

2010; Sun et al, 2010; Engebretson and Hey-Hadavi, 2011; Ide et al, 2011; Marlow et al, 2011; Morita et al, 2012; Southerland et al, 2012) についてまとめ、検査項目の選出の参考にした。

C. 研究結果

それぞれの論文について、以下の項目について焦点を当ててまとめた。

1. Study design
2. Periodontal treatment
3. Diabetes mellitus (DM) type
4. Number of participants
5. Participants' age
6. Follow-up periods
7. Definition of periodontitis
8. Definition of DM
9. Measured parameters
10. Primary outcome (HbA1c)
11. Secondary outcomes

表 1 は、Simpson らのコックランレビュー (2011) で取り上げられた 7 つの論文について示している。どの論文においても対象人数が少なかった。歯周治療期間中の糖尿病治療の変化についての記載に乏しかった。歯周病および糖尿病の定義も多様であり、一定の傾向はなかった。また、主要評価項目である HbA1c の改善が見られた論文と、そうでない論文があった。しかしながら、このレビューでは、歯周治療で HbA1c が 0.4%改善される可能性があることを示唆していた。

近年の RCTs について表 2 にまとめた。以前の RCTs と同様に、対象人数が少なく、歯周治療期間中の糖尿病治

療の変化についての記載に乏しかった。対照群の設定は多様であり、SRPなどの治療を行った場合もあれば、無処置の設定の場合もあった。歯周病および糖尿病の定義も多様であり、一定の傾向はなかった。また、主要評価項目である HbA1c の改善が見られた論文と、そうでない論文があった。さらに、統計分析が必ずしも適切でない論文があった。

その他の臨床研究・観察研究は表 3 にまとめた。以上のような論文のまとめから、共通して調べられている糖尿病検査項目（血液検査）では、HbA1c に加えて空腹時血糖であった。また、炎症のマーカーとして高感度 C 反応性蛋白が調べられている論文が多かった。その他に、血液中の酸化ストレス・脂質代謝・炎症性サイトカイン・合併症に関連する指標などを調べている論文もあった。

一方、歯周検査では現在歯数、歯周ポケットの深さ、歯周アタッチメントレベル、プロービング時出血の有無、歯垢付着指数が共通して調べられていることが多かった（表 2）。また、骨吸収の程度・歯周病原細菌・歯周局所の炎症性サイトカインなどを調べている論文があった。

D. 考察

本研究では、RCTs の論文を中心に論文検索を行い、ピックアップした論文から批判的吟味を行った。その結果、共通して調べられている糖尿病検査項目（血液検査）では、HbA1c に加え

て空腹時血糖であった。糖尿病とは、インスリン作用の不足による慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群であると定義されており（葛谷ら、1999）、その診断基準に HbA1c と空腹時血糖は欠かせない（American Diabetes Association, 2010）。日本の糖尿病の診断（清野ら、2010）では、糖尿病型（①空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dl または②75 g 経口糖負荷試験（OGTT）2 時間値 ≥ 200 mg/dl、あるいは③随時血糖値 ≥ 200 mg/dl）、正常型（空腹時血糖値 < 110 mg/dl、かつ OGTT2 時間値 < 140 mg/dl）、境界型（糖尿病型でも正常型でもないもの）に分ける。また、④HbA1c（NGSP） $\geq 6.5\%$ （HbA1c（JDS） $\geq 6.1\%$ ）の場合も糖尿病型と判定するとされている。初回検査で、上記の①～④のいずれかを認めた場合は、「糖尿病型」と判定し、別の日に再検査を行い、再び「糖尿病型」が確認されれば糖尿病と診断する。ただし、HbA1c のみの反復検査による診断は不可とする。また、血糖値と HbA1c が同一採血で糖尿病型を示すこと（①～③のいずれかと④）が確認されれば、初回検査だけでも糖尿病と診断すると定義されている。こうした診断基準を踏まえたうえでも、今後我々が行う糖尿病検査項目（血液検査）として、HbA1c および空腹時血糖は必須であると考えられる。

その他の血糖コントロールの指標としてグリコアルブミンが挙げられる。アルブミンの半減期は 20 日前後であり、グリコヘモグロビンの 120 日

と比較すると短期間である。そのため、HbA1cよりも近い過去（2-3週間）の血糖コントロール状態を知ることができ、その有用性が近年注目されている（Furusyo and Hayashi, 2013）。今後行う研究では、HbA1cに加えて、短期間での血糖コントロールへの影響を把握するため、グリコアルブミンを測定することを採用した。

一方、炎症のマーカーとして高感度C反応性蛋白（hs-CRP）が調べられている論文が多かった。CRPは、安定した炎症のマーカーであり、広く臨床で使われている（Grad and Danenberg, 2013）。過去のRCTsにおいても、歯周治療を行うことで血清のhs-CRPが有意に減少している報告があった（Sun et al, 2011; Chen et al, 2012）。以上の理由により、hs-CRPを指標として選択した。

炎症性サイトカインとは炎症の病態形成に関与しているサイトカインであり、インターロイキン（Interleukin-1 beta, IL-1beta）・腫瘍壊死因子（Tumor Necrosis Factor-alpha, TNF-alpha）などがその代表例である。過去の論文には、これらのサイトカインの変動を調べているものがあった（Takeda; 2006; O'Connell et al, 2008; Sun et al, 2011; Chen et al, 2012）。中でもIL-1betaは、歯周治療によってその発現が改善する報告があった（O'Connell et al, 2008）。一方でIL-1betaは、Inflammasomes（炎症の要となる細胞質内タンパク質複合体）（Yin et al, 2013）と呼ばれる因子によ

って調節されており、糖尿病の進行に関与することが最近の研究で報告されている（Dowling and O'Neill, 2012）。以上の理由により、IL-1betaを研究で扱う指標に選択した。

酸化ストレスとは、「生体内で生成する活性酸素種の酸化損傷力」と「生体内の抗酸化システムの抗酸化力との差」のことをいう。酸化ストレスは、100種類以上の疾患と関連があり、分子生物学的アプローチには注目すべき指標と考える。過去のRCTsにおいては、単球および好中球が産生する活性酸素種の量を評価している論文があった（Al-Mubarak et al, 2002）。また、酸化ストレスは上述したInflammasomesと密接な関係があり、活性酸素種はInflammasomesを活性化する（Martinon, 2010）。さらに、我々の研究室では、以前から酸化ストレスに着目して多くの成果を発表してきた（Tomofuji et al, 2005; Tomofuji et al, 2006; Sanbe et al, 2007; Tomofuji et al, 2007; Ekuni et al, 2008; Irie et al, 2008; Tamaki et al, 2008; Tomofuji et al, 2008; Ekuni et al, 2009; Sanbe 2009; Tamaki et al, 2009; Tomofuji et al, 2009; Yamamoto et al, 2010; Ekuni et al, 2010; Azuma et al, 2011; Kasuyama et al, 2011; Maruyama et al, 2011; Tamaki et al, 2011; Tomofuji et al, 2011; Ekuni et al, 2012; Tomofuji et al, 2012; Endo et al, 2013; Yoneda et al, 2013; Irie et al, 2014）。以上より、活性酸素種の測定を今後行う予定である。

糖尿病の三大合併症は、神経障害・

網膜症・腎症である。よって、糖尿病のコントロールを行うことは、合併症の予防にも寄与できる。特に透析患者の多くが、糖尿病性腎症が原因であるため、その予防は重要である。糖尿病性腎症の検査として代表的な検査では、血清クレアチニン、尿検査のクレアチニンクリアランス、尿中微量アルブミンなどを測定する。これらの指標は、過去のコホート研究において評価されている (Thorstensson et al, 1996; Saremi et al, 2005; Shultis et al, 2007; Bandyopadhyay et al, 2010; Li et al, 2010)。以上より、血清クレアチニンおよび尿検査のクレアチニンクリアランスを選択した。

歯周検査では現在歯数、歯周ポケットの深さ、クリニカルアタッチメントレベル、プロービング時出血の有無、歯垢付着指数が共通して調べられていることが多かった (Katagiri et al, 2009; Khader et al, 2009; Khader et al, 2010; Simpson et al, 2010; Koromantzios et al, 2011; Sun et al, 2011; Chen et al, 2012; Gilowski et al, 2012; Koromantzios et al, 2012; Lin et al, 2012; Moeintaghavi et al, 2012; Macedo et al, 2013; Santos et al, 2013)。歯周病の診断および重症度の把握のために、これらの指標は欠かせない (西村ら、2011; Eke et al, 2012)。さらに、歯周治療の効果を知る上でも必須である。その他の指標としては、骨吸収の程度・歯周病原細菌・歯周局所の炎症性サイトカインなどを調べている論文があった (Grossi et al, 1997; Takeda et al, 2006; Dasanayake et

al, 2008; Khader et al, 2010, Koromantzios et al, 2012)。糖尿病患者における歯周病原細菌の役割はまだ不明な点が多いが、*Porphyromonas gingivalis* と糖尿病との関連を示唆する論文がある (Preshaw et al, 2012)。*Porphyromonas gingivalis* は特に、歯周病原菌の中でも注目されている菌のひとつである (Bostanci and Belibasakis, 2012)。こうした背景から、新規性が期待できる指標として、*Porphyromonas gingivalis* を含む歯周病原菌の量を調べることは価値があると考えられる。

QOL の向上は人々にとって重要である。過去の研究では、QOL に関する報告は少なく、レビュー (Simpson et al, 2010) では、今後の研究では HbA1c だけでなく、評価項目として QOL を加えるように提言している。過去の観察研究では実際に評価されていた (Li et al, 2010)。これらのことから、新規の指標として、我々が行う RCT では QOL の評価を行うことは重要であると考えられる。

E. 結論

論文を考察した結果、糖尿病患者の病態の評価項目について、主要評価項目はグリコヘモグロビン:血清 HbA1c (NGSP 値)、そして副次的評価項目は歯周状態 (現在歯数、歯周ポケットの深さ、クリニカルアタッチメントレベル、プロービング時出血の有無、歯垢付着指数、骨吸収の程度)、唾液中の細菌量 (歯周病原細菌の定量)、血液

学的指標（空腹時血糖、グリコアルブミン、クレアチニン、hs-CRP、IL-1beta、活性酸素種）、尿検査およびQOLとなることが決定した。当初の計画である医療費の変化に加えて、これらの評価を行う。

F. 参考文献

- Abrao L, Chagas JK, Schmid H. Periodontal disease and risk for neuropathic foot ulceration in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Oct;90(1):34-9.
- Al-Mubarak S, Ciancio S, Aljada A, Mohanty P, Ross C, Dandona P. Comparative evaluation of adjunctive oral irrigation in diabetics. *J Clin Periodontol.* 2002 Apr;29(4):295-300.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010 Jan;33 Suppl 1:S62-9.
- Azarpazhooh A, Howard C, Tenenbaum. Separating Fact from Fiction: Use of High-Level Evidence from Research Syntheses to Identify Diseases and Disorders associated with Periodontal Disease. *J Can Dent Assoc* 2012;78:c25.
- Azuma T, Tomofuji T, Endo Y, Tamaki N, Ekuni D, Irie K, Kasuyama K, Kato T, Morita M. Effects of exercise training on gingival oxidative stress in obese rats. *Arch Oral Biol.* 2011 Aug;56(8):768-74.
- Bandyopadhyay D, Marlow NM, Fernandes JK, Leite RS. Periodontal disease progression and glycaemic control among Gullah African Americans with type-2 diabetes. *J Clin Periodontol.* 2010 Jun;37(6):501-9.
- Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol.* 2013 Apr;84(4 Suppl):S135-52. *J Clin Periodontol.* 2013 Apr;40 Suppl 14:S135-52.
- Bostanci N, Belibasakis GN. *Porphyromonas gingivalis*: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol Lett.* 2012 Aug;333(1):1-9.
- Chen L, Luo G, Xuan D, Wei B, Liu F, Li J, Zhang J. Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical response, serum inflammatory parameters, and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized study. *J Periodontol.* 2012 Apr;83(4):435-43.
- Dasanayake AP, Chhun N, Tanner AC, Craig RG, Lee MJ, Moore AF, Norman RG. Periodontal pathogens and gestational diabetes mellitus. *J Dent Res.* 2008 Apr;87(4):328-33.
- Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B, Jacobs DR Jr, Wallaschofski H, Nauck M, Völzke H, Kocher T. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care.* 2010 May;33(5):1037-43.

- Demmer RT, Jacobs DR Jr, Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care.* 2008 Jul;31(7):1373-9.
- Dowling JK, O'Neill LA. Biochemical regulation of the inflammasome. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2012 Sep;47(5):424-43.
- Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol.* 2012 Dec;83(12):1449-54.
- Ekuni D, Endo Y, Irie K, Azuma T, Tamaki N, Tomofuji T, Morita M. Imbalance of oxidative/anti-oxidative status induced by periodontitis is involved in apoptosis of rat submandibular glands. *Arch Oral Biol.* 2010 Feb;55(2):170-6.
- Ekuni D, Firth JD, Nayer T, Tomofuji T, Sanbe T, Irie K, Yamamoto T, Oka T, Liu Z, Vielkind J, Putnins EE. Lipopolysaccharide-induced epithelial monoamine oxidase mediates alveolar bone loss in a rat chronic wound model. *Am J Pathol.* 2009 Oct;175(4):1398-409.
- Ekuni D, Tomofuji T, Endo Y, Kasuyama K, Irie K, Azuma T, Tamaki N, Mizutani S, Kojima A, Morita M. Hydrogen-rich water prevents lipid deposition in the descending aorta in a rat periodontitis model. *Arch Oral Biol.* 2012 Dec;57(12):1615-22.
- Ekuni D, Tomofuji T, Irie K, Kasuyama K, Umakoshi M, Azuma T, Tamaki N, Sanbe T, Endo Y, Yamamoto T, Nishida T, Morita M. Effects of periodontitis on aortic insulin resistance in an obese rat model. *Lab Invest.* 2010 Mar;90(3):348-59.
- Ekuni D, Tomofuji T, Sanbe T, Irie K, Azuma T, Maruyama T, Tamaki N, Murakami J, Kokeguchi S, Yamamoto T. Vitamin C intake attenuates the degree of experimental atherosclerosis induced by periodontitis in the rat by decreasing oxidative stress. *Arch Oral Biol.* 2009 May;54(5):495-502.
- Ekuni D, Tomofuji T, Sanbe T, Irie K, Azuma T, Maruyama T, Tamaki N, Murakami J, Kokeguchi S, Yamamoto T. Periodontitis-induced lipid peroxidation in rat descending aorta is involved in the initiation of atherosclerosis. *J Periodontal Res.* 2009 Aug;44(4):434-42.
- Ekuni D, Tomofuji T, Tamaki N, Sanbe T, Azuma T, Yamanaka R, Yamamoto T, Watanabe T. Mechanical stimulation of gingiva reduces plasma 8-OHdG level in rat periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2008 Apr;53(4):324-9.
- Ekuni D, Yamanaka R, Yamamoto T, Miyauchi M, Takata T, Watanabe T. Effects of mechanical stimulation by a powered toothbrush on the healing of periodontal tissue in a rat model of

- periodontal disease. *J Periodontol Res.* 2010 Feb;45(1):45-51.
- Endo Y, Tomofuji T, Ekuni D, Azuma T, Irie K, Kasuyama K, Morita M. Preventive effects of trehalose on osteoclast differentiation in rat periodontitis model. *J Clin Periodontol.* 2013 Jan;40(1):33-40.
- Engebretson SP, Hey-Hadavi J. Sub-antimicrobial doxycycline for periodontitis reduces hemoglobin A1c in subjects with type 2 diabetes: a pilot study. *Pharmacol Res.* 2011 Dec;64(6):624-9.
- Fernandes JK, Wiegand RE, Salinas CF, Grossi SG, Sanders JJ, Lopes-Virella MF, Slate EH. Periodontal disease status in gullah african americans with type 2 diabetes living in South Carolina. *J Periodontol.* 2009 Jul;80(7):1062-8.
- Furusyo N, Hayashi J. Glycated albumin and diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Dec;1830(12):5509-14.
- Gilowski L, Kondzielnik P, Wiench R, Płocica I, Strojek K, Krzemiński TF. Efficacy of short-term adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in diabetic patients--randomized study. *Oral Dis.* 2012 Nov;18(8):763-70.
- Grad E, Danenberg HD. C-reactive protein and atherothrombosis: Cause or effect? *Blood Rev.* 2013; 27(1): 23-29.
- Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol.* 1997 Aug;68(8):713-9.
- Ide R, Hoshuyama T, Wilson D, Takahashi K, Higashi T. Periodontal disease and incident diabetes: a seven-year study. *J Dent Res.* 2011 Jan;90(1):41-6.
- Irie K, Tomofuji T, Ekuni D, Endo Y, Kasuyama K, Azuma T, Tamaki N, Yoneda T, Morita M. Anti-ageing effects of dentifrices containing anti-oxidative, anti-inflammatory, and anti-bacterial agents (Tomarina®) on gingival collagen degradation in rats. *Arch Oral Biol.* 2014 Jan;59(1):60-65.
- Irie K, Tomofuji T, Tamaki N, Sanbe T, Ekuni D, Azuma T, Maruyama T, Yamamoto T. Effects of ethanol consumption on periodontal inflammation in rats. *J Dent Res.* 2008 May;87(5):456-60.
- Javed F, Romanos GE. Impact of diabetes mellitus and glycemic control on the osseointegration of dental implants: a systematic literature review. *J Periodontol.* 2009 Nov;80(11):1719-30.
- Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich SE, Krall-Kaye EA, McCoy LC, Christiansen CL, Rothendler JA, Garcia RI. Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol.* 2007 Jan;34(1):46-52.
- Kasuyama K, Tomofuji T, Ekuni D, Tamaki N, Azuma T, Irie K, Endo Y,

- Morita M. Hydrogen-rich water attenuates experimental periodontitis in a rat model. *J Clin Periodontol*. 2011 Dec;38(12):1085-90.
- 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*. 2009 Mar;83(3):308-15.
- Khader YS, Al Habashneh R, Al Malalheh M, Bataineh A. The effect of full-mouth tooth extraction on glycemic control among patients with type 2 diabetes requiring extraction of all remaining teeth: a randomized clinical trial. *J Periodontal Res*. 2010 Dec;45(6):741-7.
- Khader YS, Al Habashneh R, Al Malalheh M, Bataineh A. The effect of full-mouth tooth extraction on glycemic control among patients with type 2 diabetes requiring extraction of all remaining teeth: a randomized clinical trial. *J Periodontal Res*. 2010 Dec;45(6):741-7.
- Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdoğan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2005 Mar;32(3):266-72.
- Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. A randomized, controlled trial on the effect of non-surgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes. Part I: effect on periodontal status and glycaemic control. *J Clin Periodontol*. 2011 Feb;38(2):142-7.
- Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X, Offenbacher S, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. Effect of non-surgical periodontal therapy on C-reactive protein, oxidative stress, and matrix metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *J Periodontol*. 2012 Jan;83(1):3-10.
- Li Q, Chalmers J, Czernichow S, Neal B, Taylor BA, Zoungas S, Poulter N, Woodward M, Patel A, de Galan B, Batty GD; ADVANCE Collaborative group. Oral disease and subsequent cardiovascular disease in people with type 2 diabetes: a prospective cohort study based on the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia*. 2010 Nov;53(11):2320-7.
- Lin SJ, Tu YK, Tsai SC, Lai SM, Lu HK. Non-surgical periodontal therapy with and without subgingival minocycline administration in patients with poorly controlled type II diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Clin*

- Oral Investig. 2012 Apr;16(2):599-609.
- Macedo GD, Novaes AB Jr, Souza SL, Taba M Jr, Palioto DB, Grisi MF. Additional effects of aPDT on nonsurgical periodontal treatment with doxycycline in type II diabetes: a randomized, controlled clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2013 Mar 10. [Epub ahead of print]
- Marlow NM, Slate EH, Bandyopadhyay D, Fernandes JK, Leite RS. Health insurance status is associated with periodontal disease progression among Gullah African-Americans with type 2 diabetes mellitus. *J Public Health Dent.* 2011 Spring;71(2):143-51.
- Martinon F. Signaling by ROS drives inflammasome activation. *Eur J Immunol.* 2010 Mar;40(3):616-9.
- Maruyama T, Tomofuji T, Endo Y, Irie K, Azuma T, Ekuni D, Tamaki N, Yamamoto T, Morita M. Supplementation of green tea catechins in dentifrices suppresses gingival oxidative stress and periodontal inflammation. *Arch Oral Biol.* 2011 Jan;56(1):48-53.
- Moeintaghavi A, Arab HR, Bozorgnia Y, Kianoush K, Alizadeh M. Non-surgical periodontal therapy affects metabolic control in diabetics: a randomized controlled clinical trial. *Aust Dent J.* 2012 Mar;57(1):31-7.
- Morita I, Inagaki K, Nakamura F, Noguchi T, Matsubara T, Yoshii S, Nakagaki H, Mizuno K, Sheiham A, Sabbah W. Relationship between periodontal status and levels of glycated hemoglobin. *J Dent Res.* 2012 Feb;91(2):161-6.
- Morita T, Yamazaki Y, Mita A, Takada K, Seto M, Nishinoue N, Sasaki Y, Motohashi M, Maeno M. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J Periodontol.* 2010 Apr;81(4):512-9.
- Noma H, Sakamoto I, Mochizuki H, Tsukamoto H, Minamoto A, Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, Kiriyama K, Kurihara H, Mishima HK. Relationship between periodontal disease and diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2004 Feb;27(2):615.
- O'Connell PA, Taba M, Nomizo A, Foss Freitas MC, Suaid FA, Uyemura SA, Trevisan GL, Novaes AB, Souza SL, Palioto DB, Grisi MF. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. *J Periodontol.* 2008 May;79(5):774-83.
- Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Rethman MP, Reynolds MA. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *J Evid Based Dent Pract.* 2012 Sep;12(3 Suppl):20-8.
- Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012 Jan;55(1):21-31.
- Promsudthi A, Pimapan Sri S,

- Deerochanawong C, Kanchanasavita W. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Dis.* 2005 Sep;11(5):293-8.
- Rocha M, Nava LE, Vázquez de la Torre C, Sánchez-Márin F, Garay-Sevilla ME, Malacara JM. Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *J Periodontol.* 2001 Feb;72(2):204-9.
- Rodrigues DC, Taba MJ, Novaes AB, Souza SL, Grisi MF. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2003 Sep;74(9):1361-7. Erratum in: *J Periodontol.* 2004 May;75(5):780.
- Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Koga T. The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study. *J Dent Res.* 2004 Jun;83(6):485-90.
- 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.* 2008 Sep;35(8 Suppl):398-409.
- Sanbe T, Tomofuji T, Ekuni D, Azuma T, Irie K, Tamaki N, Yamamoto T, Morita M. Vitamin C intake inhibits serum lipid peroxidation and osteoclast differentiation on alveolar bone in rats fed on a high-cholesterol diet. *Arch Oral Biol.* 2009 Mar;54(3):235-40.
- Sanbe T, Tomofuji T, Ekuni D, Azuma T, Tamaki N, Yamamoto T. Oral administration of vitamin C prevents alveolar bone resorption induced by high dietary cholesterol in rats. *J Periodontol.* 2007 Nov;78(11):2165-70.
- Santos VR, Lima JA, De Mendonça AC, Braz Maximo MB, Faveri M, Duarte PM. Effectiveness of full-mouth and partial-mouth scaling and root planing in treating chronic periodontitis in subjects with type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2009 Aug;80(8):1237-45.
- Santos VR, Lima JA, Miranda TS, Gonçalves TE, Figueiredo LC, Faveri M, Duarte PM. Full-mouth disinfection as a therapeutic protocol for type-2 diabetic subjects with chronic periodontitis: twelve-month clinical outcomes: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2013 Feb;40(2):155-62.
- Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett PH, Genco R, Knowler WC. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Jan;28(1):27-32.
- Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, Curtis JM, Shlossman M, Genco RJ, Knowler WC, Nelson RG. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes.

- Diabetes Care. 2007 Feb;30(2):306-11.
- Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;(5):CD004714.
- Southerland JH, Moss K, Taylor GW, Beck JD, Pankow J, Gangula PR, Offenbacher S. Periodontitis and diabetes associations with measures of atherosclerosis and CHD. *Atherosclerosis*. 2012 May;222(1):196-201.
- Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Ren YZ, Qin GM. Changes of adiponectin and inflammatory cytokines after periodontal intervention in type 2 diabetes patients with periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2010 Dec;55(12):970-4.
- Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Wu YM, Ren YZ, Qin GM. Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Intern Med*. 2011;50(15):1569-74.
- Takeda M, Ojima M, Yoshioka H, Inaba H, Kogo M, Shizukuishi S, Nomura M, Amano A. Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. *J Periodontol*. 2006 Jan;77(1):15-20.
- Tamaki N, Takaki A, Tomofuji T, Endo Y, Kasuyama K, Ekuni D, Yasunaka T, Yamamoto K, Morita M. Stage of hepatocellular carcinoma is associated with periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2011 Nov;38(11):1015-20.
- Tamaki N, Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Morita M. Periodontal treatment decreases plasma oxidized LDL level and oxidative stress. *Clin Oral Investig*. 2011 Dec;15(6):953-8.
- Tamaki N, Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Yamamoto T, Morita M. Short-term effects of non-surgical periodontal treatment on plasma level of reactive oxygen metabolites in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2009 Jun;80(6):901-6.
- Tamaki N, Tomofuji T, Maruyama T, Ekuni D, Yamanaka R, Takeuchi N, Yamamoto T. Relationship between periodontal condition and plasma reactive oxygen metabolites in patients in the maintenance phase of periodontal treatment. *J Periodontol*. 2008 Nov;79(11):2136-42.
- Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ. Severe periodontitis and risk for poor glycaemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1996 Oct;67(10 Suppl):1085-93.
- Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of Periodontal Treatment on Glycaemic Control of Diabetic Patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):421-7.

- Thorstensson H, Kuylenstierna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol.* 1996 Mar;23(3 Pt 1):194-202.
- Tomofuji T, Azuma T, Kusano H, Sanbe T, Ekuni D, Tamaki N, Yamamoto T, Watanabe T. Oxidative damage of periodontal tissue in the rat periodontitis model: effects of a high-cholesterol diet. *FEBS Lett.* 2006 Jun 26;580(15):3601-4.
- Tomofuji T, Ekuni D, Azuma T, Irie K, Endo Y, Yamamoto T, Ishikado A, Sato T, Harada K, Suido H, Morita M. Supplementation of broccoli or Bifidobacterium longum-fermented broccoli suppresses serum lipid peroxidation and osteoclast differentiation on alveolar bone surface in rats fed a high-cholesterol diet. *Nutr Res.* 2012 Apr;32(4):301-7.
- Tomofuji T, Ekuni D, Irie K, Azuma T, Endo Y, Tamaki N, Sanbe T, Murakami J, Yamamoto T, Morita M. Preventive effects of a cocoa-enriched diet on gingival oxidative stress in experimental periodontitis. *J Periodontol.* 2009 Nov;80(11):1799-808.
- Tomofuji T, Ekuni D, Irie K, Azuma T, Tamaki N, Maruyama T, Yamamoto T, Watanabe T. Effects of improvement in periodontal inflammation by toothbrushing on serum lipopolysaccharide concentration and liver injury in rats. *Acta Odontol Scand.* 2009;67(4):200-5.
- Tomofuji T, Ekuni D, Sanbe T, Irie K, Azuma T, Maruyama T, Tamaki N, Murakami J, Kokeguchi S, Yamamoto T. Effects of vitamin C intake on gingival oxidative stress in rat periodontitis. *Free Radic Biol Med.* 2009 Jan 15;46(2):163-8.
- Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Kusano H, Azuma T, Sanbe T, Tamaki N, Yamamoto T, Watanabe T, Miyauchi M, Takata T. Chronic administration of lipopolysaccharide and proteases induces periodontal inflammation and hepatic steatosis in rats. *J Periodontol.* 2007 Oct;78(10):1999-2006.
- Tomofuji T, Kusano H, Azuma T, Ekuni D, Yamamoto T, Watanabe T. Effects of a high-cholesterol diet on cell behavior in rat periodontitis. *J Dent Res.* 2005 Aug;84(8):752-6.
- Tomofuji T, Sanbe T, Ekuni D, Azuma T, Irie K, Maruyama T, Tamaki N, Yamamoto T. Oxidative damage of rat liver induced by ligature-induced periodontitis and chronic ethanol consumption. *Arch Oral Biol.* 2008 Dec;53(12):1113-8.
- Tomofuji T, Yamamoto T, Tamaki N, Ekuni D, Azuma T, Sanbe T, Irie K, Kasuyama K, Umakoshi M, Murakami J, Kokeguchi S, Morita M. Effects of

- obesity on gingival oxidative stress in a rat model. *J Periodontol.* 2009 Aug;80(8):1324-9.
- Watanabe T, Morita M. Relationships between periodontal inflammation, lipid peroxide and oxidative damage of multiple organs in rats. *Biomed Res.* 2011 Oct;32(5):343-9.
- Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Vastardis S, Delarosa RL, Pridjian G, Buekens P. Periodontal disease is associated with gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Periodontol.* 2009 Nov;80(11):1742-9.
- Yamamoto T, Tomofuji T, Tamaki N, Ekuni D, Azuma T, Sanbe T. Effects of topical application of lipopolysaccharide and proteases on hepatic injury induced by high-cholesterol diet in rats. *J Periodontal Res.* 2010 Feb;45(1):129-35.
- Yin Y, Pastrana JL, Li X, Huang X, Mallilankaraman K, Choi ET, Madesh M, Wang H, Yang XF. Inflammasomes: sensors of metabolic stresses for vascular inflammation. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2013 Jan 1;18:638-49.
- Yoneda T, Tomofuji T, Ekuni D, Azuma T, Endo Y, Kasuyama K, Machida T, Morita M. Anti-aging effects of co-enzyme Q10 on periodontal tissues. *J Dent Res.* 2013 Aug;92(8):735-9.
- Yun F, Firkova EI, Jun-Qi L, Xun H. Effect of non-surgical periodontal therapy on patients with type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv).* 2007;49(1-2):32-6.
- 清野裕、南條輝志男、田嶋尚子、門脇孝、柏木厚典、荒木栄一、伊藤千賀子、稲垣暢也、岩本安彦、春日雅人、花房俊昭、羽田勝計、植木浩二郎。糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告（国際標準化対応版）。*糖尿病病* 53(6):450, 2010.
- 葛谷健、中川昌一、佐藤譲、金澤康徳、岩本安彦、小林正、南條輝志男、佐々木陽、清野裕、伊藤千賀子、島健二、野中共平、門脇孝。糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告。*糖尿病病* 42 (5) : 385~404、1999.
- 西村英紀、山崎和久、野村慶雄、三辺正人、宮田隆、森田学。歯周病の重症度別分類策定 WG 最終報告書。*日歯周誌* 53(3) : 197-200, 2011.

資料

表 1. Simpson らのコックランレビュー (2011) で抜粋された代表論文のまとめ

Author	Al-Mubarak et al, 2002	
Study design	single-blind RCT	
Treatment	SRP vs. 未処置	
DM type	2	
Number of participants	26 vs. 26	
Age	51.2°13.6 vs. 51.5°14.4	
Follow-up periods	3m	
Definition of periodontitis	14 本以上現在歯数 歯周ポケットは 5 mm を超える 8 mm 超えるポケットが 4 分の 1 顎に 1 本以上	
Definition of DM	薬物療法 (インスリン療法含む) や食事療法でコントロール下 (過去 6 か月は一定) 1 年以上糖尿病	
Measured parameters	Periodontal	modified gingival index PPD, GI, PI GCF: TNF-alpha, interleukin-10 (IL-10), PGE2, IL-1b
	Systemic	HbA1c ROS generation by Mononuclear cells (MNC) and polymorphonuclear leukocytes (PMN)
Primary outcome (HbA1c)	HbA1c 改善無し	
Secondary outcomes	治療群で IL-1b と歯周状態改善	
Critique	Pre-intervention: Subjects were controlled by oral hypoglycaemic agents, insulin and diet in combination or separately and had been on the same type and dose of diabetic medication for the past 6 months. Patterns of treatment not compared between groups. During Intervention: No comment.	

表 1 (続き).

Author		Grossi et al, 1997
Study design		non-blinded RCT
Treatment		SRP に加えて、抗菌薬の全身投与、局所投与、あるいはプラセボ
DM type		2
Number of participants		5 groups (Total: 113)
Age		25-65 years
Follow-up periods		6m
Definition of periodontitis		平均 PPD: 3.5 to 3.7mm CAL: 4.5 to 5mm
Definition of DM		a history of diabetes mellitus defined according to World Health Organization criteria.
Measured parameters	Periodontal	PPD CAL <i>P.g</i>
	Systemic	HbA1c glucose
Primary outcome (HbA1c)		全身投与群で HbA1c 改善
Secondary outcomes		コントロールではグルコース上昇
Critique		Pre: Randomisation stratified by insulin use. During: Dose and type of medication monitored. Most changes were to other oral agents (not described in detail). 2 people in each group were started on insulin. Similar results found when people whose treatment had been changed were excluded (but actual data not given).

表 1 (続き)

Author		Jones et al, 2007
Study design		single blinded RCT
Treatment		“Early Treatment” vs. “Usual Care”
DM type		2
Number of participants		132
Age		59.1 (11)
Follow-up periods		4m
Definition of periodontitis		重度歯周炎患者以外
Definition of DM		HbA1c of > or equal to 8.5%.
Measured parameters	Periodontal	GI CPITN Mean PPD
	Systemic	CMI (Selim Comorbidity Index) DBI (Diabetes Burden Index) HbA1c Weekly activity (kJ)
Primary outcome (HbA1c)		HbA1c 改善無し
Secondary outcomes		-
Critique		Pre: Pattern of treatment similar in both groups ($\chi^2 = 50.89$, $P = 0.64$) for proportions receiving insulin, insulin and oral hypoglycaemics, oral hypoglycaemics alone During: Participants in the usual care group were twice as likely (20% versus 11%, $P < 0.12$) to increase insulin from baseline to 4 months and less likely to decrease insulin (1% versus 6%, $P < 0.21$).

表 1 (続き)

Author	Kiran et al, 2005	
Study design	Binded RCT	
Treatment	SRP など P 治療群と非治療群	
DM type	2	
Number of participants	44	
Age	55.95±11.21 vs. 52.82±12.27	
Follow-up periods	3m	
Definition of periodontitis	平均 CAL : 3.19 mm vs. 2.92 mm	
Definition of DM	HbA1c in the range 6%-8%.	
Measured parameters	Periodontal	PI GI PPD CAL GR %BOP
	Systemic	Fasting plasma glucose (FPG), 2-h post-prandial glucose (PPG), HbA1c, total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, microalbuminure
Primary outcome (HbA1c)	HbA1c 改善	
Secondary outcomes	トリグリセライド改善	
Critique	Pre: Not described. During: No changes made in treatment during study.	