

〔総説〕

糖尿病における口腔粘膜の創傷治癒遅延のメカニズムについて

安彦 善裕¹⁾, 齊藤 正人¹⁾, 長澤 敏行²⁾, 永易 裕樹¹⁾, 古市 保志²⁾, 辻 昌宏¹⁾

1) 北海道医療大学個性差医療科学センター

2) 北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系歯周歯内治療学分野

The mechanism of protracted wound healing on oral mucosa in diabetes

Yoshihiro ABIKO¹⁾, Masato SAITOH¹⁾, Toshiyuki NAGASAWA²⁾,
Hiroki NAGAYASU¹⁾, Yasushi FURUICHI²⁾, Masahiro TSUJI¹⁾

1) Institute of Personalized Medical Science, Health Sciences University of Hokkaido

2) Division of Periodontology & Endodontology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

Abstract

The number of diabetes patients including potential cases is estimated to be more than 20 million in Japan. Diabetes is a risk factor for periodontitis and oral infection, and delays in wound healing of the oral mucosa is frequently observed in diabetics. The mechanism of protracted wound healing of the oral mucosa in diabetes is complex and still not fully elucidated, although numerous investigations of the wound healing in diabetics have been reported. This review article summarizes reports on the wound healing in diabetes and discusses the mechanism of the protracted wound healing of the oral mucosa in diabetes. Delayed vascularization, reductions in blood flow, declines in innate immunity, decreases in growth factor production, and increases in psychological stresses may be involved in the protracted wound healing of the oral mucosa in diabetics.

Key words : 糖尿病, 口腔粘膜, 創傷治癒

緒 言

糖尿病患者は年々増加の一途をたどり、本邦での患者数は、糖尿病の可能性を否定できない人を含めると2000万人以上といわれている。糖尿病患者は一般に易感染性と考えられていることから、口腔医療においては、歯周炎や口腔感染症のリスクファクターとして捉えられてきた。比較的最近になり、歯周炎が糖尿病の悪化にも関わっていることが報告され、「糖尿病と歯周炎の相互作用」に注目が集まってきている。感染以外にも、口腔内の創傷治癒の遅延がみられることが多く、同部からの更なる感染の拡大を引き起こす可能性のあることから、口腔内の外科処置は慎重にならざるを得ない。この創傷治癒遅延のメカニズムを解明するために様々な研究が行われてきたが、未だ結論づけられていないと言いが難い。本稿では、これまでの報告を基に、糖尿病患者における口

腔粘膜の創傷治癒が遅延するメカニズムについて考察する(図1, 2)。

口腔粘膜の創傷治癒とそれに影響を及ぼす因子

口腔粘膜の表層は重層扁平上皮に被われ、上皮下は多数の毛細血管を含んだ線維性結合組織からなっている。ここでの創傷治癒は止血、炎症、細胞増殖の過程を経て行われる。すなわち、創傷後出血があり、止血の過程では血管収縮や血餅形成、フィブリンの析出がみられ、炎症の過程では、好中球の浸潤や単球の浸潤とマクロファージへの分化があり、細胞増殖の過程では、上皮の再生や血管新生、コラーゲンの合成や細胞外基質の形成、さらにコラーゲンの改造や血管の成熟、消失が行われる(Guo & DiPietro, 2010)。これらの過程に影響を及ぼす因子には、局所因子として、酸素の供給量、感染の有無、異物の存在の有無などがあげられ、全身的な因子と

受付：平成22年3月30日



図1, 糖尿病患者の創傷治癒遅延(58歳男性糖尿病患者の下口唇外傷後)咬傷後の治癒不全がみられる。
血糖値: 357mg/dl, ヘモグロビンA1c: 8.3%



図2, 糖尿病患者の創傷治癒遅延(54歳男性糖尿病患者の左側上顎臼歯抜歯後)感染を伴う創傷治癒の遅延がみられる。
血糖値: 230mg/dl, ヘモグロビンA1c: 11.5%

しては、年齢、性別、ストレス、血液循環障害、肥満、ステロイド剤や抗がん剤などの薬物、アルコールやタバコ、免疫抑制状態、栄養状態、そして様々な全身疾患もあげられている。全身疾患としては、糖尿病を始めとし、いろいろなタイプの線維症、黄疸や尿毒症などがあげられている (Guo & DiPietro, 2010)。

糖尿病での血流, 血管新生の変化

局所の低酸素状態が創傷治癒の遅延や不全を引き起こすことが広く知られている。局所の低酸素状態は、不十分な血流と血管新生からなることが多い。糖尿病患者では、閉塞性動脈硬化症をはじめとした大血管障害に加えて、小血管障害もみられることから、局所における血流減少が引き起こされる (Huysman & Mathieu, 2009)。低酸素状態は初期の炎症反応を増幅させ、酸素ラジカルの産生を増加させることによって治癒の遅延を起こすと言われている (Mathieu et al., 2006; Woo et al., 2007)。また、局所に酸化ストレスを与える活性酸素は高血糖によっても誘発され (Vincent et al., 2004)、これが終末糖化

産物 (AGE) の形成を促進し血管形成を抑制することや (Huijberts et al., 2008)、酸化ストレスが毛細血管のギャップ結合の形成不全と破壊が起こることが血管新生の抑制につながると報告がある (Femandes et al., 2004; Lin & Takemoto, 2005; Lin et al., 2006; Kowluru & Chan, 2007)。さらに、高血糖は酸化ストレスを介さずに、直接的にギャップ結合の形成不全 (Roy et al., 2010) や、血管新生の抑制に関わるTNF- α の産生を促進することも知られており (Esposito et al., 2002)、血管新生の抑制には高血糖が強く関わっているものと考えられる。

糖尿病での免疫能の変化

感染は創傷治癒の遅延を引き起こすが、創傷治癒の遅延も易感染性を引き起こすことから、糖尿病での創傷治癒の遅延では両者が相乗的に関わっているものと思われる。易感染性は、基本的には生体の免疫能の低下によって引き起こされるものであるから、糖尿病での免疫能の低下の有無とそのメカニズムについて議論する必要がある。糖尿病では、自然免疫の低下を指摘する報告は多いが、獲得免疫の低下を指摘する報告はほとんどみられない (Peleg et al., 2007)。自然免疫の低下として、一つには好中球の遊走能の低下が指摘されている。すなわち、糖尿病患者ではAGEの増加と一致して毛細血管から滲出する好中球の数が減少しているとの報告があり (Collison et al., 2002)、好中球の走化性の低下も指摘されている (Delamaire et al., 1997; Mowat & Baum, 1971; Hill et al., 1974; Molenaar et al., 1976; Miller & Baker, 1972)。具体的に、糖尿病患者の血中グルコース濃度が12mmol/Lを超えると、好中球の走化性が有意に低下することが示されている (Delamaire et al., 1997)。同様の現象は、単球でもみられるところから (Hill et al., 1983)、感染に対する自然免疫の中核をなす好中球と単球の機能低下が糖尿病における易感染性に大きく関わっているものと思われる。この点に関連して、高インスリン血症の患者では、血糖値が正常にコントロールされると、好中球の走化性が改善されるとの報告があり (Walrand et al., 2004)、好中球の機能低下へのインスリンの関与も示唆されている。好中球や単球以外に、口腔粘膜での自然免疫機構を担うものに、上皮が産生する抗菌ペプチドがある。口腔粘膜上皮では、様々な種類の抗菌ペプチドが産生されているが、その代表的なものが β ディフェンシンである (Abiko & Saitoh, 2007; Abiko et al., 2007)。最近、 β ディフェンシンの発現レベルがインスリンとグルコースの濃度変化によって大きく変動することが示された (Barnea et al., 2008; Hatakeyama et al., 2009)。糖尿病

患者での血中インスリンやグルコース量の変化は、自然免疫の機能低下を引き起こし、これらが創傷治癒に不利に働いているものと考えられる。さらに、口腔粘膜上皮の表面を被う唾液は、自浄作用や抗菌作用などの自己免疫を担う働きがあり (Van Nieuw Amerongen, 2004)、糖尿病では様々な変化がみられることから (Von Bultzingslowen I et al., 2007)、創傷治癒にも大きな影響を与えているものと考えられる (次説参照)。一方、糖尿病における獲得免疫の異常については、自己免疫疾患の関与するI型糖尿病の病態発生に関する報告が多い (Martinuzzi et al., 2008; Tsai et al., 2008)。II型糖尿病や肥満では、IL-6やTNF- α などの炎症性サイトカインの血清濃度の上昇がみられ、これらがインスリン抵抗性の獲得に関与していると言われている (Dondana et al., 2004; Preshaw et al., 2007)。糖尿病ラットにP.gingivalisの死菌を注入した実験で、コントロールに比較して、炎症が長く続くことが実証されている (Graves et al., 2006)。TNF- α を抑制すると炎症は消失することから、糖尿病ではTNF- α に関連したサイトカインの調節異常のあることが示唆されている (Graves et al., 2006)。獲得免疫の低下を表しているものではないが、II型でもI型と同様に獲得免疫に異常があるものと考えられる。TNF- α の上昇は、前述のように高血糖によっても誘導されるが、AGEによっても誘導される (Lalla et al., 2000)。AGEは様々なサイトカインやケモカインの産生も誘導することから、糖尿病での獲得免疫異常へ大きく関わっているものと考えられており (Nienhuis et al., 2009)、さらに直接的に線維芽細胞のコラーゲンIとIIIの産生抑制を引き起こすことや (Ren et al., 2009)、濃度によっては細胞のアポトーシスをも引き起こすことも知られており (Graves et al., 2006)、免疫異常誘導以外での創傷治癒抑制への関わりが大きいものと考えられる。

糖尿病での唾液量と成分の変化

口腔粘膜の表面を被う唾液は、自浄作用や抗菌作用など自然免疫として働く以外にも血中の様々な成分もみられ、創傷治癒を議論する上でその存在を無視することができない。唾液中に検出される血液中の成分には、糖尿病でみられる血液成分の変化と同様の変化がみられるものもある。例えば、糖尿病患者では、血糖値の上昇に伴い唾液中のグルコースの量が上昇することや、唾液中のAGE値が高くなることが知られている (Aydin, 2007; Jurysta et al., 2009; Yoon et al., 2004)。糖尿病における唾液の変化で最も重大なのは、唾液腺組織の機能低下による唾液分泌量の低下である (Sabino-Silva et al., 2009;

Bernardi et al., 2007; Lin et al., 2002; Watanabe et al., 2001; Mata et al., 2004; Dodds et al., 2000)。唾液中には様々な抗菌ペプチドが存在するため (Van Nieuw Amerongen et al., 2004; Abiko & Saitoh, 2007)、唾液分泌量の低下は易感染性を引き起こすことになり、直接的に創傷治癒遅延に関わってくるものと考えられる。唾液量の減少以外に、成分にも様々な変化のみられることが報告されている、活性酸素のスカベンジャーとして働くグルタチオンとメラトニン (Fischer et al., 2008)の唾液中濃度は、糖尿病の患者では健常人に比較して低いとの報告がある (Gümüş et al., 2009; Cutando et al., 2003)。前述のように高血糖や局所の低酸素状態では、多量の活性酸素が産生され創傷治癒の遅延に関わっていることから (Mathieu et al., 2006; Woo et al., 2007)、スカベンジャーの減少は、産生された活性酸素を消去する能力を低下させ、活性酸素量を高い値に維持するものであり、創傷の治癒にとってより不利な状態になるものと考えられる。さらに、糖尿病では唾液中のコラーゲン分解酵素であるMMP-8の量の多いことが示され (Costa et al., 2010; Collin et al., 2000)、細胞外基質タンパク分解酵素の過剰産生は創傷治癒を遅延させられるとのことから (Guo & DiPietro, 2010)、このことも不利な条件に働いているものと思われる。また、糖尿病患者の唾液ではEpidermal growth factor (EGF)の量が少ないとの報告がある (Oxford et al., 2000)。EGFは唾液中に多量みだされる成長因子で、角化上皮細胞に作用して上皮再生を促進する (Barrientos et al., 2008)ことから、唾液中のEGF量の低下は口腔粘膜の創傷治癒の遅延に直接的に関わっているものと考えられる。

糖尿病での成長因子の変化

口腔粘膜の再生に関わるケラチノサイト (角化上皮細胞)の増殖・分化や、線維芽細胞の増殖、細胞外基質タンパクの産生には、前述のような新生血管から供給される血液や唾液中に多量に存在するEGF以外にも、局所で産生される成長因子も重要な役割を担っている。数ある成長因子の中でもInsulin-like growth factor (IGF)、Transforming growth factor- β (TGF- β)、Platelet-derived growth factor (PDGF)、Nerve growth factor (NGF)などが細胞の増殖分化に関わる主なものと考えられている (Blakytyn & Jude, 2006)。IGFのアイソフォームであるIGF-1は血管内皮細胞の走化性と、角化上皮細胞と線維芽細胞の増殖を刺激し、上皮の再生と創傷の伸展を誘導すると言われている (Grant et al., 1987; Kratz et al., 1992; Bhora et al., 1995)。糖尿病モデルマウスでは、創

傷治癒過程でIGF-1やIGF-1受容体mRNAの発現が遅れ、創傷部においてIGF-1タンパクの量が減少していることが示されている (Brown et al., 1997; Bitar, 2000; Bitar & Labbad, 1996). このことは、糖尿病患者の創傷治癒部においても認められ (Blakytyn et al., 2000), IGF-1の減少が創傷治癒の遅延に関わる角化上皮細胞と線維芽細胞の増殖抑制に関与してことが示唆されている. TGF- β には, TGF- β 1, - β 2, - β 3の3つのアイソフォームがあり, 特にTGF- β 1は, 単球やマクロファージ, 好中球, リンパ球, 角化上皮細胞や線維芽細胞の走化性を促進し, 同時にそれらの細胞からの成長因子の放出を促し, 血管新生や細胞外基質タンパクの沈着を進めながら, 細胞外基質タンパクの分解を抑制することが知られている (Roberts, 1995; Steed, 1997). 糖尿病モデルラットでは, 創傷治癒過程でのTGF- β の産生レベルが低下しており (Bitar & Labbad, 1996), 糖尿病患者の足潰瘍でも, 創傷治癒の急性期におけるTGF- β 1の産生レベルが低下していること (Jude et al., 2002; Schmid et al., 1993; Jude et al., 1999) から, TGF- β 1の発現低下も創傷治癒遅延に関わっているものと考えられる. PDGFは, TGF- β と同様に, 様々な細胞の走化性の促進や, 細胞からの成長因子の放出を促進して, 血管新生や細胞外基質タンパクの沈着を促すことから, 創傷治癒過程で重要な役割を担っている. 慢性化した糖尿病足潰瘍ではPDGFの産生量の少ないことが示され (Castronuovo et al., 1998), 糖尿病モデルラットやマウスにおいても創傷部でPDGFの発現とその受容体の発現が低下していることが報告されている (Doxey et al., 1995; Beer et al., 1997). また, TGF- β はPDGFの発現を刺激することが知られており (Soma & Grotendorst, 1989), PDGFの発現低下は糖尿病におけるTGF- β の発現低下とも関係しているものと思われる. NGFは神経栄養因子であるが, 神経以外にも線維芽細胞や血管内皮細胞, 角化上皮細胞でも発現しており (Matsuda et al., 1991; Cantarella et al., 2002; Di Marco et al., 1991), 免疫応答や炎症反応, 血管新生にも関与していると言われている (Bonini et al., 2003; Graiani et al., 2004). 具体的には, 角化上皮細胞や血管内皮細胞の増殖 (Graiani et al., 2004; Di Marco et al., 1993), 単球の分化 (Ehrhard et al., 1993), 好中球の生存や活性を促すことが示されている (Kannan et al., 1991). 糖尿病ラットでは, そもそも皮膚でのNGFの発現が少なく (Fernihough et al., 1995; Riaz et al., 1999). 糖尿病患者の皮膚でもNGFの発現の弱いことが実証されており (Anand et al., 1996; Yiangou et al., 2002), NGFの減少が創傷治癒遅延に関わってい

るものと考えられている (Muangman et al., 2004). その他, 上皮細胞の増殖に関与しているKeratinocyte growth factor (KGF)が, 糖尿病マウスでは減少しているとの報告や (Werner et al., 1994), 線維芽細胞のKGFの産生を刺激するIL-6が糖尿病では減少しているとの報告があり (Fahey et al., 1991), 創傷治癒部での細胞の増殖や分化の鍵となる多くの成長因子の減少が糖尿病での創傷治癒の遅延に関わっているものと考えられる.

糖尿病患者の心理的ストレス

糖尿病患者はしばしば心理的なストレス状態にあり, ストレスコーピングのために介入の行われることがある (Kimura & Nakamura, 2004; Fisher et al., 2007). 心理的なストレス状態は, 創傷治癒の遅延にも関与していると言われており (Guo & DiPietro, 2010), ストレス状態にある糖尿病患者では, 心理的ストレスが, 創傷治癒遅延に関与していることも考える必要がある. 心理的ストレスにより, 創傷治癒遅延が起こる機序には, 大きく3つの系が考えられている. すなわち, ひとつは, 心理的ストレスが視床下部を経由し, Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) 軸に伝わり, 副腎からの糖質コルチコイドの産生が活発になり, 免疫能の抑制を引き起こし, 創傷治癒の抑制に関わるものである (Godbout & Glaser, 2006; Boyapati & Wang, 2007). もう一つは, 心理的ストレスにより, 不健康な生活をおくることによって, タバコやアルコールの大量摂取や低栄養状態を引き起こし創傷治癒に悪影響を与えることや, その生活環境がうつや不安を引き起こして, これが免疫能の抑制につながり, 創傷治癒の抑制に関わるものである (Guo & DiPietro, 2010). さらに, 心理的ストレスが自律神経に伝わり, 交感神経が優位になることで, 副腎からのエピネフリンやノルエピネフリンの産生が増加し, 高血糖を引き起こし, 創傷治癒には不利な状態をつくることがある (Guo & DiPietro, 2010). 高血糖は, 前述のように創傷治癒に不利な状態をつくるが, 心理的ストレスは更なる血糖値の上昇を引き起こすことから, ストレス状態にある糖尿病は相加相乗的に, 創傷治癒にとっての悪条件を形成しているものと考えられる (図3).

今後の展望

以上のように糖尿病では創傷治癒遅延に関わると考えられる様々な現象が報告されてきている. 一つや二つの現象と言うよりは, 様々な現象が影響し合い, 創傷治癒の遅延を引き越しているものと考えられる. これまでの報告は, 動物実験でのものも多く, 必ずしも糖尿病患者

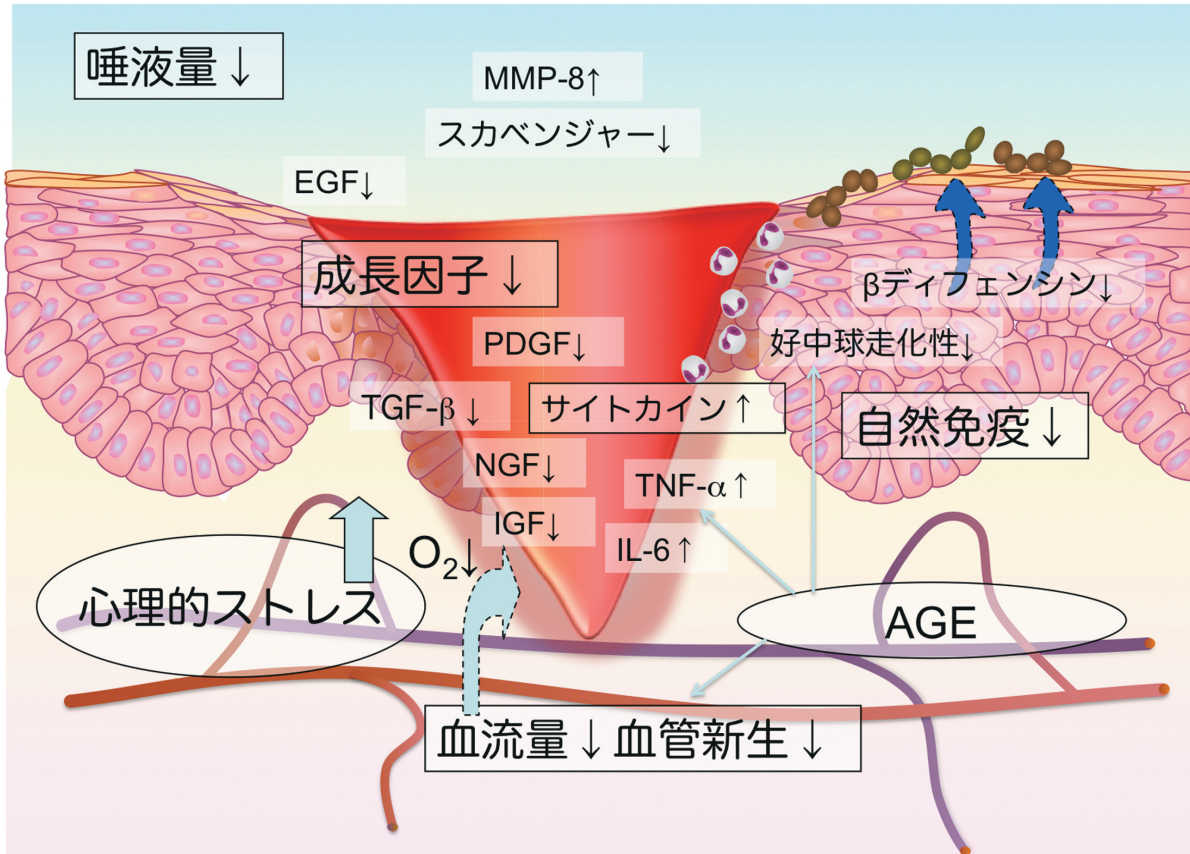


図3, 糖尿病患者の創傷治癒遅延に関与する因子

でエビデンスを構築できるような十分な調査が行われているとは言い難い。さらに、糖尿病患者は、患者個々によって状態が多様であり、I型II型による違いや、血糖値やヘモグロビンA1c値の上昇程度による違い、1, 5-アンヒドロ-D-グルシトール値の違いなどによる影響は不明であることから、糖尿病患者の個人差を考慮したさらなる研究・調査が行われる必要がある。これらのデータを基にした、糖尿病患者における口腔粘膜の外科的処置に関する厳密なガイドラインの作成が望まれる。

参考文献

Abiko Y & Saitoh M. Salivary defensins and their importance in oral health and disease. *Curr Pharm Des* 13 : 3065-3072, 2007.
 Abiko Y, Saitoh M, Nishimura M, Yamazaki M, Sawamura D & Kaku T. Role of beta-defensins in oral epithelial health and disease. *Med Mol Morphol* 40 : 179-184, 2007.
 Anand P, Terenghi G, Warner G, Kopelman PG, Williams-Chestnut RE & Sinicropi DV. The role of endogenous nerve growth factor in human diabetic neuropathy. *Nat Med* 2 : 703-707, 1996.
 Aydin S. A comparison of ghrelin, glucose, alpha-amylase and protein levels in saliva from diabetics. *J Biochem Mol Biol* 40 : 29-35, 2007.
 Barnea M, Madar Z & Froy O. Glucose and insulin are needed for optimal defensin expression in human cell lines. *Biochem Biophys Res Commun*. 367 : 452-6, 2008
 Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H & Tomic-Canic

M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 16 : 585-601, 2008.
 Beer HD, Longaker MT & Werner S. Reduced expression of PDGF and PDGF receptors during impaired wound healing. *J Invest Dermatol* 109 : 132-138, 1997.
 Bernardi MJ, Reis A, Loguercio AD, Kehrig R, Leite MF & Nicolau J. Study of the buffering capacity, pH and salivary flow rate in type 2 well-controlled and poorly controlled diabetic patients. *Oral Health Prev Dent* 5 : 73-78, 2007.
 Bhora FY, Dunkin BJ, Batzri S, Aly HM, Bass BL, Sidawy AN & Harmon JW. Effect of growth factors on cell proliferation and epithelialization in human skin. *J Surg Res* 59 : 236-244, 1995.
 Bitar MS. Insulin and glucocorticoid-dependent suppression of the IGF-I system in diabetic wounds. *Surgery* 127 : 687-695, 2000.
 Bitar MS & Labbad ZN. Transforming growth factor-β and insulin-like growth factor I in relation to diabetes-induced impairment of wound healing. *J Surg Res* 61 : 113-119, 1996.
 Blakytyn R & Jude EB. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet Med* 23 : 594-608, 2006.
 Blakytyn R, Jude EB, Gibson JM, Boulton AJM & Ferguson MWJ. Lack of insulin-like growth factor I(IGF I) in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers. *J Pathol* 190 : 589-594, 2000.
 Bonini S, Rasi G, Bracci-Laudiero ML, Procoli A & Aloe L. Nerve growth factor : neurotrophin or cytokine? *Int Arch Allergy Immunol* 131 : 80-84, 2003.
 Boyapati L & Wang HL. The role of stress in periodontal disease and wound healing. *Periodontol* 2000 44 : 195-210, 2007.
 Brown DL, Kane CD, Chernausk SD & Greenhalgh DG. Differential

- expression and localization of insulin-like growth factors I and II in cutaneous wounds of diabetic and non-diabetic mice. *Am J Pathol* 151 : 715-724, 1997.
- Cantarella G, Lempereur L, Presta M, Ribatti D, Lombardo G, Lazarovici P, Zappalà G, Pafumi C & Bernardini R. Nerve growth factor-endothelial cell interaction leads to angiogenesis in vitro and in vivo. *FASEB J* 16 : 1307-1309, 2002.
- Castronuovo JJ Jr, Ghobrial I, Giusti AM, Rudolph S & Smiell JM. Effects of chronic wound fluid on the structure and biological activity of becaplermin (rhPDGF-BB) and becaplermin gel. *Am J Surg* 176 : 61S-67S, 1998.
- Collin HL, Sorsa T, Meurman JH, Niskanen L, Salo T, Rönkä H, Kontinen YT, Koivisto AM & Uusitupa M. Salivary matrix metalloproteinase (MMP-8) levels and gelatinase (MMP-9) activities in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol* 35 : 259-265, 2000.
- Collison KS, Parhar RS, Saleh SS, Meyer BF, Kwaasi AA, Hammami MM, Schmidt AM, Stern DM & Al-Mohanna FA. RAGE-mediated neutrophil dysfunction is evoked by advanced glycation end products (AGEs). *J Leukoc Biol* 71 : 433-444, 2002.
- Costa PP, Trevisan GL, Macedo GO, Palioto DB, Souza SL, Grisi MF, Novaes AB Jr & Taba M Jr. Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *J Periodontol* 81 : 384-391, 2010.
- Cutando A, Gómez-Moreno G, Villalba J, Ferrera MJ, Escames G & Acuña-Castroviejo D. Relationship between salivary melatonin levels and periodontal status in diabetic patients. *J Pineal Res* 35 : 239-244, 2003.
- Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H & Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 14 : 29-34, 1997.
- Di Marco E, Marchisio PC, Bondanza S, Franzi AT, Cancedda R & De Luca M. Growth-regulated synthesis and secretion of biologically active nerve growth factor by human keratinocytes. *J Biol Chem* 266 : 21718-21722, 1991.
- Di Marco E, Mator M, Bondanza S, Cutuli N, Marchisio PC, Cancedda R & De Luca M. Nerve growth factor binds to normal human keratinocytes through high- and low-affinity receptors and stimulates their growth by a novel autocrine loop. *J Biol Chem* 268 : 22838-22846, 1993.
- Dodds MW, Yeh CK & Johnson DA. Salivary alterations in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and hypertension. *Community Dent Oral Epidemiol* 28 : 373-381, 2000.
- Dandona P, Aljada A & Bandyopadhyay A. Inflammation : the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 25 : 4-7, 2004.
- Doxey DL, Ng MC, Dill RE & Iacopino AM. Platelet-derived growth factor levels in wounds of diabetic rats. *Life Sci* 57 : 1111-1123, 1995.
- Ehrhard PB, Ganter U, Bauer J & Otten U. Expression of functional trk protooncogene in human monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 5423-5427, 1993.
- Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliari L, Ceriello A & Giugliano D. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans : role of oxidative stress. *Circulation* 106 : 2067-2072, 2002.
- Fahey TJ3rd, Sadaty A, Jones WG2nd, Barber A, Smoller B & Shires GT. Diabetes impairs the late inflammatory response to wound healing. *J Surg Res* 50 : 308-313, 1991.
- Fernandes R, Girao H & Pereira P. High glucose down-regulates intercellular communication in retinal endothelial cells by enhancing degradation of connexin 43 by a proteasome-dependent mechanism. *J Biol Chem* 279 : 27219-27224, 2004.
- Fernyhough P, Diemel LT, Hardy J, Brewster WJ, Mohiuddin L & Tomlinson DR. Human recombinant nerve growth factor replaces deficient neurotrophic support in the diabetic rat. *Eur J Neurosci* 7 : 1107-1110, 1995.
- Fischer TW, Slominski A, Zmijewski MA, Reiter RJ & Paus R. Melatonin as a major skin protectant : from free radical scavenging to DNA damage repair. *Exp Dermatol* 17 : 713-730, 2008.
- Fisher EB, Thorpe CT, Devellis BM & Devellis RF. Healthy coping, negative emotions, and diabetes management : a systematic review and appraisal. *Diabetes Educ* 33 : 1080-1103, 2007.
- Godbout JP & Glaser R. Stress-induced immune dysregulation : implications for wound healing, infectious disease and cancer. *J Neuroimmune Pharmacol* 1 : 421-427, 2006.
- Graiani G, Emanuelli C, Desortes E, Van Linthout S, Pinna A, Figueroa CD, Manni L & Madeddu P. Nerve growth factor promotes reparative angiogenesis and inhibits endothelial apoptosis in cutaneous wounds of type 1 diabetic mice. *Diabetologia* 47 : 1047-1054, 2004.
- Grant M, Jerdan J & Merimee TJ. Insulin-like growth factor-I modulates endothelial cell chemotaxis. *J Clin Endocrinol Metab* 65 : 370-371, 1987.
- Graves DT, Liu R, Alikhani M, Al-Mashat H & Trackman PC. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis—impact on periodontal pathology. *J Dent Res* 85 : 15-21, 2006.
- Guo S & Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 89 : 219-229, 2010.
- Gümüş P, Buduneli N, Cetinkalp S, Hawkins SI, Renaud D, Kinane DF & Scott DA. Salivary antioxidants in patients with type 1 or 2 diabetes and inflammatory periodontal disease : a case-control study. *J Periodontol* 80 : 1440-1446, 2009.
- Hatakeyama S, Sato J, Horiuchi M, Saitoh M, Nishimura M, Yamazaki M, Kurashige Y, Nakamura S, Kaku T, Tsuji M, & Abiko Y. Effect of glucose and insulin on beta-defensins in keratinocyte. *IADR (Florida)*, 2009
- Hill HR, Augustine NH, Rallison ML & Santos JI. Defective monocyte chemotactic responses in diabetes mellitus. *J Clin Immunol* 3 : 70-77, 1983.
- Hill HR, Sauls HS, Dettloff JL & Quie PG. Impaired leukotactic responsiveness in patients with juvenile diabetes mellitus. *Clin Immunol Immunopathol* 2 : 395-403, 1974.
- Huijberts MS, Schaper NC & Schalkwijk CG. Advanced glycation end products and diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev* 24 : Suppl1, S19-24, 2008.
- Huysman E & Mathieu C. Diabetes and peripheral vascular disease. *Acta Chir Belg* 109 : 587-594, 2009.
- Jude EB, Blakytyn R, Bulmer J, Boulton AJM & Ferguson MWJ. Transforming growth factor- β 1, -2, -3 and receptor type I and II in diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 19 : 440-447, 2002.
- Jude EB, Boulton AJM, Ferguson MWJ & Appleton I. The role of nitric oxide synthase isoforms and arginase in the pathogenesis of diabetic foot ulcers : possible modulatory effects by transforming growth factor β 1. *Diabetologia* 42 : 748-757, 1999.
- Jurysta C, Bulur N, Oguzhan B, Satman I, Yilmaz TM, Malaisse WJ

- & Sener A. Salivary glucose concentration and excretion in normal and diabetic subjects. *J Biomed Biotechnol* 2009 : 430426, 2009.
- Kannan Y, Ushio H, Koyama H, Okada M, Oikawa M, Yoshihara T, Kaneko M & Matsuda H. 2.5S nerve growth factor enhances survival, phagocytosis, and superoxide production of murine neutrophils. *Blood* 77 : 1320–1325, 1991.
- Kimura T & Nakamura J. Health-related quality of life in outpatients of a psychosomatic medicine clinic : a pilot survey in Japan. *Tokai J Exp Clin Med* 29 : 135–141, 2004.
- Kowluru RA & Chan PS. Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res* 2007 : 43603, 2007.
- Kratz G, Lake M, Ljungstrom K, Forsberg G, Haegerstand A & Gidlund M. Effect of recombinant IGF binding protein-1 on primary cultures of human keratinocytes and fibroblasts : selective enhancement of IGF-1 but not IGF-2 induced cell proliferation. *Exp Cell Res* 202 : 381–385, 1992.
- Lin CC, Sun SS, Kao A & Lee CC. Impaired salivary function in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus with xerostomia. *J Diabetes Complications* 16 : 176–179, 2002.
- Lin D & Takemoto DJ. Oxidative activation of protein kinase C γ through the C1 domain. Effects on gap junctions. *J Biol Chem* 280 : 13682–13693, 2005.
- Lin H, Ogawa K, Imanaga I & Tribulova N. Remodeling of connexin 43 in the diabetic rat heart. *Mol Cell Biochem* 290 : 69–78, 2006.
- Martinuzzi E, Lemonnier FA, Boitard C & Mallone R. Measurement of CD8T cell responses in human type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 150 : 61–67, 2008.
- Mata AD, Marques D, Rocha S, Francisco H, Santos C, Mesquita MF & Singh J. Effects of diabetes mellitus on salivary secretion and its composition in the human. *Mol Cell Biochem* 261 : 137–142, 2004.
- Mathieu D, Linke J-C & Wattel F. Non-healing wounds. In : *Handbook on hyperbaric medicine*, Mathieu DE, editor. Netherlands : Springer, 2006, p401–427.
- Matsuda H, Kannan Y, Ushio H, Kiso Y, Kanemoto T, Suzuki H & Kitamura Y. Nerve growth factor induces development of connective tissue-type mast cells in vitro from murine bone marrow cells. *J Exp Med* 174 : 7–14, 1991.
- Miller ME & Baker L. Leukocyte functions in juvenile diabetes mellitus : humoral and cellular aspects. *J Pediatr* 81 : 979–982, 1972.
- Molenaar DM, Palumbo PJ, Wilson WR & Ritts RE Jr. Leukocyte chemotaxis in diabetic patients and their nondiabetic first-degree relatives. *Diabetes* 25 : 880–883, 1976.
- Mowat A & Baum J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 284 : 621–627, 1971.
- Muangman P, Muffley LA, Anthony JP, Spenny ML, Underwood RA, Olerud JE & Gibran NS. Nerve growth factor accelerates wound healing in diabetic mice. *Wound Repair Regen* 12 : 44–52, 2004.
- Nienhuis HL, Westra J, Smit AJ, Limburg PC, Kallenberg CG & Bijl M. AGE and their receptor RAGE in systemic autoimmune diseases : an inflammation propagating factor contributing to accelerated atherosclerosis. *Autoimmunity* 42 : 302–4, 2009
- Oxford GE, Tayari L, Barfoot MD, Peck AB, Tanaka Y & Humphreys-Beher MG. Salivary EGF levels reduced in diabetic patients. *J Diabetes Complications* 14 : 140–145, 2000.
- Peleg AY, Weeraratna T, McCarthy JS & Davis TM. Common infections in diabetes : pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev* 23 : 3–13, 2007.
- Preshaw PM, Foster N & Taylor JJ. Cross-susceptibility between periodontal disease and type 2 diabetes mellitus : an immunobiological perspective. *Periodontol* 2000 45 : 138–57, 2007.
- Ren L, Fu Y, Deng Y, Qi L & Jin L. Advanced glycation end products inhibit the expression of collagens type I and III by human gingival fibroblasts. *J Periodontol*. 80 : 1166–73, 2009
- Riaz S, Malcangio M, Miller M & Tomlinson DR. A vitamin D3 derivative (CB1093) induces nerve growth factor and prevents neurotrophic deficits in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 42 : 1308–1313, 1999.
- Roberts AB. Transforming growth factor- β : activity and efficacy in animal models of wound healing. *Wound Rep Regen* 3 : 408–418, 1995.
- 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.
- Sabino-Silva R, Freitas HS, Lamers ML, Okamoto MM, Santos MF & Machado UF. Na⁺-glucose cotransporter SGLT1 protein in salivary glands : potential involvement in the diabetes-induced decrease in salivary flow. *J Membr Biol* 228 : 63–69, 2009.
- Schmid P, Cox D, Bilbe G, McMaster G, Morrison C, Stähelin H, Lüscher N & Seiler W. TGF- β s and TGF- β Type II receptor in human epidermis : differential expression in acute and chronic skin wounds. *J Pathol* 171 : 191–197, 1993.
- Soma Y & Grotendorst GR. TGF- β stimulates primary human skin fibroblast DNA synthesis via an autocrine production of PDGF-related peptides. *J Cell Physiol* 140 : 246–253, 1989.
- Steed DL. The role of growth factors in wound healing. *Surg Clin North Am* 77 : 575–586, 1997.
- Tsai S, Sharneli A & Santamaria P. CD8⁺ cells in type 1 diabetes. *Adv Immunol* 100 : 79–124, 2008.
- Van Nieuw Amerongen A, Bolscher JG & Veerman EC. Salivary proteins : protective and diagnostic value in cariology? *Caries Res* 38 : 247–253, 2004.
- Vincent AM, Russell JW, Low P & Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev* 25 : 612–628, 2004.
- Von Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC, Daniels T, Jonsson R, Lockhart PB, Wray D, Brennan MT, Carrozzo M, Gandera B, Fujibayashi T, Navazesh M, Rhodus NL & Schiødt M. Salivary dysfunction associated with systemic diseases : systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. Suppl* : S57. e1–15, 2007.
- Walrand S, Guillet C, Boirie Y & Vasson MP. In vivo evidences that insulin regulates human polymorphonuclear neutrophil functions. *J Leukoc Biol* 76 : 1104–1110, 2004.
- Watanabe M, Yamagishi-Wang H & Kawaguchi M. Lowered susceptibility of muscarinic receptor involved in salivary secretion of streptozotocin-induced diabetic rats. *Jpn J Pharmacol* 87 : 117–124, 2001.
- Werner S, Breeden M, Hubner G, Greenhalgh DG & Longaker MT. Induction of keratinocyte growth factor expression is reduced and delayed during wound healing in the genetically diabetic mouse. *J Invest Dermatol* 103 : 469–473, 1994.
- Woo K, Ayello EA & Sibbald RG. The edge effect : current therapeutic options to advance the wound edge. *Adv Skin Wound Care* 20 : 99–117, 2007.
- Yiangou Y, Facer P, Sinicropi DV, Boucher TJ, Bennett DL, McMa-

- hon SB & Anand P. Molecular forms of NGF in human and rat neuropathic tissues : decreased NGF precursor-like immunoreactivity in human diabetic skin. *J Peripher Nerv Syst* 7 : 190–197, 2002.
- Yoon MS, Jankowski V, Montag S, Zidek W, Henning L, Schlüter H, Tepel M & Jankowski J. Characterisation of advanced glycation endproducts in saliva from patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 323 : 377–381, 2004.