

Aus der Abteilung für Parodontologie
in der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie
des Universitätsklinikums der Universität Würzburg

Leiter: Prof. Dr. med. dent. Ulrich Schlagenhaut

PARODONTALER STATUS
BEI TYP-1-DIABETIKERN UND
INSULINPFLICHTIGEN TYP-2-DIABETIKERN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Claudia Herrmann

aus Bad Kissingen

Würzburg, Juni 2011

Referent: Prof. Dr. med. dent. Ulrich Schlagenhaut

Korreferent: Prof. Dr. med. Martin Eigenthaler

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Mai 2012

Die Promovendin ist Zahnärztin.

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	- 1 -
1.1 Entzündliche Parodontalerkrankungen	- 3 -
1.1.1 Entzündungsformen und klinische Kennzeichen	- 3 -
1.1.1.1 Gingivitis.....	- 4 -
1.1.1.2 Parodontitis	- 5 -
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese.....	- 6 -
1.1.2.1 Pathogene Mikroorganismen	- 6 -
1.1.2.2 Wirtsreaktionen	- 7 -
1.1.2.3 Gingivitis versus Parodontitis	- 9 -
1.1.3 Systemische Effekte	- 10 -
1.1.4 Epidemiologie und Definitionen des Schweregrades parodontaler Erkrankungen	- 11 -
1.1.4.1 Bedeutsame allgemeine Studien und deren Vergleichbarkeit	- 11 -
1.1.4.2 Parodontitishäufigkeit in der vierten Deutschen Mundgesundheitsstudie	- 12 -
1.1.4.3 Zeitliche Entwicklung der Parodontitishäufigkeit und der Zahnverluste.....	- 14 -
1.1.4.4 Problematik der Indexsysteme zur Beschreibung der Parodontitis.....	- 14 -
1.2 Metabolisches Syndrom.....	- 17 -
1.2.1 Definition	- 17 -
1.2.2 Häufigkeit, Entwicklung und klinische Bedeutung	- 18 -
1.2.3 Subklinische Inflammation	- 20 -
1.2.4 Adipositas: Fettgewebe als immunologisch aktives Organ.....	- 22 -
1.3 Diabetes mellitus.....	- 24 -
1.3.1 Allgemeines zur Diabeteserkrankung	- 24 -
1.3.1.1 Epidemiologische Aspekte.....	- 24 -
1.3.1.2 Diagnosekriterien	- 25 -
1.3.1.3 Diabetesklassifikation	- 25 -
1.3.2 Typ-1-Diabetes	- 26 -
1.3.2.1 Kennzeichen, Manifestationsalter, Häufigkeit	- 26 -
1.3.2.2 Pathophysiologie, Autoimmunphänomene	- 27 -

1.3.3	Typ-2-Diabetes	- 29 -
1.3.3.1	Kennzeichen, Manifestationsalter, Häufigkeit	- 29 -
1.3.3.2	Pathophysiologie	- 30 -
1.3.4	Diabetische Folgeerkrankungen	- 37 -
1.3.4.1	Klassische diabetische Folgeerkrankungen	- 38 -
1.3.4.2	Pathophysiologische Besonderheit bei diabetischen Folgeschäden: Bildung von glykierten Endprodukten	- 41 -
1.4	Wechselwirkungen zwischen Parodontitis und Diabetes mellitus	- 45 -
1.4.1	Einfluss einer Diabeteserkrankung auf parodontale Entzündungsprozesse und das parodontale Gewebe	- 45 -
1.4.1.1	Direkter, nicht entzündlicher Einfluss auf das parodontale Gewebe	- 47 -
1.4.1.2	Immunologische Aspekte	- 49 -
1.4.1.3	Mikrobiologische Aspekte	- 53 -
1.4.2	Einfluss parodontaler Entzündungen auf eine Diabeteserkrankung	- 57 -
1.4.2.1	Literaturüberblick: Klinische Untersuchungen	- 57 -
1.4.2.2	Immunologisch vermittelte Konsequenzen	- 58 -
1.4.2.3	Ernährungsbedingte Aspekte	- 60 -
1.4.3	Effekte einer parodontalen Therapie bei Diabetes mellitus	- 62 -
1.4.3.1	Parodontaltherapie ohne Antibiotikaunterstützung	- 62 -
1.4.3.2	Parodontaltherapie mit Antibiotikaunterstützung	- 63 -
1.5	Parodontaler Status bei Typ-1-Diabetikern und insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern	- 66 -
2	ZIEL DER STUDIE	- 69 -
3	MATERIAL UND METHODEN	- 70 -
3.1	Charakterisierung der Studienpopulation	- 70 -
3.2	Zeitlicher Ablauf	- 70 -
3.3	Patientenrekrutierung und Einschlusskriterien	- 70 -
3.4	Zahnmedizinische Befunderhebung	- 71 -
3.5	Erfassung allgemeiner und medizinisch-diabetologischer Daten	- 78 -
3.6	Standardisierte Befragung der Studienteilnehmer	- 82 -
3.7	Datenanalyse, statistische Methoden	- 82 -

4	ERGEBNISSE	- 84 -
4.1	Zahnmedizinische Befunde.....	- 84 -
4.2	Medizinisch-diabetologische Charakteristika.....	- 87 -
4.3	Allgemeine Patientendaten und Hintergrundfaktoren.....	- 91 -
4.4	Fragebogenauswertung.....	- 92 -
5	DISKUSSION	- 95 -
5.1	Studienaufbau: Einschlusskriterien.....	- 96 -
5.2	Wahl der Parodontitisklassifikation zur Darstellung des primären Endpunktes.....	- 99 -
5.3	Datenmaterial und Ergebnisse.....	- 100 -
5.4	Resümee.....	- 112 -
5.5	Konsequenzen für die Praxis.....	- 114 -
5.5.1	Im Bereich der Diabetologie.....	- 115 -
5.5.2	Im Bereich der Zahnheilkunde.....	- 117 -
5.5.3	Interdisziplinäre Zusammenarbeit.....	- 118 -
5.5.4	Für Diabetiker.....	- 119 -
5.5.5	Abschließendes Fazit.....	- 119 -
6	ZUSAMMENFASSUNG	- 120 -
6.1	Hintergrund.....	- 120 -
6.2	Zielstellung.....	- 120 -
6.3	Material und Methoden.....	- 120 -
6.4	Ergebnisse.....	- 121 -
6.5	Schlussfolgerung.....	- 121 -
7	LITERATURVERZEICHNIS	- 122 -
8	VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	- 133 -
9	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	- 134 -
10	ANLAGEN	- 136 -

DANKSAGUNG

LEBENS LAUF

1 EINLEITUNG

Bereits im Jahre 1826 wurde zwischen schweren parodontalen Erkrankungen mit Attachmentverlusten bis hin zum frühzeitigen Zahnverlust und dem Krankheitsbild des Diabetes mellitus ein Zusammenhang gesehen [99]. Mehr als 100 Jahre später, nämlich 1928, beschrieb Williams [148] die diabetische Parodontopathie als eigenständiges Krankheitsbild [99] und gegen Ende des vergangenen Jahrhunderts, im Jahre 1993, bezeichnete H. Loe [88] die Parodontitis als die „sechste Komplikation des Diabetes mellitus“.

Dennoch wurden lange Zeit über die möglichen Wechselwirkungen zwischen Parodontopathien und Diabetes mellitus kontroverse Diskussionen geführt. So kamen Bay et al. 1974 [5] und Barnett et al. 1984 [4] in ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass keine Beziehung zwischen Diabetes mellitus und Parodontalerkrankungen bestünde. Sie vertraten stattdessen die Meinung, dass ein gleichzeitiges Vorhandensein von diabetischer Stoffwechsellage und schweren Parodontalerkrankungen mit erhöhtem Zahnverlust eher zufällig sei [99]. Die Mehrzahl der Autoren von diabetischer und parodontologischer Fachliteratur ist sich heute jedoch darüber einig, dass eine über längere Zeit bestehende diabetische Stoffwechselsituation, insbesondere bei schlechter Blutzuckereinstellung, einen ungünstigen Einfluss auf parodontale Strukturen ausübt [18; 82; 94; 97; 99]. 2003 nahm auch die American Diabetes Association (ADA) zu diesem Thema Stellung und wies darauf hin, dass parodontale Erkrankungen bei Menschen mit Diabetes mellitus vermehrt zu finden seien [116].

Mittlerweile konnten verschiedene Studien zeigen, dass Diabetiker im Vergleich zu Nichtdiabetikern ein zwei- bis dreifach höheres relatives Risiko sowohl für das Auftreten schwerer Parodontitiden als auch für die Progression der Erkrankung des Parodonts aufweisen [18; 42; 47; 85; 97; 121]. Das vermehrte Vorkommen und das größere Ausmaß parodontaler Erkrankungen bei Diabetikern wird in der Mehrzahl der Publikationen vor allem mit der Güte der glykämischen Einstellung und der Diabetesdauer in Zusammenhang gebracht [18; 25; 85; 94; 97; 99; 115; 143].

Aufgrund dieser Aussagen ist es naheliegend und es erscheint gerechtfertigt, die Parodontitis bei Diabetikern durchaus in die Rubrik der „diabetischen Folgeerkrankungen“ einzuordnen oder zumindest von einer „diabetischen Begleiterkrankung“ zu sprechen.

Auch die umgekehrte Fragestellung mit einer anderen Perspektive ist von Bedeutung, nämlich:

Hat eine bestehende Parodontitis ungünstige Auswirkungen auf die Entstehung eines Diabetes mellitus bzw. auf die Qualität der Einstellung einer diabetischen Stoffwechselsituation?

Bei der Betrachtung von Wechselwirkungen zwischen Diabeteserkrankung und Parodontitis zeigt die aktuelle Literatur ganz eindeutig, dass nicht nur die Güte der Blutzuckereinstellung Einfluss auf das parodontale Gewebe ausüben kann, sondern es wird vielmehr in zahlreichen Publikationen darauf hingewiesen, dass umgekehrt eine Parodontitis neben den lokalen Symptomen am Zahnhalteapparat auch systemische Auswirkungen verursachen kann. Diese können unter anderem speziell bei der Entwicklung einer Diabeteserkrankung eine Rolle spielen, sie können aber auch für die Einstellungsqualität einer bereits bestehenden diabetischen Stoffwechselsituation von Bedeutung sein [16; 92; 94; 116; 123; 138].

So wird berichtet, dass Patienten mit Parodontitis doppelt so häufig an Diabetes mellitus erkrankt sind wie parodontal gesunde Individuen [18; 135]. Außerdem haben zahlreiche Studien gezeigt, dass Diabetiker mit gleichzeitiger Parodontitis ein größeres Risiko für ein schlechtes Behandlungsergebnis des Blutzuckers haben, als Diabetiker ohne eine Erkrankung des Zahnhalteapparates [16; 18; 97; 116]. Eine Parodontitis kann also umgekehrt auch wesentlich und nachhaltig den Therapieerfolg einer Diabeteserkrankung negativ beeinflussen.

1.1 Entzündliche Parodontalerkrankungen

1.1.1 Entzündungsformen und klinische Kennzeichen

Mit dem Begriff Parodontalerkrankungen werden alle entzündlichen pathologischen Veränderungen der komplexen Gewebe des Zahnhalteapparates (Parodontium), d.h. von Gingiva, Desmodont, Zahnzement und Alveolarknochen, zusammengefasst [33]. Beim „International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions“ 1999 in den USA wurde hierüber eine neue, allgemein gültige Klassifikation erstellt und dabei die Bezeichnungen klarer definiert und vereinheitlicht [1; 33]. Seitdem unterscheidet man insgesamt acht verschiedene wesentliche parodontale Krankheitsbilder:

- I. Gingivale Erkrankungen
- II. Chronische Parodontitis
- III. Aggressive Parodontitis
- IV. Parodontitis als Manifestation einer Systemerkrankung
- V. Nekrotisierende Parodontalerkrankungen
- VI. Abszesse des Parodonts
- VII. Parodontitis im Zusammenhang mit endodontischen Läsionen
- VIII. Entwicklungsbedingte oder erworbene Deformationen und Zustände

Diese acht Krankheitstypen werden wiederum in weitere Unterpunkte unterteilt, welche in der Publikation „Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions“ von Gary C. Armitage beschrieben sind [1].

Zu den häufigsten und damit klinisch bedeutsamsten parodontalen Erkrankungen zählen die Gingivitis, welche eine Untergruppe der Gingivalen Erkrankungen (Kategorie I) darstellt, sowie die Parodontitis (Kategorie II und III).

Früher wurde die Gingivitis als Initialerkrankung angesehen und die Parodontitis als Folgeerscheinung einer persistierenden Gingivitis interpretiert (WHO 1978) [33; 146]. Heute dagegen betrachtet man die Gingivitis und die Parodontitis als jeweils eigenständige Krankheiten, die durch unterschiedliche Entstehungsmechanismen charakterisiert werden und durch verschiedene Verlaufsformen gekennzeichnet sind [33]. Beiden gemeinsam ist jedoch, dass es sich um plaqueassoziierte und entzündliche Erkrankungen handelt [112; 149].

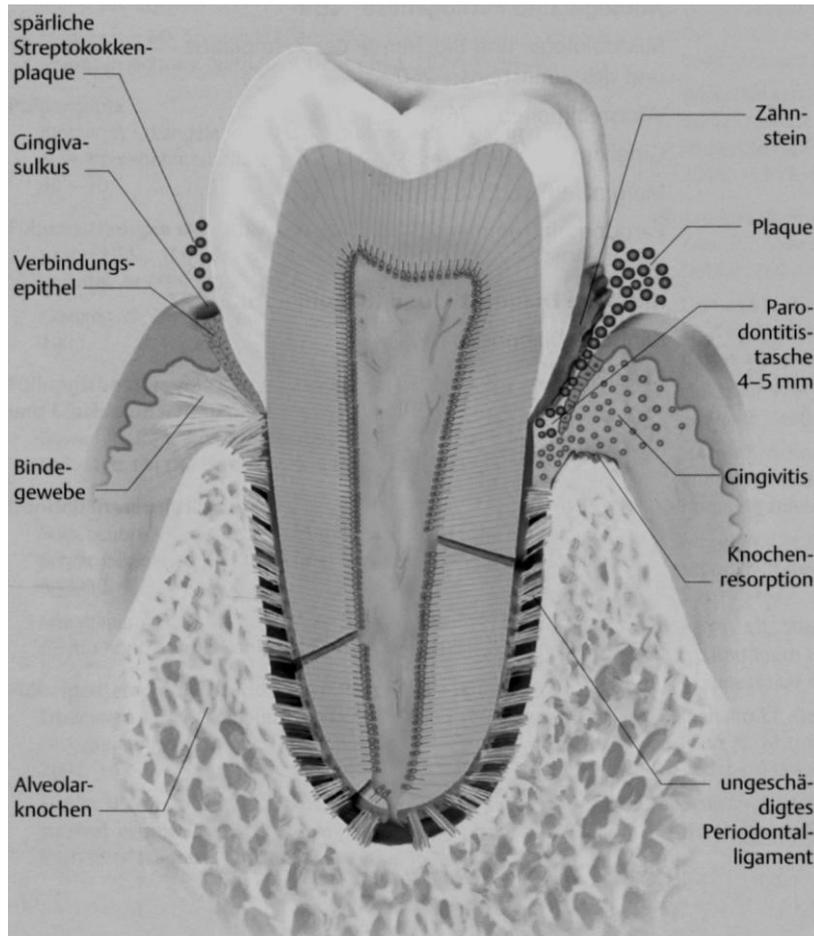


Abb. 1: Vergleich des gesunden Parodonts (linke Zahnhälfte) mit einem pathologisch verändertem Parodont (rechts) (hier: gemeinsames Auftreten von Gingivitis und Parodontitis) [33]

1.1.1.1 Gingivitis

Als Gingivitis wird eine Entzündungsreaktion der Gingiva bezeichnet, die durch das entzündungsauslösende Potenzial des gereiften Biofilms der Zahnplaques verursacht wird. Die klinischen Symptome der Gingivitis sind Blutung, Rötung und Schwellung bis hin zu Ulzeration der Gingiva [149].

Bereits 1965 beschrieben Loe et al. [87] das heute noch gültige Gingivitismodell, indem sie in einer gezielten experimentellen klinischen Untersuchung nachweisen konnten, dass Auftreten und Ausmaß einer Gingivitis hauptsächlich mit einem Überwachsen von bakteriellen Plaques am Zahnhals zusammenhängen, also mit der Effizienz der persönlichen häuslichen Mundhygiene [33; 127]. Durch Plaqueakkumulation kann eine experimentelle Gingivitis beim Menschen nahezu an jedem Zahn ausgelöst werden. Das Ausmaß der Entzündungsreaktion hängt jedoch von der Quantität und Qualität des

Plaquebefalls sowie ganz wesentlich von der individuell unterschiedlichen Wirtsantwort, insbesondere der Reaktionslage des Immunsystems, ab. Eine Gingivitis verläuft überwiegend nichtdestruktiv, kann aber auch zu destruktiven Veränderungen führen, welche jedoch nach Elimination der Ursache langfristig vollständig reversibel sind [33].

1.1.1.2 Parodontitis

Die Parodontitis ist eine ausgeprägt destruktiv verlaufende Entzündungsreaktion des Parodontiums auf das entzündungserregende Potenzial des gereiften Biofilms der parodontalen Tasche bei entsprechender Wirtsreaktion [33]. Klinisch ist die Parodontitis gekennzeichnet durch Taschenbildung und zunehmenden Attachmentverlust (Abbau von parodontalem Bindegewebe und Knochen), in akuten Stadien kann es zu Eiterbildung und rezidivierenden Parodontalabszessen kommen, chronische Verläufe können zur Lockerung, Wanderung und schließlich zum Verlust des Zahnes führen [33; 149]. Wie oben bei der Typisierung von entzündlichen Parodontalerkrankungen bereits aufgeführt, werden definitionsgemäß zwei Hauptformen der Parodontitis unterschieden und zwar die chronische bzw. die aggressive Parodontitis, wobei die chronische Form in ca. 95% der Fälle auftritt [149].

Für die Entstehung und Progression einer Parodontitis sind parodontale Mikroorganismen alleine nicht ausreichend [33]. Vielmehr ist nach aktuellem Wissensstand die Wirtsantwort, welche bei einer gestörten Reaktionslage des oralen Immunsystems zu einer überschießenden Entzündungsreaktion führen kann, entscheidend [127]. Bei der Parodontitis handelt es sich somit um eine komplexe multifaktorielle Erkrankung. Bei deren Auslösung und Verlaufsgeschwindigkeit ist auf der einen Seite die Akkumulation parodontalpathogener Keime im gingivalen Sulkus wesentlich, die unter anderem durch die Qualität der Mundhygiene beeinflusst wird. Auf der anderen Seite ist das Immunsystem von ganz entscheidender Bedeutung, wobei zahlreiche modulierende ätiologische Faktoren eine Rolle spielen, wie zum Beispiel Rauchen, genetische Disposition, systemische Allgemeinerkrankungen, Schwangerschaft, fortschreitendes Alter, Virusinfekte, Präsenz von proinflammatorischen Mediatoren und psychosozialer Stress (vgl. Abb.2) [18; 149].

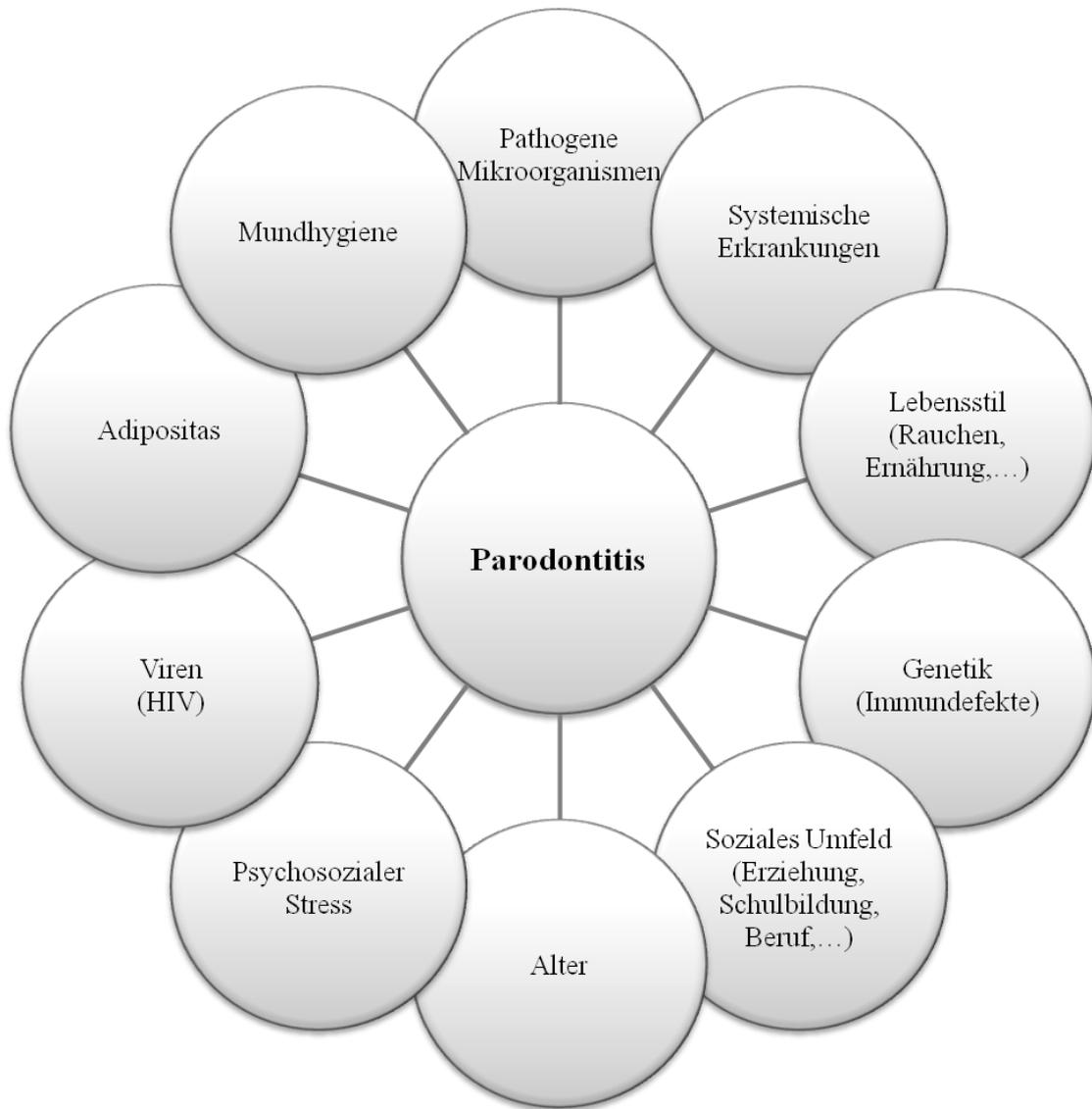


Abb. 2: Risikofaktoren der Parodontitis

Nach wie vor gilt also der Grundsatz „ohne Bakterien keine Parodontitis“, aber andererseits auch die Tatsache, dass parodontalpathogene Bakterien alleine nicht ausreichen, um eine Parodontitis zu verursachen [149].

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

1.1.2.1 Pathogene Mikroorganismen

Wie oben erwähnt stellen parodontalpathogene Mikroorganismen sowohl für die Entstehung der Gingivitis als auch der Parodontitis eine notwendige Bedingung dar. Bei beiden Erkrankungen besiedeln gramnegative, überwiegend anaerobe Bakterien, die in einem Biofilm organisiert sind, in wesentlich größerer Anzahl als unter physiologischen

Bedingungen, den Zahnhals bzw. die Wurzeloberfläche. Bei schwacher immunologischer Abwehrleistung des Wirts vermögen die Bakterien zudem in Taschenepithel und subepitheliales Bindegewebe einzudringen [18; 42].

Zu den parodontalpathogenen Mikroorganismen zählen unter anderem *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* und *Campylobacter rectus* [7].

Diese Keime weisen diverse Virulenzfaktoren auf sowie die Fähigkeit zum Wachstum in strukturierten Biofilmen, die den Elementen der humoralen und zellulären Wirtsantwort nicht oder nur sehr eingeschränkt zugänglich sind. Die spezifische Virulenz der einzelnen Bakterien kann dabei einen Einfluss auf die Stärke und Geschwindigkeit der Krankheitsprogression von Gingivitis oder Parodontitis nehmen. Einige Parodontalkeime sind beispielsweise in der Lage proteolytische Enzyme, welche das Bindegewebe angreifen, oder Lipoteichonsäuren, die für die Resorption von Knochengewebe mitverantwortlich sind, freizusetzen. Eine besondere Rolle spielen darüber hinaus spezifische, von *Porphyromonas gingivalis* gebildete Proteinase, die sog. Gingipaine, welche unter anderem in der Lage sind Antikörper zu spalten. Daneben ist es einigen Bakterienspezies, wie z.B. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* möglich, polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PMN), Monozyten und Lymphozyten durch Synthese von Leukotoxinen so schwer zu schädigen, dass deren Abwehrfunktionen ausgeschaltet werden und sie in der Folge nicht mehr gegen die schädigenden Parodontalkeime vorgehen können [33; 149].

1.1.2.2 Wirtsreaktionen

Das direkt schädigende Potential der Mikroorganismen spielt bei der Destruktion parodontalen Gewebes im Vergleich zu den Schädigungsmöglichkeiten des Parodonts durch immunologische Vorgänge quantitativ jedoch nur eine untergeordnete Rolle. Vielmehr provozieren die Bakterien im pathogenetischen Verlauf entzündlicher Parodontalerkrankungen den Attachmentverlust indem sie Entzündungsreaktionen induzieren, welche nicht nur Abwehrmechanismen darstellen, sondern auch destruktives Potenzial besitzen. Hierbei treten sowohl unspezifische als auch spezifische Immunreaktionen auf, welche im Folgenden genauer beschrieben werden [33; 149]:

Um das Wachstum von pathogenen Bakterien im subgingivalen Biofilm effektiv zu begrenzen, reagiert der Wirt zunächst mit der Aktivierung der unspezifischen, angeborenen Abwehr: Es wandern PMN und etwas verzögert auch Makrophagen in den gingivalen Sulkus ein. Diese professionellen Abwehrzellen und neben ihnen auch phagozytär aktive Epithelzellen können Antigene der parodontalen Mikroorganismen direkt erkennen und binden. Ein bedeutendes Antigen stellt hierbei ein spezielles Strukturelement der Zellwand gramnegativer Keime dar, nämlich das Lipopolysaccharid, auch Endotoxin genannt. In der Folge kommt es zur Phagozytose von pathogenen Mikroorganismen, wodurch ein weiteres Vordringen der Bakterien gehemmt wird [59; 112; 149].

Neben der unspezifischen Immunität wird auch das spezifische, erworbene Immunsystem aktiviert, indem Makrophagen und Dendritische Zellen Antigene der phagozytierten Mikroorganismen gegenüber T-Helferzellen präsentieren. Hierdurch wird die Produktion antigenspezifischer Antikörper durch Plasmazellen angeregt, welche schließlich in den Sulkusfluid freigesetzt werden und mit den Bakterien oder ihren Bruchstücken Antigen-Antikörper-Komplexe in Vorbereitung zur Phagozytose bilden. Zudem wandern auch zytotoxische T-Lymphozyten ein [33; 59; 149].

Bei all den eben beschriebenen Vorgängen der unspezifischen und spezifischen Abwehr werden proinflammatorische Entzündungsmediatoren durch ansässige Zellen und Immunzellen freigesetzt, primär zur Koordination der teilnehmenden Zellen und der immunologischen Abläufe [59; 149].

Ist die Wirtsantwort auf die parodontalen Keime nicht ausreichend, gelangen Bakterien, bakterielle Fragmente oder ihre Stoffwechselprodukte, zunehmend durch das schützende orale Epithel ins subepitheliale parodontale Gewebe [18; 127]. In der Folge werden Makrophagen, Mastzellen und Gewebezellen zur Zytokinausschüttung stimuliert, wodurch eine lokale Entzündung ausgelöst wird. Zu den wichtigsten Zytokinen der frühen Abwehr und der Entzündung zählen Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Prostaglandin E2 (PGE2) [59; 119]. Das Ziel der Entzündung ist die Rekrutierung von Leukozyten in das Gewebe zur Eliminierung der eingedrungenen bakteriellen Antigene. So wird das gingivale Gewebe zunehmend von Granulozyten, Makrophagen, Lymphozyten und später auch von antikörperproduzierenden Plasmazellen infiltriert [18]. Um die relativ kleinen Bakterien und ihre Fragmente in allen Nischen zu erreichen und zuverlässig beseitigen zu können, müssen sich die rela-

tiv großen Abwehrzellen jedoch Platz schaffen und zerstören so nicht nur die Keime, sondern auch gesundes Gewebe.

Neben der Rekrutierung von Immunzellen bewirken die Zytokine auch eine Veränderung des Verhaltens und Stoffwechsels der Zellen im Entzündungsgebiet. Beispielsweise veranlassen aktivierte Makrophagen durch ihre Freisetzung von IL-1 und TNF- α die ortsansässigen Fibroblasten zur Sekretion von abbaufördernden, sekundären Mediatoren wie PGE2 und Matrixmetalloproteinasen (MMPs) [33; 149]. MMPs, zu denen unter anderem Kollagenasen zählen, induzieren die Zerstörung der Extrazellulärmatrix des parodontalen Bindegewebes [149]. PGE2, wie auch TNF- α und IL-1 β stimulieren die Resorption des benachbarten alveolären Knochens durch Aktivierung von Osteoklasten und Hemmung der Osteoblasten, wobei für eine verstärkte Osteoklastentätigkeit mit Knochenabbau nach neuestem Kenntnisstand hauptsächlich das IL-1 β verantwortlich gemacht wird [42; 149].

1.1.2.3 Gingivitis versus Parodontitis

Üblicherweise bewirkt die Invasion geringer Mengen bakterieller Antigene in das gingivale Bindegewebe die Entstehung einer reversiblen Gingivitis [127]. Bei der Gingivitis wird das Saumepithel, auch Verbindungsepithel genannt, welches auf der einen Seite über seine interne Basallamina mit der Zahnoberfläche und auf der anderen Seite über seine externe Basallamina mit dem Bindegewebe verbunden ist, zwar von der wachsenden Plaque zum Teil verdrängt, jedoch bleibt seine Anheftung am Zahn bestehen. Solange diese Integrität der Anheftung des Saumepithels am Zahn nicht infrage gestellt wird, sind eventuelle Gewebsdestruktionen reversibel [112; 149].

Bei der Parodontitis hingegen kommt es zu einer Zerstörung der Verbindung von Saumepithel und Zahn, wodurch das Saumepithel eine apikale Verschiebung erfährt. Die Folge dessen ist eine kleinflächige, aber irreversible Zerstörung des Parodonts mit der Entstehung einer parodontalen Tasche [18; 33; 127]. Diese ist ein Schlupfwinkel und Reservoir für opportunistische parodontalpathogene Bakterien, welche die Parodontitis unterhalten und ein Fortschreiten der Erkrankung fördern können [149]. Die Progression der Parodontitis ist selten gleichmäßig, vielmehr wechseln sich kurze Schübe der Destruktion (unbefriedigende Immunantwort) und längere Phasen der Stagnation (erfolgreiche Abwehr) ab [33; 149]. Letztendlich führen viele kleinflächige, irreversible Zerstörungen des Parodonts in Phasen der Destruktion auch zu einem klinisch sichtba-

ren Verlust von Bindegewebe und Knochen [127]. Unbehandelt schreitet dieser Prozess immer weiter voran, er endet schließlich im Abbau des gesamten parodontalen Stützgewebes eines Zahnes und führt zu dessen Spontanausfall.

Eine entscheidende Rolle dabei, ob sich bei Anwesenheit von parodontalpathogenen Bakterien eine Gingivitis oder eine Parodontitis entwickelt, spielen vor allem die Aktivität und die Reaktion des Immunsystems. Ist dieses durch oben aufgeführte Risikofaktoren geschwächt (vgl. Abb.2), so können die parodontalen Keime im gingivalen Sulkus und Bindegewebe nicht angemessen eliminiert werden. Auf der anderen Seite kann das Immunsystem auch übersteigert auf bakterielle Antigene reagieren und eine der bakteriellen Bedrohung nicht adäquate Entzündungsreaktion induzieren [127]. Dieser nicht angepassten Wirtsantwort auf den Infekt kann eine Hyperreaktivität von Entzündungszellen mit einer vermehrten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und Enzyme, eine zu lange Lebensdauer aktivierter Entzündungszellen (verzögerte Apoptose) oder auch eine zu geringe Freisetzung von Rezeptorantagonisten der proinflammatorischen Zytokine zugrunde liegen [149].

1.1.3 Systemische Effekte

Werden Zytokine, wie TNF- α , IL-1 und IL-6 von den spezifischen Immunzellen im parodontalen Bindegewebe in erhöhten Konzentrationen gebildet, kommt es nicht nur lokal zur vermehrten parodontalen Destruktion, sondern die Zytokine können auch in die Blutbahn gelangen und systemische Effekte, die sogenannte Akute-Phase-Reaktion, hervorrufen [33]. So offenbarten klinische Untersuchungen, dass Parodontitispatienten zum einen erhöhte Serumspiegel an IL-1, IL-6 und TNF- α aufweisen, zum anderen aber auch höhere Serumkonzentrationen von Leukozyten und Akute-Phase-Proteinen, wie dem C-reaktivem Protein (CRP), Serumamyloid-A-Protein, Ceruloplasmin und Fibrinogen [20; 83]. Beispielsweise konnte in einer Studie von Lim et al. [85] eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem CRP-Wert und erhöhter Taschentiefe gezeigt werden. Auch Loos et al. [90] berichteten über höhere systemische Konzentrationen von CRP, IL-6 und einer erhöhten Leukozytenzahl bei Parodontitispatienten im Vergleich zu Gesunden [42]. In einer weiteren Untersuchung von Noack et al. [106], wiesen Patienten mit starkem Attachmentverlust signifikant höhere mittlere CRP-Werte auf als gesunde Kontrollpersonen [42]. Kürzlich zeigten auch Bretz et al. [15] in einer großen

geriatriischen Kohorte, dass die TNF- α -Konzentration mit der Schwere der Parodontitis korreliert.

Neben den Zytokinen können aber auch vitale gramnegative Bakterien aus den Biofilmen und ihre Fragmente, wie Lipopolysaccharide, selbst Zugang zum Blutkreislauf erhalten, mit dem Resultat einer systemischen Verteilung der bakteriellen Produkte, es kommt also zu einer Bakteriämie [42]. Dies geschieht verstärkt nach zahnärztlichen Eingriffen wie Extraktionen, Scaling und Root planing, Sondierung parodontaler Taschen oder parodontalchirurgischen Behandlungen. Jedoch können auch schon alltägliche Vorgänge, wie Kauen oder häusliche Mundpflege, bei vorhandener Parodontitis eine Bakteriämie auslösen [26; 42]. Bakteriämien und Lipopolysaccharide im Blutkreislauf sind wiederum ein möglicher Stimulator für Immunzellen, die darauf mit verstärkter Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen reagieren [105]. So berichten Ide et al. [61] von einem vorübergehenden Anstieg von TNF- α in der Blutbahn nach vorherigem Scaling und Root planing.

Diesen negativen systemischen Effekten durch parodontale Entzündungen kann eine erfolgreiche Parodontal(PA)-Therapie entgegenwirken. Li et al. [83] berichteten, dass eine PA-Therapie die CRP-, Fibrinogen-, IL-6- und Leukozytenkonzentration zu senken sowie die Endothelfunktion zu verbessern vermag. Des Weiteren publizierten Mattila et al. [96] und D'Aiuto et al. [17] über eine Reduktion der CRP-Konzentration durch eine PA-Therapie bei Patienten mit Parodontitis. Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Forschungsgruppe um Harnack et al. aus Gießen im Rahmen einer Interventionsstudie [41; 42]. Von 24 Patienten mit schwerer Parodontitis (> 12 Zähne mit Taschensondierungstiefe > 5mm) wiesen 25% erhöhte systemische CRP-Werte von über 5mg/l auf. Sechs Monate nach erfolgter PA-Therapie wurde nur noch bei einem Patienten ein CRP-Spiegel in dieser Höhe gemessen.

1.1.4 Epidemiologie und Definitionen des Schweregrades parodontaler Erkrankungen

1.1.4.1 Bedeutsame allgemeine Studien und deren Vergleichbarkeit

Zur Epidemiologie von parodontalen Erkrankungen wurden in den vergangenen Jahren sowohl national als auch international zahlreiche größere Studien durchgeführt.

Aus Deutschland stammen mit bundesweiter Datenerfassung die Deutschen Mundgesundheitsstudien (DMS) – letztmals veröffentlicht im Jahr 2005 als DMS IV; die ver-

gleichbare Vorgängerstudie DMS III wurde im Jahr 1997 publiziert [62]. Regional begrenzte Studien beziehen sich auf Mecklenburg-Vorpommern, nämlich SHIP O und SHIP I (Study of Health in Pomerania), welche zusätzlich einen longitudinalen Datenvergleich berücksichtigen [49; 101].

Bei den großen internationalen epidemiologischen Untersuchungen zur Parodontitis sind insbesondere zwei Studien aus den USA von allgemeiner Bedeutung und zwar NHANES III und NHANES IV (National Health and Nutrition Examination Survey) [13]. Aufgrund ihrer methodisch breiten Absicherung ist die erste nationale Parodontalstudie aus Frankreich, NPASES I (First National Periodontal and Systemic Examination Survey), erwähnenswert [101].

Bei einer genaueren inhaltlichen Gegenüberstellung der oben genannten Studien zeigen sich erhebliche Unterschiede hinsichtlich der benutzten parodontalen Indexsysteme und der klinischen Interpretation, so dass ein Ergebnisvergleich nur mit deutlichen Einschränkungen möglich erscheint und deshalb hier nicht näher ausgeführt werden soll. Leider hat sich bis heute in der nationalen und internationalen Forschungsliteratur auf dem Gebiet der parodontalen Epidemiologie keine einheitliche Definition für die Parodontitis durchgesetzt und es wird keine direkt vergleichbare Klassifikation für ihre möglichen Schweregrade mit den Ausprägungen leicht/ mittel/ schwer benutzt [101].

1.1.4.2 Parodontitishäufigkeit in der vierten Deutschen Mundgesundheitsstudie

Zur Evaluierung der Mundgesundheit in der Bundesrepublik Deutschland hat das Institut der Deutschen Zahnärzte im Auftrag der Kassenzahnärztlichen Bundesvereinigung und der Bundeszahnärztekammer im Jahr 2005 über 4500 Personen aus allen sozialen Schichten und Altersgruppen in einer repräsentativen Erhebung befragt und zahnmedizinisch untersucht. Die dabei erhobenen Ergebnisse sind in der Vierten Deutschen Mundgesundheitsstudie zusammengestellt [62].

Die DMS IV beschreibt einerseits eine Momentaufnahme der Mundgesundheit in Deutschland im Jahre 2005, insbesondere zu den Themen Karies, Erkrankungen des Zahnhalteapparates sowie Zahnverlust und Zahnersatz. Als Wiederholungsuntersuchung zur DMS III aus dem Jahre 1997 gibt sie andererseits einen Überblick über die Entwicklung der Mundgesundheit in Deutschland während eines Zehnjahreszeitraumes.

Zur Charakterisierung der Häufigkeiten von Parodontalerkrankungen wurden in der DMS IV unter anderem umfangreiche Daten getrennt nach den Altersklassen Kinder (12 Jahre), Jugendliche (15 Jahre), Erwachsene (35–44 Jahre) sowie Senioren (65–74 Jahre) erhoben. Die speziell gewählte altersmäßige Gruppeneinteilung entspricht den Vorgaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO), so dass eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen verschiedenen Staaten möglich ist [62].

Wegen der Favorisierung durch die WHO wurde in der DMS IV zur standardisierten semiquantitativen Beurteilung der parodontalen Situation das sog. Community Periodontal Indexsystem (CPI) benutzt [101]. Wie weiter unten ausgeführt wird, ist die Bewertung des Parodontitisstadiums anhand dieses Indexsystems aber nicht unproblematisch. Beim CPI wird das Gebiss in Sextanten eingeteilt und die Parameter Blutungsneigung, Zahnstein und Sondierungstiefe gemäß einem Punkteschema mit den fünf Ausprägungen 0, 1, 2, 3 und 4 ermittelt, wobei als CPI-Messgröße der jeweils schwerste Befall pro Sextant notiert wird. Im Unterschied zum Periodontal Screening Index (PSI) (vgl. 3.4) gehen bei der CPI-Befundung nur insgesamt sechs Indexzähne in die Bewertung ein, während bei der PSI-Erhebung alle Zähne pro Sextant klinisch bewertet werden [33; 101]. Bei einem CPI-Wert vom Grad 3 spricht man üblicherweise von einer mittelschweren Parodontitis, bei Grad 4 von einer schweren Form.

Aufgrund der Datenerhebung von DMS IV aus dem Jahre 2005 wird deutlich, dass Parodontalerkrankungen in Deutschland weit verbreitet und mit zunehmendem Patientenalter erwartungsgemäß häufiger sind. Bei Zugrundelegung des CPI-Systems leiden unter den Erwachsenen mittleren Alters (35–44 Jahre) in etwa jeder Fünfte, nämlich 20,5 Prozent, an einer schweren Form der Parodontitis; bei den Senioren ist dieser Anteil in etwa verdoppelt, denn unter den 65–74-Jährigen sind 39,8 Prozent von einer schweren Ausprägung der Erkrankung des Zahnhalteapparates betroffen.

Die prozentuale Klassenverteilung der CPI-Maximalwerte, wie sie sich bei der Querschnittsuntersuchung von DMS IV ergeben hat, ist für die Alterskohorte der Erwachsenen und der Senioren in Tabelle 1 übersichtsmäßig zusammengestellt. Gleichzeitig ist in dieser Tabelle die explizite Definition der Punktwerte des CPI aufgeführt.

Tab. 1: Relative Häufigkeiten der parodontalen Erkrankung in Deutschland aus dem Jahr 2005 gemäß CPI (Maximalwert-Klassifizierung) [33; 62; 149]

(maximaler) CPI-Wert	Alterskohorte (Häufigkeit in Prozent)	
	Erwachsene (35 - 44 J.)	Senioren (65 - 74 J.)
0 gesund	0,5	1,4
1 Blutung beim Sondieren	11,8	4,0
2 supra-/ subgingivaler Zahnstein, iatrogene marginale Irritationen	14,4	6,8
3 Taschensondierungstiefe (TT): 4 – 5 mm mittelschwere Parodontitis	52,7	48,0
4 Taschensondierungstiefe (TT): ≥ 6 mm schwere Parodontitis	20,5	39,8

1.1.4.3 Zeitliche Entwicklung der Parodontitishäufigkeit und der Zahnverluste

Ein direkter Vergleich von DMS IV (2005) mit DMS III (1997) zeigt, dass mittelschwere und schwere Parodontalerkrankungen in diesem Zeitraum deutlich zugenommen haben: bei Erwachsenen um 26,9% bzw. bei Senioren um 23,7%. Grund für diese scheinbare Negativentwicklung ist der allerdings erfreuliche Umstand, dass bei diesen Altersgruppen weniger Zähne durch Karies verloren gehen, jedoch die erhaltenen Zähne mit höherem Lebensalter ein größeres Risiko für parodontale Erkrankungen aufweisen [62]. Es ist somit davon auszugehen, dass in Deutschland in Zukunft die Häufigkeit von Parodontalerkrankungen weiterhin eine ansteigende Tendenz haben wird.

1.1.4.4 Problematik der Indexsysteme zur Beschreibung der Parodontitis

Wie oben angemerkt, gibt es keine einheitliche Definition und Klassifikation der Schweregrade einer Parodontitis, die üblicherweise in nationalen und internationalen Studien benutzt werden. Dadurch ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen nur bedingt gewährleistet.

Diese Problematik werden von W. Micheelis et al. in ihrem Artikel „Zur epidemiologischen Einschätzung der Parodontitislast in Deutschland – Versuch einer Bilanzierung“ aus dem Jahr 2008 ausführlich diskutiert [101]. Sie weisen darauf hin, dass eine Maximalwertebetrachtung, wie sie der in der DMS IV benutzten CPI-Klassifikation zugrunde liegt, zwangsläufig zu einer Überschätzung der Schweregrad-Prävalenz parodontaler Erkrankungen führt.

Bezugnehmend auf einen aktuellen Vorschlag einer Arbeitsgruppe der Centers of Disease Control (CDC) und der American Academy of Periodontology (AAP) [109] favorisieren die Autoren W. Micheelis et al. ein „kombiniertes Indexsystem“, bei dem Attachmentverluste und Sondierungstiefen für die Definition von Schweregraden der Parodontitis gleichzeitig bzw. integriert verrechnet werden, so dass die klinische Informationsmenge in der Falldefinition deutlich erhöht wird. Dieses Klassifikationssystem ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2: Klinische Klassifikation der Parodontitis gemäß den Empfehlungen der CDC/AAP-Arbeitsgruppe [101]

Krankheitsstadium	Klinische Definition (ohne 3. Molaren)		
	Attachmentverlust (AV)		Taschensondierungstiefe (TT)
Schwere Parodontitis	Mindestens 2 Zähne mit $AV \geq 6 \text{ mm}$	und	Mindestens 1 Zahn mit $TT \geq 5 \text{ mm}$
Moderate Parodontitis	Mindestens 2 Zähne mit $AV \geq 4 \text{ mm}$	oder	Mindestens 2 Zähne mit $TT \geq 5 \text{ mm}$
Keine oder milde Parodontitis	Weder schwere noch moderate Parodontitis		

Die Zweckmäßigkeit einer kombinierten Betrachtungsweise wird durch folgende Überlegungen gestützt: Da sich mit zunehmendem Lebensalter der Attachmentverlust vornehmlich durch zunehmende Rezession und weniger durch eine Zunahme der Sondierungstiefe entwickelt, ist die Sondierungstiefe allein, wie sie beim CPI verwendet wird, nicht sehr aussagekräftig. Andererseits sind tiefe Taschen der Ort der parodontalen Pa-

thogene, so dass das Attachmentlevel allein wiederum auch klinische Interpretationsschwierigkeiten heraufbeschwört [101].

Anhand der Ergebnisse von DMS IV wird im Folgenden verdeutlicht, wie verschieden sich die Prävalenzaussagen für die Parodontitishäufigkeiten in Deutschland im Jahr 2005 darstellen, je nachdem welches Indexsystem bei der Klassifikation verwendet wird.

Um die Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurde naheliegenderweise die bei der Maximalwertbetrachtung nach CPI mit den Klassifikationsparametern 0, 1 oder 2 zugeordneten Fälle als „keine oder milde Parodontitis“ eingruppiert. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 3.

Bei Zugrundelegung des CPI-Systems ist der Anteil der Patienten mit einer schweren Parodontitis sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den Senioren etwa dreimal so hoch als bei Benutzung der Klassifikation gemäß der CDC/AAP-Arbeitsgruppe [101].

Tab. 3: Parodontitishäufigkeiten (in Prozent) in Deutschland im Jahre 2005 bei Klassifikation nach dem modifizierten CPI-System bzw. gemäß der CDC/AAP-Arbeitsgruppe (basierend auf der DMS IV Studie) [101]

Krankheitsstadium	Erwachsene (35 – 44 J.)		Senioren (65 – 74 J.)	
	CPI	CDC/AAP	CPI	CDC/AAP
Keine oder milde Parodontitis	26,8	46,9	12,2	44,6
Moderate Parodontitis	52,7	45,3	48,0	41,9
Schwere Parodontitis	20,5	7,8	39,8	13,6

Die Epidemiologie der Parodontitis und die Problematik der verschiedenen Indexsysteme zur Beschreibung der Parodontitis wurden bewusst relativ ausführlich dargestellt, da dies zum Verständnis wesentlicher Punkte der eigenen Studie hilfreich ist.

1.2 Metabolisches Syndrom

1.2.1 Definition

Mit dem Begriff Metabolisches Syndrom bezeichnet man das überzufällig häufige, gemeinsame Auftreten von stammbetonter Adipositas (abdomineller bzw. viszeraler Adipositas mit androider Fettverteilung), Dyslipoproteinämie (Hypertriglyzeridämie und/oder erniedrigtem HDL-Cholesterin), gestörter Glukosetoleranz bzw. bereits manifestem Typ-2-Diabetes mellitus und essentieller arterieller Hypertonie [10; 24; 36; 125]. Das Metabolische Syndrom gilt als wichtigste Vorstufe bzw. Begleiterscheinung sowohl für den Typ-2-Diabetes als auch für kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere für die koronare Herzerkrankung und speziell für den Herzinfarkt [10].

Die Bezeichnung Metabolisches Syndrom geht zurück auf Hanefeld und Leonhardt [40] und wurde von ihnen 1981 in Deutschland eingeführt. International waren für dieses Cluster von Erkrankungen bereits vorher die Begriffe Syndrom X, Insulinresistenz-Syndrom, aber auch „Tödliches Quartett“ benutzt worden. Trotz einer so langen Geschichte wurde erstmals im Jahr 1998 eine international anerkannte Definition für das Krankheitsbild des Metabolischen Syndroms entwickelt. Mittlerweile existieren fünf aktuelle Definitionen dafür, die sich in erster Linie hinsichtlich der Gewichtung der verschiedenen Einzelkrankheiten in Nuancen unterscheiden [10]. Eine tabellarische Gegenüberstellung mit vergleichender Diskussion findet sich bei Blüher/Stumvoll [11].

Im klinischen Alltag wird heute üblicherweise die Version der American Heart Association (AHA) und des National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) benutzt. Diese ist in Tabelle 4 aufgeführt, welche dem Artikel „Adipositas und Diabetes mellitus“ der Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft entnommen ist [43].

Tab. 4: Diagnosekriterien für das Metabolische Syndrom (nach AHA/NHLBI)

Art der Krankheit = Bewertungskriterium	Definition des Parameters
Abdominelle Adipositas	Taillenumfang: Männer > 102 cm Frauen > 88 cm
Erhöhte Triglyzeride (nüchtern)	≥ 150 mg/dl oder medikamentöse Therapie
Niedriges HDL-Cholesterin (nüchtern)	Männer < 40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl oder medikamentöse Therapie
Bluthochdruck	≥ 130/85 mm/Hg oder medikamentöse Therapie
Erhöhte Nüchtern-Blutglukose	≥ 100 mg/dl (Plasmaglukose) oder medikamentöse Therapie
<u>Bewertung:</u> Treffen mindestens drei der fünf Kriterien zu, liegt ein Metabolisches Syndrom vor	

1.2.2 Häufigkeit, Entwicklung und klinische Bedeutung

Aufgrund von epidemiologischen Analysen kann angenommen werden, dass ungefähr 25% der Bevölkerung in Deutschland im Laufe des Lebens ein Metabolisches Syndrom entwickeln. Da die Komponenten des Syndroms überwiegend symptomlos oder symptomarm sind, unterbleibt häufig die Diagnosestellung oder sie erfolgt mit erheblicher zeitlicher Verzögerung. So kann von einer nicht unerheblichen Dunkelziffer ausgegangen werden [10; 125].

Im Mittelpunkt der Pathophysiologie des Metabolischen Syndroms wird die Insulinresistenz gesehen bzw. die abdominelle Adipositas, die zur Insulinresistenz führt (vgl. 1.3.3.2) [10; 125]. Man nimmt an, dass die Hyperinsulinämie, welche die Insulinresistenz zu kompensieren versucht, die Entstehung einer Dyslipoproteinämie, eines arteriellen Hypertonus und einer androgenen Fettsucht begünstigt [2; 99].

Bei der Entwicklung eines Metabolischen Syndroms findet sich eine auffällige familiäre Häufung, was darauf schließen lässt, dass eine starke genetische Prädisposition zugrun-

de liegt. Vermutlich handelt es sich wie beim Typ-2-Diabetes um ein komplexes polygenetisches Syndrom, das auch für die Heterogenität des klinischen Erscheinungsbildes mitverantwortlich sein dürfte [125]. Hinsichtlich der Genetik gibt es zwischen dem Metabolischen Syndrom und dem Typ-2-Diabetes wesentliche Übereinstimmungen, weshalb an dieser Stelle auf den Abschnitt 1.3.3.2 verwiesen werden kann.

Letztlich entscheidet aber nicht nur die genetische Prädisposition, sondern insbesondere die Lebensweise eines Menschen über die Manifestation des Metabolischen Syndroms. Dies wird daran deutlich, dass Prävalenz und Inzidenz des Metabolischen Syndroms in den westlichen Industrienationen in den letzten Jahren stark zugenommen haben und gleichzeitig das Patientenalter bei Krankheitsbeginn sich hin zu den jüngeren Jahren verschoben hat. Die Ursachen für diese Entwicklungen sind im Wesentlichen durch die Auswirkungen eines geänderten Lebensstil der Wohlstandsgesellschaft in diesen Ländern zu erklären, nämlich durch Überernährung, Übergewicht und Bewegungsmangel [2; 10].

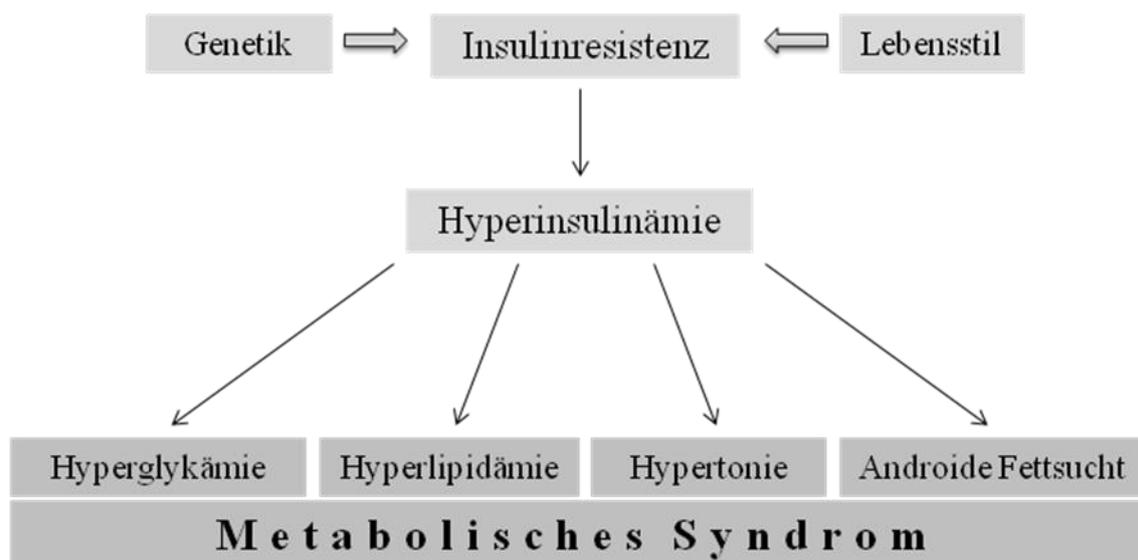


Abb. 3: Schematische Darstellung der Pathophysiologie des Metabolischen Syndroms

Das Metabolische Syndrom beinhaltet ein deutlich erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Insbesondere kommt es gehäuft zu einer generalisierten Arteriosklerose und deren Folgeerkrankungen wie zerebraler Insult, Myokardinfarkt bzw. Thromboembolien (vgl. 1.3.4.1). Diese ungünstigen Folgeerscheinungen treten nicht selten auch unabhängig von der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes auf [2; 12; 56].

1.2.3 Subklinische Inflammation

Seit einigen Jahren wird in der Fachliteratur das Metabolische Syndrom zusätzlich in Zusammenhang mit dem immunologischen Phänomen der sogenannten chronischen subklinischen Entzündung gebracht. Darunter versteht man das Vorliegen einer erhöhten Konzentration von Akute-Phase-Proteinen und Zytokinen in der Blutzirkulation sowie die Aktivierung von Leukozyten, Adipozyten und weiteren Zelltypen, ohne dass gleichzeitig eine nachweisbare klinische Symptomatik damit verbunden ist. Dieses immunologische Phänomen wird als generalisiertes, systemisches Geschehen verstanden [53; 74].

Subklinische Entzündungen scheinen maßgeblich an der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen sowie einer gesteigerten Insulinresistenz und einer Betazell-dysfunktion, also den Begleiterscheinungen eines Metabolischen Syndroms, beteiligt zu sein und erlangen dadurch eine große Bedeutung (vgl. 1.3.3.2 und 1.3.4.2) [29; 52]. Darüber hinaus wird seit geraumer Zeit eine ungünstige Beeinflussung von parodontalen Entzündungsprozessen durch subklinische Inflammationen angenommen (vgl. 1.4.1.2) [18; 116; 150].

Es werden verschiedene Triggerfaktoren der subklinischen Inflammation diskutiert, die alle zu einer gemeinsamen Endstrecke führen, nämlich zu der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, in erster Linie von Interleukin-6, wodurch die Synthese der Akute-Phase-Proteine, insbesondere des C-reaktiven Proteins, in der Leber induziert wird. Deshalb erweist es sich als zweckmäßig, IL-6 und CRP als Marker der subklinischen Inflammation zu benutzen [51; 53; 83; 125].

Verschiedene Arbeitsgruppen haben sich bereits ausführlicher mit dieser Thematik befasst. So ist beispielsweise der bereits in Abschnitt 1.1.4.1 erwähnten NHANES III Studie, einer großen Querschnittsstudie in den Vereinigten Staaten mit Veröffentlichung im Jahre 2003, zu entnehmen, dass Patienten mit einem Metabolischen Syndrom höhere Konzentrationen an CRP, Fibrinogen und Leukozyten aufweisen, als diesbezüglich gesunde Probanden [31; 83].

Als entscheidende Faktoren für die Aktivierung des Immunsystems bei Personen mit Metabolischen Syndrom werden insbesondere die Adipositas (vgl. 1.2.4), erhöhte Serumlipide und postprandiale Blutzuckerspitzen diskutiert. Lipide und Glukose können mit den sog. Toll-like Rezeptoren der Immunzellen des angeborenen Immunsystems interagieren. Diese Toll-like Rezeptoren dienen normalerweise der Erkennung und Bin-

derung von Krankheitserregern, wodurch unspezifische immunologische Prozesse ausgelöst werden. Wenn nun statt der Antigene von Krankheitserregern körpereigene Lipide bzw. Glukosemoleküle an diese Rezeptoren ankoppeln, ändert sich ebenfalls der Metabolismus der Immunzellen und es kommt zu einer vermehrten Freisetzung proinflammatorischer Zytokine [83]. Kempf et al. aus dem Deutschen Diabetes Zentrum Düsseldorf [69] konnten zeigen, dass bei Patienten mit einem Metabolischen Syndrom unter anderem die Immunparameter TNF- α und IL-6 nach der Durchführung eines Glukosebelastungstests im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant ansteigen [74].

Ergänzend soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass subklinische Inflammationen auch unabhängig von einem Metabolischen Syndrom auftreten können. Zum Beispiel durch die Bildung von glykierten Endprodukten, den sog. AGEs, infolge von Hyperglykämie bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern (vgl. 1.3.4.2) oder durch ungünstige Umwelt- und Lebensstilfaktoren wie mangelnde körperliche Bewegung, zu hohe Energieaufnahme, psychosozialer Stress und Schlafmangel [53; 73; 74]. Mit dieser Thematik befasste sich u.a. die finnische Diabetes-Präventionsstudie [51], indem bei Personen mit Übergewicht und gestörter Glukosetoleranz die positiven Effekte von Lebensstilinterventionen (Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion, vermehrte körperliche Aktivität) auf die subklinische Inflammation genauer analysiert wurden. Dabei zeigte sich, dass es bei den Personen in der Lebensstilinterventionsgruppe zu einer stärkeren Reduktion von zwei wichtigen Biomarkern der subklinischen Entzündung im Blut kam, nämlich von CRP und IL-6. Die wichtigsten Determinanten dieser antiinflammatorischen Effekte waren eine verstärkte Aufnahme von Faserstoffen und vermehrte körperliche Aktivität [51; 53]. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass sowohl einzelne Komponenten der Ernährung, wie auch die Intensität der körperlichen Bewegung, Verlauf und Ausprägung einer subklinischen Entzündung günstig beeinflussen können.

In Abbildung 4 ist übersichtsmäßig dargestellt, welche wesentlichen Lebensstilfaktoren bzw. Stoffwechselsituationen ursächlich eine subklinische Inflammation erzeugen und/oder verstärken können, sowie bei welchen chronischen Erkrankungen, die im Zusammenhang mit der vorliegenden Studie stehen, die subklinische Inflammation eine bedeutsame Rolle spielt.

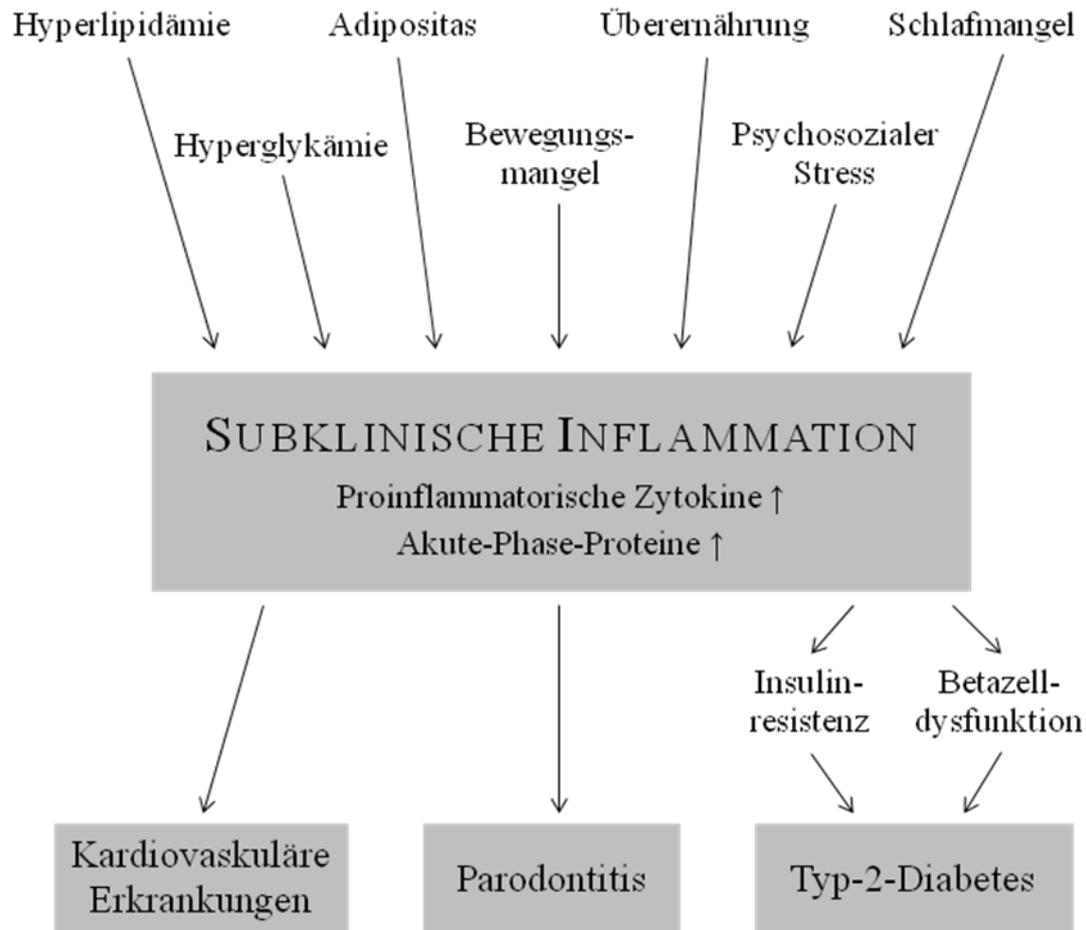


Abb. 4: Mögliche Ursachen und Folgen einer subklinischen Inflammation

1.2.4 Adipositas: Fettgewebe als immunologisch aktives Organ

Legt man bei der Definition des Metabolischen Syndroms nicht die zu Beginn dieses Kapitels dargestellte Version der AHA/NHLBI zugrunde, sondern betrachtet man stattdessen die Vorgaben der International Diabetes Federation (IDF) aus dem Jahr 2005, dann ist die abdominelle Adipositas ein zwingendes Kriterium [11]: Um gemäß IDF-Definition überhaupt von einem Metabolischen Syndrom sprechen zu können, muss der Taillenumfang stets pathologisch sein mit relativ niedrigen Grenzwerten, nämlich

Männer > 94 cm

Frauen > 80 cm.

Man erkennt hier die deutlich strengeren Forderungen hinsichtlich des Stellenwertes einer abdominellen Adipositas im Vergleich zu denjenigen der AHA/NHLBI, denn dort ist Adipositas nur eines von drei Pflichtkriterien und zusätzlich liegen die Grenzwerte

eines pathologischen Taillenumfangs erheblich höher (vgl. Tab. 4). Dies verdeutlicht die große Bedeutung der Adipositas mit Vermehrung des viszeralen Fettgewebes für das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms.

Wie in 1.2.3 bereits angedeutet, spielt die Adipositas bei der Entstehung von subklinischen Entzündungen eine besondere Rolle. Dadurch können wiederum eine Typ-2-Diabetes Erkrankung auf der einen Seite und laut neuesten Erkenntnissen auch parodontale Entzündungen auf der anderen Seite beeinflusst werden [18; 25; 120]. Deshalb wird die immunologische Bedeutung des Fettgewebes, insbesondere bei Adipositas, im Folgenden näher erläutert:

Das Fettgewebe ist ein komplexes metabolisch, endokrin und immunologisch aktives Organ und stellt somit weit mehr als nur einen Triglyzeridspeicher dar [56; 115]. So besitzen Adipozyten unterschiedliche Rezeptoren, die für humorale Steuerungsmechanismen von Bedeutung sind. Zudem produzieren sie eine große Anzahl von Enzymen, Komplementfaktoren, Sekretproteinen und Zytokinen, welche in die Blutzirkulation abgegeben werden [12; 56; 115]. Die von den Adipozyten sezernierten Zytokine werden Adipokine bzw. Adipozytokine genannt, zu denen zahlreiche bekannte Entzündungsmediatoren wie Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- α und C-reaktives Protein gezählt werden. Ein sehr interessantes Adipozytengenprodukt stellt darüber hinaus das Adiponektin dar, welches antiinflammatorisch wirkt und damit als Gegenspieler zu den entzündungsfördernden Adipozytokinen auftritt [18; 56; 95; 105; 125].

In der Tat konnte durch klinische Untersuchungen gezeigt werden, dass bei übergewichtigen Personen die Serumspiegel der Entzündungsparameter TNF- α , IL-6 und CRP alle erhöht sind und sich mit erfolgreicher Gewichtsreduktion wieder verringern. Das Adiponektin verhält sich stets gegenläufig dazu, d.h. bei Gewichtsabnahme erhöht sich der Adiponektinspiegel im Blut und damit wird die antiinflammatorische Wirkung verstärkt [105; 115].

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Adipositas kommt es also über veränderte Adipokin- bzw. Adiponektinspiegel zu unterschiedlichen chronischen subklinischen Entzündungsstadien. Somit spielt die Adipositas eine bedeutsame Rolle bei immunologischen Prozessen und kann in deren Folge ein erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetes, für kardiovaskuläre Erkrankungen, aber auch für Parodontitis entwickeln [18; 32; 105; 125].

1.3 Diabetes mellitus

1.3.1 Allgemeines zur Diabeteserkrankung

1.3.1.1 Epidemiologische Aspekte

Diabetes mellitus zählt national und international zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Aufgrund von Schätzungen und Hochrechnungen sind allein in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2010 etwa acht Millionen Menschen, d.h. ungefähr zehn Prozent der Gesamtbevölkerung, von einer Diabeteserkrankung betroffen – mit steigender Tendenz [45]. Innerhalb der vergangenen fünf Jahrzehnte hat die Häufigkeit dieses Krankheitsbildes massiv zugenommen: Nach Zahlenangaben bei Kolb [74] und Hauner [45] hat sich die Diabetesprävalenz in Deutschland während dieser Zeitspanne insgesamt um mehr als das Zehnfache erhöht und zwar von 0,6% im Jahr 1960 auf 8,9% im Jahr 2007.

Weltweit ist ebenfalls ein deutlicher Anstieg der Erkrankungshäufigkeit zu beobachten [125]. Gemäß der Einschätzung der Weltgesundheitsorganisation und der International Diabetes Federation hat die weltweite Prävalenz des Diabetes mellitus von ca. 115 Millionen Erwachsenen in den Jahren 1994/1995 auf ungefähr 246 Millionen im Jahr 2007 zugenommen. Für die kommenden Jahre wird nach Hochrechnungen der IDF davon ausgegangen, dass bei einer Weltbevölkerung von etwa sieben Milliarden Menschen mehr als 350 Millionen von der Diabeteserkrankung betroffen sein werden, d.h. die Diabetesprävalenz liegt dann weltweit bei ca. 5% [84].

Diese Entwicklung hat erhebliche Auswirkungen auf das Gesundheitssystem und auf die Volkswirtschaft: So zählt die Diabeteserkrankung insbesondere wegen der vielfältigen und schwerwiegenden Folgeerkrankungen zu den kostenträchtigsten Krankheitsbildern in den Industriestaaten. In Deutschland beispielsweise kommt es jährlich bei Patienten mit Diabetes mellitus zu ungefähr 4000 neuen Erblindungen [39], ca. 6000 Fällen des Beginns einer Dialysepflichtigkeit [114] und etwa 40 000 Amputationen an den unteren Extremitäten [102]. Doch nicht nur der Kostenaspekt ist dabei von großer Bedeutung. Hinter diesen Zahlen stehen Menschenschicksale mit meist massiven Einschränkungen an Lebensqualität.

1.3.1.2 Diagnosekriterien

Gemäß den Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) in der aktualisierten Version von 2010 ist Diabetes mellitus der Sammelbegriff für heterogene Störungen des Stoffwechsels. Leitbefund dabei ist die chronische Hyperglykämie, d.h. eine Erhöhung der Glukosekonzentration im Blut. Ursache ist im Wesentlichen entweder eine gestörte Insulinsekretion oder eine gestörte Insulinwirkung und häufig auch beides [70].

Als Kriterien für die Diagnose eines Diabetes mellitus sind in den Praxisleitlinien genannt [70]:

- Klassische Symptome (z.B. Abgeschlagenheit, verstärkter Durst, vermehrtes Wasserlassen, Unwohlsein, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust [55]) und ein Gelegenheits-Blutglukosewert von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) im venösen Plasma oder kapillären Vollblut

alternativ

- Wiederholte Bestätigung einer Gelegenheits-Blutglukose ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) oder besser Bestätigung durch eine Nüchternglukose von ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l) im kapillären Vollblut bzw. ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) im venösen Plasma

alternativ

- 2-h-Wert beim oralen Glukosetoleranztest (OGTT) im venösen Plasma oder kapillären Vollblut ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

1.3.1.3 Diabetesklassifikation

Beim Krankheitsbild Diabetes mellitus gibt es zahlreiche verschiedene Ausprägungen und Typen. Mittlerweile wurden die internationalen Klassifikationen vereinheitlicht und sind bei der WHO, der ADA und der DDG jeweils identisch. Es werden dabei insgesamt vier Klassen von Diabeteserkrankung unterschieden [2; 70]:

1. Typ-1-Diabetes

Definitionsgemäß liegt ein primärer Insulinmangel vor, d.h. es ist stets eine Insulinbehandlung erforderlich.

2. **Typ-2-Diabetes**

Definitionsgemäß besteht vorwiegend eine Insulinresistenz, die oft mit einem sekundären, relativen Insulinmangel verbunden ist, d.h. eine Insulinbehandlung ist je nach Krankheitsstadium ergänzend notwendig.

3. **Andere spezifische Diabetes-Typen**

Hierzu zählen Diabeteserkrankungen im Zusammenhang mit Pankreaskrankheiten, Endokrinopathien, medikamentös induzierten Formen, genetischen Defekten wie bei den Mody-Formen usw.

4. **Gestationsdiabetes**

Die beiden häufigsten Erscheinungsformen sind der Typ-1- und der Typ-2-Diabetes. Ihre zahlenmäßige Verteilung in Deutschland steht etwa in einem Verhältnis von 1:20 zueinander [125]. Aufgrund von Hochrechnungen gibt es in Deutschland derzeit ca. 400 000 Patienten mit Typ-1-Diabetes und knapp acht Millionen mit Typ-2 [45]. Darüber hinaus ist von einer erheblichen Dunkelziffer zusätzlich erkrankter aber noch nicht diagnostizierter Typ-2-Diabetiker aufgrund der Kora-Studie auszugehen [117]. Die übrigen unterschiedlichen Diabetestypen der internationalen Klassifikation (Klasse 3 und 4) spielen hinsichtlich der Zahl von betroffenen Patienten eine untergeordnete Rolle. Sie werden deshalb in dieser Arbeit nicht weiter berücksichtigt.

1.3.2 **Typ-1-Diabetes**

1.3.2.1 **Kennzeichen, Manifestationsalter, Häufigkeit**

Das Krankheitsbild des Typ-1-Diabetes ist durch eine autoreaktive, irreversible Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse charakterisiert, so dass schließlich deutlich zu wenig bzw. überhaupt kein Insulin mehr sezerniert werden kann. Es liegt also primär ein erheblicher relativer bzw. ein absoluter Insulinmangel vor, weshalb man auch von einem autoimmunbedingten Insulinmangeldiabetes spricht [36; 99; 125]. Folglich muss als wesentliches Therapieprinzip stets Insulin von außen zugeführt werden. Da Insulin ein komplexes Eiweißmolekül bestehend aus 51 Aminosäuren darstellt, ist eine orale Gabe in Form von Tabletten nicht möglich, sondern es muss im Regelfall als subkutane Injektion, üblicherweise mit einem Pen als Spritzhilfe bzw. mit einer Insulinpumpe, verabreicht werden. Lediglich bei intensivmedizinischer Behand-

lung wird Insulin wegen der besseren Steuerbarkeit auch intravenös infundiert [55; 125].

Der Erkrankungsgipfel für die Erstmanifestation eines Typ-1-Diabetes liegt zwischen dem 14. und 20. Lebensjahr, bei Krankheitsbeginn sind folglich vorwiegend Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene betroffen – deshalb wurde früher auch vom „juvenilen Diabetes“ gesprochen. Es kommen allerdings auch Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter vor, jedoch mit deutlich geringerer Häufigkeit [99; 125].

Unter allen Diabetespatienten ist wie oben angeführt der Anteil mit Typ-1 eher gering. Er wird gegenwärtig auf 5–7% geschätzt, was bedeutet, dass in Deutschland etwa 400 000 Menschen an Typ-1-Diabetes erkrankt sind. Allerdings ist aufgrund von neueren Studien zur Verbreitung eines „verzögerten Typ-1-Diabetes im Erwachsenenalter“ davon auszugehen, dass der autoimmunbedingte Insulinmangeldiabetes weitaus häufiger vorkommt als bisher angenommen und möglicherweise für mehr als 10% aller Diabetesmanifestationen verantwortlich sein könnte [35; 44; 125].

Diese „verzögert auftretende Form des Typ-1-Diabetes“ mit einer Erstmanifestation nach dem 40. Lebensjahr wird auch als „Late Autoimmune Diabetes mellitus in Adults“ (LADA) bezeichnet. Neben einem protrahierten Beginn zeichnet sich diese immunvermittelte Diabeteserkrankung durch einen langsameren Verlauf mit geringerer Ketoseneigung und noch für lange Zeit bestehender Insulinrestsekretion aus. Bei unkritischer Typisierung wird die LADA-Form nicht selten als Typ-2-Diabetes mit relativ frühzeitiger Insulinbedürftigkeit fehlinterpretiert [99; 125].

1.3.2.2 Pathophysiologie, Autoimmunphänomene

Die Erkrankung eines Typ-1-Diabetes entsteht meist durch autoimmune Prozesse der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas, auch Langerhans-Inseln genannt [36; 99; 125]. Im Rahmen dieser Autoimmunreaktionen kommt es zu einer chronischen Entzündung der Inselzellen (sog. Insulinitis) mit Infiltration von T-Lymphozyten und Makrophagen und letztendlich nachfolgender Destruktion der Betazellen. Zusätzlich werden Autoantikörper produziert, die insbesondere diagnostisch zur Unterscheidung zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes genutzt werden können [125].

Die Ursache für diese autoimmunbedingten destruktiven Entzündungsprozesse ist bisher nur teilweise bekannt. Es scheinen dabei mehrere prädisponierende Triggermechanismen eine wesentliche Rolle zu spielen: Zum einen genetische Faktoren wie gehäuftes

Auftreten bestimmter HLA-Merkmale, daneben gewisse Umweltfaktoren, bei denen vor allem ein Zusammenhang mit manchen Nahrungsbestandteilen zu nennen ist. So wird immer wieder der frühe Kontakt mit Kuhmilch in der Säuglingsnahrung als krankheitsbahnender Faktor diskutiert. Schließlich wird als möglicher Mechanismus der Entstehung eines Typ-1-Diabetes auch eine Viruspathogenese angenommen, einerseits durch Virusinfekte während der Schwangerschaft, aber auch postpartal [12].

Im Anschluss an die Triggerung durch einen bzw. durch das Zusammentreffen von mehreren Auslösern kommt es zur entzündlichen Infiltration der Langerhans-Inseln, wobei das Infiltrat zu ca. 90% aus T-Lymphozyten und zu ca. 10% aus Makrophagen besteht. D.h. bei Typ-1-Diabetes spielt hauptsächlich das spezifische, erworbene Immunsystem eine Rolle. Bei den Lymphozyten handelt es sich vorwiegend um zytotoxische T-Lymphozyten und nur um wenige T-Helferzellen. Es kommt zu einer fortschreitenden Zerstörung der Betazellen und parallel dazu zu einer abnehmenden Insulinsekretion [2; 12]. Ein Diabetes mellitus Typ-1 wird dann klinisch manifest, wenn mindestens 80% aller Betazellen zerstört sind [12; 36]. Die Frage, warum zytotoxische Lymphozyten und T-Helferzellen bei prädisponierten Individuen die Toleranz gegen Selbstantigene in den Betazellen durchbrechen und autoreaktiv werden, ist derzeit noch ungeklärt [12].

Für klinische Fragestellungen kann das Vorliegen eines Autoimmungeschehens durch den Nachweis von speziellen Antikörpern geführt werden. Dabei werden routinemäßig verwendet: Glutamatsäuredecarboxylase-Antikörper (GAD-Ak), zytoplasmatische Inselzell-Antikörper (ICA), Insulinom-Antigen-2-Antikörper (IA-2-Ak) und Insulin-Autoantikörper (IAA) [12].

Nach heutiger Vorstellung entwickelt sich der autoimmunbedingte Entzündungsprozess mit Destruktion der Betazellen im Regelfall schleichend über Jahre oder gar Jahrzehnte. Der Zeitraum bis zur klinischen Manifestation eines Typ-1-Diabetes wird prädiabetische Phase genannt. In dieser Phase ist der Blutzucker noch regelhaft und es findet sich noch keinerlei klinische Symptomatik. Allerdings lassen sich bereits bei gezielter Untersuchung gewebspezifische Antikörper nachweisen, insbesondere und vermehrt auch die soeben genannten [2; 36; 56].

Ein Typ-1-Diabetes kann gehäuft mit weiteren Autoimmunopathien auftreten und zwar speziell mit einer Hashimoto-Thyreoiditis, mit einem Morbus Addison, mit einer ideopathischen Sprue bzw. mit einer Typ-A-Gastritis [56].

1.3.3 Typ-2-Diabetes

1.3.3.1 Kennzeichen, Manifestationsalter, Häufigkeit

Gemäß den Ausführungen der National Diabetes Data Group wird Typ-2-Diabetes ganz allgemein als ein heterogenes, nicht autoimmunbedingtes, multigenetisches Krankheitsbild definiert, das primär keine exogenen Insulingaben erfordert, um eine Ketoazidose zu vermeiden [12; 104]. In dieser Ausschlussdefinition spiegelt sich die Tatsache wieder, dass es bis heute, ungeachtet einer Vielzahl von Einzelfakten, kein zusammenhängendes allgemeingültiges Krankheitskonzept für den Typ-2-Diabetes gibt [12].

Der Typ-2-Diabetes entwickelt sich im Gegensatz zur Typ-1-Erkrankung überwiegend symptomarm, teilweise sogar völlig symptomlos. Eine Diagnosestellung wird dadurch oft erheblich verzögert, sie erfolgt nicht selten rein zufällig. Es kommt immer wieder vor, dass ein Typ-2-Diabetes erst mit dem Auftreten von typischen Begleit- bzw. Folgeerkrankungen erkannt wird, beispielsweise im Rahmen eines akuten Herzinfarktes oder vom Augenarzt aufgrund einer bereits nachweisbaren Retinopathie [56].

Noch bis vor einigen Jahren wurde der Typ-2-Diabetes auch als „Altersdiabetes“ bezeichnet, d.h. es war eine Erkrankung mit einer Erstmanifestation meist nach dem 60. Lebensjahr. Insbesondere wegen der geänderten Lebensumstände, wie ungesunder Ernährungsstil, Zunahme von Bewegungsmangel und Übergewicht, kam es während der vergangenen Jahrzehnte zu einer Vorverlagerung des Krankheitsbeginns auf jüngere Lebensjahre. Heute ist es keinesfalls mehr eine Rarität, wenn bereits adipöse Jugendliche, bei entsprechender genetischer Disposition, an einem Typ-2-Diabetes erkranken [45].

Die Datenlage aus epidemiologischer Sicht zur Häufigkeit des Typ-2-Diabetes in Deutschland ist lückenhaft. Da es sich nicht um eine meldepflichtige Erkrankung handelt, ist man auf Schätzungen aufgrund von Stichprobenerhebungen angewiesen [35]. Zuverlässige Prävalenzangaben aus der Vergangenheit sind lediglich für die Bevölkerung der ehemaligen DDR bekannt, dort erhöhte sich die Zahl der Typ-2-Diabetiker innerhalb von 30 Jahren, nämlich von 1959–1989, um das 8-fache [99; 100]. Aufgrund des zunehmend ungünstigen Lebensstils bezüglich der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes hat sich diese steigende Tendenz in den vergangenen Jahren weiter fortgesetzt, so dass heute, insbesondere unter Berücksichtigung einer gewissen Dunkelziffer von noch nicht diagnostizierten Fällen, eine Prävalenz des Typ-2-Diabetes von ca. 10% an-

zunehmen ist, d.h. in Deutschland haben derzeit ungefähr acht Millionen Menschen einen Typ-2-Diabetes [45].

1.3.3.2 Pathophysiologie

Pathophysiologisch ist der Typ-2-Diabetes durch eine Insulinresistenz und durch eine Störung der Insulinsekretion gekennzeichnet. Dabei spielt eine genetische Disposition eine wesentliche Rolle. Für das Auftreten und den Verlauf dieser Erkrankung sind zusätzlich Lebensstilfaktoren, insbesondere Bewegungsmangel und Überernährung von erheblicher Bedeutung [125]. Darüber hinaus werden in neuerer Zeit auch immunologische Aspekte als wichtige bahnende Begleitphänomene genannt [53].

Sowohl der Grad der Insulinresistenz als auch das Ausmaß der Sekretionsstörung können bei verschiedenen Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Häufig ist die Insulinresistenz primäre Ursache, mitunter ist aber auch die Sekretionsanomalie das führende Agens. So stellt sich der Typ-2-Diabetes als ein recht heterogenes Krankheitsbild dar und letztendlich ist nicht geklärt, ob als primärer Ausgangspunkt der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ-2 eine Insulinresistenz oder eine Sekretionsanomalie anzunehmen ist. Aufgrund seiner Vielgestaltigkeit existieren wohl beide Varianten [36; 99].

A) Insulinresistenz

Eine periphere Insulinresistenz wird im Allgemeinen als wesentliches pathophysiologisches Kennzeichen beim Typ-2-Diabetes angesehen. Es besteht hierbei eine verminderte Empfindlichkeit der Zellen, insbesondere derjenigen von Skelettmuskel, Leber und Fettgewebe, gegenüber Insulin. Deshalb ist für einen blutzuckersenkenden Effekt verhältnismäßig viel Insulin notwendig [99].

Mithilfe einer Methode, welche die Messung der Insulinsensitivität erlaubt, der sog. „Glukose-Clamp-Technik“, konnte gezeigt werden, dass die Insulinresistenz bereits mehrere Jahre, teilweise sogar Jahrzehnte vor Krankheitsmanifestation des Typ-2-Diabetes bestehen kann [99; 125]. Während dieser Phase sind die Betazellen des Pankreas noch in der Lage durch vermehrte Insulinausschüttung eine drohende Blutzuckererhöhung zu verhindern; es besteht eine sog. initiale Hyperinsulinämie im Stadium der Kompensation. Longitudinale epidemiologische Studien sprechen für diese Vorstellung der phasenhaften Entwicklung des Typ-2-Diabetes, denn es konnte gezeigt werden, dass die Hyperinsulinämie der Entwicklung des Typ-2-Diabetes um viele Jahre vorausgeht

und dass Personen mit einer gestörten Glukosetoleranz ebenfalls hyperinsulinämisch sind [99; 152]. Mit zunehmender Erschöpfung der Insulinbildung in den Langerhanschen Inselzellen kommt es jedoch schließlich zu einem relativen Insulinmangel, wodurch der Blutzucker ansteigt und sich eine diabetische Stoffwechselsituation manifestiert [99; 125].

Eine Insulinresistenz bewirkt aber nicht nur eine mangelnde Glukoseverwertung in der Muskulatur und im Fettgewebe, sondern es kommt auch zusätzlich zu einer gesteigerten endogenen Glukoseproduktion, vor allem in der Leber [12]. Denn infolge der beeinträchtigten Insulinwirkung resultiert in der Leber eine Enthemmung der Glukoneogenese und die daraus resultierende vermehrte Zuckerneubildung trägt zusätzlich zu einer Verschlechterung der Stoffwechselsituation bei [36].

Für die Entwicklung der Insulinresistenz besitzt die abdominelle Adipositas und die mit ihr assoziierte vermehrte Verfügbarkeit freier Fettsäuren infolge einer gesteigerten Lipolyse sowie die damit einhergehende subklinische Inflammation (s. unten) einen zentralen Stellenwert [36]. Bereits 1936 beschrieb Himsworth [57] eine mangelhafte Blutzuckersenkung bei übergewichtigen diabetischen Patienten und nannte dieses Phänomen Insulin-Insensitivität [12].

Eine vorbestehende Insulinresistenz kann durch hohe Triglyzeridspiegel, man spricht dann von Lipotoxizität, aber auch durch unphysiologisch hohe Blutzuckerwerte, Glukotoxizität genannt, verstärkt werden. So kommt es nach Manifestation des Diabetes mellitus Typ-2 durch die Hyperglykämie sekundär noch zu einer weiteren Verschlechterung der Insulinsensitivität, d.h. es kann sich ein *Circulus vitiosus* entwickeln [2; 125].

Auch körperliche Aktivität moduliert ganz entscheidend die Insulinempfindlichkeit der Zellen. So ließ sich unter einem kontrollierten Muskeltrainingsprogramm eine deutliche Abnahme der Insulinresistenz an der Muskulatur nachweisen [28; 99]. Dies verdeutlicht, weshalb Bewegungsmangel einen wesentlichen lebensstilbedingten Risikofaktor für die Entstehung und den Verlauf einer Typ-2-Erkrankung darstellt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes eine vermutlich primär genetisch bedingte Insulinresistenz insbesondere des Skelettmuskels zugrunde liegt, welche meist bereits längere Zeit vor Erstmanifestation der Erkrankung bestehen kann. Daneben sind weitere die Insulinempfindlichkeit verschlechternde Gegebenheiten von entscheidender Bedeutung wie Adipositas, ungünstiger Ernährungsstil und Bewegungsmangel, aber auch Infektions- und Operationsstress, hormonelle Er-

krankungen (z.B. Morbus Cushing, Hyperthyreose), Schwangerschaft, wie auch Einflüsse anderer Organen (insbesondere der Leber). Insgesamt können also vielfältige Ursachen zu einer Verstärkung der Resistenzmechanismen beitragen [99].

B) Gestörte Insulinsekretion

Allerdings ist eine zunehmende Insulinresistenz nicht alleiniger Grund für das Auftreten eines Typ-2-Diabetes. Bereits 1977 wiesen Reaven und Olevsky [118] darauf hin, dass auch zusätzliche Defekte innerhalb der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas, und zwar nicht nur im Sinne der protrahierten Erschöpfung wegen Hyperinsulinämie, eine wesentliche Rolle spielen. So konnten sie in vergleichenden Untersuchungen zeigen, dass Typ-2-Diabetiker gegenüber Normalpersonen eine veränderte Sekretionsdynamik von Insulin haben [12]. Auch bereits die „prädiabetische Phase“ ist durch eine veränderte Kinetik der Insulinfreisetzung gekennzeichnet. Darüber hinaus findet sich neben einem gestörten Insulinsekretionsmuster bei einem manifesten Typ-2-Diabetes auch eine verminderte Betazellmasse [125].

Insulinsekretionskinetik

Bei Stoffwechselgesunden erfolgt die Insulinsekretion auf einen Glukosestimulus biphasisch. Die erste Phase dauert nach oraler Glukoseaufnahme ungefähr zehn Minuten. Die zweite Phase der Sekretion hält so lange an, wie eine Hyperglykämie besteht [125]. Bereits in der „prädiabetischen Phase“ und insbesondere beim manifesten Typ-2-Diabetes erfolgt nach einem Glukosereiz der primäre Anstieg der Insulinkonzentration, der sog. initiale Peak, welcher für eine effiziente Regulation des Glukosestoffwechsels wichtig ist, verzögert und verlangsamt, was zu einem erhöhten und verlängerten Plateau der postprandialen Glukosekonzentration führt. Die Insulinausschüttung während der zweiten Phase hält jedoch länger an, so dass in der Summe eine Hyperinsulinämie verursacht wird [99; 125]. Die Hypersekretion kann als kompensatorische Antwort des Pankreas auf die verzögerte initiale Phase der Insulinausschüttung und auf die Insulinresistenz am Zielgewebe gedeutet werden [99].

Die molekularen Ursachen für diese gestörte Insulinsekretion sind derzeit noch unklar. In der Literatur sind primär genetische Defekte, Auswirkungen einer subklinischen Entzündung, aber auch Beeinträchtigungen innerhalb der sog. betazellulären Insulinsignaltransduktionskaskade beschrieben [12; 29; 52; 75; 99]. Zudem beeinflussen auch Erhö-

hungen der Triglyzeride (Lipotoxizität) infolge Adipositas und Hyperglykämien (Glukotoxizität) die Insulinsekretion der Betazellen negativ [2].

Betazellmasse

Im physiologischen Zustand besteht eine Balance zwischen Proliferation und Differenzierung der Betazellen auf der einen Seite und Apoptose als programmierter Betazelltod auf der anderen Seite. Beim manifesten Typ-2-Diabetes, teilweise auch schon in der prädiabetischen Phase, liegt ein Ungleichgewicht mit einer erhöhten Apoptoserate vor, was eine Reduktion der Betazellmasse zur Folge hat [2; 125].

Auch hierbei scheint eine Adipositas diesbezüglich ungünstige Auswirkungen zu haben. So konnte in Untersuchungen an humanen Betazellen nachgewiesen werden, dass erhöhte Spiegel freier Fettsäuren, welche bei Adipositas gehäuft vorhanden sind, zum programmierten Betazelltod führen können [125].

C) Genetische Aspekte

Es gilt heute als unumstritten, dass der Typ-2-Diabetes eine deutliche erbliche Komponente besitzt. Dies zeigt sich zum einen in der familiären Häufung der Erkrankung. Entwickelt ein Elternteil einen Typ-2-Diabetes, so besteht eine Wahrscheinlichkeit von ca. 40%, dass diese Krankheit weitervererbt wird. Haben beide Elternteile einen Typ-2-Diabetes, so liegt die Vererbungswahrscheinlichkeit bei etwa 80%. Zum anderen ist dies in den hohen Konkordanzraten monozygoter Zwillinge sichtbar. Auch für die unterschiedliche Prävalenz in verschiedenen ethnischen Populationen wird eine wechselnde genetische Disposition verantwortlich gemacht. Dies betrifft insbesondere die ausgeprägte Häufung bei den Pima-Indianern, einem Volksstamm im Südwesten Nordamerikas (Arizona), bei dem weltweit mit 35% die höchste Prävalenz an Typ-2-Diabetes beobachtet wurde [94; 125].

Trotz intensiver Forschung ist es bis jetzt noch nicht gelungen, entsprechende Gene oder Allele genau zu definieren, welche die erbgutbedingte Grundlage des Typ-2-Diabetes bilden könnten. Die bisher frustrierten Ergebnisse aus der molekularen Genetik verdeutlichen zwei zentrale Eigenheiten des Typ-2-Diabetes, nämlich die Polygenie und die Heterogenie. Polygenie bedeutet, dass erst beim Zusammentreffen von mehreren Gendefekten ein signifikantes Erkrankungsrisiko besteht. Heterogenie besagt, dass diese krankheitsdisponierende Kombination von Gendefekten von Individuum zu Individuum verschieden sein kann [12]. Man geht heute davon aus, dass der Typ-2-Diabetes eine

polygen determinierte Störung ist, zu deren Manifestation stets zusätzliche ungünstige Umwelteinflüsse hinzukommen [2; 125].

D) Umwelteinflüsse und Lebensstilfaktoren

Die weltweite drastische Zunahme der Prävalenz des Typ-2-Diabetes in den Industrienationen innerhalb der vergangenen Jahrzehnte legt nahe, dass ein großer Anteil der Erkrankungen auf sich verändernde Lebensbedingungen zurückgeführt werden kann, da die genetische Ausstattung, der Genpool, in diesem vergleichsweise kurzen Zeitraum praktisch konstant geblieben ist. Durch Studien der vergangenen Jahre konnte nachgewiesen werden, dass Umwelt- und Lebensstilfaktoren, wie zu hohe Energieaufnahme mit sich entwickelnder Adipositas, ungenügende körperliche Bewegung, psychosozialer Stress und Schlafmangel, das Risiko für das Auftreten eines manifesten Typ-2-Diabetes erheblich steigern können [53; 73; 74; 125].

In der im Abschnitt 1.2.3 bereits genannten finnischen Diabetes-Präventionsstudie konnte neben anderem gezeigt werden, dass bei Personen mit Übergewicht und gestörter Glukosetoleranz das Risiko für die Progression zum Typ-2-Diabetes durch intensive Lebensstilinterventionen, nämlich durch moderaten Gewichtsverlust, verringerte Aufnahme von insbesondere gesättigten Fetten, verstärkte Aufnahme von Faserstoffen sowie vermehrte körperliche Aktivität, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mehr als halbiert werden konnte [53].

E) Immunologische Aspekte

Bei der Pathogenese des Typ-2-Diabetes sind aufgrund von zahlreichen Forschungsergebnissen aus neuerer Zeit nicht nur die Faktoren „erhöhte Insulinresistenz“ und „gestörte Insulinsekretion“ von wesentlicher Bedeutung, sondern es konnte gezeigt werden, dass auch immunologische Phänomene, wie die subklinische Inflammation (vgl. 1.2.3) und chronische Entzündungsprozesse eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung und dem Verlauf der Typ-2-Diabetes Erkrankung spielen [21; 69; 73; 74].

In verschiedenen Studien wurde nachgewiesen, dass die Wahrscheinlichkeit an einem Typ-2-Diabetes zu erkranken, bei Personen mit höheren Spiegeln von Zytokinen, wie TNF- α und IL-6, bzw. von Akute-Phase-Proteinen, wie dem CRP und Fibrinogen, im Vergleich zu Probanden mit niedrigeren Spiegeln größer ist [50; 69; 74]. So konnte zum Beispiel in der Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) [29], einer in den USA durchgeführten prospektiven epidemiologischen Untersuchung aus dem Jahr 2002, bei

über 1000 Personen gezeigt werden, dass die Entzündungsaktivität ein signifikanter Prädiktor für das Neuauftreten von Typ-2-Diabetes ist, indem eine positive Korrelation zwischen dem CRP-Wert und der Manifestation einer Diabeteserkrankung festgestellt wurde. Erhöhte Serumkonzentrationen von Entzündungsproteinen gingen dabei der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes um Jahre voraus.

Auswirkungen an der Zielzelle

Es ist heute bekannt, dass gewisse Entzündungsmoleküle die Wirkung des Insulins an den Zielzellen verringern können, also die Insulinresistenz erhöhen und dadurch die Glukoseaufnahme in die Zellen direkt verschlechtern können. Dies geschieht zum einen, indem sie die Aktivierung und Autophosphorylierung des Insulinrezeptors selbst hemmen, aber auch indem sie gewisse molekulare Prozesse der intrazellulären Insulin-Signalkaskade unmittelbar verlangsamen oder sogar unterbinden [18; 52; 105]. Für das Zytokin TNF- α konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass es an der Muskelzelle die Translokation des insulinabhängigen Glukosetransporters GLUT-4 aus intrazellulären Vesikeln an die Plasmamembran verhindern kann. Dadurch wird die Glukoseaufnahme in die Zelle unterbunden, was einen Glukoseanstieg im Blut zur Folge hat [12]. Des Weiteren scheint neben TNF- α auch IL-6 maßgeblich bei der Entstehung von Insulinresistenzen beteiligt zu sein [105].

Effekte an den Betazellen

Darüber hinaus gibt es vermehrt Hinweise darauf, dass immunologische Moleküle wie z.B. IL-1 zum einen Einfluss auf die Apoptoserate der insulinproduzierenden Zellen nehmen und dadurch den Verlust von Betazellen beschleunigen können sowie zum anderen von Bedeutung für die Entwicklung einer Betazell dysfunktion mit Insulinsekretionsstörung sind [52]. Betazellmasse und ihre Funktion scheinen also negativ mit der Konzentration von inflammatorischen Mediatoren korreliert zu sein [52; 74; 91; 111].

Ursachen chronisch erhöhter Entzündungsparameter

a) Subklinische chronische Inflammation

Im Rahmen von subklinischen Entzündungen (vgl. 1.2.3) kommt es zu erhöhten Spiegeln von immunologischen Mediatoren im Blutkreislauf und dadurch wie eben ausgeführt zu negativen Einflüssen auf die Insulinresistenz der Zielzellen sowie auf die Insulinbereitstellung der Betazellen. Letztendlich wird also durch eine subklinische Inflammation

mation die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes gefördert. Solch ein Entzündungsgeschehen ohne klinisch manifeste Symptome kann sich unter anderem aufgrund einer Adipositas oder einer chronischen Hyperglykämie entwickeln und verstärken:

Wie in Abschnitt 1.2.4 ausgeführt werden im Fettgewebe von adipösen Menschen vermehrt Adipokine gebildet, welche zu chronischen Entzündungsprozessen mit unterschiedlicher Ausprägung führen können. Dadurch kann es zur Verschlechterung einer Insulinresistenz kommen mit ungünstiger Auswirkung auf die Stoffwechselsituation eines Typ-2-Diabetes. Man spricht in diesem Zusammenhang von einem „cross-talk“ zwischen Fett- und Muskelgewebe, den Hauptorten der Insulinresistenz [36; 99]. Als Vermittler des „cross-talks“ zwischen Fett- und Muskelgewebe wurde bislang vor allem die Rolle von TNF- α untersucht [36]. So konnten Spiegelman et al. [60] an isolierten Zellsystemen und bei Nagetieren zeigen, dass TNF- α , das im Fettgewebe gebildet und dort freigesetzt wird, eine Zunahme der Insulinresistenz verursachen kann [125]. Adiponektin hingegen trägt durch eine Unterdrückung von TNF- α , also durch eine Supprimierung des subklinischen Entzündungsprozesses, zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität bei [95]. Höhere Adiponektinspiegel, wie auch Gewichtsreduktion mit einer verminderten Ausschüttung von proinflammatorischen Adipozytokinen, bedeuten also ein geringeres Risiko für Typ-2-Diabetes [52; 56; 125].

Auch chronische Hyperglykämien, wie sie typischerweise bei einer Diabeteserkrankung auftreten, können zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren und damit zu subklinischen chronischen Inflammationen führen. Dabei kann davon ausgegangen werden, dass zum einen jeder pathologische Anstieg der Blutglukose, insbesondere erhöhte postprandiale Blutzuckerspitzen, das Immunsystem direkt aktiviert (vgl. 1.2.3). Werden beispielsweise Monozyten mit Glukose stimuliert, steigt die Produktion von proinflammatorischen Molekülen, wie IL-6 und TNF- α , in diesen Zellen an [18; 115]. Auf der anderen Seite führt ein Überangebot an Glukose zur nichtenzymatischen Reaktion von Glukose mit Proteinen, woraus die Formierung von glykierten Endprodukten (AGEs) resultiert (vgl. 1.3.4.2) [12; 99; 125]. Diese glykierten Endprodukte sorgen unter anderem für eine vermehrte Freisetzung von Entzündungsmediatoren, wie IL-6, PGE₂ und TNF- α , also für die Entstehung einer subklinischen Entzündung [18; 22; 25; 68]. Erhöhte Glukosespiegel können also entweder direkt oder indirekt über AGEs subklinische Entzündungsstadien induzieren, wodurch die diabetische Stoffwechselsituation wieder-

rum durch Erhöhung der Insulinresistenz und der Betazellfunktion verschlechtert wird; es kommt zu einem Circulus vitiosus.

b) Manifeste chronische Entzündungen

Neben subklinischen Inflammationen können auch typische symptomatische chronische Entzündungsprozesse, wie beispielsweise entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn), chronische Polyarthritiden oder chronische Sinusitiden, zu permanent deutlich erhöhten Serumspiegeln von Entzündungsparametern führen [3; 119]. Folglich ist nachvollziehbar, dass ganz allgemein verschiedenartige klinisch manifeste chronische Entzündungsvorgänge bei der Entwicklung und dem Verlauf eines Typ-2-Diabetes mitverantwortlich sind.

An dieser Stelle soll bereits darauf hingewiesen werden, dass auch die Parodontitis, welche eine chronische Entzündung darstellt, zur Erhöhung immunologischer Parameter im gesamten Blutkreislauf führt und somit ebenfalls eine Typ-2-Diabeteserkrankung negativ beeinflussen wird. Hierauf wird im Abschnitt 1.4.2.2 noch ausführlicher eingegangen.

1.3.4 Diabetische Folgeerkrankungen

Wie im Abschnitt „Epidemiologische Aspekte“ bei Diabetes mellitus (vgl. 1.3.1.1) bereits angeführt, kann es im Verlauf einer Diabeteserkrankung zu zahlreichen Folgeschäden an unterschiedlichen Organen kommen. Hierzu sind neben den typischen Komplikationen am Herz-Kreislaufsystem, an Augen, Nieren und Nerven auch ungünstige Auswirkungen auf das Parodont zu zählen.

Zwischen den pathophysiologischen Vorgängen, die zu den charakteristischen diabetischen Folgeerkrankungen führen, und den wesentlichen Mechanismen, die bei Vorliegen einer längerfristigen diabetischen Stoffwechselsituation das Parodont beeinflussen können, bestehen Analogien und Gemeinsamkeiten. Darüber hinaus konnten Korrelationen zwischen dem Ausmaß klassischer Diabetesfolgeerkrankungen und dem Ausmaß parodontaler Erkrankungen festgestellt werden [18; 97; 99; 105]. Deshalb erscheint es sinnvoll, zum besseren Verständnis auf die Merkmale klassischer diabetischer Folgeschäden und die typischen pathophysiologischen Mechanismen näher einzugehen, die bei Vorliegen einer Diabeteserkrankung zu sekundären Schädigungen an den verschiedenen Organsystemen führen können. Die Übertragung dieser Zusammenhänge auf die

Parodontitis als diabetische Folgeerscheinung wird in Kapitel 1.4.1 ausführlicher beschrieben.

1.3.4.1 Klassische diabetische Folgeerkrankungen

Typische sekundäre Folgeerkrankungen sind Hauptursache für die gesteigerte Morbidität und Mortalität von Menschen mit Diabetes, weshalb ihre Lebenserwartung deutlich reduziert ist. So konnte für Männer in Deutschland ganz allgemein ein durchschnittlicher Verlust von 5,3 Lebensjahren aufgrund des Diabetes, für Frauen sogar von 6,4 Jahren ermittelt werden [56]. Es besteht eine deutliche Übersterblichkeit aufgrund von Angiopathien, welche mit ca. 80% die häufigste Todesursache von Diabetikern sind. Bei Nichtdiabetikern versterben zum Vergleich weniger als 50% an den Folgen von Gefäßkrankheiten [56; 99]. Da die chronische Erhöhung des Blutzuckers eine wesentliche Ursache für das gehäufte Auftreten und den ungünstigen Verlauf diabetischer Folgeerkrankungen ist, kann eine Risikoreduktion durch Optimierung der Blutzuckereinstellung erreicht werden [125]. Insbesondere bei Menschen mit Typ-2-Diabetes lässt sich auch durch regelmäßige körperliche Aktivität und gesunde Ernährung eine deutliche Prognoseverbesserung erzielen [9].

Bei den zahlreichen klassischen diabetischen Folgeerkrankungen unterscheidet man Makro- und Mikroangiopathien sowie diabetische Neuropathie und eine Vielzahl von komplexen Syndromen [56; 99]. Makroangiopathien äußern sich in beschleunigten, meist generalisiert auftretenden, die „großen“ arteriellen Gefäßen betreffenden, arteriosklerotischen Veränderungen. Diese können sich klinisch als koronare Herzkrankheit (KHK), insbesondere als Herzinfarkt oder als periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) bzw. als zerebrovaskuläre Erkrankung (Gehirndurchblutungsstörung, Apoplex) zeigen. Im Rahmen von Mikroangiopathien sind die arteriellen Endstrombahnen, also die Kapillarbereiche betroffen. Sie manifestieren sich klinisch insbesondere als diabetische Retinopathie und als diabetische Nephropathie. Zu den komplexen Syndromen gehören vor allem das diabetische Fußsyndrom, eine Kombination aus makro- und mikrovaskulären Störungen mit einer peripheren diabetischen Neuropathie sowie die erektile Dysfunktion beim diabetischen Mann [56; 99]. Im Folgenden werden Makro- und Mikroangiopathien näher betrachtet.

A) Makroangiopathie bei Diabetes

Bei Makroangiopathien handelt es sich ganz allgemein um nicht-diabetesspezifische, arteriosklerotische Gefäßkomplikationen, die jedoch beim gleichzeitigen Auftreten einer Diabeteserkrankung gewisse Besonderheiten aufweisen [99]. So treten arteriosklerotische Veränderungen bei Diabetikern in einem früheren Alter auf als bei Nichtdiabetikern, sie zeigen zumeist eine raschere Progredienz und sie führen häufiger zu schweren Komplikationen wie Myokardinfarkt, Apoplex und ischämischer Fußgangrän [99; 125]. Makroangiopathische Komplikationen entwickeln sich also nicht nur gehäuft im Zusammenhang mit einer Diabeteserkrankung, sondern es gibt noch weitere sogenannte „Gefäßrisikofaktoren“ mit bahnendem Charakter. Als pathogenetische Risikofaktoren erster Ordnung für die Arteriosklerose zählen neben dem manifesten Diabetes mellitus auch Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie und Nikotinkonsum. Daneben spielen die Risikofaktoren zweiter Ordnung wie Adipositas, Bewegungsmangel, Stress, Hyperurikämie und genetische Disposition eine nicht zu unterschätzende Rolle [119].

Ein Blick auf die Definition des Metabolischen Syndroms gemäß AHA/NHLBI (vgl. 1.2.1) zeigt, dass die charakteristischen Bewertungskriterien für das Metabolische Syndrom durchweg gleichzeitig Gefäßrisikofaktoren darstellen, d.h. das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms ist für die Entwicklung von makroangiopathischen Veränderungen besonders ungünstig. Man spricht deshalb seit kurzem auch vom „Metabolisch-Vaskulärem Syndrom (MVS)“ [136]. Auch wird in diesem Zusammenhang verständlich, dass im Rahmen eines Metabolischen Syndroms schon in der prädiabetischen Phase klinisch bedeutsame arteriosklerotisch verursachte Organschädigungen vorliegen können, bzw. dass bei Diagnosestellung eines Typ-2-Diabetes nicht selten bereits manifeste Zeichen makroangiopathischer Folgekrankheiten nachweisbar sind [99; 125].

B) Diabetische Mikroangiopathie

Bei der diabetischen Mikroangiopathie werden spezifische Veränderung an den kleinen Gefäßen also an Arteriolen, Kapillaren und Venolen gefunden, die letztendlich zu Stenosen bzw. zu Verschlüssen in den peripheren Gefäßgebieten führen können [99]. Dadurch entwickeln sich Hypoxien und als Folge davon kommt es zu Gewebsuntergängen [128]. Es handelt sich dabei um einen generalisierten Prozess, von dem im Wesentlichen jedes Kapillargebiet betroffen sein kann. Dominierend, charakteristisch, relativ häufig und verhältnismäßig frühzeitig auftretend sind die Veränderungen der Kapillar-

gebiete am Augenhintergrund (Retinopathie) und in den Nierenglomeruli (Nephropathie), weshalb diabetische Mikroangiopathien im klinischen Bereich weitgehend auch als „Renal-Retinales Syndrom“ bezeichnet werden. Mikroangiopathien spielen zusätzlich eine wichtige Rolle bei der Entstehung des diabetischen Fußes bzw. einer diabetesassoziierten Herzerkrankung, allerdings sind bei diesen beiden Folgeerkrankungen einerseits die Neuropathie (beim diabetischen Fuß) bzw. andererseits die Makroangiopathie (bei der koronaren Herzkrankheit) die Hauptverursacher [99].

Die Tatsache, dass mikroangiopathische Schäden in ihrer typischen Form nur bei Diabetikern auftreten, spricht dafür, dass die diabetische Stoffwechsellage unmittelbar der wesentliche Grund für diese Komplikationen ist [125]. Diabetesdauer und Qualität der Stoffwechseleinstellung spielen dabei eine wichtige pathogenetische Rolle [99]. Die genauen Mechanismen, die zur Entwicklung einer diabetischen Mikroangiopathie führen, sind bis heute noch nicht bis ins Detail geklärt. Es herrscht jedoch Einigkeit darüber, dass dabei die Glykierung von Proteinen (s. unten) einen bedeutsamen Beitrag leistet [12; 99; 125].

Inzidenz von diabetischen Folgeerkrankungen

Die Inzidenz von Erkrankungen, die in die Rubrik „diabetische Folgekrankheiten“ fallen, ist bei Diabetikern zwangsläufig größer als in der Allgemeinbevölkerung. Tabelle 5 ist zu entnehmen um wie viel häufiger aufgrund von epidemiologischen Erhebungen und geeigneten statistischen Schätzverfahren eine spezielle Krankheit bei Diabetikern im Vergleich zur Normalbevölkerung vorkommt; man spricht in diesem Zusammenhang von der sog. Odds-Ratio. Die Güte des errechneten, statistischen Schätzwertes wird anhand des 95%-Konfidenzintervalls charakterisiert [14; 130; 149].

Aus der Tabelle geht hervor, dass die komplexen Syndrome bei Patienten mit Diabetes mit einer äußerst beträchtlichen Häufigkeitszunahme anzutreffen sind. Auch kommt es im Rahmen von diabetesspezifischen Mikroangiopathien wesentlich öfter zu gravierenden Folgeerscheinungen wie Erblindung bzw. Dialysepflichtigkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung. Demgegenüber sind klinische Komplikationen einer nicht-diabetestypischen Makroangiopathie bei Diabetikern zwar erwartungsgemäß ebenfalls häufiger, jedoch nicht in einem solch erheblichen Ausmaß.

Tab. 5: Odds-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall für ausgewählte Folgekrankheiten von Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern [35]

Komplikation	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall
<u>Makroangiopathie</u>		
Myokardinfarkt	Männer: 3,7 Frauen: 5,9	Männer: 3,5 – 5,9 Frauen: 5,5 – 6,4
Apoplex	2 - 4	Keine Angaben
<u>Mikroangiopathie</u>		
Erblindung	5,2	3,8 – 7,1
Niereninsuffizienz (bei Männern)	12,7	10,5 – 15,4
<u>Komplexe Erkrankungen</u>		
Amputation (untere Extremitäten)	22,2	13,6 – 36,2
Fußulzera	ca. 45	Keine Angaben

1.3.4.2 Pathophysiologische Besonderheit bei diabetischen Folgeschäden: Bildung von glykierten Endprodukten

Pathophysiologisch gibt es verschiedene Erklärungsmodelle, welche molekularen Mechanismen bei Vorliegen einer Hyperglykämie die Entstehung der diabetischen Folgeerkrankungen auslösen können [125]. Im Rahmen dieser Arbeit wird insbesondere auf den Stellenwert der glykierten Endprodukte, den sog. AGEs (engl.: Advanced Glycation End products), eingegangen. Diese glykierte Endprodukte spielen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von diabetesassoziierten Komplikationen an den verschiedenen Organsystemen, sei es bei den typischen diabetischen Folgeerkrankungen, aber auch bei der Parodontitis.

Durch eine persistierende Hyperglykämie, also bei einem Überangebot an Glukose, kommt es zu einer nichtenzymatischen, insulinunabhängigen Reaktion von Glukose mit Proteinen, die als Glykierung bezeichnet wird [125]. Dabei geht Glukose in offener Aldehydform zunächst mit den Aminogruppen von Proteinen eine rasch reversible Bindung ein, wodurch eine Schiff-Base (Aldehydaminkomplex) entsteht. Diese wird in ein sogenanntes Amadori-Produkt (Ketoamin) umgewandelt, eine ebenfalls noch reversible

Verbindung. Bei „langlebigen“ Proteinen erfolgt dann eine langsame und irreversible Umwandlung in unphysiologische glykierte Endprodukte, den sogenannten AGEs, welche enzymatisch weder um- noch abgebaut werden können [12; 99; 125].

Für diese AGEs scheint es auf Zelloberflächen, insbesondere von Leukozyten und Endothelzellen, einen spezifischen Rezeptor zu geben, RAGE (Rezeptor of AGE) genannt. Die Anzahl dieser Rezeptoren ist im physiologischen Zustand gering und nimmt sowohl bei entzündlichen Prozessen als auch infolge des Insulinmangels bei Diabetes zu, da Insulin dessen Expression zu unterdrücken vermag [12; 25].

Auswirkungen von AGEs

AGEs üben auf unterschiedliche Weise Effekte aus, von denen die Bedeutendsten im Hinblick auf parodontale Erkrankungen im Folgenden kurz dargestellt werden (vgl. 1.4.1.1):

a) Einfluss auf die Homöostase von Geweben

Über AGEs können zahlreiche Proteine quervernetzt werden, wodurch sie resistenter gegenüber physiologischer Proteolyse werden und es folglich zu einer Störung des enzymatischen Abbaus von Proteinen kommt. So wird zum Beispiel Kollagen über AGEs zusätzlich vernetzt wodurch Abbau, Umbau und Erneuerung von extrazellulärer Matrix bei Diabetes mellitus reduziert sein können [18]. Im Diabetesverlauf kann es so zu teilweise massiver Vermehrung der extrazellulären Matrix, vor allem zu einer verstärkten Sklerosierung und Fibrosierung, sowohl in den Gefäßwänden, als auch in Organen kommen [125]. Ebenso erfahren die Basalmembranen, welche Kollagen enthalten, eine Verdickung und dadurch eine Änderung der funktionellen Eigenschaften, wodurch der Austausch von Zellen, Sauerstoff und Stoffwechselprodukten in den Geweben beeinflusst wird [12; 18].

b) Effekte durch Bindung von AGE an RAGE

Weitere pathogenetische Effekte werden ausgelöst, wenn AGEs mit ihren Zelloberflächenrezeptoren (RAGEs) interagieren: Aus der Interaktion von AGEs und RAGEs auf Gefäßendothelzellen resultiert beispielsweise eine verstärkte Ausbildung von Adhäsionsmolekülen auf den Endothelzellen, so dass die Anheftung von Entzündungszellen an die Gefäßinnenwände und die Rekrutierung dieser Zellen ins Gewebe gefördert werden [18]. Daneben kann durch die Bindung von AGEs an ihren Rezeptor auf immunin-

flammatorischen Zellen (Monozyten oder Makrophagen) zum einen die Freisetzung von Entzündungsmolekülen, wie IL-1, IL-6 und TNF- α , aus diesen Zellen verstärkt werden. Zum anderen kann auch die Sekretion von reaktiven Sauerstoffradikalen durch die Immunzellen stimuliert werden, welche das Gewebe zerstören können [18; 22; 25; 116].

c) Direkte Wirkung

Darüber hinaus werden den AGEs auch direkte gewebedestruktive Effekte zugeschrieben. So wird durch sie die Apoptose, das heißt der programmierte Zelltod, von Fibroblasten und Osteoblasten gefördert und dadurch die Synthese von Kollagen und Knochen gehemmt, mit der Folge einer verminderten Reparatur von zerstörtem Gewebe. Auch induzieren AGEs die Freisetzung von Proteasen, wie Kollagenasen oder Elastasen, welche die extrazelluläre Matrix abbauen [18; 25].

d) Immuninflammatorische Prozesse

Einen wesentlichen Stellenwert, vor allem auch im Hinblick auf parodontale Erkrankungen, nehmen die immuninflammatorischen Wirkungen der AGEs ein. Da die glykierten Endprodukte enzymatisch weder um- noch abgebaut werden können, erkennt das Immunsystem ihre unphysiologische Natur und reagiert mit der Freisetzung von Entzündungsmediatoren, wie IL-6, PGE₂ und TNF- α . Hinzu kommt noch die oben erwähnte Freisetzung gleichnamiger Entzündungsmoleküle durch Monozyten und Makrophagen nach Bindung von AGEs an deren Rezeptoren. Letztendlich führt dies zu einer chronischen systemischen Entzündungsreaktion und schließlich zu einer generalisierten erhöhten Entzündungsbereitschaft bei Diabetikern [18; 22; 25; 68]. Es liegen also chronische subklinische Entzündungen vor, welche zum einen das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen und zum anderen auch die diabetische Stoffwechselsituation wiederum durch Verstärkung der Insulinresistenz und der Betazellfunktion verschlechtern, wodurch sich ein Teufelskreislauf ergibt (vgl. 1.2.3).

Glykierung von Hämoglobin

Ein bedeutendes Beispiel für die nichtenzymatische Reaktion von Zuckermolekülen mit Proteinen ist die Glykierung von Hämoglobin in den Erythrozyten. Klinisch relevant ist dies für den seit 1968 bekannten sog. HbA_{1c}-Wert [59; 99]. Er bezeichnet den prozentualen Anteil des Gesamthämoglobins, der glykiert ist. Je nachdem, welche Zuckerform mit dem Hämoglobin verbunden ist, unterscheidet man die Unterfraktionen HbA_{1a}

(Fruktose), HbA1b (Glukose-6-Phosphat) und HbA1c (Glukose). Wegen der Glukose-spezifität verwendet man heute den HbA1c-Wert als Goldstandard zur Beurteilung und zum Monitoring der Blutzuckereinstellung bei Diabetikern [125]. Beim Nichtdiabetiker liegt der diesbezügliche Normalbereich in der Regel bei 3,1-6,0%, wobei sich geringe laborspezifische Abweichungen ergeben können. Die Höhe des HbA1c-Wertes gibt Auskunft über die Qualität der durchschnittlichen Blutzuckereinstellung der letzten acht bis zwölf Wochen [99].

Da sich, wie oben beschrieben, unphysiologisch erhöhte Glukose nicht nur vermehrt mit Hämoglobin verbindet, sondern in vergleichbarem Maße auch mit anderen Eiweißen irreversible biochemische Verbindungen eingeht und diese glykierten Endprodukte maßgeblich bei der Entwicklung diabetischer Komplikationen mitwirken, kann der HbA1c-Wert als ein indirektes Maß des Risikos für eine mögliche Entstehung von diabetischen Folgeschäden herangezogen werden [99].

1.4 Wechselwirkungen zwischen Parodontitis und Diabetes mellitus

Wie eingangs bereits erwähnt, haben auf der einen Seite Diabetiker ein signifikant erhöhtes Risiko für parodontale Entzündungen im Vergleich zu Nichtdiabetikern und auf der anderen Seite kann eine Parodontitis zu einer schlechteren Behandlungsqualität der diabetischen Stoffwechselsituation führen bzw. Nichtdiabetiker in einen prädiabetischen Zustand führen. Es besteht also ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Parodontitis, der in einen Circulus vitiosus mündet.

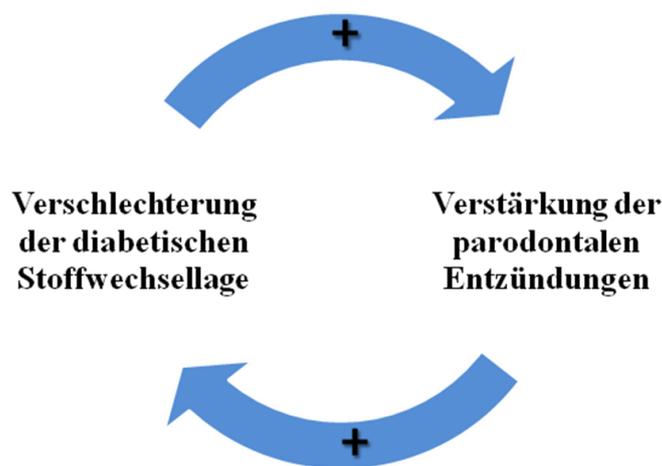


Abb. 5: Circulus vitiosus der bidirektionalen Korrelation zwischen Diabetes und Parodontitis

Im Fokus der Forschung ist diesbezüglich auch die Frage nach den pathophysiologischen Zusammenhängen zwischen Parodontitis und Diabetes mellitus bedeutsam, welche bis heute nur lückenhaft aufgeklärt werden konnten. In der verfügbaren Literatur werden unterschiedliche Ursachen und Mechanismen beschrieben und diskutiert, deren wesentlichen Punkte nachfolgend zusammengefasst sind.

1.4.1 Einfluss einer Diabeteserkrankung auf parodontale Entzündungsprozesse und das parodontale Gewebe

In zahlreichen verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass das Risiko sowohl für die Entstehung von Parodontitiden als auch für einen ungünstigen Verlauf der parodontalen Entzündungen bei Diabetikern deutlich größer ist im Vergleich zu Nichtdiabetikern. Von den meisten Autoren, die sich mit der Parodontitishäufigkeit bei Diabetikern

befassen, wird dieses als um das Zwei- bis Dreifache erhöht eingeschätzt, d.h. die Odds-Ratio beträgt 2-3 (vgl. 1.3.4.1, „Inzidenz von diabetischen Folgeerkrankungen“, v.a. Tab. 5) [18; 42; 47; 85; 97; 121].

Das vermehrte Vorkommen und das stärkere Ausmaß parodontaler Erkrankungen bei Diabetikern wird in der Mehrzahl der Publikationen vor allem mit der **Güte der glykämischen Einstellung** des Diabetes in Zusammenhang gebracht [18; 25; 85; 94; 97; 115]. So hatten zum Beispiel in der bereits genannten NHANES III Studie (vgl. 1.1.4.1 und 1.2.3) aus den Jahren 1988-1994 schlecht eingestellte Typ-2-Diabetiker (HbA1c > 9%), unabhängig vom Alter, Rauchen und der sozialen Schicht, signifikant häufiger, nämlich 2,9-mal so oft, eine schwere Parodontitis als Nichtdiabetiker. Zwischen Diabetikern mit einer guten, d.h. normnahen Stoffwechseleinstellung und Nichtdiabetikern war dagegen kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von schwerer Parodontitis nachweisbar [18; 97; 116; 144]. Daneben zeigten Taylor et al. 1998 [139] in einer auf zwei Jahre angelegten Studie, dass schlecht eingestellte Typ-2-Diabetiker im Vergleich zu Nichtdiabetikern signifikant häufiger einen alveolären Knochenverlust erlitten. Sie sprachen sogar von einem 11-fach erhöhten Risiko. Auf der anderen Seite war zwischen Typ-2-Diabetikern mit einem guten Behandlungsergebnis und Nichtdiabetikern kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des parodontalen Knochenverlusts nachweisbar [97]. Schließlich bezeichneten Lim et al. 2007 [85] aufgrund der Ergebnisse ihrer Studie bei 181 Patienten, die Güte der Blutzuckereinstellung bei Diabetikern, welche anhand des HbA1c-Wertes beurteilt wurde, als den größten Risikoindikator für das Auftreten und Ausmaß einer parodontalen Erkrankung.

Neben der Blutzuckereinstellung ist für ein erhöhtes Risiko von parodontaler Destruktion bei Diabetikern erwartungsgemäß auch die **Diabetesdauer** eine wesentliche Einflussgröße. Je länger die Stoffwechselkrankheit bei einem Patienten besteht, desto schwerwiegender und nachhaltiger werden im Regelfall die negativen Effekte im Hinblick auf typische diabetische Folgeerkrankungen, aber auch auf parodontale Entzündungen ausfallen. Einige Studien belegen, dass bei Diabetikern mit einer langen Krankheitsdauer, vor allem bei jenen mit bereits bestehenden diabetischen Folgeerkrankungen, vermehrt parodontale Destruktionen vorhanden sind als bei alterskorrelierten Nichtdiabetikern [25; 99]. Beispielsweise wiesen in einer Untersuchung von Thorstenson und Hugoson [143] insbesondere Patienten mit einer langen Krankheitsdauer von bis zu 25 Jahren schwere Parodontitiden auf.

Darüber hinaus werden aufgrund von neueren Forschungsergebnissen über die Auswirkungen einer Diabeteserkrankung auf parodontale Entzündungen auch **Lebensstilfaktoren**, insbesondere einer begleitenden **Adipositas** im Rahmen eines **Metabolischen Syndroms**, eine immer größer werdende Bedeutung beigemessen [25; 83; 120; 133; 150].

1.4.1.1 Direkter, nicht entzündlicher Einfluss auf das parodontale Gewebe

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Vorliegen eines Diabetes mellitus direkte, d.h. nicht entzündliche Mechanismen negative Auswirkungen auf das parodontale Stütz- und Bindegewebe ausüben können. Durch spezifische Analysen des Stoffwechselgeschehens des gingivalen Bindegewebes, welches den funktionell wesentlichsten und mengenmäßig wichtigsten Anteil des Parodontiums darstellt und sehr kollagenreich ist, konnten ungünstige Einflüsse einer diabetischen Stoffwechselsituation nachgewiesen werden [18; 99; 149].

So beschrieben bereits 1982 Kaplan u. Mitarbeiter [65] einen veränderten Kollagenstoffwechsel des gingivalen Gewebes bei gleichzeitiger Diabeteserkrankung [99]. Willershausen-Zönnchen et al. [147] zeigten 1991 in einer in vitro Studie, dass Gingivafibroblasten unter dem Einfluss erhöhter Glukosekonzentrationen wichtige Bestandteile der Extrazellulärmatrix, nämlich Kollagen und auch Glykosaminoglykane, mit deutlich verlangsamter Geschwindigkeit synthetisieren [99].

Bei der Frage, warum eine diabetische Stoffwechsellaage direkte ungünstige Auswirkungen auf das parodontale Gewebe verursacht, trifft man vor allem auf Erklärungen, die von einer Beteiligung der glykierten Endprodukte, der sog. AGEs, ausgehen (vgl. 1.3.4.2). Bei Vorliegen einer diabetischen Stoffwechselsituation können praktisch alle Eiweißmoleküle von einer hyperglykämiebedingten Glykierung betroffen sein, weshalb davon auszugehen ist, dass die Umwandlung zu irreversiblen AGEs auch im Parodontium erfolgt.

In tierexperimentellen Studien konnte die Bedeutung von AGEs für parodontale Erkrankungen eindrucksvoll belegt werden. So führte beispielsweise die Neutralisierung von AGEs zur Hemmung der Synthese von Entzündungsmolekülen und Enzymen sowie zur Reduktion des Alveolarknochenverlusts. Ebenso konnten durch Blockierung der AGE-induzierten Effekte die Kollagenproduktion und Wundheilung bei diabetischen Tieren verbessert werden [18]. Katz et al. [67] wiesen darüber hinaus im gingivalen

Gewebe von Menschen mit Typ-2-Diabetes eine Zunahme der Messenger-RNA (mRNA) für den Rezeptor der AGEs (RAGE) um 50 Prozent im Gegensatz zu Nichtdiabetikern nach. Takeda et al. [137] zeigten im Jahr 2006, dass die Serumkonzentration von AGEs signifikant mit der Verschlechterung chronischer Parodontitiden bei Typ-2-Diabetikern korreliert.

Für diese negativen Einflüsse der AGEs auf das Parodont können verschiedene Mechanismen verantwortlich gemacht werden:

Es wird angenommen, dass die im Abschnitt 1.3.4.2 beschriebenen Vernetzungsreaktionen zwischen AGEs und Proteinen mit gestörtem enzymatischen Abbau und der damit beobachteten Störung des allgemeinen Kollagenstoffwechsels auch im parodontalen Bindegewebe stattfinden, wodurch zum einen eine reduzierte Erneuerung des sehr kollagenreichen gingivalen Gewebes bei längerfristig pathologisch erhöhten Glukosewerten die Folge ist [18; 125]. Zum anderen ist davon auszugehen, dass die bei Diabetikerkrankung beobachteten Verdickungen von Basalmembranen auch den Austausch von Zellen, Sauerstoff sowie Stoffwechselprodukten im parodontalen Gewebe beeinträchtigen, mit dem Resultat eines eingeschränkten Gewebeumsatzes [12; 18]. Darüber hinaus ist denkbar, dass ebenso die externe und interne Basallamina des Saumepithels des Parodontiums von den negativen Auswirkungen des veränderten Kollagenstoffwechsels betroffen sind, wodurch die Integrität des Zahnhalteapparates ungünstig beeinflusst würde.

Neben der Induktion von unphysiologischen Vernetzungsreaktionen können AGEs, wie im Abschnitt 1.3.4.2 beschrieben, auf der einen Seite die Apoptose von Fibroblasten und Osteoblasten und auf der anderen Seite die Freisetzung von Proteasen fördern. Hieraus resultiert eine verminderten Reparatur bzw. ein vermehrter Abbau von parodontalem Gewebe [18; 25; 97]. Darüber hinaus kann es zu einer Gewebszerstörung auch durch die Bindung von AGEs an die RAGEs von Immunzellen kommen, denn hierbei wird unter anderem die Sekretion von reaktiven Sauerstoffradikalen stimuliert [25; 116].

Daneben sind AGEs, wie in den Abschnitten 1.3.4.1 und 1.3.4.2 ausgeführt, maßgeblich an der Entstehung von Mikroangiopathien beteiligt. In einigen Studien wurden bei Diabetikern mikroangiopathische Veränderungen in Gingiva und Alveolarmukosa beschrieben, so zum Beispiel von Listgarten u. Mitarb. [86; 99]. Des Weiteren konnten Zusammenhänge zwischen diabetischen mikroangiopathischen Veränderungen, insbe-

sondere dem Grad der vorliegenden Retinopathien und dem Ausmaß der parodontalen Erkrankungen nachgewiesen werden. Solche mikroangiopathischen Veränderungen, die histologisch durch Kapillarverschlüsse nachweisbar sind, führen zu schlechteren Durchblutungsverhältnissen, sie haben deshalb ungünstige Auswirkungen auf die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des gesamten Gewebes und damit speziell auch auf parodontale Strukturen. Hierdurch wird zum einen der Gewebestoffwechsel beeinträchtigt, insbesondere die Zellerneuerung erschwert, und zum anderen wird die Schutzwirkung des Immunsystems eingeschränkt, d.h. destruktive Entzündungsreaktionen werden begünstigt [99].

1.4.1.2 Immunologische Aspekte

Bei Diabetes mellitus ist bekanntermaßen häufig die Immunabwehr ungünstig beeinträchtigt und es besteht eine erhöhte Entzündungsbereitschaft [82; 105; 128; 129]. Wie im Kapitel 1.1 „Entzündliche Parodontalerkrankungen“ beschrieben, spielt das Immunsystem, insbesondere erhöhte Konzentrationen von Entzündungsmediatoren, bei der Entwicklung und beim Verlauf parodontaler Entzündungen eine ganz entscheidende Rolle. Somit ist leicht nachvollziehbar, dass eine Diabeteserkrankung infolge immunologischer Phänomene auf die parodontalen Gegebenheiten negative Auswirkungen haben wird.

Beeinträchtigte Funktion der neutrophilen Granulozyten

So wurden bei Menschen mit Diabetes mellitus vermehrt Defekte der polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten beobachtet, also Störungen des angeborenen Immunsystems [42; 92; 97; 99; 116; 145]. Diese äußern sich insbesondere in einer beeinträchtigten Chemotaxis, d.h. die Migration der PMN ins Entzündungsgebiet ist behindert und in einer reduzierten Phagozytose, d.h. die Aufnahme und der intrazelluläre Abbau von Mikroorganismen ist verringert [38; 94; 97; 116]. Dadurch wird die Ansiedlung bzw. das Überleben von Bakterien im gingivalen Sulkus erleichtert, die Entzündungsbereitschaft erhöht und letztendlich die Zerstörung des Parodonts maßgeblich gesteigert [97]. In zahlreichen Studien wurde die Wirkungsweise neutrophiler Granulozyten bei Diabetes mellitus genauer betrachtet und analysiert. Dabei waren die Aussagen vor allem in den siebziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts zum Teil noch widersprüchlich,

mittlerweile findet sich jedoch eine weitgehende Übereinstimmung bezüglich eingeschränkter Granulozytenfunktion.

So behaupteten 1977 auf der einen Seite Fikrig et al. [30] noch, dass die Chemotaxis der PMN bei Diabetespatienten nicht von derjenigen Stoffwechselgesunder verschieden ist [92]. Auf der anderen Seite kamen Viollier und Senn bereits 1978 [145] zu dem Schluss, dass alle drei Schritte der Leukozytenfunktion, nämlich Chemotaxis, Phagozytose und Bakterizide, bei Diabetikern vermindert sind [92]. Ähnliche Ergebnisse beschrieben 1982 Shimizu et al. [134], welche bei gut eingestellten Typ-1-Diabetikern die Granulozytenfunktion untersuchten und dabei nachweisen konnten, dass bei den Patienten mit Typ-1 die chemotaktische Aktivität der PMN im Vergleich zu einer Gruppe mit gesunden Probanden erniedrigt war [92]. Auch Hill u. Mitarb. (1974), van Dyk u. Mitarb. (1980), Manoucher-Pour u. Mitarb. (1981) sowie Cutler u. Mitarb. (1989) wiesen eine verminderte Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten bei Diabetikern nach [99]. Des Weiteren untersuchten 1999 Geerlings et al. [34] das chemotaktische Verhalten neutrophiler Granulozyten bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern. Sie fanden ebenfalls bei beiden Diabetesformen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe eine niedrigere Chemotaxis [92]. Auch in einer neueren Studie aus dem Jahr 2006 konnten Engebretson et al. bei Diabetikern mit schwerer Parodontitis eine beeinträchtigte Chemotaxis der PMN nachweisen [25].

Zusammenfassend bestätigt die aktuelle Datenlage zunehmend und eindrucksvoll, dass die immunologische Funktion der neutrophilen Granulozyten bei Diabetikern beeinträchtigt ist, woraus sich ein erhöhtes Risiko für eine häufigere Entstehung und einen ungünstigeren Verlauf von parodontalen Entzündungen ableiten lässt.

Zunahme proinflammatorischer Zytokine

Eine weitere wesentliche Ursache für das gehäufte Auftreten von Parodontitiden bei Diabetikern ist die höhere Konzentration an proinflammatorischen Zytokinen im Blutserum und im Parodontium [97]. Dies ist bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern auf die Bildung von AGEs und insbesondere bei Typ-2-Diabetes auf das gleichzeitige Vorliegen eines Metabolischen Syndroms zurückzuführen.

Da das Sulkusfluid ein Serumexsudat darstellt [112], sorgen erhöhte Serumspiegel entzündungsfördernder Mediatoren für verhältnismäßig hohe Konzentrationen dieser Substanzen im Sulkusfluid. So werden durch eine generalisierte systemische subklinische

Inflammation bei Diabetes die lokalen, primär durch den bakteriellen Biofilm induzierten Entzündungsprozesse des parodontalen Gewebes zusätzlich hochreguliert. Denn zu den von Immunzellen im Parodont produzierten proinflammatorischen Zytokinen treten noch systemische Entzündungsmediatoren hinzu, wodurch Ausmaß und Fortschreiten einer parodontalen Entzündung verstärkt werden. Der Nettoeffekt dieser Änderung in der Immunabwehr ist ein übermäßiger Attachmentverlust [18; 22; 42; 97].

A) AGE-Proteine

Wie im Abschnitt 1.3.4.2 ausgeführt, kommt es bei einer Hyperglykämie zu einer gehäuften Bildung von AGEs und als Folge davon auch zu einer vermehrten Freisetzung von verschiedenen Entzündungsmediatoren. Diese wird zum einen durch die unphysiologische Natur der AGEs hervorgerufen, denn sie stimulieren das Immunsystem, ähnlich wie Antigene, zur vermehrten Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Zum anderen werden durch die direkte Interaktion zwischen AGEs und ihren Rezeptoren auf Immunzellen, v.a. auf Monozyten und Makrophagen, vermehrt Zytokine gebildet. Nach neueren Erkenntnissen kann es bei Diabetikern durch die gesteigerte Bindung von AGEs an RAGEs schließlich zu einer Hyperaktivität des Monozyten/Makrophagen Systems kommen. Daraus resultiert eine signifikant erhöhte Produktion von proinflammatorischen Mediatoren, wie IL-1, IL-6 und TNF- α , wodurch die Parodontitis letztendlich begünstigt wird und es zur vermehrten parodontalen Destruktion kommt [42; 97].

So konnten Engebretson et al. [27] 2004 die Menge von Zytokinen im Sulkusfluid mit der Güte der Diabeteseinstellung in Verbindung bringen. Denn sie zeigten, dass Patienten mit einem HbA1c von über 8%, also auch mit einer wahrscheinlich verhältnismäßig hohen Anzahl von AGEs, ungefähr doppelt so hohe Konzentrationen von Interleukin-1 β im Sulkusfluid hatten als Patienten mit einem HbA1c unter 8% [97].

B) Adipositas/Adipokine

Ein weiterer Mechanismus, der den Spiegel proinflammatorischer Zytokine erhöhen kann, hängt mit den bei Adipositas vermehrt sezernierten Adipokinen zusammen (vgl. 1.2.4) [18]. Da Übergewichtigkeit im Rahmen eines Metabolischen Syndroms gehäuft bei Typ-2-Diabetes eine wesentliche Rolle spielt, führen diese immunologischen Phänomene vermehrt zu einer positiven Korrelation zwischen einer Parodontitis und Typ-2-Diabetes.

Im Gegensatz dazu besteht bei Typ-1-Diabetikern, die im Regelfall normalgewichtig bzw. leicht übergewichtig und nur selten adipös sind, eine immunologische Bahnung von parodontalen Entzündungen durch Adipokine meist nicht. In neuerer Literatur wird sogar ausgeführt, dass bei Vorliegen eines Typ-1-Diabetes überhaupt keine Normabweichungen bei systemischen immunologischen Marker beobachtet werden können. Allerdings gelte dies nur, wenn noch keine Folgeerkrankungen nachweisbar sind, d.h. wenn eine weitgehend normnahe glykämische Einstellung vorliegt und es noch nicht zu einer nennenswerten Bildung von AGEs mit einer nachfolgenden Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren gekommen sei [74; 111].

Bei adipösen Typ-2-Diabetikern dagegen sezerniert das Fettgewebe vermehrt Adipokine in die Blutzirkulation, unter anderem IL-6, TNF- α und CRP [18]. Diese sind nicht nur ungünstig für den weiteren Verlauf der Diabeteserkrankung (vgl. 1.3.3.2), sondern die Adipokine gelangen auch über die Blutbahn in das parodontale Gewebe und können dort parodontale Entzündungsprozesse negativ beeinflussen [25; 120].

Neuere klinische Studien bestätigen diese mehr theoretischen Überlegungen. Denn es konnte gezeigt werden, dass für die ungünstige Wechselwirkung zwischen Diabetes mellitus und Parodontitis das Fettgewebe eine entscheidende Rolle besitzt. Es wird diesbezüglich sogar von einem direkten Zusammenhang zwischen Adipositas und Parodontitis gesprochen, und zwar unabhängig von einer zusätzlichen Diabeteserkrankung [120]. So wurde im Rahmen der schon mehrmals erwähnten NHANES III Studie in den Vereinigten Staaten [150] unter anderem auch eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Parodontitis und Adipositas gefunden. Die Ergebnisse der Hisayama Studie [120], im Rahmen derer 584 Japanerinnen medizinisch und zahnmedizinisch untersucht wurden, legen ebenfalls nahe, dass Fettleibigkeit mit der Taschentiefe assoziiert ist und zwar unabhängig von der Glukosetoleranz. Eine weitere Studie aus Japan, von Shimazaki et al. [133], kam zu dem Ergebnis, dass Übergewicht bzw. körperliche Fitness mit der parodontalen Gesundheit negativ bzw. positiv korrelieren.

Außerdem gibt es Studien, die nicht auf einen isolierten Zusammenhang zwischen Adipositas und Parodontitis fokussiert sind, sondern stattdessen das Metabolische Syndrom betrachten. Beispielsweise ergab eine Untersuchung von Li P. et al. aus China [83], dass Patienten mit einem Metabolischen Syndrom, unabhängig von anderen Risikofaktoren wie Geschlecht, Alter, Rauchen, vermehrt parodontale Erkrankungen aufweisen im Vergleich zu diesbezüglich gesunden Personen. Aufgrund einer Studie aus Japan konnte

gezeigt werden, dass Patienten, die viele charakteristische Komponenten des Metabolischen Syndroms besitzen, ein erhöhtes Risiko für tiefe parodontale Taschen haben. Hierbei wurde der arteriellen Hypertonie und einem erniedrigten HDL-Cholesterin eine besondere Bedeutung zugesprochen [77].

1.4.1.3 Mikrobiologische Aspekte

Bezüglich der Frage, ob Unterschiede hinsichtlich der mikrobiellen Zusammensetzung des subgingivalen Biofilms und des Milieus im gingivalen Sulkus zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern existieren, findet man in der Literatur sehr divergierende Angaben. Denn klinische Studien haben zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt.

Zum einen gibt es Untersuchungen, die eine höhere subgingivale Anzahl von parodontalpathogenen Bakterien und/oder eine abweichende Zusammensetzung der subgingivalen Mikroorganismen bei Diabetikern im Vergleich zu Kontrollpersonen zeigen [97; 99; 124; 151]. Beispielsweise konnte eine Studie von Ebersole et al. [23] eine signifikant häufigere Präsenz ($p < 0,05$) von *Porphyromonas gingivalis*, *Compylobacter* und *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* bei Typ-2-Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern nachweisen. Einer Studie bei den Pima-Indianern (vgl. 1.3.3.2) ist zu entnehmen, dass *Porphyromonas gingivalis* bei Individuen mit Typ-2-Diabetes einen anderen antigenen Charakter aufweist als bei Nichtdiabetikern [23; 151]. Von Bedeutung ist auch eine Untersuchung von Seppälä u. Ainamo [131], in der zwar nicht die subgingivale mikrobielle Zusammensetzung von Diabetikern und Nichtdiabetikern miteinander verglichen wird, jedoch diejenige zwischen gut und schlecht eingestellten Diabetikern. Bei ungenügender Stoffwechselqualität hatten Diabetespatienten hierbei im Gegensatz zu denjenigen mit guter Blutzuckersituation in erkrankten Parodontien wesentlich weniger kokkoide Bakterien, sondern mehr Spirochäten und bewegliche Stäbchen, zu denen die meisten parodontalen Bakterien gezählt werden können [99].

Für eine Veränderung des lokalen Milieus in der parodontalen Tasche wird vor allem die Hyperglykämie verantwortlich gemacht, im Rahmen derer nicht nur die Glukosewerte in der Blutbahn, sondern auch im gingivalen Sulkus (=Serumexsudat) erhöht sind. Dadurch könnte das Wachstum von subgingivalen Plaquebakterien gefördert und letztendlich die Plaqueakkumulation und -zusammensetzung ungünstig beeinflusst werden [18]. So könnten durchaus diabetesinduzierte Veränderungen der Biofilmmenge und/oder deren mikrobiologischen Zusammensetzung bei den negativen

Auswirkungen einer diabetischen Stoffwechsellage auf die parodontale Situation eine gewisse Rolle spielen.

Auf der anderen Seite gibt es allerdings Studien, bei denen keine Unterschiede in der parodontalen Mikroflora von Diabetikern und Nichtdiabetikern nachweisbar waren. Zum Beispiel untersuchten Lalla et al. 2006 [80] die subgingivale Plaque von Typ-1-Diabetikern und einer nichtdiabetischen Kontrollgruppe und fanden keine signifikanten Abweichungen zwischen beiden Gruppen. Zum gleichen Ergebnis kamen Hintao et al. [58], die zwar Unterschiede in den supragingivalen Plaques zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern fanden, jedoch nicht in den zugehörigen subgingivalen Plaques. Eine Arbeitsgruppe um Novaes Junior A.B. [107] führte Untersuchungen bei Typ-2-Diabetikern und gesunden Kontrollen durch, wobei sie keine Divergenzen im pathogenen Potenzial der parodontalen Mikroorganismen nachweisen konnte, insbesondere auch nicht zwischen der Untergruppe der Typ-2-Diabetiker mit der schlechtesten Stoffwechseleinstellung und den Nichtdiabetikern [23]. Dementsprechend vertreten einige Autoren, wie Deschner und Jepsen [18], Ebersole et al. [23] oder Mealey et.al. [97] die Meinung, dass die subgingivale Mikroflora kaum von der glykämischen Einstellung beeinflusst wird. Bekanntermaßen ernähren sich die meisten parodontalen Keime vermehrt von Proteinen und weniger von Kohlenhydraten, *Porphyromonas gingivalis* ist sogar asaccharolytisch. Deshalb ist naheliegend und verständlich, dass die parodontale Bakterienbesiedlung auch bei Vorliegen eines pathologisch veränderten Blutzuckerspiegels nicht stärker modifiziert wird [93].

Eventuelle Veränderungen der mikrobiellen Flora des parodontalen Sulkus bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern werden eher mit der veränderten immunologischen Situation bei Diabetes in Zusammenhang gebracht, beispielsweise mit der reduzierten Phagozytoseaktivität der neutrophilen Granulozyten der Sulkusflüssigkeit [97; 99].

Zur Klärung der Frage, ob die subgingivale Mikroflora zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern divergiert und wenn ja, welche Faktoren dabei eine Rolle spielen, sind in Zukunft weitere gezielte Studien und Analysen erforderlich.

Eine übersichtsmäßige Zusammenfassung der beschriebenen möglichen Faktoren, die den negativen Einfluss einer diabetischen Stoffwechsellage auf das parodontale Gewebe und auf parodontale Entzündungsprozesse erklären können, findet sich in Tabelle 6.

Tab. 6: Mögliche Auswirkungen einer Diabeteserkrankung auf eine Parodontitis

Diab. Typ		Allgemeine Ursachen aufgrund des Diabetes	Spezielle Auswirkungen auf die Parodontitis
1	2		
		DIREKTE, NICHT ENTZÜNDLICHE PROZESSE (Unmittelbare Auswirkungen der vermehrten Bildung von AGEs)	
✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gestörter Kollagenstoffwechsel ▪ Eingeschränkter Gewebeumsatz ▪ Verdickung der Basalmembran 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Reduzierte Erneuerung parodontalen Gewebes ➤ Verminderte Integrität des Parodonts
✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Verstärkte Apoptose von Fibroblasten und Osteoblasten ▪ Vermehrte Freisetzung von Proteasen 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Verminderte Reparatur, bzw. vermehrter Abbau parodontalen Gewebes
✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gehäuftes Vorkommen von Mikroangiopathien ▪ Schlechtere Durchblutung ▪ Ungünstigere Sauerstoff- und Nährstoffversorgung 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Verminderte Zellerneuerung im parodontalen Gewebe ➤ Eingeschränkte Schutzwirkung des Immunsystems ➡ Begünstigung parodontaler Destruktion
		IMMUNOLOGISCHE ASPEKTE	
✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Defekte der neutrophilen Granulozyten ▪ Beeinträchtigung der Chemotaxis ▪ Reduzierte Phagozytose 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Überwachsen von pathologischen Bakterien im gingivalen Sulkus ➤ Erhöhung der Entzündungsbereitschaft ➡ Zerstörung parodontalen Gewebes

✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vermehrte Bildung von AGEs (mit immunologischen Folgen) <ul style="list-style-type: none"> • Wirkung als Antigene • Bindung an RAGEs → Hyperaktivität des Monozyten/Makrophagen Systems → Vermehrte Freisetzung von Zytokinen, wie IL-1, IL-6, TNF-α ➔ Verstärkte subklinische Inflammation 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Höhere Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine im Sulkusfluid und im parodontalen Gewebe ➔ Steigerung parodontaler Entzündungsprozesse
∅	✓	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vermehrte Freisetzung von Adipokinen, wie IL-6, TNF-α, CRP, im Rahmen des Metabolischen Syndroms, insbesondere bei Adipositas ➔ Verstärkte subklinische Inflammation 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Höhere Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine im Sulkusfluid und im parodontalen Gewebe ➔ Steigerung parodontaler Entzündungsprozesse
MIKROBIOLOGISCHE GESICHTSPUNKTE (fraglich)			
(✓)	✓	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hyperglykämie ▪ Veränderte Wirtsabwehr (z.B. reduzierte Phagozytoseaktivität) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vermehrt parodontalpathogene Keime im gingivalen Sulkus ➤ Ungünstigere mikrobiologische Zusammensetzung ➔ Begünstigung einer Parodontitis

Zusammenfassend lässt sich Folgendes sagen: Aufgrund von zahlreichen Literaturberichten ist davon auszugehen, dass für die größere Parodontitishäufigkeit bei Diabetikern einerseits hyperglykämiebedingte direkte, nicht entzündliche Einflüsse eine Rolle spielen, insbesondere aufgrund einer vermehrten Bildung von AGEs. Andererseits sind auch immunologische Gegebenheiten diesbezüglich von erheblicher Relevanz, speziell eine beeinträchtigte Abwehrfunktion der neutrophilen Granulozyten und eine Zunahme

subklinischer Inflammation. Diese Zusammenhänge bestehen sowohl beim Typ-1- als auch beim Typ-2-Diabetes. Bei Typ-2-Diabetikern mit gleichzeitiger Adipositas ist außerdem eine vermehrte Freisetzung von Adipokinen bedeutsam, wodurch das Ausmaß der subklinischen Inflammation zusätzlich verstärkt wird.

Nach heutigem Kenntnisstand scheinen eventuelle Unterschiede in der mikrobiellen Zusammensetzung des subgingivalen Biofilms zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern nur eine geringe Rolle zu spielen bzw. eventuell sogar unbedeutend zu sein.

1.4.2 Einfluss parodontaler Entzündungen auf eine Diabeteserkrankung

Wie eingangs beschrieben, kann eine Diabeteserkrankung nicht nur zu einer Verstärkung von parodontalen Entzündungsprozessen führen, sondern umgekehrt können Entzündungen des Zahnhalteapparates auch ungünstige Auswirkungen auf die Entstehung eines Diabetes mellitus ausüben und die Qualität der Diabeteseinstellung negativ beeinflussen.

Die Pathomechanismen, welche bei Vorliegen von parodontalen Erkrankungen die Entwicklung eines Diabetes bzw. die Güte der glykämischen Stoffwechselsituation eines Diabetikers beeinflussen, sind bisher wenig erforscht [18]. Darüber hinaus berichten so gut wie alle in der Literatur beschriebenen Untersuchungen nur über die Auswirkungen von Parodontitiden auf einen Typ-2-Diabetes. Über eventuell ungünstige Konsequenzen auf einen Diabetes mellitus vom Typ-1 wurde in der Literatur nichts Konkretes gefunden.

1.4.2.1 Literaturüberblick: Klinische Untersuchungen

Erhöhtes Risiko für ein Metabolisches Syndrom

Morita et al. aus Japan [103] konnten durch ihre Untersuchungen bestätigen, dass das Vorliegen von parodontalen Taschen mit der gehäuften Entwicklung eines Metabolischen Syndroms in Zusammenhang gebracht werden kann. Da, wie in Abschnitt 1.2.1 dargelegt, das Metabolische Syndrom eine wichtige Vorstufe bzw. Begleiterscheinung des Typ-2-Diabetes darstellt, kann dadurch indirekt auch eine positive Korrelation zwischen Taschentiefe und Entwicklung einer Diabeteserkrankung vom Typ-2 angenommen werden.

Schlechtere Blutzuckereinstellung

Taylor et al. aus den USA [138] evaluierten den Einfluss einer schweren Parodontitis auf den HbA1c-Wert bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Die Sondierungstiefen und der HbA1c-Wert wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren gemessen und man erhielt dabei als Ergebnis, dass bei schwerer Parodontitis die Wahrscheinlichkeit für eine schlechte Blutzuckereinstellung signifikant größer war ($p < 0,001$) [92; 116]. In einer weiteren Studie aus China untersuchten Chen et al. [16] Typ-2-Diabetiker mit Parodontitis und konnten bei ihren Probanden eine positive Korrelation zwischen der Tiefe der parodontalen Taschen und dem HbA1c-Wert nachweisen.

Höhere Mortalität

Eine Untersuchung bei den Pima Indianern [123] (vgl. 1.3.3.2) ging noch einen Schritt weiter. Bei 600 Pima Indianern mit Typ-2-Diabetes wurde die Sterbewahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Ausmaß parodontaler Entzündungen untersucht. Dabei ergab sich bei den Typ-2-Diabetikern mit schwerer Parodontitis ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko im Gegensatz zu denjenigen ohne bzw. mit milder Parodontitis [97; 116].

1.4.2.2 Immunologisch vermittelte Konsequenzen

Von großer Bedeutung hinsichtlich des ungünstigen Einflusses einer parodontalen Entzündung auf die Diabeteserkrankung ist zweifelsfrei die Tatsache, dass eine Parodontitis nicht nur als lokales Geschehen angesehen werden darf, sondern auch systemische Wirkungen ausübt (vgl. 1.1.3). Dafür sind einerseits Zytokine verantwortlich, die direkt in die Blutbahn abgegeben werden, zum anderen aber auch parodontale Keime und ihre Fragmente, insbesondere Lipopolysaccharide, die in das Kreislaufsystem gelangen. Beide Vorgänge führen letztendlich zu einer Vermehrung proinflammatorischer Substanzen im gesamten Blutkreislauf. Es kommt verstärkt zu einer Akute-Phase-Reaktion, wodurch insgesamt die Entstehung und der Verlauf eines Typ-2-Diabetes ungünstig beeinflusst werden.

2007 konnten Engebretson et al. [26] erstmalig bei Typ-2-Diabetikern einen Zusammenhang zwischen der Schwere einer Parodontitis und dem Serumspiegel von TNF- α feststellen. Daneben konnte 2009 eine positive Korrelation zwischen der Taschentiefe und dem Serumspiegel des CRPs unter anderem in der oben genannten Studie von Chen et al. aus China aufgezeigt werden [16].

Zum einen können Akute-Phase-Proteine und proinflammatorische Zytokine Einfluss auf den diabetischen Status nehmen, indem sie die Insulinresistenz erhöhen oder auch die Glukoseaufnahme in die Zellen direkt verringern (vgl. 1.3.3.2). Infolgedessen steigt der Blutglukosespiegel an, d.h. die Qualität der Stoffwechseleinstellung mit normnahen annähernd physiologischen Blutzuckerwerten wird schlechter und der HbA1c-Wert erhöht sich. Falls noch kein manifester Diabetes vorliegt aber bereits eine Hyperinsulinämie besteht, verschlechtert sich diese, wodurch die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms und letztendlich auch die eines Typ-2-Diabetes begünstigt wird (vgl. 1.2.2).

Im Rahmen der MONA LISA Studie aus Frankreich [8], welche zum primären Ziel hatte, die Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in der französischen Bevölkerung zu evaluieren, wurden unter anderem die Auswirkungen einer vorbestehenden Parodontitis auf die Insulinresistenz genauer untersucht. Dabei wurde das Ausmaß einer Insulinresistenz durch den sog. HOMA-Index (homoeostasis model assessment of insulin resistance) dargestellt, einen gängigen Parameter zur Quantifizierung einer Insulinresistenz. Dieser korrelierte in der Tat positiv mit der Taschentiefe und dem klinischen Attachmentverlust, d.h. je gravierender parodontale Destruktionen waren, desto ungünstiger zeigte sich die Insulinresistenz.

Akute-Phase-Proteine und proinflammatorische Zytokine können zum anderen auch Einfluss auf die diabetische Stoffwechselsituation nehmen, indem sie Effekte an den insulinproduzierenden Betazellen ausüben (vgl. 1.3.3.2). Wie oben beschrieben, können sie die Apoptoserate mit der Folge des beschleunigten Verlusts von Betazellen erhöhen bzw. bei der Entstehung einer Betazelldysfunktion beteiligt sein, was jeweils letztendlich zu einer Insulinsekretionsstörung führt. Wegen des sich entwickelnden Insulinmangels wird die Verstoffwechslung von Glukose beeinträchtigt, es kommt zu einer Hyperglykämie und insgesamt resultiert daraus ein erhöhtes Risiko für den ungünstigen Verlauf eines Typ-2-Diabetes.

Diese negativen Auswirkungen einer vorbestehenden Parodontitis bezüglich Entstehung bzw. Verschlechterung einer diabetischen Stoffwechselsituation spielen vergleichsweise eine ähnliche Rolle wie Übergewicht bzw. Adipositas (vgl. 1.3.3.2) [97].

1.4.2.3 Ernährungsbedingte Aspekte

Ein weiterer, jedoch bisher kaum untersuchter Pathomechanismus, über den eine vorbestehende Parodontitis die glykämische Einstellungsqualität negativ beeinflussen könnte, ist der Gesichtspunkt des Ernährungsverhaltens. Parodontal schwer erkrankte Patienten könnten sich aufgrund einer möglichen Beeinträchtigung der Kaufunktion anders als diesbezüglich gesunde Patienten ernähren. Es erscheint naheliegend, dass sie vornehmlich sog. weiche Speisen zu sich nehmen, die meist einen hohen Anteil rasch resorbierbarer Kohlenhydratverbindungen enthalten, also überwiegend Glukose und andere Einfachzucker, bzw. kurzkettige Mehrfachzucker. Diese sorgen anfänglich für einen raschen Anstieg der Blutglukose mit dadurch bedingter Hyperinsulinämie. Infolgedessen sinkt der Blutzuckerspiegel wieder schnell ab und es kommt zu niedrig normalen Blutzuckerwerten mit beginnender Unterzuckerungssymptomatik. In diesem Zusammenhang kann sich eine verstärkte Heißhunger-Phase entwickeln. Es kommt in kurzen Abständen zu einer erneuten Nahrungszufuhr und auf längere Sicht gesehen zu einer Überernährung, also zu einer Adipositas. Diese wiederum nimmt einen ungünstigen Einfluss auf die Entstehung bzw. auf den Verlauf eines Typ-2-Diabetes [18; 56].

Denkbar wäre auch genau das Gegenteil: Ein Patient mit einer schweren Parodontitis fühlt sich insgesamt bei der Nahrungsaufnahme erheblich beeinträchtigt und schränkt deshalb die Kalorienzufuhr ein. Es käme dann zu einer Gewichtsreduktion, was sich bekanntermaßen günstig auf eine diabetologische Stoffwechselsituation auswirkt.

Derartige Zusammenhänge sind jedoch bislang rein spekulativ. Diesbezügliche Studienergebnisse fanden sich in der Literatur nicht.

Eine übersichtsmäßige Zusammenfassung der beschriebenen möglichen Faktoren, die den negativen Einfluss einer parodontaler Entzündungen auf die diabetische Stoffwechsellage erklären können, findet sich in Tabelle 7.

Tab. 7: Mögliche Auswirkungen einer Parodontitis auf eine Diabeteserkrankung

Diab. Typ		Allgemeine Gegebenheiten einer Parodontitis	Spezielle Auswirkungen auf eine Diabeteserkrankung
1	2		
Ø	✓	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Parodontale Entzündung 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Häufigere Entwicklung eines Metabolischen Syndroms ➤ Höhere HbA1c-Werte ➤ Erhöhtes Mortalitätsrisiko ➔ Negativer Einfluss auf Entwicklung und Verlauf eines Typ-2-Diabetes
IMMUNOLOGISCHE ASPEKTE			
Ø	✓	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vermehrte Freisetzung von Zytokinen, parodontalen Keimen und Bakterienfragmenten in die Blutbahn ➔ Systemische Zunahme proinflammatorischer Zytokine ➔ Verstärkte Akute-Phase-Reaktion 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Erhöhung der Insulinresistenz ➤ Verringerte Glukoseaufnahme in die Zellen ➤ Beschleunigte Apoptose der Betazellen ➤ Entwicklung einer Betazell dysfunktion ➤ Insulinmangel aufgrund Sekretionsstörung ➔ Negativer Einfluss auf Entwicklung und Verlauf eines Typ-2-Diabetes
ERNÄHRUNGSBEDINGTE GESICHTSPUNKTE (fraglich)			
Ø	✓	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aufgrund beeinträchtigter Kau funktion, vermehrte Aufnahme von sog. weichen Speisen ➔ Höherer Anteil rasch resorbierbarer Kohlenhydrate ➔ Verstärkter Heißhunger ➔ Tendenz zur Überernährung/ Adipositas ➔ Zunahme von Adipokinen 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Erhöhung der Insulinresistenz ➤ Verringerte Glukoseaufnahme in die Zellen ➤ Beschleunigte Apoptose der Betazellen ➤ Entwicklung einer Betazell dysfunktion ➤ Insulinmangel aufgrund Sekretionsstörung ➔ Negativer Einfluss auf Entwicklung und Verlauf eines Typ-2-Diabetes

Bei Betrachtung der Tabelle 7 fällt auf, dass anscheinend alle aufgelisteten und bislang bekannten, speziellen Auswirkungen einer Parodontitis auf eine Diabeteserkrankung nur für Typ-2-Diabetiker, nicht aber für Patienten mit Typ-1-Diabetes, zutreffen.

Um ein detaillierteres Bild der pathophysiologischen Gegebenheiten zu erhalten, aufgrund deren parodontale Entzündungen einen Diabetes mellitus negativ beeinflussen können und um im Speziellen Klarheit darüber zu gewinnen, inwiefern hierbei Unterschiede zwischen den verschiedenen Diabetestypen bestehen, sind in Zukunft noch weitere gezielte klinische Untersuchungen von Nöten.

1.4.3 Effekte einer parodontalen Therapie bei Diabetes mellitus

Wie soeben beschrieben, können parodontale Entzündungen einen ungünstigen Einfluss auf Entwicklung und Verlauf eines Diabetes mellitus ausüben. Wird diese Aussage positiv formuliert, so lässt sich folgende Überlegung vermuten: Eine effektive Parodontal-Therapie verbessert nicht nur lokal die parodontale Situation, sondern vermag auch die systemischen Wirkungen einer Parodontitis vermindern, insbesondere durch eine auf längere Zeit gesehene herabgesetzte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine in den Blutkreislauf (vgl. 1.1.3) [66; 132]. Eine Reduktion systemischer Entzündungsmediatoren äußert sich unter anderem in einer Verminderung der Insulinresistenz, d.h. in einer Verbesserung der Glukoseaufnahme in die Zellen, sowie in einer ungehinderten Insulinfreisetzung durch den Wegfall von negativen Effekten auf die Betazellen (vgl. 1.3.3.2). Insgesamt ist zu erwarten, dass eine PA-Therapie positive Effekte auf die diabetische Stoffwechsellage ausübt. Dadurch ist eine normnahe Blutzuckereinstellung bei Diabetikern leichter zu erzielen bzw. die Entwicklung eines Diabetes mellitus, insbesondere vom Typ-2, geht langsamer vonstatten [18; 103].

Diese mehr theoretischen Überlegungen werden durch zahlreiche klinische Studienergebnisse bestätigt [63; 64; 66; 72; 81; 95], wobei sich die Autoren allerdings nicht einig sind hinsichtlich der Notwendigkeit einer die mechanische Parodontaltherapie unterstützenden Antibiotikagabe.

1.4.3.1 Parodontaltherapie ohne Antibiotikaunterstützung

Im Rahmen einer Pilotstudie behandelten Lalla et al. 2007 [81] zehn Diabetiker mit moderater oder schwerer Parodontitis, indem sie eine nicht-antibiotikaunterstützte „Full mouth therapy“, also eine nicht-chirurgische Parodontaltherapie unter Einbeziehung der

ganzen Mundhöhle innerhalb möglichst kurzer Zeit durchführten [149]. Im Anschluss daran konnten sowohl signifikante Verbesserungen des parodontalen Status als auch systemische Effekte beobachtet werden, die sich unter anderem in signifikanter Reduktion des TNF- α - und CRP-Spiegels äußerten. Es wurde also nahegelegt, dass eine derartige Parodontaltherapie auch bei Diabetikern zu einer Verbesserung der immunologischen Situation beitragen kann. Leider wurde in dieser Pilotstudie der weiterführende Effekt auf die Blutzuckereinstellung nicht evaluiert.

Dieser Gesichtspunkt wurde von Kiran et al. [72] bedacht. Sie untersuchten die Effekte von Scaling und Root planing ohne systemische Antibiotikatherapie bei mäßig gut eingestellten Typ-2-Diabetikern, die nur Anzeichen einer Gingivitis oder milden, lokalisierten Parodontitis hatten. Nach der Therapie wiesen die behandelten Patienten 50% weniger gingivale Blutungen auf und es kam insbesondere darüber hinaus zu einer Reduktion des HbA1c-Werts von 7,3% auf 6,5% [97].

Auch eine Studie von Kardesler L. et al. [66] mit Publikation im Jahr 2010 erbrachte bei schlecht eingestellten Typ-2-Diabetikern, neben einer signifikant verbesserten parodontalen Situation, einen signifikant erniedrigten HbA1c-Serumspiegel ($p < 0,05$) nach nicht-antibiotikaunterstützter, nicht-chirurgischer mechanischer PA-Therapie.

Diese Ergebnisse zeigen, dass sich eine verminderte gingivale bzw. parodontale Entzündung nach einer nicht-chirurgischen, nicht-antibiotikaunterstützten Parodontitisbehandlung in einem verbesserten Blutzuckerspiegel widerspiegeln kann.

Zahlreiche andere Studien, in denen ebenfalls lediglich Scaling und Root planing ohne antibiotische Therapie zum Einsatz kamen, erbrachten hingegen nur einen minimalen Effekt auf die Serumspiegel von Entzündungsmediatoren und hatten keine nachhaltigen Auswirkungen auf die Qualität der Blutzuckereinstellung [97].

1.4.3.2 Parodontaltherapie mit Antibiotikaunterstützung

Der Erfolg einer PA-Therapie mit gleichzeitiger Antibiotikagabe konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden: Werden bei Diabetikern zu Scaling und Root planing additiv Antibiotika (z.B. Minocyclin oder Doxycyclin) eingesetzt, so kommt es nicht nur zu einer Verbesserung des parodontalen Status, sondern auch zu einer Reduktion des Serumspiegels von Entzündungsmarkern und letztendlich zu einer Verbesserung des HbA1c-Wertes [97].

Diesbezüglich führten Iwamoto et al. 2001 [63] eine Pilotstudie bei 13 Diabetikern durch und berichteten über eine signifikante Reduktion des Serumspiegels von TNF- α nach subgingivalem Debridement und lokaler Minocyclingabe. Die Verringerung von TNF- α korrelierte darüber hinaus streng mit einer Verbesserung der HbA1c-Werte [82]. Daneben untersuchten Matsumoto et al. [95] den Effekt einer mechanischen Parodontaltherapie, die ebenfalls mit einer lokalen Applikation von Minocyclin kombiniert wurde, auf den Serumspiegel des antiinflammatorisch wirkenden Adiponektins bei Typ-2-Diabetikern. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten schließlich, dass die mechanopharmakologische Taschentherapie nicht nur zur Verbesserung der parodontalen Situation führte, sondern auch zu einem Anstieg des Serumadiponektins. Allerdings wird nicht darüber berichtet, inwieweit die erhöhten Adiponektinspiegel günstige Auswirkungen auf die diabetische Stoffwechselsituation hatten. Dies wäre aufgrund von theoretischen Überlegungen wegen der antiinflammatorischen Wirkung des Adiponektins durchaus zu erwarten (vgl. 1.2.4).

Ferner führten Jones et al. [64] eine klinische Studie bei schlecht eingestellten Diabetikern (HbA1c > 8,5%) durch, in der vier Monate nach Scaling, Root planing und systemischer Doxycyclingabe zwar keine signifikant, aber tendenziell verbesserte HbA1c-Werte zu verzeichnen waren.

Die positiveren Effekte einer antibiotikaunterstützten Parodontaltherapie auf die immunologische Situation und damit auch auf die glykämische Einstellung können folgendermaßen erklärt werden: Scaling und Root planing führen vorübergehend zu einer verstärkten systemischen Bakteriämie, welche bei einer unterstützenden Antibiotikatherapie weitestgehend abfangen wird. Dadurch lässt sich ein Anstieg proinflammatorischer Zytokine verhindern, der in der Regel auf eine Bakteriämie folgt [82]. Beim Verzicht auf eine systemische Antibiotikagabe kann folglich der verstärkt induzierten Bakteriämie und damit auch der Zunahme systemischer Entzündungsmediatoren nicht entgegengewirkt werden. Dies ist eine plausible Erklärung warum kaum ein positiver Effekt auf den diabetischen Stoffwechsel erwartet werden kann, falls keine zusätzliche unterstützende Antibiotikabehandlung erfolgt.

Aus den verfügbaren Studien kann geschlussfolgert werden, dass eine Parodontistherapie bei Diabetikern nicht nur zu einer Verbesserung der parodontalen Verhältnisse führt, sondern auch die Konzentration von proinflammatorischer Zytokinen im Blut

günstig beeinflusst und dadurch die Güte der Blutzuckereinstellung verbessern kann. Allerdings scheinen die Effekte von verschiedenen PA-Therapien, insbesondere in Abhängigkeit von einer additiven Antibiotikagabe, auf die diabetische Stoffwechselsituation unterschiedlich zu sein.

Um beurteilen zu können, welche parodontalen Behandlungskonzepte bei Diabetikern am erfolgversprechendsten sind und welche Bedeutung dabei einer unterstützenden Antibiotikatherapie zuzuschreiben ist, sind weitere gezielte Studien wünschenswert.

1.5 Parodontaler Status bei Typ-1-Diabetikern und insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern

Der allgemeine Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Parodontitis ist mittlerweile ein recht umfassend erforschtes Gebiet und es besteht Konsens darüber, dass eine bidirektionale Verstärkung vorliegt. Trotzdem sind noch zahlreiche Fragen ungeklärt. Beispielsweise ist offen und es finden sich in der Literatur widersprüchliche Aussagen, inwieweit Art und Ausprägung der Wechselwirkungen sich unterschiedlich darstellen, je nachdem, ob eine Diabeteserkrankung vom Typ-1 oder vom Typ-2 betrachtet wird [12; 18; 68; 82; 110].

Wie in den Abschnitten 1.3.2 bzw. 1.3.3 deutlich dargelegt wurde, handelt es sich aus pathophysiologischer Sicht bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes um zwei völlig unterschiedliche Krankheitsbilder. Des Weiteren wurde anhand von umfangreicher Literatur, welche mit theoretischen Überlegungen, aber auch mit zahlreichen klinischen Studienergebnissen untermauert wurde, im Abschnitt 1.4 ausführlich aufgezeigt, dass hinsichtlich der Korrelation zwischen Parodontitis und Diabetes mellitus nicht nur die Hyperglykämie eine Rolle spielt, sondern dass weitere Gesichtspunkte, insbesondere immunologische Phänomene, von wesentlicher Bedeutung sind. Und in dieser Hinsicht unterscheiden sich Typ-1- und Typ-2-Diabetes erheblich.

Dennoch wird in der verfügbaren Literatur bei der Beschreibung der Korrelation von parodontalen Entzündungen und Diabetes mellitus häufig keinerlei Unterscheidung zwischen diesen beiden Erkrankungsformen vorgenommen, sondern es wird nur ganz allgemein von „Diabetes“ gesprochen [20; 42; 85; 97]. So fassen Mealey B.L. und Ocampo G.L. 2007 in ihrem Artikel „Diabetes mellitus and periodontal disease“ [97] das bis dahin vorhandene Wissen zu diesem Thema übersichtsmäßig zusammen, ohne dabei auch nur andeutungsweise gesondert auf die beiden pathophysiologisch unterschiedlichen Krankheitsbilder einzugehen. Daneben werden beispielsweise in der bereits erwähnten Studie von Lim et al. (vgl. 1.1.3 und 1.4.1) [85], in welcher der Zusammenhang zwischen glykämischer Einstellung und Parametern der parodontalen Entzündung sehr differenziert untersucht wird, gleichermaßen Typ-1- und Typ-2-Diabetiker in das Probandengut mit aufgenommen und es werden weder bei der Beschreibung der Studienpopulation noch innerhalb der Ergebnisse beide Diabetestypen getrennt voneinander betrachtet.

Wenn allerdings in Studien eine Differenzierung hinsichtlich der beiden Diabetestypen erfolgt, werden als Patientenkollektiv meist entweder nur Typ-1- oder ausschließlich Typ-2-Diabetiker betrachtet. Dabei stammen die Ergebnisse über die Parodontitishäufigkeit bei Typ-1-Diabetikern hauptsächlich aus Studien mit jüngeren Patienten (i.d.R. unter 20 Jahre alt), wie zum Beispiel von Lalla E. et al. 2006 [79] und 2007 [78] oder Greßmann et al. 2005 [37]. Dagegen wurden bei den dentalen Untersuchungen an Typ-2-Diabetikern durchweg Patienten mittleren oder höheren Alters berücksichtigt [16; 22; 23; 26; 58; 115; 122; 137; 144]. Da bekanntermaßen das Patientenalter bei parodontalen Destruktionen eine wesentliche Rolle spielt, sind Studien, die ausschließlich jüngere Typ-1-Diabetiker einbeziehen, mit denen von älteren Typ-2-Diabetikern keinesfalls ohne Weiteres vergleichbar.

Daneben gehen viele Autoren ohne jegliche Rechtfertigung davon aus, dass es keinerlei Unterschiede zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern hinsichtlich einer Parodontitis gibt. In einer Publikation über die „Wechselwirkungen zwischen Parodontitiden und Diabetes“ (2008) schreiben Deschner J. und Jepsen S. [18], dass Auftreten, Ausmaß und Progredienz parodontaler Erkrankungen bei Diabetikern im Vergleich mit Nichtdiabetikern erhöht seien – und zwar „unabhängig vom Diabetestyp“. In dem Lehrbuch „Klinische Diabetologie“ vertreten Böhm et al. [12] im Wesentlichen die gleiche Meinung, indem sie ausführen, dass der Diabetestyp trotz unterschiedlicher Pathogenese keine Rolle bei der Entstehung einer Parodontitis spielt. Üblicherweise wird das beiden Erkrankungsformen gemeinsame Symptom, nämlich die Hyperglykämie, als die zentrale und entscheidende Ursache für die vermehrten parodontalen Entzündungsprozesse bei Diabetikern angesehen – unabhängig vom Diabetestyp. So führt Lalla E. [82] aus, dass weniger die Art der Diabeteserkrankung, als vielmehr die Zeit, in der ein Patient einer Hyperglykämie ausgesetzt ist, also die Krankheitsdauer, entscheidend für die meisten parodontalen Komplikationen sei.

Trotz gewissenhafter Literaturrecherche konnten nur äußerst wenige Studien ausfindig gemacht werden, in denen explizit untersucht und differenziert wurde, ob die Wahrscheinlichkeit für parodontale Destruktionen bei Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetikern unterschiedlich ist.

Eine Publikation zu dieser Thematik beruht auf den Daten der „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) und wurde 2009 von Kaur G. et al. aus Greifswald veröffentlicht (vgl. 1.1.4.1) [68]. Im Rahmen von SHIP wurden in Mecklenburg-Vorpommern unter

anderem Typ-1- und Typ-2-Diabetiker, aber auch Nichtdiabetiker medizinisch und zahnmedizinisch untersucht. Dabei kam man wie erwartet zu dem Ergebnis, dass sowohl der Typ-1-Diabetes, als auch der Typ-2-Diabetes häufiger mit einer parodontalen Erkrankung und mit frühzeitigem Zahnverlust assoziiert ist. Nach statistischem Ausgleich von Störvariablen ergab sich jedoch für die Korrelation zwischen Typ-1-Diabetes und Attachmentverlust eine höhere Signifikanz, nämlich $p < 0,001$, als dies beim Typ-2-Diabetes der Fall war ($p < 0,01$). Auch im Hinblick auf den Zahnverlust, einer möglichen Folgeerscheinung einer schweren parodontalen Erkrankung, ergaben sich Unterschiede zwischen den Diabetestypen. Bei den Typ-1-Diabetikern konnten sowohl bei Männern als auch bei Frauen signifikante Korrelationen ($p < 0,001$) zwischen Typ-1-Diabetes und Zahnverlust beobachtet werden, wohingegen sich bei den Typ-2-Diabetikern diesbezüglich nur eine statistische Signifikanz bei den Frauen ergab ($p < 0,05$). Aufgrund dieser Studie scheinen Typ-1-Diabetiker etwas häufiger von parodontalen Entzündung betroffen zu sein als Typ-2-Diabetiker.

Dies steht jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen einer Studie aus Lateinamerika, die 2008 von Patino et al. [110] veröffentlicht wurde. Sie evaluierten unter anderem die Anzahl fehlender Zähne, Zahnstein, Taschentiefe und Attachmentniveau bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern wie auch bei Nichtdiabetikern. Beim Vergleich der Typ-1-Diabetiker mit gesunden Kontrollen konnte kein signifikanter Unterschied in den untersuchten Parametern aufgezeigt werden, wohingegen die Gegenüberstellung der Typ-2-Diabetiker mit der entsprechenden Kontrollgruppe von Stoffwechselgesunden signifikante Unterschiede in allen Variablen brachte. Diese Studie spricht also für eine erhöhte parodontale Entzündungsrate auf Seiten der Typ-2-Diabetiker.

2 ZIEL DER STUDIE

Aufgrund der sehr mangelhaften Datenlage und den mitunter extrem widersprüchlichen Aussagen bezüglich dem Ausmaß und der Häufigkeit parodontaler Erkrankungen bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern, wurde eine geeignete klinische Studie konzipiert.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es die parodontale Gesundheit eines Patientenkollektivs alterskorrelierter Diabetiker mit inadäquat eingestelltem Blutzucker in Abhängigkeit vom vorliegenden Diabetestyp (Typ-1 bzw. Typ-2) zu evaluieren. Als primärer Endpunkt der Untersuchung wurde die Schwere einer eventuell vorliegenden Parodontalerkrankung gemäß den Kriterien der Centers for Disease Control (CDC) und der American Academy of Periodontology (AAP) [109] betrachtet. Sekundäre Endpunkte waren der Gingiva-Index (Löe & Silness), der Plaque-Index (Quigley & Hein), der Body-Mass-Index sowie als Serumparameter der CRP-Wert.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Die Teilnehmer für die Studie waren ausschließlich Patienten aus der Klinik Saale des Reha-Zentrums Bad Kissingen, einer diabetologisch orientierten Klinik der Deutschen Rentenversicherung Bund, in der überwiegend im Beruf stehende Patienten (d.h. meist unter 60 Jahre alt) während eines drei- bis vierwöchigen stationären Heilverfahrens behandelt werden.

Innerhalb eines Jahres werden üblicherweise in der Klinik Saale insgesamt durchschnittlich ca. 2200 Patienten stationär aufgenommen, davon deutlich mehr als die Hälfte wegen Diabetes mellitus. Unter den Diabetikern befinden sich ungefähr 300 Typ-1- und ca. 1000 Typ-2-Diabetiker. Die Patienten mit einem Typ-1 sind definitionsgemäß immer insulinpflichtig, von denjenigen mit Typ-2 werden mehr als ein Drittel, nämlich etwa 350 Patienten, zusätzlich mit Insulin therapiert.

3.2 Zeitlicher Ablauf

Ethik-Kommission

Das Studienprotokoll wurde der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg am 20.03.2008 vorgelegt und in der Folge befürwortet.

Zahnmedizinische Untersuchungen

In die Untersuchung aufgenommen wurden Patienten, die von Mai 2008 bis Dezember 2008 stationär in der Klinik Saale behandelt wurden. Die zahnmedizinischen Befunderhebungen fanden in den Räumen der Reha-Klinik statt und erfolgten im Zeitraum vom 06. Mai 2008 bis zum 19. Dezember 2008.

3.3 Patientenrekrutierung und Einschlusskriterien

Ein Oberarzt der Klinik Saale motivierte im Rahmen von Diabetikerschulungen und von Einzelgesprächen Patienten zur Teilnahme an der vorliegenden Studie.

Um einerseits eine gute Vergleichbarkeit zwischen der Gruppe der Typ-1- und der Typ-2-Diabetiker zu erhalten und um andererseits Störvariablen, die zu Scheinkorrelationen

führen könnten, weitgehend auszuschalten, wurden als Einschlusskriterien für die Studienteilnehmer folgende Kriterien festgelegt:

- Eindeutigkeit von Typ-1- oder Typ-2-Diabetes
- Patientenalter 35 – 60 Jahre
- Therapie mit Insulin
- HbA1c bei Aufnahme über 7,0%
- Nichtraucher seit mindestens einem Jahr
- Mindestens zehn natürliche Zähne
- Keine parodontale Therapie innerhalb der vergangenen sechs Monaten
- Keine systemische Antibiose innerhalb der vergangenen sechs Monaten
- Keine antibiotische Abschirmung erforderlich
(kein Endokarditisrisiko, kein Z.n. Organtransplantation, kein Z.n. Endoprothesenimplantation)

3.4 Zahnmedizinische Befunderhebung

Erfüllte ein Patient alle Einschlusskriterien und willigte er nach entsprechender individueller Information in die Studienteilnahme ein, erhielt er innerhalb der ersten Woche seines Klinikaufenthalts einen Termin zur zahnmedizinischen Untersuchung und Beratung. Diese erfolgten außerhalb der üblichen Therapiezeiten vor Ort in der Klinik Saale Bad Kissingen und dauerte jeweils ca. 30 Minuten.

Im Vorfeld wurde jedem Probanden in schriftlicher Form eine Patienteninformation zur Studie (Anlage 1), eine Einverständniserklärung (Anlage 2) und eine Datenschutzerklärung (Anlage 3) ausgehändigt, die zur Untersuchung unterschrieben mitgebracht werden mussten. Diese Unterlagen sind vorab nach kleinen Veränderungen von der Ethik-Kommission genehmigt worden. Des Weiteren erhielt jeder Studienteilnehmer einen Fragebogen (Anlage 4) mit der Bitte um gewissenhaftes Ausfüllen.

Direkt vor Untersuchungsbeginn erfolgte darüber hinaus eine ausführliche mündliche Aufklärung der Patienten über den Ablauf und die Zielsetzung der Studie sowie über die praktische Durchführung der Untersuchung. Auch wurde nochmals gesondert auf das

Rücktrittsrecht hingewiesen. Falls weitere spezielle Fragen von Patientenseite zur Studie vorlagen, wurden diese umfassend beantwortet.

Alle oralen Untersuchungen waren nichtinvasiv und weitestgehend schmerzlos. Sie entsprachen einer etablierten routinemäßigen Vorgehensweise zur Bewertung des parodontalen Status in der alltäglichen zahnärztlichen Praxis. Dabei wurden als Hilfsmittel lediglich das zahnärztliche Grundinstrumentarium (Spiegel, Sonde, Pinzette), eine manuelle Marquis-Parodontalsonde CP-12 und eine Mira-2-Tone™ Lösung verwendet.

Die zahnmedizinischen Befunde wurden stets nach dem gleichen Schema erhoben, wozu ein spezifischer Untersuchungsbogen entworfen worden war (Anlage 5). Damit war gewährleistet, dass jede Untersuchung innerhalb der Studie standardisiert nach der gleichen Vorgehensweise folgendermaßen ablief:

1. Zahl der vorhandenen natürlichen Zähne

Die Zahl der natürlichen Zähne wurde quadrantenweise (Quadrant 1-4) erfasst, wobei durchgebrochene Weisheitszähne eingeschlossen wurden.

2. Befunderhebung an den Ramfjord-Zähnen

An sechs standardisierten Referenzzähnen, den sogenannten Ramfjord-Teeth, d.h. Zahn 16, 21, 24, 36, 41 und 44, die vereinbarungsgemäß für das Gesamtgebiss repräsentativ sind [46], wurden die unten aufgeführten Parameter bestimmt.

Falls ein Ramfjord-Zahn fehlte wurde ein geeigneter Alternativzahn berücksichtigt [46]:

- Bei fehlendem Zahn 16 bzw. 36 wurde, wenn möglich, der Zahn 17 bzw. 37 als Alternativzahn herangezogen. War kein Molar im ersten bzw. dritten Quadranten mehr vorhanden, diente der nächst gelegene Prämolare als Alternativzahn. Fehlten auch die entsprechenden Prämolare, wurde auf den jeweiligen Frontzahn ausgewichen.
- Fehlte der Zahn 21 bzw. 41, wurde der Zahn 11 bzw. 31 als Alternativzahn bestimmt. Fehlte auch dieser Zahn, wurde der nächst gelegene Frontzahn desselben Kiefers untersucht.
- Bei nicht vorhandenem Zahn 24 bzw. 44 diente der zweite Prämolare als Alternativzahn. War dies nicht möglich, wurde auf den nächst gelegenen Zahn im Frontzahn- bzw. Molarenbereich ausgewichen.

Folgende Kenngrößen wurden an den Ramfjord-Zähnen bzw. ihren Alternativzähnen erfasst, wobei gesondert für jeden dieser Zähne der jeweils gravierendste Befund notiert wurde.

a) Gingiva-Index nach Loe und Silness (1965)

Der Gingiva-Index (GI) beschreibt den Gesundheitszustand der Gingiva im Bereich eines spezifischen Zahnes. Für die Erhebung wurde eine Parodontalsonde horizontal im Bereich des Sulkuseingangs am Gingivalrand entlang geführt. Nach Loe und Silness werden als Stadieneinteilung die folgenden vier Bewertungsgrade unterschieden [46; 149]:

Tab. 8: Gingiva-Index (Loe u. Silness)

Grad 0	Normale Gingiva, keine Entzündung, keine Verfärbung, keine Blutung
Grad 1	Geringe Entzündung, leichte Farbveränderung, geringe Oberflächenveränderung, keine Blutung
Grad 2	Mäßige Entzündung, Rötung, Schwellung, Blutung bei Sondierung und auf Druck
Grad 3	Starke Entzündung, starke Rötung und Schwellung, Tendenz zu Spontanblutungen, evtl. Ulzerationen

b) Plaque-Index nach Quigley und Hein (1962)

Dieser Index dient zur Erfassung der auf den Zähnen anhaftenden supragingivalen Plaquemenge. In der vorliegenden Studie wurden die fazialen und lingualen Zahnflächen mit Hilfe des kommerziell erhältlichen Plaquerevelators Mira-2-Tone™ (Fa. Hager & Werken) angefärbt und die hierdurch sichtbaren Beläge nach den Kriterien des Quigley-Hein-Index quantifiziert, dessen Graduierung in Tabelle 9 explizit dargestellt ist [33; 46].

Tab. 9: Plaque-Index (Quigley u. Hein)

Grad 0	Keine Plaque
Grad 1	Vereinzelte Plaqueinseln am Gingivarand
Grad 2	Deutliche, zusammenhängende, bis zu 1mm breite Plaquelinie am Gingivarand
Grad 3	Plaqueausdehnung > 1mm Breite entlang dem Gingivarand bis max. 1/3 der Zahnfläche
Grad 4	Plaqueausdehnung bis max. 2/3 der Zahnfläche
Grad 5	Plaqueausdehnung überschreitet 2/3 der Zahnfläche

c) Taschensondierungstiefe und Attachmentverlust

Diese beiden Parameter werden üblicherweise zur Beurteilung des parodontalen Zustandes eines Zahnes verwendet, wobei sie jeweils unterschiedliche Informationen liefern. Unter epidemiologischem Gesichtspunkt liefert der Attachmentverlust, auch Attachmentlevel genannt, eine Information über den lebenslang aufsummierten Abbau des Zahnhalteapparates. Die Taschensondierungstiefe dient demgegenüber als Maßzahl, um das Ausmaß möglicher Entzündungspotentiale klinisch zu beurteilen. Im Alter entwickelt sich der Attachmentverlust vornehmlich durch zunehmende Rezession und weniger durch eine Zunahme der Sondierungstiefe [101].

Sowohl Taschentiefe als auch Attachmentlevel wurden durch schonende Sondierung der Zahnfleischtaschen mit Hilfe einer manuellen Parodontalsonde (Marquis-Parodontalsonde CP-12) in mm bestimmt. Die quantitative Definition dieser beiden Parameter ist in Tabelle 10 aufgeführt [33].

Tab. 10: Definition von Taschensondierungstiefe und Attachmentverlust

Taschensondierungstiefe (TT)	Abstand des Gingivasaums in mm zum sondierbaren Boden der parodontalen Tasche
Attachmentverlust (AV)	Abstand der Schmelz-Zement-Grenze in mm zum sondierbaren Boden der parodontalen Tasche (Taschentiefe + Rezession)

d) Bleeding on Probing (BoP)

Hierbei wurde eine eventuell nach Sondierung der parodontalen Tasche auftretende Blutung aus der Tiefe der Zahnfleischtasche als Prädiktor einer momentanen Entzündung der Tasche und eines zukünftigen Attachmentverlustes erfasst [149]. Wie in der Parodontologie üblich wurde das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Blutung auf Sondierung mit „Ja“ (Blutung) oder „Nein“ (keine Blutung) angegeben.

3. Parodontaler Screening Index (PSI)

Darüber hinaus wurde der gingivale und parodontale Zustand des gesamten Gebisses nach den Kriterien des Periodontal Screening Index (PSI) bewertet.

Dabei wird das Gebiss in Sextanten eingeteilt. Jeweils bilden die Molaren und Prämolaren einen Seitenzahnsextanten und die Frontzähne einen weiteren Sextanten. Innerhalb jedes Sextanten werden alle Zähne an sechs Stellen sondiert und der jeweils höchste Codewert (0-4) des Sextanten notiert [48; 149]. Wie bereits im Abschnitt 1.1.4.2 erwähnt, gehen beim Periodontal Screening Index (PSI) im Unterschied zum Community Periodontal Indexsystem (CPI) alle Zähne pro Sextant in die Bewertung mit ein. Zahnlose Sextanten werden mit einem X versehen [48]. Bei einem PSI-Wert vom Grad 3 spricht man üblicherweise von einer mittelschweren Parodontitis, bei Grad 4 von einer schweren Form.

Die Definition des Parodontalen Screening Indexes ist in Tabelle 11 aufgelistet [149].

Tab. 11: Periodontal Screening Index (PSI)

PSI	Definition
0	Gesundes entzündungsfreies Gebiss
1	Manifeste gingivale Blutung
2	Zahnstein, defekte Füllungsänder
3	TT > 3 mm und \leq 5,5mm
4	TT > 5,5mm

Insgesamt wurden somit bei der vorliegenden Studie aufgrund der zahnmedizinischen Befunderhebung folgende Parameterwerte explizit ermittelt und quantitativ erfasst:

- Gesamtzahl der natürlichen Zähne
- Anzahl der Alternativzähne der Ramfjord-Zähne
- Summenscore der Gingiva-Indizes der sechs Referenzzähne (Wertebereich 0–18)
- Summenscore der sechs Plaque-Indizes (Wertebereich 0–30)
- Summenscore der sechs Taschentiefen (in mm)
- Summenscore der sechs Attachmentlevel (in mm)
- Summe der eventuell vorhandenen Blutungen auf Sondierung (BoP) (Wertebereich 0-6)
- Summenscore der PSI-Werte (Wertebereich 0–24)

Darüber hinaus wurde jeder Patient anhand der höchsten ermittelten Taschentiefen und Attachmentlevel genau einer von drei parodontalen Erkrankungskategorien zugeordnet, die sich bezüglich des klinischen Schweregrades unterscheiden. Hierbei fanden die Kriterien der Centers for Disease Control (CDC) und der American Academy of

Periodontology (AAP) [109] in einer geringfügigen Modifikation Anwendung (vgl. 1.1.4.4/ Tab.2).

Der CDC/AAP-Vorschlag sieht eine integrierte Verrechnung von Sondierungstiefen und Attachmentlevel aller vorhandenen natürlichen Zähne mit Ausnahme der Weisheitszähne vor. Beim vorliegenden Forschungsprojekt wurden im Rahmen der zahnmedizinischen Untersuchung jedoch nur Taschentiefe und Attachmentlevel der Ramfjord- bzw. ihrer Alternativzähne gemessen, außerdem wurden durchgebrochene Weisheitszähne mit einbezogen, weshalb das von der CDC/AAP-Arbeitsgruppe vorgeschlagene klinische Klassifikationssystem geeignet modifiziert werden musste. Die folgende Tabelle zeigt die nach den CDC/AAP-Kriterien entsprechend angepasste Einteilung der Parodontitisschweregrade:

Tab. 12: Klinische Klassifikation der Parodontitis in einer modifizierten Form der CDC/AAP- Empfehlungen

Krankheitsstadium	Klinische Definition		
	Attachmentverlust (AV)		Taschensondierungstiefe (TT)
Schwere Parodontitis	Mindestens 2 Ramfjord-Zähne mit AV \geq 6 mm	und	Mindestens 1 Ramfjord-Zahn mit TT \geq 5 mm
Moderate Parodontitis	Mindestens 2 Ramfjord-Zähne mit AV \geq 4 mm	oder	Mindestens 2 Ramfjord-Zähne mit TT \geq 5 mm
Keine oder milde Parodontitis	Weder schwere noch moderate Parodontitis		

Abschließendes Patientengespräch mit Beratung

Im Anschluss an die zahnmedizinische Untersuchung wurde jeder Studienteilnehmer ausführlich über seine aktuelle parodontale Situation informiert. Falls eine klinisch relevante Parodontitis festgestellt wurde und insbesondere, falls durch die Befunderhebung diese erstmalig diagnostiziert wurde, folgte ein ausführliches Gespräch über

das Krankheitsbild der Parodontitis, über möglichen Folgen, über hilfreiche Präventionsmaßnahmen sowie über die Zusammenhänge mit der Diabeteserkrankung. Bei einem gravierenden Befund wurde auf die Notwendigkeit des zeitnahen Aufsuchens eines Zahnarztes hingewiesen, um baldmöglichst geeignete Therapiemaßnahmen beginnen zu können.

Zur Motivation und als kleine Aufmerksamkeit für die Teilnahme an der Studie erhielt jeder Proband eine meridol[®]-Zahnpasta und -Mundspüllösung sowie Informationsbroschüren, die freundlicherweise von der Firma GABA Deutschland GmbH gesponsert wurden.

3.5 Erfassung allgemeiner und medizinisch-diabetologischer Daten

Neben der zahnmedizinischen Befunderhebung und den standardisierten Befragungen wurden zahlreiche grundlegende Informationen zur Person, zum allgemeinen Gesundheitszustand sowie insbesondere zur speziellen diabetesbezogenen Situation für jeden einzelnen Studienteilnehmers erfasst. Dabei konnte auf die sehr umfangreichen Ausführungen in den Entlassungsbriefen der Klinik Saale zurückgegriffen werden. Während des Reha-Aufenthaltes werden für jeden Patienten routinemäßig eine Fülle relevanter Daten zur Charakterisierung seines Gesundheitszustandes erhoben, es werden zahlreiche Laborparameter bestimmt und umfangreiche diagnostische Maßnahmen durchgeführt. Deshalb waren im Rahmen der Studie keine weiteren medizinischen Untersuchungen, insbesondere keine zusätzlichen Blutentnahmen, notwendig.

Im Einzelnen wurden folgende allgemeinen und medizinisch-diabetologischen Informationen für jeden Studienpatienten aus dem jeweiligen Entlassungsbrief entnommen:

- **Geschlecht**
- **Alter**
- **Körpergröße und Gewicht**

Hieraus errechnet sich der Body-Mass-Index (BMI):

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht in kg} / (\text{Körpergröße in m})^2$$

Anhand des BMIs werden üblicherweise folgende Gewichtsklassifikationen unterschieden [10]:

Tab. 13: Klassifikation des Körpergewichts

Kategorie	BMI (kg/m ²)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	25,0 – 29,9
Adipositas Grad I	30,0 – 34,9
Adipositas Grad II	35,0 – 39,9
Adipositas Grad III	≥ 40,0

- **Diabetestyp: Typ-1 bzw. Typ-2**
- **Dauer der Diabeteserkrankung** (in Jahren)
- **Behandlungsdauer mit Insulin** (in Jahren)

Bei Typ-1-Diabetikern besteht im Regelfall bei Krankheitsmanifestation eine sofortige Insulinbedürftigkeit, deshalb sind bei ihnen Krankheitsdauer und Insulinbehandlungsdauer identisch. Dagegen ist die Krankheitsdauer bei Typ-2-Diabetikern meist länger als die Insulinbehandlungsdauer, da in der Regel erst nach mehreren Jahren die Notwendigkeit einer unterstützenden Insulintherapie besteht.

- **Schulabschluss**

Der Schulabschluss diente zur groben Beurteilung der verschiedenen sozialen Schichten. Dabei wurde folgende Einteilung vorgenommen:

- 1: Kein Schulabschluss bzw. Hauptschulabschluss
- 2: Realschulabschluss
- 3: Abitur

- **Ergebnis des WHO-5-Fragebogens**

Gemäß den Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) [76] wird zur Beurteilung des psychischen Wohlbefindens eines Diabetikers bzw. als Screening auf depressive Symptome der Einsatz eines standardisierten Fragebogens

der Weltgesundheitsorganisation, des sog. WHO-5-Fragebogens, empfohlen (Anlage 6). Er umfasst fünf Fragen zur Befindlichkeit eines Patienten mit den jeweiligen Punktwerten 0–5. Der Summenscore quantifiziert zwischen normaler (über 12 Punkte), grenzwertiger (8-12 Punkte) und herabgesetzter Befindlichkeit (unter 8 Punkte).

Darüberhinaus wurden im Rahmen dieser Arbeit folgende Laborwerte berücksichtigt, welche im klinikeigenen Labor des Reha-Zentrums Bad Kissingen bestimmt wurden:

- **HbA1c-Wert bei Aufnahme**

Normbereich des klinikeigenen Labors: 4,0–6,4%

- **C-reaktives Protein (CRP)**

Normbereich: kleiner 0,5 mg/dl

- **Triglyzeride**

Normbereich: kleiner 200 mg/dl

- **Cholesterin (gesamt)**

Normbereich: kleiner 220 mg/dl

- **HDL-Cholesterin**

Normbereich: größer 40 mg/dl

- **LDL-Cholesterin**

Normbereich: kleiner 130 mg/dl

- **Kreatinin**

Normbereich: 0,5-1,3 mg/dl

- **Albuminkonzentration im Urin**

Normbereich: kleiner 20 mg/l

Des Weiteren wurden zur Beurteilung des Stadiums von diabetischen Folge- und Begleiterkrankungen zahlreiche weitere Befunde bzw. medizinische Sachverhalte herangezogen. Überwiegend fand die Ermittlung dieser Daten aktuell während des Reha-Aufenthaltes statt, teilweise wurden allerdings auch wesentliche anamnestiche Daten von außerhalb verwendet, z.B. Koronarangiographiebefund, Z.n. Herzinfarkt,

Augenarztbefund, Z.n. Lasertherapie usw. Bei der Auswahl und Bewertung dieser Parameter erfolgte Unterstützung durch einen Oberarzt der Klinik Saale.

Im Einzelnen fanden Berücksichtigung:

- Begleitmedikation
- Belastungs-EKG
- Echokardiographie
- Abdominelle Sonographie
- Doppler-Untersuchung der Beinarterien
- Neurologische Befunderhebung
- Expliziter Augenarztbefund
- Aktueller lokaler Fußbefund
- Ggf. wesentliche Informationen aus der Anamnese des Patienten

Aufgrund dieses umfassenden internistischen Datenmaterials erfolgte eine geeignete Klassifikation der typischen diabetischen Folgekrankheiten, nämlich von:

- Retinopathie
- Nephropathie
- Neuropathie
- Diabetisches Fußsyndrom
- Makroangiopathien:
koronare Herzkrankheit (Z.n. Herzinfarkt, Z.n. Stentimplantation), arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung (Z.n. Apoplex)

An metabolischen Begleiterkrankungen fanden folgende sog. Risikofaktoren eine gesonderte Berücksichtigung:

- Arterielle Hypertonie
- Hyperlipidämie
- Adipositas

Zu diesen Krankheiten gibt es gängige Klassifikationen, die in den Praxis-Leitlinien der Deutschen-Diabetes-Gesellschaft explizit aufgeführt sind [126]. Um eine Vergleichbarkeit mit adäquater Bewertung der unterschiedlichen Schweregrade zu erzielen, wurden diese etwas modifiziert und in ein jeweiliges fünfstufiges Schema umgewandelt (Anlage 7). Es wurden für jeden Patienten zwei Summenscores ermittelt, getrennt nach Folge-

krankheiten (Wertebereich 0-20) und metabolischen Begleiterkrankungen (Wertebereich 0-12).

3.6 Standardisierte Befragung der Studienteilnehmer

Wie oben bereits angeführt, erfolgte vor Beginn der zahnärztlichen Untersuchung eine standardisierte Befragung der Studienteilnehmer anhand eines selbst erstellten Fragebogens (Anlage 4). Die Ziele dabei waren im Wesentlichen folgende:

- Sehen Betroffene das Risiko für Parodontitis im Zusammenhang mit ihrer Diabeteserkrankung?
- Welchen Stellenwert besitzt die Mundhygiene bei Diabetikern?
- Wie häufig gehen Diabetiker zum Zahnarzt?
- Wird wegen des Diabetes die Mundhygiene gewissenhafter durchgeführt?
- Beobachten die Patienten klinische Zeichen einer manifesten Gingivitis?
- Informieren Ärztinnen/Ärzte, die den Diabetes behandeln, auch über die möglichen Wechselwirkungen mit Zahnbetterkrankungen?
- Wird im Rahmen von üblichen Diabetesschulungen auch über eventuelle Probleme des Zahnhalteapparates im Sinne von Folgeerscheinungen gesprochen?
- Interessieren sich Zahnärztinnen/Zahnärzte bei Diabetikern über die Qualität der Blutzuckereinstellung?
- Wurde bereits eine Parodontitiserkrankung festgestellt?

Von Interesse bezüglich dieses Fragenkomplexes war insbesondere auch, ob signifikante Unterschiede bzw. Tendenzen zwischen den beiden Krankheitsbildern Typ-1- und Typ-2-Diabetes bestehen.

3.7 Datenanalyse, statistische Methoden

Anonymisierung der Patientenproben

Es wurde eine gewissenhafte Codierung aller Patientendaten vorgenommen. Dabei erhielt jeder Patient eine fortlaufende Studiennummer, unter der alle für die Studie relevanten persönlichen, allgemeinmedizinischen, diabetologischen und zahnmedizinischen Daten in einer Excel-Tabelle gespeichert wurden. So existieren keine Listen auf Com-

putern mit Inter- oder Intranetanschluss, die Patientennamen zusammen mit den erhobenen Daten führen. Da im weiteren Verlauf weder Name des Patienten noch personentypische Kennzeichen, die eine Identifikation ermöglichen könnten, auftauchten, waren im Rahmen der Ergebnisauswertung keine personenbezogenen Rückschlüsse mehr möglich. Selbstverständlich erfolgte auch die Auswertung der Fragebögen anonymisiert.

Statistische Analyse

Bei der Analyse des umfangreichen Datenmaterials, den statistischen Auswertungen und der grafischen Darstellung erfolgte beratende Unterstützung durch den Leiter der Abteilung für Parodontologie des Universitätsklinikums Würzburg und durch Mitarbeiter der Studentischen Statistischen Beratung des Lehrstuhls für Mathematische Statistik der Universität Würzburg.

Die statistische Analyse der Daten wurde überwiegend mit der Statistiksoftware StatView 512 durchgeführt. Die spezielle Überprüfung zweier Gruppen (Typ-1- vs. Typ-2-Diabetiker) auf statistische signifikante Unterschiede erfolgte dabei mit Hilfe des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Tests (=Wilcoxon-Rangsummentest) in der Version des zweiseitigen Tests.

Zur Auswertung der Patientenfragebögen (im Rahmen der eigenen Studie) diente das Statistikprogramm SPSS Statistics. Als Testverfahren zur Beurteilung von eventuellen signifikanten Unterschieden zwischen den Typ-1- und Typ-2-Diabetikern wurde die Methode der Kontingenztafeln mit dem exakten Test nach Fisher auf Homogenität bzw. dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson benutzt.

4 ERGEBNISSE

Insgesamt nahmen 101 Diabetiker an der Studie teil, deren Daten in die Auswertung einbezogen werden konnten. Von den 101 untersuchten Studienteilnehmern waren 47 Patienten an einem Typ-1-Diabetes und 54 Patienten an einem Typ-2-Diabetes erkrankt.

4.1 Zahnmedizinische Befunde

1. Parodontaler Zustand (CDC/AAP)

Gemäß den modifizierten CDC/AAP Kriterien (vgl. Tab. 12) wiesen 17% der Typ-1-Diabetiker und 9,3% der Typ-2-Diabetiker keine oder eine milde Parodontitis auf. Eine moderate Parodontitis zeigte sich in der Gruppe der Typ-1-Diabetiker bei 59,6% und in der Gruppe der Typ-2-Diabetiker bei 50,0%. Schwere Parodontitiden waren bei den Typ-1-Diabetikern in 23,4% und bei den Typ-2-Diabetikern in 40,7% der Fälle zu verzeichnen.

Bei der statistischen Auswertung wies die Gruppe der Typ-2-Diabetiker im Vergleich zu den Typ-1-Diabetikern einen signifikant größeren Anteil schwerer Parodontalerkrankungen auf ($p < 0,05$).

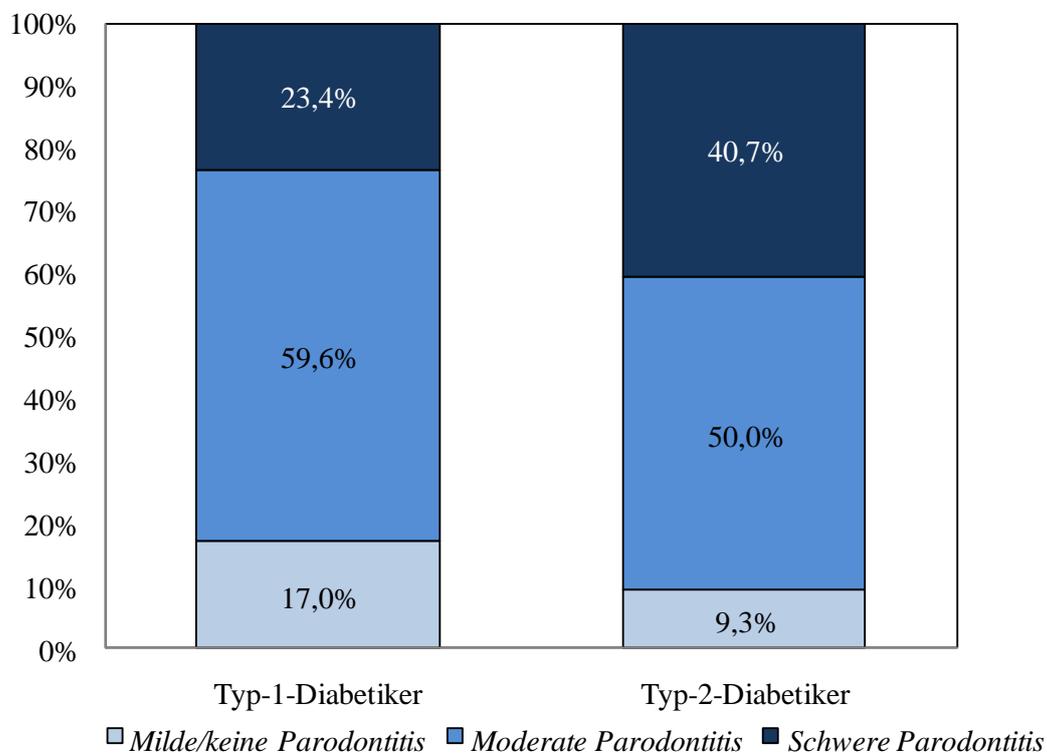


Abb. 6: Verteilung der parodontalen Schweregrade (in Prozent) bei beiden Diabetestypen

2. Gingiva Index nach L oe u. Silness

Der Summenscore der Gingiva-Indizes der sechs Referenzz ahne (Wertebereich 0–18) zeigte sich bei den untersuchten Typ-2-Diabetikern mit einem Durchschnittswert von 4,8 im Vergleich zur Gruppe der Typ-1-Diabetiker mit 2,9 signifikant erhöht ($p < 0,001$).

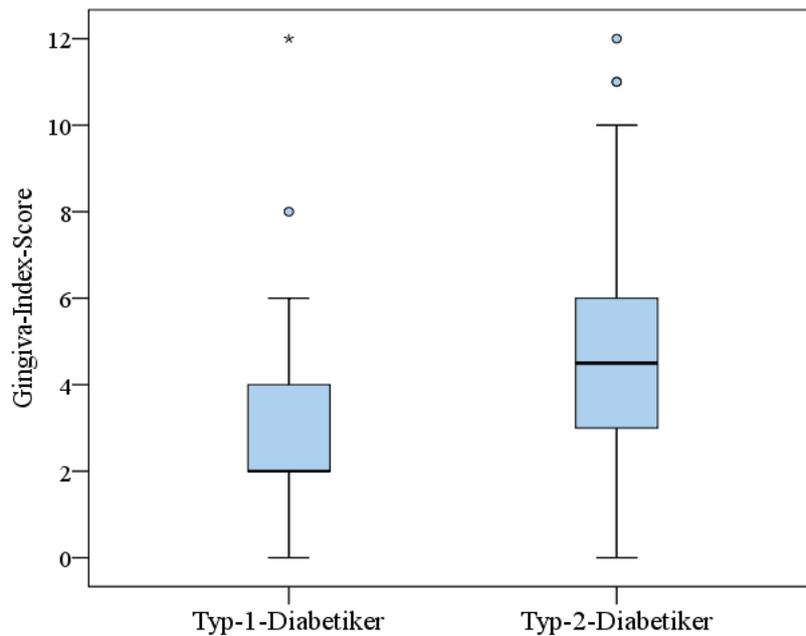


Abb. 7: Gingiva-Index (Summenscore) bei beiden Diabetestypen

3. Plaque-Index nach Quigley u. Hein

Der Summenscore der sechs Plaque-Indizes (Wertebereich 0-30) lag bei den Typ-2-Diabetikern mit 8,8 signifikant höher als bei den Typ-1-Diabetikern mit 6,4 ($p < 0,01$).

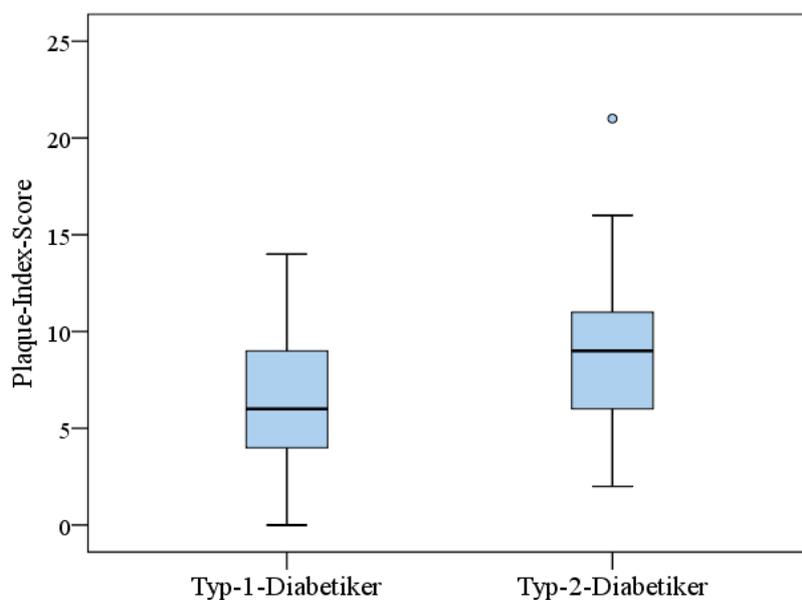


Abb. 8: Plaque-Index (Summenscore) bei beiden Diabetestypen

4. Anzahl natürlicher Zähne

Die durchschnittliche Zahl noch vorhandener natürlicher Zähne war bei den Typ-1-Diabetikern mit 26,2 Zähnen im Schnitt signifikant höher als bei den Typ-2-Diabetikern mit durchschnittlich 24,5 Zähnen ($p < 0,05$).

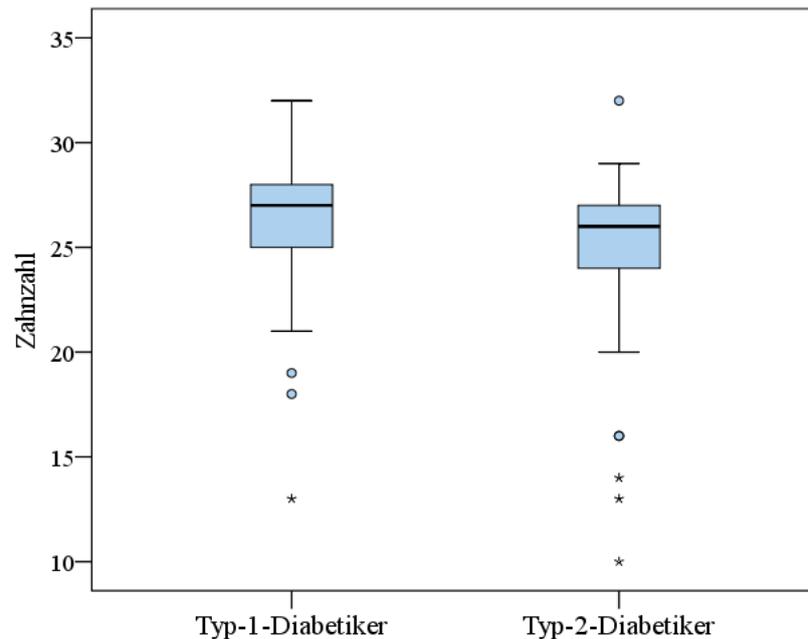


Abb. 9: Anzahl der natürlichen Zähne bei beiden Diabetestypen

5. Bleeding on Probing (BoP)

Bei der Summe der Blutungen auf Sondierung (BoP) (Wertebereich 0-6) zeigten die Typ-2-Diabetiker im Schnitt tendenziell, wenn auch nicht statistisch signifikant, schlechtere Werte als die Typ-1-Diabetiker (2,8 vs. 2,7).

Die wesentlichen Ergebnisse der zahnärztlichen Untersuchungsbefunde sind in Tabelle 14 übersichtsmäßig zusammengestellt.

Tab. 14: Übersicht der zahnmedizinischen Befunde

	Typ-1-Diabetiker		Typ-2-Diabetiker		p – Wert
Schweregrad der beobachteten Parodontalerkrankung	Schwer	23,4 %	Schwer	40,7 %	p < 0,05
	Moderat	59,6 %	Moderat	50,0 %	
	Mild	17,0 %	Mild	9,3 %	
Gingiva-Index (Summenscore)	2,9 ± 2,2		4,8 ± 2,6		p < 0,001
Plaque-Index (Summenscore)	6,4 ± 3,4		8,8 ± 3,9		p < 0,01
Anzahl der Zähne	26,2 ± 3,8		24,5 ± 4,4		p < 0,05
BoP (Summenscore)	2,7 ± 1,9		2,8 ± 1,9		n.s.

4.2 Medizinisch-diabetologische Charakteristika

1. C-reaktives Protein

Der CRP-Wert lag bei den Typ-2-Diabetikern mit durchschnittlich 0,660 mg/dl im pathologischen Bereich (Normalbereich 0–0,5 mg/dl), bei den Typ-1-Diabetikern fanden sich mit durchschnittlich 0,310 mg/dl keine erhöhten CRP-Werte. Der Unterschied zwischen den Diabetestypen war signifikant (p<0,001).

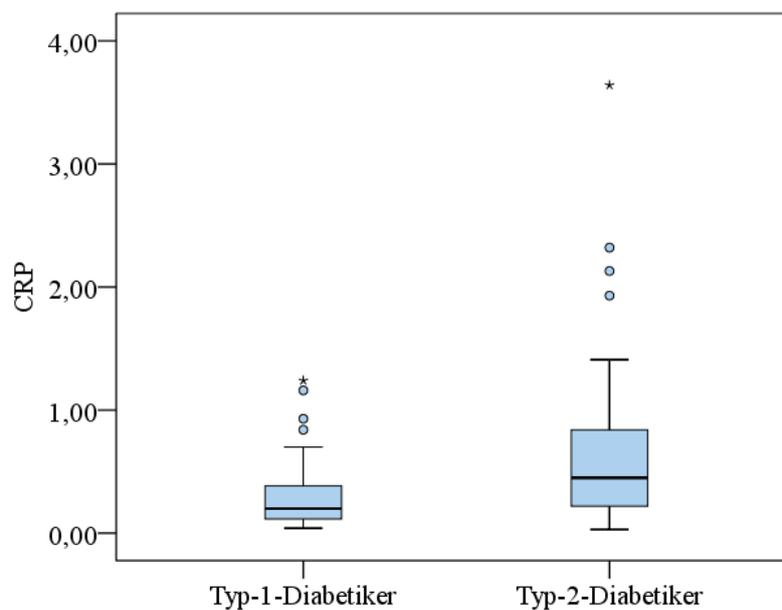


Abb. 10: CRP-Werte bei beiden Diabetestypen

2. Body-Mass-Index

Beim BMI ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Typ-1- und Typ-2-Diabetikern: 27,05 kg/m² vs. 37,08 kg/m² (p<0,001). Die Typ-1-Diabetiker waren im Durchschnitt der Kategorie „Übergewicht“ zuzuordnen, wohingegen bei der Gruppe der Typ-2-Diabetiker im Mittel eine Adipositas vom Grad II vorlag.

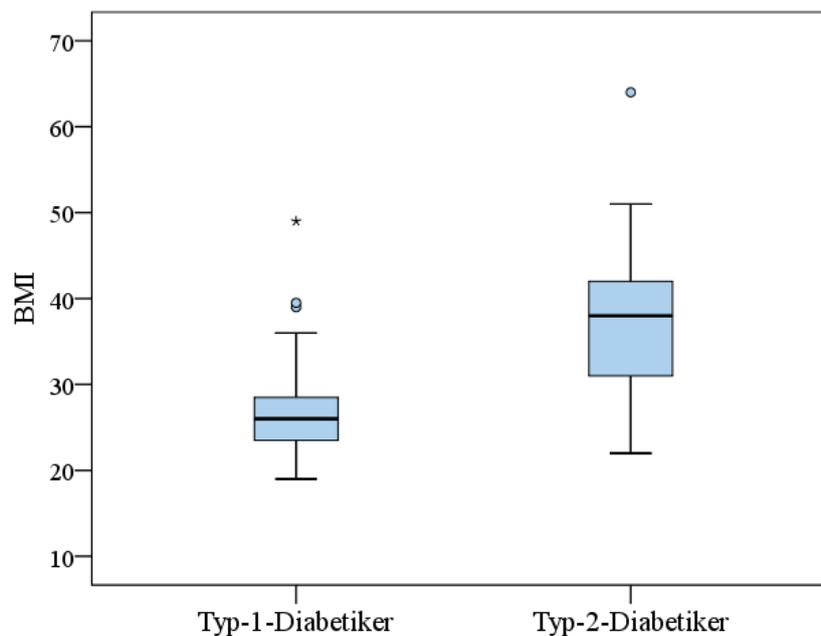


Abb. 11: Body-Mass-Indizes bei beiden Diabetestypen

3. Folgeerkrankungen und metabolische Begleiterkrankungen

Der Summenscore für die charakteristisch diabetischen Folgeerkrankungen (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie, Diabetisches Fußsyndrom, Makroangiopathie) war zwischen den Typ-1- und Typ-2-Diabetikern nicht signifikant unterschiedlich (1,5 vs. 1,6; Wertebereich des Summenscores 0-20).

Einen signifikanten Unterschied (p<0,001) zwischen den beiden Gruppen zeigte der durchschnittliche Summenscore der metabolischen Begleiterkrankungen (Adipositas, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie). Die Typ-2-Diabetiker hatten deutlich häufiger weitere Kennzeichen des Metabolischen Syndroms als die Typ-1-Diabetiker, nämlich quantitativ aufgrund der Scoredefinition 6,2 gegenüber 2,6 Punkten (Wertebereich 0-12). Doch nicht nur in der Summe traten metabolische Begleiterkrankungen signifikant verstärkt bei Typ-2-Diabetikern auf, auch bei isolierter Betrachtung der Einzelerkrankungen.

kungen, nämlich bei Adipositas, arterieller Hypertonie und Hyperlipidämie, ergaben sich jeweils signifikante Differenzen ($p < 0,001$).

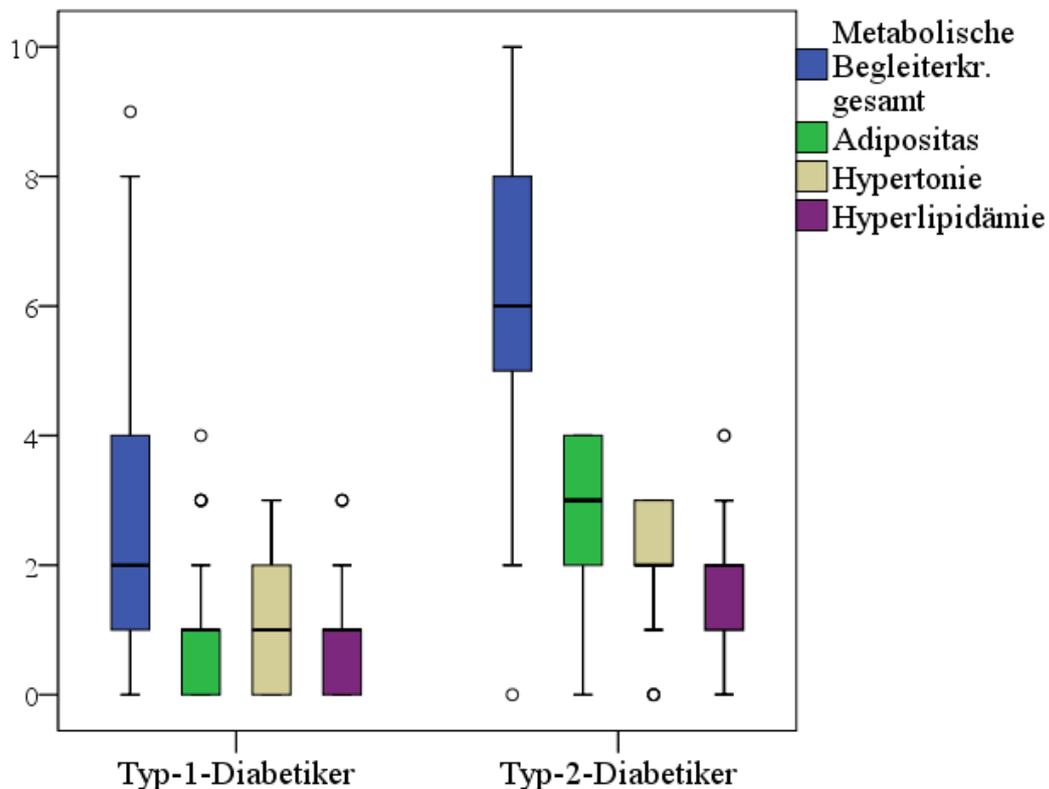


Abb. 12: Summenscore der Metabolischen Begleiterkrankungen insgesamt sowie gesondert für Adipositas, Hypertonie, Hyperlipidämie bei beiden Diabetestypen

4. HbA1c-Wert

Die mittleren HbA1c-Werte bei Aufnahme in die Klinik Saale zeigten sich bei den Typ-1- (8,39%) und den Typ-2-Diabetiker (8,88%) nur tendenziell, aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

5. Diabeteskrankheitsdauer und Insulinbehandlungsdauer

Die Typ-1-Diabetiker wiesen mit durchschnittlich 20,3 Jahren eine signifikant längere Diabeteskrankheitsdauer auf als die Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen im Mittel seit 11,7 Jahren eine diabetische Stoffwechsellage bekannt war ($p < 0,001$).

Zwangsläufig ergab sich auch für die Dauer der Insulintherapie ein signifikanter Unterschied zwischen den Typ-1- und den Typ-2-Diabetikern ($p < 0,001$), nämlich 19,9 Jahre gegenüber 6,0 Jahre.

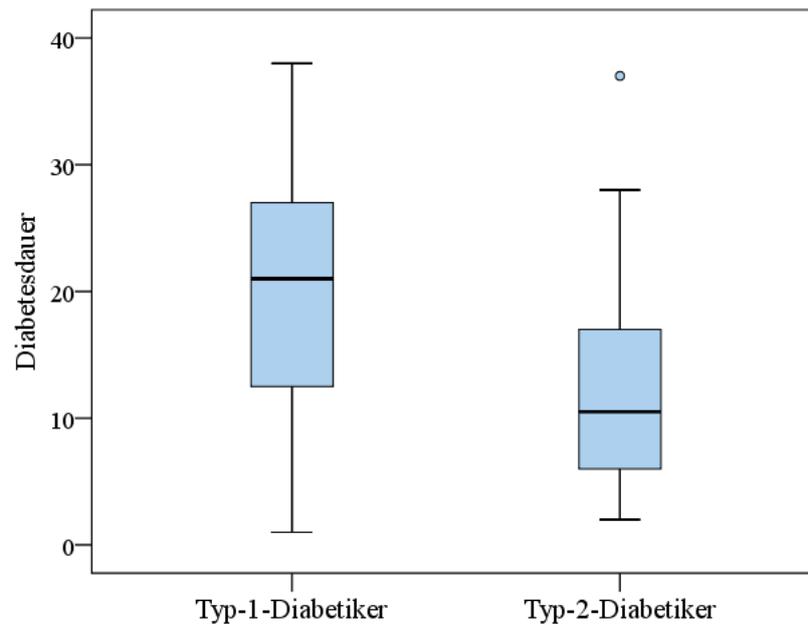


Abb. 13: Diabeteskrankheitsdauer bei beiden Diabetestypen

In Tabelle 15 sind die für die Fragestellung der vorliegenden Studie wesentlichen medizinisch-diabetologischen Ergebnisse des Studienkollektivs übersichtsmäßig zusammengefasst:

Tab. 15: Medizinisch-diabetologische Charakteristika

	Typ-1-Diabetiker	Typ-2-Diabetiker	p - Wert
C-reaktives Protein (mg/dl)	0,310 ± 0,285	0,660 ± 0,659	p < 0,001
Body-Mass-Index (kg/m²)	27,05 ± 5,52	37,08 ± 7,91	p < 0,001
Folgeerkrankungen (Summenscore)	1,5 ± 2,6	1,6 ± 1,8	n.s.
Metabolische Begleiterkrankungen (Summenscore)	2,6 ± 2,3	6,2 ± 2,1	p < 0,001
<i>Einzel score Adipositas</i>	0,8 ± 1,1	2,7 ± 1,2	p < 0,001
<i>Einzel score Hypertonie</i>	0,9 ± 1,0	2,0 ± 0,9	p < 0,001
<i>Einzel score Hyperlipidämie</i>	0,8 ± 0,9	1,5 ± 1,0	p < 0,001

HbA1c (%)	8,39 ± 1,33	8,88 ± 1,60	n.s.
Diabetesdauer (Jahre)	20,3 ± 10,2	11,7 ± 7,0	p < 0,001
Insulintherapiedauer (Jahre)	19,9 ± 10,6	6,0 ± 4,9	p < 0,001

4.3 Allgemeine Patientendaten und Hintergrundfaktoren

1. Patientenalter

Das mittlere Alter der Typ-1-Diabetiker betrug 48,3 Jahre, das der Typ-2-Diabetiker 51,3 Jahre. Der beobachtete Unterschied zeigte sich in der statistischen Analyse als signifikant ($p < 0,05$).

2. Geschlecht

Insgesamt befanden sich 50 Frauen und 51 Männer unter den Probanden. Bei den Typ-1-Diabetikern waren 26 Personen weiblichen und 21 männlichen Geschlechts, unter den Typ-2-Diabetikern waren 24 Frauen und 30 Männer. Die Geschlechtsrelationen bei den beiden Diabetestypen waren nicht signifikant verschieden.

3. Psychisches Wohlbefinden anhand des WHO-5-Fragebogens

Der WHO-5-Fragebogen (Wertebereich 0-25) zur Beurteilung des Wohlbefindens eines Patienten wurde bei Studienbeginn routinemäßig leider nur auf drei der vier Stationen der Klinik Saale eingesetzt. Eine dementsprechende Änderung war während der zweiten Hälfte der Studie möglich, dennoch ist die diesbezügliche Datenerhebung unvollständig. Insgesamt wurde der Fragebogen deshalb nur von 80 Studienteilnehmern (Typ-1: n=36; Typ-2: n=44) ausgefüllt. Die Ergebnisse zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Teilnehmern der Fragebogenaktion mit Diabetes mellitus Typ-1 bzw. Typ-2. Sowohl die Typ-1- als auch die Typ-2-Diabetiker befanden sich im Durchschnitt mit 11,8 bzw. 11,6 Punkten an der Grenze zwischen einer normalen Befindlichkeit und einem beginnend eingeschränkten Wohlbefinden.

4. Sozialer Status aufgrund des Schulabschlusses

Eine Gegenüberstellung der Schulabschlüsse der beiden Gruppen, zur Beurteilung von eventuell vorhandenen Unterschieden in den sozialen Schichten, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Tabelle 16 gibt Auskunft über die allgemeinen Patientendaten und Hintergrundfaktoren.

Tab. 16: Allgemeine Daten der Studienpopulation und Hintergrundfaktoren

	Typ-1-Diabetiker	Typ-2-Diabetiker	p - Wert
Patientenalter (Jahre)	48,3 ± 6,7	51,3 ± 6,1	p < 0,05
Geschlecht	Weiblich: 26 Männlich: 21	Weiblich: 24 Männlich: 30	n.s.
Psychisches Wohlbefinden (WHO-5-Fragebogen)	11,8 ± 4,9	11,6 ± 5,6	n.s.
Sozialer Status (Schulabschluss)	2,2 ± 0,7	2,0 ± 0,8	n.s.
<i>1 Kein Schulabschluss/ Hauptschulabschluss</i>	8	18	
<i>2 Realschulabschluss</i>	24	19	
<i>3 Abitur</i>	15	17	

4.4 Fragebogenauswertung

Alle 101 Patienten der Studie nahmen an der standardisierten Befragung in Form von Fragebögen teil. Bei Fragen mit vorgegebenen Möglichkeiten zum Ankreuzen war die Antwortrate sehr hoch, nämlich im Wesentlichen über 98%. Ein Patient hatte versehentlich die Rückseite des Fragebogens nicht ausgefüllt. Erwartungsgemäß war die Ausbeute bei den offenen Fragen deutlich geringer und ist damit weniger aussagekräftig.

Eine explizite tabellarische Darstellung der Fragebogenergebnisse würde den gestalterischen Rahmen an dieser Stelle sprengen. Deshalb sind im Folgenden die wichtigsten Resultate der Patientenbefragung schwerpunktmäßig aufgelistet:

1. Den Studienteilnehmern ist ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Diabetes und Zahngesundheit weitgehend unbekannt. Bei der offenen Frage, diabetische Folgeerkrankungen zu benennen, wird insgesamt in weniger als 4% das Thema „Zähne“ erwähnt. Klassische Folgeerkrankungen wurden jedoch sehr häufig und ausführlich angegeben. Beispielsweise beschreiben insgesamt über 70% der Befragten Verän-

derungen an den Augen und Nieren und mehr als 55% geben Beeinträchtigungen an den Gefäßen, Nerven und Füßen an.

2. Mehr als 80% der Befragten geben an, täglich mindestens zweimal die Zähne zu putzen. Tendenziell berichten die Typ-1-Diabetiker eine etwas häufigere Reinigungsfrequenz als die Typ-2-Diabetiker. Und zwar behaupten bei den Typ-1-Patienten 87,2% ihre Zähne täglich zweimal oder sogar häufiger zu putzen, bei Typ-2 ist die Vergleichszahl 79,6%; ein signifikanter Unterschied besteht allerdings nicht.
3. Eine Zahnputzdauer von mindestens zwei Minuten halten mehr als 55% der Patienten ein ohne erwähnenswerte Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: 55,3% bei Typ-1-Diabetes bzw. 55,5% bei Typ-2. Eine Mindestputzdauer von drei Minuten erreichen ein Typ-1-Diabetiker (2,1%) und vier Typ-2-Diabetiker (7,4%).
4. Auch bei den Häufigkeiten der Zahnarztbesuche sind keine signifikanten Unterschiede auszumachen. Typ-1-Diabetiker gehen jedoch tendenziell öfter zum Zahnarzt, nämlich in 61,7% der Fälle mindestens zweimal im Jahr. Bei den Typ-2-Diabetikern berichten dies nur 53,7%.
5. Knapp 65% der Befragten behaupten regelmäßig zahnmedizinische Hilfsmittel wie Mundspülung, Zahnseide, Zahnzwischenraumbürsten usw. zu verwenden, und zwar Typ-1-Diabetiker etwas häufiger als Typ-2, nämlich 70,2% im Vergleich zu 59,3%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Da der Anteil der Patienten, die angeblich zahnmedizinische Hilfsmittel benutzen wesentlich höher als erwartet ist, kann davon ausgegangen werden, dass hier vermutlich das Phänomen der „sozialen Erwünschtheit“ deutlich zum Tragen kommt.
6. Von einer Intensivierung der Mundhygiene aufgrund der gleichzeitigen Diabeteserkrankung wird von der Mehrzahl der Studienteilnehmer nicht berichtet: Insgesamt geben weniger als 15% der Befragten an, wegen des Diabetes genauer auf ihre Mundhygiene zu achten, ohne signifikanten Unterschied zwischen Typ-1 und Typ-2 (17,0% im Vergleich zu 13,0%).
7. Klinische Zeichen einer Gingivitis, wie Blutung, Rötung, Schwellung, wurden insgesamt von knapp 30% der Fragebogenteilnehmer selbst beobachtet, wobei wie-

derum kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Typ-1- und der Gruppe der Typ-2-Diabetiker festzustellen war.

8. Der Anteil der Patienten, bei denen nach ihrem Wissen bereits eine Parodontitis bekannt ist, beträgt 34,7% (Typ-1: 38,3%; Typ-2: 29,6%). Der Prozentsatz derjenigen, die diesbezüglich nicht Bescheid wissen, liegt insgesamt bei 24,7%. Bei isolierter Betrachtung der beiden Diabetesgruppen stellt sich dieser Sachverhalt folgendermaßen dar: 35,2% mit Typ-2 sind nicht über ihren parodontalen Zustand informiert. Bei den Typ-1-Diabetikern sind es 12,8%. Es ergibt sich bei dieser Frage ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern ($p < 0,05$).
9. 11,9% aller befragten Diabetiker wurden von ihrem den Diabetes behandelnden Arzt auf einen Zusammenhang zwischen Diabetes und Zahnkrankheiten hingewiesen. Dabei war ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zu Ungunsten von Typ-2 zu verzeichnen, nämlich 3,7% im Vergleich zu 21,3% bei Typ-1.
10. 15,8% aller Befragten erinnern sich daran, im Rahmen von speziellen Schulungen für Diabetiker über einen Zusammenhang zwischen Diabetes und Zähnen informiert worden zu sein. Auch hier bewerten sich die Typ-1-Diabetiker tendenziell besser informiert als die Patienten mit Typ-2 (21,3% vs. 11,1%), der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.
11. Ungefähr ein Fünftel aller Studienteilnehmer, nämlich 20,8 % bejahen die Frage „Erkundigt sich ihr Zahnarzt regelmäßig nach ihrer Diabeteseinstellung?“ und zwar mit signifikant größerer Häufigkeit bei Typ-1 im Vergleich zu Typ-2 (31,9% gegenüber 11,1%, $p < 0,05$). Anhand der freien Antwortmöglichkeiten lässt sich sagen, dass sich Zahnärzte dabei vor allem nach der Güte der Blutzuckereinstellung erkundigen, insbesondere nach dem HbA1c-Wert.

5 DISKUSSION

Zwischen Diabetes mellitus und Parodontitis wird ein bidirektionaler Zusammenhang durch zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten beschrieben und nachgewiesen (vgl. 1.4). Die Diabeteserkrankung kann demnach zu einer Bahnung und Verschlimmerung von Krankheiten des Zahnhalteapparates beitragen und umgekehrt kann eine Parodontitis die Stoffwechseleinstellung bei Diabetes erschweren bzw. bei einem Nichtdiabetiker zu einem prädiabetischen Zustand führen. Aufgrund der Komplexität und der Vielfalt der möglichen Wechselwirkungen lassen sich diese Zusammenhänge überwiegend als statistische Korrelationen, nicht aber als eindeutige, gesicherte Kausalitäten beschreiben.

Darüber hinaus bleibt bislang die Frage weitgehend unerforscht, ob sich die beiden pathophysiologisch verschiedenen Krankheitsbilder des Typ-1- und des Typ-2-Diabetes bezüglich Häufigkeit und Ausmaß von Entzündungen des Zahnhalteapparates in etwa gleich verhalten oder ob wesentliche Divergenzen bestehen.

Trotz ausführlichster Literaturrecherche konnten nur sehr wenige Publikationen gefunden werden, die sich mit dieser speziellen Thematik beschäftigen. Dies gab Anlass zur Etablierung einer eigenen Studie, in der die parodontalen Zustände von Typ-1-Diabetikern mit denen von Typ-2-Diabetikern verglichen werden sollten. In einer relativ großen Studienpopulation von mehr als 100 Patienten wurden die Befunde von umfangreichen zahnärztlichen Untersuchungen einer Fülle von medizinisch-diabetologischen Messparametern und allgemeinen Patientendaten gegenübergestellt und analysiert. Aufgrund der dabei ermittelten Ergebnisse lässt sich als Kernaussage formulieren:

Bei annähernd vergleichbarer Altersstruktur und Diabeteseinstellung in beiden Gruppen ist bei den Typ-2-Diabetikern, trotz erheblich kürzerer Krankheitsdauer, das Ausmaß der chronisch entzündlichen Erkrankungen des Parodonts deutlich und statistisch signifikant höher als bei den Typ-1-Diabetikern.

Diese Aussage widerspricht zum Teil Ausführungen in der Literatur hinsichtlich der vorliegenden Fragestellung. So bestätigen, wie bereits im Abschnitt 1.5 genauer beschrieben, Deschner J. et al. [18], Lalla E. [82] und Böhm B. et al. [12] zwar den Zusammenhang zwischen Parodontitis und Diabetes mellitus, doch sprechen sie dem Diabetestyp hierbei keinerlei Bedeutung zu.

Darüber hinaus stehen die hier gefundenen Unterschiede sogar im Gegensatz zu den diesbezüglichen Aussagen in einem deutschsprachigen, diabetologischen Standardwerk. Denn in dem Lehrbuch „Diabetologie in Klinik und Praxis“ von Mehnert et al. [99] wird ausgeführt, dass der Schweregrad von Ausprägungen einer Parodontalerkrankung bei Typ-2-Diabetikern deutlich geringer sei im Vergleich zu Patienten mit Typ-1. Analoge Behauptungen finden sich in der bereits genannten Publikation von Kaur G. et al. [68], die auf den Daten der „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) beruhen. Dort wird ausgeführt, dass Typ-1-Diabetiker etwas häufiger von parodontalen Entzündung betroffen seien als Typ-2-Diabetiker (vgl. 1.5).

Lediglich in einer Studie aus Lateinamerika (vgl. 1.5) [110] gibt es Hinweise dafür, dass die parodontale Entzündungsrate bei Typ-2-Diabetikern größer sein könnte als bei Patienten mit einem Typ-1. Dabei wurde allerdings kein unmittelbarer Vergleich dieser beiden Diabetesformen vorgenommen, sondern jeder Diabetestyp wurde gesondert stoffwechselgesunden Probanden gegenübergestellt.

Bei der Bewertung von unterschiedlichen Studienergebnissen ist insbesondere der Einfluss weiterer Störvariablen zu bedenken, wie beispielsweise: Patientenalter, Krankheitsdauer, Blutzuckereinstellung, Folgeerkrankungen, sozialer Status, Nikotinkonsum etc. Im Vorfeld und Verlauf der konkreten Durchführung der hier vorliegenden Studie sowie bei der anschließenden Datenanalyse zeigten sich diesbezüglich gewisse Besonderheiten, die im Folgenden genauer zu diskutieren sind.

5.1 Studienaufbau: Einschlusskriterien

Mögliche Störvariablen von vornherein weitgehend zu eliminieren, war ein Hauptanliegen bei der Festsetzung der Einschlusskriterien für die vorliegende Studie.

▪ **Eindeutigkeit von Typ-1- oder Typ-2-Diabetes**

Bei den für die Studie geeigneten Patienten erfolgte die Zuordnung zu Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes sehr genau und sorgfältig. Ein Oberarzt der Klinik Saale, ein Internist und Diabetologe mit mehr als 25-jähriger klinischer Erfahrung, hat dankenswerterweise für jeden einzelnen Patienten anhand der üblichen Unterscheidungsmerkmale gemäß den Praxis-Leitlinien der DDG [70] den jeweiligen Diabetestyp ermittelt. Nicht eindeutige Fälle wurden aus der Studie ausgeschlossen.

- **Patientenalter 35 – 60 Jahre**

Diese Alterseinschränkung erscheint vordergründig etwas willkürlich, doch war sie aus folgenden Gründen zweckmäßig: Durch den Ausschluss von Patienten über 60 Jahre wurde der Störfaktor „zunehmendes Alter“ als Risiko für parodontale Erkrankungen vermindert. Außerdem haben diese älteren Patienten in der Klinik Saale im Regelfall einen Typ-2. Andererseits liegt bei Diabetikern in der Klinik Saale, die jünger als 35 Jahre alt sind, fast immer eine Typ-1-Erkrankung vor. Durch gezielte Wahl dieser beiden Altersgrenzen wurde gewährleistet, dass das Durchschnittsalter der Patienten innerhalb der beiden Diabetesgruppen nicht zu sehr verschieden war und dass gleichzeitig während eines halben Jahres ausreichend viele für die Studie geeignete Patienten rekrutiert werden konnten.

- **Therapie mit Insulin**

Typ-1-Diabetiker sind definitionsgemäß immer insulinbedürftig, man spricht in diesem Zusammenhang auch von Insulinabhängigkeit. Bei Vorliegen eines Typ-2-Diabetes ist dagegen bei Krankheitsbeginn normalerweise noch keine Insulinbehandlung notwendig, sondern normalerweise erst nach einer mehrjährigen Krankheitsdauer.

Typ-1-Diabetiker mit einem Alter von 35–60 Jahren haben in der Regel bereits eine relativ lange Krankheitsvorgeschichte, wohingegen sich der Typ-2-Diabetes erst in dieser Altersspanne oder meist sogar noch später manifestiert. Um den Einflussfaktor „Diabeteskrankheitsdauer“ einigermaßen zu adaptieren, erschien es sinnvoll, auch in die Gruppe der Typ-2-Diabetiker vermehrt diejenigen aufzunehmen, bei denen der Krankheitsbeginn schon länger zurückliegt. Durch das einfache und objektive Kriterium „Insulinbedürftigkeit“ ist dies gewährleistet. Zusätzlich kann erwartet werden, dass die beiden so gewählten Diabetesgruppen sich hinsichtlich des Ausmaßes von Folgeerkrankungen nicht zu stark unterscheiden, denn bekanntermaßen hängen diese wesentlich von der Krankheitsdauer ab.

- **HbA1c bei Aufnahme über 7,0%**

Der HbA1c-Wert gilt als Goldstandard zur Beurteilung der Qualität der Blutzuckereinstellung. Er charakterisiert den durchschnittlichen Blutzucker der vergangenen zwei bis drei Monate (vgl. 1.3.4.2). Bei Nichtdiabetikern wird als Richtwert für den Normalbereich überwiegend 3,1–6,0% genannt [99], wobei es wegen unterschiedli-

cher Laborbestimmungsmethoden für den HbA1c gelegentlich kleinere Abweichungen bei den Normwerten gibt. So wird von dem klinikeigenen Labor des Reha-Zentrums Bad Kissingen für den HbA1c-Wert ein Normalbereich von 4,0-6,4% angegeben.

Diabetiker mit nahezu physiologischen HbA1c-Werten weisen bekanntermaßen ein geringeres Maß an diabetischen Folgeerkrankungen auf sowie auch ein vermindertes Risiko für parodontale Destruktionen. Sie gleichen diesbezüglich eher stoffwechselgesunden Menschen. Somit erscheint es sinnvoll und naheliegend, Patienten mit einer zu guten Diabeteseinstellung auszuschließen, wenn es darum geht, den Zusammenhang zwischen Diabetes und Parodontitis zu analysieren.

- **Nichtraucher seit mindestens einem Jahr**

Nikotinkonsum gehört zu den wichtigsten Risikofaktoren einer parodontalen Erkrankung (vgl. 1.1.1.2). Um eine Verfälschung der Studienergebnisse durch die Störvariable „Rauchen“ zu vermeiden, wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die seit mindestens einem Jahr Nichtraucher waren.

- **Mindestens zehn natürliche Zähne**

Um eine repräsentative Aussage über den parodontalen Zustand eines Patienten machen zu können und insbesondere um miteinander vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurden Patienten mit weniger als zehn natürlichen Zähnen aus der Studie ausgeschlossen.

Hierbei wurde leider versäumt, die Anzahl der Diabetiker, die aufgrund dieses Kriteriums nicht in die Studie aufgenommen werden konnten, zahlenmäßig zu erfassen und insbesondere die entsprechende Häufigkeitszuordnung auf Typ-1 und Typ-2 zu dokumentieren.

- **Keine parodontale Therapie innerhalb der vergangenen sechs Monate**

Da bekanntermaßen eine parodontale Therapie den Zustand des Parodonts maßgeblich verbessern sollte, führte eine parodontale Behandlung eines Patienten innerhalb des letzten halben Jahres zu dessen Ausschluss aus der Studie. Hierbei sei darauf hingewiesen, dass es sich bei einer üblichen professionellen Zahnreinigung (PZR) lediglich um eine supragingivale Reinigung handelt, die keinen wesentlichen Ein-

fluss auf parodontale Entzündungen nimmt und somit nicht unter den Begriff der „Parodontaltherapie“ fällt.

- **Keine systemische Antibiose innerhalb der vergangenen sechs Monate**

Antibiotika besitzen bakteriostatische und/oder bakterizide Wirkung auf bestimmte Keime. Wirkstoffe, die das Spektrum parodontopathogener Keime umfassen, können somit zur Elimination parodontaler Bakterien beitragen und eine Verbesserung des parodontalen Zustandes herbeiführen. Aus diesem Grund könnte eine erst kürzlich durchgeführte systemische Antibiose den tatsächlichen parodontalen Zustand eines Patienten verbessern und somit maskieren.

- **Keine antibiotische Abschirmung erforderlich**

(kein Endokarditisrisiko, kein Z.n. Organtransplantation, kein Z.n. Endoprothesenimplantation)

Da es im Rahmen des parodontalen Screenings, insbesondere bei der Taschenson- dierung, zu Bakteriämien kommen kann, müssen gewisse Risikopatienten hierbei antibiotisch abgeschirmt werden. Dies betrifft insbesondere zum einen diejenigen, die eine höchste Wahrscheinlichkeit für einen schweren oder letalen Verlaufs einer infektiösen Endokarditis haben [54], zum anderen Organtransplantierte lebenslang [108] sowie auch Patienten mit Gelenkendoprothesen bei erhöhtem Risiko für eine hämatogene Protheseninfektion [113]. Selbstverständlich ist eine prophylaktische Antibiotikagabe bei einer Studie mit primär wissenschaftlichem Interesse aus ethischer Sicht nicht vertretbar, weshalb Patienten mit der Notwendigkeit einer antibiotischen Abschirmung im Zusammenhang mit der zahnärztlichen Befunderhebung vom Studienkollektiv ausgeschlossen wurden.

5.2 Wahl der Parodontitisklassifikation zur Darstellung des primären Endpunktes

Wie im Kapitel 1.1.4 beschrieben, gibt es bis heute weder auf nationaler noch auf internationaler Ebene eine einheitliche Definition einer Parodontitisklassifikation und ihrer möglichen Schweregrade [101]. Häufig dient zur Beurteilung des Parodontalzustandes der 2002 von der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie eingeführte Parodontale Screening Index (PSI) [149]. Obwohl der PSI fester Bestandteil der parodontalen Kurz-

untersuchung des einzelnen Patienten in der allgemein Zahnärztlichen Praxis und daher weit verbreitet ist, wurde in dieser Arbeit jedoch Abstand davon genommen eine Klassifikation der parodontalen Situation anhand der PSI-Werte vorzunehmen. Denn in jüngerer Zeit wurde vermehrt Kritik daran geübt, da es zu einer Überschätzung der Schweregrad-Prävalenz parodontaler Erkrankungen kommen würde (vgl. 1.1.4.4). Stattdessen erwies es sich im Laufe der Durchführung dieser Studie als zweckmäßig, zur Klassifizierung parodontaler Erkrankungen eine Modifikation der Kriterien der Arbeitsgruppe der Centers for Disease Control (CDC) und der American Academy of Periodontology (AAP) zu verwenden (vgl. 3.4/ Tabelle 12). Die gleichzeitige Betrachtung von Sondierungstiefe und Attachmentlevel erteilt diesem Indexsystem einen großen Vorteil mit einer hohen Aussagekraft.

Da in dieser Arbeit die übliche Parodontitisklassifikation gemäß der CDC/AAP-Arbeitsgruppe geeignet modifiziert werden musste, ist eine direkte Vergleichbarkeit der hier vorliegenden Ergebnisse mit anderen Studien nicht ohne Weiteres möglich ist. Zum Beispiel ist es nicht zulässig, die Zahlen der Parodontitislastergebnisse der an der Studie teilnehmenden Diabetiker den entsprechenden Resultaten von Nichtdiabetikern aus anderen Studien gegenüberzustellen. Dies war auch nicht beabsichtigt, denn es sei daran erinnert, dass diese Forschungsarbeit nicht zum Ziel hatte, Auftreten und Ausmaß der Parodontitis zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern zu evaluieren, sondern vielmehr sollte eine Gegenüberstellung von Typ-1- und Typ-2-Diabetikern erfolgen.

5.3 Datenmaterial und Ergebnisse

Durch gewissenhaftes Recherchieren war es möglich, die Zahl von unvollständigen Daten gering zu halten. Lediglich bei Parametern, die eine zuverlässige Mitarbeit des Klinikpersonals oder der Studienteilnehmer erforderten (Bestimmung von Laborparametern, vollständiges Erfassen der diabetischen Folgeerkrankungen, Ausfüllen von Fragebögen) sind ganz vereinzelt Lücken vorhanden.

Anzahl der Patienten

Eine Gesamtpatientenzahl von 101 entspricht unter den gegebenen Untersuchungsbedingungen einem sehr beachtlichen Stichprobenumfang. Erwähnenswert ist hierbei, dass die praktische Studiendurchführung außerhalb der regulären Dienstzeiten der Klinik Saale stattfinden musste, da das Untersuchungszimmer ansonsten anderweitig ge-

nutzt wurde und da die Patienten in ein engmaschiges Rehabilitationsprogramm eingebunden waren. Darüber hinaus stand innerhalb des Untersuchungszeitraumes von Mai bis Dezember 2008 nur eine begrenzte Zahl von in Frage kommenden Patienten, insbesondere von Typ-1-Diabetikern, zur Verfügung, die alle geforderten Einschlusskriterien erfüllten. Aufgrund der Schließung des damaligen klinikeigenen Labors Ende 2008 konnte das Zeitfenster für die Untersuchungen nicht verlängert werden, da anschließend bei der routinemäßigen Bestimmung von Laborparametern Änderungen vorgenommen wurden. Neben den logistischen Begrenzungen waren auch personelle Gegebenheiten zu beachten. So erfolgte die Patientenrekrutierung nur durch einen einzigen Oberarzt, der verständlicherweise trotz intensiver Bemühungen nicht alle geeigneten Patienten ausfindig machen konnte. Auch wurden die zahnmedizinischen Untersuchungen nur von einer Person, nämlich von einer Zahnmedizinstudentin der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, während des klinischen Studienabschnittes (8./9. Semester) durchgeführt. Da diese Arbeiten neben dem regulären Studium ausgeführt wurden, war der vertretbare Zeitaufwand begrenzt.

Bei Vorliegen einer noch größeren Anzahl von Studienteilnehmern wäre die Aussagekraft der beobachteten Resultate ohne Zweifel höher und man hätte manche Aspekte noch differenzierter analysieren können. Doch auch unter den vorliegenden Studienbedingungen lassen sich wesentliche Tendenzen aufzeigen.

Verteilung von Typ-1- und Typ-2-Diabetikern

Die Aufteilung der 101 Studienteilnehmer auf die beiden Diabetesformen war nicht nennenswert verschieden: 47 Patienten hatten einen Typ-1-Diabetes und 54 waren Typ-2-Diabetiker. Darin liegt eine wesentliche Stärke der vorliegenden Vergleichsuntersuchung, denn wie im Abschnitt 1.3.1.3 angeführt, haben deutschlandweit nur ca. 5% aller Diabetiker einen Typ-1, in der Klinik Saale hingegen ergibt sich eine prozentuale Häufigkeit von knapp 25%.

Da Typ-2-Diabetiker üblicherweise vorwiegend ambulant betreut werden, ist ihr Anteil in einer auf Diabetes spezialisierten stationären Einrichtung, wie der Klinik Saale, relativ geringer. Stattdessen werden dort überdurchschnittlich viele Patienten mit einem Typ-1 behandelt, denn bei diesem Krankheitsbild sind die Anforderungen an den Patienten zur Selbsttherapie wesentlich komplexer, so dass die Notwendigkeit für eine stationäre Reha-Maßnahme verhältnismäßig häufiger gegeben ist.

Aufgrund des speziellen Patientenguts der Klinik Saale konnten somit in dem Untersuchungszeitraum von sieben Monaten relativ viele Patienten mit einem Typ-1-Diabetes in die Studie aufgenommen werden, so dass eine Rekrutierung zweier annähernd gleich großer Gruppen von Typ-1- und Typ-2-Diabetikern möglich war. Insgesamt erwies sich die Durchführung der vorliegenden Studie in einer Diabetesfachklinik also als vorteilhaft.

Geschlecht

Die Geschlechter waren insgesamt gleichermaßen vertreten, mit 50 Frauen versus 51 Männer. Auch innerhalb der beiden Diabetestypen gab es jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Die Mehrzahl der aktuellen Studien geht zwar davon aus, dass keine unterschiedliche Risikowahrscheinlichkeit für Frauen bzw. Männer hinsichtlich parodontaler Entzündungen besteht. Lediglich in der 4. Mundgesundheitsstudie (DMS IV) wird unter anderem von einer höheren Erkrankungsrate auf Seiten der Männer berichtet [62]. Darüber hinaus wurden insbesondere keine aktuellen Studienergebnisse gefunden, die speziell in der Gruppe der Diabetiker eine eventuell mögliche unterschiedliche Häufigkeit von Parodontitiden bei Männern und Frauen beschreiben. Aufgrund dieser nicht eindeutigen bzw. mangelhaften Datenlage stellte es sich jedoch als vorteilhaft dar, dass bei den Probanden der eigenen Studie eine statistische Gleichverteilung von Frauen und Männern vorlag und es deshalb vertretbar erschien, das Geschlecht als eventuell mögliche Störvariable weitgehend auszuschließen.

Patientenalter

Ein Problem bei der Erforschung von eventuellen Unterschieden zwischen den zwei Diabetesformen hinsichtlich Wechselwirkungen mit Parodontitis, stellt das im Regelfall unterschiedliche Erkrankungsalter bei beiden Diabetestypen dar: Typ-1-Diabetiker sind im Durchschnitt jünger, man spricht gelegentlich auch vom „juvenilen Diabetes“. Dagegen ist Typ-2-Diabetes eher eine Erkrankung des höheren Alters, weshalb man früher diese Diabetesform auch als „Altersdiabetes“ bezeichnete. Bekanntermaßen spielt jedoch das Patientenalter bei der Parodontitis eine sehr wesentliche Rolle, denn Ausmaß und Häufigkeit einer Parodontitis nehmen mit zunehmendem Patientenalter deutlich zu. Nahezu ideale Bedingungen für eine diesbezüglich günstige Rekrutierung der Studienteilnehmer konnten hierbei in der Klinik Saale Bad Kissingen gefunden werden. Denn

als Einrichtung der Deutschen Rentenversicherung werden in diesem Rehabilitationszentrum hauptsächlich Patienten im arbeitsfähigen Alter behandelt, welche im Regelfall zwischen 20 und 65 Jahre alt sind. Deshalb sind in der Klinik Saale die Typ-1-Diabetiker vergleichsweise älter und die Typ-2-Diabetiker im Schnitt relativ jünger als in der entsprechenden Gesamtpopulation aller Diabetiker.

Diese wünschenswerte Besonderheit trug zusammen mit dem bewusst gewählten Einschlusskriterium „Patientenalter 35-60 Jahre“ wesentlich dazu bei, dass das kalendarische Alter der Studienpatienten bei beiden Diabetestypen nicht allzu verschieden war. So waren die Typ-2-Diabetiker im Durchschnitt gerade mal drei Jahre älter als die Typ-1-Diabetiker. Dieser Altersunterschied war allerdings statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Da parodontale Entzündungen mit zunehmendem Lebensalter ansteigen, könnte das durchschnittlich höhere Patientenalter der Typ-2-Diabetiker auch für das verstärkte Auftreten parodontaler Erkrankungen bei dieser Patientengruppe verantwortlich gemacht werden.

Allerdings dürfte ein eventueller Einfluss der Störvariablen „Patientenalter“ unter anderem durch den Parameter „Krankheitsdauer“ bei Weitem ausgeglichen werden. Denn wie bei den Ergebnissen (vgl. 4.2) aufgeführt und weiter unten unter der Rubrik „Diabeteskrankheitsdauer“ ausführlicher diskutiert, ist die Diabetesdauer, wie zu erwarten, bei Studienteilnehmern mit einem Typ-1-Diabetes signifikant länger als bei denen mit einem Typ-2.

Soziales Umfeld

Im Abschnitt 1.1.1.2 wurde bereits angemerkt, dass das soziale Umfeld Einfluss auf den parodontalen Entzündungsgrad ausüben kann, unter anderem aufgrund eines unterschiedlich ausgeprägten Gesundheitsbewusstseins. Die sozialen Schichten im Patientengut der eigenen Studie, gemessen am jeweiligen Schulabschluss, waren gleichmäßig und nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Diabetestypen verteilt. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass auch dieser Aspekt keine wesentliche Störvariable für die Parodontitisunterschiede zwischen den beiden Diabetesformen darstellen dürfte.

Psychisches Wohlbefinden

Ebenfalls positiv für die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse stellte sich die Auswertung des WHO-5-Fragebogens dar, da das anhand dessen beurteilte subjektive

psychische Wohlbefinden der Typ-1-Diabetiker im Mittel dem der Typ-2-Diabetiker entsprach.

Psychosozialer Stress stellt sowohl einen Risikofaktor für die Häufigkeit und den Schweregrad der Parodontitis als auch für die Manifestation und den Verlauf eines Typ-2-Diabetes dar. Denn verstärkte psychische Anspannung führt unter anderem zu einer Erhöhung subklinischer Inflammationen, wodurch es zu einer Verschlechterung bei der Entwicklung und glykämischen Einstellung eines Diabetes mellitus vom Typ-2, aber auch zu einem vermehrten Auftreten von parodontalen Destruktionen kommt (vgl. 1.2.3 und 1.4.1.2). Hätte der Fragebogen ein signifikant höheres Auftreten von psychosozialen Stress auf Seiten der Typ-2-Diabetiker ergeben, könnte man auch vermuten, dass das vermehrte Auftreten schwerer Parodontitiden mit der ungünstigeren psychischen Belastungssituation zusammenhängen könnte. Dies war jedoch nicht der Fall.

Anzahl natürlicher Zähne

Eine finale Folge von ausgeprägtem, progredienten parodontalen Attachmentverlust ist oftmals der Zahnverlust. Somit kann man die durchschnittliche Zahl noch vorhandener natürlicher Zähne auch als ein indirektes Maß für den parodontalen Entzündungsgrad ansehen. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass es neben parodontalen Erkrankungen noch zahlreiche weitere Gründe für eine verminderte Zahnzahl geben kann, nämlich Zustand nach Extraktion aufgrund kariöser Zerstörung, apikaler Entzündungsprozesse, kieferorthopädischer Gründe, prothetischer Maßnahmen, Retention, allgemeinmedizinischer Gründe sowie auch Traumata, Nichtanlagen, usw. Da nicht bei jedem Patienten die zahnmedizinische Vorgeschichte eines eventuell fehlenden Zahnes genau zu eruiieren war, lassen sich leider keine verlässlichen Aussagen über die Ursachen der Zahnverluste treffen.

Speziell im Hinblick auf die Kariesprävalenz gibt es in der Literatur aber Hinweise darauf, dass wahrscheinlich jeweils zwischen Nichtdiabetikern und Diabetikern, insbesondere aber auch zwischen Typ-1 und Typ-2, keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen sind [110; 140]. Somit erscheint die Annahme gerechtfertigt, dass bei den Studienteilnehmern zumindest die Wahrscheinlichkeit für Zahnverlust aufgrund von kariös zerstörten Zähnen bei beiden Diabetesformen in etwa gleich ist, denn sie haben ein nicht allzu unterschiedliches mittleres Alter, ihr sozialer Status ist vergleichbar und, wie der Auswertung der Fragebögen zu entnehmen (vgl. 4.4), haben sie ein ähnliches Verhalten bei der häuslichen Mundhygiene sowie bei der Wahrnehmung von Zahnarztbesuchen.

Des Weiteren ist davon auszugehen, dass für die Anzahl von Extraktionen aufgrund prothetischer oder kieferorthopädischer Maßnahmen, Traumata, etc. bzw. für die Nichtanlage von Zähnen kein unmittelbarer Zusammenhang mit einer Diabeteserkrankung besteht. Folglich dürften diese Gründe für eine verminderte Zahl natürlicher Zähne bei den beiden altersmäßig nicht allzu verschiedenen Diabetesgruppen in etwa gleich verteilt sein.

Insgesamt erscheint es aufgrund dieser Überlegungen durchaus plausibel, dass eine wesentliche Ursache für die signifikant geringere Anzahl noch vorhandener natürlicher Zähne auf Seiten der Typ-2-Diabetiker im Vergleich zur Gruppe der Typ-1-Diabetiker ein verstärktes Auftreten von Parodontitiden sein könnte.

Leider wurde, wie oben bereits erwähnt, versäumt genau zu erfassen und zu dokumentieren, wie viele Patienten mit Typ-1- und wie viele mit Typ-2-Diabetes alleine aufgrund des Ausschlusskriteriums, weniger als zehn natürliche Zähne zu haben, nicht in die Studie aufgenommen werden konnten. Aufgrund der „gefühlten subjektiven Wahrnehmung“ handelte es sich um eine nicht unerhebliche Anzahl, mit Überwiegen von Typ-2-Diabetikern. Dies könnte als weiterer Indikator für eine größere Parodontitishäufigkeit in dieser Patientengruppe interpretiert werden.

Zahnplaque und Gingivitis

Der signifikant höhere kumulative Plaque-Index ($p < 0,01$) bei den Patienten mit Typ-2-Diabetes könnte für eine schlechtere häusliche Mundhygiene im direkten Vergleich mit den Typ-1-Diabetikern sprechen, denn bekanntermaßen korreliert die Plaquequantität direkt mit der Qualität der Zahnpflege. Dies lässt sich auch bedingt den Auswertungen der Fragebögen entnehmen, die eine tendenziell, aber nicht statistisch signifikant bessere Mundhygiene bei den Typ-1-Diabetikern ergaben.

Darüber hinaus kann die erhöhte Plaquemenge auch als eine wesentliche Ursache des signifikant häufigeren und stärkeren Auftretens gingivaler Entzündungen bei den Typ-2-Diabetikern im Vergleich zu den Typ-1-Diabetikern angesehen werden ($p < 0,001$). Denn eine Gingivitis entsteht hauptsächlich als Antwort auf das entzündungsauslösende Potenzial des gereiften Biofilms von Zahnplaque.

Es ist jedoch zu vermuten, dass bei der Entwicklung von gehäuften Gingivitiden bei den Typ-2-Diabetikern neben höheren Plaquemengen auch noch weitere Faktoren eine Rolle spielen, die bei Typ-1-Diabetikern weniger ausgeprägt sind. Hierbei sind vor allem im-

munologische Einflüsse zu bedenken. Zum einen spielen diese bei Typ-2-Diabetes, wie in Abschnitt 1.3.3.2 ausgeführt, eine bedeutsame Rolle und zum anderen hängt das Ausmaß einer Gingivitis auch von der individuell unterschiedlichen Wirtsreaktion ab.

Bleeding on Probing (BoP)

Aufgrund des signifikant höheren Ausmaßes von schweren Parodontitiden in der Gruppe der Typ-2-Diabetiker hätte man auch ein signifikant stärkeres Auftreten von Blutungen auf Sondierung erwarten können. Denn bekanntlich kann BoP unter anderem auch als ein Prädiktor für akut manifeste parodontale Entzündungen interpretiert werden. Die BoP-Werte der Typ-2-Diabetiker waren zwar im Vergleich zu denen bei Typ-1 tendenziell erhöht, allerdings nicht statistisch signifikant.

Diabeteskrankheitsdauer

Die Erkrankungsdauer an Diabetes ist bei den Studienteilnehmern mit Typ-1-Diabetes erwartungsgemäß signifikant länger als bei denen mit Typ-2. Da selbst bei sehr gut eingestellten Diabetikern immer wieder erhöhte Blutzuckerwerte vorkommen, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppe der Typ-1-Diabetiker in der Summe bereits wesentlich häufiger Hyperglykämien ausgesetzt war als die der Typ-2-Diabetiker.

Wie im Abschnitt 1.4.1 genauer ausgeführt, werden in der Literatur üblicherweise primär erhöhte Blutzuckerspiegel für das vermehrte Vorkommen parodontaler Entzündungsprozesse bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern verantwortlich gemacht. Folglich sollte ein Anstieg von Parodontitiden mit zunehmender Diabetesdauer zu erwarten sein. Da hyperglykämiebedingte Vorgänge, allen voran die von der Blutzuckerhöhe abhängige Bildung von AGEs, bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern gleichermaßen stattfinden, müssten demnach die Studienteilnehmer mit Typ-1-Diabetes aufgrund der im Schnitt wesentlich längeren Krankheitsdauer mehr Parodontopathien aufweisen, als die Gruppe der Typ-2-Diabetiker. In der vorliegenden Untersuchung konnte jedoch genau das Gegenteil gezeigt werden, d.h. nicht die Dauer der Erkrankung und indirekt nicht das Ausmaß von Hyperglykämien, sondern andere Aspekte sind für die ausgeprägteren parodontalen Destruktionen bei den Typ-2-Diabetikern von Bedeutung.

HbA1c-Wert

Hinsichtlich der HbA1c-Werte, also der glykämischen Einstellungsqualität der letzten acht bis zwölf Wochen, kann zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied

nachgewiesen werden. Der tendenziell höhere HbA1c-Wert bei den Typ-2-Diabetikern könnte zwar vermuten lassen, dass die leicht schlechteren Blutzuckerwerte zu einem häufigeren Auftreten von schweren Parodontalerkrankungen bei den Typ-2-Diabetikern im Vergleich zu den Typ-1-Diabetikern geführt haben. Aufgrund nachstehender Überlegungen erscheint dies jedoch eher vernachlässigbar.

Denn bei einem statistisch gesehenen vergleichbaren HbA1c-Wert in beiden Gruppen fand sich, obwohl die Krankheitsdauer der Typ-1-Diabetiker signifikant länger war, dennoch bei den Typ-2-Diabetikern eine geringere Zahl noch vorhandener natürlicher Zähne, ein ausgeprägter gingivaler Entzündungszustand sowie ein höherer Anteil schwerer Parodontalerkrankungen. Somit können die in der Literatur gehäuft anzutreffenden Aussagen zahlreicher Autoren nicht bestätigt werden, die in erster Linie nur die schlechte Blutglukoseeinstellung für die erhöhte parodontale Erkrankungsrate als maßgeblichen Einflussfaktor betrachten.

Vielmehr erwächst an dieser Stelle, nach der bislang geführten Diskussion, folgende Frage:

Welche wesentlichen Ursachen sind anzunehmen, die das gehäufte und verstärkte Auftreten von Parodontalerkrankungen bei Typ-2-Diabetikern im Vergleich zu einem Typ-1-Kollektiv erklären könnten, wenn weder die mittelfristige Blutzuckereinstellungsqualität (HbA1c) oder die Diabetesdauer dafür verantwortlich gemacht werden können, noch sich beide Gruppen hinsichtlich zahlreichen denkbaren Störvariablen (Geschlechtsverteilung, Patientenalter, sozialer Status, psychisches Wohlbefinden) nennenswert unterscheiden?

In diesem Zusammenhang ist es hilfreich und wegweisend, sich die unterschiedlichen Ätiopathogenesen der beiden Diabetestypen bewusst zu machen (vgl. 1.3). Denn für die wechselseitige Beeinflussung von Parodontitis und Diabetes mellitus darf nicht in erster Linie nur die Hyperglykämie mit ihren direkten Folgeerscheinungen verantwortlich gemacht werden, sondern es sind weitere charakteristische Gegebenheiten in Betracht zu ziehen. In erster Linie sind hier immunologische Phänomene zu nennen, insbesondere im Zusammenhang mit dem Vorliegen eines Metabolischen Syndroms (vgl. 1.4, v.a. Tab. 6). Und gerade in dieser Hinsicht unterscheiden sich die beiden Diabetestypen in der Allgemeinbevölkerung wie auch in der vorliegenden Studie wesentlich.

In der folgenden Abbildung sind die bestehenden, bislang erforschten Zusammenhänge und Wechselwirkungen zwischen den beiden Diabetestypen und der Parodontitis in einfacher, schematischer Weise übersichtsmäßig zusammengestellt. Dabei wird zur Begründung und Erklärung des jeweiligen Einflusses auf den entsprechenden Abschnitt dieser Arbeit verwiesen.

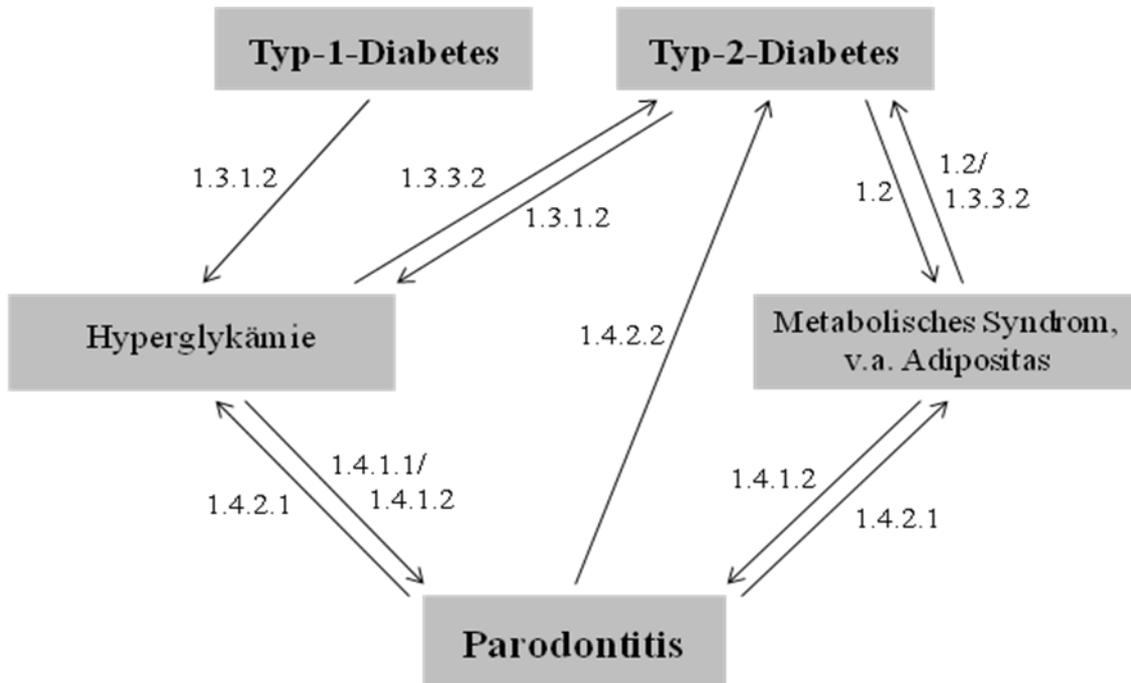


Abb. 14: Wechselwirkungen zwischen Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes und Parodontitis

Body-Mass-Index

Eine typische ätiologische Begleiterscheinung des Typ-2-Diabetes ist das Metabolische Syndrom (vgl. 1.2.1), wobei insbesondere die abdominelle Adipositas für die Entwicklung einer Insulinresistenz, einer gestörten Insulinsekretion sowie bei der Etablierung von subklinischer Inflammation eine bedeutende Rolle spielt (vgl. 1.2.3 und 1.3.3.2).

Hinsichtlich der Body-Mass-Indizes der Studienteilnehmer besteht zwischen den Patienten mit Typ-1- und denjenigen mit Typ-2-Diabetes ein signifikanter Unterschied und zwar ist die Adipositas bei Typ-2-Diabetikern deutlich häufiger und teilweise von beträchtlichem Ausmaß.

Wie in Abschnitt 1.2.4 genauer ausgeführt, werden bei Adipositas in den Fettzellen vermehrt Adipokine, wie IL-6 und TNF- α , sezerniert. Dadurch kommt es systemisch zu einer erhöhten subklinischen Inflammation, welche die primär durch den bakteriellen Biofilm induzierten Entzündungsprozesse des parodontalen Gewebes hochreguliert. Angesichts dieses pathophysiologischen Hintergrundes ist es nicht überraschend, dass in der vorliegenden Studie destruktive parodontale Erkrankungen bei den im Durchschnitt erheblich adipösen Typ-2-Diabetikern häufiger sind, als bei den im Mittel nur leicht übergewichtigen Typ-1-Diabetikern.

Es wäre sogar denkbar, dass das signifikant häufigere Vorkommen von schweren Parodontitiden bei den Typ-2-Diabetikern weniger mit der Stoffwechselerkrankung als vielmehr mit dem deutlich erhöhten Körpergewicht korreliert. D.h. nicht der Diabetes-typ wäre entscheidend für die beobachteten Unterschiede zwischen den beiden pathophysiologisch differenten Krankheitsformen, sondern das erheblich häufigere und ausgeprägtere Vorkommen von Adipositas bei den Typ-2-Diabetikern würde primär die Ergebnisse erklären. In der Tat berichten neuere Studien, wie die NHANES III Studie aus den USA [150] oder die Hisayama Studie aus Japan [120] über einen Zusammenhang zwischen Adipositas und Parodontitis und zwar unabhängig von einer Diabeteserkrankung (vgl. 1.4.1.2). Das würde bedeuten, dass zwischen einem Typ-2-Diabetes und dem vermehrten Auftreten von parodontalen Entzündungen nur eine Scheinkorrelation besteht und dass eigentlich die Gewichtssituation als ursächlich angesehen werden müsste.

Um diesen hypothetischen Sachverhalt genauer zu klären, wäre es zweckmäßig ein Studiendesign analog dem Vorliegenden zu betrachten, bei dem durch gezielte Patientenauswahl sich die Typ-1- und Typ-2-Diabetiker nicht wesentlich hinsichtlich des mittleren BMIs unterscheiden. So könnte man durch Vergleich mit den hier erhaltenen Ergebnissen herausfinden, ob eher die pathophysiologischen Unterschiede zwischen den beiden Diabetestypen oder eher das Ausmaß der Adipositas für das differente Vorkommen schwerer Parodontitiden verantwortlich zu machen ist.

Da jedoch die Adipositas einen sehr wesentlichen ätiologischen Faktor des Typ-2-Diabetes darstellt, beim Metabolischen Syndrom treten im Regelfall beide Krankheitsbilder gemeinsam auf, lässt sich aufgrund der Ergebnisse dieser Studie durchaus folgende Aussage formulieren:

Insulinpflichtige Typ-2-Diabetiker mit gleichzeitig deutlicher BMI-Erhöpfung, haben vermehrt parodontale Entzündungen gegenüber Typ-1-Diabetikern mit vergleichbarer Altersstruktur.

Gesondert ist selbstverständlich darauf hinzuweisen, dass in dieser Formulierung nur eine Korrelation beschrieben wird und dass keinesfalls eine strenge Kausalität nachgewiesen wurde.

C-reaktives Protein

Nicht nur der signifikant höhere BMI lässt aufgrund verstärkter subklinischer Inflammation bei den Patienten mit Typ-2 eine ausgeprägtere Entzündungsbereitschaft mit Beeinträchtigung der parodontalen Gesundheit vermuten. Vielmehr können die signifikant erhöhten CRP-Werte der Typ-2-Diabetiker im Vergleich zu Typ-1-Patienten als zusätzlicher Hinweis für die Bedeutung von immunologischen Phänomenen angesehen werden, denn sie sind Indikatoren für ein gehäuftes Vorkommen proinflammatorischer Zytokine und von entzündlichen Prozessen [59; 119].

Ursächlich kommen dafür subklinische Inflammationen, die unter anderem durch hyperglykämiebedingte AGEs und/oder durch vermehrte Freisetzung von Zytokinen bei Adipositas ausgelöst werden können, wie auch weitergefasst bakterielle Entzündungen jeglicher Art und im Speziellen Parodontitiden in Betracht (vgl. 1.2.4 und 1.3.4.2). Die genannten Vorgänge sorgen für erhöhte Serumspiegel von IL-6 und IL-1, welche wiederum die CRP-Produktion in der Leber stimulieren [119].

Da AGEs sowohl beim Typ-1- als auch beim Typ-2-Diabetes auftreten, sind für die erhöhten Spiegel des C-reaktiven Proteins bei Typ-2-Diabetes zwei verschiedene Erklärungsmodelle denkbar: Zum einen kommt es aufgrund der gehäuften Adipositas zu einer verstärkten Ausschüttung von Adipokinen. Und zum anderen führen ausgeprägtere Parodontalerkrankungen, wie sie vermehrt bei Typ-2-Diabetikern vorkommen, durch erhöhte Freisetzung von Zytokinen in die Blutbahn, zu stärkeren systemischen Wirkungen mit höheren CRP-Werten (vgl. 1.1.3).

Diabetische Folgeschäden und Metabolische Begleiterkrankungen

In der vorliegenden Studie unterschieden sich die Typ-1- und Typ-2-Diabetiker im Hinblick auf den Summenscore der Folgeerkrankungen nicht signifikant voneinander. Da für die Entwicklung von diabetischen Spät komplikationen pathophysiologisch der erhöhte Blutglukosespiegel bedeutsam ist, insbesondere wegen der Bildung von AGEs,

und da die HbA1c-Werte beider Gruppen nicht signifikant verschieden sind, verwundert dieses Ergebnis bei sehr oberflächlicher Betrachtungsweise nicht.

Bedenkt man jedoch zusätzlich den Aspekt der Diabeteskrankheitsdauer, so wäre zu erwarten, dass die Typ-1-Diabetiker aufgrund ihrer signifikant längeren Erkrankungszeit bei vergleichbarer Qualität der Blutzuckereinstellung deutlich vermehrt diabetische Spätschäden aufweisen sollten. Dies ist jedoch nicht der Fall. Über die Gründe dafür kann nur spekuliert werden:

Zum einen ist insgesamt das Vorhandensein von typischen Folgeerkrankungen bei den Studienteilnehmern überraschend selten, die Mittelwerte des Summenscores lagen in den beiden Gruppen bei 1,5 bzw. 1,6, der maximal mögliche Scorewert war allerdings 20 (vgl. 3.5). Bei der Mehrzahl der Patienten in der Studie konnte also noch keine diabetesbedingte Folgeerscheinung nachgewiesen werden. Gerade bei den Typ-1-Diabetikern hätte man bei einer mittleren Krankheitsdauer von mehr als 20 Jahren ein häufigeres Vorkommen von Folgekrankheiten erwartet. Dies könnte daran liegen, dass die Patienten der Klinik Saale sich als Reha-Patienten durchweg in einem arbeitsfähigen Zustand befinden, denn Diabetiker mit einem fortgeschrittenen Spätsyndrom werden häufig vorzeitig berentet und kommen nicht zu einem üblichen Heilverfahren in das Reha-Zentrum nach Bad Kissingen.

Eine andere denkbare Erklärung könnte sein, dass die tatsächliche Krankheitsdauer bei Typ-2-Erkrankung erheblich länger ist. Dies ist wegen des oft inapparenten, schleichen- den Beginns ziemlich sicher anzunehmen.

Vorstellbar wäre auch, dass Typ-2-Diabetiker in kürzerer Zeit vergleichsweise mehr Folgeerkrankungen entwickeln als Typ-1-Diabetiker. Wenn man nun die Parodontitis als diabetische Spätkomplikation auffasst, so wäre dann nahe liegend und durchaus möglich, dass bei Typ-2-Diabetes auch parodontale Destruktionen schneller pro Zeiteinheit voranschreiten als bei einem Typ-1. Diese Überlegungen dürften allerdings ziemlich spekulativ sein. Diesbezügliche Hinweise wurden in der Literatur nicht gefunden.

Der Mittelwert der Summenscores für die metabolischen Begleiterkrankungen Adipositas, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie ist für die Studienteilnehmer mit einem Typ-2-Diabetes hingegen erwartungsgemäß signifikant größer als bei denjenigen mit einem Typ-1. Signifikante Unterschiede lassen sich selbst dann noch nachweisen, wenn diese wesentlichen Hauptkomponenten des Metabolischen Syndroms einzeln betrachtet

werden. In diesem Zusammenhang erkennt man weiterhin sehr beeindruckend die große Bedeutung des Metabolischen Syndroms bei der Diabeteserkrankung vom Typ-2.

In aktuellen Publikationen, wie beispielsweise von Li et al. aus China (vgl. 1.4.1.2) [83], wird von einer direkten Korrelation zwischen Metabolischem Syndrom und Parodontitis berichtet. Dies kann aufgrund der vorliegenden Studie nur bestätigt werden.

5.4 Resümee

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass selbstverständlich eine Hyperglykämie bei der Entwicklung und beim Verlauf von parodontalen Entzündungen bei Diabetikern von Bedeutung ist, vermutlich wurde allerdings der glukosebedingte Beitrag in der Vergangenheit als Erklärungsmodell zu einseitig gesehen und überschätzt.

Durch die Beobachtung und die Einbeziehung von immunologischen Phänomenen bei Typ-2-Diabetes werden bezüglich eines Zusammenhangs mit Parodontitis ganz neue Aspekte erkennbar. Es ergeben sich dadurch theoretisch nachvollziehbare Begründungen für wesentliche in der vorliegenden Studie beobachtete Ergebnisse, nämlich:

Trotz erheblich kürzerer Krankheitsdauer und bei annähernd vergleichbarer Altersstruktur sowie bei nahezu identischer Diabeteseinstellung, sind Schweregrad und Häufigkeit einer Parodontitis bei Typ-2-Diabetikern signifikant größer im Vergleich zu Patienten mit einem Typ-1.

Der Stellenwert einer subklinischen Entzündung als gemeinsames Agens von Parodontitis und Typ-2-Diabetes wurde dabei ganz neu entdeckt und liefert eine nachvollziehbare Erklärung für die signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Diabetestypen im Hinblick auf den parodontalen Status. Folglich ist als wesentliche Ursache für die Studienergebnisse die ausgeprägte subklinische Inflammation bei Typ-2-Diabetes anzusehen und zwar im Rahmen des Metabolischen Syndroms, insbesondere aufgrund der beträchtlichen Adipositas. Denn dieser Krankheitskomplex findet sich bei Patienten mit einem Typ-1 in der Regel nicht. So können neueren Literaturangaben zufolge bei Vorliegen eines Typ-1-Diabetes keine wesentlichen Normabweichungen bei systemischen immunologischen Marker beobachtet werden. Dies trifft zumindest solange zu, wie keine chronisch entzündlichen Prozesse im Rahmen von Folgekrankheiten vorhanden sind [74; 111].

Dieser Sachverhalt wird in der vorliegenden Studie dadurch bestätigt, dass bei den Typ-2-Diabetikern im direkten Vergleich mit den Typ-1-Diabetikern insbesondere die CRP-Werte sowie die Body-Mass-Indizes signifikant erhöht und zusätzlich die typischen Begleiterkrankungen im Sinne des Metabolischen Syndroms erheblich häufiger vorhanden waren. Die in diesem Zusammenhang anzunehmenden erhöhten Serumkonzentrationen proinflammatorischer Zytokine können schließlich parodontale Destruktionen beschleunigen, weshalb es nicht verwunderlich erscheint, dass Typ-2-Diabetiker signifikant häufiger von schweren Parodontitiden betroffen sind als Patienten mit einem Typ-1.

Zu bedenken ist allerdings auch die erheblich längere Krankheitsdauer der Typ-1-Diabetiker. Bei signifikant längerer Diabetesdauer, annähernd identischer Blutzuckereinstellung und vergleichbarem Lebensalter könnte man erwarten, dass hyperglykämische Ereignisse schon wesentlich länger auf das parodontale Gewebe einwirken konnten und dadurch die verstärkten parodontalen Destruktionen aufgrund von immunologischen Phänomenen bei den Typ-2-Diabetikern ausgleichen würden. Letztendlich sollten wegen dieser Überlegungen also keine signifikanten Unterschiede im parodontalen Zustand der beiden in der vorliegenden Studie untersuchten Gruppen zu verzeichnen sein. Da dies jedoch nicht den eigenen Studienergebnissen entspricht, darf angenommen werden, dass das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms und die gleichzeitig bestehenden immunologischen Phänomene für die ungünstige parodontale Situation von Typ-2-Diabetikern anscheinend eine immense Bedeutung besitzen. Somit ist zu vermuten, dass Typ-2-Diabetiker bei einer vergleichbaren Krankheitsdauer und annähernd identischer Altersstruktur gegenüber Typ-1-Patienten eine signifikant noch höhere Anzahl schwerer Parodontitiden aufzeigen würden, als bei der eigenen Studie beobachtet wurde.

Zudem kommt es zwischen Diabeteserkrankung und Parodontitis leicht zu einem Circulus vitiosus: Eine unbefriedigende diabetische Stoffwechselsituation erhöht den parodontalen Entzündungsprozess, welcher wiederum die Blutzuckereinstellung verschlechtert. Es ist denkbar, dass ein solcher Negativkreislauf bei Typ-2-Diabetes wegen der zusätzlichen immunologischen Gegebenheiten von größerer Bedeutung zu sein scheint als beim Typ-1 (vgl. Tab. 6 und Tab.7). Dies lässt sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie allerdings nicht explizit ableiten, diesbezügliche spezifische Literaturausagen wurden nicht gefunden.

Abschließend lässt sich feststellen, dass zur Klärung der klinisch bedeutsamen Frage, nämlich welchen Stellenwert der jeweilige Diabetestyp bei den Wechselwirkungen zwischen Diabetes mellitus und Parodontitis hat, noch weiterer gezielter Forschungsbedarf besteht. Dabei sollten alle möglichen Störvariablen umfassend analysiert werden, um die vorstellbaren Einflüsse einer Diabeteserkrankung auf das parodontale Gewebe besser zu verstehen, um umgekehrt die Auswirkungen von parodontalen Entzündungen auf die diabetische Stoffwechsellage genauer zu erkennen und um des Weiteren die Bedeutung der verschiedenen Pathophysiologien von Typ-1- und Typ-2-Diabetes im Wechselspiel zwischen diabetischer Stoffwechsellage und parodontalen Erkrankungen gezielter zu identifizieren.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie, aufgrund der hier geführten Diskussion sowie angesichts von theoretischen Überlegungen scheint es jedoch sehr wahrscheinlich, dass Typ-2-Diabetiker häufiger und in einem stärkeren Ausmaß von parodontalen Entzündungen betroffen sind als Typ-1-Diabetiker.

5.5 Konsequenzen für die Praxis

Im Themengebiet „Diabetes und Parodontitis“ fehlen zwar noch einige Puzzelteile, um sich ein umfassendes Gesamtbild hinsichtlich der gegenseitigen Wechselwirkungen zwischen diesen zwei Krankheiten machen zu können, doch besteht angesichts des derzeitigen Kenntnisstandes an einem bidirektionalen Zusammenhang der beiden chronischen Erkrankungen kein Zweifel mehr.

Aufgrund der weltweiten Zunahme sowohl von Diabetikern als auch von Patienten mit Parodontitis verwundert es nicht, dass zu diesem Thema in den vergangenen Jahren vermehrt publiziert und referiert wurde. So waren beispielsweise diesbezügliche Beiträge im Jahr 2010 Bestandteil sowohl des Deutschen Diabetes Kongresses in Stuttgart (Mai 2010) als auch des Deutschen Zahnärztetages in Frankfurt am Main (November 2010). Bedauerlicherweise ist jedoch zu vermuten, dass diese auf nationalen Fachtagungen vorgetragenen Erkenntnisse oftmals nur sehr langsam in das Bewusstsein der behandelnden Ärzte vordringen und folglich in der Praxis erst verzögert und gelegentlich überhaupt nicht umgesetzt werden.

Deshalb werden an dieser Stelle konkrete Konsequenzen für die Praxis zusammengefasst, welche sich aus dem diesbezüglichen Literaturstudium und aus den eigenen Studienergebnissen ergeben:

5.5.1 Im Bereich der Diabetologie

Für diabetologisch tätige Humanmediziner

Die standardisierten Befragungen der Studienteilnehmer brachten das Ergebnis, dass nur etwas mehr als ein Zehntel aller Patienten mit Diabetes mellitus von den sie diesbezüglich behandelnden Ärzten auf den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Parodontitis hingewiesen werden. Dieser Anteil ist erschreckend niedrig, insbesondere auch deshalb, weil davon ausgegangen werden kann, dass nicht nur der Wissenstransfer ausbleibt, sondern auch sich ergebende Beratungs-, Kontroll- und Behandlungsmaßnahmen nicht entsprechend der gegenseitigen Wechselwirkungen zwischen den beiden chronischen Erkrankungen abgestimmt werden.

Vermutlich wird die Parodontitis überwiegend nicht als diabetische Folgeerkrankung bewusst wahrgenommen, eine mögliche Verschlechterung der Blutzuckerwerte beim Vorliegen einer Parodontitis wird nicht bedacht und bei Schwierigkeiten in der Optimierung der Stoffwechseleinstellung eines Diabetikers werden parodontale Entzündungen nicht als Ursache in Erwägung gezogen. Die in solchen Fällen dringend indizierte zahnärztliche Untersuchung findet meist verspätet oder gar nicht statt.

Alle praktisch tätigen Ärzte, die Diabetiker medizinisch betreuen, sollten umfassend über die bidirektionalen Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und Parodontitis Bescheid wissen, in konkreten Fällen bewusst daran denken, dies bei der Patientenberatung immer wieder thematisieren und bei diagnostischen sowie therapeutischen Maßnahmen mit einfließen lassen: So sollte ein wichtiger und im klinischen Alltag bisher oftmals vernachlässigter Aspekt bei der medizinischen Versorgung von Menschen mit Diabetes sein, die Patienten über die möglichen Wechselwirkungen zwischen Stoffwechselerkrankungen und Zahnproblemen aufzuklären, nach Zahnarztbesuchen und eventuellen dentalen Probleme zu fragen und schließlich auf die Notwendigkeit einer regelmäßigen und effektiven Mundhygiene sowie einer konsequenten zahnmedizinischen Betreuung hinzuweisen. Auch sollte sich ein diabetologisch tätiger Arzt stets im Klaren darüber sein, dass eine parodontale Therapie einen positiven Effekt auf die Blutzuckerstabilität haben kann und dass eine mögliche Ursache für eventuelle glykämische Einstellungsprobleme auch parodontale Entzündungen sein können.

Diese genannten Punkte sind zwar wichtig und ihre gewissenhafte Umsetzung wäre wünschenswert bei der Versorgung aller Diabetiker. Einen besonders großen Stellenwert haben sie jedoch bei Typ-2-Diabetikern mit einem gleichzeitigen Metabolischen

Syndrom sowie bei Patienten, die bereits an klassischen diabetischen Folgeerkrankungen leiden [142].

Überarbeitung von Schulungsprogrammen für Diabetiker

Nicht nur bei der individuellen Patientenbetreuung besteht für diabetologisch tätige Ärzte Informations- und Handlungsbedarf hinsichtlich des bidirektionalen Zusammenhangs zwischen Diabetes und Parodontitis. Diese Thematik sollte außerdem standardmäßig in allen gängigen Schulungsprogrammen für Diabetiker enthalten sein. Insbesondere wäre dies für die erstmalige Schulungsmaßnahme nach Neumanifestation konsequent zu fordern [37].

Die Ergebnisse der eigenen Fragebogenaktion verdeutlichen sehr eindrucksvoll, dass die meisten Diabetiker zwar relativ viele klassische Folgeerkrankungen kennen, jedoch erschreckend wenig hinsichtlich Parodontitis als diabetische Begleiterscheinung wissen. Dies verwundert nicht, wenn man sich bewusst macht, dass nur ca. 15% aller Befragten in Erinnerung haben, im Rahmen eines Diabetikerschulungsprogrammes über einen Zusammenhang zwischen Diabetes und Zähne informiert worden zu sein.

Ergänzungen im „Gesundheits-Pass Diabetes“

Darüber hinaus sollte auch im „Gesundheits-Pass Diabetes“ der Deutschen Diabetes-Gesellschaft und von diabetesDE [19], die Rubrik „parodontaler Status und zahnärztliche Kontrolluntersuchungen“ neu aufgenommen werden.

Dieser Diabetespass informiert sehr ausführlich über persönliche und allgemeinmedizinische Daten des Patienten, über seine individuelle Diabeteserkrankung und –therapie, über regelmäßig durchzuführende Kontrolluntersuchungen sowie das Stadium von eventuellen Folgeerkrankungen. Darüber hinaus enthält er Behandlungsempfehlungen und gibt zahlreiche wertvolle Ratschläge, auch der WHO-5 Fragebogen ist darin zu finden. Doch mit keinem Wort wird das Thema „Diabetes und Zähne“ erwähnt, geschweige denn auf die gesonderte Notwendigkeit von regelmäßigen Kontrolluntersuchungen beim Zahnarzt hingewiesen, bzw. der aktuelle Zahnstatus insbesondere bezüglich einer eventuellen Parodontitis explizit erfasst.

5.5.2 Im Bereich der Zahnheilkunde

Für praktizierende Zahnärzte

Die Auswertung der Patientenbefragung im Rahmen der vorliegenden Studie lieferte unter anderem das Ergebnis, dass sich nur knapp ein Fünftel der Zahnärzte bei ihren diabetischen Patienten nach der Einstellungsqualität des Blutzuckers erkundigen. Das sind zwar fast doppelt so viele wie von den Humanmedizinerinnen bei der in etwa analogen Vergleichsfrage, doch besteht auch hier erheblicher Nachholbedarf. Evanthia Lalla formulierte recht provokant, dass Zahnärzte dazu neigen sich zu informieren und zu diskutieren, aber nicht wirklich tätig zu werden [82]. Dem sollte, soweit noch nicht geschehen, endlich ein Ende gesetzt werden.

Jeder praktisch tätige Zahnarzt hat unter seinen Patienten einen erheblichen Anteil von Diabetikern und kann durch sein theoretisches Wissen auf der einen Seite und sein praktisches Handeln auf der anderen Seite, einen großen Beitrag zur Gesundheit seiner diabetischen Patienten beitragen.

So ist es wünschenswert, dass der behandelnde Zahnmediziner bei dieser Patientengruppe sich gezielt über folgende Punkte informiert: Diabetestyp, Diabeteskrankheitsdauer, Medikation, glykämische Einstellung, HbA1c-Wert, Folge- und Begleiterkrankungen sowie Name des behandelnden Diabetologen/Hausarztes [142]. Diese Daten sind überwiegend auch im „Gesundheits-Pass Diabetes“ enthalten, vorausgesetzt der Patient besitzt ein solches Dokument und die entsprechenden Informationen sind vollständig eingetragen. Man erkennt, wie wichtig und wertvoll der Gesundheitspass für die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen unterschiedlichen Ärztegruppen sein könnte. Theoretisch sind in diesem Bereich schon hilfreiche Strukturen vorhanden, sie werden in der praktischen, alltäglichen Patientenbetreuung vermutlich nur viel zu wenig benutzt.

Weiterhin sollte jeder Zahnarzt genau darüber informiert sein, welche allgemeinen und welche speziellen oralen Symptomen auf eine schlecht eingestellte diabetische Stoffwechselsituation oder auf eine bislang nicht diagnostizierte Diabeteserkrankung hinweisen können, um diesbezüglich gezielt beobachten zu können [142]. Denn es ist durchaus möglich, dass ein bislang nicht bekannter Diabetes erstmals durch die Anregung eines Zahnarztes festgestellt wird.

Darüber hinaus sollte routinemäßig in standardisierten Kontrollabständen (z.B. mindestens einmal jährlich) bei allen Diabetikern, insbesondere bei Vorliegen eines Typ-2, eine gezielte Überprüfung des parodontalen Zustandes stattfinden, damit die ungünstigen oralen Folgeerscheinungen einer Diabeteserkrankung rechtzeitig identifiziert werden und dann geeignete präventive Maßnahmen ergriffen sowie einer adäquaten Therapie zugeführt werden können.

An dieser Stelle soll nicht unerwähnt bleiben, dass überraschend häufig im Rahmen der zahnmedizinischen Untersuchung dieser Studie die Patienten nach ihren Angaben erstmals mit der Diagnose einer manifesten Parodontitis konfrontiert wurden. Und zwar traf dies für 53,8% der Typ-1-Diabetiker und für 67,3% der Typ-2-Diabetiker zu. Dies zeigt deutlich den dringenden Handlungsbedarf dafür, dass in der allgemeinen zahnärztlichen Praxis dem parodontalen Status routinemäßig gerade bei Diabetikern mehr Beachtung zukommen sollte.

Daneben ist jeder Zahnarzt dazu angehalten, alle Diabetiker über die wechselseitige Beeinflussung zwischen Parodontitis und Diabetes, das daraus resultierende erhöhte Risiko für parodontale Entzündungen speziell bei Diabetes, das Krankheitsbild der Parodontitis sowie die spezifischen Behandlungsmöglichkeiten dieser Erkrankung aufzuklären. Des Weiteren ist darauf hinzuweisen, größte Sorgfalt bei der täglichen Mundhygiene walten zu lassen, regelmäßige Zahnarztbesuche und parodontale Recallintervalle wahrzunehmen und bestmöglich für eine normnahe Blutzuckereinstellung zu sorgen sowie vor allem bei Typ-2-Diabetes sich um einen gesunden Lebensstil zu bemühen [142].

5.5.3 Interdisziplinäre Zusammenarbeit

Da im Hinblick auf den Themenkreis „Diabetes und Parodontitis“ weder die Bemühungen von Ärzten, welche Diabetiker medizinisch betreuen, noch von Zahnärzten alleine zum Erfolg führen werden, ist ein interdisziplinärer Austausch zwischen Zahnmedizinern und Humanmedizinern von großer Bedeutung. Durch eine engere Zusammenarbeit in der ambulanten Versorgung können die Behandlungen beider Seiten besser aufeinander abgestimmt werden und sind letztendlich erfolgsversprechender [37; 82]. Dieser Gesichtspunkt erscheint jedoch bislang noch vernachlässigt worden zu sein und erheblich verbesserungsbedürftig.

Auch im Bereich von Forschung und Lehre besteht durchaus noch Optimierungsbedarf. So sind zahlreiche Fragen hinsichtlich „Diabetes und Parodontitis“ nach wie vor offen,

auch erfolgt der Wissenstransfer zwischen Zahnmedizin und Humanmedizin bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht in einem wünschenswerten Umfang.

Wie oben beispielhaft bereits erwähnt, trugen dem Ziel des verstärkten interdisziplinären Austausches immerhin bereits einige Fachkongresse Rechnung.

5.5.4 Für Diabetiker

Ein sehr großer Beitrag kann diesbezüglich vom Diabetiker selbst geleistet werden. Sowohl Diabetologen als auch Zahnärzte sind auf eine zuverlässige Patientenmitarbeit angewiesen, welche darin besteht einen engen Kontakt zu den behandelnden Ärzten beider Fachdisziplinen zu halten, Kontrollmaßnahmen und therapeutische Empfehlungen konsequent wahrzunehmen bzw. umzusetzen, sich um eine bestmögliche Blutzuckereinstellung zu bemühen, auf einen gesunden Lebensstil, insbesondere hinsichtlich Ernährung und körperlicher Bewegung bei Typ-2-Diabetes, zu achten und speziell eine optimale Mundhygiene zu betreiben.

Darüber hinaus können Diabetiker selbst bei der Verbreitung des Wissens über die Wechselwirkung zwischen Diabetes mellitus und Parodontitis mitwirken, indem sie beispielsweise in Selbsthilfegruppen andere Diabetiker darauf aufmerksam machen, oder aber auch indem sie mutig ihren behandelnden Zahnarzt bzw. Diabetesarzt diesbezüglich ansprechen, falls jene es nicht von sich aus tun.

5.5.5 Abschließendes Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Bereich „Diabetes und Parodontitis“ in mehrfacher Hinsicht eine Intensivierung des Wissenstransfers erfolgen sollte sowie dass eine Optimierung der Patientenversorgung wünschenswert und erforderlich wäre. Praktisch tätige Humanmediziner und Zahnmediziner, aber auch Diabetiker selbst sind in gleicher Weise gefordert, wenn es darum geht, einerseits die Folgeerscheinungen einer Diabeteserkrankung am Parodont zu minimieren sowie andererseits ungünstige Auswirkungen einer Parodontitis auf die Stoffwechselerkrankung möglichst zu verhindern bzw. so gering wie möglich zu halten. Nur durch gemeinsame Bemühungen aller Beteiligten lassen sich spezifische Verbesserungen bei beiden Krankheitsverläufen erzielen und zwar sowohl beim Diabetes als auch bei der Parodontitis.

6 ZUSAMMENFASSUNG

6.1 Hintergrund

Ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Parodontitis wird durch zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten bestätigt. Bislang weitgehend unerforscht bleibt jedoch die Frage, ob die beiden pathophysiologisch verschiedenen Krankheitsbilder des Typ-1- und des Typ-2-Diabetes bezüglich Häufigkeit und Ausmaß parodontaler Erkrankungen Divergenzen aufzeigen.

6.2 Zielstellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es die parodontale Gesundheit eines Patientenkollektivs alterskorrelierter Diabetiker mit inadäquat eingestelltem Blutzucker in Abhängigkeit vom vorliegenden Diabetestyp (Typ-1 bzw. Typ-2) zu evaluieren.

6.3 Material und Methoden

101 insulinpflichtige Diabetiker (Typ-1: n=47, Typ-2: n=54.), welche in der Klinik Saale im Rahmen einer stationären Reha-Maßnahme behandelt wurden, nahmen an der Studie teil. Dabei mussten sie folgende Einschlusskriterien erfüllen: Alter 35-60J., $HbA1c \geq 7\%$, Insulintherapie, Nichtraucher, ≥ 10 natürliche Zähne, keine parodontale Therapie oder systemische Antibiose in den letzten 6 Monaten. Erfasst wurden die Zahl der natürlichen Zähne sowie an den Zähnen 16,21,24,36,41,44 (Ramfjord-Zähne) die Parameter Taschentiefe, Attachmentniveau, Gingiva-Index (GI) nach Löe&Silness und Plaque-Index (PI) nach Quigley&Hein. Basierend auf Attachmentniveau und Sondierungstiefen wurden die Patienten zudem gemäß den Kriterien der CDC/AAP-Arbeitsgruppe zur Klassifizierung parodontaler Erkrankungen einer von drei parodontalen Erkrankungskategorien (gesund-mild/moderat/schwer) zugeordnet. Des Weiteren wurden den ärztlichen Entlassungsbriefen der Klinik Saale zahlreiche charakteristische Daten entnommen, wie Patientenalter, Krankheitsdauer, HbA1c, Ausmaß von Folge- und Begleiterkrankungen sowie insbesondere auch BMI und CRP.

6.4 Ergebnisse

Trotz erheblich kürzerer Krankheitsdauer (11,7 vs. 20,3 Jahre) und bei vergleichbarer Altersstruktur (51,3 vs. 48,3 Jahre) zeigten Typ-2-Diabetiker gegenüber Typ-1-Diabetikern eine signifikant geringere Zahnzahl (24,5 vs. 26,2 Zähne; $p < 0,05$), einen signifikant erhöhten GI-Score (4,8 vs. 2,9; $p < 0,001$), einen signifikant erhöhten PI-Score (8,8 vs. 6,4), einen signifikant höheren Anteil schwerer Parodontalerkrankungen gemäß CDC/AAP-Kriterien (40,7% vs. 23,4%; $p < 0,05$), signifikant höhere CRP-Werte (0,66 vs. 0,31 mg/dl; $p < 0,001$) und einen signifikant höheren BMI (37,08 vs. 27,05 kg/m²; $p < 0,001$). Die HbA_{1c}-Werte beider Gruppen waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich (8,88 vs. 8,39%).

6.5 Schlussfolgerung

Im Vergleich von Typ-1- und insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern mit annähernd vergleichbarer Altersstruktur und Diabeteseinstellung zeigen Typ-2-Diabetiker, trotz deutlich kürzerer Diabetesdauer, signifikant häufiger Symptome einer schweren Parodontitis. Dies deutet darauf hin, dass neben Hyperglykämien weitere für Typ-2-Diabetes typische ätiologische Faktoren, insbesondere subklinische Inflammationen im Rahmen des Metabolischen Syndroms, für die erhöhte Prävalenz parodontaler Erkrankungen unter Diabetikern von Bedeutung sind. Für detaillierte Aussagen sind weitere gezielte klinische Studien notwendig.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Armitage G.C.: Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4/1: 1-6
2. Auernhammer C., Engelhardt D., Göke B., Parhofer K.: *Praxisbuch Endokrinologie und Stoffwechsel*. Urban&Fischer, München-Jena, 1.Auflage 2004
3. Baenkler H.-W., Goldschmidt H., Hahn J.-M., Hinterseer M., Knez A., Lafrenz M., Möhlig M., Pfeiffer A.F.H., et al.: *Kurzlehrbuch Innere Medizin*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1. Auflage 2007
4. Barnett M.L., Baker R.L., Yancey J.M., MacMillan D.R., Kotoyan M.: Absence of periodontitis in a population of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) patients. *J Periodontol* 1984; 55: 402-405
5. Bay I., Ainamo J., Gad T.: The response of young diabetics to periodontal treatment. *J Periodontol* 1974; 45: 806-808
6. Becker R., Falk M., Marohn F.: *Angewandte Statistik: Eine Einführung mit Programmbeispielen in SAS*. Springer-Verlag GmbH, Berlin-Heidelberg, 1. Auflage 2004
7. Beikler T., Karch H., Flemmig T.F.: Mikrobiologische Diagnostik in der Parodontistherapie. Stellungnahme der DGZMK V.1.0. 10/05, *DZZ* 60; 2005
8. Benguigui C., Bongard V., Ruidavets J.B., Chamontin B., Sixou M., Ferrières J., Amar J.: Metabolic syndrome, insulin resistance, and periodontitis: a cross-sectional study in a middle-aged French population. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 601-608
9. Biermann E.: Wichtige Diabetes-Begleitkrankheiten. In *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010*, Kirchheim&Co GmbH, Mainz: 49-56
10. Blüher M., Hamann A.: Adipositas und metabolisches Syndrom. *Diabetologie* 2008; 3: R1-R18
11. Blüher M., Stumvoll M.: Metabolic syndrome – myths, mechanisms, management. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 1167-1172
12. Böhm B.O., Palitzsch K.-D., Rosak C., Spinass G.A.: *Klinische Diabetologie*. Springer Medizin Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1.Auflage 2001
13. Borell L. N., Burt B. A., Taylor G. W.: Prevalence and trends in periodontitis in the USA: from the NHANES III to the NHANES IV, 1988 to 2000. *J Dent Res* 2005; 84: 924-930
14. Bortz J.: *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 6.Auflage 2005
15. Bretz W.A., Weyant R.J., Corby R.J., Ren P.M., Weissfeld D., Kritchevsky S.B., Harris T., Kurella M., Satterfield S., Visser M., Newman A.B.: Systemic

- inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1532-1537
16. Chen L., Wei B., Li J., Liu F., Xuan D., Xie B., Zhang J.: Association of Periodontal Parameters With Metabolic Level and Systemic Inflammatory Markers in Patients With Type 2 Diabetes. *J Periodontol* 2010; 81: 364-371
 17. D'Aiuto F., Ready D., Tonetti M.S.: Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodont Res* 2004; 39: 236-241
 18. Deschner J., Jepsen S.: Wechselwirkungen zwischen Parodontitiden und Diabetes. *zm* 2008, 98 (18): 28-40
 19. Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG), diabetesDE: Gesundheits-Pass Diabetes. Kirchheim&Co GmbH, Mainz, 2010
 20. Dörfer C.: Einfluss der Parodontitis auf die Allgemeinerkrankungen. *Quintessenz* 2007; 58 (11): 1193-1200
 21. Dörfer C.: Parodontitis und Allgemeingesundheit. *zm* 2007; 97 (22): 3242-3250
 22. Duarte P.M., Oliveira M.C.G., Tambeli C.H., Parada C.A., Casati M.Z., Nociti F.H.Jr.: Overexpression of interleukin-1 β and interleukin-6 may play an important role in periodontal breakdown in type 2 diabetic patients. *J Periodont Res* 2007; 42: 377-381
 23. Ebersole J.L., Holt S.C., Hansard R., Novak M.J.: Microbiologic and Immunologic Characteristics of Periodontal Disease in Hispanic Americans With Type 2 Diabetes. *J Periodontol* 2008; 79: 637-646
 24. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z.: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428
 25. Eley B.M., Soory M., Manson J.D.: *Periodontics*. Elsevier Ltd, Oxford, 6. Auflage 2010
 26. Engbretson S., Chertog R., Nichols A., Hey-Hadavi J., Clenti R., Grbic J.: Plasma levels of tumor necrosis factor- α in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 18-24
 27. Engbretson S.P., Hey-Hadavi J., Ehrhardt F.J., Hsu D., Celenti R.S., Grbic J.T., Lamster I.B.: Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1 β and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol* 2004; 75: 1203-1208
 28. Eriksson K.F., Lindgarde F.: Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34: 891-898
 29. Festa A., D'Agostino R.J., Tracy R.P., Haffner S.M.: Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of

- type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002; 51(4): 1131-1137
30. Fikrig S.M., Reddy C.M., Orti E., Herod L., Suntharalingam K.: Diabetes and neutrophil chemotaxis. *Diabetes* 1977; 26: 466-468
 31. Ford E.S.: The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003; 168: 351-358
 32. Furugen R., Hayashida H., Yamaguchi N., Yoshihara A., Ogawa H., Miyazaki H., Saito T.: The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in elderly Japanese. *J Periodont Res* 2008; 43: 556-562
 33. Gängler P., Hoffmann Th., Willershäusen B., Schwenzer N., Ehrenfeld M.: *Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2. Auflage 2005
 34. Geerlings S.E., Hoepelmann A.I.: Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26: 259-265
 35. Giani G., Janka H.U., Hauner H., Standl E., Schiel R., Neu A., Rathmann W., Rosenbauer J.: *Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland*. May 2004. Scherbaum W.A., Kiess W. (Hrsg.): *Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft*
 36. Göke B., Parhofer K., Otto C.: *Diabetes mellitus*. Urban&Fischer, München-Jena, 1. Auflage 2002
 37. Greßmann G., Pfau H., Hornecker E., Attin T., Mausberg R.: Parodontalzustand und orales Gesundheitsverhalten jugendlicher Typ-1-Diabetiker unter intensivierter Insulintherapie. *Parodontologie* 2005; 16/1: 31-40
 38. Gruber I.: Schwere Parodontitis bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus – Ein Fallbericht. *Quintessenz* 1/1991; 42: 69-77
 39. Hammes H.P.: Diabetes und Augenerkrankungen. In *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010*, Kirchheim&Co GmbH, Mainz: 88-92
 40. Hanefeld M., Leonhardt W.: Das metabolische Syndrom. *Dt Gesundheitswesen* 1981; 36: 545-551
 41. Harnack L., Gonzales J., Katz N., Meyle J.: Local periodontal therapy with subgingival controlled release of chlorhexidine – systemic influences. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 33-33
 42. Harnack L., Gonzales J., Meyle J.: Die parodontale Infektion und systemische Entzündungsreaktionen. *Parodontologie* 2007; 18/1: 9-20
 43. Hauner H., Buchholz G., Hamann A., Husemann B., Koletzko B., Liebermeister H., Wabitsch M., Westenhöfer J., Wirth A., Wolfram G.: Adipositas und Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2009; 4: S144-S149

44. Hauner H., Köster I., von Ferber L.: Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998-2001. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 2632-2638
45. Hauner H.: Diabetesepidemie und Dunkelziffer. In *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010*, Kirchheim&Co GmbH, Mainz: 8-13
46. Heidemann D.: *Parodontologie*. Urban&Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 3.Auflage 1997
47. Heitz-Mayfield L.J.: Disease progression: Identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 196-209
48. Hellwig E., Klimek J., Attin Th.: *Einführung in die Zahnerhaltung*. Urban&Fischer, München-Jena, 3. Auflage 2003
49. Hensel E., Gesch D., Biffar R., Bernhard O., Kocher T., Splieth C., Born G., John U.: Study of Health in Pomerania (SHIP): a health survey in an East German region. Objectives and design of the oral health section. *Quintessence International* 2003; 34: 370–378
50. Herder C., Eric J.B., Rathmann W., Strassburger K., Tabák A.G., Schloot N.C., Witte D.R.: Elevated Levels of the Anti-Inflammatory Interleukin-1 Receptor Antagonist Precede the Onset of Type 2 Diabetes. *Diabet Care* 2009; 32: 421-423
51. Herder C., Peltonen M., Koenig W., Sütfels K., Lindström J., Martin S., Ilanne-Parikka P., Eriksson J.G., Aunola S., Keinänen-Kiukaanniemi S., Valle T.T., Uusitupa M., Kolb H., Tuomilehto J.: Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2009; 52: 433-442
52. Herder C., Zierer A., Koenig W., Roden M., Meisinger C., Thorand B.: Transforming Growth Factor- β 1 and Incident Type 2 Diabetes. *Diabet Care* 2009; 32: 1921-1923
53. Herder C.: Lebensstil, subklinische Entzündung und Typ-2-Diabetes. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2010; 19: 66-67
54. Herold G.: *Innere Medizin*. Gerd Herold, Köln, 2011
55. Herrmann R., Bauer J., Jung V.: *Mit Diabetes unbeschwerter leben – Wissenswertes über die Insulinpumpen-Therapie*. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, 4. Auflage 2004
56. Hien P., Böhm B.: *Diabetes Handbuch*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 4.Auflage 2005
57. Himsworth H.P.: Diabetes mellitus: Its differentiation into insulin sensitive and insulin insensitive types. *Lancet* 1936; 1: 127-130
58. Hintao J., Teanpaisan R., Chongsuvivatwong V., Ratarasan C., Dahlen G.: The microbiological profiles of saliva, supragingival and subgingival plaque and den-

- tal caries in adults with and without type 2 diabetes mellitus. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22: 175-181
59. Horn F., Moc I., Schneider N., Grillhösl C., Berghold S., Lindenmeier G.: *Biochemie des Menschen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 3.Auflage 2005
60. Hotamisligil G.S., Spiegelman B.M.: Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271-1278
61. Ide M., Jagdev D., Coward P.Y., Crook M., Barclay G.R., Wilson R.F.: The short-term effects of treatment of chronic periodontitis on circulating levels of endotoxin, C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6. *J Periodontol* 2004; 75: 420-428
62. IDZ, Institut der Deutschen Zahnärzte (Hrsg.): *Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV)*. Dt Zahnärzte Verlag, Köln, 2006
63. Iwamoto Y., Nishimura F., Nakagawa M., Sugimoto H., Shikata K., Makino H., Fukuda T., Tsuji T., Iwamoto M., Murayama Y.: The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2001; 72: 774-778
64. Jones J.A., Miller D.R., Wehler C.J., Rich S.E., Krall-Kaye E.A., McCoy L.C., Christiansen C.L., Rothendler J.A., Garcia R.I.: Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 46-52
65. Kaplan R., Mulvihill J., Ramamurthy M., Golub L.: Gingival collagen metabolism in human diabetics. *J Dent Res* 1982; 61: 275 Abst. 864
66. Kardesler L., Buduneli N., Cetinkalp S., Kinane D.F.: Adipokines and Inflammatory Mediators After Initial Periodontal Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Periodontitis. *J Periodontol* 2010; 81: 24-33
67. Katz J., Bhattacharyya I., Farkhondeh-Kish F., Perez F.M., Caudle R.M., Heft M.W.: Expression of the receptor of advanced glycation end products in gingival tissues of type 2 diabetes patients with chronic periodontal disease: a study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 40-44
68. Kaur G., Holtfreter B., Rathmann W., Schwahn C., Wallaschofski H., Schipf S., Nauck M., Kocher T.: Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 765-774
69. Kempf K., Rose B., Herder C., Haastert B., Fusbahn-Laufenburg A., Reifferscheid A. et al.: The metabolic syndrome sensitizes leukocytes for glucose-induced immune gene expression. *J Mol Med* 2007; 85: 389-396
70. Kerner W., Brückel J.: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2010; 5: S109-S112

71. King G.L.: The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetes and Its Complications. *J Periodontol* 2008; 79: 1527-1534
72. Kiran M., Arpak N., Unsal E., Erdogan M.F.: The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 266-272
73. Kolb H., Mandrup-Poulsen T.: An immune origin of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1038-1050
74. Kolb H., Mandrup-Poulsen T.: The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia* 2010; 53: 10-20
75. Kulkarni R.N., Bruning J.C., Winnay J.N., Postic C., Magnuson M.A., Kahn C.R.: Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. *Cell* 1999; 96: 329-339
76. Kulzer B., Albus C., Herpertz S., Kruse J., Lange K., Lederbogen F., Petrak F.: Psychosoziales und Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2010; 5: S139-S145
77. Kushiya M., Shimazaki Y., Yamashita Y.: Relationship Between Metabolic Syndrome and Periodontal Disease in Japanese Adults. *J Periodontol* 2009; 80: 1610-1615
78. Lalla E., Cheng B., Lal S., Kaplan S., Softness B., Greenberg E., et al.: Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 294-298
79. Lalla E., Cheng B., Lal S., Tucker S., Greenberg E., Goland R., Lamster I.B.: Periodontal Changes in Children and Adolescents With Diabetes. *Diabet Care* 2006; 29: 295-299
80. Lalla E., Kaplan S., Chang S., Roth S.M., Celenti R., Hinckley K., Greenberg E., Papapanou P.N.: Periodontal infection profiles in type 1 diabetes. *J Clin Periodontol* 2006b; 33: 855-862
81. Lalla E.: Effects of periodontal therapy on serum C-reactive protein, sE-selectin, and tumor necrosis factor- α secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study. *J Periodont Res* 2007; 42: 274-282
82. Lalla E.: Periodontal infections and diabetes mellitus: when will the puzzle be complete? *J Clin Periodontol* 2007; 34: 913-916
83. Li P., He L., Sha Y., Luan Q.: Relationship of Metabolic Syndrome to Chronic Periodontitis. *J Periodontol* 2009; 80: 541-549
84. Liebermeister H.: Lifestyle-Faktoren – treibende Kraft einer Epidemie. In *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2008*, Kirchheim&Co GmbH, Mainz: 12-16

85. Lim L.P., Tay F.B.K., Sum C.F., Thai A.C.: Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 118-123
86. Listgarten M.N., Ricker F.H., Laster J.L., Shapiro J., Cohen D.W.: Vascular basement lamina thickness in normal and inflamed gingiva of diabetics and non-diabetics. *J Periodontol* 1974; 45: 676-684
87. Loe H., Theilade E., Jensen S.B.: Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965; 36: 177-187
88. Loe H.: Periodontal disease: The sixth complications of diabetes mellitus. *Diabet Care* 1993; 16: 329-334
89. Löffler G.: *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 6. Auflage 2005
90. Loos B.G., Craandijk J., Hoek F.J., Wertheim-van Dillen P.M., van der Velden U.: Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 2000; 71: 1528-1534
91. Maedler K., Sergeev P., Ris R.: Glucose-induced beta cell production of IL-1 beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest* 2002; 110: 851-860
92. Mahabadi J., Meyle J.: Diabetes und Parodontitis. *Parodontologie* 2006; 17(2): 121-131
93. Marsh P., Martin M.V.: *Orale Mikrobiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage 2003
94. Martin S., Zafiroopoulos G.-G.K., Zick R., Kolb G.F.: Parodontitis bei Diabetes mellitus eine bislang unterschätzte lokale Komplikation mit systemischer Bedeutung. *Diabetes und Stoffwechsel* 2001; 10: 23-28
95. Matsumoto S., Ogawa H., Soda S., Hirayama S., Amarasena N., Aizawa Y., Miyazaki H.: Effect of antimicrobial periodontal treatment and maintenance on serum adiponectin in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 142-148
96. Mattila K., Vesanen M., Valtonen V., Nieminen M., Palosuo T., Rasi V., Asikainen S.: Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: A pilot study. *BMC Infect Dis* 2002; 2: 30-32
97. Mealey B.L., Ocampo G.L.: Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology* 2000, 2007; 44: 127-153
98. Mealey B.L., Rose L.F.: Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Current Opinion Endocrinolog Diabetes Obesity* 2008;15:135-141
99. Mehnert H., Standl E., Usadel K.-H.: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 4. Auflage 1999

100. Michaelis D., Lutzki E.: Diabeteshäufigkeit in der BRD. *Diabet J* 1991; Schulungsprofi 3: 4-7
101. Micheelis W., Hoffmann Th., Holtfreter B., Kocher Th., Schroeder E.: Zur epidemiologischen Einschätzung der Parodontitislast in Deutschland – Versuch einer Bilanzierung. *DZZ* 2008; 7: 464–472
102. Morbach S., Müller E., Reike H., Risse A., Rümenapf G., Spraul M.: Diabetisches Fußsyndrom. *Diabetologie* 2009; 4: S157-S165
103. 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; 81: 512-519
104. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057
105. Nishimura F., Iwamoto Y., Soga Y.: The periodontal host response with diabetes. *Periodontology* 2000, 2007; 43: 245-253
106. Noack B., Genco R.J., Trevisan M., Grossi S., Zambon J.J., de Nardin E.: Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 2001; 72: 1221-1227
107. Novaes Junior A.B., Gonzalez-Gutierrez F., Grisi M.F., Novaes A.B.: Periodontal disease progression in type II non-insulin-dependent diabetes mellitus patients (NIDDM). Part II. Microbiological analysis using the BANA test. *Braz Dent J* 1997; 8: 27-33
108. Otten J.-E.: Zahnsanierung vor und nach Organtransplantation. Stellungnahme der DGZMK V.1.0. 12/98, *DZZ* 54; 1999
109. Page R. C., Eke, P. I.: Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol* 78, 1387-1399, Suppl. (2007)
110. Patino Marin N., Loyola Rodriguez J.P., Medina Solis C.E., Pontigo Loyola A.P., et al.: Caries, periodontal disease and tooth loss in patients with diabetes mellitus types 1 and 2. *Acta Odontol Latinoam* 2008; 21(2): 127–133
111. Pflieger C., Mortensen H.B., Hansen L.: Association of IL-1ra and adiponectin with C-peptide and remission in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 929-937
112. Plagmann H.-C.: Lehrbuch der Parodontologie. Hanser, München-Wien, 1. Auflage 1998
113. Podbielski A., Pahncke D., Mittelmeier W.: Infektionsprophylaxe für Gelenkprothesenträger bei zahnärztlichen Behandlungen – ein Diskussionsbeitrag. *Z Orthop Unfall* 2009; 147: 350–355

114. Pommer W.: Diabetes und Nierenkrankheiten. In Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010, Kirchheim&Co GmbH, Mainz: 83-87
115. Preshaw P.M., Foster N., Taylor J.J.: Cross-susceptibility between periodontal disease and type 2 diabetes mellitus: an immunobiological perspective. *Periodontology* 2000, 2007; 45: 138-157
116. Preshaw P.M.: Periodontal disease and diabetes. *J Den* 2009; 37: 567–584
117. Rathmann W., Haastert B., Icks A., Löwel H., Meisinger C., Holle R., Giani G.: High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003, 46: 182-189
118. Reaven G.M., Olefsky J.M.: Relationship between heterogeneity of insulin responses and insulin resistance in normal subjects and patients with chemical diabetes. *Diabetologia* 1977; 13: 201-206
119. Roessner A., Pfeifer U., Müller-Hermelink H.K.: *Grundmann Pathologie für Zahnmediziner*. Urban&Fischer, München-Jena, 1. Auflage 2004
120. Saito T., Shimazaki, Y., Kiyohara Y., Kato I., Kubo M., Iida M., Yamashita Y.: Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese woman: the Hisayama study. *J Periodon Res* 2005; 40: 346-353
121. Salvi G.E., Lawrence H.P., Offenbacher S., Beck J.D.: Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology* 2000, 1997; 14: 173-201
122. Sandberg G.E., Sundberg H.E., Fjellstrom C.A., Wikblad K.F.: Type 2 diabetes and oral health: A comparison between diabetic and non-diabetic subjects. *Diab Res Clin Pract* 2000; 50: 27-34
123. Saremi A., Nelson R.G., Tulloch-Reid M., Hanson R.L., Sievers M.L., Taylor G.W., et al.: Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabet Care* 2005; 28: 27–32
124. Sastrowijoto S.H., Hillemans P., van Steenberg T.J., Abraham-Inpijn L., de Graff J.: Periodontal condition and microbiology of healthy and diseased periodontal pockets in type 1 diabetes mellitus patients. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 316-322
125. Schatz H.: *Diabetologie kompakt*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 4.Auflage 2006
126. Scherbaum W.A. (Hrsg.): *Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie und Stoffwechsel* 2008, Band 3, Supplement 2, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York
127. Schlagenhaut U.: Bedeutung der häuslichen Plaquekontrolle für die Therapie und Prävention parodontaler Erkrankungen – Reflektieren etablierte Konzepte immer noch das aktuelle Wissen? *Parodontologie* 2007; 18(2): 119-127

128. Schmeisl G.W.: Schulungsbuch für Diabetiker. Urban&Fischer, München-Jena, 4. Auflage 2002
129. Schulze A., Busse M.: Diabetes und Parodontitis. Nauck M., Brabant G., Hauner H. (Hrsg.): Kursbuch Diabetologie., Kirchheim&Co GmbH, Mainz: 106-109
130. Schwarzer G., Jens C. Türp J.C., Antes G.: Das Odds Ratio in Interventionsstudien. DZZ 2004; 59 (10): 549-550
131. Seppälä B., Seppälä M., Ainamo J.: A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. J Clin Periodontol 1993; 20: 161-165
132. Shimada Y., Komatsu Y., Ikezawa-Suzuki I., Tai H., Sugita N., Yoshie H.: The Effect of Periodontal Treatment on Serum Leptin, Interleukin-6, and C-Reactive Protein. J Periodontol 2010; 81: 1118-1123
133. Shimazaki Y., Egami Y., Matsubara T., Koike G., Akifusa S., Jingu S., Yamashita Y.: Relationship Between Obesity and Physical Fitness and Periodontitis. J Periodontol 2010; 81: 1124-1131
134. Shimizu S., Kuratsuji T., Amemiya S., Asayama K., Ojima T., Kato K.: Granulocyte functions in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Keio J Med 1982; 31: 149-157
135. Soskolne W.A., Klinger A.: The relationship between periodontal disease and diabetes: An overview. Ann Periodontal 2001; 6: 91-98
136. Sternitzky R., Dörr R.: Hohes (kardio-)vaskuläres Risiko: periphere Makroangiopathie bei Diabetes mellitus. Diabetes, Stoffwechsel und Herz, Suppl. 1/2008: 11-16
137. Takeda M., Ojima M., Yoshioka H., et al.: Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. J Periodontol 2006; 77: 15-20
138. Taylor G.W., Burt B.A., Becker M.P., Genco R.J., Shlossman M., Knowler W.C., et al.: Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Periodontol 1996; 67: 1085–1093
139. Taylor G.W., Burt B.A., Becker M.P., Genco R.J., Shlossman M., Knowler W.C., Pettitt D.J.: Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. J Periodontal 1998; 69: 76-83
140. Taylor G.W., Manz M.C., Borgnakke W.S.: Diabetes, periodontal disease, dental caries, and tooth loss: a review of the literature. Compend Contin Educ Dent 2004; 25(3): 179–190
141. Taylor G.W.: The effects of periodontal treatment on diabetes. Americ Dent Assoc 2003; 134: 41-48
142. Terry D.R.: Periodontal management of the patient with diabetes mellitus. Periodontology 2000 2000; 23: 63-72

143. Thorstensson H., Hugoson A.: Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 979-983
144. Tsai C., Hayes C., Taylor G.W.: Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002; 30: 182-192
145. Viollier A.F., Senn H.J.: Leukozytenfunktionsstörungen bei Diabetes mellitus. *Schweiz Med Wochenschr* 1978; 108: 1585-1587
146. WHO: Epidemiology, etiology, and prevention of periodontal disease. Technical Report Series 621, Genf 1978
147. Willershausen-Zönnchen B., Lemmen C., Hamm G.: Influence of high glucose concentrations on glycosaminoglycan and collagen synthesis in cultured human gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 190-195
148. Williams, J.B.: Diabetic periodontoclasia. *J Americ Dent Assoc* 1928; 15: 523-529
149. Wolf H.F., Rateitschak E.M., Rateitschak K.H.: Parodontologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart–New York, 3.Auflage 2004
150. Wood N., Johnson R.B., Streckfus C.F.: Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Periodontol* 2003; 30: 321-327
151. Zambon J.J., Reynolds H., Fisher J.G., Shlossman M., Dunford R., Genco R.J.: Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1988; 59: 23-31
152. Zimmet P., Dowse G., Bennett P.: Hyperinsulinaemia is a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabète et Metab* 1991; 17: 101-108

8 VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

AAP	American Academy of Periodontology
ADA	American Diabetes Association
AGEs	Advanced Glycation End products
AV	Attachmentverlust
BMI	Body Mass Index
BoP	Bleeding on Probing
CDC	Center of Disease Control
CPI	Community Periodontal Index
CRP	C-reaktive Protein
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DMS	Deutsche Mundgesundheitsstudie
GI	Ginigiva-Index
IDF	International Diabetes Federation
IL	Interleukin
LADA	Late Autoimmune Diabetes mellitus in Adults
MMP	Matrixmetalloproteinase
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
PA-Therapie	Parodontaltherapie
PGE2	Prostaglandin E2
PMN	Polymorphkernige neutrophile Granulozyten
PSI	Periodontal Screening Index
RAGE	Rezeptor of AGE
SHIP	Study of Health in Pomerania
TNF-α	Tumornekrosefaktor- α
TT	Taschensondierungstiefe
WHO	Weltgesundheitsorganisation

9 ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Abbildungen

<i>Abb. 1:</i> Vergleich des gesunden Parodonts (linke Zahnhälfte) mit einem pathologisch verändertem Parodont (rechts) (hier: gemeinsames Auftreten von Gingivitis und Parodontitis) [33].....	- 4 -
<i>Abb. 2:</i> Risikofaktoren der Parodontitis.....	- 6 -
<i>Abb. 3:</i> Schematische Darstellung der Pathophysiologie des Metabolischen Syndroms.....	- 19 -
<i>Abb. 4:</i> Mögliche Ursachen und Folgen einer subklinischen Inflammation.....	- 22 -
<i>Abb. 5:</i> Circulus vitiosus der bidirektionalen Korrelation zwischen Diabetes und Parodontitis.....	- 45 -
<i>Abb. 6:</i> Verteilung der parodontalen Schweregrade (in Prozent) bei beiden Diabetestypen	- 84 -
<i>Abb. 7:</i> Gingiva-Index (Summenscore) bei beiden Diabetestypen.....	- 85 -
<i>Abb. 8:</i> Plaque-Index (Summenscore) bei beiden Diabetestypen.....	- 85 -
<i>Abb. 9:</i> Anzahl der natürlichen Zähne bei beiden Diabetestypen.....	- 86 -
<i>Abb. 10:</i> CRP-Werte bei beiden Diabetestypen.....	- 87 -
<i>Abb. 11:</i> Body-Mass-Indizes bei beiden Diabetestypen	- 88 -
<i>Abb. 12:</i> Summenscore der Metabolischen Begleiterkrankungen insgesamt sowie gesondert für Adipositas, Hypertonie, Hyperlipidämie bei beiden Diabetestypen.....	- 89 -
<i>Abb. 13:</i> Diabeteskrankheitsdauer bei beiden Diabetestypen.....	- 90 -
<i>Abb. 14:</i> Wechselwirkungen zwischen Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes und Parodontitis	- 108 -

Tabellen

<i>Tab. 1:</i>	Relative Häufigkeiten der parodontalen Erkrankung in Deutschland aus dem Jahr 2005 gemäß CPI (Maximalwert-Klassifizierung) [33; 62; 149]..	14 -
<i>Tab. 2:</i>	Klinische Klassifikation der Parodontitis gemäß den Empfehlungen der CDC/AAP-Arbeitsgruppe [101]	15 -
<i>Tab. 3:</i>	Parodontitishäufigkeiten (in Prozent) in Deutschland im Jahre 2005 bei Klassifikation nach dem modifizierten CPI-System bzw. gemäß der CDC/AAP-Arbeitsgruppe (basierend auf der DMS IV Studie) [101].....	16 -
<i>Tab. 4:</i>	Diagnosekriterien für das Metabolische Syndrom (nach AHA/NHLBI)....	18 -
<i>Tab. 5:</i>	Odds-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall für ausgewählte Folgekrankheiten von Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern [35].....	41 -
<i>Tab. 6:</i>	Mögliche Auswirkungen einer Diabeteserkrankung auf eine Parodontitis.	55 -
<i>Tab. 7:</i>	Mögliche Auswirkungen einer Parodontitis auf eine Diabeteserkrankung.	61 -
<i>Tab. 8:</i>	Gingiva-Index (Löe u. Silness).....	73 -
<i>Tab. 9:</i>	Plaque-Index (Quigley u. Hein)	74 -
<i>Tab. 10:</i>	Definition von Taschensondierungstiefe und Attachmentverlust	75 -
<i>Tab. 11:</i>	Periodontal Screening Index (PSI)	76 -
<i>Tab. 12:</i>	Klinische Klassifikation der Parodontitis in einer modifizierten Form der CDC/AAP- Empfehlungen	77 -
<i>Tab. 13:</i>	Klassifikation des Körpergewichts.....	79 -
<i>Tab. 14:</i>	Übersicht der zahnmedizinischen Befunde	87 -
<i>Tab. 15:</i>	Medizinisch-diabetologische Charakteristika	90 -
<i>Tab. 16:</i>	Allgemeine Daten der Studienpopulation und Hintergrundfaktoren.....	92 -

10 ANLAGEN

- Anlage 1** Patienteninformation zur Studie
- Anlage 2** Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie
- Anlage 3** Datenschutzerklärung
- Anlage 4** Patientenfragebogen (im Rahmen der zahnmedizinischen Untersuchung)
- Anlage 5** Zahnmedizinischer Untersuchungsbogen
- Anlage 6** WHO-5-Fragebogen
- Anlage 7** Klassifikation von diabetischen Folge- und Begleitkrankheiten

ANLAGE 1

Klinik Saale
Rehazentrum Bad Kissingen

**Patienteninformation zur Studie****„Einfluss klinischer Parameter der parodontalen Entzündung auf den Erfolg therapeutischer Bemühungen zur Blutzuckereinstellung bei Diabetikern.“**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie befinden sich in der Klinik Saale des Reha-Zentrums Bad Kissingen, damit Ihre Diabeteserkrankung optimal behandelt wird. Wissenschaftliche Studien zeigten, dass chronische Entzündungen im Körper einen wichtigen Einfluss auf Einstellbarkeit und Verlauf des Diabetes nehmen können. Zu den am weitesten verbreiteten chronischen Erkrankungen zählt die Parodontitis, welche umgangssprachlich auch Parodontose genannt wird. Um den Einfluss kranker Zähne auf den Erfolg einer Diabetesbehandlung besser einschätzen zu können, sucht die Klinik Saale zuckerkrankte Patienten, die sich zu Beginn des Reha-Aufenthaltes für eine Untersuchung ihres Gebisszustandes zur Verfügung stellen.

Untersucht werden die Anzahl der noch im Mund vorhandenen Zähne, der Gesundheitszustand des Zahnfleisches sowie das Ausmaß der bakteriellen Beläge auf den Zähnen. Alle Untersuchungsmethoden sind völlig gefahrlos und schmerzfrei. Sie entsprechen einer Untersuchung des Gebisszustandes, wie Sie sie von Ihrem Hauszahnarzt kennen.

Die erhobenen zahnärztlichen Befunde werden Ihnen ausführlich erklärt und geben Ihnen einen wertvollen Hinweis auf Ihre momentane Zahngesundheit. Des Weiteren werden Sie darüber informiert, ob nach Ihrem Reha-Aufenthalt ein Besuch Ihres Zahnarztes empfehlenswert ist.

Von den Ergebnissen erhoffen wir uns selbst neue Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Parodontitis und Diabetes mellitus. Diese sollen dazu beitragen, Sie und andere Patienten zukünftig noch wirksamer zu behandeln.

Wir danken Ihnen für Ihre Bereitschaft an dieser Studie teilzunehmen. Sie leisten damit einen wichtigen Beitrag zur weiteren Verbesserung der Therapie der Zuckerkrankheit. Ihre Teilnahme erfolgt selbstverständlich freiwillig. Bei einer Ablehnung der Teilnahme entstehen Ihnen hierdurch keinerlei Nachteile. Ebenso können Sie Ihre Mitarbeit an der Untersuchung jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden.

Studienleitung:

Professor Dr. med. dent. Ulrich Schlagenhauf
Leiter der Abteilung für Parodontologie in der Poliklinik für
Zahnerhaltung und Parodontologie des Universitätsklinikums Würzburg

Mit der praktischen Durchführung der Studie beauftragte Personen:

Oberarzt Dr. med. Rudolf Herrmann
cand. med. dent. Claudia Herrmann

Postanschriften:

Abteilung für Parodontologie, Pleicherwall 2, 97070 Würzburg
Saale-Reha-Klinik der BFA, Pfaffstr. 10, 97688 Bad Kissingen

ANLAGE 2

Klinik Saale
Rehazentrum Bad Kissingen



**Einverständniserklärung
zur Teilnahme an der Studie**

„Einfluss klinischer Parameter der parodontalen Entzündung auf den Erfolg therapeutischer Bemühungen zur Einstellung physiologischer Blutzuckerwerte bei Diabetikern.“

Name, Vorname

Geb.-Datum

Anschrift

Ich erkläre mich bereit, im Rahmen der Studie „Einfluss klinischer Parameter der parodontalen Entzündung auf den Erfolg therapeutischer Bemühungen zur Einstellung physiologischer Blutzuckerwerte bei Diabetikern“ den Zustand meines Gebisses und der Mundschleimhäute klinisch untersuchen zu lassen. Über die damit verbundenen Risiken wurde ich schriftlich und mündlich aufgeklärt. Ich habe zur Kenntnis genommen, dass die von mir im Rahmen der Studie gewonnenen Daten zur wissenschaftlichen Auswertung anonym gespeichert werden und ihre Verwendung nur nach den geltenden Bestimmungen des Datenschutzes erfolgt. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir hierdurch irgendwelche Nachteile entstehen.

Ort, Datum

Unterschrift

ANLAGE 3**Datenschutzerklärung**

Studie:

„Einfluss klinischer Parameter der parodontalen Entzündung auf den Erfolg therapeutischer Bemühungen zur Blutzuckereinstellung bei Diabetikern.“

Name, Vorname	Geb.-Datum
Anschrift	

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz (Arzneimittelgesetz)

- 1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern für die Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie des Universitätsklinikums Würzburg aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden.
- 2) Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte sowie die zuständigen inländischen und ausländischen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
- 3) Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist.
- 4) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

 Datum, Unterschrift

ANLAGE 4

Klinik Saale
Rehazentrum Bad Kissingen



Fragebogen für Menschen mit Diabetes mellitus

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

im Rahmen meiner Doktorarbeit aus dem Themenbereich Diabetes mellitus und Parodontitis (Entzündung des Zahnhalteapparates) möchte ich Einflüsse, Zusammenhänge und Folgen dieser beiden genannten Volkskrankheiten untersuchen, um daraus Konsequenzen für die Praxis zu ziehen. Hierbei bin ich auf Ihre Mithilfe angewiesen und bin Ihnen sehr dankbar, wenn Sie sich ein paar Minuten Zeit nehmen, um die folgenden Fragen zu beantworten.

Falls Sie sich bei der einen oder anderen Frage unsicher sind, können wir sie gerne gemeinsam besprechen. Machen Sie in diesem Fall einfach mit der nächsten Frage weiter. Ihre Angaben werden selbstverständlich vertraulich behandelt und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

01. Welche Folgeerkrankungen bei Diabetes sind Ihnen allgemein bekannt?

(Nennen Sie bitte nicht Ihre eigenen, sondern allgemein mögliche Folgeerkrankungen.)

.....

02. Wie oft putzen Sie sich durchschnittlich Ihre Zähne?

O nicht jeden Tag O einmal täglich O zweimal täglich O mehr als zweimal täglich

03. Wie lange putzen Sie durchschnittlich Ihre Zähne?

O kürzer als eine Minute O 1 bis 2 Minuten O 2 bis 3 Minuten O länger als 3 Minuten

04. Wie häufig gehen Sie in der Regel zum Zahnarzt?

O nicht jedes Jahr O einmal im Jahr O zweimal im Jahr O häufiger als zweimal im Jahr

05. Verwenden Sie regelmäßig zahnmedizinische Hilfsmittel wie Mundspüllösung, Zahnseide, Zahnzwischenraumbürsten, ...?

nein

ja

Wenn ja, welcher Art?.....

.....

Bitte wenden

ANLAGE 5

Klinik Saale
Rehazentrum Bad Kissingen



Zahnmedizinische Untersuchung bei Diabetikern

Patient: _____

Quadrant	1	2	3	4
Zahnzahl				

Ramfjord-Zähne	16	21	24	36	41	44
Alternativ-Zahn						
Gingiva-Index						
Plaque-Index						
Taschentiefe						
Attachmentlevel						
BoP						

PSI:

	rechts	Frontzähne	links
OK			
UK			

ANLAGE 6

Klinik Saale
Rehazentrum Bad Kissingen

WHO-5-Fragebogen

Patientenetikett

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

chronische Krankheiten haben unterschiedliche Auswirkungen auf das persönliche Wohlbefinden. Damit wir uns ein ungefähres Bild Ihrer Befindlichkeit machen können, bitten wir Sie, die untenstehenden Fragen zu beantworten.

Die folgenden Aussagen beziehen sich auf Ihre Befindlichkeit in den letzten zwei Wochen. Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage das Kästchen an, das Ihrer Meinung nach am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen gefühlt haben.

In den letzten zwei Wochen...	Die ganze Zeit	Meistens	Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	Ab und zu	Zu keinem Zeitpunkt
...war ich froh und guter Laune	5	4	3	2	1	0
...habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt	5	4	3	2	1	0
...habe ich mich energisch und aktiv gefühlt	5	4	3	2	1	0
...habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt	5	4	3	2	1	0
... war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren	5	4	3	2	1	0

Bringen Sie den ausgefüllten Fragebogen bitte zum ärztlichen Gespräch mit!

Datum:.....

Rohwert:.....

ANLAGE 7**Klassifikation von diabetischen Folgekrankheiten****Retinopathie** (modifiziert nach Praxis-Leitlinien DDG [126, S. 149])

- 0: keine diabetische Retinopathie
- 1: milde oder mäßige nichtproliferative diabetische Retinopathie
- 2: schwere nichtproliferative diabetische Retinopathie
- 3: proliferative diabetische Retinopathie, Z.n. Laserbehandlung
- 4: klinisch signifikantes diabetisches Makulaödem, deutliche Einschränkung der Sehleistung, Z.n. Vitrektomie, Erblindung

Nephropathie (modifiziert nach Praxis-Leitlinien DDG [126, S. 145])

- 0: normale Nierenfunktion (Albuminausscheidung im Urin normal, d.h. unter 20 mg/l und Serumkreatinin im Normbereich, d.h. unter 1,3 mg/dl) bzw. Kreatinin-Clearance normal (über 90 ml/min)
- 1: geringe bis mäßiggradig erhöhte Albuminausscheidung im Urin (20 – 200 mg/l) und Serumkreatinin im Normbereich bzw. Kreatinin-Clearance normal
- 2: deutlich erhöhte Albuminausscheidung im Urin (über 200 mg/l) und/oder geringe Erhöhung des Serumkreatinins (1,3 – 1,5 mg/dl) bzw. beginnende Einschränkung der Kreatinin-Clearance (60 – 89 ml/min)
- 3: mäßige Erhöhung des Serumkreatinins (1,6 – 3,0 mg/dl) bzw. mäßige Einschränkung der Kreatinin-Clearance (30 – 59 ml/min)
- 4: deutliche Erhöhung des Serumkreatinins (über 3,0 mg/dl) bzw. erhebliche Einschränkung der Kreatinin-Clearance (unter 30 ml/min) bzw. Dialysepflichtigkeit

Neuropathie (modifiziert nach Praxis-Leitlinien DDG [126, S. 137])

- 0: keine neuropathischen Symptome (Beschwerden des Patienten gemäß Neuropathie Symptom-Score: NSS 0 - 2) bzw. keine neuropathischen Defizite (objektivierbare Befunde gemäß Neuropathie Defizit-Score: NDS 0 - 2)
- 1: leichte Symptome (NSS 3 – 4) bzw. leichte neuropathische Defizite (NDS 3 – 5)
- 2: mäßige Symptome (NSS 5 – 6) bzw. mäßige neuropathische Defizite (NDS 6 – 8)
- 3: schwere Symptome (NSS 7 – 10) bzw. schwere neuropathische Defizite (NDS 9 – 10)
- + 1: beim zusätzlichen Nachweis einer autonomen Neuropathie, d.h. beim Vorliegen einer Gastroparese, einer autonomen kardialen Neuropathie, einer erektilen Dysfunktion, eines Orthostasesyndroms usw.

Diabetisches Fußsyndrom (modifiziert nach Praxis-Leitlinien DDG [126, S. 175])

- 0: in der Anamnese und aktuell keine Auffälligkeiten im Bereich beider Füße
- 1: anamnestisch komplett abgeheiltes Ulcus bzw. aktuell oberflächliches Ulcus (Wagner Grad 0 oder 1) ohne Infektion und ohne Ischämie (Armstrong Stadium A)
- 2: anamnestisch Ulcus mit deutlichem Residualzustand, bzw. aktuell deutliches Ulcus (Wagner Grad 2 oder 3) und/oder mit Infektion bzw. mit Ischämie (Armstrong Stadium B, C, D)
- 3: ausgeprägtes Ulcus mit Nekrosen (Wagner Grad 4 oder 5) bzw. klassischer „Charcot-Fuß“ (d.h. diabetische Neuro-Osteoarthropathie)
- 4: Z.n. Amputation (Zehen, bzw. Vorfuß bzw. unterhalb des Sprunggelenks, oder auch Major-Amputation, d.h. oberhalb des Sprunggelenks)

Makroangiopathie (modifiziert nach üblichen Kriterien der KHK, pAVK bzw. AVK der Hirnarterien, vgl. Herold [54, S. 231ff bzw. S. 777ff bzw. S. 781ff])

- 0: in der Anamnese und aktuell keine Hinweise für eine stenosierende arteriosklerotische Makroangiopathie
- 1: asymptomatische koronare Herzkrankheit (KHK) und/oder periphere arterielle Verschlusskrankheit mit Beschwerdefreiheit (pAVK Stadium I nach Fontaine) und/oder Z.n. ischämischen Hirninfarkt (TIA), jeweils ohne derzeitige Funktionseinschränkung
- 2: wie bei 1. mit aktueller Funktionseinschränkung (z.B. Angina pectoris, Claudicatio intermittens, Z.n. apoplektischen Insult mit Residualzustand) und/oder Z.n. Stentimplantation bzw. Z.n. Bypassoperation mit jeweils derzeit guter Durchblutungssituation
- 3: Z.n. Herzinfarkt ohne linksventrikuläre Funktionseinschränkung bzw. pAVK mit Ruheschmerz (Stadium III nach Fontaine) bzw. Z.n. Apoplex mit deutlichen Funktionseinschränkungen
- 4: Z.n. Herzinfarkt mit schlechter Ventrikelfunktion und/oder Angina pectoris, bzw. pAVK mit Nekrose (Stadium IV nach Fontaine) bzw. Z.n. Apoplex mit Residualzustand und ausgeprägter cerebravaskulärer Insuffizienz

Klassifikation von metabolischen Begleiterkrankungen

Adipositas (modifiziert nach Praxis-Leitlinien DDG [126, S. 166])

- 0: Untergewicht bzw. Normalgewicht (BMI unter 24,9 kg/m²)
- 1: Übergewicht bzw. Präadipositas (BMI 25,0 – 29.9 kg/m²)
- 2: Adipositas Grad I (BMI 30,0 – 34.9 kg/m²)
- 3: Adipositas Grad III (BMI 35,0 – 39.9 kg/m²)
- 4: Adipositas Grad III (BMI 40,0 und größer)

Arterielle Hypertonie (modifiziert nach Schweregraden der Hypertonie und hypertoniebedingten sekundären Gefäßveränderungen, vgl. Herold [54, S.293 ff])

- 0: normale Blutdruckwerte, d.h. keine antihypertensive Behandlung
- 1: geringe Hypertonie, d.h. Behandlung mit einem einzigen Antihypertensivum, also antihypertensive Monotherapie
- 2. mäßige Hypertonie, d.h. Behandlung mit mehr als einem Antihypertensivum, also antihypertensive Kombinationstherapie
- 3: Hypertonie, d.h. antihypertensive Behandlung, **und** zusätzlicher Nachweis von hypertoniebedingten sekundären Organschädigungen (z.B. echokardiographisch Septumhypertrophie bzw. Linksherzhypertrophie, funduskopisch hypertoniebedingte Augenhintergrundsveränderungen)
- 4: Hypertonie, d.h. antihypertensive Behandlung, **und** zusätzlicher Nachweis von hypertoniebedingten sekundären Organschädigungen **mit** wesentlichen Funktionseinschränkungen (z.B. echokardiographischer Nachweis einer linksventrikulären Funktionseinschränkung, sekundäre Nierenfunktionsbeeinträchtigung, hypertoniebedingte zerebrale Schädigung)

Hyperlipidämie (modifiziert nach gängiger Einteilung und üblichen Schweregrade der verschiedenen Fettstoffwechselfparameter, vgl. Herold [54, S. 681 ff])

- 0: normale Blutfette (Cholesterin, Triglyzeride, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin)
- 1: leicht erhöhte Blutfette *oder*
normale Blutfette **und** niedrig dosierte lipid-senkende Medikation (z.B. Simvastatin 10 mg)

-
- 2: mäßig erhöhte Blutfette **oder**
leicht erhöhte Blutfette **und** niedrig dosierte lipidsenkende Medikation **oder**
normale Blutfette **und** mäßig hoch dosierte lipidsenkende Medikation (z.B. Simvastatin mehr als 10 mg, aber weniger als 40 mg)
- 3: stark erhöhte Blutfette **oder**
mäßig erhöhte Blutfette **und** niedrig dosierte lipidsenkende Medikation **oder**
leicht erhöhte Blutfette **und** mäßig hoch dosierte lipidsenkende Medikation (z.B. Simvastatin mehr als 10 mg, aber weniger als 40 mg) **oder**
normale Blutfette und sehr hoch dosierte lipidsenkende Medikation (z.B. Simvastatin von mehr als 40 mg) bzw. lipidsenkende Kombinationstherapie
- 4: mäßig bis stark erhöhte Blutfette trotz hochdosierter lipidsenkender Monotherapie bzw. trotz lipidsenkender Kombinationstherapie

Genau genommen müsste hier noch explizit dargestellt werden, was leicht erhöht, mäßig erhöht bzw. stark erhöht bedeutet. Dies ist in Zahlen schwer fassbar, da es sich um die Gesamtschau und Bewertung von vier Parametern (Cholesterin, Triglyzeride, HDL und LDL) handelt.

DANKSAGUNG

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. dent. Ulrich Schlagenhauf, Leiter der Abteilung für Parodontologie des Universitätsklinikums Würzburg, danke ich aufrichtig für seine Hilfe bei der Erarbeitung des wissenschaftlichen Themas und dessen Überlassung. Insbesondere gilt ihm mein Dank für die Unterstützung meiner Arbeit bei allen anstehenden Problemen, für viele anregende Gespräche, für seine Hilfe bei den Posterpräsentationen in Stuttgart und Barcelona sowie für sein persönliches Engagement bei der statistischen Auswertung. Darüber hinaus hat er mein Verständnis für die Parodontologie sehr sensibilisiert und geprägt, wofür ich ihm dankbar bin.

Herrn Professor Dr. med. Martin Eigenthaler danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Bei Herrn Dr. med. Werner Karl Knisel, Abteilungsleitender Arzt der Klinik Saale des Reha-Zentrums Bad Kissingen, möchte ich mich bedanken für die Erlaubnis, die klinischen Studie an der Klinik Saale durchzuführen sowie für die uneingeschränkte Einsichtnahme in die Patientenentlassungsbriefe.

Ein ganz besonders herzliches Dankeschön gilt meinem lieben Vater Dr. med. Dipl.-Math. Rudolf Herrmann, Internist, Diabetologe und Oberarzt der Klinik Saale. Ohne sein großes persönliches Engagement im Vorfeld und im Verlauf der praktischen Studiendurchführung, insbesondere bei der Patientenrekrutierung, seine Unterstützung bei der Beschaffung und Auswertung der Patientendaten, seine unermüdliche Hilfsbereitschaft, seine wertvolle Beratung, seine konstruktive Kritik, seine bewundernswerte Begeisterung und seine stetige Motivation wäre diese wissenschaftliche Arbeit nie entstanden.

Bei meiner lieben Mutter Helga Herrmann bedanke ich mich sehr herzlich dafür, dass sie sich Zeit für die wertvolle Assistenz bei den zahnmedizinischen Untersuchungen der Studienteilnehmer genommen hat. Darüber hinaus möchte ich ihr großen Dank und Anerkennung aussprechen, für ihre unermüdliche Geduld, Ermutigung, Motivationskraft, Fürsorge und ihr immerwährendes Verständnis.

Einen herzlichen Dank schulde ich auch meinen Schwestern Julia und Christa Herrmann. Zum einen für die Aushilfe bei der Assistenz während der zahnmedizinischen

Untersuchungen und die Beratung bei statistischen Fragen sowie zum anderen für die große Hilfe bei der Formatierung meiner Arbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Studentischen Statistischen Beratung des Lehrstuhls für Mathematische Statistik der Universität Würzburg, insbesondere bei Herrn Dipl.-Math. Stefan Englert und Herrn cand. Dipl.-Math. Markus Zachai, für die Beratung und tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Analyse und grafischen Darstellung der erhobenen Daten.

Meiner Freundin Naemi Wolfschläger, Lehrerin, danke ich sehr für ihre gewissenhafte Durchsicht der Arbeit im Hinblick auf Rechtschreibung und Grammatik.

Mein Dank gilt auch dem Personal der Klinik-Saale, insbesondere den Mitarbeitern der Funktionsabteilung, speziell Frau Hughes, für ihre Hilfe bei der hygienischen Aufbereitung des zahnärztlichen Untersuchungsinstrumentariums. Ebenso sei den Mitarbeitern des klinikeigenen Labors gedankt.

Im Namen aller Studienteilnehmer möchte ich mich bei der Firma GABA Deutschland GmbH, vor allem bei Frau Dr. Ruth Hinrichs, Frau Kiene und Frau Sutter, für das Sponsoring von Mundhygieneartikeln sowie von Informationsbroschüren bedanken.

Zuletzt gilt mein besonderer Dank jedem einzelnen Diabetiker der Klinik Saale, der sich für die Teilnahme an der Studie bereiterklärt und somit einen großen Beitrag zur Entstehung meiner Arbeit sowie für die Erarbeitung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse geleistet hat.