

1. Einleitung

Der Diabetes mellitus zählt zu den systemischen Erkrankungen, die zu krankhaften Veränderungen an der Gingiva oder des Parodontiums führen können. Diese Veränderungen müssen von den plaquebedingten Formen der Gingivitis und Parodontitis unterschieden werden. Da bei diesen Patienten häufig die Mundhygiene reduziert ist, kommt es fast immer sekundär auch zu plaquebedingten entzündlichen Veränderungen.

Die Ätiologie der parodontalen Manifestation des Diabetes mellitus ist derzeit noch nicht vollständig geklärt. Es ist nachgewiesen, dass glykierte Proteine, sog. Advanced Glycated Endproducts (AGEs), pathophysiologisch eine Schlüsselposition in der Entstehung von diabetischen Begleiterkrankungen einnehmen. AGE-vermittelte Reaktionen sind primär bei der Pathogenese der Retinopathie, der Nephropathie, der Neuropathie und der Atherosklerose von Bedeutung. AGE-Produkte greifen vielfältig in die lokale Immunabwehr im gesamten Körper ein und reduzieren eine regelrechte immunologische Antwort auf verschiedene Reize. Durch die Freisetzung präinflammatorischer Substanzen kann es zu einem Überschießen der Immunantwort und zu autodestruktiven Reaktionen wie z.B. zu einem Einschmelzen des parodontal-alveolären Knochens kommen.

Der Zahnhalteapparat stellt einen Grenzbereich zwischen der Mundhöhle und dem Körper dar. An diesem Grenzbereich existiert eine sehr diffizile, derzeit noch nicht vollständige verstandene Immunabwehr.

Inwiefern diese AGE-Substanzen gleichfalls einen Einfluss auf die Entstehung der Gingivitis und der Parodontitis bei Diabetes mellitus haben oder weitere entzündliche Prozesse innerhalb der Mundhöhle auslösen bzw. unterstützen, ist ebenfalls nicht bekannt.

1.2 Diabetes mellitus

Bei unbehandeltem Diabetes mellitus liegen erhöhte Blutzuckerwerte aufgrund einer verringerten oder fehlenden Insulinproduktion oder einer verringerten Insulinwirkung vor. Man unterscheidet entsprechend den Ursachen und dem Verlauf mehrere Formen von Diabetes mellitus. Eine Klassifikation der verschiedenen Typen wurde 1997 von der American Diabetes Association vorgenommen. Diabetes mellitus ist eine heterogene Gruppe von Erkrankungen. Gemeinsamkeiten sind die eingeschränkte Glucosetoleranz und der beeinträchtigte Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel. Hauptsächlich wird zwischen Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes unterschieden (Mehnert *et al.*, 1999):

Typ I

Dieser Typ ist durch die Zerstörung der insulinsezernierenden β -Zellen des Pankreas charakterisiert. Ätiologisch wird hierfür eine Autoimmunerkrankung oder die Folge einer Virusinfektion diskutiert. Charakteristisch neigen die Patienten zu einer Ketoacidose. Der Beginn der Erkrankung manifestiert sich klinisch im Kindes- und Jugendalter. Aus diesem Grund wird der Typ I auch als juveniler Diabetes mellitus bezeichnet. Eine Insulinsubstitution ist therapeutisch unbedingt erforderlich. Die Patienten sind normal- oder untergewichtig.

Typ II

Dieser Typ wird durch eine Veränderung der Insulinrezeptoren im Gewebe verursacht. Hierdurch wird das aufnehmende Gewebe insulinresistent; die Insulinproduktion der β -Zellen des Pankreas ist meist adäquat. Es besteht meist eine Ketoacidoseresistenz. Im Gegensatz zum Typ I tritt diese Erkrankung meist im Erwachsenen-Alter auf, es wird auch von der adulten Form gesprochen. Neuerdings ist jedoch auch eine zunehmende Inzidenz bei Heranwachsenden beschrieben worden. Die Patienten leiden häufig an Adipositas. Klinisch charakteristisch ist die Gesichtsrötung: Rubeosis diabetica. Gleichzeitig zu der Hyperglykämie liegt eine Triglyceridämie vor. Das therapeutische Konzept ist eine Stufenbehandlung, die dem Schweregrad der Erkrankung angepasst wird. Zu

Beginn steht eine Diät und eine Gewichtsreduktion. Reicht dies nicht aus wird zusätzlich zur Diät eine orale medikamentöse Behandlung notwendig. Ist die Erkrankung fortgeschritten, ist es angezeigt, zusätzlich ein Insulinpräparat anzuwenden.

Die klassischen Symptome der Hyperglykämie sind die Polyurie, die Polydipsie und die Polyphagie, daneben Juckreiz, Schwäche und Erschöpfung und eine allgemeine Infektanfälligkeit. Die Hyperglykämie führt zu einer osmotischen Diurese, zu einer Verschlechterung der Perfusion und der Sauerstoffversorgung im Gewebe, zu Störungen der Chemotaxis, der Phagozytose und der Adhäsion von neutrophilen Granulozyten.

1.2.1 Prävalenz des Diabetes mellitus

Die Prävalenz des Diabetes mellitus liegt bei etwa 8%, jedoch wird von einer nicht diagnostizierten Dunkelziffer von ca. 50% ausgegangen. Der Typ II macht ca. 85 – 90% aus und der Typ I ca. 5 – 10%. Ab der 7 Lebensdekade steigt die Prävalenz auf ca. 18 – 20% an.

1.2.2 Parodontopathien

Eine Parodontitis wird in der Regel durch spezifische Bakterien, vornehmlich gramnegative Anaerobier, ausgelöst. Die aktivierten entzündlichen und immunologischen Gewebemechanismen führen zum Verlust von bindegewebigem Attachment und Alveolarknochen. Der Krankheitsverlauf ist diskontinuierlich und der Schweregrad der Erkrankung ist zudem inter- und intraindividuell sehr unterschiedlich. Neben einer genetischen Disposition sind Rauchen und Diabetes mellitus wissenschaftlich nachgewiesene Risikofaktoren (Academy of Peridontology, 1999; Rateischak *et al.*, 1989). Als Risikoindikatoren gelten ferner positive Befunde beim Ausmaß der dentalen Plaque, der Sondierungsblutung und hohe Serumantikörpertiter auf die parodontologischen Leitkeime; die wesentlichen sind *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *B. forsythus* und *A. actinomycetemcomitans* (Gessert *et al.*, 1987; Hoffmann *et al.*, 1998).

1.2.3 Klassifikation der Parodontalerkrankungen

Die gegenwärtig gültige Klassifikation der Parodontalerkrankungen wurde auf dem „International Workshop for a Classification of Peridontal Diseases and Conditions“ 1999 in Oakbrook (Illinois, USA) veröffentlicht (Armitage, 1999). Die Deutsche Gesellschaft für Parodontologie hat sich mit den Hochschullehrern für Parodontologie entschieden, diese Klassifikation als verbindliche Nomenklatur in Deutschland einzuführen (Müller, 2001).

In dieser werden die Parodontalerkrankungen acht Kategorien zugeordnet, die durch weitere Spezifizierungen aufgegliedert sind: Die Gingivitis wird der Kategorie I zugeordnet: Unterschieden wird die plaque-induzierte gingivale Erkrankung von der nicht plaque-induzierten gingivalen Erkrankung. Die chronische Parodontitis bezeichnet die Kategorie II. Es wird die weniger häufige lokalisierte Parodontitis mit einer Inzidenz von ca. 30% und die generalisierte Parodontitis mit einer Inzidenz von ca. 60% unterschieden. Die Diabetes mellitus assoziierte Parodontitis

zählt zu den nicht anderweitig spezifizierten „Parodontitiden als Manifestation einer Systemerkrankung“ der Kategorie IVc.

Die klassischen klinischen Merkmale der chronischen Parodontitis sind die variable Plaquezusammensetzung, der subgingivale Zahnstein, die vorwiegend langsame Progression und die Destruktion des Zahnhalteapparates im Zusammenhang mit lokalen Reizfaktoren. Charakteristisch für eine chronische, generalisierte Parodontitis ist der inflammatorisch ausgelöste Abbau des Alveolarknochens, der auch in Aktivitätsschüben vorkommen kann.

Durch den entzündlichen Reiz im Parodontalspalt kommt es zu einer Steigerung der Menge an Sulkusflüssigkeit. Am Sulkus bzw. in der Sulkusflüssigkeit kann die Inflammation über die Bestimmung verschiedenster Entzündungsprodukte, wie z.B. dem Interleukin-1 β , Elastase- α -Antitrypsin Komplex etc., nachgewiesen werden (Chapple *et al.*, 1997; Figueredo *et al.*, 1999).

1.2.4 Auswirkungen des Diabetes mellitus auf das stomatognathe System

Zahlreiche Untersuchungen haben eine Beziehung zwischen dem Diabetes mellitus und einer oralen Entzündung im Bereich des Zahnhalteapparates, wie z.B. eine Gingivitis und Parodontitis gezeigt (Curilovic *et al.*, 1977; Saadoun, 1980; Wolf, 1987). Die derzeit aktuellsten Zusammenfassungen des Themas werden in regelmäßigen Abständen von der Amerikanische Gesellschaft für Parodontologie als eine Übersichtsarbeit veröffentlicht (Academy of Peridontology, 2000).

Die überwiegende Anzahl früherer Untersuchungen zu diesem Thema beschreiben Beziehungen zwischen einer Gingivitis bzw. Parodontitis und einem Typ I Diabetes mellitus (Cohen *et al.*, 1969). Bei diesen Patienten tritt die Grunderkrankung häufig bereits in einer frühen Lebensphase auf. Dementsprechend ist ein Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe leicht möglich, da bei jüngeren Patienten der Zahnstatus noch nicht durch die natürliche Alterung bzw. die über das Alter beschreibbare Schädigung in der Kontrollgruppe beeinträchtigt ist (Micheelis und Reich, 1999). Eine kontinuierliche Verschlechterung und Destruktion der

parodontalen Situation bzw. des parodontalen Gewebes bei Patienten mit diagnostiziertem Typ I Diabetes wurde in einer longitudinal Untersuchung über 2 Jahre nachgewiesen (Cohen *et al.*, 1970).

Für den unbehandelten Typ II Diabetes mellitus ist das Risiko in Folge eine Parodontitis zu entwickeln, um das Dreifache erhöht (Emrich *et al.*, 1991).

Eine besondere Bedeutung hat die suffiziente medikamentöse Behandlung der Grunderkrankung (Gislen *et al.*, 1980). Bei einem schlecht eingestellten Diabetes mellitus ist das Risiko, eine progressive Parodontitis zu entwickeln, um mehr als 10-mal höher, als bei einem kontrolliert gut eingestellten Diabetes mellitus des Typs II (Müller, 2001). Eine vergleichende Studie aus Skandinavien konnte diesen Sachverhalt nicht belegen. In dieser Studie wurde jedoch festgestellt, dass die Inzidenz an kariös zerstörten Zähnen mit der Dauer der Grundkrankheit in einer Beziehung steht. Je länger die Patienten an Diabetes litten, desto mehr kariös zerstörte Zähne konnten diagnostiziert werden. Gleichfalls unterschieden sich die Patienten in Umfang und Ausmaß der prothetischen Versorgungen (Sandberg *et al.*, 2000).

Die spezifischen zahnärztlichen Befunde beim Diabetes mellitus lassen sich wie folgt spezifizieren:

Bei einem nicht behandelten Typ I Diabetes mellitus ist eine messbare Erhöhung der Glukose in der Sulkusflüssigkeit und im Speichel beschrieben (Ficara *et al.*, 1975; Kjellman, 1970). Es wird spekuliert, dass die erhöhte Glucosekonzentration in der Sulkusflüssigkeit die Zusammensetzung der Keime verändert und das Wachstum von Plaquebakterien fördert; dieses könnte eine Ursache für die höhere Inzidenz an kariösen Läsionen und Parodontopathien darstellen (Hallmon und Mealey, 1992). Vor allem Capnocytophaga-Species, anaerobe bewegliche Stäbchen, Spirochäten und fusiforme Bakterien werden in der Plaque gefunden. Wissenschaftlich noch nicht geklärt ist die Bedeutung der erhöhten Inzidenz einer Candida albicans assoziierten Schleimhautläsion bei Patienten mit Diabetes mellitus (Guggenheimer *et al.*, 2000a; Guggenheimer *et al.*, 2000b). Dies könnte

mit der funktionellen Beeinträchtigung der neutrophilen Granulozyten in Zusammenhang stehen (Ueta *et al.*, 1993).

Ein weiterer Faktor, der die Bildung einer entzündlichen Erkrankung fördert, ist in der Alteration der Funktion der neutrophilen Granulozyten zu sehen. So ist bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ I eine veränderte Phagozytose und Chemotaxis (Manouchehr-Pour *et al.*, 1981a; Manouchehr-Pour *et al.*, 1981b) beschrieben worden, gleichzeitig werden Mikroangiopathien (Rylander *et al.*, 1987) und Xerostomie (Sandberg *et al.*, 2001; Sandberg und Wikblad, 2003a) bei Patienten mit Diabetes mellitus gefunden. Während die Mikroangiopathie die Blutzufuhr und damit die nutritive und immunologische Versorgung des parodontalen Gewebes beeinflusst, hat die Xerostomie direkte Auswirkungen auf die Plaquebildung und die Remineralisierung der Zähne (Attin *et al.*, 2001).

Kollagenstoffwechsel, Synthese, Reifung und Homoöstase werden wesentlich von der Glucosekonzentration im Gewebe beeinflusst; so ist z.B. eine erhöhte endogene Kollagenaseaktivität im Gingivaexsudat von Diabetikern gefunden worden. Welche Bedeutung die AGE-Produkte zur Pathogenese haben, die diese spezifischen Veränderungen auslösen können, ist derzeit noch nicht hinreichend geklärt.

Die klinischen parodontalen Veränderungen, die bei unzureichend kontrolliertem oder nicht diagnostiziertem Diabetes mellitus klinisch befundet werden, lassen sich wie folgt charakterisieren: Häufig wird eine Vergrößerung der Gingiva mit einer verstärkten Blutungsneigung, die bereits bei geringer mechanischer Irritation auftritt, befundet (Shlossman *et al.*, 1990). Es besteht eine gesteigerte Neigung zur Hyperproliferation von Keratinozyten und Fibroblasten. Des weiteren zeichnet sich das klinische Bild durch eine gesteigerte Neigung zu Parodontalabzessen und einer beschleunigten Progredienz parodontaler Destruktionen und einem verstärkten Verlust des Alveolarknochens aus (Fontana *et al.*, 1999).

Abbildung 1 veranschaulicht beispielhaft einen klinischen Befund eines Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und einer akuten Parodontitis. Deutlich ist die

akute Entzündung der Schleimhaut mit einer lokalisierten Schwellung und einem gleichzeitigen Vorliegen von Bereichen mit einer Hyperproliferation der Gingiva zu erkennen. Der Patient litt an einer reduzierten Mundhygiene: dieses ist hier an der ausgeprägten Zahnsteinbildung im Unterkieferfrontzahnbereich und der intensiven Plaquebildung ersichtlich.



Abbildung 1. Klinisches Beispiel eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und gleichzeitiger schwerwiegender akuter Parodontitis. Die lokalisierte akute Entzündung der Gingiva mit einer lokalisierten Schwellung im Bereich der Unterkieferfront und einem gleichzeitigen Vorliegen von Bereichen mit einer lokalisierten Hyperproliferationen. Zervikale Plaque ist im Oberkiefer und Unterkiefer gleichfalls vorhanden. Im Oberkieferfrontzahnbereich ist der Zahn 11 durch die Parodontitis bereits verloren gegangen.

Chronische Infektionen beeinträchtigen die metabolische Kontrolle und führen zu einer zunehmenden Insulinresistenz der Gewebe. Eine intensive parodontale Sanierung hat günstige Effekte auf die metabolische Kontrolle.

1.3 Advanced Glycated End-Products

Amadori-Produkte und AGEs entstehen durch nicht-enzymatische Verbindung von Zuckern und Aminosäuren bzw. Proteinen. Diese Reaktion wird auch Reaktion vom Maillard Typ bezeichnet. Dabei handelt es sich um komplexe Molekülkaggregationen, die im Körper in verschiedensten Zielorganen akkumulieren können. Die Produkte und AGEs können endogen, z.B. bei Diabetikern, gebildet werden und auch exogen durch Nahrungsmittel, insbesondere über Koch- und Bratprodukten, zugeführt werden. Glucose und Proteine können spontan Aldimin-Verbindungen bilden, auch Schiff'sche Basen genannt, die sich in einer langsameren mehrstündigen Reaktion in stabile Ketoamin-Verbindungen umwandeln (vgl. Abbildung 2).

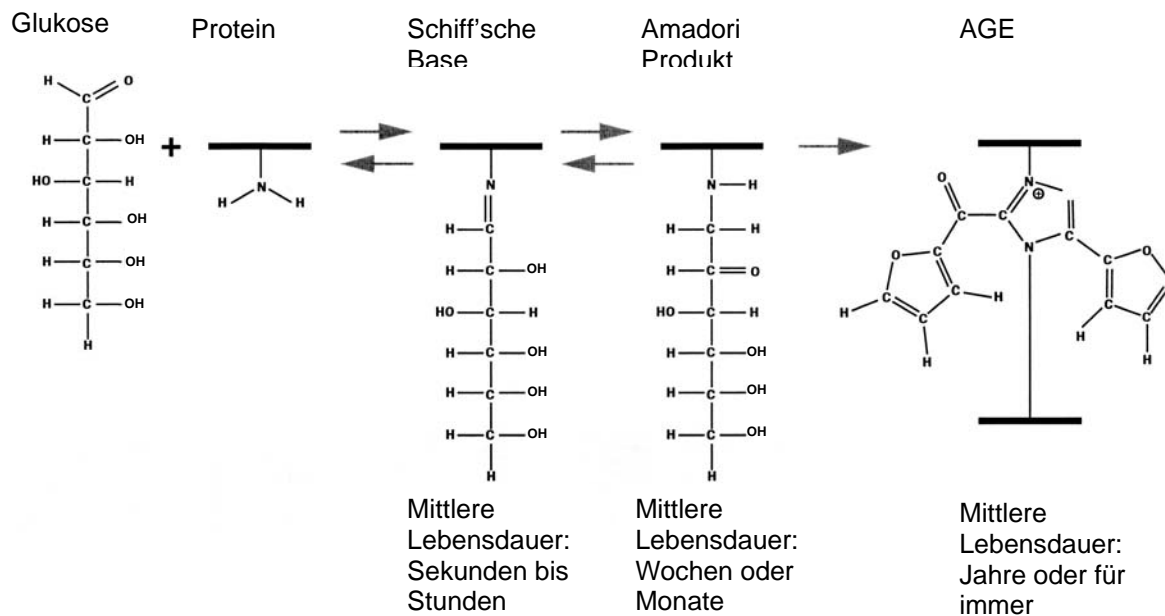


Abbildung 2. Graphische Veranschaulichung der Glykierung von Proteinen und die Bildung von AGE Produkten; mod. nach Fiedler (1999).

Die Glykierung bestimmter Aminogruppen von Proteinen führt nicht nur zu Veränderungen der physikochemischen Eigenschaften der Proteine, sondern auch zu Funktionsänderungen. Initiale Glykierungsprodukte reagieren oft unter Mitwirkung von Sauerstoffradikalen mit reaktionsfähigen Gruppen anderer Peptidketten zu AGE-Verbindungen.

Beim Diabetes mellitus liegt pathophysiologisch über längere Zeit ein erhöhter Blutzuckergehalt vor, der häufig eine spontane und reversible Glykierung von Lipiden und Proteinen bedingt. Die Glucose reagiert mit freien Aminogruppen von extrazellulären Proteinen aber auch mit intrazellulären Proteinen von insulinunabhängigen Zellen, da hier die Glucoseaufnahme schneller als der Glucoseverbrauch liegt. Gelingt es nicht, durch geeignete therapeutische Maßnahmen den Blutzuckergehalt im normalen physiologischen Bereich zu halten, drohen in diesen Geweben Folgeerkrankungen durch die Akkumulation von AGEs.

Der Prototyp einer diagnostisch genutzten Glykierung ist das HbA1c Hämoglobin, welches als Marker für die diabetische Kontrolle einen wichtigen, leicht zu bestimmenden Marker darstellt.

AGE-Produkten wird eine erhebliche pathophysiologische Bedeutung bei der Entstehung einer vaskulären Dysfunktion, z.B. beim Diabetes mellitus und der Niereninsuffizienz, beigemessen. AGEs verändert Form und Funktion zahlreicher extrazellulärer Matrix-Komponenten einschließlich des Kollagens (Cohen und Ziyadeh, 1996). Über spezielle Rezeptoren an diabetischen Zielzellen reagiert der AGE mit Endothelien und mesangialen Zellen, Nervenzellen, Monozyten und Makrophagen. In Folge resultieren vaskuläre Dysfunktionen, wie z.B. fokale Thrombosen und Vasokonstriktionen, eine verschlechterte Wundheilung, eine überschießende Reaktionslage von Monozyten mit exzessiver Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren sowie Sekretion von Insulin-like Growth Factor. AGE vermittelte Prozesse spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese diabetischer Komplikationen, zu diesen zählen die Retinopathie, die Nephropathie mit Folge einer renalen Hypertension, die Neuropathie, Makroangiopathien, wie letztere in der Atherosklerose mit kardiovaskulären, zerebrovaskulären und peripher-

vaskulären Folgeerkrankungen zum Ausdruck kommen sowie eine eingeschränkte Wundheilung und parodontale Veränderungen. Es wird vermutet, dass in Verbindung mit einer bakteriellen Infektion und einem durch AGE-ausgelösten Anstieg verschiedenster Cytokine die destruktive Gewebereaktion am Parodont bei Patienten mit Diabetes mellitus erklärt werden kann (Grossi und Genco, 1998).

Abbildung 3 veranschaulicht die durch AGEs ausgelöste Reaktionskette im Gewebe bei Patienten mit Diabetes mellitus. Monozyten reagieren chemotaxisch auf AGE-Produkte und nehmen diese über spezifische Rezeptoren (= RAGE und MSR Rezeptoren) auf.

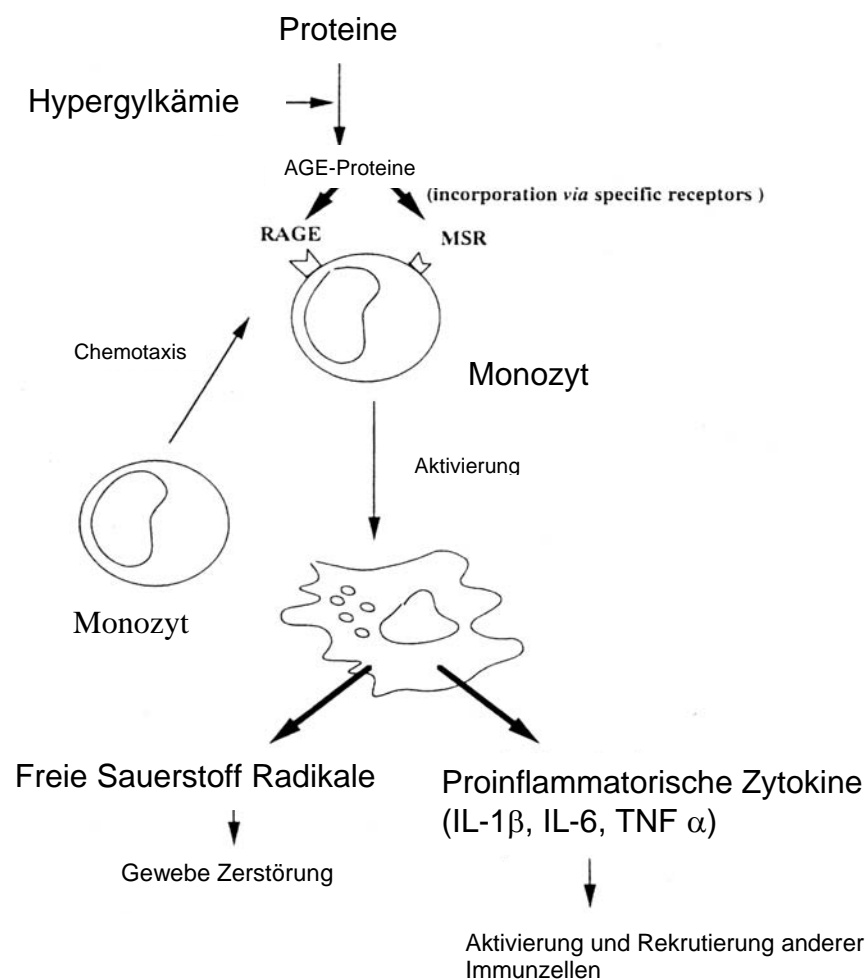


Abbildung 3. Veranschaulichung der Reaktionskette ausgelöst durch AGE-Produkte IL = Interleukin, TNF = Tumor Nekrose Faktor, MSR = Macrophage Scavenger Receptor; RAGE = Receptor for Advanced Glycation Endproducts, AGE = Advanced Glycated Endproducts. (mod. aus: Nishimura *et al.*, 1998).

Diese Monozyten reagieren mit einer Freisetzung sauerstofffreier Radikale, die direkt gewebschädigend sind. Des Weiteren werden im Parodontium proinflammatorische Zytokine wie z.B. IL1- β , IL-6, TNF α freigesetzt, was zu einem Anstieg der inflammatorischen Reaktion im Parodontalspalt bei gleichzeitiger verstärkter bakterieller Besiedlung führt (Nishimura *et al.*, 1998).

In der Literatur werden gleichfalls Auswirkungen der AGE auf den endothelialen Stickoxidmetabolismus, der maßgeblich an der vaskulären Homöostase beteiligt ist, diskutiert.

AGEs wurden bereits direkt in der Gingiva eines Tiermodells mit experimentell provoziertem Diabetes mellitus nachgewiesen; es wurde gezeigt, dass dieses Gewebe im Vergleich zu gesunder Gingiva einem erhöhten oxidativen Stress ausgesetzt ist. Dieser oxidative Stress wird für die pathologischen Veränderungen im Gefäßsystem in Betracht gezogen (Schmidt *et al.*, 1996).