

인슐린으로 조절되는 당뇨쥐 상악에서 발치 후 즉시 임플란트 주변에서 골형성

김대원¹ · 허현아² · 임상규² · 이 원^{1,2} · 김영실³ · 표성운^{1,2}

¹가톨릭대학교 임상치과대학원 구강악안면외과학, ²가톨릭대학교 의과대학 치과학교실 구강악안면외과, ³제주대학교 의과대학 병리학교실

Abstract (J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2011;37:30-5)

Bone response around immediately placed titanium implant in the extraction socket of diabetic and insulin-treated rat maxilla

Dae-Won Kim¹, Hyun-A Heo², Sang-Gyu Lim², Won Lee^{1,2}, Young-Sil Kim³, Sung-Woon Pyo^{1,2}

¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Graduate School of Clinical Dental Science, The Catholic University of Korea,

²Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Dentistry, School of Medicine, The Catholic University of Korea, Bucheon,

³Department of Pathology, College of Medicine, Jeju National University, Jeju, Korea

Introduction: Dental implants are used routinely with high success rates in generally healthy individuals. By contrast, their use in patients with diabetes mellitus is controversial because altered bone healing around implants has been reported. This study examined the bone healing response around titanium implants placed immediately in rats with controlled and uncontrolled diabetes.

Materials and Methods: Twenty rats were divided into the control, insulin-treated and diabetic groups. The rats received streptozotocin (60 mg/kg) to induce diabetes; animals in the insulin-treated group also received three units of subcutaneous slow-release insulin. A titanium implant (1.2×3 mm) was placed in the extraction socket of the maxillary first molar and bone block was harvested at 1, 2 and 4 weeks.

Results: Bone formation around the implants was consistently (from 1 to 4 week post-implantation) slower for the diabetic group than the control and insulin-treated group. Bone morphogenesis in the diabetic rats was characterized by fragmented bone tissues and extensive soft tissue intervention.

Conclusion: The immediate placement of titanium implants in the maxilla of diabetic rats led to an unwanted bone healing response. These results suggest that immediate implant insertion in patients with poorly controlled diabetes might be contraindicated.

Key words: Diabetes mellitus, Dental implants, Insulin, Bone remodeling, Osseointegration

[paper submitted 2010. 9. 28 / revised 2010. 12. 17 / accepted 2011. 1. 20]

I. 서 론

사회의 발달과 함께 의학발전과 수명연장이 이루어지고 있으나, 여전히 고혈압, 당뇨와 같은 만성질환의 발병은 높다. 이러한 만성질환이 현대사회의 발달과 함께 날로 증가하는 추세여서 당뇨환자에서의 일반적인 치과치료의 안전성 확보와 더불어 임플란트 치료 또한 추가적인 안전성이 필요하다¹. 특히 당뇨질환은 대사성 질환으로 전 세계인구

의 약 2% 정도가 당뇨병에 이환되었으며, 우리나라에서도 연간 당뇨병 발생률이 2.5%에 이르고 있어 중요한 문제가 되고 있다.

전반적인 치과질환을 통해 알 수 있듯이, 당뇨는 상처치유의 지연, 감염의 감수성 증가, 면역체계 저하 등을 가져오지만², 당뇨와 구강 내 질환과의 상호연관성과 기전 등은 아주 복잡하고 다양한 요소와 관련되어 아직 완전하게 이해되지 않고 있다.

전통적으로 치과 임플란트를 이용한 구강기능의 수복은 장기간의 무치악 상태의 잔존 치조체에 식립하거나 또는 발치 후 일정기간의 치유 후에 식립함을 전제로 하였다. 그러나 치과 임플란트 주위골의 치유과정의 생물학적 원리에 대한 이해가 증진됨에 따라 신선한 발치와에 즉시 식립하는 기법을 도입하여 높은 성공률을 보이고 있다³. 치과 임플란트의 즉시 식립은 외과적 처치 횟수의 감소와, 치유

표성운

420-717 경기도 부천시 원미구 소사동 2

가톨릭대학교 부천성모병원 구강악안면외과

Sung-Woon Pyo

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Bucheon St. Mary's Hospital,

2 Sosa-dong, Wonmi-gu, Bucheon, 420-717, Korea

TEL: +82-32-340-2134 FAX: +82-32-340-2255

E-mail: spyo@catholic.ac.kr

*위 논문은 2009년도 가톨릭대학교 부천성모병원 임상의학연구비 지원으로 이루어졌음.

기간이 줄어들며, 심미성이 증대되는 장점이 있다⁴. 그러나 임플란트의 즉시 식립은 매우 신중하게 적용하여야 한다.

임플란트 치료의 성공을 위해서 엄격한 기준의 환자선택이 매우 중요하다. 전신질환을 갖고 있는 환자의 임플란트 치료는 즉시 식립의 제외를 당연시 하며, 심지어 지연 식립의 경우에도 비적응증으로 제시하고 있다⁵. 그러나 최근 이러한 주장에 대한 반박으로 전신질환자의 임플란트 치료 실패율이 높다는 증거가 부족하다고 보고되고 있다^{6,7}.

당뇨환자는 감염 감수성의 증가, 창상치유의 지연과 미세혈관 합병증의 이유로 임플란트 치료대상에서 제외하였다⁸. 그러나 최근 발표된 당뇨환자의 임플란트 치료에 대한 포괄적 연구에 따르면^{9,10}, 혈당이 조절되는 당뇨환자는 정상인과 유사한 성공률을 보였으나^{11,12}, 이와 상반된 결과도 보이고 있다^{13,14}.

임플란트와 당뇨에 관한 대부분의 동물연구에서는 당뇨 모델동물이 정상모델동물보다 임플란트 주변의 골형성과 골결합(osseointegration)이 저하된다¹⁵⁻¹⁷. 또한 신생골 면적이 시간이 지나면 감소되고, 골수의 지방분화가 관찰되었다¹⁶.

그러나 인슐린의 공급은 골치유과정을 부분적으로 촉진하며, 골-임플란트 접촉면(bone implant contact)과 임플란트를 둘러싼 골소주를 증가시킨다¹⁸. 인슐린으로 혈당이 조절되는 당뇨모델은 정상모델과 의미 있는 차이가 없다고 주장한다. Streptozotocin (STZ)으로 유발된 제1형 당뇨모델에서 골반응의 증가가 인슐린에 의하여 매개되는 것으로 알려진 바 즉, 골 내 임플란트에 대한 골개조반응이 부분적으로 인슐린에 의해 조절되는 것이다^{17,19}. 당뇨가 임플란트의 골유착에 유해한 효과를 끼치지, 인슐린으로 조절이 가능한 위의 실험결과는 당뇨환자에게 임플란트의 발치 후 즉시 식립의 임상적용의 가능성을 제기한다.

이 연구는 지금까지와는 달리 제1형 당뇨모델 흰쥐의 상악골에서 발치 후 즉시 식립한 타이타늄 임플란트의 주변골에서 골형성과정을 정상인 흰쥐와 인슐린으로 조절하는 치료모델과 비교, 관찰하여, 당뇨환자에서 임플란트 즉시 식립으로 치료의 가능성 여부를 알아보고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 실험동물

십 주된 평균무게 350 g의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐 20마리를 정상군(n=4), 당뇨군(n=8), 인슐린 치료군(n=8)으로 분류하였다. 실험동물의 사육은 실내온도 25±1°C가 유지되는 사육실에서 각 우리마다 1-2마리씩 사육하였고, 실험동물용 고형사료와 멸균된 음수를 자유섭식하며 시행하였다. 이 실험은 가톨릭대학교 부천성모병원 동물실험 윤리위원회의 심의를 거친 후 진행하였다.(HFA-001)

2. 당뇨유도 및 당뇨조절

당뇨유도는 STZ 60 mg/kg (Sigma, St. Louis, MO, USA)을 0.02 M 구연산(Citrate acid, Sigma, St. Louis, MO, USA)에 용해시켜, 50 mg/kg을 복강 내에 투여하였다. 다음날 꼬리에서 혈액을 채취하여 혈당계(ACCU-CHECK Active, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)로 혈당치를 측정하고, 그 수치가 300 mg/dL 이상임을 확인하였다. 혈당조절을 위해 인슐린 치료군에게 유도 다음 날부터 매일 복부에 서방형 인슐린(Lantus, Sanofi-Aventis, Frankfurt, Germany)을 3 IU 씩 피하주사하였다.

3. 외과적 처치 및 임플란트 식립

케타민(Ketamine HCl, Ketalar, Yuhan, Seoul, Korea) 50 mg/kg과 자일라진(Zylaxine HCl, Rompun, Bayer, Seoul, Korea) 5 mg/kg를 혼합하여 복강 내 주사하여 전신마취를 유도하였다. 양측 상악 제1대구치를 치조골의 손상이 없도록 유의하여 발치하고 발치와 치근 중격 내 직경 1.0 mm의 과일롯 드릴로 천공 후 발치와 내에 직경 1.2 mm, 길이 3 mm의 타이타늄 임플란트(Grade IV, Leibinger-Stryker, Freiburg, Germany)를 삽입하였다.(Fig. 1) 임플란트의 경부를 발치와의 치조정에 위치시켰으며, 식립할 때 충분한 생리식염수의 주수로 발열을 최소화하였다.

4. 표본제작 및 관찰

실험동물은 임플란트 식립 후 1주, 2주, 4주간 사육하여, 마취제 과량투여로 희생시킨 후, 매식된 임플란트 주위로 0.5×1×1 cm 크기로 골편을 채취하였다. 채취한 골편을 24시간 동안 10% 중성 포르말린(formalin, Fischer scientific Co., Columbus, OH, USA)에서 고정시키고, 10% 질산(nitric acid, Fischer scientific Co., Columbus, OH, USA)로 2일간 탈회하였다. 탈회 후 에탄올로 탈수시킨 후 파라핀으로 포매하였다. 표본은 임플란트의 장축 방향으로 약 5 μm의 두께로 절단하여 절편을 만들어 Hematoxylin and eosin (H&E)으로 염색하고, 광학현미경(Olympus, Kyoto, Japan)으로 조직학적 소견을 관찰하였다.

III. 결 과

각 군별로 발치 후 즉시 임플란트 식립 후 1주, 2주, 4주 경과 후의 H&E 조직 슬라이드를 광학현미경으로 주변골의 변화상을 상호비교하였다. 발치 즉시 임플란트 식립 후 1주에는 정상적인 대조군과 인슐린군, 당뇨군 사이에 조직학적인 차이가 거의 없었으며, 다만 당뇨군에서 연조직 부위에는 섬유성 육아조직의 발현량이 증가하고, 연조직 치유현상의 지연이 관찰되었다(data are not shown). 식립 2주

후 당뇨병에서 임플란트 주변 골의 골형성이 이루어지지 못하고, 비어있는 소강(lacunae)이 관찰되었으며, 인슐린 치료군과 대조군은 임플란트 주위에 증가된 골소주 양상과 골량을 보였다.(Figs. 2, 3) 식립 4주 후, 당뇨병은 아직도 현저한 연조직의 광범위한 형성에 의한 주변의 골밀도 감

소를 보였고, 반면에 인슐린군과 대조군은 임플란트 주위로 층판골이 자리 잡으며, 이들이 좀 더 치밀하게, 잘 구성되어 있음을 보였다.(Figs. 4, 5) 전체적으로 당뇨병은 조골세포의 기능부전에 의한 골미네랄의 침착 감소로 골밀도의 감소와 골리모델링과정의 저하를 보였으며, 미성숙 가골

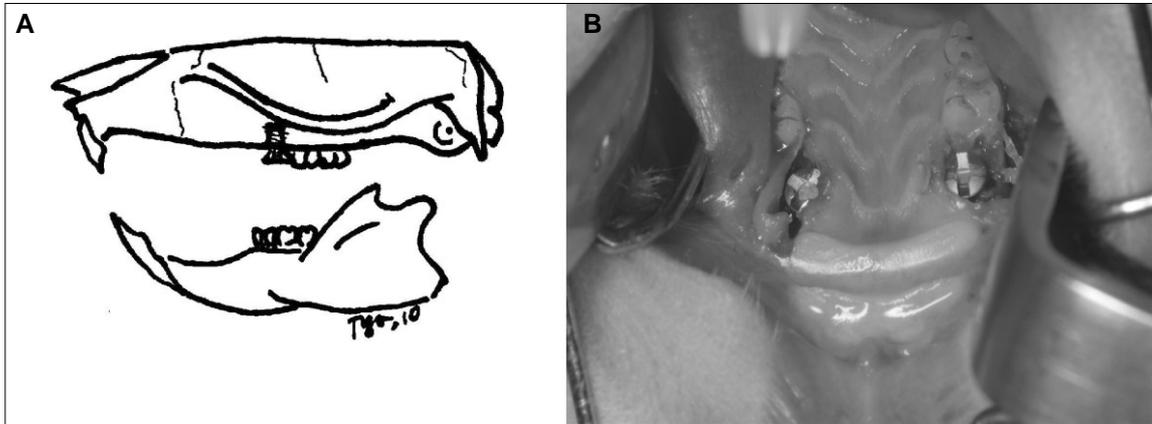


Fig. 1. Schematic design of the experiment A and titanium implants placed in the extraction socket of both maxillary first molars B.

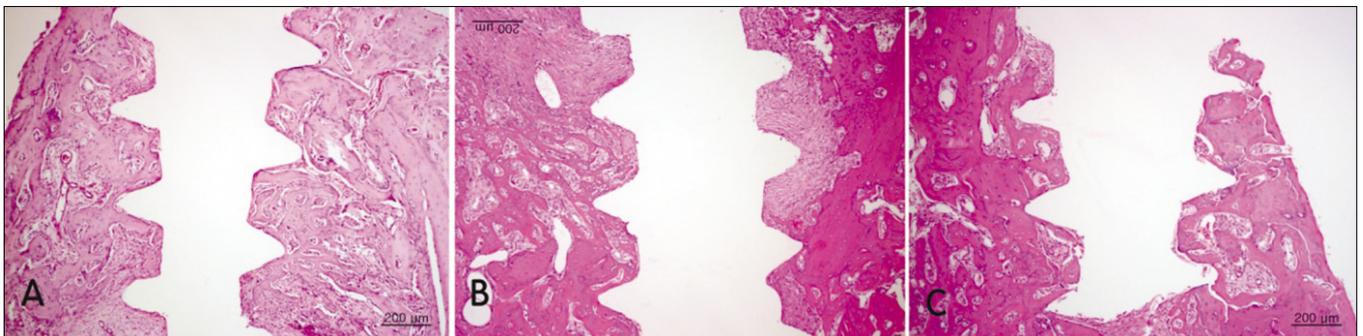


Fig. 2. Hematoxylin and eosin-stained histological sections of bone implant interface 2 weeks after implantation.(original magnification $\times 40$) No apparent differences between the groups could be observed. A. Control group. B. Diabetic group. C. Insulin-treated group.

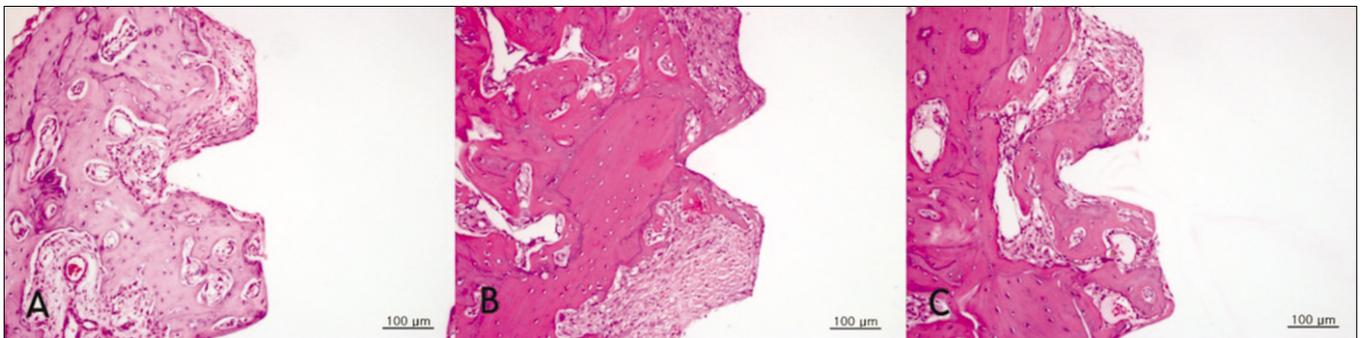


Fig. 3. Hematoxylin and eosin-stained sections of bone implant interface 2 weeks after implantation.(original magnification $\times 200$) Less organized and more cellular woven bone in sections from diabetic group is observed. A. Control group. B. Diabetic group. C. Insulin-treated group.

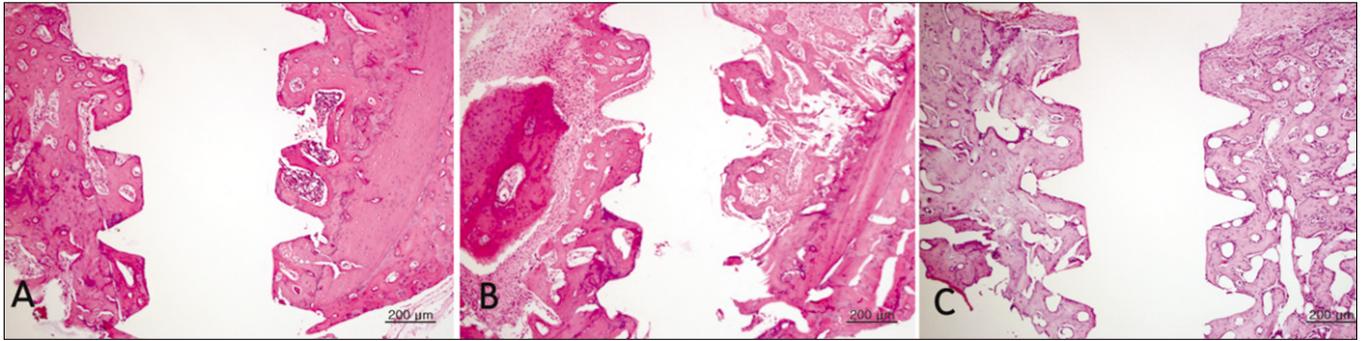


Fig. 4. Hematoxylin and eosin-stained sections of bone implant interface 4 weeks after implantation. (original magnification $\times 40$) Decreased bone apposition was observed in the diabetic group, which suggest an impaired osteoblastic function or mineralization defect. A. Control group. B. Diabetic group. C. Insulin-treated group.

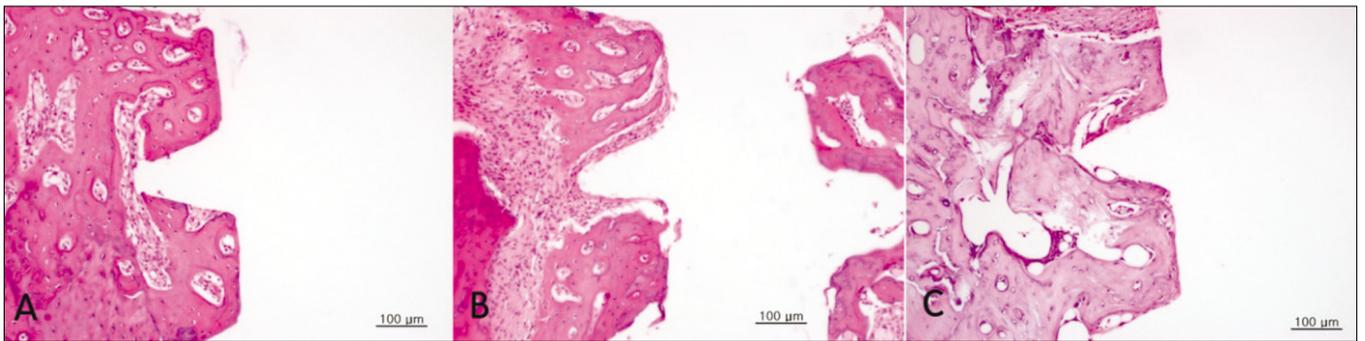


Fig. 5. Hematoxylin and eosin-stained sections of bone implant interface 4 weeks after implantation. (original magnification $\times 200$) Calcified mature woven bone with the marked restitution of marrow can be observed in the control and insulin-treated groups. A. Control group. B. Diabetic group. C. Insulin-treated group.

의 형성으로 임플란트의 골유착 감소를 보였다. 이에 반해 인슐린 치료군과 대조군은 조골세포판의 형성으로 골수강이 포함된 성숙된 형태의 층판골이 임플란트 주변부에 형성되었다.

Ⅳ. 고 찰

당뇨는 확장혈관 합병증으로 심근경색, 뇌혈관질환, 말초동맥질환 등의 전신적 합병증뿐만 아니라, 치주질환과 구강질환과 같은 미세혈관 합병증도 일으킨다. 이러한 당뇨병은 임상적으로 연조직과 경조직의 치유를 지연시키고, 감염의 감수성을 증가시키는 등의 문제점을 야기하나, 일반적인 치과치료와 마찬가지로 임플란트 치료에서도, 술전 주의사항을 주지하여 임상적으로 우수한 결과를 보이고 있다. 지금까지 전신질환이 없는 정상적인 환자들에 대한 골-임플란트 접촉에 대한 연구는 많았지만, 당뇨병에서의 임플란트 주변의 골반응에 대한 연구는 그다지 많지 않았으며, 특히 현재 임상에서 많이 시도되고 있는 발치 즉시 식립 후 골반응에 대한 연구는 더욱 없다. 이 연구에서 당뇨모델로 쥐를 택하고 STZ로 제1형 당뇨를 유발하고,

정상군과 인슐린 치료군 그리고 당뇨군의 상악골의 발치와에서 임플란트 식립 후의 골반응을 관찰하고자 하였다.

통상 당뇨병환자에서 임플란트 식립에 의한 치료가 금기임에도 불구하고, 당뇨병환자의 임플란트 식립 후 골유착 성공률도 높다고 보고되어 왔다¹⁴. Morris 등¹⁴은 제2형 당뇨병환자에서 임플란트 치료 성공률이 정상적인 환자에 비해 낮지 않음을 보고한 반면, Fiorellini 등¹³은 조절이 잘 되는 당뇨병환자라 할 지라도 임플란트 식립 성공률이 6.5년 후 평균 86%로 그다지 높지 않다고 보고 하였다.

이전 동물실험은 당뇨모델들이 비당뇨모델에 비해서 골-임플란트 접촉이 감소됨을 입증해 왔다¹⁵. 그러나 인슐린으로 조절된 당뇨군에서 골형성과 골융합이 증가됨을 보여주었다¹⁷⁻¹⁹. 인슐린은 혈당조절뿐만 아니라, 골형성과 무기질 침착, 골기질형성의 유도, 골밀도 증가에 관여하는 인자로 작용하는 것으로 보인다. 이번 연구에서, 인슐린으로 조절되고 있는 당뇨군은 정상군과 유사한 골형성반응을 보이고 있어 기존 결과와 동일함을 보였다.

조절되지 않는 당뇨쥐에서는 골융합과 골대사과정에 중요한 somatomedin의 활동성이 소실되어 있다. Somatomedin은 골과 연골에 성장촉진 활성성을 갖는 인슐린과 유사한

펩타이드(peptide)로 골성장에 있어서 성장호르몬들의 효과를 조절하는 것으로 알려져 있다. Somatomedin은 기능적으로 insulin-like growth factor-1 (IGF-1)과 동일하다. 인슐린과 somatomedin은 둘 다 뼈의 콜라겐 합성에 직접적인 영향을 미치는 면에서는 유사하나, somatomedin은 뼈의 DNA 합성을 자극하나, 인슐린은 그렇지 않다²⁰.

STZ로 유도된 당뇨모델들은 잘 알려지지 않은 조절인자들의 방해로 somatomedin의 활성성을 잃어 버린다. 그러나 인슐린으로 유지된 당뇨모델에서는 somatomedin을 억제하는 조절인자들의 활성성을 제거해서 골성장의 결함을 수정한다^{21,22}. 비록 제한적이지만, 이 연구를 통해 인슐린 투여로 조절되는 당뇨환자의 경우, 임플란트 지연 식립뿐만 아니라, 발치 즉시 임플란트 식립의 타당성을 유추할 수 있다.

이번 연구에서 조절되지 않는 당뇨군에서 골-임플란트 접촉면이 형성되나, 미성숙골(woven bone)의 양은 다른 군보다 증가하였다. 그러나 당뇨군에서 임플란트 주변부에서의 염증반응이 더 심하였고, 이로 인해 골흡수와 형성과정을 자극할 것으로 예상하였다. 그리고 불량한 연조직과 골조직의 치유반응이 나타났으며 이는 당뇨로 인하여 임플란트 주변 골의 재개조와 성숙과정이 지연되었을 것으로 생각한다. 당뇨군에서의 골량의 증가는 골치유과정의 불량과 과골세포 활성방해 등의 이유로 이해할 수 있다²³. 그리고 당뇨로 인해 골밀도와 골의 광화가 저해되므로, 골내 임플란트의 치유과정 또한 영향을 받을 것으로 예상된다²⁴.

당뇨환자에서 임플란트의 골유착 유지에 인슐린이 아닌 aminoguanidine과 doxycycline으로 조절을 시도한 바 있다²⁵. Marrow bone-to-implant contact (MBIC)를 비교할 때 aminoguanidine으로 처치한 실험군이 미처치 당뇨군보다 2배 이상 높았다. 이는 aminoguanidine이 당뇨군에서 임플란트의 골유착을 증진시키는 역할을 했다고 볼 수 있다. 또한, doxycycline은 당뇨환자에서 MBIC를 감소시키는 matrix metalloproteinases (MMP)의 상승을 억제하였으나, doxycycline만으로는 골유착 증진효과가 그리 크지는 않았다. 이번 연구에서는 인슐린만으로 혈당을 조절하였지만, 향후 인슐린을 대체할 수 있는 물질로 실험을 시도할 필요가 있다.

지금까지 당뇨유도가 가능한 동물모델에서의 연구는 비골, 경골에 식립한 임플란트에 대한 골반응을 주된 관찰점으로 시행하였다^{15,17-19,26,27}. 이 부위들은 골형태가 단단한 피질골과 골수강으로 이루어져 있어 초기 고정여 유리하며, 해부학적 그리고 생물학적 특징이 악골과 상이하다. 따라서 실험모델을 선택할 때 임플란트 식립 부위의 본질에 대한 고려가 매우 중요하며, 그래야 결과를 실제 임상에 적용할 수 있을 것이다. 당뇨유발이 가능한 실험동물모델의 상악골을 대상으로 한 연구와 특히 즉시 식립 후 주변 골의 반응에 대한 연구는 매우 미미하다^{28,29}. 이 연구모델의 장점

은 임상과 동일한 환경을 적용한 것이다. 그러나 이번 연구는 type 1 당뇨질환의 모델에 의한 연구였으므로 이에 제한점이 있다. 또한 본 연구에서는 개체의 표본 수가 적어 조직계측학적 연구 등의 통계적인 의미를 부여할 수 없었으며, 한 개체에서의 종적인 연구가 이루어지지 않아, 개체간의 골반응의 차이가 발생할 수 있다는 점 등이 결과의 해석에 오차를 가져 올 수 있었다. 앞으로 당뇨병의 다수를 차지하는 제2형 당뇨에 대한 연구를 위한 동물모델의 개발이 시급하다고 생각한다.

V. 결 론

제1형 당뇨모델 흰쥐의 상악골 발치와에 즉시 식립한 임플란트에 대한 골형성반응은 정상군과 비교하였을 때 저하되었으나, 인슐린 치료군은 정상군과 유사하여 인슐린이 골형성과정에 부분적으로 기여하는 것으로 여겨졌다. 이상의 결과로 혈당조절이 불가능한 당뇨환자의 임플란트 즉시 식립치료법은 적절하지 못하며, 성공적인 골유착을 위해서 대사기능의 조절이 필요하다고 생각한다.

References

- Balshi TJ, Wolfinger GJ. Dental implants in the diabetic patient: a retrospective study. *Implant Dent* 1999;8:355-9.
- Thorstensson H, Kuylenstierna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1996;23:194-202.
- Lazzara RJ. Immediate implant placement into extraction sites: surgical and restorative advantages. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1989;9:332-43.
- Wagenberg BD, Ginsburg TR. Immediate implant placement on removal of the natural tooth: retrospective analysis of 1,081 implants. *Compend Contin Educ Dent* 2001;22:399-404, 406, 408 passim; quiz 412.
- Becker W, Goldstein M. Immediate implant placement: treatment planning and surgical steps for successful outcome. *Periodontol* 2000 2008;47:79-89.
- Marder MZ. Medical conditions affecting the success of dental implants. *Compend Contin Educ Dent* 2004;25:739-42, 744, 746 passim; quiz 772, 795.
- Oczakir C, Balmer S, Mericske-Stern R. Implant-prosthetic treatment for special care patients: a case series study. *Int J Prosthodont* 2005;18:383-9.
- McMahon MM, Bistran BR. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:1-9.
- Kotsovilis S, Karoussis IK, Fourmousis I. A comprehensive and critical review of dental implant placement in diabetic animals and patients. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:587-99.
- Mombelli A, Cionca N. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clin Oral Implants Res* 2006;17 Suppl 2:97-103. Erratum in: *Clin Oral Implants Res* 2006;17:746.
- Olson JW, Shernoff AF, Tarlow JL, Colwell JA, Scheetz JP, Bingham SF. Dental endosseous implant assessments in a type 2 diabetic population: a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15:811-8.
- van Steenberghe D, Jacobs R, Desnyder M, Maffei G, Quirynen M. The relative impact of local and endogenous patient-related factors on implant failure up to the abutment stage. *Clin Oral*

- Implants Res 2002;13:617-22.
13. Fiorellini JP, Chen PK, Nevins M, Nevins ML. A retrospective study of dental implants in diabetic patients. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:366-73.
 14. Morris HF, Ochi S, Winkler S. Implant survival in patients with type 2 diabetes: placement to 36 months. *Ann Periodontol* 2000;5:157-65.
 15. Nevins ML, Karimbux NY, Weber HP, Giannobile WV, Fiorellini JP. Wound healing around endosseous implants in experimental diabetes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13:620-9.
 16. Fiorellini JP, Nevins ML, Norkin A, Weber HP, Karimbux NY. The effect of insulin therapy on osseointegration in a diabetic rat model. *Clin Oral Implants Res* 1999;10:362-8.
 17. McCracken MS, Aponte-Wesson R, Chavali R, Lemons JE. Bone associated with implants in diabetic and insulin-treated rats. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:495-500.
 18. Takeshita F, Iyama S, Ayukawa Y, Kido MA, Murai K, Suetsugu T. The effects of diabetes on the interface between hydroxyapatite implants and bone in rat tibia. *J Periodontol* 1997;68:180-5.
 19. Siqueira JT, Cavalher-Machado SC, Arana-Chavez VE, Sannomiya P. Bone formation around titanium implants in the rat tibia: role of insulin. *Implant Dent* 2003;12:242-51.
 20. Canalis E. The hormonal and local regulation of bone formation. *Endocr Rev* 1983;4:62-77.
 21. Taylor AM, Sharma AK, Avasthy N, Duguid IG, Blanchard DS, Thomas PK, *et al.* Inhibition of somatomedin-like activity by serum from streptozotocin-diabetic rats: prevention by insulin treatment and correlation with skeletal growth. *Endocrinology* 1987;121:1360-5.
 22. Canalis E. Effect of insulinlike growth factor I on DNA and protein synthesis in cultured rat calvaria. *J Clin Invest* 1980;66:709-19.
 23. Jeong SY, Shin SH, Kim UK, Park BS, Chung IK. The study of bone mineral density in the mandible of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2002;28:95-102.
 24. Goodman WG, Hori MT. Diminished bone formation in experimental diabetes. Relationship to osteoid maturation and mineralization. *Diabetes* 1984;33:825-31.
 25. Kopman JA, Kim DM, Rahman SS, Arandia JA, Karimbux NY, Fiorellini JP. Modulating the effects of diabetes on osseointegration with aminoguanidine and doxycycline. *J Periodontol* 2005;76:614-20.
 26. Hasegawa H, Ozawa S, Hashimoto K, Takeichi T, Ogawa T. Type 2 diabetes impairs implant osseointegration capacity in rats. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008;23:237-46.
 27. Kwon PT, Rahman SS, Kim DM, Kopman JA, Karimbux NY, Fiorellini JP. Maintenance of osseointegration utilizing insulin therapy in a diabetic rat model. *J Periodontol* 2005;76:621-6.
 28. Shirakura M, Fujii N, Ohnishi H, Taguchi Y, Ohshima H, Nomura S, *et al.* Tissue response to titanium implantation in the rat maxilla, with special reference to the effects of surface conditions on bone formation. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:687-96.
 29. Shyng YC, Devlin H, Ou KL. Bone formation around immediately placed oral implants in diabetic rats. *Int J Prosthodont* 2006;19:513-4.