

한국인의 인슐린저항성 대사 지수에 따른 치주염 위험성 평가: 제6기 국민건강영양조사(2013–2015)

김인환^{1,2}, 이예찬^{1,3}, 권유진^{1,4,*}, 이용제^{1,2}

¹연세대학교 의과대학 가정의학교실, ²연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 가정의학교실, ³공군미사일방어사령부 제3방공유도탄여단, ⁴연세대학교 의과대학 용인세브란스병원 가정의학교실

Risk Assessment of Periodontitis according to Metabolic Score for Insulin Resistance in Korean Population: Korea National Health and Nutrition Examination Survey VI (2013–2015)

In-Hwan Kim^{1,2}, Yea-Chan Lee^{1,3}, Yu-Jin Kwon^{1,4,*}, Yong-Jae Lee^{1,2}

¹Department of Family Medicine, Yonsei University College of Medicine; ²Department of Family Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine; ³The 3rd Air and Missile Defense Brigade, Air & Missile Defense Command, Republic of Korea Air Force, Seoul; ⁴Department of Family Medicine, Yonsei Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Yonjin, Korea

Background: Studies have reported an association between periodontitis, a chronic inflammatory disease of the periodontal tissues, and insulin resistance. The Metabolic Score for Insulin Resistance (METS-IR) index was recently developed to assess insulin resistance. This study aimed to investigate the association between periodontitis and insulin resistance according to the METS-IR index.

Methods: A total of 10,807 participants from the 6th National Health and Nutrition Examination Survey (2013–2015) were included in this study. We defined periodontitis as the community periodontal index score of 3 or higher in at least one site. Multiple logistic regression analyses were conducted to calculate odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for periodontitis according to METS-IR index quartiles.

Results: Compared to the lowest quartile (Q1), the OR (95% CI) for periodontitis were 1.61 (1.37–1.90) in the second quartile (Q2), 2.37 (2.03–2.77) in the third quartile (Q3), and 2.89 (2.45–3.41) in the highest quartile (Q4) of the unadjusted model. After the adjustment for confounders, compared to Q1, the OR (95% CI) for periodontitis was 1.15 (0.93–1.42) in Q2, 1.30 (1.04–1.62) in Q3, and 1.39 (1.09–1.77) in Q4.

Conclusion: Our study found that METS-IR index had a significant positive association with the prevalence of periodontitis.

Keywords: Periodontitis; Community Periodontal Index; Chronic Inflammation; Insulin Resistance; Metabolic Score for Insulin Resistance

서론

치주염은 구강 내 세균의 감염 및 유전적 감수성과 환경적 요인 등이 기여하여 치주조직이 파괴되어 치아 소실까지 유발하는 만성 염증성 질환으로 노년기 삶의 질을 떨어뜨리는 요인이다.¹⁾ National Health and Nutrition Examination Survey (2009–2012) 기반으로 한 연

구에 의하면 미국의 경우 30세 이상 성인 인구의 46%가 치주질환을 앓고 있으며²⁾ 흡연, 고령, 낮은 사회 경제적 수준, 남성, 구강위생이 불량한 집단에서 상대적으로 높은 유병률을 보인다.³⁾

우리나라의 경우 국민건강영양조사(2007–2015)를 기반으로 한 질병관리청 간행물을 참고하면 최근 3년 간 검진조사 참여율은 큰 변화가 없으나 구강검사 참여율은 감소 추세로 만 19세 이상 치주질환

Received August 8, 2022 Revised September 21, 2022

Accepted September 22, 2022

Corresponding author Yu-Jin Kwon

Tel: +82-31-5189-8777, Fax: +82-31-3462-8209

E-mail: DIGDA3@yuhs.ac

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9021-3856>

Copyright © 2023 The Korean Academy of Family Medicine

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

유병률은 남자의 경우 2007년 40.7%에서 2015년 31.0%, 여자는 2007년 29.4%에서 2015년 22.1%로 감소 추세를 보였으며, 남녀 모두 연령이 높을수록 높아져 70세 이상에서 가장 높으며 50대부터 급격하게 증가하는 경향을 보였다.⁴⁾ 이와 관련하여 한국 중년층 치주질환자의 건강관련 삶의 질 구조모형에 관한 한 연구⁵⁾에서는 중년층을 위한 구강보건사업의 진행과 더불어 구강건강의 예방차원의 개입 필요성에 대해 언급하였다.

한편 치주염과 관상동맥질환, 허혈성 뇌졸중, 압 및 대사증후군 등 다른 질환과 상관관계가 있음을 알아본 선행연구들이 있으며, 한 논문에서는 대사증후군 및 심혈관질환과 치주염의 연결고리를 산화적 스트레스를 통해 설명하였다.⁶⁾ 이와 관련해 국내에서도 치주질환과 이상지질혈증, 인슐린저항성 등 대사장애의 상관관계에 대한 여러 선행 연구가 있었는데 2007년 국민건강영양조사를 기반으로 한 국내 연구에서는 허리둘레와 치주염 유병률이 통계적 유의성이 있는 양의 상관관계에 있음을 보여주었고,⁷⁾ 다른 연구에서는 대사증후군에 이환된 경우 치주염의 승산비가 유의미하게 높음을 확인하였으며,⁸⁾ 2008-2010 국민건강영양조사 기반의 다른 연구에서는 폐경 후 여성에 한해 homeostasis model assessment estimate of insulin resistance (HOMA-IR)와 치주염 유병률이 양의 상관관계에 있음을 밝혔다.⁹⁾

이에 더하여 인슐린저항성과 관련된 여러 지표들이 있으며 대표적으로 HOMA-IR, triglyceride glucose index, triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio, Metabolic Score for Insulin Resistance (METS-IR) index¹⁰⁾ 등이 있다. 이 중 인슐린저항성 정도를 METS-IR index가 잘 반영한다는 연구가 있으며,¹⁰⁾ 대사질환의 합병증과 관련된 내용으로 국내 선행 연구에서 비 당뇨 환자군을 대상으로 하여 허혈성 심질환의 예측인자로 유용함을 입증하였다.¹¹⁾ 따라서 본 연구에서는 대사질환과 관련하여 인슐린저항성 대사 지수(METS-IR)에 따른 치주염의 위험성에 대해 알아보고자 한다.

방 법

1. 연구대상

국민건강영양조사는 국민건강증진법 제16조에 의거하여 질병관리본부에서 시행하는 국가단위의 법정조사로 우리나라 국민을 대표할 수 있도록 매년 전국에서 192개 조사구, 약 4,000여 가구를 선정하여 만 1세 이상 가구원 전체를 대상으로 실시하며, 인체측정, 혈압측정, 구강검진 및 실험실 검사를 포함한 검진조사, 건강설문조사, 영양조사를 시행하여 대표성과 신뢰성을 갖춘 조사이다.¹²⁾ 본 연

구는 2013-2015년 제6기 국민건강영양조사에 참여한 20세 이상의 참여자 17,780명을 포함하였고, 구강 검사 데이터가 없는 참여자 3,044명, METS-IR 지수를 산출할 데이터가 없는 참여자 2,544명, 당뇨병 과거력이 있는 참여자 1,604명, 그리고 이상지질혈증 과거력이 있는 참여자 2,296명을 제외하여 총 10,807명을 대상으로 하였다 (Figure 1).

본 연구는 용인세브란스병원 기관연구윤리심의위원회의 승인을 받아 진행하였다(IRB no.2019-0011-001).

2. 공변량

연령, 성별, 신체활동, 건강행태조사(음주, 흡연, 구강건강행동) 등에 대한 정보는 대면으로 시행한 면접조사 및 자가 응답식 조사를 통해 수집되었다.¹²⁾ 체질량지수(body mass index [BMI], kg/m²)는 체중(kg)을 키의 제곱(m²)값으로 나누어 계산하였고,¹³⁾ 허리둘레는 날씬 상태에서 피부를 누르지 않도록 줄자의 버튼을 사용하여 조인 후 12번째 갈비뼈(12th rib) 아래와 엉덩뼈 능선(ilic crest) 위 사이의 중간에서 소수점 첫째 자리(0.1 cm)까지 측정하였다.¹⁴⁾ 수축기 혈압(systolic blood pressure)과 이완기 혈압(diastolic blood pressure)은 표준 수은 혈압계(Baumanometer; W. A. Baum Co., Inc., Copiague, NY, USA)를 사용하여 5분 이상 휴식 후 3회 측정하여 마지막 두 결과의 평균값을 이용하였다.¹²⁾ 채혈은 혈액 채취, 제외 대상 선별을 위한 질문, 공복 상태, 채혈 과정을 포함하며, 최소 8시간에서 12시간의 공복상태를 유지하도록 채혈 대상자에게 안내하여 혈액검사에 동

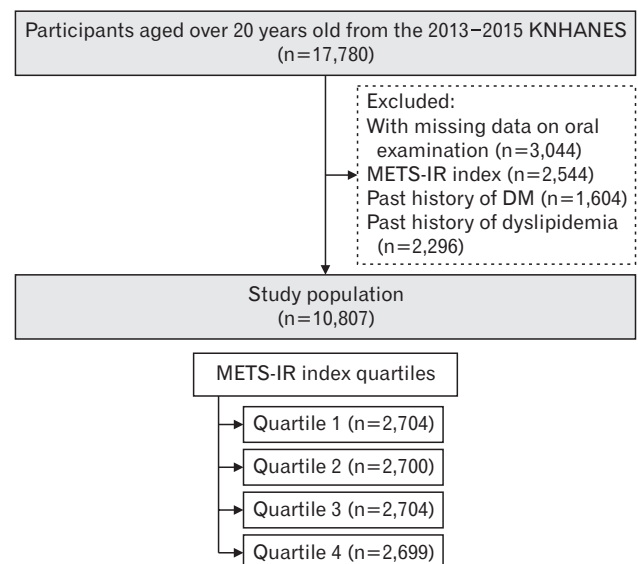


Figure 1. Flow chart of study population selection. KNHANES, Korea National health and Nutrition Examination Survey; METS-IR, Metabolic Score for Insulin Resistance; DM, diabetes mellitus.

의한 대상자에 한하여 채혈을 실시하였다. 공복혈당(fasting plasma glucose, FPG), 총 콜레스테롤, 중성지방(TG) 및 고밀도 콜레스테롤(HDL-C) 수치는 검사장비 Hitachi Automatic Analyzer 7600-210 (Hitachi, Tokyo, Japan)을 이용하여 측정되었다.¹²⁾ METS-IR지수는 다음 공식을 사용하여 계산되었다:

$$\text{METS-IR} = \ln[(2 \times \text{FPG (mg/dL)} + \text{TG (mg/dL)}) \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)}] / \ln[\text{HDL-C (mg/dL)}]^{10)}$$

현재 흡연 상태는 일생 동안 100개비 이상 피운 경우로 정의하였다.¹⁵⁾ 규칙적인 운동은 일주일에 5일 이상 하루 30분 이상 가벼운 신체 활동을 한 경우로 정의하였으며,¹⁶⁾ 정기적인 음주는 주 2회 이상 술을 마시는 경우로 정의하였다.¹⁷⁾ 고혈압은 수축기 혈압 140 mmHg 이상 또는 이완기 혈압 90 mmHg 이상인 경우 및 이전에 고혈압 진단을 받았거나 항 고혈압제를 복용하는 경우도 포함하여 정의하였다.¹⁸⁾ 취침 전 양치질 여부, 치실 사용 여부, 치간 칫솔 사용 여부, 그리고 1년 이내 구강검진 수검 여부를 포함한 구강건강행동은 자가 설문지를 통해 조사하였다.¹²⁾

3. 치주염에 대한 평가

치주염 유병상태는 World Health Organization (WHO) Community Periodontal Index (CPI)를 이용하여 평가하였다.¹⁹⁾ FDI (Federation Dentaire Internationale) numbering system에 따라 20세 이상의 성인에서 치아 번호 11, 16, 17, 26, 27, 31, 36, 37, 46 및 47 총 10개의 치아를 검진하였고, 구강검진은 WHO 사양을 충족하는 0.5 mm 볼 팁이 있는 평면 구강 거울과 CPI 탐침자를 사용하였다. CPI는 0에서 4점까지 5개의 범주로 나뉘며, 건강한 치주 상태를 '0점', 탐침 접촉 시 치은 출혈이 있는 경우 '1점', 치석침착이 3 mm 이하의 치석이 있는 경우에는 '2점', 깊이가 4-5 mm인 얇은 치주낭은 '3점', 깊이가 6 mm 이상인 깊은 치주낭은 '4점'으로 나누어 정의하였다. 구강검진을 시행한 치과의사가 판단이 어려울 경우 더 낮은 점수를 주는 방식으로 시행되었고 모든 치아를 검사한 후 그 중 가장 높은 점수로 평가하였다. 본 연구에서 치주염은 적어도 하나의 부위에서 '3점' 이상의 CPI 점수인 경우로 정의하였다.

4. 통계 분석

본 연구는 국민건강영양조사자료의 복합표본설계방법 특성을 고려하여 연구 대상에 표본 가중치를 적용하여 분석하였다. 연구 대상을 METS-IR 지수에 따라 다음과 같이 사분위수로 분류하였다: Q1 (<2.13), Q2 (2.13-2.25), Q3 (2.25-2.40), Q4 (>2.40). METS-IR 지수 사분위수를 기반으로 한 연구 대상의 임상적 특성은 연속 변수에 대해서는 가중치를 적용한 일원배치 분산분석을 사용하고, 범주형

변수에 대해서는 가중치를 적용한 카이-제곱 검정을 사용하여 평가하였으며, 모든 데이터는 평균값±표준편차(standard deviation) 또는 숫자(백분율)로 표시하였다. METS-IR 지수 사분위수에 따른 치주염 유병률의 연관성을 평가하기 위해 가중치를 적용한 다중 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. 모델 1에서는 보정하지 않았으며, 모델 2에서는 연령, 성별 및 체질량지수를 보정하였다. 모델 3에서는 연령, 성별, 체질량지수, 현재 흡연 여부, 규칙적인 운동 여부, 정기적인 음주 여부 및 고혈압을 보정하였고, 모델 4에서는 모델 3에서 보정한 변수들에 추가적으로 취침 전 양치질 여부와 치실 사용 여부를 보정하였다. 추가적으로, 연령 역치(age threshold), 치간 칫솔 사용 여부(use of interdental brush), 그리고 최근 1년 이내 구강검진 여부(current oral examination)에 따라 각각 하위 그룹 분석을 진행하였다. Han과 Park²⁰⁾은 2012-2014년 국민건강영양조사 데이터를 통해 중등도 및 중증 치주염에 대한 평가를 권고하는 적정 연령 역치를 남성에서는 43세, 여성에서는 49세를 기준으로 제시하였다. 본 연구에서 연령 역치에 따른 하위 그룹 분석 시, 남성이 43세 이상이거나 여성이 49세 이상인 경우 연령 역치 이상 그룹(over the age threshold), 남성 43세 미만이거나 여성 49세 미만인 경우 연령 역치 미만 그룹(under the age threshold)으로 정의하였다. 모든 분석은 SPSS 통계 소프트웨어(SPSS version 25.0; IBM Co., Armonk, NY, USA)를 사용하였고, 양측검정에서 P-value 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

1. METS-IR 지수 사분위수에 따른 연구 대상자들의 일반적 특성

Table 1에서는 METS-IR 지수 사분위수에 따라 하(Q1), 중하(Q2), 중상(Q3), 상(Q4) 그룹에 해당하는 피험자의 일반적 특성을 정리하여 나타냈다. METS-IR 지수의 값이 제일 낮은 Q1에는 2,704명, Q2는 2,700명, Q3은 2,704명, 그리고 지수 값이 제일 높은 Q4는 2,699명의 대상자가 포함되었다. METS-IR 지수 값이 높은 사분위수 그룹(Q4)에서 평균 연령(±표준편차)은 50.7±15.0세로 Q1의 평균연령 41.6±14.7세보다 유의하게 높았다(P<0.001). Q4에서 남성의 비율(표준편차)은 72.4% (0.9)로 Q1에서 남성의 비율 26.5% (1.1)보다 유의하게 높았으며(P<0.001), 체질량지수의 평균(±표준편차)은 Q1-Q4가 각각 21.16±2.42, 22.95±2.83, 24.25±2.91, 25.92±3.37 kg/m²으로 유의한 차이를 보였다(P<0.001). 복부둘레는 Q1보다 Q4에서 평균적으로 높은 수치를 보였으며(Q1 72.81±7.33 cm vs. Q4 87.67±8.62 cm, P<0.001), 수축기 혈압과 이완기 혈압의 평균값 모두 Q1보다 Q4에서 각각 유의미하게 높았다. Q1과 비교하여 Q4에서 공복혈당, 총 콜레

Table 1. Baseline characteristics of the study population according to METS-IR index quartiles

Variable	METS-IR index				P-value
	Q1 (<2.13)	Q2 (2.13-2.25)	Q3 (2.25-2.40)	Q4 (>2.40)	
Unweighted	2,704	2,700	2,704	2,699	
Age (y)	41.6±14.7	46.6±15.4	50.1±15.2	50.7±15.0	<0.001
Male sex	26.5 (1.1)	45.3 (1.2)	58.6 (1.1)	72.4 (0.9)	<0.001
BMI (kg/m ²)	21.2±2.4	23.0±2.8	24.3±2.9	25.9±3.4	<0.001
Waist circumference (cm)	72.8±7.3	78.5±8.2	82.7±8.2	87.7±8.6	<0.001
SBP (mmHg)	110.2±14.8	115.0±16.4	118.5±16.4	121.2±15.6	<0.001
DBP (mmHg)	71.8±9.2	74.1±9.9	76.0±10.2	78.2±10.7	<0.001
FPG (mg/dL)	89.7±7.9	93.1±9.6	96.3±13.1	100.9±21.9	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	187.2±31.1	188.4±33.8	190.3±34.1	190.7±35.0	<0.001
Triglyceride (mg/dL)	68.7±29.2	95.6±41.0	126.7±54.2	221.3±144.1	<0.001
HDL-C (mg/dL)	66.7±9.1	54.6±5.6	47.1±4.8	38.5±5.4	<0.001
Current smoking	12.6 (0.8)	21.4 (1.0)	22.9 (1.1)	36.1 (1.1)	<0.001
Regular exercise	41.8 (1.3)	41.0 (1.2)	41.0 (1.2)	37.1 (1.2)	0.027
Regular drinking	22.8 (1.0)	25.4 (1.1)	23.5 (1.1)	27.7 (1.2)	0.005
Hypertension	8.1 (0.6)	15.4 (0.8)	22.3 (0.9)	28.6 (1.1)	<0.001
Brushing before sleep	55.1 (1.2)	51.7 (1.2)	46.0 (1.2)	45.0 (1.2)	<0.001
Use of dental floss	32.1 (1.1)	25.5 (1.1)	21.2 (1.0)	16.9 (0.9)	<0.001
Use of interdental brush	23.2 (0.9)	22.9 (1.0)	21.7 (1.0)	20.0 (1.0)	0.072
Current oral examination	33.7 (1.2)	28.5 (1.1)	31.4 (1.2)	29.8 (1.1)	0.006

Values are expressed as number only or mean±standard deviations for continuous variables and number (%) for categorical variables.

METS-IR, Metabolic Score for Insulin Resistance; Q, quartile; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol.

Table 2. Odds ratios and 95% confidence intervals for higher incidence of periodontitis (CPI≥3) according to METS-IR quartiles

Model	METS-IR index				P for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
Model 1	1 (reference)	1.61 (1.37-1.90)	2.37 (2.03-2.77)	2.89 (2.45-3.41)	<0.001
Model 2	1 (reference)	1.18 (1.00-1.42)	1.39 (1.15-1.69)	1.54 (1.25-1.91)	<0.001
Model 3	1 (reference)	1.13 (0.92-1.39)	1.31 (1.05-1.63)	1.39 (1.10-1.77)	0.031
Model 4	1 (reference)	1.15 (0.93-1.42)	1.30 (1.04-1.62)	1.39 (1.09-1.77)	0.044

Values are presented as odds ratio (95% confidence interval).

CPI, Community Periodontal Index; METS-IR, Metabolic Score for Insulin Resistance; Q, quartile; BMI, body mass index.

Model 1: Unadjusted. Model 2: Adjusted for age, sex, and BMI. Model 3: Adjusted for age, sex, BMI, current smoking, regular drinking, regular exercise, and hypertension. Model 4: Adjusted for age, sex, BMI, current smoking, regular drinking, regular exercise, hypertension, brushing before sleep, and use of floss.

스테롤, 그리고 중성지방의 혈청수치의 평균값은 높은 반면, 고밀도 콜레스테롤 수치의 평균값은 Q4에서 더 낮았다(Q1 66.7±9.1 mg/dL vs. Q4 38.5±5.4 mg/dL, $P<0.001$). 현재 흡연자의 비율(표준편차)은 Q1-Q4에서 각각 12.6% (0.8), 21.4% (1.0), 22.9% (1.1), 36.1% (1.1)로 유의한 차이를 보였으며($P<0.001$), 정기적 운동을 실천하는 사람의 비율(표준편차)은 Q1에서 41.8% (1.3), Q4에서 37.1% (1.2)로 Q1에서 더 높았다($P=0.027$). 정기적으로 음주하는 사람의 비율은 Q1보다 Q4에서 유의하게 더 높았고, 고혈압 유병률(표준편차) 또한 Q1 8.1% (0.6)에 비하여 Q4 28.6% (1.1)로 유의한 차이를 보였다($P<0.001$). 취침 전 양치질하는 사람과 치실 사용을 하는 사람의 비율(표준편차)은 Q1에서 각각 55.1% (1.2)와 32.1% (1.1)로 Q4에서의 비율인 45.0% (1.2)와 16.9% (0.9)보다 각각 유의하게 높은 비율을 나타냈다. 치간

치솔을 사용하는 사람의 비율은 그룹 간 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.072$). 최근 1년 동안 구강검진을 받은 경험이 있는 사람의 비율은 Q1보다 Q4에서 유의하게 낮았다($P=0.006$).

2. METS-IR 지수에 따른 치주염의 유병률과의 연관성

METS-IR 지수 사분위수에 따른 치주염의 유병률의 차이를 로지스틱 회귀분석을 이용하여 오즈비(odds ratio)와 95% 신뢰구간(confidence interval)을 분석한 값은 Table 2에 나타났다. 보정한 값 없이 나타낸 모델 1에서 Q1을 기준으로 오즈비는 Q2에서 1.61 (1.37-1.90), Q3에서 2.37 (2.03-2.77), Q4에서 2.89 (2.45-3.41)였다($P<0.001$). 연령, 성별 및 체질량지수를 보정한 후인 모델 2에서는 Q1에 대한 오즈비가 Q2에서 1.18 (1.00-1.42), Q3에서 1.39 (1.15-1.69), Q4에서

1.54 (1.25–1.91)로 유의한 차이를 보였다($P<0.001$). 모델 2의 보정 값에 더해 현재 흡연 여부, 규칙적인 운동, 정기적인 음주 여부 및 고혈압을 보정한 모델 3에서 오즈비는 Q1에 대하여 Q2는 1.13 (0.92–1.39), Q3은 1.31 (1.05–1.63), Q4는 1.39 (1.10–1.77)였으며($P=0.031$), 모델 3의 보정에 더해 취침 전 양치질 여부와 치실 사용 여부까지 보정한 모델 4에서 Q1을 기준으로 한 오즈비는 Q2에서 1.15 (0.93–1.42), Q3에서 1.30 (1.04–1.62), Q4에서 1.39 (1.09–1.77)로 유의미한 차이를 보였다($P=0.044$). 연령 역치, 치간 칫솔 사용 여부, 그리고 최근 1년 이내 구강검진 여부에 따른 하위 그룹 분석 결과는 Table 3에 나타났다. 연령 역치에 따른 하위 그룹 중 연령 역치 이상 그룹(over the age threshold)에서 모델 1에서 Q1을 기준으로 한 오즈비는 Q2에

서 1.23 (0.99–1.54), Q3에서 1.46 (1.17–1.81), Q4에서 1.71 (1.38–2.13)이었다. 혼란변수를 모두 보정한 모델 4에서 Q1을 기준으로 한 오즈비는 Q2에서 1.14 (0.87–1.49), Q3에서 1.15 (0.87–1.52), Q4에서 1.22 (0.92–1.62)였다. 연령 역치 미만 그룹(under the age threshold)에서 Q1에 대한 오즈비는 Q2에서 1.36 (1.04–1.79), Q3에서 2.07 (1.59–2.70), Q4에서 2.54 (1.95–3.31)였다. 혼란변수를 모두 보정한 모델 4에서 Q1을 기준으로 한 오즈비는 Q2에서 1.09 (0.80–1.49), Q3에서 1.41 (1.01–1.98), Q4에서 1.56 (1.06–2.28)이었다.

치간 칫솔 사용 여부에 따른 하위 그룹 분석에서 치간 칫솔을 사용하는 그룹의 모델 1에서 Q1에 대한 오즈비는 Q2 1.56 (1.09–2.23), Q3 2.05 (1.43–2.92), Q4 2.34 (1.65–3.33)로 유의한 결과를 보였으나

Table 3. Odds ratios and 95% confidence intervals for higher incidence of periodontitis (CPI \geq 3) according to METS-IR quartiles with the subgroup analyses

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
Age threshold				
Over the age threshold				
Q1	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Q2	1.23 (0.99–1.54)	1.15 (0.91–1.44)	1.09 (0.84–1.42)	1.14 (0.87–1.49)
Q3	1.46 (1.17–1.81)	1.23 (0.97–1.56)	1.14 (0.87–1.50)	1.15 (0.87–1.52)
Q4	1.71 (1.38–2.13)	1.34 (1.05–1.72)	1.20 (0.91–1.59)	1.22 (0.92–1.62)
Under the age threshold				
Q1	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Q2	1.36 (1.04–1.79)	1.18 (0.88–1.57)	1.11 (0.82–1.52)	1.09 (0.80–1.49)
Q3	2.07 (1.59–2.70)	1.58 (1.17–2.12)	1.45 (1.04–2.03)	1.41 (1.01–1.98)
Q4	2.54 (1.95–3.31)	1.85 (1.31–2.60)	1.59 (1.08–2.34)	1.56 (1.06–2.28)
Use of interdental brush				
Yes				
Q1	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Q2	1.56 (1.09–2.23)	1.15 (0.78–1.70)	1.08 (0.71–1.63)	1.04 (0.68–1.57)
Q3	2.05 (1.43–2.92)	1.19 (0.78–1.80)	1.18 (0.75–1.86)	1.13 (0.71–1.78)
Q4	2.34 (1.65–3.33)	1.37 (0.88–2.14)	1.38 (0.85–2.25)	1.31 (0.80–2.15)
No				
Q1	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Q2	1.61 (1.35–1.93)	1.17 (0.96–1.42)	1.16 (0.93–1.44)	1.20 (0.96–1.50)
Q3	2.42 (2.02–2.89)	1.39 (1.12–1.73)	1.35 (1.05–1.73)	1.35 (1.05–1.74)
Q4	3.04 (2.52–3.66)	1.55 (1.23–1.95)	1.41 (1.09–1.82)	1.43 (1.10–1.86)
Current oral examination within 1 year				
Yes				
Q1	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Q2	1.60 (1.19–2.16)	1.16 (0.84–1.61)	1.08 (0.76–1.54)	1.11 (0.78–1.58)
Q3	2.62 (1.95–3.52)	1.46 (1.03–2.07)	1.29 (0.87–1.90)	1.28 (0.86–1.90)
Q4	3.37 (2.51–4.52)	1.67 (1.16–2.42)	1.47 (0.98–2.20)	1.50 (1.00–2.25)
No				
Q1	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Q2	1.58 (1.30–1.92)	1.14 (0.92–1.42)	1.15 (0.91–1.45)	1.17 (0.92–1.48)
Q3	2.21 (1.82–2.68)	1.29 (1.03–1.61)	1.32 (1.03–1.69)	1.31 (1.02–1.69)
Q4	2.69 (2.20–3.29)	1.44 (1.13–1.83)	1.36 (1.04–1.77)	1.35 (1.02–1.77)

Values are presented as odds ratio (95% confidence interval).

CPI, Community Periodontal Index; METS-IR, Metabolic Score for Insulin Resistance; Q, quartile; BMI, body mass index.

Model 1: Unadjusted. Model 2: Adjusted for age, sex, and BMI. Model 3: Adjusted for age, sex, BMI, current smoking, regular drinking, regular exercise, and hypertension. Model 4: Adjusted for age, sex, BMI, current smoking, regular drinking, regular exercise, hypertension, brushing before sleep, and use of floss.

($P<0.001$), 동일한 그룹의 모델 4에서는 METS-IR 지수와 치주염 사이에 유의한 관련성을 보이지 않았다. 반면 치간 칫솔을 사용하지 않는 그룹에서는 Q1에 대한 오즈비가 모델 1에서 Q2 1.61 (1.35–1.93), Q3 2.42 (2.02–2.89), Q4 3.04 (2.52–3.66)였으며, 모델 4에서도 Q2 1.20 (0.96–1.50), Q3 1.35 (1.05–1.74), Q4 1.43 (1.10–1.86)으로 유의하였다. 그리고 최근 1년 이내 구강검진 여부에 따른 하위 그룹 분석에서는 모델 1에서 Q1을 기준으로 하는 오즈비가 구강검진을 받은 적이 있는 그룹에서는 Q2 1.60 (1.19–2.16), Q3 2.62 (1.95–3.52), Q4 3.37 (2.51–4.52), 검진을 받은 적이 없는 그룹에서는 Q2 1.58 (1.30–1.92), Q3 2.21 (1.82–2.68), Q4 2.69 (2.20–3.29)였다. 모델 4에서 구강검진을 1년 이내에 받은 그룹에서는 Q1에 비해 Q4에서 오즈비는 1.50 (1.00–2.25)이었으며, 구강검진을 1년 이내에 받지 않은 그룹에서는 Q1에 비해 Q4에서 오즈비는 1.35 (1.02–1.77)였다.

Figure 2에서는 METS-IR 지수 사분위수에 따라 복합표본설계에 의한 가중치를 반영한 라오-스콧(Rao-Scott) 카이-제곱 검정을 이용하여 계산한 치주염의 유병률 수치를 막대그래프로 도식화하였다. 치주염 유병률은 Q1에서 15.8% (0.9), Q2에서 23.3% (1.1), Q3에서 30.8% (1.2), Q4에서 35.2% (1.3)로 METS-IR 지수와 유의미한 상관관계를 보였다($P<0.001$).

고 찰

우리는 이번 연구를 통해 국민건강영양조사에 참여한 성인 인구에서 METS-IR 지수가 치주염의 발생과 유의한 상관관계에 있음을 확인하였다. 연구 결과에서 METS-IR 지수가 가장 높은 Q4가 연령, 성별, 체질량지수, 현재 흡연 여부, 정기적인 음주 여부, 고혈압, 취

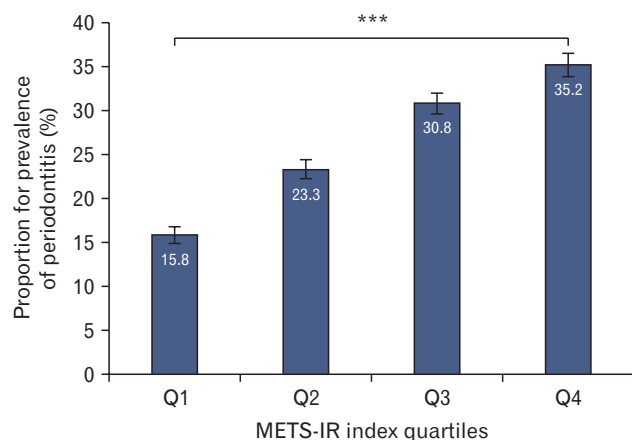


Figure 2. The association between proportion of periodontitis and METS-IR index quartiles in Korean population. METS-IR, Metabolic Score for Insulin Resistance. *** $P<0.001$.

침 전 양치질 여부, 규칙적인 운동 및 치실 사용 여부를 보정한 후에 비교하였을 때 Q1에 비해 치주염의 발생 위험도가 54% 유의미하게 더 높아진다는 것을 밝혀냈다.

하위그룹 분석에서 연령 역시 미만인 군과 치간 칫솔을 사용하지 않은 군, 그리고 1년 이내 구강검진을 받지 않은 군에서는 METS-IR 지수와 치주염 사이의 유의한 관련성이 있었지만, 연령 역시 이상인 군과 치간 칫솔을 사용한 군, 그리고 1년 이내 구강검진을 받은 군에서는 혼란변수를 모두 보정한 후 METS-IR 지수와 치주염 사이의 유의한 관련성이 없었다.

본 연구에 앞서 치주염의 유병률과 인슐린저항성의 상관관계에 대한 여러 선행 연구가 있었다. Islam 등²⁰⁾에 따르면 한국 성인 인구에서 치주염의 유병 여부가 공복혈당장애의 위험 요소이고 β 세포의 기능 감소와 관련이 있으며, 다른 단면 연구에서는 HOMA-IR과 치주염 유병률의 유의미한 양의 상관관계를 발견하였다.⁹⁾ 그리고 HOMA-IR과 같은 인슐린 수치 기반 인슐린저항성 지수(insulin-based insulin resistance indices)는 전통적으로 인슐린저항성 측정 도구로 사용되어 왔으나, 인슐린저항성을 평가하는 데 있어 일차 진료 환경에서 공복 인슐린 수치를 측정하는 데 낮은 효용성으로 인해 한계점이 제기되었다.¹⁰⁾ 이에 최근 인슐린 수치에 기반하지 않은 인슐린저항성 지수(non-insulin-based insulin resistance indices)의 중요성이 강조되었으며, 인슐린 수치 이외의 공복 검사 수치를 이용한 새로운 인슐린 민감도 평가 도구인 METS-IR이 Bello-Chavolla 등¹⁰⁾에 의해 개발되었다. 18세부터 70세 사이의 성인 인구로 진행한 한 단면 연구에서는 심혈관 대사 위험도와 중심 대동맥의 동맥경화도가 METS-IR과 유의미한 상관관계가 있음을 설명하였으며,²²⁾ 중국의 성인 인구를 대상으로 진행한 전향적 코호트 연구에서는 METS-IR이 2형 당뇨병의 유병률을 유의미하게 높인다는 것이 입증되었다.²³⁾ 그리고 METS-IR과 인슐린저항성 사이의 연관성을 설명하는 기전들이 선행 연구에서 밝혀진 바 있다. METS-IR은 간내 지방과 같은 이소성 지방의 축적 정도와 연관이 있는 것으로 알려져 있고,¹⁰⁾ 이는 간내 지방 및 포도당 대사를 저해하여 간세포에서 인슐린저항성을 증가시킨다.²⁴⁾ 몇몇 선행 연구에서도 근육과 간과 이소성 지방조직이 인슐린저항성의 유발 정도와 유의하게 연관되어 있음을 밝혀냈다.^{25,26)} 이는 METS-IR과 인슐린저항성이 유의한 상관관계에 있음을 나타낸다.

치주염의 유병률과 인슐린저항성의 상관관계는 기저의 몇 가지 기전으로 설명할 수 있다. 치주염의 발병으로 인해 치주낭 내에 *Porphyromonas gingivalis*와 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*와 같은 세균 집락이 형성되며 국소적으로 발생한 상피 궤양을 통해 혈류 내로 유의미한 양이 유입된다.²⁷⁾ 혈류 내 증가된 세균과

lipopolysaccharide와 같은 항원의 유입²⁸⁾으로 tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1, IL-6 등 염증 매개 반응이 개시된다.²⁹⁾ 전신 순환을 경유하며 C반응단백질(C-reactive protein)과 호중구 수치를 유의미하게 상승시키며,²⁸⁾ 이로 인해 cyclooxygenases, prostaglandins, chemotactic cytokines와 같은 이차적인 염증 매개 물질들을 발생시켜 inflammation cascade를 유발한다.³⁰⁾ 전신적인 염증 상태로 인해 말초 지방조직에도 만성적인 염증 상태를 만들어³¹⁾ I κ B kinase- β (IKK β)/nuclear factor- κ B (NF- κ B) 경로를 활성화하며,^{32,33)} 동시에 세포 내에서 c-Jun amino-terminal kinases 경로를 활성화한다.³⁴⁾ 많은 선행 연구에서 해당 경로들이 말초조직에서 염증 연관성 인슐린저항성을 유발하는 데 핵심 역할을 하는 것으로 설명하고 있다.^{35,36)}

한편 치주염과 인슐린저항성의 상관관계가 일방적인 방향이 아닌 양방향의 관계에 있다는 견해도 있으며,^{37,38)} 인슐린저항성으로 인해 만성적인 전신 염증상태로 말초 지방조직에서 TNF- α 를 발현하여 치주 조직 내 다형핵백혈구를 활성화하여 치주염을 악화시킨다는 기전으로 이를 설명하였다.³⁷⁾ 치주 조직 내 활성화된 다형핵백혈구는 chemotactic cytokine과 prostaglandin 및 matrix metalloproteinases와 같은 염증물질을 분비하여 치주 조직 손상을 악화시킨다.³⁹⁾ 또한 다른 선행 연구에서는 혈당 조절이 불량한 당뇨 환자의 경우 염증 반응으로 인한 호중구의 priming 및 advanced glycation end products 생성과 receptor for advanced glycation end products와 수용체 결합을 통해 세포 내 신호에 의한 산화적 스트레스 유발로 치주염과의 연관성을 설명하였다.⁴⁰⁾

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫 번째로 치주염의 진단을 CPI 점수를 기준으로 한 것이 실제 치주염 유병률을 온전히 반영하지 못했을 수 있다. 한 선행연구에서는 CPI 체계가 측절치와 대구치의 높은 치아우식률을 고려하였을 때, 이러한 치아에서 치주염을 찾아내는 데 과평가되거나 혹은 정확도가 떨어질 수 있음을 우려하였다.⁴¹⁾ 두 번째로 단면 연구의 특성상 상관관계가 아닌 인과관계에 대해 논의하기에 부적절한 측면이 있다. 세 번째로 본 연구에서 흡연, 운동, 구강 위생 등의 요소는 자기응답식 설문양식에 기반한 특성 상 피험자 개인의 응답에 의존하여 얻은 결과로, 결과의 신뢰성에 문제가 있을 수 있다. 그러나 본 연구는 대한민국 국민 모집단을 대표할 수 있는 대규모 국민건강영양조사 자료에서 모든 분석에 가중치를 적용하여 이용한 만큼 한국 성인 인구 전체의 대표성을 가진다. 또한 치주염의 발생과 METS-IR의 상관관계에 대해 고찰한 첫 연구로서 가치가 있다.

본 연구에서는 METS-IR 지수가 가장 높은 사분위 그룹 Q4의 참여자들이 Q1에 비해 통계적으로 유의미하게 치주염의 유병률이 높았으며, 치주염의 위험도 평가 지표로 METS-IR 지수의 높은 예측력

을 확인하였다. 치주염과 대사증후군의 상호관계를 밝히려면 본 연구에 추가적으로 치주염과 인슐린저항성 및 METS-IR의 상호 인과관계를 확인하기 위한 후속 코호트 연구가 필요하겠다.

요약

연구배경: 치주염은 치주 조직에 발생하는 만성 염증성 질환이며, 치주염과 인슐린저항성의 상관관계를 밝힌 선행 연구들이 있다. METS-IR (Metabolic Score for Insulin Resistance) 지수가 인슐린저항성을 평가하기 위한 도구로 개발되어 그 중요성이 최근 강조되고 있다. 따라서 본 연구에서는 METS-IR 지수에 따른 치주염의 위험도를 조사하였다.

방법: 제6차 국민건강영양조사 2013–2015년에 참가한 총 10,807명 연구 대상자가 이번 연구에 대상으로 선정되었다. 치주염은 적어도 하나의 부위에서 '3점' 이상의 CPI (Community Periodontal Index) 점수인 경우로 정의하였다. 다중 선형회귀분석을 통해 METS-IR 지수 사분위수에 따른 치주염 여부에 대한 오즈비(odds ratio)와 95% 신뢰구간(confidence interval)을 계산하였다.

결과: 보정을 하지 않은 모델에서 METS-IR 지수가 가장 낮은 사분위 1그룹(Q1)에 대한 오즈비(95% 신뢰구간)는 사분위 2그룹(Q2) 1.61 (1.37–1.90), 사분위 3그룹(Q3) 2.37 (2.03–2.77), 그리고 METS-IR 지수가 가장 높은 사분위 4그룹(Q4) 2.89 (2.45–3.41)였으며, 교란변수를 모두 보정한 후에는 Q2 1.15 (0.93–1.42), Q3 1.30 (1.04–1.62), Q4 1.39 (1.09–1.77)였다.

결론: 본 연구에서는 METS-IR 지수가 치주염의 발생률과 유의하게 양의 상관관계가 있음을 밝혀냈다. 치주염과 METS-IR 지수의 인과관계를 확인하기 위해서는 후속 코호트 연구가 필요하겠다.

중심단어: 치주염; Community Periodontal Index; 만성 염증; 인슐린저항성; Metabolic Score for Insulin Resistance

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

In-Hwan Kim, <https://orcid.org/0000-0002-4140-9609>

Yea-Chan Lee, <https://orcid.org/0000-0003-0425-7359>

Yu-Jin Kwon, <https://orcid.org/0000-0002-9021-3856>

Yong-Jae Lee, <https://orcid.org/0000-0002-6697-476X>

REFERENCES

- Saintrain MV, de Souza EH. Impact of tooth loss on the quality of life. *Gerodontology* 2012; 29: e632-6.
- Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, et al. Update on prevalence of periodontitis in adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol* 2015; 86: 611-22.
- Eke PI, Borgnakke WS, Genco RJ. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA. *Periodontol* 2000 2020; 82: 257-67.
- Woo GJ, Kim HJ, Kim YJ, Oh KW. Oral health examination of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey and prevalence of oral disease. *Public Health Wkly Rep* 2018; 11: 742-9.
- Lee EJ, Suh SR. Structural equation modeling of health-related quality of life in periodontal disease patients for the middle-aged Koreans. *Korean J Health Serv Manag* 2016; 10: 105-16.
- Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *J Dent Res* 2009; 88: 503-18.
- Kim EJ, Jin BH, Bae KH. Periodontitis and obesity: a study of the Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol* 2011; 82: 533-42.
- Baek HJ, Choi YH, Lee SG, Song KB, Kwon H. The association of metabolic syndrome and periodontitis in Korean adult population. *J Korean Acad Oral Health* 2010; 34: 338-45.
- Lim SG, Han K, Kim HA, Pyo SW, Cho YS, Kim KS, et al. Association between insulin resistance and periodontitis in Korean adults. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 121-30.
- Bello-Chavolla OY, Almeda-Valdes P, Gomez-Velasco D, Viveros-Ruiz T, Cruz-Bautista I, Romo-Romo A, et al. METS-IR, a novel score to evaluate insulin sensitivity, is predictive of visceral adiposity and incident type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2018; 178: 533-44.
- Yoon J, Jung D, Lee Y, Park B. The metabolic score for insulin resistance (METS-IR) as a predictor of incident ischemic heart disease: a longitudinal study among Korean without diabetes. *J Pers Med* 2021; 11: 742.
- Kweon S, Kim Y, Jang MJ, Kim Y, Kim K, Choi S, et al. Data resource profile: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *Int J Epidemiol* 2014; 43: 69-77.
- WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004; 363: 157-63. Erratum in: *Lancet* 2004; 363: 902.
- Ma WY, Yang CY, Shih SR, Hsieh HJ, Hung CS, Chiu FC, et al. Measurement of Waist Circumference: midabdominal or iliac crest? *Diabetes Care* 2013; 36: 1660-6.
- Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol* 2000; 71: 743-51.
- Kwon YJ, Park JW, Lim HJ, Lee YJ, Lee HS, Shim JY. Triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio and its association with periodontal disease in Korean adults: findings based on the 2012-2014 Korean national health and nutrition examination survey. *Clin Oral Investig* 2018; 22: 515-22.
- National Center for Health Statistics. Glossary - alcohol [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2018 [cited 2022 Aug 24]. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/nhis/alcohol/alcohol_glossary.htm
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041. Erratum in: *J Hypertens* 2019; 37: 226.
- World Health Organization. Oral health surveys: basic methods. 5th ed. World Health Organization; 2013.
- Han K, Park JB. Age threshold for moderate and severe periodontitis among Korean adults without diabetes mellitus, hypertension, metabolic syndrome, and/or obesity. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7835.
- Islam SK, Seo M, Lee YS, Moon SS. Association of periodontitis with insulin resistance, β -cell function, and impaired fasting glucose before onset of diabetes. *Endocr J* 2015; 62: 981-9.
- Mehta R, Antonio-Villa NE, Bello-Chavolla OY, Martagón AJ, Elias-López D, Vargas-Vázquez A, et al. Association between insulin resistance and arterial stiffness in Mexican patients without type 2 diabetes. *Gac Med Mex* 2021; 157: 522-30.
- Zhang M, Liu D, Qin P, Liu Y, Sun X, Li H, et al. Association of metabolic score for insulin resistance and its 6-year change with incident type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes* 2021; 13: 725-34.
- Mehta SR, Godsland IF, Thomas EL, Pavitt DV, Morin SX, Bell JD, et al. Intrahepatic insulin exposure, intrahepatocellular lipid and regional body fat in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2151-9.
- Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996; 97: 2859-65.
- Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 2237-8.
- Borgnakke WS. Does treatment of periodontal disease influence systemic disease? *Dent Clin North Am* 2015; 59: 885-917.
- Arigbede AO, Babatope BO, Bamidele MK. Periodontitis and systemic diseases: a literature review. *J Indian Soc Periodontol* 2012; 16: 487-91.
- Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2003; 74: 391-401.
- Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol* 2014; 35: 3-11.
- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 1793-801. Erratum in: *J Clin Invest* 2006; 116: 2308.
- Permana PA, Menge C, Reaven PD. Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 341: 507-14.
- Zhang Y, Shi L, Mei H, Zhang J, Zhu Y, Han X, et al. Inflamed macrophage microvesicles induce insulin resistance in human adipocytes. *Nutr Metab (Lond)* 2015; 12: 21.
- Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A

- central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 420: 333-6.
35. Shoelson SE, Lee J, Yuan M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27 Suppl 3: S49-52.
36. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D, et al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes* 1999; 48: 1270-4.
37. Nishimura E, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship. *J Periodontol* 2003; 74: 97-102.
38. Gurav AN. Periodontitis and insulin resistance: casual or causal relationship? *Diabetes Metab J* 2012; 36: 404-11.
39. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 2012; 55: 21-31.
40. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 738-48.
41. Chu Y, Ouyang X. Accuracy of partial-mouth examination protocols for extent and severity estimates of periodontitis: a study in a Chinese population with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2015; 86: 406-17.