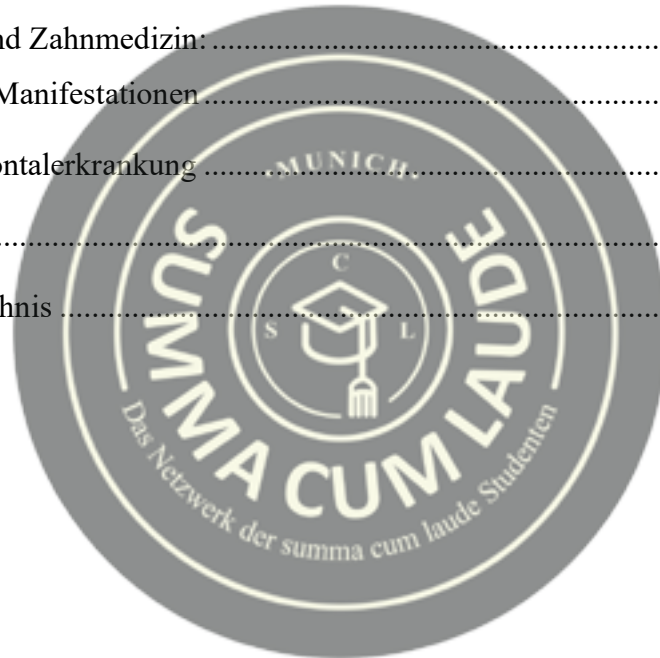


Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Methodik.....	3
2.1.1 Beschreibung der Studien.....	3
2.1.2 Bewertung der Qualität	11
2.1.3 Meta-Analyse	11
2.1.4 Verzerrung der Veröffentlichung	11
2.2 Diskussion	12
3. Überleben von Zahnimplantaten bei Diabetikern: Übersicht und Empfehlungen.....	18
3.1.1 Auswirkungen von Diabetes auf Knochen und Osteointegration	19
3.1.2 Erfolg/Misserfolg von Zahnimplantaten bei diabetischen Patienten	20
3.1.3 Maßnahmen zur Verbesserung des Erfolgs von Zahnimplantaten bei Diabetikern.....	34
3.2 Diskussion	36
4. Implantat-prothetische Vollbogen-Rehabilitation bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I: Retrospektive klinische Studie mit 10-jähriger Nachbeobachtung	38
4.1 Materialien und Methoden.....	39
4.1.1 Auswahl der Patienten.....	39
4.1.2 Implantat-prothetisches Protokoll	40
4.1.3 Nachuntersuchung	42
4.1.4 Klinische Ergebnisse	42
4.1.5 Statistische Analyse.....	43
4.2 Ergebnisse.....	43
4.2.1 Überlebensrate der Implantate	44
4.2.2 Marginaler Knochenverlust.....	44
4.2.3 Klinische Komplikationen.....	44
4.2.4 Prothetische Komplikationen	45

4.3	Diskussion	45
5.	Behandlungserfolge mit osseointegrierten Bränemark-Implantaten bei Diabetikern..	48
5.1	Diabetes	52
5.1.1	Epidemiologie	52
5.1.2	Arten von Diabetes:.....	54
5.1.3	Etiologie	58
5.1.4	Anzeichen, Symptome und diagnostische Kriterien	69
5.1.5	Management von Diabetes	70
5.1.6	Komplikationen bei Diabetes	74
5.2	Diabetes und Zahnmedizin:	78
5.2.1	Orale Manifestationen.....	78
5.2.2	Parodontalerkrankung	79
6.	Fazit.....	81
7.	Literaturverzeichnis	84



1. Einleitung

Das Überleben von Zahnimplantaten hängt zunächst von der erfolgreichen Osseointegration nach der Insertion ab. Jede Veränderung dieses biologischen Prozesses durch ein übermäßiges chirurgisches Trauma, eine Infektion oder eine Stoffwechselstörung kann das Behandlungsergebnis beeinträchtigen (vgl. Accursi, 2000, S. 4). In der Folge, wenn ein Implantat wiederhergestellt und in Funktion gesetzt wird, wird das Knochenremodeling zu einem kritischen Aspekt des Überlebens des Implantats, da es den funktionellen Anforderungen an die Implantatversorgung und den unterstützenden Knochen entspricht. Die kritische Abhängigkeit vom Knochenstoffwechsel für das Überleben des Implantats kann bei Patienten mit Diabetes noch größer sein (vgl. Oates et al., 2013, S. 119). Diabetes ist eine chronische Krankheit, die auftritt, wenn die Bauchspeicheldrüse nicht genügend Insulin produziert oder wenn der Körper das von ihm produzierte Insulin nicht effektiv nutzen kann. Die Zahl der Menschen mit Diabetes stieg von 153 Millionen (95% Unsicherheitsintervall = 127, 182) im Jahr 1980 auf 347 Millionen (95% Unsicherheitsintervall = 314, 382) im Jahr 2008 (vgl. Danaei et al., 2011, S. 33). Diese Trends machen deutlich, dass es dringend notwendig ist, Diabetes besser zu verstehen und die Versorgung von Patienten mit Diabetes zu verbessern.

Bei Diabetikern kommt es häufiger zu Parodontitis und Zahnverlust (vgl. Khader et al., 2006, S. 61), und Diabetes gilt als Risikofaktor für Zahnimplantate, da er mit einer verzögerten Wundheilung (vgl. Rothwell und Richard, 1984, S. 59), der Prävalenz von mikrovaskulären Erkrankungen (vgl. Frantzis et al., 1971, S. 407) und einer beeinträchtigten Reaktion auf Infektionen (vgl. McMahon und Bistran, 1995, S. 3) einhergeht. Dementsprechend stellt Diabetes nach wie vor eine relative Kontraindikation für eine Implantattherapie dar (vgl. Michaeli et al., 2009, S. 641); das heißt, dass gut eingestellte Diabetiker als für eine Implantattherapie geeignet angesehen werden können, während Diabetikern ohne gute Blutzuckereinstellung die Vorteile einer Implantattherapie vorenthalten werden können (vgl. Oates et al., 2013, S. 121). Bei hyperglykämischen Tieren, die an unbehandeltem Typ-1-Diabetes leiden, wurde eine verminderte Osseointegration von Implantaten nachgewiesen (vgl. Siqueira et al., 2003, S. 244; de Morais et al., 2009, S. 797). Das Thema ist jedoch widersprüchlich, da zahlreiche Studien indirekte Beweise dafür liefern, dass Diabetespatienten von einer oralen Rehabilitation auf der Grundlage einer Zahnimplantattherapie profitieren.

Die Fähigkeit, Ergebnisse zu antizipieren, ist ein wesentlicher Bestandteil des Risikomanagements in einer Implantatpraxis. Das Erkennen von Bedingungen, die für den Patienten ein höheres Risiko für einen Misserfolg bedeuten, ermöglicht es dem Chirurgen, fundierte Entscheidungen zu treffen und den Behandlungsplan zu verfeinern, um die Ergebnisse zu optimieren (vgl. Chrcanovic et al., 2014, S. 446). Der Einsatz einer Implantattherapie in speziellen Bevölkerungsgruppen erfordert eine Abwägung der potenziellen Vorteile, die sich aus der Therapie ergeben. Um dieses Potenzial besser einschätzen zu können, wurde eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse veröffentlichter klinischer Studien durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Zahnimplantation bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern nachteilige Auswirkungen auf die Implantatausfallraten, postoperative Infektionen und marginalen Knochenverlust hat. Die vorliegende Studie stellt eine detailliertere und tiefgreifendere Analyse des Einflusses von Diabetes auf die Ausfallraten von Implantaten dar, die zuvor in einer veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit bewertet wurde (vgl. Chrcanovic et al., 2014, S. 448).

Diese Arbeit folgte den Richtlinien der Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Erklärung (vgl. Moher et al., 2009, S. 266). Ein Überprüfungsprotokoll gibt es nicht. Das Ziel, die Suchstrategien, die Ein- und Ausschlusskriterien, die Studiena Auswahl und die Qualitätsbewertung sind im Anhang beschrieben.

Aus den in die endgültige Analyse einbezogenen Studien wurden folgende Daten extrahiert (sofern verfügbar): Jahr der Veröffentlichung, Studiendesign, unizentrische oder multizentrische Studie, Anzahl der Patienten, Alter der Patienten, Nachbeobachtung, Tage der Antibiotikaphylaxe, Mundspülung, Implantateinheilungszeit, fehlgeschlagene und gesetzte Implantate, postoperative Infektion, marginaler Knochenverlust und Veränderung der Implantatoberfläche. Es wurde Kontakt mit den Autoren aufgenommen, um eventuell fehlende Daten zu erfragen.

Implantatversagen und postoperative Infektionen wurden als dichotome Ergebnisgrößen ausgewertet. Die gewichteten Mittelwertdifferenzen wurden verwendet, um Walddiagramme für den marginalen Knochenverlust, ein kontinuierliches Ergebnis, zu erstellen. Die statistische Einheit für "Implantatversagen" und "marginaler Knochenverlust" war das Implantat, und für "postoperative Infektion" war es der Patient. Wenn die interessierenden Ergebnisse nicht eindeutig angegeben waren, wurden die Daten nicht für

die Analyse verwendet. Die I^2 -Statistik wurde verwendet, um den prozentualen Anteil der Gesamtabweichung zwischen den Studien aufgrund von Heterogenität auszudrücken, wobei 25 %, 50 % und 75 % einer geringen, mäßigen und großen Heterogenität entsprechen. Die Methode der inversen Varianz wurde für Modelle mit zufälligen oder festen Effekten verwendet. Bei statistisch signifikanter ($p < .10$) Heterogenität wurde ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet, um die Signifikanz der Behandlungseffekte zu bewerten. Wurde keine statistisch signifikante Heterogenität festgestellt, wurde die Analyse mit einem Modell mit festen Effekten durchgeführt (vgl. Egger und Smith, 2003, S. 26). Die Schätzungen einer Intervention für dichotome Ergebnisse wurden als Risikoverhältnis und für kontinuierliche Ergebnisse als mittlere Differenz in Millimetern ausgedrückt, jeweils mit einem 95 %-Konfidenzintervall. Eine Meta-Analyse wurde nur dann durchgeführt, wenn es Studien mit ähnlichen Vergleichen gab, die über die gleichen Ergebnisgrößen berichteten.

2. Methodik

2.1.1 Beschreibung der Studien

Die detaillierten Daten der 14 einbezogenen Studien sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt. Die Meta-Analyse umfasste 7 kontrollierte klinische Studien (vgl. Morris et al., 2000; van Steenberghe et al., 2002; Dowell et al., 2007; Alsaadi et al., 2008a; Tawil et al., 2008; Levin et al., 2011; Grandi et al., 2013) und 7 retrospektive Analysen (vgl. Keller et al., 1999; Accursi, 2000; Doyle et al., 2007; Alsaadi et al., 2008b; Anner et al., 2010; Bell et al., 2011; Le et al., 2013). Bei der Studie von Grandi et al. (2013, S. 219) handelte es sich um eine randomisierte klinische Studie für sofort vs. frühbelastete Implantate, aber nicht für diabetische vs. nicht-diabetische Patienten. Daher wurde sie hier als kontrollierte klinische Studie betrachtet.

Von den Studien, die Angaben zum Alter der Patienten enthielten, schlossen drei nicht erwachsene Patienten ein (vgl. Keller et al., 1999; Accursi, 2000; van Steenberghe et al., 2002). Drei Studien machten keine Angaben zum Alter der Patienten (vgl. Morris et al., 2000; Alsaadi et al., 2008b; Bell et al., 2011). Vier Studien schlossen nur Patienten mit Diabetes Typ 2 ein (vgl. Keller et al., 1999; Morris et al., 2000; Dowell et al., 2007; Tawil et al., 2008); 5 Studien schlossen Patienten mit Diabetes Typ 1 und Typ 2 ein (vgl. Accursi, 2000; van Steenberghe et al., 2002; Doyle et al., 2007; Alsaadi et al., 2008a; Alsaadi et al., 2008b); und 4 Studien enthielten keine solchen Informationen (vgl. Anner et al., 2010; Bell et al., 2011; Levin et al., 2011; Le et al., 2013). Zwei Studien (vgl. Dowell et al., 2007, S. 356; Tawil et al., 2008, S. 746) lieferten Informationen über die Blutzuckerkontrolle der

Patienten durch die Schätzung des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c). Nur 2 Studien (vgl. Accursi, 2000, S. 7; Tawil et al., 2008, S. 747) lieferten Informationen über den marginalen Knochenverlust. Drei Studien lieferten Informationen über postoperative Infektionen (vgl. Dowell et al., 2007; Tawil et al., 2008; Bell et al., 2011), wobei bei 780 Patienten, die 1.471 Implantate erhielten, 15 Fälle auftraten. In einer Studie (vgl. Bell et al., 2011, S. 1624) wurden alle Implantate in frische Extraktionsalveolen inseriert, während in einer anderen Studie (vgl. Le et al., 2013, S. 500) nur kurze Implantate (≤ 9 mm) inseriert wurden, die mit nicht verblockten Einzelzahnrestaurationen versorgt wurden, und in einer Studie (vgl. Keller et al., 1999, S. 709) wurden alle Implantate in transplantierte Kieferhöhlen oder Nasenböden mit autologem Inlayknochen eingesetzt. Zwei Studien (vgl. Dowell et al., 2007, S. 357; Alsaadi et al., 2008a, S. 53) hatten eine Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten; 6 Studien hatten eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 1 Jahr (vgl. Keller et al., 1999; Accursi, 2000; Morris et al., 2000; Doyle et al., 2007; Alsaadi et al., 2008b; Grandi et al., 2013); 5 Studien (vgl. Tawil et al., 2008; Anner et al., 2010; Bell et al., 2011; Levin et al., 2011; Le et al., 2013) hatten Nachbeobachtungszeiträume von durchschnittlich 20 bis 54 Monaten, während 1 Studie (vgl. van Steenberghe et al., 2002, S. 618) keine Angaben zum Nachbeobachtungszeitraum machte.

Studie	Aufbau ^a	Patienten, n	Alter, ^b Jahre	Nachuntersuchung	Implantate		p ^c	Infektion ^d
					Gescheitert/Verlegt, n	Misserfolgsrate, %		
Keller et al., 1999	RA	54 (2, G1; 52, G2)	15-73 (28-59)	12 J	0 / 11 (G1), 33 / 237 (G2)	0 (G1), 13.92 (G2)	NM	NM
Accursi, 2000	RA	45 (15, G1; 30, G2)	42-83 (57.2, G1), 15-77 (55.7, G2)	1-17 J	4 / 59 (G1), 7 / 111 (G2)	6.78 (G1), 6.31 (G2)	.905	NM
Morris et	CCT	663 (NM)	NM	36 Mo	20 / 255 (G1), 180	7.84 (G1),	NM	NM

al., 2000					/ 2632 (G2)	6.84 (G2)		
van Steen bergh e et al., 2002	CCT	399 (NM)	15-80 (50)	NM	0 / 31 (G1), 27 / 1232 (G2)	0 (G1), 2.19 (G2)	NM	NM
Dowe ll et al., 2007	CCT	35 (25, G1; 10, G2)	51-81 (NM, G1), 29- 61 (45.7, G2)	4 Mo	0 / 39 (G1), 0 / 11 (G2)	0 (G1), 0 (G2)	NM	0 (G1), 0 (G2)
Doyle et al., 2007	RA	171 (3, G1; 168, G2) ^e	NM (47.5)	Mindesten s 1 Jahr	0 / 3 (G1), 12 / 193 (G2) ^e	0 (G1), 6.22 (G2)	NM	NM
Alsaa di et al., 2008a	CCT	283 (NM)	18-86 (56.2)	6 Mo	2 / 26 (G1), 13 / 694 (G2)	7.69 (G1), 1.87 (G2)	.02 (typ e 1), .39 (typ e 2)	NM
Alsaa di et al., 2008b	RA	412 (10, G1; 402, G2)	NM	≤2 Jahre nach der Abutment- Verbindun g	0 / 34 (G1), 101 / 1480 (G2)	0 (G1), 6.82 (G2)	>.0 5	NM
Tawil et al., 2008	CCT	90 (45, G1;	43-84 (64.7, G1)	M = 42.4 Mo (1-12 J)	6 / 255 (G1), 1 / 244 (G2)	2.35 (G1),	.66	7 (G1), 0 (G2)

		45, (G2)				0.41 (G2)		
Anner et al., 2010	RA	475 (49, G1; 426, G2)	NM (52)	M = 31 Mo (1-114)	5 / 177 (G1), 72 / 1449 (G2)	2.82 (G1), 4.97 (G2)	.207 6	NM
Bell et al., 2011	RA	655 (NM)	NM	M = 20 Mo (3-93)	0 / 83 (G1), 15 / 839 (G2)	0 (G1), 1.79 (G2)	NM	8 (G1 + G2)
Levin et al., 2011	CCT	717 (81, G1; 636, G2)	NM (51)	M = 54 Mo (≤114)	10 / 263 (G1), 83 / 1996 (G2) ^e	3.80 (G1), 4.16 (G2)	NM	NM
Grand i et al., 2013	RCT ^f	80 (3, G1; 77, G2)	39-65 (52-55)	3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 Mo	0 / 6 (G1), 0 / 155 (G2) ^e	0 (G1), 0 (G2)	NM	NM
Le et al., 2013	RA	168 (18, G1; 150, G2)	34-87 (61)	M = 37 Mo (21-94)	2 / 18 (G1), 11 / 203 (G2)	11.11 (G1), 5.42 (G2)	.32	NM

Tabelle 1

NM, nicht erwähnt; CCT, kontrollierte klinische Studie; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; RA, retrospektive Analyse; G1, Gruppe von Diabetikern; G2, Gruppe von Nicht-Diabetikern.

a Alle Studien sind unizentrisch, außer Morris et al. (2000), die multizentrisch ist.

b Mittelwert, Bereich.

c Für Ausfallrate.

d Postoperativ.

e Unveröffentlichte Informationen wurden durch persönliche Kommunikation mit einem der Autoren erhalten.

f Bei der Studie handelte es sich um eine RCT für sofortige vs. belastete Implantate, aber nicht für diabetische und nicht-diabetische Patienten.

Nicht jeder Artikel enthielt Informationen über die Anzahl der fehlgeschlagenen Implantate nach Gruppe. Unveröffentlichte Informationen über die Anzahl der fehlgeschlagenen Implantate in jeder Gruppe wurden durch persönliche Kommunikation mit einem der Autoren in zwei Studien gewonnen (vgl. Doyle et al., 2007, S. 401; Levin et al., 2011, S. 734). Von den 14 Studien wurden insgesamt 1.260 Zahnimplantate bei Diabetikern eingesetzt, wobei 49 Implantate fehlschlugen (3,89 %), und 11.476 Implantate bei Nicht-Diabetikern, wobei 555 Implantate fehlschlugen (4,84 %). Sechs Studien (vgl. Keller et al., 1999; Morris et al., 2000; van Steenberghe et al., 2002; Doyle et al., 2007; Bell et al., 2011; Levin et al., 2011) gaben keine Auskunft darüber, ob ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Implantatausfallraten zwischen Nicht-Diabetikern und Diabetikern bestand, während die anderen fünf Studien (vgl. Accursi, 2000; Alsaadi et al., 2008b; Tawil et al., 2008; Anner et al., 2010; Le et al., 2013) keinen statistisch signifikanten Unterschied fanden. In einer Studie (vgl. Alsaadi et al., 2008a, S. 54) wurden die Implantatausfallraten bei Nicht-Diabetikern mit denen von Typ-1- und Typ-2-Diabetikern getrennt verglichen, wobei ein statistisch signifikanter bzw. nicht statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde. In 2 Studien (vgl. Dowell et al., 2007, S. 357; Grandi et al., 2013, S. 220) kam es zu keinen Implantatausfällen.

Autoren	Antibiotika / Mundspülung, d	Einheitszeit / Belastung	Marginaler Knochenverlust, mm (Mittelwert ± SD)	Diabetes-Typ (Patienten, n)
Keller et al.	NM	NM	NM	2
Modifikation a	Gedreht (Brånemark, Nobel Biocare, Göteborg, Schweden)			
Beobachtungen	Alle Implantate wurden in transplantierte Kieferhöhlen oder Nasenböden mit autologem Inlayknochen eingesetzt; 73 bei Ex-Rauchern, 32 bei Rauchern, 11 bei bestrahlten Patienten			
Accursi	NM	NM	0.25 ± 0.07 (G1), ^b 0.06 ± 0.03 (G2) ^b	1 (2); 2 (13)
Modifizierung	Gedreht (Brånemark, Nobel Biocare)			
Beobachtungen	Raucher: 53,3% (G1), 31,6% (G2)			

Morris et al.	Verwendet, aber Details wurden nicht mitgeteilt	NM	NM	2
Modifizierung	Gedreht (Spectra System, Core-Vent Corporation, DBA Paragon Company, Encino, USA; n = 1.094), HA beschichtet (Spectra System, Core-Vent Corporation; n = 1.793)			
Beobachtungen	-			
van Steenberghe et al.	NM	NM	NM	1 (NM) und 2 (NM)
Modifizierung	Gedreht (Brånemark, Nobel Biocare)			
Beobachtungen	Transplantat bei 4 Patienten, etwa 12 % Raucher			
Dowell et al.	7-10 (G1), 3 (G2) / NM	4 Monate (es wurde keine Last aufgebracht)	NM	2
Modifizierung	Sandgestrahlt und säuregeätzt (SLA, Straumann, Waldenburg, Schweiz)			
Beobachtungen	Implantate nach mindestens 4 Monaten Heilung nach Zahnextraktion; keine Raucher, keine Transplantate			
Doyle et al.	NM	NM	NM	1 (NM) und 2 (NM)
Modifizierung	NM			
Beobachtungen	10 Raucher			
Alsaadi et al.	1 (für 378 Implantate) / NM	6 Monate (es wurde keine Last aufgebracht)	NM	1 (NM) und 2 (NM)
Modifizierung	Oxidiert (Mk III, TiUnite, Nobel Biocare)			

Beobachtungen	Implantate: 95 bei Rauchern, 9 in frische Extraktionsalveolen eingesetzt			
Alsaadi et al.	NM	NM	NM	1 (1) und 2 (9)
Modifizierung	Gedreht (Brånemark, Nobel Biocare; n = 1.316), oxidiert (Mk III, TiUnite, Nobel Biocare; n = 198)			
Beobachtungen	61 Raucher (223 Implantate)			
Tawil et al.	7 / 14	Unmittelbar (58, G1; 59, G2), "konventionell" (197, G1; 185, G2)	0.3 ± 0.5 (G1),c 0.7 ± 0.9 (G1),c 0.21 ± 0.3 (G2)	2
Modifizierung	Gedreht (Brånemark, Nobel Biocare; n = 75, G1; n = 104, G2), oxidiert (TiUnite, Nobel Biocare; n = 180, G1; n = 140, G2)			
Beobachtungen	Einige Implantate wurden bei frischen Extraktionen gesetzt, aber die genaue Anzahl wurde nicht mitgeteilt: 62 Sinuslift (34, G1; 28, G2), 35 gesteuerte Knochenregeneration (20, G1; 15, G2), 40 Raucher (22, G1; 18, G2)			
Anner et al.	NM	NM	NM	NM
Modifizierung	NM			
Beobachtungen	63 Raucher			
Bell et al.	1 / 1	3 Monate	NM	NM
Modifizierung	Sandgestrahlt und säuregeätzt (SLA, Straumann)			
Beobachtungen	Alle Implantate wurden in frische Extraktionsalveolen eingesetzt: 123 Implantate bei Rauchern, 24 bei Patienten, die Biphosphonate einnahmen			
Levin et al.	NM	NM	NM	NM
Modifizierung	NM			
Beobachtungen	103 Raucher			

Grandi et al.	7 / 10	Immediate (n = 81), 2 Mo (n = 80)	NM	NM
Modifizierung	Doppelt säuregeätzt (JDEvolution, JDentalCare, Modena, Italien)			
Beobachtungen	22 leichte Raucher (weniger als 10 Zigaretten/Tag)			
	NM	NM	NM	NM
Modifizierung	Sandgestrahlt und säuregeätzt (SLA, Straumann; n = 163), titangestrahlt (Astra Tech, AstraTech AB, Mölndal, Schweden; n = 41), ? (Zimmer Dental, Warschau, USA; n = 14), säuregeätzt (3i Implant Innovations, Palm Beach Gardens, USA; n = 2), ? (BioHorizons, Birmingham, USA; n = 1)			
Beobachtungen	Nur kurze Implantate (≤ 9 mm) wurden mit eingliedrigen, nicht verblockten Restaurationen versorgt: 13 Implantate bei Rauchern, 114 an transplantierten Stellen			

NM, nicht erwähnt; G1, Gruppe der diabetischen Patienten; G2, Gruppe der nicht-diabetischen Patienten.

a Modifikation der Implantatoberfläche (Marke).

b Erstes Jahr der Implantatbelastung.

c Marginaler Knochenverlust, der in 2 Untergruppen der Gruppe G1 beobachtet wurde, in dieser Reihenfolge: Blutung bei Sondierung $<15\%$ und $>15\%$.

Zwei Studien (vgl. Dowell et al., 2007, S. 358; Tawil et al., 2008, S. 748) schlossen Patienten ein, die keine akzeptable glykämische Kontrolle (durch Schätzung des glykosylierten Hämoglobins - HbA1c) hatten. Dowell et al. (2007, S. 358) definierten einen schlecht eingestellten Typ-2-Diabetes mellitus als Patienten mit einem HbA1c-Wert von $>10,0\%$, während Tawil et al. (2008, S. 749) diesen als HbA1c-Wert von $>9\%$ definierten. Fünf Studien (vgl. Keller et al., 1999; van Steenberghe et al., 2002; Alsaadi et al., 2008a; Alsaadi et al., 2008b; Anner et al., 2010) gaben an, dass der Diabetes der Patienten "unter Kontrolle" war, erwähnten aber nicht den Grad der Kontrolle, während 1 Studie (vgl. Doyle et al., 2007, S. 400) mitteilte, dass eine Bewertung der Diabeteskontrolle nicht durchgeführt wurde, und 4 Studien (vgl. Accursi, 2000; Morris et al., 2000; Bell et al., 2011; Le et al., 2013) keine Informationen über die glykämische Kontrolle enthielten.

2.1.2 Bewertung der Qualität

Jede Studie wurde hinsichtlich des Verzerrungsrisikos bewertet, und die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Alle Studien wurden mit einem hohen Risiko der Verzerrung bewertet.

2.1.3 Meta-Analyse

Das Einsetzen von Zahnimplantaten bei Diabetikern oder Nicht-Diabetikern hatte keinen statistischen Einfluss auf die Implantatausfallraten ($p = .65$, Risikoverhältnis = 1,07, 95% Konfidenzintervall = 0,80, 1,44; Heterogenität: $I^2 = 9\%$, $p = .36$, Modell mit festen Effekten).

Drei Studien (vgl. Dowell et al., 2007; Tawil et al., 2008; Bell et al., 2011) lieferten Informationen über postoperative Infektionen; allerdings informierten nur 2 (vgl. Dowell et al., 2007, S. 359; Tawil et al., 2008, S. 750) über die Anzahl des Auftretens getrennt nach Gruppen. Da nur 1 (vgl. Dowell et al., 2007, S. 359) dieser 2 Studien das Auftreten von postoperativen Infektionen beobachtete, war eine Metaanalyse für dieses Ergebnis nicht möglich.

Zwei Studien lieferten Informationen über den marginalen Knochenverlust mit Standardabweichung, die für die Berechnung von Vergleichen bei kontinuierlichen Ergebnissen erforderlich sind. Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = .001$, mittlerer Unterschied = 0,20, 95% Konfidenzintervall = 0,08, 0,31; Modell mit zufälligen Effekten, $I^2 = 81\%$, $p < .005$) zwischen diabetischen und nicht-diabetischen Patienten in Bezug auf den marginalen Knochenverlust, wobei die nicht-diabetischen Patienten bevorzugt wurden.

2.1.4 Verzerrung der Veröffentlichung

Das Trichterdiagramm wies keine Asymmetrie auf, als die Studien, die über "Implantatversagen" berichteten, analysiert wurden, was darauf hindeutet, dass keine Publikationsverzerrung vorliegt.

Studie	Unvollständiges Ergebnis
	Angesprochene Daten
Keller et al., 1999	Ja
Accursi, 2000	Ja
Morris et al., 2000	Nein

van Steenberghe et al., 2002	Nein
Dowell et al., 2007	Ja
Doyle et al., 2007	Nein
Alsaadi et al., 2008a	Ja
Alsaadi et al., 2008b	Nein
Tawil et al., 2008	Nein
Anner et al., 2010	Nein
Bell et al., 2011	Nein
Levin et al., 2011	Ja
Grandi et al., 2013 ^a	Nein
Le et al., 2013	Nein

Bei allen Studien wurde die Reihenfolge nicht randomisiert, die Zuteilung war unzureichend verdeckt, es gab keine Verblindung, und das geschätzte potenzielle Risiko einer Verzerrung war hoch.

a Bei der Studie handelte es sich um eine randomisierte klinische Studie für sofortige vs. belastete Implantate, jedoch nicht für diabetische und nicht-diabetische Patienten.

2.2 Diskussion

Es wurde vermutet, dass die relative Kontraindikation für eine Implantatoperation mit der Stabilität des Blutzuckerspiegels des Diabetikers zusammenhängt. Leider ist die Anwendung der Ergebnisse vieler Studien auf die klinische Praxis durch das Fehlen spezifischer Informationen über den Diabetes-Status des Patienten eingeschränkt. In den meisten dieser Studien wird der Diabetes der Teilnehmer zwar als "gut eingestellt" beschrieben, die Autoren geben jedoch nicht an, wie sie die Blutzuckereinstellung bewertet haben (vgl. Dowell et al., 2007, S. 360). Von den 14 Studien, die in die vorliegende Untersuchung einbezogen wurden, lieferten nur zwei (vgl. Dowell et al., 2007, S. 360; Tawil et al., 2008, S. 749) wirklich wertvolle Informationen über die glykämische Kontrolle der Patienten durch die Bestimmung des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c). Fünf Studien (vgl. Keller et al., 1999; van Steenberghe et al., 2002; Alsaadi et al., 2008a; Alsaadi et al., 2008b; Anner et al., 2010) berichteten, dass der Diabetes der Patienten unter Kontrolle war, erwähnten aber nicht den Grad der Kontrolle, während die anderen Studien keine Informationen über die glykämische Kontrolle lieferten. In der Studie von Moy et al. (2005, S. 571) war selbst bei Patienten mit kontrolliertem Diabetes die Wahrscheinlichkeit eines Implantatversagens fast

dreimal so hoch wie bei anderen Patienten. Leider enthielt die Studie keine Angaben zur Anzahl der Implantate in jeder Gruppe, und die Ausfallraten basierten auf der Anzahl der Patienten in jeder Gruppe; daher konnten die Daten nicht in die vorliegende Metaanalyse einbezogen werden. Die Kontrolle des Blutzuckerspiegels ist für Patienten mit Diabetes von größter Bedeutung, und es besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Kontrolle des Blutzuckerspiegels und der Entwicklung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen (vgl. Cohen und Horton, 2007, S. 907). Eine Hyperglykämie des Gewebes wirkt sich auf jeden Aspekt der Wundheilung aus, indem sie das Immunsystem beeinträchtigt, einschließlich der Funktion von Neutrophilen und Lymphozyten, der Chemotaxis und der Phagozytose (vgl. Goodson und Hunt, 1984, S. 615). Dies führt auch zu einer größeren Anfälligkeit für Wundinfektionen. Darüber hinaus zeigten Tierstudien negative Auswirkungen einer Hyperglykämie nicht nur auf die Knochenbildung, sondern auch auf die Knochenfestigkeit und die Frakturheilung (vgl. Lu et al., 2003; Siqueira et al., 2003; Kayal et al., 2007). Es wird angenommen, dass diese Auswirkungen die Osseointegration beeinträchtigen. Eine prospektive Auswertung von 58 Patienten mit vermutlich gut eingestelltem Diabetes, die ein Unterkieferimplantat erhielten, ergab jedoch, dass die glykämische Kontrolle nicht signifikant mit dem Implantaterfolg über 5 Jahre zusammenhing (vgl. Olson et al., 2000, S. 813). Dowell et al. (2007, S. 360) und Tawil et al. (2008, S. 748) stellten ebenfalls fest, dass Kompromisse bei der Blutzuckerkontrolle den Implantaterfolg beim Menschen nicht beeinträchtigen.

Die Heterogenität der Zulassungskriterien für die Implantation in verschiedenen Diabetikerpopulationen könnte die großen Unterschiede zwischen den Studien erklären. Die tatsächlichen Unterschiede in den metabolischen Auswirkungen zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes bleiben unklar (vgl. Oates et al., 2013, S. 122). Es wurde vorgeschlagen, dass Diabetes zu einem verringerten Knochenumsatz führt, mit einer Verringerung sowohl der Resorption als auch der Bildung, und dass der Unterschied im Alter des Beginns von Typ-1- und Typ-2-Diabetes im Verhältnis zu den Knochenwachstumsmustern zu diesen Unterschieden in den Ergebnissen führt (vgl. Krakauer et al., 1995, S. 777). Da Typ-1-Diabetes früher einsetzt als Typ-2-Diabetes, kann man davon ausgehen, dass Implantatverluste bei Patienten mit der erstgenannten Form des Diabetes häufiger sind. Ein mögliches Spiegelbild in der oralen Implantologie wurde von Alsaadi et al. (2008a, S. 55) beobachtet, die einen signifikanten Effekt von Diabetes Typ 1 auf frühe Implantatausfälle feststellten ($p = .02$), während dies bei Diabetes Typ 2 nicht der Fall war ($p = .39$). Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass in der Studie von Alsaadi et al. (2008a, S. 56) nur ein

Implantat bei dem einzigen Patienten mit Diabetes Typ 1 in der Studie eingesetzt wurde und dieses Implantat versagte, wohingegen 25 Implantate bei Patienten mit Diabetes Typ 2 eingesetzt wurden, bei denen nur ein Misserfolg auftrat (694 Implantate wurden bei nicht-diabetischen Patienten eingesetzt, bei denen 13 Misserfolge auftraten). Die Prävalenz ist eines der möglichen Probleme bei der Einbeziehung von Patienten mit Typ-1-Diabetes in Studien über Zahnimplantate: >Mehr als 90 % der Menschen mit Diabetes haben Typ 2. Da sich die Implantatergebnisse bei Patienten mit Typ-1-Diabetes von denen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unterscheiden können, ist es wichtig, dass Studien, die beide Patiententypen einschließen, die Ergebnisdaten für jede Gruppe getrennt ausweisen (vgl. Klokkevoold und Han, 2007, S. 176). Da Typ-1- und Typ-2-Diabetes je nach dem Grad ihrer Kontrolle unterschiedlich auf die Implantattherapie ansprechen könnten, ist es wichtig zu betonen, dass die Bewertung dieser beiden Erkrankungen zusammen eine unkontrollierte Variable in der vorliegenden Metaanalyse darstellt.

Tierstudien haben gezeigt, dass unkontrollierter Diabetes die Knochenbildung, den Knochenumbau und die Wundheilung behindert (vgl. Nevins et al., 1998, S. 622) und zu einer Verringerung des Knochen-Implantat-Kontakts (BIC) und der Knochendicke führt (vgl. Takeshita et al., 1998, S. 316), während Insulin die Knochenbildung hochreguliert (vgl. Siqueira et al., 2003, S. 246) und den BIC aufrechterhält (vgl. Kwon et al., 2005, S. 623). Zu den Auswirkungen eines hyperglykämischen Zustands gehört nachweislich die Hemmung der osteoblastischen Zellproliferation und der Kollagenproduktion in den frühen Stadien der Kallusentwicklung, was zu einer verringerten Knochenbildung sowie zu verminderten mechanischen Eigenschaften des neu gebildeten Knochens führt (vgl. Lu et al., 2003, S. 347). Eine reduzierte BIC kann auf eine schlechtere Heilungsreaktion hindeuten und eine geringere Fähigkeit des Implantats vorhersagen, bakteriellen und belastenden Einflüssen standzuhalten. Wird das Fehlen von BIC auf die Spitze getrieben, gilt die Osseointegration als gescheitert, und das Implantat würde sich bei der Operation im Stadium 2 als mobil erweisen (vgl. Accursi, 2000, S. 9). Oates et al. (2009, S. 369) wiesen Veränderungen in der Implantatstabilität nach, die mit einer beeinträchtigten Implantatintegration bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 in direktem Zusammenhang mit hyperglykämischen Bedingungen stehen. Es wurde beobachtet, dass bei Personen mit einem HbA1c-Wert von $\geq 8,1$ % die Stabilität im Vergleich zum Ausgangswert stärker abnahm und die Einheilung länger dauerte, was ebenfalls auf Veränderungen bei der biologischen Integration der Implantate in direktem Zusammenhang mit der Blutzuckerkontrolle hindeutet (vgl. Oates et al., 2009, S. 370). Es liegt die Vermutung nahe, dass ein Implantat, das einen reduzierten BIC aufweist,

den funktionellen Belastungen während der Einheilphase weniger gut standhalten kann. Daher könnte es zu einem weiteren Abbau des periimplantären Knochens kommen, was zu einer Lockerung des Implantats und schließlich zu dessen Versagen führen könnte (vgl. Accursi, 2000, S. 11). Dies ist jedoch noch nicht klinisch bewiesen, da die meisten der hier untersuchten Studien keine Angaben zu den Belastungszeiten der bei Diabetikern eingesetzten Implantate machten. Die Studie von Tawil et al. (2008, S. 749) war die einzige, in der einige Implantate ($n = 58$), die bei Diabetikern inseriert wurden, einer Sofortbelastung unterzogen wurden, wobei nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten kein Versagen beobachtet wurde.

In Bezug auf den marginalen Knochenverlust wurde ein signifikanter Unterschied zugunsten der nicht-diabetischen Patienten gefunden, die weniger marginalen Knochenverlust aufwiesen als die diabetischen Patienten. Es ist jedoch zu beachten, dass der Unterschied auf nur 2 Veröffentlichungen beruht und dass der marginale Knochenverlust Teil einiger Erfolgskriterien ist (vgl. Albrektsson et al., 1986, S. 12), aber nicht anderer (vgl. Buser et al., 1990, S. 34). Angesichts der aktuellen und sehr aktiven Diskussion über die Gründe für den marginalen Knochenverlust und die anschließende potenzielle Entwicklung einer Periimplantitis ist es wichtig, über den festgestellten Unterschied zu berichten, auch wenn genaue klinische Schlussfolgerungen derzeit schwer zu ziehen sind.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße einiger Studien (vgl. Accursi, 2000; Dowell et al., 2007; Tawil et al., 2008) können keine definitiven Schlussfolgerungen zum Überleben der Implantate gezogen werden. Darüber hinaus hatten viele Studien (vgl. Doyle et al., 2007; Alsaadi et al., 2008a; Alsaadi et al., 2008b; Anner et al., 2010; Levin et al., 2011; Le et al., 2013) eine wesentlich geringere Anzahl von Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern.

In 2 Studien (vgl. Dowell et al., 2007, S. 361; Alsaadi et al., 2008a, S. 55) wurden die Patienten über einen kurzen Zeitraum (bis zu 6 Monate) beobachtet. Obwohl sich systemische Faktoren vor allem während der Einheilzeit bis zur Abutment-Operation am einfachsten identifizieren lassen - da andere Risikofaktoren, die nach der Abutment-Operation auftreten, nicht zutreffen (vgl. van Steenberghe et al., 2003, S. 166) - konnten daher nur frühe Misserfolge bewertet werden. Eine längere Nachbeobachtungszeit kann zu einem Anstieg der Misserfolgsrate führen. Darüber hinaus unterschieden sich die in den Studien gefundenen Ergebnisse voneinander, und dieser Unterschied könnte auf Faktoren wie Unterschiede bei den in die Studie einbezogenen Patienten oder den Klinikern, die die Implantate einsetzen und versorgen, zurückzuführen sein. Olson et al. (2000, S. 814) stellten

beispielsweise fest, dass das Versagen von Implantaten statistisch signifikant mit der Zunahme der Jahre der Diabetesanamnese zusammenhängt. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass die Dauer der Diabeteserkrankung mit einer Zunahme der klassischen mikrovaskulären Komplikationen einhergeht und dass diese Zunahme der mikrovaskulären Erkrankungen zum Implantatversagen beigetragen haben könnte. Tawil et al. (2008, S. 751) teilten jedoch die Patienten mit gut eingestelltem Diabetes in 4 Gruppen ein (in Bezug auf die Diabetesdauer), und die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede in den Implantatüberlebensraten zwischen ihnen.

Die Studie von Morris et al. (2000, S. 159) war die einzige, die einige Variablen mit Diabetes und Implantatausfallraten in Verbindung brachte. Sie berichteten über ein verbessertes Implantatüberleben bei Patienten, die mit Antibiotika behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die ohne prophylaktische Antibiotika behandelt wurden, aber die Überlebensverbesserung war bei diabetischen Patienten (97,1 % gegenüber 86,6 %) größer als bei nicht-diabetischen Patienten (95,1 % gegenüber 90,6 %). Dasselbe geschah bei diabetischen und nicht-diabetischen Patienten, wenn die Verwendung oder Nichtverwendung von Chlorhexidin-Spülungen bewertet wurde.

Die Verwendung von Transplantaten in einigen Studien (vgl. Keller et al., 1999; van Steenberghe et al., 2002; Tawil et al., 2008; Le et al., 2013) ist ein verwirrender Risikofaktor, ebenso wie die Anwesenheit einiger Raucher unter den Patienten (vgl. Keller et al., 1999; Accursi, 2000; van Steenberghe et al., 2002; Doyle et al., 2007; Alsaadi et al., 2008a; Alsaadi et al., 2008b; Tawil et al., 2008; Anner et al., 2010; Bell et al., 2011; Levin et al., 2011; Grandi et al., 2013; Le et al., 2013), einige Patienten, die Biphosphonate einnehmen (vgl. Bell et al., 2011, S. 1625), das Einsetzen einiger (vgl. Alsaadi et al., 2008a, S. 56; Tawil et al., 2008, S. 750) oder aller (vgl. Bell et al., 2011, S. 1626) Implantate in frische Extraktionsalveolen, das Einsetzen von nur kurzen Implantaten (vgl. Le et al., 2013, S. 501) und das Einsetzen von Implantaten unterschiedlicher Marken und Oberflächenbehandlungen. Titan mit unterschiedlichen Oberflächenmodifikationen weist eine große Bandbreite an chemischen/physikalischen Eigenschaften und Oberflächentopografien/-morphologien auf, je nachdem, wie es präpariert und gehandhabt wird (vgl. Chrcanovic et al., 2012, S. 374; Chrcanovic et al., 2013, S. 1007), und es ist nicht klar, ob eine Oberflächenmodifikation im Allgemeinen besser ist als eine andere (vgl. Wennerberg und Albrektsson, 2009, S. 174; Wennerberg und Albrektsson, 2010, S. 65). Diese Variablen könnten sich auf das Ergebnis ausgewirkt haben - und nicht nur auf die Unterwerfung des Einsetzens von Implantaten bei Patienten mit oder ohne Diabetes. Die

Auswirkung dieser Variablen auf die Überlebensrate von Implantaten lässt sich nur schwer abschätzen, wenn diese Faktoren nicht getrennt für die beiden verschiedenen Verfahren ermittelt werden (d. h. wenn keine Meta-Regressionsanalyse durchgeführt wird). Ein höheres Maß an statistischer Signifikanz wäre möglicherweise erreicht worden, wenn die Störvariablen nicht vorhanden gewesen wären.

Diese Ergebnisse sind insofern als vorläufig zu betrachten, als sie nur eine relativ kleine Anzahl von Patienten mit erhöhtem Blutzuckerspiegel einschließen und nur begrenzte Informationen über die längerfristigen Auswirkungen von Diabetes auf die Überlebensrate von Implantaten liefern. Es ist auch wichtig, das Potenzial vieler anderer Faktoren zu berücksichtigen, wie z. B. technologische Fortschritte beim Implantatdesign, um die Überlebensraten von Implantaten bei Patienten mit Diabetes zu verbessern.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sollten aufgrund ihrer Einschränkungen mit Vorsicht interpretiert werden. Erstens können alle unkontrollierten Störfaktoren die Langzeitergebnisse beeinflusst haben und nicht nur die Tatsache, dass die Implantate entweder bei diabetischen oder nicht-diabetischen Patienten eingesetzt wurden; die Auswirkungen dieser Variablen auf die Überlebensrate der Implantate, die postoperative Infektion und den marginalen Knochenverlust sind schwer abzuschätzen, wenn diese Faktoren nicht separat identifiziert werden, um eine Metaregressionsanalyse durchzuführen. Die fehlende Kontrolle der Störfaktoren schränkt die Möglichkeit ein, belastbare Schlussfolgerungen zu ziehen. Leider stammen die meisten verfügbaren Daten zu Diabetes als Risikofaktor in der Implantologie aus Fallserien. Aufgrund widersprüchlicher Daten aus Studien mit kleinen Stichprobengrößen oder Fallserien, aus Gruppen, die bei Studienbeginn nicht vollständig vergleichbar waren, oder aus Studien, an denen mehrere Chirurgen beteiligt waren, sind Kliniker nicht in der Lage, konkrete Antworten auf Fragen zu geben, die von Patienten gestellt werden, die eine Zahnimplantatbehandlung wünschen. Zweitens hatten einige der eingeschlossenen Studien ein retrospektives Design, und die Natur einer retrospektiven Studie führt naturgemäß zu Mängeln. Diese Probleme äußerten sich in Informationslücken und unvollständigen Aufzeichnungen. Außerdem hängen alle Daten von der Genauigkeit der ursprünglichen Untersuchung und Dokumentation ab. Es kann vorkommen, dass bei der Erstuntersuchung Punkte ausgeschlossen oder nicht in der Krankenakte vermerkt wurden (vgl. Chrcanovic et al., 2010a, S. 263; Chrcanovic et al., 2010b, S. E75).

Wir sind der Meinung, dass künftige kontrollierte Studien mit einer größeren Anzahl von Patienten in der Diabetikergruppe erforderlich sind, um die tatsächliche Auswirkung der Erkrankung auf das Ergebnis von Zahnimplantaten zu bestimmen (d. h. die meisten Studien umfassten weit weniger Diabetiker als Nicht-Diabetiker).

3. Überleben von Zahnimplantaten bei Diabetikern: Übersicht und Empfehlungen

Jüngste Studien in China (vgl. Yang et al., 2010, S. 1094) und Indien (vgl. Vaz et al., 2011, S. 17) haben gezeigt, dass die Zahl der Diabetiker die Schätzung der IDF-2009 (vgl. IDF Diabetes Atlas, 2009, S. 7) übertroffen hat, d. h. im Jahr 2010 werden weltweit etwa 285 Millionen Menschen an Diabetes erkrankt sein, und bis zum Jahr 2030 wird erwartet, dass 438 Millionen Menschen der erwachsenen Bevölkerung an Diabetes leiden werden, wobei die Mehrheit der betroffenen Bevölkerung aus China, Indien und den USA stammt.

Die Annehmlichkeiten wie das natürliche Gebiss, die konservative Behandlung im Vergleich zu zahngetragenen FPDs und der langfristige Erfolg bei zahnlosen und teilweise zahnlosen Patienten haben die implantatgetragene prothetische Behandlung zu einem attraktiven Ersatz für den traditionellen herausnehmbaren oder festsitzenden Zahnersatz gemacht, abgesehen davon, dass es sich dabei um kostspielige und langwierige Verfahren mit chirurgischen Eingriffen handelt (vgl. Machtei et al., 2007; Levin, Sadet und Grossmann, 2006; Levin, Nitzan und Schwartz-Arad, 2007). Die wachsende Wirtschaft in Entwicklungsländern wie China und Indien spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Popularisierung der implantologischen Behandlung. In Anbetracht der oben genannten Tatsachen könnte die Zahnärzteschaft mit einer größeren Anzahl von Diabetikern konfrontiert werden, die sich einer Zahnimplantatbehandlung unterziehen müssen.

Diabetes mellitus ist eine chronische Störung des Kohlenhydratstoffwechsels, die durch Hyperglykämie gekennzeichnet ist und eine Störung des physiologischen Gleichgewichts bei der Verwertung von Glukose durch das Gewebe, der Freisetzung von Glukose durch die Leber und der Produktion und Freisetzung von Hypophysen- und Nebennierenrindenhormonen widerspiegelt. Das schwächende Merkmal des Diabetes mellitus war bereits im zweiten Jahrhundert nach Christus bekannt, als Aretaeus ihn als Diabetes bezeichnete, was soviel wie "Siphon" bedeutet, da er erkannte, dass die Krankheit durch das Einschmelzen von Fleisch und Gliedmaßen in den Urin gekennzeichnet ist (vgl. Heath et al., 1979, S. 464). Verschiedene moderne Forschungen und Entdeckungen haben gezeigt, dass Diabetes mellitus mehr oder weniger alle Gewebe des Körpers direkt oder

indirekt durch Spätkomplikationen beeinträchtigt (vgl. Mellado Valero et al., 2007, S. E39). Was die Auswirkungen auf die oralen Gewebe betrifft, so hat Loe (1993, S. 331) die Parodontalerkrankung als sechste Hauptkomplikation des Diabetes erkannt. Zahlreiche Studien haben die nachteiligen Auswirkungen einer chronischen Hyperglykämie auf die Mundschleimhaut und - mit einigen Kontroversen - auf den Alveolarknochen nachgewiesen. Diese Übersicht bietet praktizierenden Zahnärzten ein aktuelles Szenario zum Erfolg und Misserfolg von Zahnimplantatbehandlungen bei Diabetikern, die in verschiedenen Studien beobachtet wurden. Die erfahrungsbasierten Vorschläge und experimentellen Studien zur Erhöhung der Osteointegration und damit zur Verbesserung der Erfolgsrate der Zahnimplantatbehandlung bei Diabetikern werden ebenfalls diskutiert.

3.1.1 Auswirkungen von Diabetes auf Knochen und Osteointegration

Die anhaltende Hyperglykämie bei Diabetikern hemmt die osteoblastische Aktivität und verändert die Reaktion des Parathormons, das den Ca- und P-Stoffwechsel reguliert (vgl. Santana et al., 2003, S. 154), verringert die Kollagenbildung während der Kallusbildung (vgl. Gooch et al., 2000, S. 83), induziert die Apoptose in den Auskleidungszellen des Knochens (vgl. He et al., 2004, S. 449) und erhöht die osteoklastische Aktivität (vgl. Liu et al., 2006, S. 759; Kayal et al., 2007, S. 561) aufgrund einer anhaltenden Entzündungsreaktion. Es hat auch eine schädliche Wirkung auf die Knochenmatrix und vermindert das Wachstum und die Akkumulation der extrazellulären Matrix (vgl. Weiss, Gora und Nimni, 1981, S. 672), was zu einer verminderten Knochenbildung während der Heilung führt, was in einer Reihe von Tierversuchen beobachtet wurde (vgl. Nyomba et al., 1989; Beam, Parsons und Lin, 2002; Gebauer et al., 2002; Lu et al., 2003).

Typ-1-Diabetes führt zu einer verringerten Knochenmineraldichte sowie zu einer verminderten Knochenbildung und einer erhöhten Knochenresorption (vgl. Levin, Boisseau und Avioli, 1976, S. 243), während Typ-2-Diabetes bei einigen Patienten eine normale oder höhere Knochenmineraldichte aufweist (vgl. Krakauer et al., 1995, S. 778). Es wurde beobachtet, dass Insulin nicht nur die schädliche Wirkung der Hyperglykämie durch deren Kontrolle verringert, sondern auch die osteoblastische Aktivität stimuliert. Daher ist die Bildung von Knochenmatrix in mit Insulin behandelten Versuchsmodellen ähnlich wie in Kontrollmodellen (vgl. Locatto et al., 1993, S. 131).

Mikrovaskuläre Komplikationen	Makrovaskuläre Komplikationen
Retinopathie	Kardiovaskuläre Erkrankung

Nephropathie	Periphere Gefäßerkrankungen
Periphere und autonome Neuropathie	Zerebrovaskuläre Erkrankungen
Erektile Dysfunktion	
Parodontalerkrankung	

Die meisten Studien wurden an Streptozotocin/Aloxan-induzierten diabetischen Versuchsmodellen (Ratte/Kaninchen) durchgeführt, um die Osseointegration von Implantaten zu beobachten. Histochemische/histomorphe/planimetrische/biomechanische Drehmoment-/Manometrie-Analysen ergaben, dass das bei diabetischen Tieren gebildete Knochenvolumen ähnlich war wie bei nicht-diabetischen Tieren (vgl. McCracken et al., 2006, S. 497), jedoch war der Knochen-Implantat-Kontakt (BIC) bei diabetischen Tieren im Vergleich zu Nicht-Diabetikern geringer (vgl. Nevins et al., 1998, S. 622). Die Rate der Mineralanlagerung im neu gebildeten Knochen und die Knochendichte um das Implantat herum war bei unkontrollierten diabetischen Tieren signifikant geringer (vgl. Hasegawa und Ozawa, 2008, S. 239). Das Knochenvolumen und die Knochendichte um das Implantat herum waren bei insulinkontrollierten diabetischen Tieren ähnlich oder größer als bei nicht-diabetischen, aber der BIC war signifikant geringer (vgl. Locatto et al., 1993; Shyng, Devlin und Ou, 2006; Siqueira et al., 2003; de Moraes et al., 2009; Kwon et al., 2005; Fiorellini et al., 1999) (sogar bei insulinkontrollierten diabetischen Tieren).

Es liegen nur wenige Fallstudien zur histologischen Beobachtung der Osseointegration von Zahnimplantaten beim Menschen vor. In einem Bericht (vgl. Bugea et al., 2008, S. 147) wurde ein Implantat, das eine Deckprothese bei einer 65-jährigen Diabetikerin stützen sollte, nach 2 Monaten aufgrund eines ungünstigen prothetischen Zustands entnommen. Bei der histologischen Analyse wurden keine Symptome eines Implantatversagens festgestellt, und das Verhältnis zwischen Knochen und Implantat betrug 80 %. Park JB (2007, S. 29) berichtete über einen Fall von Diabetes mellitus Typ 2, bei dem es innerhalb von 6 Monaten zu einem Implantatversagen kam, und kam zu dem Schluss, dass die Osseointegration durch den Diabetes mellitus nicht beeinträchtigt wurde, da es vor der Belastung keine Anzeichen und Symptome eines Versagens gab.

3.1.2 Erfolg/Misserfolg von Zahnimplantaten bei diabetischen Patienten

In den meisten Studien (vgl. Peled, Ardekian und Tagger-Green, 2003; Farzad, Andersson und Nyberg, 2002; Fiorellini et al., 2000; Olson et al., 2000) wurde bei Diabetikern ein leicht

isse beobachtet, da der frühe Implantaterfolg ähnlich
 ist jedoch bemerkenswert, dass die Zahl der Patienten
 (Implantate bei 3 Patienten) bei unkontrollierten Diabetikern
 en Patienten frei von mikro- und makrovaskuläre
 dien (vgl. Loo et al., 2009, S. 5125; Moy et al., 2005,
 e Implantatausfälle bei Diabetikern, selbst wenn der
 ilt war. In einer dieser Studien wurden retrospektiv
 atausfälle über einen Zeitraum von 10 Jahren e
 g in diesem Zeitraum nicht angegeben wurde.
 wurde eine signifikant hohe Zahl an Frühversagen
 uf zurückzuführen ist, dass das Einsetzen mehrer
 bei Diabetikern die Versagensrate aufgrund der g

Prüfer	Jahr	Art der Studie	Typ des Diabetes	Art des Diabetes	Anzahl der Patienten	Anzahl der Implantate	Dauer der Studie	Überlebensrate in %	Schlussfolgerung/Bemerkung
--------	------	----------------	------------------	------------------	----------------------	-----------------------	------------------	---------------------	----------------------------

Turkayilmaz	2010	Vorausichtlich	Typ -2	Kontrolliert	10	23	1 Jahr	100	Bei verschiedenen implantatgetragenen Prothesen wie zementierten/verschraubten FPD oder herausnehmbaren Deckprothesen, die bei gut oder mäßig gut eingestelltem Diabetes eingesetzt wurden, wurden keine Hinweise auf einen verminderten klinischen Erfolg oder signifikante Komplikationen gefunden.
Carr	2010	Retrospektiv	Typ -1 und 2	Kontrolliert	412	1514	2 Jahre	Keine Angaben	Diabetes Typ 1 und 2 war nicht mit einem späten Implantatvers

									agen verbunden
Oates et al.	2 0 0 9	Voraus sichtlich	Typ -2	Kontr olliert und unkon trollie rt	20 ND 10	30 12	4 Monate	100 100	Die Studie zeigte, dass bei Personen mit schlechter Blutzuckereinstellung die Implantatstabilität stärker abnahm und die Einheilung länger dauerte, aber die meisten Implantate erreichten auch bei schlecht eingestellten Diabetikern nach langer Zeit nahezu die Ausgangsstabilität.
Wing Loo et al.	2 0 0 9	Voraus sichtlich	Typ -2	Kontr olliert	138 ND 140	275 346	90 Tage 90 Tage	32 86	Ein frühzeitiges Implantatversagen war bei diabetischen Patienten


									signifikant häufiger, wenn mehrere nebeneinander liegende Implantate gesetzt wurden.
Tawil et al.	2008	Retrospektiv	Typ -2	Gut und ziemlich kontrolliert	45 ND 45	255 244	1-12 Monate 1-12 Monate	97.2 98.8	Kein signifikanter Unterschied in der Erfolgsrate von Zahnimplantaten bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Keine signifikante Auswirkung der Dauer des Diabetes.
Dowell et al.	2007	Voraussichtlich	Typ -2	Kontrolliert und unkontrolliert	35	50	4 Monate	100	Keine Hinweise auf einen verminderten klinischen Erfolg oder signifikante Frühheilungs

									komplika- tionen im Zusammen- hang mit der Implantatther- apie auf der Grundlage der glykämischen Kontrollwerte von Patienten mit Typ-2- Diabetes mellitus.
Balsh i et al.	2 0 0 7	Voraus- sichtlich	Typ -2	Kontr olliert	1	18	30 Monate	100	Ein Sofortbelastu- ngsprotokoll kann erfolgreich sein erfolgreich sein und zu einer Osseointegrat- ion bei Patienten mit Diabetes führen.
Alsaadi et al.	2 0 0 7	Retros- pektiv	Typ -1	Kontr olliert	1	1	Keine Angaben	00	Lokale und systemische Faktoren beeinträchtigen die
			Typ -2	Kontr olliert	283	719		96	

									Osseointegration von Zahnimplantaten. Typ-1- und Typ-2-Diabetiker hatten eine höhere Versagensrate als Nicht-Diabetiker, die jedoch statistisch nicht signifikant war.
Peter Moy et al.	2005	Retrospektiv	Keine Angaben	Angemessen kontrolliert	48	Keine Angaben	10 Jahre	68.7	Selbst bei gut eingestellten Diabetikern war die Zahl der Ausfälle signifikant hoch, und die Ausfälle hielten vom Zeitpunkt der Implantation bis zum Beobachtungszeitraum von 10 Jahren an.

Huang et al.	2004	Vorausichtlich	Typ-2	Kontrolliert	21	52	12-36 Monate	90.4	Das klinische Ergebnis der mit FPD versorgten Zahnimplantate bei gut eingestelltem Typ-2-Diabetes mellitus war zufriedenstellend und ermutigend.
Pleed et al.	2003	Vorausichtlich	Typ-2	Kontrolliert	41	141	1 Jahr 5 Jahre	97.3 94.4	Untersuchung des Versagens von implantatgetragenen Deckprothesen und fanden keine Korrelation zwischen Implantatversagen und Glukosespiegel.
Fazza et al.	2002	Retrospektiv	Keine Angaben	Kontrolliert	25	136	3-6 Monate 1 Jahr	96.3 94.1	In der Studie wurde keine höhere Ausfallrate bei

									Diabetikern als bei der Normalbevölkerung festgestellt, wenn der Plasmaglukosespiegel normal oder annähernd normal ist, was durch persönliche Befragung festgestellt wird.
Morris et al.	2000	Retrospektiv	Typ -2	Kontrolliert	S	255	36 Monate 36 Monate	92.2	Die Erfolgsrate von Implantaten, die eine Mischprothese tragen, war bei Diabetikern geringfügig niedriger als bei Nicht-Diabetikern. Die Erfahrung des Chirurgen führt nicht zu
						ND 2, 637		93.2	



									einer klinisch signifikanten Verbesserung der Implantatüberlebensrate, während die Verwendung von 2 % Chlorhexidin, präoperativen Antibiotika und Hydroxyapatit-Implantaten die Überlebensrate bei Diabetikern um 4,5 %, 10,55 % bzw. 13,2 % verbessert.
Fiorl ini et al.	2 0 0 0	Retros pektiv	Kei ne Ang abe n	Kontr olliert	40	215	1 Jahr 6,5 Jahre	88.8 88.8	Von den 31 Ausfällen traten 24 innerhalb des ersten Jahres nach der funktionellen Belastung auf.

									Interessanterweise unterschieden sich die Implantatausfälle nicht signifikant von denen nicht-diabetischer Patienten.
Accursi (Thes e)	2000	Retrospektiv	Gemischt	Kontrolliert	15	59 ND 111	1-17 Jahre 1-17 Jahre	93 94	Bei den Diabetikern war die Wahrscheinlichkeit eines Implantatversagens nicht höher als bei den Nicht-Diabetikern.
Oslen and Shernoff et al.	2000	Voraussichtlich	Typ-2	Kontrolliert	89	178	5 Jahre	88.0	Die Erfolgsquote von Implantaten, die Deckprothesen tragen, war bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zufriedenstellend. In der

									Regressionsanalyse erwiesen sich die Dauer des Diabetes ($P<0,025$) und die Implantatlänge ($P<0,001$) als statistisch signifikante Prädiktoren für ein Implantatversagen.
Balsh i et al.	1 9 9 9	Retrospektiv	Typ -2	Kontr olliert	34	227 177	Zum Zeitpunkt der zweiten Operation Nach der Wiederher stellung/na ch dem Laden	94.4 	

									Studien, da in dieser Studie keine Kontrollgruppe vorgesehen war). Empfohlen werden eine glykämische Kontrolle, ein Antibiotikashutz und ein Protokoll zur Vermeidung des Rauchens.
Shernoff and Oslen et al.	1994	Vorausichtlich	Typ-2	Kontrolliert	89	178	12 Monate	92.7	Die Überlebensrate der Implantate zur Abstützung von herausnehmbarem Zahnersatz lag bei der Freilegung bei 97,8 % (4 Implantate fielen aus), während die

									Erfolgsrate auf 92,7 % sank, da 9 weitere Implantate innerhalb eines Jahres ausfielen.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

*ND- bezeichnet nicht-diabetische Kontrollen, die an der Studie teilnahmen.

In den meisten Studien (vgl. Peled, Ardekian und Tagger-Green, 2003; Farzad, Andersson und Nyberg, 2002; Fiorellini et al., 2000; Olson et al., 2000) wurde bei Diabetikern ein leicht erhöhter Prozentsatz an Frühversagen von Implantaten im Vergleich zu Spätversagen beobachtet. Einige Berichte (vgl. Morris, Ochi und Winkler, 2000; Fiorellini et al., 2000; Shernoff, Colwell und Bingham, 1994) wiesen auf eine erhöhte Versagensrate innerhalb des ersten Jahres nach der Belastung hin, was darauf schließen lässt, dass das Risiko eines Implantatversagens mit der Freilegung der Implantate und der frühen Phase der Implantatbelastung zusammenhängt. Die Beobachtung von T. W. Oates et al. (2009, S. 369) spricht ebenfalls für ein hohes frühzeitiges Versagen bei Diabetikern, da diese Patienten im Zeitraum von 2-12 Wochen einen niedrigen Implantatstabilitätsquotienten (ISQ) aufwiesen und je schlechter die Blutzuckereinstellung war, desto stärker sank der ISQ und desto länger dauerte die Erholung des ISQ auf das Ausgangsniveau. Die meisten Implantate erreichten jedoch selbst bei unkontrollierten Diabetikern innerhalb von 4 Monaten das Grundniveau der Stabilität, wenn die Patienten nicht mit mikro- und makrovaskulären Komplikationen konfrontiert waren.

In einer Studie (vgl. Olson et al., 2000, S. 813) wurde festgestellt, dass die Dauer des Diabetes einen signifikanten Einfluss auf den Erfolg von Zahnimplantaten hat, während in einer anderen Studie selbst bei längerer Diabetesdauer keine signifikant höheren Spätimplantatausfälle bei Diabetikern festgestellt wurden. Der insgesamt geringere Implantaterfolg bei Patienten mit längerem Diabetes könnte auf ein höheres Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen zurückzuführen sein, die zu einer verzögerten Einheilung um die Implantate herum und damit zu einem häufigeren frühen Versagen führen.

In wenigen Studien (vgl. Alsaadi et al., 2007, S. 612) wurde ein signifikant höheres Implantatversagen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes als bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

nachgewiesen (in einer Studie wurde nur ein einziges Implantat bei einer Person mit Typ-1-Diabetes eingesetzt, und es versagte, d. h. die Versagensrate betrug 100 %, was eine äußerst unwahrscheinliche Risikoeinschätzung darstellt). In einer Studie (vgl. Carr, 2010, S. 50) wurde kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das späte Versagen von Zahnimplantaten bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern festgestellt. Die höhere Misserfolgsrate bei Typ-1-Diabetikern könnte auf den Mangel an Insulin in den Geweben zurückzuführen sein, während das Vorhandensein von Insulin in den Geweben von Typ-2-Diabetikern die schädlichen Auswirkungen der Hyperglykämie verringern könnte. Es gibt keine Studie, in der ausschließlich über das Überleben bzw. den Erfolg des Implantats bei Typ-1-Diabetes berichtet wurde. Allerdings wurden in sehr wenigen retrospektiven Studien Probanden mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes, aber nur wenige Probanden mit Typ-1-Diabetes untersucht.

Die Sofortbelastung hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben von Zahnimplantaten bei Diabetikern, sofern ihr Plasmaglukosespiegel im Normalbereich lag (vgl. Tawil et al., 2008; Balshi, Wolfinger und Balshi, 2007; Farzad, Andersson und Nyberg, 2002; Morris, Ochi und Winkler, 2000). Balshi (2007, S. 273) berichtete über ein 100-prozentiges Überleben von 18 Implantaten nach 2,5 Jahren nach der Insertion und anschließender Sofortbelastung mit verschraubtem festsitzendem Zahnersatz bei einem 71-jährigen Diabetiker. Die Studie legt nahe, dass kontrollierte mechanische Reize über dem Implantat für die Osseointegration und das Überleben des Implantats von Vorteil sein können.

In den Studien (vgl. Tawil et al., 2008, S. 747; Morris, Ochi und Winkler, 2000, S. 160) wurde eine geringere Überlebensrate von Implantaten bei Diabetikern in sehr hohem Alter beobachtet, aber der Unterschied war statisch nicht signifikant. Obwohl in keiner der Studien der Erfolg von Implantaten bei weiblichen und männlichen Diabetikern verglichen wurde, berichteten mehrere Studien über ein ebenso gutes Überleben bei Frauen im Vergleich zu Männern in der Allgemeinbevölkerung. Die Erfahrung der Chirurgen und das fortgeschrittene chirurgische Verfahren hatten keinen signifikanten Einfluss auf den Erfolg von Zahnimplantaten bei Diabetikern, wie in den Studien festgestellt wurde (vgl. Dowell, Oates und Robinson, 2007, S. 357; Fiorellini et al., 2000, S. 369).

3.1.3 Maßnahmen zur Verbesserung des Erfolgs von Zahnimplantaten bei Diabetikern

Eine gute prä- und postoperative Blutzuckereinstellung ist erforderlich, um eine bessere Osseointegration bei Diabetikern zu erreichen (vgl. Ciano et al., 1995, S. 963).

Prophylaktische Antibiotika haben sich als wirksam für den Erfolg von Zahnimplantaten bei Diabetikern erwiesen, und die Verwendung von 0,12%igem Chlorhexidin verbessert die Erfolgsrate weiter (vgl. Morris, Ochi und Winkler, 2000; Olson et al., 2000; Balshi und Wolfinger, 1999; Shernoff, Colwell und Bingham, 1994; Ciancio et al., 1995; Porras et al., 2002). Bestimmte Faktoren wie die Beschaffenheit der Implantatoberfläche (Implantat mit bioaktivem Material beschichtet) und eine größere Implantatlänge und -breite verbessern nachweislich die Erfolgsrate von Implantaten bei Diabetikern. Einige Forscher haben in experimentellen Studien positive Ergebnisse zur Verbesserung der Osseointegration gefunden; die Ergebnisse müssen jedoch noch am Menschen überprüft werden. In einigen wenigen Studien (vgl. Guimarães, de Oliveira und Oliveira, 2011, S. 693; Kopman et al., 2005, S. 616) wurde beobachtet, dass die systemische Verabreichung von Aminoguanidin die schädlichen Auswirkungen von Diabetes auf die Osseointegration verringert. Santana et al. (2006, S. 713) verwendeten rhFGF2 (rekombinanter humaner Fibroblasten-Wachstumsfaktor-2), der mit einer Membran aus polyglykosyliertem Polylactid (PGLA) verkapselt war, in Kalvarialdefekten diabetischer Ratten, und bei der histomorphen Analyse wurde die Bildung eines normalen Knochenniveaus beobachtet. Wang et al. (2010, S. 228) verwendeten in einer Studie, die auf einem ähnlichen Konzept basierte, rrIGF-1 (rekombinanter insulinähnlicher Wachstumsfaktor der Ratte), der mit PGLA um ein in die Calvaria einer diabetischen Ratte eingesetztes Ti-Implantat verkapselt war. Bei der histomorphen Analyse wurde festgestellt, dass diabetische Ratten mit rrIGF-1 nach 4-8 Wochen einen höheren BIC um das Implantat herum aufwiesen als Ratten ohne rrIGF-1. Vor kurzem stellten Bai et al. (2011, S. 193) die Hypothese auf, dass Adiponektin, ein insulinempfindliches Adipokin, die Knochenregeneration bei Diabetikern durch systemische Infusion oder lokale Anwendung verbessern könnte, da es starke entzündungshemmende Eigenschaften und eine erhöhte Knochendichte durch Förderung der Osteoblasten- und Hemmung der Osteoklastenbildung gezeigt hat.

Bezeichnung des Antibiotikums	Präoperativ (1 Stunde vor der Operation)		Post-operativ (nach der Operation)	
	Dosis für Erwachsene	Pädiatrische Dosis	Dosis für Erwachsene	Pädiatrische Dosis
Amoxicillin	2 gm VO	50 mg/kg des Körpergewichts VO	500 mg mündlich	25-50 mg/kg/Tag in geteilter

			alle 8 Stunden	Dosis 8 Stunden lang
Amoxicillin+Clavulanat	2 g+125 mg VO	25-50 mg+2.5 mg/kg VO	500 mg+125 mg oral alle 12 Stunden	25-45 mg/kg/Tag in Dosen, die alle 12 Stunden geteilt werden
Clindamycin	600 mg VO	20 mg/Kg VO	150-450 mg alle 6 h	8-20 mg/kg/Tag in 3-4 geteilten Dosen als Hydrochlorid
Cephalexin oder Cefadroxil	2 g VO	50 mg/Kg VO	250-1000 mg alle 6 h	25-100 mg/kg/Tag in geteilten Dosen alle 6- 8 Stunden
Clarithromycin und Azithromycin	500 mg VO	15 mg/kg VO	250-500 mg einmal pro Tag	5-20 mg/kg einmal pro Tag

Hinweis: *Die Gesamtdosis bei Kindern sollte die Erwachsenenendosis nicht überschreiten, *Cephalosporine sollten nicht bei Patienten mit Penicillin-Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ 1 verwendet werden, *Postoperative Behandlungen sollten bei Diabetikern mindestens 5-7 Tage lang durchgeführt werden, *das Einsetzen von Zahnimplantaten bei diabetischen Kindern ist sehr selten, *Gentamycin, Metronidazol und Vancomycin werden heutzutage auch als prophylaktische Antibiotika in intravenöser Form verwendet, aber nur selten

3.2 Diskussion

Die meisten experimentellen Studien haben gezeigt, dass die Knochenmatrixbildung und Knochenmineralisierung bei kontrollierten diabetischen und nicht-diabetischen Tieren fast gleich war, aber der BIC war sogar bei kontrollierten Diabetikern niedriger. In einer Reihe von Studien wurde der Mechanismus der nachteiligen Auswirkungen von Diabetes auf die Wundheilung und die echte Assoziation (Osseointegration) von Knochen und

Implantatoberfläche vorgeschlagen und erklärt. In Studien (vgl. Bugea et al., 2008, S. 148; Park, 2007, S. 30), die speziell bei Menschen mit Diabetes Typ 2 durchgeführt wurden, wurde jedoch ein unbedeutender Effekt auf die BIC und folglich eine gute Osseointegration von Zahnimplantaten bei kontrollierten Diabetikern beobachtet. Wie bei den meisten experimentellen Studien, die an Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, könnten die Unterschiede in der Architektur und Zusammensetzung des Knochens, die höhere Stoffwechselrate, die sehr permissive Knochenheilung, die schnelleren Skelettveränderungen und der Knochenumsatz (vgl. Pearce et al., 2007, S. 4; Nunamaker, 1998, S. 58) der Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse bei Versuchstieren und Menschen sein. Der Unterschied bei der Entwicklung von Diabetes (Alloxan oder Streptozotocin zerstören die Langerhans'schen Betazellen, was zu Diabetes führt) bei Versuchstieren und Menschen (Typ-2-Diabetes entwickelt sich aufgrund von Glukoseresistenz auf zellulärer Ebene und einem höheren Glukosespiegel im Gewebe, wodurch die Funktion der Langerhans'schen Betazellen langfristig unterdrückt wird) könnte ein Grund für den Unterschied im BIC sein. Das Ergebnis einer experimentellen Studie an fettleibigen diabetischen Ratten untermauert die obige Erklärung, da bei fettleibigen diabetischen Ratten kein Unterschied im BIC im Vergleich zu normalen Ratten festgestellt wurde (vgl. Casap et al., 2008, S. 461).

In den meisten klinischen Studien wurde berichtet, dass der Erfolg von Zahnimplantaten bei Diabetikern genauso gut ist wie bei normalen Menschen. Der Grund dafür könnte darin liegen, dass in fast allen Studien kontrollierte Diabetiker einbezogen wurden. Die anhaltende Hyperglykämie ist für die Entwicklung von mikrovaskulären Komplikationen und folglich für das frühe oder späte Versagen von Implantaten verantwortlich. Daher kann ein unkontrollierter Diabetes, der sich in der Messung des glykosylierten Hämoglobins HbA_{1c} widerspiegelt (gibt den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel über einen Zeitraum von 2 bis 3 Monaten an (vgl. Derr et al., 2003, S. 2730), wobei ein Wert von 6 bis 8 auf einen gut eingestellten, von 8,1 bis 10 auf einen mäßig eingestellten und von mehr als 10 auf einen schlecht eingestellten Diabetes hinweist), der über einen längeren Zeitraum anhält und Anzeichen für mikrovaskuläre Komplikationen aufweist, den Erfolg eines Zahnimplantats erheblich beeinträchtigen. Allerdings wurden in keine der Studien solche unkontrollierten Patienten aufgenommen, oder anders ausgedrückt: Keiner der Chirurgen ist das Risiko eingegangen, bei solchen Menschen ein Zahnimplantat einzusetzen.

Selbst ein gut oder mäßig eingestellter Diabetes, der über einen sehr langen Zeitraum (mehr als 10 Jahre) besteht, kann zu Komplikationen führen und die Gesundheit des Gewebes

beeinträchtigen. Der beeinträchtigte Zustand zusammen mit einigen ungünstigen restaurativen Faktoren kann den Erfolg von Zahnimplantaten beeinträchtigen. Daher wirken sich zahlreiche Faktoren, die mit der Rehabilitation und dem Diabetes selbst in Verbindung stehen, mehr oder weniger stark auf das Überleben von Zahnimplantaten bei Diabetikern aus (vgl. Michaeli, Weinberg und Nahlieli, 2009, S. 641). Eine umsichtige Berücksichtigung der genannten Faktoren während der Rehabilitation verbessert den Erfolg und damit das Überleben von Zahnimplantaten bei Diabetikern.

4. Implantat-prothetische Vollbogen-Rehabilitation bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I: Retrospektive klinische Studie mit 10-jähriger Nachbeobachtung

Da das Durchschnittsalter steigt, kann Zahnlosigkeit ein immer häufigeres Problem darstellen (vgl. Tetè et al., 2021, S. 121).

Zahnimplantate zur Unterstützung festsitzender Prothesen könnten die beste therapeutische Wahl bei der Rehabilitation zahnloser Patienten darstellen (vgl. Gherlone et al., 2022, S. 6729).

Der Verlust von Zähnen führt zu einer erheblichen Knochenresorption, insbesondere im Seitenzahnbereich, was das Einsetzen herkömmlicher Implantate oft erschwert (vgl. Atwood, 1979, S. 13; Dias, et al., 2020, S. e016).

Wenn das Knochenangebot im Seitenzahnbereich ausreichend ist, kann die Insertion von sechs axialen Implantaten zur Unterstützung von festsitzenden Totalprothesen bevorzugt werden (vgl. Gallucci et al., 2016, S. s194; Messias, Nicolau und Guerra, 2021, S. s66). Im Gegensatz dazu könnten Rehabilitationen mit einer geringeren Anzahl von Implantaten, die auf der Insertion von geeigneten Vorrichtungen zur Nutzung des basalen Knochens basieren, eine valide therapeutische Alternative darstellen, um invasivere Verfahren mit einer höheren Anzahl von Komplikationen zu vermeiden (vgl. Bellini et al., 2009, S. 156).

Unter diesem Gesichtspunkt könnte die "All-on-Four"-Methode mit Sofortbelastung die intra- und postoperativen Risiken von Knochentransplantation und Sinuslift reduzieren, den klinischen Zeitaufwand verringern und die Patientenakzeptanz fördern (vgl. Afrashtehfar, 2016, S. 57; Fan, Liu und Wang, 2021, S. 379).

Der Anstieg des Durchschnittsalters der Bevölkerung geht jedoch mit einer erhöhten Inzidenz verschiedener Systemerkrankungen einher, darunter auch Diabetes, der von der ADA (American Diabetes Association) als eine Gruppe von Stoffwechselkrankheiten

definiert wird, die durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie) gekennzeichnet sind, weil der Körper nicht in der Lage ist, Insulin zu produzieren oder einzusetzen (vgl. Kerner und Brückel, 2014, S. 385).

Wie mehrere Autoren berichten, wirkt sich diese Pathologie sowohl auf das orale Mikrobiom, die Vaskularisierung und Heilungsprozesse als auch auf die Speichelzusammensetzung aus (vgl. Mealey und Rose, 2008, S. 137; Parakh, et al., 2020, S. 158; Nazir et al., 2018, S. 1547).

Bei der Implantat-Rehabilitation kann ein falsches Management des diabetischen Patienten das Risiko sowohl für intraoperative Komplikationen, wie z. B. eine hypoglykämische Krise (vgl. Kuzulugil et al., 2019, S. 401), als auch für postoperative Komplikationen, wie z. B. ein Scheitern der Osseointegration, eine beeinträchtigte Weichgewebeheilung, Mukositis und Periimplantitis, erhöhen (vgl. Jiang, et al., 2021, S. 11; Wagner et al., 2022, S. 1; Donos und Calciolari, 2014, S. 427).

Ziel dieser retrospektiven klinischen Studie war es, das Implantatüberleben, den marginalen Knochenverlust sowie die klinischen und prothetischen Komplikationen bei gesunden Patienten und Patienten mit Typ-I-Diabetes zu bewerten und zu vergleichen, um festzustellen, ob es Unterschiede zwischen gesunden Patienten und Patienten mit kompensiertem Typ-I-Diabetes gibt, die sich einer implantatprothetischen Vollbogenrehabilitation unterziehen.

4.1 Materialien und Methoden

4.1.1 Auswahl der Patienten

Diese vergleichende retrospektive klinische Studie wurde in der zahnärztlichen Abteilung des IRCCS San Raffaele Hospital in Mailand, Italien, durchgeführt. Die Genehmigungsnummer der Ethikkommission lautet 190/INT/2021.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt und folgte den STROBE-Richtlinien (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) für Kohortenstudien (<http://www.strobe-statement.org>). Im Zeitraum von Januar 2011 bis November 2021 wurden nacheinander Patienten mit vollständig zahnlosem Ober- und/oder Unterkiefer oder einer schweren Beeinträchtigung der Restbezahnung in einem oder beiden Kiefern aufgenommen.

Die Zulassungskriterien lauteten wie folgt: Zahnlosigkeit eines oder beider Kieferbögen oder schwere Beeinträchtigung der Restzähne, die eine festsitzende prothetische Rehabilitation erfordern, das Fehlen jeglicher systemischer Erkrankungen oder das Vorliegen von Diabetes als einzige Pathologie.

Ausschlusskriterien waren Raucher, das Vorhandensein anderer systemischer Erkrankungen als Diabetes, nicht kompensierter Diabetes, Bisphosphonattherapie, Kopf- und Halsbestrahlung vor weniger als einem Jahr, schwere Zahnfehlstellungen, schwere Parafunktionen und die Unfähigkeit, sich an häusliche und professionelle Hygieneprotokolle zu halten.

Alle Diagnosen wurden klinisch und röntgenologisch gestellt. Die Röntgenuntersuchung wurde auf der ersten Ebene mit einem Panoramaröntgenbild und auf der zweiten Ebene mit einer Kegelstrahl-Computertomographie (CBCT) durchgeführt, um die Restknochenhöhe und -breite zu ermitteln.

Je nachdem, ob keine systemischen Erkrankungen vorlagen (Gruppe A) oder ob ein Typ-I-Diabetes vorlag (Gruppe B), wurde die Stichprobe in zwei Gruppen aufgeteilt.

Etwa einen Monat vor der Operation wurden Bluttests angeordnet, um den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten zu überprüfen und mögliche Anzeichen eines unkompenzierten Diabetes zu erkennen (vgl. Diz, Scully und Sanz, 2013, S. 198).

4.1.2 Implantat-prothetisches Protokoll

Eine Antibiotikaphylaxe (2 g Amoxicillin 1 h vor dem Eingriff) wurde nur bei Patienten mit Diabetes mellitus durchgeführt (vgl. Gómez-de Diego et al., 2014, S. e485).

Die Operation wurde unter Narkose durchgeführt, die durch lokale Infiltrationen von Opticain 120 Lösung mit Adrenalin 1:80.000 (AstraZeneca, Mailand, Italien) eingeleitet wurde.

Ein krestaler Schnitt in palatinaler oder lingualer Richtung, um mehr keratinisiertes Gewebe zu erhalten, sowie mediale und distale vertikale Entlastungsschnitte ermöglichten die Bildung eines vollflächigen Lappens. Der freigelegte Knochenkamm wurde mit einem geraden Handstück und einer Oxivore-Zange reguliert. Die Mittellinie, die Kieferhöhlenregion und der Nervus mentalis wurden mit einem sterilen Stift als Referenzstellen für die Platzierung der Vorrichtungen markiert.

Entsprechend der Restknochenhöhe im posterioren Kiefer (vgl. Aghaloo et al., 2019, S. 38), die auf dem CBCT [21] zu sehen ist, wurden sechs gerade Implantate oder zwei gerade und zwei mesial und distal gekippte Implantate gesetzt. Zur Perforation des kortikalen Knochens wurde ein lanzettförmiger Bohrer verwendet. Ein Pilotbohrer mit einem Durchmesser von 2,00 wurde verwendet, um einen Implantatweg zu schaffen und die Einstellung der Vorrichtung zu definieren. Ein Positionierungsstift wurde eingesteckt, um die Implantatposition, die Emergenz und, falls vorhanden, die Angulation zu überprüfen. Es wurden Bohrer mit progressivem Durchmesser bis zum endgültigen Durchmesser der Halterung verwendet. Die Stelle wurde vertikal überpräpariert und transversal unterpräpariert, um die primäre mechanische Stabilität zu fördern. Das Eindrehmoment lag zwischen 30 und 40 N-cm vor dem endgültigen Einsetzen des Implantats, um eine sofortige Belastung zu ermöglichen. Bei unvollständigem Sitz des Implantats wurde eine manuelle Schraube verwendet.

Wenn sechs axiale Befestigungen eingesetzt wurden, wurden gerade oder abgewinkelte Abutments mit einem Winkel von 17 Grad verwendet, um eine fehlende Parallelität auszugleichen.

Im Falle des "All-on-Four"-Protokolls wurden abgewinkelte Abutments mit 30 oder 45 Grad auf gekippte Implantate und gerade auf axiale geschraubt.

Die Lappenanpassung und Naht erfolgte mit nicht resorbierbarem 3-0-Nahtmaterial (Vicryl; Ethicon, Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ, USA) um Verschlusschrauben oder extreme Abutments.

Titan-Zylinder wurden auf die Abutments geschraubt; in ihre Korrespondenz wurde ein Vollacrylic-Kunststoffprovisorium gebohrt, das aus vorläufigen Abdrücken, die eine Woche vor dem Eingriff genommen wurden, gewonnen wurde, um Abdrucke zu nehmen (Permadyne, ESPE, Seefeld, Deutschland).

Zur Beurteilung der korrekten Implantatpositionierung wurden intraorale Röntgenaufnahmen angefertigt. Jedem Patienten wurde eine Antibiotikatherapie (Amoxicillin 1 g zweimal täglich für 6 Tage nach dem Eingriff) und eine Analgetikatherapie (nichtsteroidale Antirheumatika, je nach Bedarf) verordnet. Mundspülungen mit einer chlorhexidindigluconathaltigen Lösung (0,12 % oder 0,2 %) wurden zweimal täglich für 10 Tage empfohlen. Eine Woche nach dem chirurgischen Eingriff wurde die provisorische Prothese abgeschraubt, um die Nähte zu entfernen.

Etwa 3 Stunden nach dem Eingriff wurde ein verschraubtes, metallverstärktes Kunststoffprovisorium mit maximal 12 Zähnen und ohne Kragarm eingesetzt. Die Schraubenzugangslöcher wurden mit provisorischem Kunststoff (Fermit, Ivoclar Vivadent, Naturno, Bozen, Italien) abgedeckt.

Vier Monate später wurde die provisorische Prothese durch eine implantatgetragene definitive Prothese aus Acrylharz mit Titangerüst ersetzt und mit einem distalen Freienstück versehen.

Zur Überprüfung der Okklusion wurde ein Artikulationspapier (Bausch, Nashua, NH, USA) verwendet, das das natürliche Gebiss nachbildete.

Die Schraubenzugangslöcher wurden mit Acrylharz (Fermit, Ivoclar Vivadent Naturno, Bozen, Italien) abgedeckt.

4.1.3 Nachuntersuchung

Die Nachuntersuchungen erfolgten 1 Woche nach dem Eingriff, nach 3 und 6 Monaten und dann einmal jährlich für die nächsten 10 Jahre.

Professionelle Mundhygienesitzungen wurden alle 4 Monate nach dem chirurgisch-prothetischen Eingriff durchgeführt.

4.1.4 Klinische Ergebnisse

4.1.4.1 Überlebensrate der Implantate

Die Implantatüberlebensrate basierte auf dem Implantatverlust während des Nachbeobachtungszeitraums.

Nach Auswertung der Implantatüberlebensrate in jeder Gruppe wurden Gruppe A und Gruppe B verglichen, um festzustellen, ob es Unterschiede zwischen gesunden Patienten und Patienten mit Typ-I-Diabetes gibt.

4.1.4.2 Marginaler Knochenverlust

Intraorale Röntgenaufnahmen wurden nach 3, 6 und 12 Monaten sowie einmal jährlich während der Nachbeobachtungszeit angefertigt. Die Software (DIGORA 2.5, Soredex, Tuusula, Finnland) wurde für jedes Bild anhand des bekannten Durchmessers der Halterung am koronalsten Punkt des Implantathalses kalibriert, um marginale Knochenunterschiede zu bewerten. Der lineare Abstand zwischen dem koronalsten Punkt der Knochenimplantatkontakte und dem koronalen Rand des Implantathalses wurde auf der

mesialen und distalen Seite auf 0,01 mm genau gemessen und dann der Durchschnitt berechnet. Die Knochenniveauveränderungen der einzelnen Implantate wurden zunächst auf Patientenebene und dann auf Gruppenebene gemittelt. Die Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet und verglichen.

4.1.4.3 Klinische Komplikationen

Mögliche klinische Komplikationen wie postoperative Ödeme, Schmerzen bei Einnahme von Analgetika, Blutungen und/oder Wundinfektionen wurden bei den Nachkontrollen erfasst.

4.1.4.4 Prothetische Komplikationen

Jegliche prothetische Komplikation wie Fraktur der provisorischen Prothese, Lockerung der provisorischen Schraube (Pfeiler), Lockerung der provisorischen Schraube (Prothetik) und/oder Ablösung des Verblendmaterials (endgültige Prothese) wurde bei der Visite der Patienten erfasst.

4.1.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit Python 3.8.5 und den folgenden Paketen durchgeführt: math, sciPy und pandas. Je nach Stichprobenverteilung, Varianz und Versuchsanordnung wurden parametrische t-Tests für unabhängige Stichproben, Chi-Quadrat-Tests von Pearson oder z-Tests verwendet, um Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen bzw. auszuschließen. Bei allen Analysen wurden p-Werte $< 0,05$ als signifikant angesehen. Die Daten wurden auf aggregierter Ebene ausgewertet.

Zur Untersuchung der Unterschiede in Bezug auf die Überlebensraten der Implantate, klinische Komplikationen und prothetische Komplikationen zwischen Gruppe A und Gruppe B wurden Pearson-Chi-Quadrat- und z-Tests auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ durchgeführt.

Zum Vergleich des marginalen Knochenverlusts zwischen Gruppe A und Gruppe B nach 6 Monaten und jährlich bis zum 10-Jahres-Follow-up wurden Pearson-Chi-Quadrat-Tests und Student's t-Tests auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ durchgeführt.

4.2 Ergebnisse

Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien wurden 47 Patienten (26 Frauen, 21 Männer) mit totaler Zahnlosigkeit eines oder beider Kieferbögen oder mit der Notwendigkeit der Abtrennung von beeinträchtigten Restzähnen in diese Studie aufgenommen. Das

Durchschnittsalter betrug 68 Jahre (Spanne: 57-79). Die Stichprobe wurde in zwei Gruppen aufgeteilt: 25 Patienten wurden in Gruppe A, 22 in Gruppe B aufgenommen.

Je nach Grad des Knochenschwunds im Seitenzahnbereich erhielten die Patienten eine Vollbogen-Rehabilitation (eines oder beider Kiefer) mit 6 axialen Implantaten oder, wenn die Restknochenhöhe im Seitenzahnbereich unzureichend war, eine All-on-Four-Rehabilitation, bei der insgesamt 236 Zahnimplantate gesetzt wurden.

4.2.1 Überlebensrate der Implantate

Was die Überlebensrate der Implantate betrifft, so gingen in Gruppe A vier Implantate während der Nachbeobachtungszeit verloren, in Gruppe B waren es sechs.

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Implantatüberlebensraten (frühe und späte Ausfallraten) zwischen Gruppe A und Gruppe B festgestellt ($p > 0,05$). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen scheinen bei einem Konfidenzniveau von 95 % nicht signifikant genug zu sein, um die Nullhypothese zu verwerfen, und die beiden Gruppen sollten als statistisch nicht unterschiedlich betrachtet werden.

4.2.2 Marginaler Knochenverlust

Was den marginalen Knochenverlust betrifft, so wurden die erfassten Werte nach den während der Nachuntersuchung erhaltenen Messungen und dem Durchschnitt für jede Gruppe zusammengefasst.

Bei keiner der Nachuntersuchungen wurden statistisch signifikante Unterschiede im marginalen Knochenverlust zwischen Gruppe A und Gruppe B festgestellt ($p > 0,05$). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen scheinen bei einem Konfidenzniveau von 95 % nicht signifikant genug zu sein, um die Nullhypothese zu verwerfen, und die beiden Gruppen sollten als statistisch nicht unterschiedlich betrachtet werden.

4.2.3 Klinische Komplikationen

Zu den klinischen Komplikationen ist zu sagen, dass in Gruppe A in zwei Fällen und in Gruppe B in vier Fällen ein postoperatives Ödem festgestellt wurde, während kein Patient über postoperative Schmerzen berichtete. Postoperative Blutungen und Wundinfektionen traten bei Patienten mit Typ-I-Diabetes häufiger auf als bei Patienten der Gruppe A.

Mit Ausnahme der Variable Blutung scheinen die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der klinischen Komplikationen (Ödeme, Schmerzen, Blutungen und Wundinfektionen) bei einem Konfidenzniveau von 95 % nicht signifikant genug zu sein, um

die Nullhypothese zu verwerfen. Die Ergebnisse des Pearson's Chi-Quadrat-Tests und des z-Tests auf einem Konfidenzniveau von 99 % deuten darauf hin, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied bei den klinischen Komplikationen zwischen Gruppe A und Gruppe B gibt.

4.2.4 Prothetische Komplikationen

Was die prothetischen Komplikationen betrifft, so kam es in Gruppe A in zwei Fällen und in Gruppe B in zwei Fällen zu einer Fraktur der provisorischen Prothese; eine Lockerung der provisorischen Schraube (Abutment) wurde in drei Fällen in Gruppe A und in drei Fällen in Gruppe B festgestellt; in nur einem Fall kam es zu einer Lockerung der provisorischen Schraube (Prothese). Während der Nachuntersuchung wurde keine Ablösung des Verblendmaterials (endgültiger Zahnersatz) festgestellt.

Bei den prothetischen Komplikationen (Fraktur der provisorischen Prothese, Lockerung der provisorischen Schraube (Abutment), Lockerung der provisorischen Schraube (Prothese) und Ablösung des Verblendmaterials (endgültige Prothese)) wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe A und Gruppe B festgestellt ($p > 0,05$). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen scheinen bei einem Konfidenzniveau von 95 % nicht signifikant genug zu sein, um die Nullhypothese zu verwerfen, und die beiden Gruppen sollten als statistisch nicht unterschiedlich betrachtet werden.

Dieser Abschnitt kann durch Zwischenüberschriften unterteilt werden. Er sollte eine knappe und präzise Beschreibung der Versuchsergebnisse, ihrer Interpretation sowie der experimentellen Schlussfolgerungen enthalten, die gezogen werden können.

4.3 Diskussion

Bei den für diese Studie ausgewählten Patienten wurde ein anamnestischer Fragebogen ausgefüllt, und im Vorfeld der Implantatoperation waren Blutuntersuchungen erforderlich, um den allgemeinen Gesundheitszustand und die Eignung für den geplanten Eingriff zu beurteilen.

Eine systemische Beurteilung des Patienten, der sich einer Implantatoperation unterzieht, durch eine ordnungsgemäße Erhebung anamnestischer Daten und eine angemessene Auswertung der Bluttests könnte entscheidend sein (vgl. Diz, Scully und Sanz, 2013, S. 203; Gómez-de Diego et al., 2014, S. e487).

Nicht kompensierte systemische Pathologien können die Osseointegration des Implantats und die Überlebensrate des Implantats beeinträchtigen und intra- und postoperative Komplikationen fördern (vgl. Aghaloo et al., 2019, S. 41).

Wie von de Bedout et al. (2018, S. 494) berichtet, liegt der Schwellenwert des Nüchternblutzuckerspiegels bei Diabetikern für die sichere Durchführung oralchirurgischer Eingriffe bei 180 mg/dL oder 200 mg/dL; bei höheren Werten, aber weniger als 234 mg/dL, können notfallmäßige chirurgische Eingriffe durchgeführt werden, während bei einem Nüchternblutzuckerspiegel von 240 mg/dL oder mehr jede zahnärztliche Behandlung vermieden werden sollte (vgl. Byakodi, Gurjar und Soni, 2017, S. 58; Estrich, Araujo und Lipman, 2019, S. 78).

Vor dem chirurgischen Eingriff wurde allen Patienten eine Antibiotikaphylaxe verabreicht. Wie von Ramu und Padmanabhan (2012, S. 751) vorgeschlagen und von anderen Studien (vgl. Lockhart et al., 2007, S. 461; Ahmadi, Ebrahimi und Ahmadi, 2021, S. 4) bestätigt, kann die Verabreichung einer Antibiotikaphylaxe bei Diabetikern im Falle einer unkompenzierten Pathologie als obligatorisch angesehen werden, wird aber auch in anderen Fällen empfohlen.

Die Überlebensrate der Implantate betrug in der vorliegenden Studie 96,72 % bei den gesunden Patienten und 94,74 % bei den diabetischen Patienten.

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt, weder in Bezug auf das Implantatüberleben noch auf den marginalen Knochenverlust.

Ähnliche Ergebnisse erzielten Sannino et al. in ihrer Studie über die Rehabilitation des zahnlosen Oberkiefers im Seitenzahnbereich, in der sie gesunde Patienten und Patienten mit kompensiertem Typ-I-Diabetes verglichen, wobei keine statistisch signifikanten Unterschiede bei einem der beiden Parameter festgestellt wurden (vgl. Sannino et al., 2017, S. 389).

Sghaireen et al. verglichen in ihrer retrospektiven klinischen Studie bei der 3-Jahres-Nachbeobachtung Implantatversagen bei gesunden Patienten und Patienten mit kompensiertem Diabetes, und es wurde eine nicht signifikante ($p = 0,422$) Versagensrate in der Fallgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (9,04 %) festgestellt, was den Schluss zulässt, dass bei kompensiertem Diabetes keine zusätzlichen Risiken im Vergleich zu einem gesunden Patienten bestehen, der sich einer Zahnimplantattherapie unterzieht (vgl. Sghaireen et al., 2020, S. 5253).

Was die Auswirkungen von Diabetes auf den marginalen Knochenverlust betrifft, so sind die Ergebnisse in der Literatur widersprüchlich.

Im Gegensatz zur vorliegenden Studie kamen Souto-Maior et al. in ihrer systematischen Übersichtsarbeit zu dem Ergebnis, dass zwar keine Unterschiede in der Implantatüberlebensrate zwischen gesunden und diabetischen Probanden gefunden wurden, Diabetes aber den marginalen Knochenverlust negativ beeinflusst (vgl. Souto-Maior et al., 2019, S. 336).

Ähnliche Ergebnisse meldeten Tan et al. (2019, S. 549) in einer früheren Studie, in der sie den marginalen Knochenverlust auf einen unkontrollierten Wert des glykosylierten Hämoglobins (HbA1C) zurückführten, der, wie Diz et al. (2013, S. 204) berichteten, ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen verbunden ist (vgl. Ravidà et al., 2022, S. 224).

Die Rolle des HbA1C-Wertes wurde auch von Robertson et al. in ihrer Literaturübersicht bestätigt, die feststellten, dass chirurgische Eingriffe nur dann sicher durchgeführt werden können, wenn der Wert dieses Proteins unter 7 % liegt (vgl. Robertson, Drexler und Vernillo, 2003, S. 18).

In der vorliegenden Studie berichtete kein Patient über postoperative Schmerzen, was beweist, dass die Verabreichung von Analgetika bei Bedarf wirksam sein kann (vgl. Khouly et al., 2021, S. 2514; AlQutub, 2021, S. 3).

Postoperative Blutungen und Wundinfektionen wurden bei Patienten mit Typ-I-Diabetes häufiger festgestellt als bei Patienten der Gruppe A, was beweist, dass die aus dieser Krankheit resultierenden vaskulären Veränderungen die Wundheilungsaktivitäten beeinträchtigen könnten.

Kopman et al. (2005, S. 616) berichten, dass ein hoher Blutzuckerspiegel und die nicht-enzymatische Glykierung von Proteinen zur Bildung von fortgeschrittenen Glykierungsendprodukten (AGEs) führen, die die Permeabilität des Endothels erhöhen, den Fluss von Entzündungszellen steigern und folglich mikrovaskuläre Komplikationen und eine verzögerte Wundheilung verursachen können (vgl. Tetè et al., 2021, S. 67; Alberti et al., 2020, S. 70).

Ein weiterer Faktor, der alle betrachteten Parameter beeinflussen könnte, betrifft die Rolle der hygienischen Pflege und der Einhaltung von Nachsorgeprotokollen durch den Patienten, die für die Überlebensrate des Implantats, den marginalen Knochenverlust, die Prävention

und das frühzeitige Abfangen von postoperativen und prothetischen Komplikationen von Bedeutung sein könnten (vgl. Tarawali, 2015, S. 514; Polizzi, et al., 2021, S. 158; Cattoni, et al., 2021, S. 43).

5. Behandlungserfolge mit osseointegrierten Bränemark-Implantaten bei Diabetikern

Bränemark-Implantate werden seit über dreißig Jahren erfolgreich in der klinischen Zahnmedizin eingesetzt. In zahlreichen Studien wurde über die klinischen Ergebnisse dieser Modalität sowohl bei zahnlosen als auch bei teilweise zahnlosen Patienten berichtet (vgl. Zarb und Schmitt 1990a,b,c; Avivi- Arber und Zarb, 1996; Wyatt und Zarb, 1998).

Der geringe Prozentsatz an frühen Implantatversagen wird im Allgemeinen als Ergebnis einer fehlerhaften Auswahl des Implantatlagers, einer aggressiven chirurgischen Technik oder einer Bewegung des Implantats aufgrund einer frühen Belastung angesehen. Späte Misserfolge, die zwar relativ selten sind, wurden verschiedentlich als Folge einer okklusalen Überbelastung, d. h. einer funktionellen Belastung, die die Tragfähigkeit des umgebenden Knochens übersteigt (vgl. Isidor, 1997, S. 4), oder als Folge einer bakteriellen Infektion angegeben (vgl. Mombelli et al., 1987, S. 147). Während die meisten Autoritäten darin übereinstimmen, dass die Überbelastung mit Sicherheit ein Faktor ist, gibt es eine Kontroverse über die Rolle, die die parodontalen Erreger spielen. Einige Autoren berichten, dass ihr Vorhandensein bei bestimmten Personen zu einem stärkeren Knochenabbau und damit zu einem früheren Verlust des Implantats führt, während andere der Meinung sind, dass ihre Rolle bei den festgestellten Spätschäden minimal ist.

Andere Faktoren wie Rauchen (vgl. Bain und Moy, 1993; Lindquist et al., 1997; Habsha, 1998), kardiovaskuläre Erkrankungen (vgl. Khadivi, 1993, S 4), Alter (vgl. Bryant und Zarb, 1998, S. 494), Osteoporose (vgl. Dao, Anderson und Zarb, 1993, S. 139), medizinische Absicherung und Medikamente (vgl. Weyant, 1994, S. 97) und Östrogenspiegel (vgl. Cuerin, 1997, S. 583) wurden ebenfalls auf ihren Einfluss auf das Behandlungsergebnis von osseointegrierten Implantaten untersucht. Mit Ausnahme des Rauchens (vgl. Lindquist et al., 1997, S. 1669) wurden diese Faktoren jedoch nicht im Hinblick auf ihre Rolle für das Verhalten des marginalen Knochens untersucht, der die Implantate mit dem Implantat umgibt.

Die Daten aus den Berichten über das Verhalten des marginalen Knochens um die Bränemark-Implantate deuten darauf hin, dass bei einigen Patienten 10 % des Knochens

abgebaut werden, was die für die meisten Implantate angegebene jährliche Rate von 0,1 mm übersteigt, ohne dass es zu einem kurzfristigen Implantatverlust kommt. Darüber hinaus kann es bei anderen Patienten sogar zu einem Knochenwachstum um ihre Implantate herum kommen (vgl. Wyatt, 1996, S. 4). In einer prospektiven Studie berichtete Wyatt, dass etwa 15 % der Patientenpopulation einen Knochenverlust von mehr als 0,1 mm pro Jahr erlitten und dass 15-20 % ein Knochenwachstum aufwiesen. Er stellte keinen Zusammenhang mit dem Alter, dem Geschlecht oder dem Vorhandensein einer marginalen Entzündung nach dem ersten Jahr fest. Er berichtete, dass der Knochenverlust um die Implantate nicht durch das Vorhandensein von Zahnfleischentzündungen beeinflusst wurde. Er stellte jedoch bei jüngeren Patienten, bei Männern, bei Patienten mit implantatgetragenen distalen Extensionsprothesen und im Unterkiefer im Vergleich zum Oberkiefer im ersten Jahr der Belastung einen erhöhten Knochenverlust um die Implantate herum fest. In seiner Studie wurde nicht versucht, systemische oder verhaltensbedingte Faktoren zu ermitteln, die sich auf die Physiologie des Knochens um die Implantate auswirken (vgl. Wyatt, 1996, S. 6; Wyatt und Zarb, 1998, S. 206).

Lindquist et al. (1997, S. 1669) berichteten kürzlich über den Zusammenhang zwischen Rauchen und marginalem Knochenverlust in einer 10-Jahres-Follow-up-Studie. Sie stellten fest, dass bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern ein größerer Knochenverlust zu beobachten war, und dass eine schlechte Mundhygiene in Verbindung mit dem Rauchen den beobachteten Knochenverlust noch verstärkte. Schlechte Mundhygiene bei Nichtrauchern hatte kaum Auswirkungen auf den Knochenabbau. Da das breite Spektrum der Faktoren, die sich auf das periimplantäre Knochenverhalten auswirken können, kaum erforscht ist, erscheint es sinnvoll, sich zunächst auf diese Faktoren zu konzentrieren. Eine unvollständige Liste dieser Faktoren würde Folgendes umfassen:

- a) allgemeine Gesundheitszustände wie Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Nierenerkrankungen, Allergien und Bluthochdruck;
- b) Medikamente wie Östrogen, Progesteron, NSAIDS, Steroide, Diuretika und Antibiotika und
- c) soziale Verhaltensweisen wie ein stressiger Lebensstil und/oder stressige Ereignisse und Alkoholkonsum.

Während es in der Implantatliteratur an faktorenlosen Studien mangelt, bietet die parodontale Literatur auch viele Informationen über die Faktoren, die den Knochenverlust um natürliche Zähne herum beeinflussen, und kann Hinweise auf das Knochenverhalten um

Implantate herum liefern. Der Knochenabbau um natürliche Zähne mit Parodontalerkrankungen wird auf 7-1 % geschätzt, was sich nicht von dem um Implantate unterscheidet. Es hat sich gezeigt, dass der Knochenschwund von vielen Faktoren abhängt, darunter verschiedene bakterielle Erreger, die systemische Gesundheit und die Einnahme von Medikamenten. So wurde beispielsweise festgestellt, dass die Knochenverluste bei Diabetes (vgl. Thorstenson, 1995, S. 33; Taylor et al., 1998, S. 78), Stress (vgl. Moss et al., 1996, S. 1062), Alkoholkonsum und Rauchen (vgl. Grossi et al., 1995, S. 26) zunimmt und bei der Einnahme von Tetrazyklinen (vgl. Golub et al., 1984, S. 653), NSAIDS (vgl. Feldman et al., 1983, S. 133), Nierenerkrankungen (vgl. Grossi et al., 1995, S. 26) und Allergien (vgl. Grossi et al., 1995, S. 27) abnimmt. Darüber hinaus weist die medizinische Fachliteratur auf weitere Faktoren hin, die im Knochenstoffwechsel eine Rolle spielen. Schilddrüsenhormontherapie (vgl. Schneider et al., 1994, S. 1247; Uzzar et al., 1996, S. 4281), Östrogen-therapie (vgl. Sowers et al., 1993, S. 316), niedrig dosierte Glukokortikoidtherapie (vgl. Saito et al., 1995, S. 117) und Thiazidtherapie (vgl. Morton et al., 1994, S. 1109; Feskanich et al. 1997, S. 81) beeinflussen nachweislich das Verhalten der Knochen.

Es liegt die Vermutung nahe, dass die Faktoren, die sich sowohl bei Parodontalerkrankungen als auch bei der Parodontaltherapie auf das Knochenverhalten um die natürlichen Zähne herum auswirken, sich in ähnlicher Weise auf das umliegende Implantatgewebe auswirken. Angesichts des Umfangs dieser Liste von Faktoren erscheint es ratsam, den Umfang der ersten Studie auf einen Faktor zu beschränken, der sich auf eine relativ große Zahl von Patienten auswirkt. Außerdem scheint es ratsam, einen Faktor auszuwählen, über den sowohl in der zahnmedizinischen als auch in der medizinischen Literatur ausführlich über seine Auswirkungen auf die systemische Physiologie sowie über seine spezifischeren Auswirkungen auf das orale Gewebe und die Wundheilung berichtet wurde.

Diabetes mellitus ist eine weit verbreitete Stoffwechselerkrankung, von der 45 % der Bevölkerung betroffen sind. Sie ist für 25 % der Endstadien des renitären Versagens und 50 % der Amputationen der unteren Extremitäten verantwortlich, ist die Hauptursache für Erblindung und verursacht 10 % der Krankenhaustage (vgl. Anciredi et al., 1990). Es gibt drei verschiedene Formen: den jugendlichen, insulinabhängigen Diabetes mellitus (früher bekannt als IDDM, heute als Typ 1 bezeichnet), den im Erwachsenenalter auftretenden, nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus (früher bekannt als NIDDM, heute als Typ 2 bezeichnet) und den Diabetes während der Schwangerschaft (Gestationsdiabetes, GDM). Darüber hinaus gibt es zahlreiche andere, nicht koronare Erkrankungen, die mit

verschiedenen genetischen Störungen, Krankheitszuständen oder dem Gebrauch von Medikamenten in Zusammenhang stehen und unter dem Oberbegriff "Sonstige" zusammengefasst werden. Typ I ist eine organspezifische Autoimmunerkrankung, für die eine genetische Prädisposition zu bestehen scheint. Typ 2 hingegen wird autosomal-dominant vererbt, wobei der Ausbruch durch Umweltfaktoren, insbesondere Fettleibigkeit, begünstigt wird. Diabetes ist durch Hyperglykämie, Glukosurie, Polyurie, Polydipsie und Polyphagie gekennzeichnet und geht mit akuten und chronischen Komplikationen einher, die auf einen veränderten Fett-, Protein- und Lipidstoffwechsel zurückzuführen sind. Zu den akuten Komplikationen gehören die Ketoazidose und das nicht-ketotische hyperosmolare Syndrom. Zu den chronischen Komplikationen gehören Atherosklerose, Arteriosklerose, koronare Herzkrankheit, Mikroangiopathie, Retinopathie, Blindheit, Nephropathie, Anfälligkeit für Infektionen und verzögerte Wundheilung (vgl. Guyton, 1987, S. 595).

Zu den Auswirkungen von Diabetes auf das Auftreten, den Verlauf und die Pathogenese von Parodontalerkrankungen sind umfangreiche Untersuchungen durchgeführt worden. Der Einfluss von Diabetes auf das Immunsystem, sowohl auf humoraler (vgl. Claggett und Page, 1978; Anil et al., 1990a, 1990b, 1990c) als auch auf zellulärer Ebene (vgl. Manouchehr-Pour et al., 1981; Nicolo et al., 1989; Cutler et al., 1991); Die Auswirkungen von Diabetes auf den Kollagenstoffwechsel (vgl. Kaplan et al., 1982, S. 4; Ramamurthy und Golub, 1983, S. 26) und auf die Mikrozirkulation (vgl. Listgarten et al., 1974, S. 678) sind untersucht worden. Es ist bekannt, dass Diabetes den Schweregrad der Parodontalerkrankung verändert und verschlimmert. Diabetiker mit frühem Beginn, langer Krankheitsdauer und schlechten Einstellungsergebnissen sind anfälliger für Parodontalerkrankungen. Sie haben mehr Anzeichen und Symptome wie verstärkte Entzündung des Zahnfleisches, verstärkten Knochenabbau, verstärkten Verlust des Zahnhalteapparates und tiefere Parodontaltaschen (vgl. Belting et al., 1964; Glavind et al., 1965, Cohen et al., 1970; Hugcsan et al. 1989, Tiiylylor et al., 1998) als Nicht-Diabetiker. Es hat sich auch gezeigt, dass sie verzögert auf chirurgische Eingriffe reagieren und weniger günstige chirurgische Ergebnisse erzielen. (vgl. Bashkar, 1986; Fahey et al., 1991; Devlin et al, 1996).

Obwohl auf dem Gebiet der Penodontologie und der Medizin viel über die Auswirkungen von Diabetes geforscht wurde, gibt es nur sehr wenige Untersuchungen über die Auswirkungen auf den Erfolg von oralen Implantaten oder auf den Stoffwechsel des periimplantären Gewebes aus Gingiva und Knochen. Mehrere Studien haben Diabetiker in ihre Behandlungsgruppen aufgenommen (vgl. Mericske-Stern und Zarb, 1993, S. 205), doch nur vier Studien (vgl. Smith et al., 1992; Shernoff et al., 1994; Kapur et al., 1998; Balshi et

al., 1999) haben speziell die Rolle des Diabetes für den Erfolg oder Misserfolg von oralen Implantaten untersucht. Die von Shernoff berichteten Erfolgsraten von 93,7 % (ein Jahr), 94,3 % von Balshi und 100 % (fünf Jahre) von Smith und Kapur unterscheiden sich nicht wesentlich von denen, die für die nicht-diabetische Bevölkerung berichtet wurden. In allen bisherigen Studien wurden jedoch keine angemessenen Kontrollen durchgeführt, es wurden mehrere signifikante Faktoren eingeführt, die im Design oder in der Analyse nicht kontrolliert wurden, es fehlten angemessene, genau definierte Erfolgskriterien oder es wurde die normale diabetische Routine der Patienten verändert. In keiner Studie wurde der Versuch unternommen, das periimplantäre Gewebeverhalten über einen längeren Zeitraum zu untersuchen.

In Tierstudien mit unkontrollierten und kontrollierten Diabetikermodellen wurde ein geringeres Knochenwachstum in der Umgebung und ein geringerer Knochenkontakt mit verschiedenen Arten von Implantaten festgestellt (vgl. Talcshita et al., 1997; Iyama et al., 1997; Takeshita et al., 1998; Nevins et al., 1998; Fiorellini et al., 1999; McCracken et al., 2000). Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Diabetiker bleibt jedoch unbekannt.

Es wird vorgeschlagen, die Auswirkungen von Diabetes mellitus auf das Erfolgs-/Misserfolgsverhältnis osseointegrierter Implantate und seinen Einfluss auf das periimplantäre Knochenverhalten von Patienten zu untersuchen, die in der Implantatprothetikabteilung der zahnmedizinischen Fakultät der Universität Toronto behandelt wurden, und zwar mit einem retrospektiven Ansatz. Diese Ergebnisse werden mit der Art, dem Grad der Kontrolle, der Dauer und dem Vorhandensein von Komplikationen des Diabetes in Zusammenhang gebracht. Auch das gleichzeitige Vorhandensein anderer Gesundheitsprobleme und das Rauchen bei Vorliegen von Diabetes werden untersucht.

5.1 Diabetes

5.1.1 Epidemiologie

Diabetes mellitus ist eine weit verbreitete Stoffwechselerkrankung, die durch eine Hyperglykämie infolge eines relativen Insulinmangels gekennzeichnet ist, der entweder durch eine fehlerhafte Insulinsekretion, eine fehlerhafte Insulinwirkung oder durch beides bedingt ist (d. h. relativer oder absoluter Insulinmangel). Bei 44 % der kanadischen Allgemeinbevölkerung oder etwa 1,5 Millionen Menschen (10,2 Millionen in den USA) wurde die eine oder andere Form von Diabetes diagnostiziert (vgl. Tan und MacLean, 1995, S. 242). Schätzungen zufolge wird diese Zahl bis zum Jahr 2000 auf 2,2 Millionen und bis

201 0 auf 3 Millionen ansteigen (vgl. Tan et al., 1997, S. 3). Aus den Statistiken der Vereinigten Staaten geht hervor, dass auf jede Person mit diagnostiziertem Diabetes eine weitere Person mit nicht diagnostizierter Krankheit kommt. Wenn die kanadische Bevölkerung dem Trend in den Vereinigten Staaten folgt, kann man davon ausgehen, dass die Prävalenz von Diabetes stark unterschätzt wird und dass die tatsächliche Prävalenz wahrscheinlich bei 8-10 % der Bevölkerung liegt (vgl. Meltzer et al, 1998, S. 12). Die Prävalenz von Diabetes steigt mit dem Alter von 2,0 % im Alter von 20 bis 44 Jahren auf 17,7 % im Alter von 65 bis 74 Jahren und mit einer Vorgeschichte von Diabetes und Fettleibigkeit in der Familie.

Diabetes ist ein schwerwiegendes Gesundheitsproblem und ist für 25 % der Endstufenversagen, 50 % der Amputationen der unteren Extremitäten, die Hauptursache für Erblindung und für 10 % aller Krankenhaustage verantwortlich. Diabetes ist die Hauptursache für koronare Herzkrankheiten, die Todesursache Nummer eins in Kanada. Diabetes kann eine sehr schwächende Krankheit sein, und man kann sagen, dass Patienten mit Diabetes in allen Alters-, Geschlechts- und Rassengruppen im Allgemeinen früher sterben als Menschen ohne Diabetes (8 Jahre kürzere Lebenserwartung für diabetische Erwachsene im Alter von 55-64 Jahren und 4 Jahre kürzer für diabetische Erwachsene im Alter von 65-74 Jahren). Darüber hinaus war das relative Risiko für alle Haupttodesursachen mit Ausnahme von Krebserkrankungen bei Diabetikern erhöht. Die Sterblichkeitsrate ist bei männlichen Diabetikern im Vergleich zu männlichen Diabetikern um 57 % und bei schwarzen Diabetikern im Vergleich zu weißen Diabetikern (ohne hispanische Abstammung) um 27 % höher. Am höchsten war die Sterblichkeitsrate bei Personen, die Insulin verwenden, und bei Personen, die seit mehr als 15 Jahren Diabetes haben.

Bei der Prävalenz gibt es große ethnische und geografische Unterschiede. Die Inuit haben die niedrigste gemeldete Prävalenz von Diabetes, während die Pima-Indianer und bestimmte nicht-kaukasische Bewohner der Pazifikregion eine Prävalenz von fast 35 % aufweisen. Finnland und Schweden weisen weltweit die höchste Inzidenz von Typ-1-Diabetes bei Kindern unter 15 Jahren auf. Bei Kindern aus diesen Ländern ist die Inzidenz 30-mal höher als bei Kindern in Japan. In den USA ist die Prävalenz bei nicht-hispanischen Schwarzen 1,6-mal und bei mexikanisch-menschlichen Kindern 1,9-mal so hoch wie bei nicht-hispanischen Weißen. Die Raten scheinen bei beiden Geschlechtern unabhängig von der Rasse gleich zu sein.

Die Kosten für die Behandlung von Diabetes sind sowohl für den Einzelnen als auch für das medizinische System enorm. Ausgehend von Zahlen aus den USA wird geschätzt, dass jeder siebte Dollar, der für die Gesundheitsversorgung ausgegeben wird, für die Behandlung von Diabetes und seinen Komplikationen aufgewendet wird. Es hat sich gezeigt, dass ein angemessenes Management die wirtschaftliche Belastung durch diese Krankheit verringern kann.

Aufgrund der hohen Prävalenz, der hohen Morbidität und der hohen Kosten, die mit Diabetes verbunden sind, wurde die Diabetesversorgung umfassend untersucht und gut organisiert, um eine möglichst tiefgreifende Veränderung des natürlichen Krankheitsverlaufs zu erreichen. Diabetikerteams, die von einem primären Gesundheitsdienstleister geleitet werden und an denen viele Disziplinen, einschließlich Pädagogen, beteiligt sind, spielen eine wichtige Rolle bei der Bewältigung dieser bedeutenden Gesundheitsstörung.

5.1.2 Arten von Diabetes:

Es gibt viele verschiedene Arten von Diabetes, die auf einer ätiologischen Klassifizierung beruhen. Zurzeit gibt es vier Hauptklassifizierungen: (vgl. Meltzer et al, 1998, Expertenausschuss für die Diagnose und Klassifizierung von Diabetes)

Typ 1 - Diabetes, der in erster Linie auf die Zerstörung der Betazellen zurückzuführen ist, Ketoazidose, immunvermittelt oder idiopathisch

Typ 2 - breites Spektrum, kann primär insulinresistent oder primär insulinunzulänglich sein
Gestationsdiabetes - tritt während der Schwangerschaft auf

Andere spezifische Typen - im Allgemeinen selten, im Zusammenhang mit bestimmten Gendefekten, anderen Krankheiten oder Drogenkonsum. (HNF = Hepatozytenkernfaktor, DNA = Desoxyriionukleinsäure)

Genetische Defekte der Betazellfunktion:

- Chromosom 12, HNF- 1a
- Chromosom 7, Glukokinase
- Chromosom 20, HNF-4a
- Nitichindriale DNA
- Andere

Genetische Defekte in der Insulinwirkung:

- Insulinresistenz Typ A
- Leprechaunismus
- Rabson-Mendenhall-Syndrom
- Lipotrophischer Diabetes
- Andere

Krankheiten des endokrinen Pankreas:

- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Trauma Pankreatektomie
- Neoplasie
- Zystische Fibrose Hämochromatose
- Fibrokalkulöse Pankreatopathie
- Andere

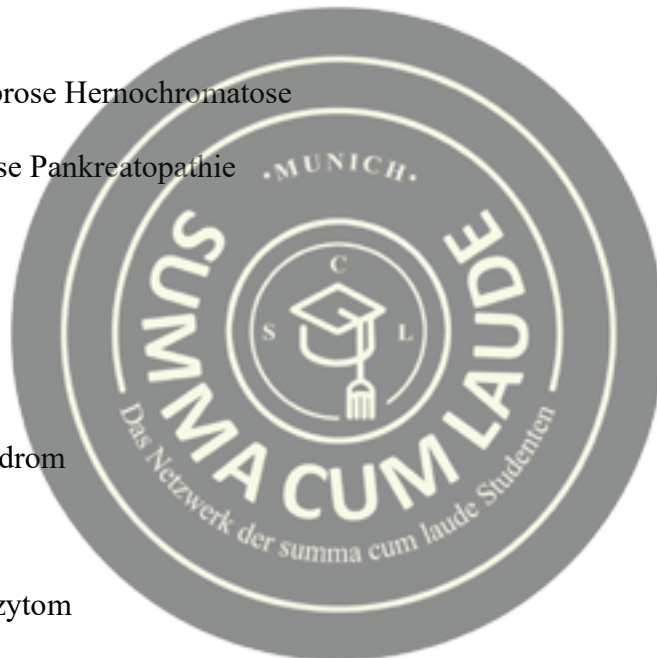
Endokrinopathien:

- Akromegalie
- Cushing-Syndrom
- Glukagonom
- Phäochromozytom
- Hyperthyreose
- Somatostatinom
- Aldosteronom
- Andere

Infektionen:

- Kongenitale Röteln
- Zytomegalievirus
- Andere

Ungewöhnlich immun-vermittelt



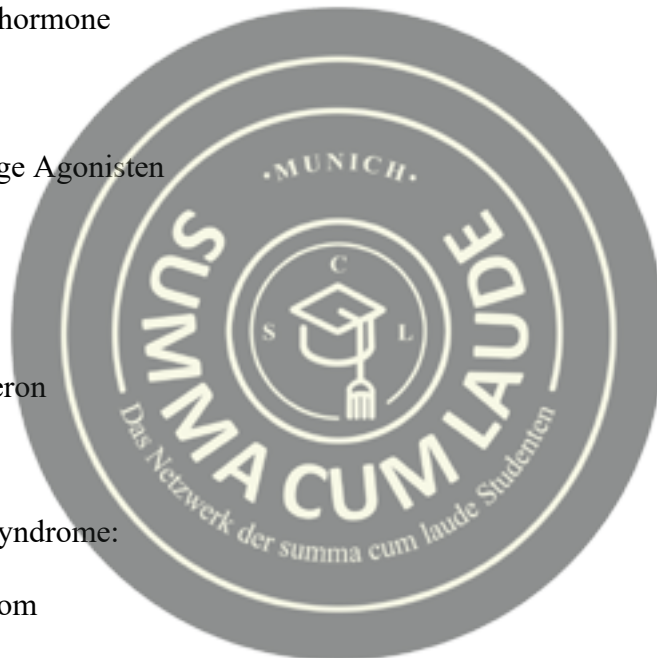
- Stiffman-Syndrom
- Anti-Insulinrezeptor-Antikörper
- Andere

Medikamentös oder chemisch induziert:

- Vacor
- Pentamidin
- Nikotinsäure
- Glukokortikoide
- Schilddrüsenhormone
- Diazoxyd
- Beta-adrenerge Agonisten
- Thiazin
- Dilantin
- Alpha-Interferon
- Andere

Andere genetische Syndrome:

- Down-Syndrom
- Klinefelter-Syndrom
- Turner-Syndrom
- Wolfram-Syndrom
- Friedreich-Ataxie
- Chorea Huntington
- Laurence-Biedel-Syndrom
- Myotonische Dystrophie
- Porphyrie
- Prader-Willi-Syndrom



- Andere

Gestationsdiabetes:

Gestationsdiabetes (GDM) ist eine Form der Krankheit, die sich während der Schwangerschaft entwickelt, in der Regel im dritten Trimester, und die bei 2-4% aller Schwangerschaften oder bei etwa 130.000 Personen pro Jahr in den USA auftritt. Die Prävalenz kann jedoch je nach untersuchter Population bis zu 14% betragen. Am häufigsten tritt sie bei Frauen über 25 Jahren auf, die fettleibig sind, einer ethnischen Gruppe angehören, die für Diabetes prädisponiert ist (Aboriginals, Hispanics, Asiaten und Afrikaner), eine Vorgeschichte mit Diabetes haben oder Babys mit einem Geburtsgewicht von über 4 kg zur Welt gebracht haben (vgl. Naylor et al, 1997, S. 567; American Diabetes Assoc, 1998).

GDM ist definiert als jeder Grad von Glukoseintoleranz, der in der Schwangerschaft auftritt oder erstmals erkannt wird. Diese Definition gilt unabhängig davon, ob sie mit Diät oder Insulin kontrolliert wird und ob sie nach der Schwangerschaft fortbesteht. Die Patientin sollte 6 Wochen nach der Entbindung wie folgt eingestuft werden:

1. Nomoglykämisch
2. Gestörte Glukosetoleranz (IGT) oder gestörte Nüchternglukose (IFG)
3. Diabetiker.

GDM wird anhand der Blutzuckerwerte im oralen Glukosetoleranztest (OGTT) diagnostiziert, wobei Cut-off-Punkte oder -Werte verwendet werden, die in einer Studie von O'Sullivan und Mahan im Jahr 1964 festgelegt wurden (vgl. O'Sullivan und Mahan, 1964, S. 281). Ein GDM wird diagnostiziert, wenn der Blutzuckerspiegel bei zwei oder mehr von vier OGTTs mehr als oder gleich zwei Standardabweichungen über dem Normalwert liegt. Dies wurde 1979 geändert, indem die Glukosewerte im Vollblut auf Plasmawerte umgerechnet wurden (vgl. Landy et al., 1996, S. 397).

Kürzlich wurde die Vermutung geäußert, dass diese Werte möglicherweise zu hoch sind und dass Patienten übersehen werden. Carpenter und Coustan haben die Werte neu berechnet, und die WHO hat vorgeschlagen, den Screening-Test auf einen 75-g-Belastungs-OGTT umzustellen (vgl. Carpenter und Coustan, 1982, S. 770; WHO, 727). In beiden Fällen werden mehr Personen mit mütterlichen und perinatalen Komplikationen im Zusammenhang mit hohen Plasmaglukosespiegeln identifiziert.

GDM sollte durch Messung des Nüchtern-Plasmaglukosespiegels (FPG) und des Plasmaglukosespiegels 1 und 2 Stunden nach Einnahme einer 75-Gramm-Glukosebelastung

diagnostiziert werden. Wenn zwei der drei Werte erreicht oder überschritten werden, wird die Diagnose GDM gestellt. Wenn nur ein Wert erreicht wird, sollte die Diagnose einer gestörten Glukosetoleranz gestellt werden.

Nüchtern > 5,3 mmol/L

1 Stunde > 10,6 mmol/L

2 Stunden > 8,9 mmol/L (vgl. Meltzer et al, 1998, S. 14)

Gestörte Glukosetoleranz (IGT) UND gestörte Nüchternglukose (IFG)

Diese Begriffe beziehen sich auf Stoffwechselzustände, die zwischen einer normalen Glukosehomöostase und Diabetes liegen.

IFG ist definiert als ein Glukosespiegel > oder = 110 mg/dl (6,1 mmol/l), aber weniger als 140 mg/dl (7,8 mmol/l). Der Schwellenwert von 110 mg/dl wurde etwas willkürlich gewählt, ist aber der Wert, oberhalb dessen die Inzidenz von mikro- und makrovaskulären Komplikationen zunimmt (vgl. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes, 1997, S. 1186).

IGT tritt bei Personen auf, die im täglichen Leben sehr oft euglykämisch sind und normale oder nahezu normale glykosylierte Hämoglobinwerte haben. Erst bei einer Glukosebelastung, wie sie bei einem OGTT verwendet wird, werden sie hyperglykämisch.

IFG und IGT sind keine eigenständigen klinischen Phänomene, sondern stellen vielmehr bedeutende Risikofaktoren für Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar (vgl. Edelstein et al., 1997, S. 703). Beide gehen mit einer Insulinresistenz einher, die mit Typ-2-Diabetes, niedrigen HDL-Spiegeln, Bluthochdruck, Hypertriglyceridämie, die mit einer hohen LDL-Dichte und erhöhten Plasminogenaktivator-Inhibitor-Spiegeln (PAI-1) einhergeht. Niedrige HDL-Werte erhöhen das Risiko der Atherogenese, und erhöhte PAI-I-Werte hemmen die Fibrinolyse. Beides trägt zu einem höheren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei (vgl. Ferrannini und Canastra, 1998; Goke, 1998, S. 17).

5.1.3 Etiologie

Diabetiker leiden unter einer Vielzahl von Anzeichen und Symptomen, die auf die Hyperglykämie infolge der gestörten Insulinwirkung zurückzuführen sind. Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Polyphagie und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Symptome. Bei chronischer Hyperglykämie kann es zu Infektionsanfälligkeit und Wachstumsstörungen kommen. Akute lebensbedrohliche Folgen wie Ketoazidose und

nicht-ketotisches hyperosmolares Syndrom können die Folge eines unbehandelten oder schlecht eingestellten Diabetes sein.

Diabetes bringt auch eine Fülle von schwerwiegenden Langzeitkomplikationen mit sich. Dazu gehören die Retinopathie, die zur Erblindung führt, die Nephropathie, die zum Versagen der Nieren führt, und die Mikro- und Mammaangiopathie, die eine atherosklerotische Herzerkrankung, eine zerebrovaskuläre Erkrankung und eine periphere Gefäßerkrankung zur Folge hat. Die periphere Neuropathie mit dem Risiko von Fußgeschwüren, Amputationen und Charcot-Gelenken sowie die autonome Neuropathie, die gastrointestinale, urogenitale, kardiovaskuläre Symptome und sexuelle Funktionsstörungen verursacht, sind sehr häufige Komplikationen dieser weit verbreiteten Stoffwechselstörung. Darüber hinaus kann es bei Diabetikern auch zu Bluthochdruck, Anomalien im Lipoproteinstoffwechsel und Parodontalerkrankungen kommen. Ernährungs- und psychosoziale Störungen sind ebenfalls sehr häufig (vgl. Meltzer et al., 1998, S. 16).

Bei der Entstehung von Diabetes sind mehrere pathogene Prozesse am Werk. Die beteiligten Prozesse reichen von einer Autoimmunerkrankung, die zur Zerstörung der Betazellen der Langerschen Inseln in der Bauchspeicheldrüse führt, was einen Insulinmangel zur Folge hat, bis hin zu Anomalien, die eine Resistenz gegen die Wirkung von Insulin zur Folge haben. Infolge der verminderten Insulinwirkung kommt es in den Zielgeweben zu Anomalien im Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel. Sowohl eine verminderte Insulinausschüttung als auch eine Insulinresistenz können bei ein und demselben Patienten auftreten, so dass oft unklar ist, was die primäre Ursache der Hyperglykämie ist. Man geht davon aus, dass die Glykierung von Gewebeproteinen und anderen Makromolekülen sowie die Produktion hoher Mengen an Polyolverbindungen aus Glukose Teil des Mechanismus sind, der an der Entstehung der Gewebeschäden beteiligt ist.

Die meisten Diabetiker lassen sich in zwei große Gruppen einteilen: Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Im Allgemeinen haben Typ-1-Diabetiker einen absoluten Mangel an Insulinsekretion, während Typ-2-Diabetiker sowohl eine Resistenz gegen die Insulinwirkung als auch eine verminderte kompensatorische Hypersekretion von Insulin aufweisen. Typ-2-Diabetiker haben bei weitem die höchste Prävalenz.

TYP-1-DIABETES:

Man geht davon aus, dass es sich bei diesem Diabetestyp um eine Autoimmunerkrankung handelt (vgl. Thonby et al., 1998), die zu einer langsamen oder schnellen Zerstörung der

Betazellen der Langerhans'schen Netze der Bauchspeicheldrüse führt. Sie tritt häufig in der Kindheit auf, kann aber auch in jedem Alter auftreten, sogar bis ins 8. und 9.

Im Allgemeinen geht man davon aus, dass Typ-1-Diabetes durch eine polygene Veranlagung zur autoimmunen Zerstörung entsteht (vgl. Thorsby et al., 1998, S. 2521). Es wurde nachgewiesen, dass das Risiko, an Typ-1-Diabetes zu erkranken, um das 11-fache steigt, wenn der Vater Typ-1-Diabetiker ist, und um das 20-fache, wenn der Bruder es ist (vgl. Wadsworth, 1997, S. 392; Altobelli et al., 1998, S. 58). Zwillingsstudien haben jedoch auch gezeigt, dass die Genetik nicht alles ist, da Diabetes nur bei 30-50 % der eineiigen Zwillinge vorkommt, obwohl sie identische Gene haben (vgl. Gorsuch et al., 1982; Johnston et al., 1983; Hawkes, 1997).

Die Erkrankung steht in engem Zusammenhang mit der MHC-HLA-Region auf Chromosom 6 (vgl. Cudworth und Wolf, 1983, S. 47), die offenbar zu etwa 35 % zur genetischen Anfälligkeit beiträgt, sowie mit den DQA- und B-Allelen und wird auch von den DRB-Genen beeinflusst (vgl. Cudworth, 1978). Diese HLA-DR/DQ-Allele können entweder prädisponierend oder schützend wirken. Positiv geladene Aminosäurereste (Aspartat) sind schützend, während nicht geladene Reste an Position 57 des DQ-Beta-Chain des DQ-Heterodimers positiv mit Typ-1-Diabetes assoziiert sind. Zwölf weitere genetische Herde, die auf verschiedenen Chromosomen liegen, wurden identifiziert, die einen Einfluss auf das Auftreten von Diabetes Typ 1 haben (vgl. Hattersley, 1997, S. 147). Die Unterschiede im Auftreten von Diabetes zwischen den Rassen lassen sich zumindest teilweise durch die Unterschiede im Auftreten von Hochrisiko-Genotypen erklären (vgl. Sperling, 1997, S. 272; Bosi und Sanugeri, 1998, S. 296).

Es scheint, dass der Anfälligkeitslocus 5 Sequenzen stromaufwärts vom Insulin-Gen in einem Bereich liegt, der sehr polymorph ist und aus tandemartig wiederholten 14-15 Basenpaar-Sequenzen besteht. Die Anzahl der Wiederholungen variiert und kann im Allgemeinen in drei verschiedene Gruppen oder Klassen unterteilt werden: Klasse 1 (26-63), Klasse 2 (durchschnittlich 80, selten bei Weißen) und Klasse 3 (141-209). Im Allgemeinen werden Allele der Klasse 1 mit Diabetes Typ I in Verbindung gebracht, während Typ 3 als schützend angesehen wird. Der genaue Mechanismus, durch den der Polymorphismus in Autoimmunität umgesetzt wird, ist noch nicht vollständig geklärt (vgl. Shield und Baur, 1998, S. 393).

Diese Veränderungen in den MHC-Allelen (major histocompatibility complex) können zu einer Veränderung in der Funktion des produzierten MHC" führen. Im Allgemeinen ist die

MHC-Proteingruppe dafür verantwortlich, dem Immunsystem Peptidpitope von verarbeiteten Antigenen zu präsentieren. Es wird spekuliert, dass die veränderten MHCs Epitope von Autoantigenen wie Peptiden des Insulinmoleküls präsentieren (vgl. Dunnovic-Bello, 1998). Dies führt zu einer Sensibilisierung der T-Zellen des Immunsystems für das Insulinmolekül und löst einen Autoimmunangriff auf die Inselzellen durch zelluläre Elemente aus. Die humorale Autoimmunität gegen Insulin wurde vor allem im Kindesalter nachgewiesen, während die zelluläre Autoimmunität gegen Insulin im peripheren Blut relativ gering ist. Es wurden jedoch T-Lymphozyten in den Mets der Bauchspeicheldrüse isoliert, die bei Prädiabetikern eine hohe Reaktivität gegenüber Insulin aufweisen. Es hat den Anschein, dass Insulin als frühes Autoantigen fungieren und die Immunreaktion speziell auf die Betazellen der Mets der Bauchspeicheldrüse richten könnte (vgl. Bosi und Sanugeri, 1998, S. 297). Es wurde festgestellt, dass Autoimmunität gegen verschiedene Autoantigene gleichzeitig mit der Diagnose von Diabetes auftritt. Es wurde festgestellt, dass die zelluläre Reaktivität auf das Insulin-Autoantigen mit ähnlicher Häufigkeit sowohl bei Prä-Diabetikern als auch bei Kontrollpersonen auftritt. Es wird vermutet, dass die Autoimmunität bei Personen im prädiabetischen Zustand auf die Zerstörung der Beta-Zellen abzielt, dass sich diese Sensibilisierung jedoch mit einer Vielzahl von Autoantigenen ausbreitet, so dass sich eine Insulitis und eine klinische Erkrankung entwickeln können (vgl. Minkian et al, 1982). Aufgrund der Ähnlichkeit der Autoantigene und der Umweltantigene kann sich die Autoimmunität durch wiederholte Exposition gegenüber diesen verschiedenen Umweltantigenen ausbreiten und verstärken (vgl. Durinovic-Bello, 1998, S. 161).

Verschiedene Umweltfaktoren sind untersucht worden (vgl. Akerblom und Knip, 1998, S. 2), aber die Daten sind recht verwirrend, und eine eindeutige Antwort ist nicht zu erwarten. Kuhmilch wird seit langem mit der Entstehung von Typ-1-Diabetes in Verbindung gebracht, ist aber nach wie vor ein umstrittener Faktor (vgl. Bosi und Sanugeri, 1998, S. 298). Die Immunreaktion auf Milchproteine bei Typ-1-Diabetikern ist sehr heterogen, die Sequenzhomologie mit Autoimmunantigenen ist fraglich, und die Schutzwirkung der Muttermilch scheint minimal zu sein. Alle diese Faktoren sprechen dafür, dass Kuhmilch ein Umweltfaktor ist, der den Autoimmunprozess gegen die Inselzellen beschleunigt. Kürzlich wurde nachgewiesen, dass Kinder, die mit Kuhmilch gefüttert wurden, aufgrund des Vorhandenseins von Rinderinsulin in der Kuhmilch eine Autoimmunität gegen dieses entwickeln und dass eine Kreuzreaktivität mit Humaninsulin nachgewiesen werden konnte, da sich Humaninsulin und Rinderinsulin nur durch drei Aminosäuren unterscheiden (vgl. Vaarala et al., 1998, S. 133). Es wird spekuliert, dass die Rinderinsulinreaktivität bei

prädisponierten Personen die Insulitis und die Zerstörung der Betazellen auslösen könnte (vgl. Murch, 1996, S. 1656; Cavallo et al, 1996, S. 927).

Auch Viren wurden mit der Beschleunigung des Autoimmunprozesses in Verbindung gebracht. Saisonale Schwankungen in der Häufigkeit von Diabetes sind bekannt, aber die Isolierung von Inselzellen durch Viren bleibt anekdotisch. Interessanterweise wurde kürzlich gezeigt, dass Mütter von zukünftigen Diabetikern während der Schwangerschaft eine enterovirale Infektion haben (vgl. Lonnrot et al, 1998, S. 433). Es wird nun untersucht, ob endogene Retroviren als Autoimmun-Gen oder als Krankheitserreger fungieren könnten.

Im Gegensatz dazu gibt es Hinweise darauf, dass Infektionen im ersten Lebensjahr tatsächlich einen Schutz vor dem Tod durch Diabetes bieten können. Diese Hygienehypothese besagt, dass weniger mikrobielle Infektionen in den ersten Lebensjahren die Anfälligkeit für Typ-1-Diabetes erhöhen, und stützt sich auf die Beobachtung, dass in Gemeinden mit niedrigerer Bevölkerungszahl und kleineren Familien Typ-1-Diabetes häufiger auftritt. Darüber hinaus wurde bei BB-Ratten, einem Rattenstamm, der spontan Typ-1-Diabetes mellitus entwickelt, und bei nicht adipösen diabetischen Mäusen (NOD) in keimfreier Umgebung festgestellt, dass die Häufigkeit von Typ-1-Diabetes zwar zunimmt, aber entweder durch eine Virusinfektion oder durch die Exposition gegenüber bakteriellen Antigenen in der frühen Lebensphase stark reduziert wird. Gibbon et al. fanden heraus, dass eine Infektion im ersten Lebensjahr mit einer Verringerung des Diabetesrisikos verbunden war. Er vermutet, dass dies auf eine Modifizierung der lymphatischen Reaktion auf die nachfolgende immunologische Herausforderung zurückzuführen ist (vgl. Gibbon et al., 1997, S. 385).

Bislang wurden vier verschiedene Arten von Antikörpern identifiziert, die mit dem Ausbruch von Typ-1-Diabetes in Verbindung stehen: Inselzell-Antikörper (ICA), Antikörper gegen das IA-2-Protein (LA-2A), Antikörper gegen die 65-kD-Isoform der Glutaminsäure-Decarboxylase (GADA) und Insulin-Antikörper (IAA). Diese Antikörper sind die ersten nachweisbaren Marker für die Zerstörung, die in den Inselzellen des Pankreas stattfindet, und können tatsächlich zur Vorhersage von Personen verwendet werden, die wahrscheinlich Typ-1-Diabetes entwickeln werden. Diese Antikörper greifen die verschiedenen Proteine der Betazellen der Mets an (vgl. Lendrum et al., 1976, S. 1274) und führen zum Aufruf und zur Aktivierung von Makrophagen (vgl. Arnush et al., 1998, S. 2686). Diese Zellen produzieren im Tumor verschiedene Zytokine, die mit der Insulitis und der Zerstörung der Beta-Zellen in Verbindung gebracht werden. Zytokine (IL-1, RIF alpha,

TNF Beta und IFN gamma) wirken direkt zytotoxisch auf die Beta-Zellen, indem sie die Produktion von Stickstoffoxid und freien Sauerstoffradikalen in den Beta-Zellen induzieren. Sie können auch die durch T-Zellen vermittelte Zellzerstörung verstärken, indem sie die MHC-Klasse-1-Expression auf den Betazellen (IFN gamma) und die Fas-Expression auf den Betazellen (IL-1, TFN alpha und gamma) hochregulieren (vgl. Rabhovich, 1998, S. 131).

Jones et al. untersuchten die Rolle anderer Umweltfaktoren für die Entwicklung von Typ-1-Diabetes und stellten fest, dass es keinen Zusammenhang mit Faktoren wie Geburtsgewicht, Schwangerschaftsalter, Geburtsgewicht im Verhältnis zum Schwangerschaftsalter, Mutterschaftsalter oder Parität gab. Er stellte jedoch ein leicht erhöhtes Risiko fest, wenn nicht gestillt wurde und ein Schwangerschaftsdiabetes vorlag. Darüber hinaus erhöhte das Vorliegen einer Präeklampsie oder Eklampsie das Risiko für Typ-1-Diabetes erheblich. Es wird spekuliert, dass Präeklampsie das Ergebnis einer immunologischen Inkompatibilität zwischen Mutter und Fötus sein könnte und als Folge dieser frühen immunologischen Störung beim Fötus die Inzidenz von Typ-1-Diabetes steigt (vgl. Jones et al., 1998, S. 446).

Trotz der langwierigen und etwas komplizierten Diskussion kann man mit Sicherheit sagen, dass es sich bei Typ-1-Diabetes um eine Autoimmunerkrankung handelt, bei der die Betazellen der Langerhans'schen Netze in der Bauchspeicheldrüse zerstört werden, was zu einem Verlust der Fähigkeit zur Insulinproduktion führt. Diese Erkrankung scheint eine genetische Prädisposition zu haben, die sich unterschiedlich ausprägt. Diese unterschiedliche Ausprägung kann das Ergebnis eines Umweltfaktors oder eines Zusammenspiels von Faktoren sein, die die Ausprägung des Autoimmunprozesses verstärken. Diese Umweltfaktoren sind noch nicht eindeutig identifiziert, es wird jedoch spekuliert, dass es sich um Milcheiweiß und virale oder bakterielle Infektionen handelt. Die Erkenntnis, dass es sich um einen Autoimmunprozess handelt, hat zur Identifizierung von Antikörpern geführt, mit deren Hilfe nun mit einiger Genauigkeit vorhergesagt werden kann, welche Personen wahrscheinlich Typ-1-Diabetes entwickeln werden (vgl. Kulmala et al., 1998, S. 329). Es wird spekuliert, dass durch die Entwicklung eines Verständnisses der molekularen und zellulären Mechanismen, die an der Entwicklung von Typ-1-Diabetes beteiligt sind, Präventivmaßnahmen bereits in einem frühen Stadium des Lebens des prädisponierten Individuums ergriffen werden können, um den Ausbruch dieser Stoffwechselstörung zu verhindern (vgl. Sperling, 1997; Schranz und Lenmark, 1998; Shield und Baum, 1998).

TYP-2-DIABETES:

Typ-2-Diabetes (früher bekannt als Wachstumsdiabetes oder nicht insulinabhängiger Diabetes) ist die häufigste Form von Diabetes (vgl. Bloomgarden, 1998, S. 861) und ist das Ergebnis einer Insulinresistenz und eines relativen Insulinmangels, kann aber auch zu einer vorwiegend sekretorischen Störung mit Insulinresistenz führen (vgl. Meltzer et al, 1998, S. 18; Goke, 1998, S. 17). In der Tat benötigen viele der Betroffenen nie einen Insulinersatz. Es scheint, dass viele verschiedene Faktoren an der Entstehung dieses Diabetestyps beteiligt sind (vgl. Sacks und McDonald, 1996, S. 151), und im Allgemeinen kann diese Krankheit viele Jahre lang unerkannt bleiben, da sich die Hyperglykämie oft langsam entwickelt und in den frühen Stadien oft nicht schwerwiegend genug ist, um die klassischen Symptome des Diabetes hervorzurufen.

Das Risiko, an dieser Form von Diabetes zu erkranken, steigt mit zunehmendem Gewicht (Adipositas) (vgl. Wang et al., 1997, S. 1433; Ferrannini und Camastra, 1998, S. 4), zunehmendem Alter und verringerter Aktivität (vgl. Boucher, 1998, S. 317). Außerdem ist die Inzidenz bei Frauen mit einer Vorgeschichte von Schwangerschaftsdiabetes (GDM) (vgl. Buchanan et al., 1998, S. 1304) und bei Personen mit einer Vorgeschichte von Bluthochdruck und Dyslipidämie (vgl. Gordon, 1997, S. 328; Paolisso und Howard, 1998, S. 3693) erhöht. Bestimmte Völker wie die Pimaer Indianer (vgl. Pratley, 1998, S. 177) und bestimmte kanadische Ureinwohner scheinen eine genetische Veranlagung zu haben (vgl. Harris et al., 1996, S. 871).

Akute Komplikationen wie Ketoazidose sind bei diesem Krankheitsbild selten, aber Langzeitkomplikationen wie Mikro- und Makroangiopathie, Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie sind nicht ungewöhnlich und können bei der Erstdiagnose bereits vorhanden sein. Die Patienten mit dieser Krankheit weisen in der Regel einen normalen oder sogar erhöhten Insulinspiegel auf, aber angesichts der festgestellten Hyperglykämie liegen die Insulinwerte immer noch unter dem, was zu erwarten wäre. Dies deutet nicht nur auf eine Insulinresistenz hin, sondern auch auf eine sekretorische Störung in den Betazellen.

Die derzeitige Theorie der Entstehung von Typ-2-Diabetes beruht auf einem zweistufigen Modell. Das erste Ereignis bei der Entstehung von Diabetes ist die Entwicklung einer Insulinresistenz, die wiederum zur Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz führt. Eine weitere Insulinresistenz und das Auftreten einer Beta-Zell-Dysfunktion führen zur Entwicklung von Diabetes. Der beste Prädiktor für das Fortschreiten einer gestörten Glukosetoleranz (IGT) zu einem Typ-2-Diabetes ist ein erhöhter oraler Glukosetoleranztest 2 Stunden nach der Belastung (OGTT) (vgl. Edelstein et al., 1997, S. 703). Auch das

Vorhandensein einer Nüchtern-Hyperinsulinämie und einer niedrigen Glukoseausscheidungsrate oder einer hohen Nüchtern-Proinsulinämie sind Prädiktoren für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes. Die erstgenannten Tests deuten auf eine Insulinresistenz hin, während der letztgenannte Test auf eine Dysfunktion der Beta-Zellen hindeutet.

Wie bereits erwähnt, sind die verschiedenen Risikofaktoren (vgl. Bloomgarden, 1998, S. 862) an der Entwicklung von Typ-2-Diabetes beteiligt:

1. Alter

1. das Geschlecht

2. familiäre Vorbelastung mit Diabetes

3. Fettleibigkeit

4. sitzende Lebensweise

5. Rauchen

6. polyzystische Ovarialerkrankung

7. hohe TNF-a-Werte

8. Vitamin-D-Mangel

Alter: Ein erhöhtes Auftreten von Typ-2-Diabetes mit zunehmendem Alter wurde insbesondere bei Personen mit einer genetischen Veranlagung festgestellt. Bei diesen Personen erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer Progression zu Typ-2-Diabetes, wenn sie früh im Leben eine IGT entwickeln. Je später im Leben die IGT auftritt, desto unwahrscheinlicher ist ein Fortschreiten zu Diabetes.

Geschlecht: Die Prävalenz von Typ-2-Diabetes ist bei Männern höher als bei Frauen. Bei Frauen wirkt jedoch die Kombination aus erhöhtem BMI (Body-Mass-Index) und Hyperinsulinämie synergetisch und erhöht das Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken, über den einfachen additiven Risikoeffekt hinaus, der bei diesen beiden Faktoren bei Männern zu beobachten ist (vgl. Harris et al. 1996, S. 871).

Familiengeschichte: Eine höhere Inzidenz und Prävalenz von Typ 2 ist bei den Pima-Indianern in Arizona, den Narua-Indianern und bestimmten nordamerikanischen Indianerstämmen zu beobachten, und bei diesen Völkern wurden kürzlich genetische Faktoren nachgewiesen. Darüber hinaus wird eine höhere Inzidenz bei Personen

hispanischer und mexikanisch-amerikanischer Abstammung beobachtet. Die Genetik scheint sehr komplex zu sein und ist wahrscheinlich polygenetisch bedingt (vgl. Fujimoto, 1996, S. 9). Bislang wurden Gene auf den Chromosomen 1, 2 und 12 in die Pathogenese dieser Störung einbezogen. Es scheint, dass der genetische Defekt Veränderungen in den Vorläufern von Hyperinsulinämie und Hyperglykämie beinhaltet. Die einfache Genetik reicht jedoch nicht aus, um die Entstehung von Typ-2-Diabetes vollständig zu erklären. Die Pathogenese scheint eine komplexe Kombination von genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren zu sein, die zur Entwicklung dieser Erkrankung führt (vgl. Fujimoto, 1996; Sacks und McDonald, 1996; Elbein, 1997; Groop und Tuomi, 1997).

Rauchen: Mehrere Studien haben gezeigt, dass Rauchen zu einer Insulinresistenz und damit zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Typ-2-Diabetes beiträgt. Eine Studie (vgl. Persson et al., 1997, S. 4) ergab, dass das relative Risiko für Typ-2-Diabetes bei Männern, die 16 oder mehr Zigaretten pro Tag rauchen, bei 2,7 liegt. Targher fand bei Zigarettenrauchern eine höhere Insulin- und C-Peptid-Reaktion auf orale Glukose als bei Nichtrauchern mit Typ-2-Diabetes (vgl. Targher et al., 1997, S. 3). Die Glukoseverwertung war bei Rauchern um 42 % geringer als bei Nichtrauchern, und dieser Prozentsatz stieg dosisabhängig mit der Anzahl der Zigaretten pro Tag. Dies deutet darauf hin, dass Rauchen die Insulinempfindlichkeit bei Typ-2-Diabetikern verringert (vgl. Kawakami et al., 1997, S. 105).

Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS): Bei PCOS-Patientinnen wurde eine erhöhte Inzidenz von Typ-2-Diabetes festgestellt (vgl. Sardesi et al., 1997, S. 4). Es wird vermutet, dass dies zum Teil auf den Hyperandrogenismus dieser Frauen zurückzuführen ist, da Foss et al. feststellten, dass eine Behandlung mit dem Gonadotropin-Releasing-Hormon Leuprolid den Insulinspiegel senkte (vgl. Foss et al., 1997, S. 4). Batty et al. stellten fest, dass Frauen mit PCOS, die keine Eierstöcke haben, im Vergleich zu Frauen mit PCOS, die einen Eisprung haben, einen höheren Nüchterninsulinspiegel und eine geringere Insulinempfindlichkeit aufweisen (vgl. Batty et al., 1997, S. 5). Die Verabreichung von Antiandrogenen (Flutamid) an PCOS-Patientinnen führte 120 Minuten nach oraler Glukose zu niedrigeren Insulinspiegeln, was auf eine gewisse Wiederherstellung der Insulinsensitivität schließen lässt (vgl. Sanchez-Cenigon et al., 1997, S. 4). Dieser Effekt könnte auf eine veränderte Fähigkeit des Serum-Aibumins zur Aufnahme von Sexualhormonen infolge der Glykierung des Proteins zurückzuführen sein (vgl. Hanna et al., 1997).

Fettleibigkeit: Eine erhöhte Inzidenz von Typ-2-Diabetes wird bei fettleibigen Personen beobachtet (vgl. Bloomgarden, 1996, S. 1313). Es wurde festgestellt, dass mit steigendem Body-Mass-Index (BMI) die Inzidenz von Diabetes unabhängig von den Nüchtern- oder 2-Stunden-OGTT-Werten bei Studienbeginn zunimmt (vgl. Perry et al. 1995, S. 562). Es wurde berichtet, dass nicht nur der Grad der Fettleibigkeit, sondern auch das Vorhandensein von Gewichtsveränderungen und die Dauer der Fettleibigkeit Faktoren sind, die einen linearen Zusammenhang mit der erhöhten Inzidenz von Typ-2-Diabetes aufweisen. Mit steigendem BMI nimmt die Insulinempfindlichkeit ab. Dies führt zu einer erhöhten Produktion von Insulin durch die Betazellen. Dieser Bedarf an erhöhter Produktion über einen längeren Zeitraum hinweg führt zu Defekten in den Betazellen (vgl. Ferrannini und Camastra 1998, S. 4).

Es gibt verschiedene Theorien über die Ursache der verminderten Insulinsensitivität, die mit der Fettleibigkeit einhergeht (vgl. Paolisso und Howard, 1998, S. 3692). Die freien Fettsäuren sind bei fettleibigen Personen erhöht (vgl. Boden, 1997, S. 6). Mit dem Anstieg der freien Fettsäuren wird die durch Insulin stimulierte Aufnahme von Glukose dosisabhängig gehemmt, und zwar durch:

1. Hemmung des Glukosetransfers oder der Phosphorylierung
2. Verminderung der Muskel-Glykogensynthese-Produktion
3. Stimulierung der hepatischen Glukoseproduktion
4. Stimulierung der Insulinproduktion bei Nicht-Diabetikern, um die Hemmung der Glukoseaufnahme durch FFA und die Insulinresistenz zu kompensieren.

Bei Personen, die Typ-2-Diabetes entwickeln, können die FFA die Insulinproduktion nicht anregen. Die Betroffenen entwickeln daher eine Hyperglykämie aufgrund der gestörten Glukoseaufnahme und der erhöhten hepatischen Glukoseproduktion. (vgl. Boden, 1997, S. 6)

Leptin ist ein Hormon, das vom Fettgewebe produziert wird und eine Rolle bei der Fettleibigkeit und möglicherweise bei der Entwicklung von Typ-2-Diabetes zu spielen scheint (vgl. Bloomgarden, 1996, 1998). Leptin kommt sowohl bei Männern als auch bei Frauen vor, obwohl sein Spiegel bei Frauen im Allgemeinen höher ist (vgl. Vauhkonen et al., 1997, S. 7). Der Leptinspiegel sinkt bei einer Diät, beim Fasten und bei körperlicher Betätigung, während er nachts, bei der Nahrungsaufnahme und während der Insulinausschüttung ansteigt (vgl. Tuominen et al, 1996, S. 4; Bloomgarden, 1996, S. 1313).

In verschiedenen Studien wurde Leptin mit der Insulinresistenz der Skelettmuskelzellen in Verbindung gebracht (vgl. Gabriel et al, 1996; Zimmet et al, 1996; Robbins et al, 1996). In anderen Studien wurde jedoch ein niedrigerer Leptinspiegel bei fettleibigen Personen mit oder ohne Typ-2-Diabetes festgestellt (vgl. Schwartz et al., 1996, S. 4; Wei et al., 1996, S. 8). Es scheint, dass eine komplexe Wechselwirkung zwischen Leptinresistenz, Fettleibigkeit und Insulinresistenz besteht und dass Leptin ein normales Sättigungsmedium ist.

Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass hohe TNF-a-Spiegel mit einer erhöhten Insulinresistenz einhergehen. Man nimmt an, dass dies auf eine verringerte Aktivierung des Insulinrezeptorsubstrats und der Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase, eine Verhinderung des Anstiegs der membranassoziierten Proteinkinase C Beta und eine verringerte Insulin-induzierte 2-Desoxyglukose-Aufnahme der Adipozyten zurückzuführen ist. Erhöhte TNF-a-Werte wurden bei fettleibigen Personen festgestellt (vgl. Kahn, 1995, S. 384).

Während Fettleibigkeit ein Risikofaktor für die Entwicklung von Typ-2-Diabetes zu sein scheint, ist nicht nur der BMI von Bedeutung, sondern auch die Verteilung des Fettgewebes im Körper. Eine zentrale viszerale Adipositas scheint das größte Risiko darzustellen (vgl. Fujimoto, 1996, S. 8; Wang et al, 1997, S. 1434).

Niedriges Geburtsgewicht: Dieser Faktor ist etwas umstritten, da es Studien gibt, die sowohl ein erhöhtes Risiko für IGT und Diabetes als auch keine Auswirkungen auf diese beiden Entitäten zeigen. Carlsson et al. (1997) und Brand et al. (1997, S. 4) berichteten jeweils über einen Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von IGT und Diabetes aufgrund von Insulinunempfindlichkeit, während Shaw et al. (1997, S. 4) über ein erhöhtes Risiko aufgrund einer verminderten Betazellfunktion berichteten. Vanhala et al. (1997, S. 6) hingegen fanden keinen solchen Zusammenhang. Valle et al. (1997, S. 4) berichteten, dass Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht von diabetischen Müttern im Vergleich zu Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht von diabetischen Vätern einen stärkeren Zusammenhang mit den Risikofaktoren für Diabetes im Erwachsenenalter aufweisen. Dies deutet darauf hin, dass das intrauterine Umfeld eine Rolle bei der Entwicklung von Diabetes spielen könnte. Der Genotyp der Sparsamkeit scheint als Folge einer schlechten Ernährung im intrauterinen Umfeld und einer schlechten Ernährung in der frühen Phase des Wochenbetts zu entstehen (vgl. Groop und Tuomi, 1997, S. 41). Dieser Genotyp wird in dem Bemühen ausgedrückt, die Stoffwechselfunktionen so zu verändern, dass das Gehirn gegenüber den Darmfunktionen bevorzugt wird (vgl. Hales, 1997, S. 112). Untersucht man die

Nachkommen von diabetischen Müttern, so ergibt sich eine U-förmige Kurve, die das Auftreten und die Prävalenz von Diabetes darstellt. Die eine Seite repräsentiert die Nachkommen mit niedrigem Geburtsgewicht, während die andere Seite die typischen, zu Diabetes neigenden Nachkommen von diabetischen Müttern darstellt.

Schwangerschaftsdiabetes (GDM): Buchanan berichtete in einer interessanten Studie über die Auswirkungen von GDM auf die Entwicklung von postpartalem Diabetes und IGT, dass Hyperglykämie vor der Geburt und eine schlechte Insulinreaktion auf orale Glukose unabhängige Faktoren für die Entwicklung von Diabetes nach der Geburt waren. Darüber hinaus stellte er fest, dass eine schlechte Insulinreaktion auf intravenöse Glukose, ein frühes Schwangerschaftsalter bei der Diagnose des GDM und eine signifikante Gewichtszunahme zwischen der Zeit vor und nach der Geburt eine Vorhersage für eine postpartale IGT sind, die eine sehr hohe Assoziation mit der Entwicklung von Diabetes aufweist. Chronische Insulinresistenz und eine veränderte Funktion der Betazellen scheinen bei der Entwicklung dieser beiden Erkrankungen eine Rolle zu spielen (vgl. Buchanan et al., 1998, S. 1306).

5.1.4 Anzeichen, Symptome und diagnostische Kriterien

Die üblichen und üblichen Anzeichen und Symptome eines unbehandelten Diabetes mellitus sind:

1. Polyurie
2. Polyphagie
3. Polydipsie
4. Erhöhtes Auftreten von Infektionen
5. Erhöhte Inzidenz von Parodontalerkrankungen.
6. Juckreiz
7. Abgeschlagenheit und Müdigkeit
8. Kopfschmerzen
9. Gewichtsverlust oder -zunahme
10. Übelkeit und Erbrechen
11. Dehydrierung
12. Verwirrung

13. Aceton-Atmung

Diagnostische Kriterien:

Die folgenden Kriterien sind die neuesten Empfehlungen des Expertenausschusses für Diabetes für die Diagnose von Diabetes:

FPG., $< 6,1$ mmol/ (100mg/dl) = normoglykämisch

FPG, $\leq 6,1$ mmol/L (110mg/dl) aber $< 7,0$ mmol/L (126mg/dl) = IFG

FPG., $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dl) = vorläufige Diabetes-Diagnose, die an einem der folgenden Tage bestätigt wird durch

1. FPG, $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dl) oder
2. OGTT mit einem Plasmaglukosespiegel 2 Std. nach Belastung $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dl) oder
3. Symptome mit einem Plasmaglukosewert von $\geq 11,1$ mmol/L (200mg/dl).

Die entsprechenden OGTT-Werte lauten wie folgt:

2-h-Post-Load-Glukose (2hPG) $< 7,8$ mmol/L (140mg/dl) = normale Toleranz

2hPG $\geq 7,8$ mmol/L (140mg/dl) und $< 11,0$ mmol/L (200mg/dl) - IGT

2hPG $\geq 11,1$ mmol/L (200mg/dl) = vorläufige Diabetesdiagnose, die wie oben beschrieben bestätigt werden muss.

5.1.5 Management von Diabetes

Ziel der Diabetesbehandlung ist die Senkung des Blutzuckerspiegels in den Normalbereich, da dies nachweislich das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Komplikationen verringert (vgl. DCCT, 1993; Ohkubo et al, 1995; Turner et al, 1996). Darüber hinaus trägt die Senkung des Gehalts an freien Fettsäuren dazu bei, die Häufigkeit der koronaren Herzkrankheit (KHK) zu verringern (vgl. Pyorala et al., 1997, S. 616). Die Zielwerte zur Erreichung dieser Ziele werden derzeit noch überarbeitet.

Die richtige Behandlung von Diabetikern beginnt mit einer gründlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung, um den allgemeinen Gesundheitszustand der Person zu ermitteln. Die Anamnese sollte sich auf die vorhandenen Anzeichen und Symptome konzentrieren und versuchen, alle Risikofaktoren für eine chronische Erkrankung zu ermitteln. Bei der körperlichen Untersuchung sollte ein besonderes Augenmerk auf die von der Krankheit betroffenen Systeme gelegt werden. Zu den Labortests sollten der

glykosylierte Hämoglobinwert und der Plasmaglukosespiegel gehören. Diese Tests geben Aufschluss über die Blutzuckerkontrolle des Patienten und die Genauigkeit der Selbstkontrolle. Die Selbstkontrolle ist für Menschen mit Diabetes von großem Nutzen. Sie hilft ihnen, Phasen der Hypoglykämie zu erkennen und die Auswirkungen von Ernährung, Bewegung und Therapie zu beurteilen (vgl. Meitzer et al., 1998).

Der Sachverständigenausschuss für Diabetes hat 4 Blutzuckerzielwerte für Erwachsene und Jugendliche mit Diabetes festgelegt:

1. Idealwerte sind Werte, die im Normalbereich von Menschen ohne Diabetes liegen. Diese Werte sind bei Diabetikern schon früh nach dem Ausbruch des Diabetes erreichbar, bei Menschen mit pharmakologischer Therapie jedoch selten (vgl. DCCT, 1993, S. 979).
2. Optimale Werte sind solche, die sich dem Normalbereich annähern und mit einer geringen Inzidenz der schwerwiegenden Komplikationen des Diabetes verbunden sind. Diese Werte können bei manchen Menschen nicht ohne schwerwiegende Nebenwirkungen wie Hypoglykämie und verminderte Lebensqualität erreicht werden und sind bei vielen trotz intensiver Therapie schwer zu erreichen (vgl. DCCT, 1993, S. 981).
3. Suboptimale Werte sind für die meisten Diabetiker erreichbar und liegen im Bereich von 7,1 - 10,0 mmol/l vor einer Mahlzeit und im Bereich von 11,1 - 14 mmol/l nach einer Mahlzeit (vgl. DCCT, 1993, S. 981).
4. Unzureichende Glukosewerte werden sowohl mit akuten als auch mit chronischen Komplikationen in Verbindung gebracht und erfordern eine Neubewertung und Neueinstellung der Therapie.

Metabolische Therapie:

Es wurde festgelegt, dass die Stoffwechseltherapie schrittweise eingeleitet werden sollte und vom Erreichen der Zielwerte für die Blutzuckerkontrolle abhängig sein sollte. Sie kann eine Kontrolle und Änderung der Ernährung beinhalten, wie dies bei Typ-2-Diabetes der Fall ist, wo Gewichtsverlust und Kontrolle der Glukose- und Lipidaufnahme wichtig sind (vgl. Brown et al., 1996, S. 616), oder sie kann auf die Koordinierung von Nahrungsaufnahme und Insulindosierung ausgerichtet sein.

Neben einer Ernährungsumstellung fördert eine erhöhte körperliche Aktivität nachweislich die kardiovaskuläre Gesundheit, eine erhöhte Insulinempfindlichkeit, einen niedrigeren Blutdruck und ein verbessertes Lipidprofil (vgl. Pate et al., 1995, S. 404). Eine allmähliche Steigerung der körperlichen Aktivität kann die Kontrolle des Blutzuckerspiegels

unterstützen und den Bedarf an Medikamenten verringern (vgl. Schneider et al., 1992, S. 1802; ADA, 1998, S. 41). Bei der Durchführung eines Trainingsprogramms müssen die Auswirkungen der körperlichen Betätigung auf den Blutzuckerspiegel beachtet werden. Es hat sich gezeigt, dass mäßige körperliche Betätigung den Blutzuckerspiegel senkt und eine Hypoglykämie auslösen kann, während intensive körperliche Betätigung eine gegenteilige Wirkung hat und sogar eine Hyperglykämie und Ketose auslösen kann. Darüber hinaus muss man sich der Risiken einer sportlichen Betätigung bewusst sein, insbesondere bei Personen mit makro- oder mikrovaskulären Komplikationen. Eine Makroangiopathie kann zu einem erhöhten Risiko für kardiale Ischämie oder Arrhythmie führen, während eine Mikroangiopathie das Risiko von Netzhautblutungen und eine Neuropathie das Risiko von Fußverletzungen erhöhen kann (vgl. Tsui und Zinman, 1997, S. 266).

Die medikamentöse Therapie kann aus oralen Hypoglykämika wie Sulfonylharnstoffen, Biguaniden, Alpha-Glucosidase-Hemmern und Thiazolidindionen oder Insulininjektionen in den verschiedenen Darreichungsformen oder beidem bestehen (vgl. Bloomgarden, 1998, S. 863).

Zu den Sulfonylharnstoffen gehören Medikamente wie Acetohexamid, Chlorpropamid, Glybrid, Glicazid, Tolbutamid und Tolazamid. Diese Medikamente sind in erster Linie Insulin-Sekretagoga. Sie verbessern die Reaktion des Insulins auf die Glukosestimulation und verbessern auch die Glukoseaufnahme.

Diese Medikamente üben einen starken Einfluss auf den Herzmuskel aus und erhöhen den Gefäßwiderstand, vermindern die postischämische Gefäßerweiterung und reduzieren die Diazid-induzierte Gefäßerweiterung. Außerdem wirken sie antiarrhythmisch und senken nachweislich die Sterblichkeit bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Sie wirken in erster Linie durch Hemmung der K-Sub-ATP-Kanäle, was zu einer Depolarisierung der Zellmembran führt. Dies erhöht den Zufluss von Ca^{2+} , was zu einer Sekretion von Insulin führt (vgl. Groop, 1992, S. 739; Zimmerman, 1997, S. 513).

Biguanide (Metformin) wirken, indem sie die hepatische Glukoseproduktion reduzieren, wodurch die Hyperglykämie verringert wird. Sie können auch die insulinvermittelte Glukoseaufnahme durch die Zellen verbessern und die Absorption von Glukose verringern. Sie haben eine antiatherogene Wirkung, da sie die Fibrinolyse erhöhen, die Thrombozytenaggregation verringern, die Deformation der Erythrozyten erhöhen, den Lipideinbau in die Gefäßwände verringern, das Wachstum der glatten Gefäßmuskelzellen verringern und die Gefäßerweiterung wiederherstellen. Darüber hinaus gibt es Hinweise

darauf, dass Metformin die Gewichtsabnahme besser unterstützt als die Sulfonurien (vgl. Bell und Hadden, 1997, S. 524).

Alpha-Glucosidase-Hemmer wie Acarbose und Voglibase senken den Blutzuckerspiegel und den Gehalt an glykosyliertem Hämoglobin in erster Linie dadurch, dass sie die Aufnahme von Glucose und Stärke aus dem Darm verringern, indem sie die Produktion von GLP-I (glucagonähnliches Peptid) steigern, das die Insulinsekretion erhöht, die Darmentleerung hemmt und zur Appetitregulierung beiträgt (vgl. Balfour und McTavish, 1993, S. 1027; Lebovitz, 1997, S. 556).

Thiazolidindione (Troglitazon) erhöhen die Insulinempfindlichkeit und bewirken eine Differenzierung der Adipozyten. Die genaue Wirkungsweise ist derzeit noch unklar (vgl. Henry, 1997, S. 556).

Insulintherapie:

Eine Insulintherapie ist für die Behandlung aller Typ-1-Diabetiker erforderlich, um eine Hyperglykämie und eine lebensbedrohliche Ketoazidose zu verhindern. Es ist in verschiedenen Formulierungen erhältlich und wird sowohl aus menschlichen als auch aus tierischen Quellen gewonnen. Humaninsulin bildet etwas weniger Anti-Insulin-Antigene als die aus Tieren gewonnenen Formeln (vgl. Heding et al., 1984, S. 97). Insulin wird anhand des Zeitpunkts des Wirkungseintritts und der Wirkungsdauer in Kategorien eingeteilt. In aufsteigender Reihenfolge sind dies Lispro-, Regular-, NPH-, Lente- und Ultralente-Insulin. Diese verschiedenen Insuline werden häufig in Kombination verwendet, um den Blutzuckerspiegel möglichst erfolgreich zu kontrollieren. Die häufigsten Protokolle sind:

1. Basal-Bolus-Protokoll - mehrere tägliche Injektionen von Normal- oder Lispro-Insulin vor den Mahlzeiten, NPH oder Ultralente als Basistyp.
2. Split-mixed-Protokoll - eine Mischung aus regulärem und NPH-Insulin, die vor dem Frühstück und dem Abendessen verabreicht wird. Insgesamt 2 Injektionen pro Tag.
3. Typ-2-Diabetes-Routine - eine einzige Injektion von NPH-Insulin vor dem Schlafengehen mit oralen Hypoglykämika während des Tages.
4. Subkutane Insulinpumpe - Alternative zu mehreren täglichen Injektionen (vgl. DCCT 1995, S. 362; Meitzer et al 1998).

5.1.6 Komplikationen bei Diabetes

Die Komplikationen des Diabetes lassen sich in akute und chronische Komplikationen unterteilen. Zu den akuten Komplikationen gehören Hypoglykämie und Hyperglykämie mit Ketoazidose und hyperglykämisch-hyperosmolare Zustände.

Langfristige Komplikationen können sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetes auftreten. Dabei handelt es sich um makrovaskuläre Komplikationen wie koronare Herzkrankheiten, zerebrovaskuläre Erkrankungen und periphere Gefäßerkrankungen sowie mikrovaskuläre Komplikationen wie Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie und Fußprobleme.

Akute Komplikationen:

1. Eine Hypoglykämie ist in der Regel die Folge einer unterlassenen Nahrungsaufnahme, einer Überdosierung von Insulin oder hypoglykämischen Medikamenten oder des Konsums von Alkohol. Sie tritt schnell auf und ähnelt einem Ohnmachtsanfall. Er ist gekennzeichnet durch Adrenalinausschüttung, Angst, Reizbarkeit, Verwirrung und Desorientierung. Der Puls ist im Allgemeinen stark und sprunghaft, die Haut ist schweißnass, die Pupillen sind geweitet und der Patient kann ein Kribbeln in der Peripherie verspüren. Dieser Zustand wird behandelt, indem man dem Patienten eine schnelle Glukosequelle wie z. B. Orangensaft zuführt.
2. Die Hyperglykämie wird durch einen relativen oder absoluten Insulinmangel verursacht. Sie ist durch einen langsamen Beginn mit zunehmender Schläfrigkeit gekennzeichnet. Der Patient zeigt trockene Haut, einen schwachen Puls, Hypotonie, Azidose (tiefe Atmung), Erbrechen, Ketonurie und Ketose, die zu Acetonatmung und Tachykardie führt. Die Behandlung dieses Zustands erfolgt durch die Verabreichung von Insulin sowie durch intravenöse Infusionen zur Korrektur der Azidose, der Dehydratation und der anderen Elektrolyt-Ungleichgewichte.

Chronische Komplikationen:

Retinopathie:

Die Retinopathie ist die Hauptursache für Erblindung in Nordamerika und verursacht 86 % der Erblindungen bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und 33 % der Erblindungen bei Typ-2-Diabetes (vgl. Klein und Klein, 1984, S. 4). Es gibt zwei Arten von Retinopathie bei Diabetes, die proliferative Retinopathie und das Makulaödem. Die proliferative Retinopathie tritt bei 2 % der Typ-I-Diabetiker, 14 % der insulinpflichtigen Typ-2-Diabetiker und 3 % der

insulinfreien Typ-2-Diabetiker auf (vgl. Klein und Klein, 1992, S. 1877). Makulaödeme treten bei 11 %, 15 % und 4 % dieser Gruppen auf (vgl. Klein et al., 1984, S. 5). Diabetiker haben auch ein erhöhtes Risiko für Katarakte (vgl. Klein et al., 1995, S. 51).

Beide Erkrankungen sind bei Kindern unter 10 Jahren selten, aber die Prävalenz steigt stark an, wenn die Betroffenen in der post-pubertären Phase mehr als fünf Jahre lang an Typ-1-Diabetes erkrankt sind. Die Retinopathie hingegen ist bei 21 % der Typ-2-Diabetiker zum Zeitpunkt der Diagnose vorhanden (vgl. Klein et al., 1984, S. 6).

Prädiktoren für das Fortschreiten der Retinopathie sind:

1. die Dauer des diabetischen Zustands
2. höhere glykosylierte Hämoglobinwerte
3. eine schwerere Retinopathie
4. höherer Blutdruck - ein erhöhter diastolischer Blutdruck erhöht das Makulaödem, ein erhöhter systolischer Blutdruck erhöht die Erblindung
5. höhere Lipidwerte - erhöhte Cholesterin-, LDL- oder Triglyceridwerte erhöhen die Menge an hartem Netzhautexsudat, das den Verlust des Sehvermögens verstärkt
6. Schwangerschaft bei Typ-1-Diabetikerinnen (vgl. Meitzer et al., 1998)

Das Fortschreiten der Retinopathie kann durch eine intensive Insulintherapie bei Typ-1-Diabetikern verlangsamt werden, um eine bessere Einstellung zu erreichen (vgl. DCCT, 1993, S. 982). Dies ist jedoch bei Typ-2-Diabetikern nicht der Fall (vgl. Klein et al., 1994, S. 466). Diese Erkrankungen werden mit Laserchirurgie behandelt, fokal bei Makulaödem und scatter bei proliferativer Retinopathie (vgl. Ferris, 1993, S. 1291). Auch die Vitrektomie wird zur Behandlung eingesetzt (vgl. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group, 1988).

Nephropathie:

Nephropathie ist die häufigste Ursache für Nierenversagen im Endstadium in Kanada und der westlichen Welt und ist das Ergebnis einer mikrovaskulären Erkrankung der Niere (vgl. Canadian Organ Replacement Registry, 1996, S. 4). Sie macht eine Nierendialyse und eine Nierentransplantation erforderlich, führt zu erhöhtem Blutdruck sowie zu einer hohen Morbidität und Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Komplikationen (vgl. Wang et al., 1996, S. 307). Mikroalbuminurie ist der früheste zuverlässige Hinweis auf eine fortschreitende Nephropathie bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern (vgl. Mathiesen et al., 1995,

S. 484). Die Therapie zielt auf eine intensive Blutzuckereinstellung, die Senkung des Blutdrucks, die Hemmung des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE) und die Eliminierung aller kardiovaskulären Risikofaktoren (vgl. American Diabetes Assoc., 1994, 1996).

Neuropathie:

Eine Neuropathie entwickelt sich in der Regel innerhalb von zehn Jahren nach Beginn des Diabetes bei 40-50 % der Menschen mit Typ-I- und Typ-2-Diabetes. Bei 50 % dieser Personen treten Symptome wie neuropathische Schmerzen auf. Bei Personen, bei denen Typ-2-Diabetes diagnostiziert wird, liegt häufig bereits bei der Diagnose ein gewisser Grad an Neuropathie vor. Bei Typ-1-Diabetikern hingegen wird eine Neuropathie im Allgemeinen frühestens nach fünf Jahren festgestellt (vgl. Partanen et al., 1995, S. 91). Diese Erkrankung kann sowohl das somatische als auch das autonome Nervensystem betreffen und sowohl motorische als auch sensorische Funktionen beeinträchtigen. Die Symptome sind sehr unterschiedlich, je nachdem, welches System und in welchem Ausmaß es betroffen ist. Der Patient kann sich mit Schwäche (motorisch), Gefühlsverlust oder erhöhter Empfindung (sensorisch) oder sexueller Dysfunktion, gastrointestinalen Symptomen, Blasenproblemen oder Benommenheit (autonom) vorstellen.

Ein intensives Diabetikermanagement hat sich als hilfreich erwiesen, um das Auftreten von Neuropathie sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetikern zu verringern (vgl. DCCT, 1993, S. 983; Ohkubo et al., 1995, S. 106). Der Einsatz von trizyklischen Antidepressiva, Carbamazepin oder Mexiletin zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen ist häufig wirksam. Auch nicht süchtig machende Analgetika können eingesetzt werden (vgl. Max et al., 1987, S. 591).

Fußpflege:

Fußprobleme sind die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Diabetikern (vgl. American Diabetic Assoc., 1997). Sie werden entweder durch eine Neuropathie oder eine periphere Gefäßerkrankung verursacht und sind häufig auf kleinere Traumata zurückzuführen, die zu Hautulcerationen, Infektionen, Gangrän und Amputationen führen. Diabetische Fußulcerationen sind eine der Hauptursachen für Krankenhausaufenthalte und machen 20 % aller Krankenseinweisungen in den USA aus. Ein Drittel bis die Hälfte aller Amputationen der unteren Extremitäten in den USA betreffen Diabetiker (50.000 Amputationen) und verursachen Kosten von 500 Millionen Dollar pro Jahr. Bei Diabetikern ist die Wahrscheinlichkeit einer Amputation elfmal höher als bei Nicht-Diabetikern. Ihr

Risiko steigt mit vorangegangenen Ulzerationen, peripheren Gefäßerkrankungen, zunehmendem Alter, Neuropathie, strukturellen Deformationen, Nierentransplantation, Armut und Rauchen (vgl. Bild et al., 1989, S. 26). Zur Vorbeugung von Amputationen sind regelmäßige Untersuchungen zur Früherkennung, eine aggressive Behandlung von Geschwüren und erforderlichenfalls eine Gefäßoperation erforderlich. Angemessenes Schuhwerk, Raucherentwöhnung und die Vermeidung von Fußtraumata sind unerlässlich (vgl. Malone et al., 1989, S. 522).

Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Bluthochdruck:

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetikern eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität. Die Sterblichkeitsrate ist bei Diabetikern 2-4 mal höher als bei alters- und geschlechtsgleichen Nichtdiabetikern, und bei diabetischen Männern ist die Wahrscheinlichkeit, eine koronare Herzkrankheit oder einen Schlaganfall zu erleiden, 2 mal höher als bei Nichtdiabetikern (vgl. Fuller et al., 1983, S. 338). Bei Frauen ist die Wahrscheinlichkeit, diese Probleme zu entwickeln, 3-4 Mal höher. Das Ergebnis von Infarkten ist bei Diabetikern schlechter, und Diabetiker haben ein höheres Risiko, eine kongestive Herzinsuffizienz zu entwickeln, ein viermal höheres Risiko für einen erneuten Infarkt, ein zweifach höheres Risiko für die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und eine höhere kurz- und langfristige Sterblichkeitsrate als Nicht-Diabetiker (vgl. Abbot et al., 1988, S. 3457). Neben der kardiovaskulären Erkrankung und dem erhöhten Schlaganfallrisiko haben Diabetiker auch ein erhöhtes Risiko für periphere Gefäßerkrankungen (PVD), die zu einer höheren Inzidenz von Gangrän und Gliedmaßenamputationen beitragen.

Bluthochdruck kommt bei Diabetikern häufiger vor und kompliziert KHK, PVD und zerebrovaskuläre Erkrankungen (vgl. Kannel und McGee, 1979, S. 2036). Sie entwickelt sich häufig mit dem Beginn einer Nephropathie und ist durch einen Anstieg sowohl des systolischen als auch des diastolischen Drucks gekennzeichnet. 50 % der Typ-I-Diabetiker mit einer Dauer von 30 Jahren sind hypertensiv. Bei Typ-2-Diabetikern hängt der Bluthochdruck sehr häufig mit dem Grad der Fettleibigkeit, der verminderten körperlichen Aktivität und dem höheren Alter zusammen und ist oft schon bei der Diagnose des Diabetes vorhanden (vgl. Dawson et al., 1993, S. 823).

Kardiovaskuläre Komplikationen des Diabetes sollten frühzeitig und aggressiv mit Antihypertensiva, Diuretika, Betablockern und ACE-Hemmern behandelt werden. Die Beseitigung von Risikofaktoren wie Rauchen und cholesterinreiche Ernährung kann nützlich

sein (vgl. Dawson et al., 1993, S. 824). Erhöhte körperliche Aktivität kann ebenfalls das KHK-Risiko senken. Eine niedrig dosierte Acetylsalicyl-Therapie sollte als primäre präventive Therapie in Betracht gezogen werden (vgl. Antiplatelets Trialists Collaboration, 1994, S. 83).

5.2 Diabetes und Zahnmedizin:

Aus der vorangegangenen Diskussion über Diabetes und seine lang- und kurzfristigen Auswirkungen auf die Körperfunktionen ist es nicht schwer, sich vorzustellen, dass er auch Auswirkungen auf die Mundhöhle hat. Diese Auswirkungen lassen sich in vier spezifische Bereiche unterteilen:

1. Orale Manifestationen
2. Parodontalerkrankung
3. Orale Chirurgie

5.2.1 Orale Manifestationen

Die Zahnentwicklung kann durch das Vorhandensein von Diabetes beeinträchtigt werden. Bis zum Alter von 10,5 Jahren und bis zu 2,5 Jahren nach der Diagnose scheint die Entwicklung des Individuums beschleunigt zu sein (vgl. Bohatka et al., 1973, S. 132), danach scheint es eine allmähliche Verzögerung der Entwicklung zu geben. Es wird angenommen, dass dies auf die Wirkung des Diabetes auf die Hypophyse zurückzuführen ist. Anfangs wird die Hypophyse stimuliert, aber mit zunehmender Dauer der Krankheit erschöpft sich die Drüse und die Entwicklung verzögert sich (vgl. Adler et al., 1973, S. 536).

Vor der Entdeckung des Insulins litten Diabetiker unter einem erhöhten Auftreten von Zahnkaries. Dies war auf eine erhöhte Sekretion von Glukose im Speichel und auf einen verringerten Speichelfluss zurückzuführen (vgl. Lederer, 1909, S. 65; Zilz, 1915, S. 4). Mit dem Aufkommen der Insulintherapie konnten die meisten Studien eine solche Wirkung nicht nachweisen (vgl. Faulconbridge et al., 1981, S. 254). Wegener (1971, 1975) stellte fest, dass unmittelbar nach Beginn der Diabeteserkrankung die Kariesrate anstieg, danach aber wieder auf den Normalwert zurückging. Andere Forscher stellten fest, dass die Kariesrate aufgrund der kohlenhydratreduzierten Ernährung niedriger als normal war.

Darüber hinaus wurde über Veränderungen der Form und Funktion der Speicheldrüsen berichtet. Mehrere Autoren haben über eine Vergrößerung der Speicheldrüsen bei unkontrolliertem Diabetes berichtet. Diese Vergrößerung nimmt mit der Kontrolle ab, kehrt

aber anscheinend nie zum Normalzustand zurück (vgl. Russotto, 1981; Rao und Rao, 1979, S. 78). Die Vergrößerung ist auf eine nicht neoplastische, nicht entzündliche Fettinfiltration mit einer Verringerung der Zahl der Azini zurückzuführen. Es kommt zu einer Azinushypertrophie, einem glykogenen Abbau der Epithelzellen und einer Mikroangiopathie (vgl. Davidson et al., 1969, S. 31; Rao und Rao, 1979, S. 78).

Xerostomie wurde auch bei Diabetikern festgestellt (vgl. Connor et al., 1970). Der Speichelfluss der Ohrspeicheldrüse beträgt Berichten zufolge nur 1/3 des normalen Flusses. Thorstensson berichtete, dass sowohl lang- als auch kurzzeitige Typ-1-Diabetiker deutlich niedrigere Speichelflussraten als Nicht-Diabetiker und höhere Speichelglukosespiegel als normale Kontrollpersonen aufwiesen. Der pH-Wert, die Pufferkapazität und die Anzahl der koloniebildenden Einheiten von *Candida Albicans*, *Lactobacilli* und *Streptococcus mutans* waren gleich. Forschungen haben ergeben, dass Insulin die Wirkung der UDPG-Pyrophosphorylase verstärkt, einem Enzym, das für den Stoffwechsel von Glukose zu Hexosaminen und Sialinsäure wichtig ist, die Bestandteile der Speichelproteine sind. Es wird postuliert, dass das Fehlen von Insulin bei Typ-1-Diabetes zu einer Hypertrophie der Azinuszellen führen kann, die auf eine Anhäufung von Substrat in den Azinuszellen zurückzuführen ist (vgl. Sadurska und Szymczyk, 1978, S. 642).

Es wurde auch über verschiedene andere unspezifische Befunde berichtet. So wurde über Glossitis, veränderte filiforme Papillen, veränderten Geschmack, brennende Empfindungen in der Schleimhaut und auf der Zunge, orale lichenoiden Reaktionen auf Chlorpropamid und ein erhöhtes Auftreten von oraler Candidiasis berichtet (vgl. Scully, 1998). Brennen im Mund und ein verändertes Geschmacksempfinden können das Ergebnis der Xerostomie oder eine Folge der diabetischen Neuropathie sein.

Schließlich, aber vielleicht am wichtigsten, hat Diabetes Auswirkungen auf die parodontale Gesundheit des Diabetikers.

5.2.2 Parodontalerkrankung

Im Laufe der Jahre wurden zahlreiche Studien durchgeführt, um die Auswirkungen von Diabetes auf die parodontale Gesundheit zu untersuchen (vgl. Salvi et al., 1997, S. 176). Ein Großteil der frühen Arbeiten bezog sich auf Patienten mit unkontrolliertem oder sehr schlecht eingestelltem Diabetes, und infolgedessen wurde häufig über signifikante orale Manifestationen berichtet (vgl. Kaplan, 1938, S. 51; Rudy und Cohen, 1942). Die Relevanz dieser frühen Berichte für die Befunde in der heutigen Diabetikerpopulation muss in Frage gestellt werden, denn in der Regel ist das von den heutigen Diabetikern erreichte

Kontrollniveau zwar nicht ideal, aber sicherlich besser als das früher erreichte (vgl. Finestone und BooFuji, 1967, S. 338; Glavind et al, 1968, S. 37).

Unkontrollierte Diabetiker weisen häufig eine Kombination von entzündlichen und degenerativen Veränderungen in ihrem Parodontalgewebe auf, die von Gingivitis bis zu schwerer Parodontitis mit Eiterbildung und seitlichen Abszessen reichen. Es wurde berichtet, dass der Knochenverlust mit zunehmendem Schweregrad der Diabeteserkrankung zunimmt (vgl. Turvonen und Knuuttila, 1982; Galea et al., 1986, S. 219). Obwohl die Parodontalerkrankung bei unkontrollierten Diabetikern schwerwiegender sein kann, scheint die Läsion die gleiche zu sein wie bei Nicht-Diabetikern. Ebenso ist es in keiner Studie gelungen, eine Parodontalerkrankung ohne das Vorhandensein der typischen Mikroben zu erzeugen, die als Periopathogene bei euglykämischen Patienten gefunden wurden (vgl. Grant-Theule, 1996; Lehrer et al, 1981; Sznayder, 1978; Murrah, 1985).

Studien, in denen das parodontale Gewebe von kontrollierten Diabetikern untersucht wurde, haben ergeben, dass nach wie vor ein Unterschied in der Prävalenz parodontaler Erkrankungen besteht (vgl. Tervonen und Knuuttila, 1986). Der Knochen- und Attachmentverlust ist bei Diabetikern größer und noch größer bei jenen Diabetikern, die die Krankheit länger haben oder bei denen mehr diabetische Komplikationen wie Retinopathie auftreten (vgl. Hugoson et al, 1989, S. 217; Glavind et al, 1968, S. 37). Cohen et al. (1970, S. 711) und Cenicola et al. (1982) stellten fest, dass Diabetiker in Längsschnittstudien höhere Gingivitis- und Parodontitiswerte aufwiesen, obwohl die Diabetiker im Vergleich zu Normalpatienten die gleichen oder niedrigere Plaquewerte aufwiesen. Thorstensson, 1995, stellte fest, dass 23 % der Langzeitdiabetiker und 18 % der Kurzzeitdiabetiker eine schwere Parodontitis hatten. In einer zweiten Studie stellte sie fest, dass 28,5 bis 58,4 % der Langzeit-Typ-1-Diabetiker eine schwere Parodontitis hatten. Wenn man diese Ergebnisse mit denen von Hugoson et al. (1989, S. 217) vergleicht, die berichteten, dass nur 13 % der Normalbevölkerung eine schwere Parodontitis aufwiesen, kommt man zu dem Schluss, dass die Prävalenz schwerer Parodontalerkrankungen bei Diabetikern tatsächlich höher ist. Darüber hinaus stellte Thorstensson fest, dass eine fortgeschrittene Parodontalerkrankung bei Langzeitdiabetikern früher auftrat als bei Kurzzeitdiabetikern und nicht-diabetischen Kontrollpersonen.

In zahlreichen Studien wurde versucht, die Pathophysiologie der Parodontalerkrankung bei Diabetikern zu untersuchen. Es wurden große Anstrengungen unternommen, um die Mikrovaskulatur der Gingiva und der anderen parodontalen Gewebe zu untersuchen (vgl.

Lin et al., 1975, S. 79). In zahlreichen Berichten wurde eine Mikroangiopathie der parodontalen Gefäße festgestellt. Diese Mikroangiopathie bestand aus einer Verdickung der Basalmembranen der Gefäße und einer Verdickung und Proliferation der Endothelzellen (vgl. Listgarten et al., 1974, S. 679). Es wurde postuliert, dass diese vaskulären Veränderungen zu einer Beeinträchtigung der biologischen Funktion führen und dass sie als Barriere für die Diffusion, den Abtransport von Abfallstoffen, die Migration von Leukozyten und die Bewegung von Immunglobulinen wirken (vgl. Listgarten, 1974, S. 678). In diesen Berichten wurde jedoch kein Zusammenhang zwischen diesen Befunden und einem erhöhten Grad an Parodontalerkrankungen oder Gingivitis hergestellt.

Bei Untersuchungen der Crevikularflüssigkeit wurde bei diabetischen Kindern ein erhöhter Glukosegehalt in der Flüssigkeit, eine erhöhte Flussrate und eine Verringerung des Gehalts an zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) festgestellt. Die Bedeutung dieser Befunde ist unklar.

Die mikrobiologischen Studien sind widersprüchlich. Einige berichteten über eine identische Mikrobiota in der Plaque von Diabetikern im Vergleich zu euglykämischen Patienten (vgl. Zambon et al., 1988, S. 30), während andere über verschiedene Veränderungen in der Plaque von Diabetikern berichteten (vgl. Masimo et al., 1983). Thorstensson (1995) stellte in einer gut kontrollierten Studie fest, dass alle identifizierbaren Parodontalpathogene sowohl bei Diabetikern als auch bei Nicht-Diabetikern zu finden waren. Allerdings wurde *P. gingivalis* bei Langzeitdiabetikern häufiger gefunden, und *A. actinomycetemcomitans* (AA) war das einzige Bakterium, das bei Diabetikern mit tiefen Parodontaltaschen in Verbindung gebracht wurde, während bei Nichtdiabetikern mehrere andere Organismen mit diesen Taschen in Verbindung gebracht wurden. Serologische Untersuchungen ergaben erhöhte Serumantikörpertiter gegen AA, *P. intermedia*, *C. sputigera* und *F. nucleatum*. Ältere Diabetiker hatten auch höhere Titer von *P. gingivalis* und *F. nucleatum* als Nicht-Diabetiker.

6. Fazit

Die Ergebnisse der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit sind mit Vorsicht zu interpretieren, da es in den eingeschlossenen Studien unkontrollierte Störfaktoren gibt. Innerhalb der Grenzen der vorhandenen Untersuchungen hatte der Unterschied zwischen dem Einsetzen von Zahnimplantaten bei nicht-diabetischen und diabetischen Patienten keinen statistischen Einfluss auf die Implantatausfallraten. Die Studien in der Übersichtsarbeit zeigen jedoch eine Heterogenität bei den Zulassungskriterien für die Implantation in verschiedenen Diabetikerpopulationen. Es fehlen Studien, die beide

Patiententypen einschließen, eine größere Stichprobe aufweisen und die Ergebnisdaten für jede Gruppe getrennt ausweisen.

Innerhalb der Grenzen dieser Arbeit könnte das Einsetzen von Zahnimplantaten, die festsitzenden Zahnersatz tragen, auch bei Patienten mit Typ-I-Diabetes eine Option sein, sofern dieser kompensiert ist und der Arzt vor dem Eingriff aktuelle Blutwerte untersucht. Darüber hinaus könnte die Durchführung einer Hygienetherapie und regelmäßiger Kontrolluntersuchungen ein Versagen des Implantats, einen überdurchschnittlichen marginalen Knochenabbau aufgrund bakterieller Entzündungsprozesse und postoperative Komplikationen verhindern; falls solche Probleme auftreten, könnten sie frühzeitig abgefangen werden. Weitere klinische Studien könnten erforderlich sein, um die erzielten Ergebnisse zu bestätigen.

Die Überlebensrate von Zahnimplantaten scheint bei gut/schlecht eingestellten Diabetikern genauso gut zu sein wie in der Allgemeinbevölkerung. Die Verwendung eines prophylaktischen Antibiotikums, einer längeren postoperativen Antibiotikakur, einer Chlorhexidin-Mundspülung, von mit bioaktivem Material beschichteten Implantaten und von Implantaten mit größerer Breite und Länge scheint das Überleben der Implantate bei Diabetikern weiter zu verbessern. Die systemische Verabreichung einiger insulinempfindlicher Adipokine und die Verwendung lokaler Wachstumsfaktoren verbessern die Osseointegration bei diabetischen Versuchstieren, müssen aber noch beim Menschen überprüft werden. Es ist jedoch ratsam, die Implantation bei schlecht eingestellten Diabetikern zu verschieben, bis der Diabetes eingestellt ist. Längerfristige prospektive klinische Studien mit einer größeren Anzahl von Diabetikern und nicht-diabetischen Kontrollpersonen sind erforderlich, um ein besseres Verständnis der Auswirkungen von Diabetes auf den Erfolg von Zahnimplantaten zu entwickeln.

Mit Diabetes assoziierte Faktoren	Rehabilitative Faktoren
Typ von Diabetes	Art der Wiederherstellung
Dauer des Diabetes	Feststehend/abnehmbar Lange Spannweite/kurze Spannweite
Diabetischer Zustand, d. h. Grad der Diabeteskontrolle, der sich im HbA _{1c} -Wert widerspiegelt	Lage des Implantats Oberkiefer/Unterkiefer

Status der diabetischen Komplikation, d. h. Mikro- und/oder Makroangiopathie (fehlend/leicht/mäßig/schwierig/schwer)	Anterior/Posterior Länge des Implantats Knochentyp und -qualität
Verfahren zur Kontrolle von Hyperglykämie durch diätetische Kontrolle/oder orale Hypoglykämie/Insulingabe	Chirurgische Protokolle Chirurgische Komplexität Dauer der Osteointegration vor der zweiten Operation und der funktionellen Belastung



7. Literaturverzeichnis

Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB et al. (1988). The impact of diabetes on &val following myocardial infarcfion in men vs. women: the Fannington Study. JAMA 260:3456-60.

Accursi GE (2000). Treatment outcomes with osseointegrated Brånemark implants in diabetic patients: a retrospective study (thesis). Toronto, ON: University of Toronto.

Accursi GE. (2000). Treatment outcomes with osseointegrated Branemark implants in diabetic patients: A retrospective study [thesis]. Toronto (ON): University of Toronto.

Adler P, Wagener H, Bohatka L. (1973). Influence of age and duration of diabetes on dental deveiopment in diabelic childrsn. J Dent Ra. 52:535-7.

Afrashtehfar, K.I. (2016). The all-on-four concept may be a viable treatment option for edentulous rehabilitation. Evid. Based Dent., 17, 56–57.

Aghaloo, T.; Pi-Anfruns, J.; Moshaverinia, A.; Sim, D.; Grogan, T.; Hadaya, D. (2019). The Effects of Systemic Diseases and Medications on Implant Osseointegration: A Systematic Review. Int. J. Oral Maxillofac. Implants, 34, s35–s49.

Ahmadi, H.; Ebrahimi, A.; Ahmadi, F. (2021). Antibiotic Therapy in Dentistry. Int. J. Dent., 2021, 6667624

Akerblom HK, Knip M. (1998). Putative environmental factors in Type 1 diabetes. Diabetes Metab. Rev 14(1): 1 -2.

Alberti, A.; Morandi, P.; Zotti, B.; Tironi, F.; Francetti, L.; Taschieri, S.; Corbella, S. (2020). Influence of Diabetes on Implant Failure and Peri-Implant Diseases: A Retrospective Study. Dent. J., 8, 70.

Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR (1986). The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. Int J Oral Maxillofac Implants 1:11-25.

AlQutub, A.W. (2021). Pain Experience after Dental Implant Placement Compared to Tooth Extraction. Int. J. Dent., 2021, 4134932.

Alsaadi G, Quirynen M, Komárek A, van Steenberghe D (2008b). Impact of local and systemic factors on the incidence of late oral implant loss. Clin Oral Implants Res 19:670-676.

Alsaadi G, Quirynen M, Komárek A, van Steenberghe D. (2007). Impact of local and systemic factors on the incidence of oral implant failures, up to abutment connection. *J Clin Periodontol*; 34:610-7.

Alsaadi G, Quirynen M, Michiels K, Teughels W, Komárek A, van Steenberghe D (2008a). Impact of local and systemic factors on the incidence of failures up to abutment connection with modified surface oral implants. *J Clin Periodontol* 35:51-57.

Altobelli E, Chiarelli F, Valenti M, Verrotti A, Blasetti A, Di Ono F. (1998). Family history and risk of insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based case-control study. *Acta Diabet.* 35(1):57-60.

American Diabetes Assoc. (1998). Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care* 21 (suppl):S. 40-4.

American Diabetes Assoc. (1996). Treatment of hypertension in diabetes. *Diabetes Care* 19(suppl):S. 107-17.

Anil S, Rami P, Vijayakuma T, Joseph PA. (1990c). Total hemolytic complement (CH50) and its fractions (C3 and C4) in the sera of diabetic patients with periodontitis. *J. of Paio.* 61:27- 29.

Anil S, Remani P, Ankathil R, Vijayakumar T. (1990a). Circulating immune complexes in diabetic patients with periodontitis. *Ann Dent* 49(2):3, 48.

Anil S, Remani P, Vijayakuma T, Hari S. (1990b). Cell-mediated and humoral immune responses in diabetic patients with periodontitis. *Oral Surg, Oral Md., Oral Path.* 70:44-48.

Anner R, Grossmann Y, Anner Y, Levin L (2010). Smoking, diabetes mellitus, periodontitis, and supportive periodontal treatment as factors associated with dental implant survival: a long-term retrospective evaluation of patients followed for up to 10 years. *Implant Dent* 19:57-64.

Antiplatelet Trialists Collaboration. (1994). Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: prevention of death? myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 308:71-72, 81-106.

American Diabetes Assoc. (1994). Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 17:616-23.

Arnush M, Scarim AL, Heitmeiet MR, Kelly CB, Corbett SA. (1998). Potential role of resident islet macrophages activation in the initiation of autohune diabetes. *J Immun.* 160(6):2684-91.

Atwood, D.A. (1979). Bone loss of edentulous alveolar ridges. *J. Periodontol.*, 50, 11–21.

Avivi-Arber L, Zarb GA. (1996). Clinical effectiveness of implant supporteci single tooth replacements, The Toronto Study, *M. I. of Oral and Maxillofac Imp.*, 11(3):311-321.

Bai Y, Yin G, Luo E. (2011). Adiponectin may improve osseointegration of dental implants in T2D Patients. *Med Hypotheses*; 77:192-4.

Bain CA, Moy PK. (1993). The association between the failure of: dental implants and cigarette smoking. *Int, J. of Oml and Maxillofac Imp.* 8:609-615.

Baishi TJ, Wolfinger GJ. (1999). Dental Implants in the diabetic patient: a retrospective study. *Implant Dent* 8(4):355-9.

Balfour JA, McTavish ED. (1993). Acarbose: an update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. *Drugs* 46: 1025-54.

Balshi SF, Wolfinger GJ, Balshi TJ. (2007). An examination of immediately loaded dental implant stability in the diabetic patient using resonance frequency analysis (RFA). *Quintessence Int*; 38:271-9.

Balshi TJ, Wolfinger GJ. (1999). Dental implants in the diabetic patient: A retrospective study. *Implant Dent*; 8:355-9.

Bashkar SN. (1986). *Synopsis of Oral Pathology*. St. Louis, C.V. Mosby, S. 726.

Batty S, Anyaoku V, Joseph-Home R, Robinson S, Johnston D, Franks S. (1997). Specific insulin secretion and insulin seasitivity in subgroups of women with polycystic ovaies (PCO) and women with normal ovaries. *Diabetologia* 40(supp) ab 1160:A295.

Beam HA, Parsons JR, Lin SS. (2002). The effects of blood glucose control upon fracture healing in the BB Wistar rat with diabetes mellitus. *J Orthop Res*; 20:1210-6.

Bell CL, Diehl D, Bell BM, Bell RE (2011). The immediate placement of dental implants into extraction sites with periapical lesions: a retrospective chart review. *J Oral Maxillofac Surg* 69:1623-1627.

Bell PM, Hadden DR. (1997). Metformin. *Endocrino1 Metab Clin North Am* 26: 523-37.

Bellini, C.M.; Romeo, D.; Galbusera, F.; Agliardi, E.; Pietrabissa, R.; Zampelis, A.; Francetti, L. (2009). A finite element analysis of tilted versus nontilted implant configurations in the edentulous maxilla. *Int. J. Prosthodont.*, 22, 155–157.

Belting CM, Hiniker JJ, Dummett CO. (1964). influence of Diabetes Mellitus on the severity of periodontal disease. *J of Perio.* 35:476-480.

Bild DE, Selby JV, Sinnock P et al. (1989). Lower extremity amputation in people with diabetes: epidemiology and prevention. *Diabetes Care* 12:24-31.

Bloomgarden ZT. (1996). Type 2 Diabetes: The etiology of Type 2 diabetes, obesity, and the treatment of Type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 19(11): 1311-1315.

Bloomgarden ZT. (1998). Type 2 Diabetes: its prevalence, causes and treatment. *Diabetes Care.* 21 (5):860-865.

Boden G. (1997). Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 46(1):3-10.

Bohatka L, Wegener H, Adler P. (1973). Parameters of the transitional dentition in diabetic children. *J Dent Res.* 52: 131-5.

Bosi E, Saruger E. (1998). Advances and controversies in etiopathogenesis of type 1 (insulin-dependant) diabetes mellitus. *J. Ped. Endo. & Met.* 11 suppl2:293-305.

Boucher BJ. (1998). Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome 'X'. *Br. J Nutr* 79(4):315-27.

Brand S, Haase U, Pulzer F, Hessel K, Wetzig J, Kratzsch J, Keller E. (1997). Intrauterine growth retardation and prenatal glucose infusions: risk factors for NIDDM and syndrome X. *Diabetologia* 40(supp) ab832:A212.

Brown SA, Upchurch S, Anding R et al. (1996). Promoting weight loss in Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 19:613-24.

Bryant SR, Zarb GA. (1998). Osseointegration of oral implants in older and younger adults. *Int. J. Oral and Maxillofac Implants* 13(2):492-499.

Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Lee W, Tingo E, Nader I, Bergner EA, Palmer JP, Peters RK. (1998). Gestational diabetes: Antepartum characteristics that predict postpartum glucose intolerance and type 2 diabetes in Latino women. *Diabetes* 47(8): 1302-10.

Bugea C, Luongo R, Di Iorio D, Cocchetto R, Celletti R. (2008). Bone contact around osseointegrated implants: Histologic analysis of a dual-acid-etched surface implant in a diabetic patient. *Int J Periodontics Restorative Dent*; 28:145-51.

Buser D, Weber HP, Lang NP (1990). Tissue integration of nonsubmerged implants: 1-year results of a prospective study with 100 ITI hollowcylinder and hollow-screw implants. *Clin Oral Implants Res* 1:33-40.

Byakodi, S.; Gurjar, V.; Soni, S. (2017). Glucose Levels and Hemodynamic Changes in Patients submitted to Routine Dental Extraction under Local Anesthesia with and without Adrenaline. *J. Contemp. Dent. Pract.*, 18, 57–59.

Canadian Organ Replacement Registry. Annual Report 1996. Ottawa: Canadian Institute of Health Information; 1996. Abstract.

Carpenter MW, Coustan DR. (1982). Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 144:768-73.

Carr AB. (2010). Implant location and radiotherapy are the only factors linked to 2-year implant failure. *J Evid Based Dent Pract*; 10:49-51.

Casap N, Nimri S, Ziv E, Sela J, Samuni Y. (2008). Type 2 diabetes has minimal effect on osseointegration of titanium implants in Psammomysobesus. *Clin Oral Implants Res*; 19:458-64.

Cattoni, F.; Tetè, G.; D'orto, B.; Bergamaschi, A.; Polizzi, E.; Gastaldi, G. (2021). Comparison of hygiene levels in metal-ceramic and stratified zirconia in prosthetic rehabilitation on teeth and implants: A retrospective clinical study of a three-year follow-up. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 35 (Suppl. S1), 41–49.

Cavallo MG, Fava D, Monetini L, Barone F, Pozzilli P. (1996). Cell-mediated immune response to beta casein in recent onset insulin-dependent diabetes: implications for disease pathogenesis. *Lancet* 348:926-28.

Chrcanovic BR, Abreu MH, Freire-Maia B, Souza LN (2010a). Facial fractures in children and adolescents: a retrospective study of 3 years in a hospital in Belo Horizonte, Brazil. *Dent Traumatol* 26:262-270.

Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A (2014). Reasons for failures of oral implants. *J Oral Rehabil* 41:443-476.

Chrcanovic BR, Leão NLC, Martins MD (2013). Influence of different acid etchings on the superficial characteristics of Ti sandblasted with Al₂O₃. *Mater Res* 16:1006-1014.

Chrcanovic BR, Pedrosa AR, Martins MD (2012). Chemical and topographic analysis of treated surfaces of five different commercial dental titanium implants. *Mater Res* 15:372-382.

Chrcanovic BR, Souza LN, Freire-Maia B, Abreu MH (2010b). Facial fractures in the elderly: a retrospective study in a hospital in Belo Horizonte, Brazil. *J Trauma* 69:E73-E78.

Ciancio SG, Lauciello F, Shibly O, Vitello M, Mather M. (1995). The effect of an antiseptic mouthrinse on implant maintenance: Plaque and peri-implant gingival tissues. *J Periodontol*; 66:962-5.

Ciancio SG. (1996). Medications as risk factors for periodontal disease. *J of Periodontol*. 67(10): 1055-1059.

Claggett JA und Page RC. (1978). Insoluble immune complexes and chronic periodontal disease in man and the dog. *Arch Oral Biol* 23: 153-165.

Cohen A, Horton ES (2007). Progress in the treatment of type 2 diabetes: new pharmacologic approaches to improve glycemic control. *Curr Med Res Opin* 23:905-917.

Cohen DW, Friedman LA, Shapiro J, Kyle CG, Franklin S. (1970). Diabetes Mellitus and periodontal disease: Two year longitudinal observations. Part 1. *J of Perio*. 41 :709-712.

Cudworth AG, Wolf E. (1983). The genetics of Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Cur. Prob. Clin. Biochem*. 12: 45-64.

Cuerin MF, Billman MA, Kerdryk VL, Haasan BS. (1997). Estrogenic hormones and dental implant therapy, the effect of estrogen and progesterone levels on osseointegration of dental implants. *Military medicine* 62(9):582-585.

Cutler CW, Eke P, Arnold RR, Van Dyke TE. (1991). Defective neutrophil function in an insulin dependent diabetes mellitus patient. A case report. *J of Perio*. 62:394-401.

Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. (2011). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination survey and epidemiological studies with 370 countryyears and 2.7 million participants. *Lancet* 378:31-40.

Dao TIT, Anderson JD, Zarb GA. (1993). Is osteoporosis a risk factor for osseointegration of dental implants. *Int. J. of Oral and Maxillofac Imp*, (2): 137-144.

Davidson D, Leii B, Bems B. (1969). Asymptomatic parotid gland enlargement in diabetes mellitus. *Ann Inten Med* 70:31.

Dawson KG, McKenzie JK, Ross SA et al. (1993). Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 5. Hypertension and diabetes *CMAJ* 149:821-6.

De Bedout, T.; Kramer, K.; Blanchard, S.; Hamada, Y.; Eckert, G.J.; Maupome, G.; John, V. (2018). Assessing the Medical Emergency Preparedness of Dental Faculty, Residents, and Practicing Periodontists: An Exploratory Study. *J. Dent. Educ.*, 82, 492–500.

de Moraes JA, Trindade-Suedam IK, Pepato MT, Marcantonio E Jr, Wenzel A, Scaf G. (2009). Effect of diabetes mellitus and insulin therapy on bone density around osseointegrated dental implants: A digital subtraction radiography study in rats. *Clin Oral Implants Res*; 20:796-801.

de Moraes JA, Trindade-Suedam IK, Pepato MT, Marcantonio E Jr., Wenzel A, Scaf G (2009). Effect of diabetes mellitus and insulin therapy on bone density around osseointegrated dental implants: a digital subtraction radiography study in rats. *Clin Oral Implants Res* 20:796-801.

Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD. (2003). Is HbA (1c) affected by glycemic instability? *Diabetes Care*; 26:2728-33.

Devlin H, Garland H, Sloan P. (1996). Healing of tooth extraction sockets in experimental diabetes mellitus. *J. of Oral Maxillofac. Surg.* 54: 1087-1091.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long tm complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 29:977-86.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). (1995). Implirmentation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Triai. *Diabetes Care* 18:361-76.

Dias, M.A.; Romito, G.; Villar, C.C.; Sapata, V.M.; Teixeira, M.L.; Aloise, A.C.; Mannina, C.; Macedo, L.G.S.; Moy, P.K.; Pelegrine, A.A. (2020). Prevalence of horizontal alveolar changes in edentulous patients: A retrospective tomographic study. *Braz. Oral Res.*, 34, e016.

Diz, P.; Scully, C.; Sanz, M. (2013). Dental implants in the medically compromised patient. *J. Dent.*, 41, 195–206.

Donos, N.; Calciolari, E. (2014). Dental implants in patients affected by systemic diseases. *Br. Dent. J.*, 217, 425–430.

Dowell S, Oates TW, Robinson M (2007). Implant success in people with type 2 diabetes mellitus with varying glycemic control: a pilot study. *J Am Dent Assoc* 138:355-361.

Dowell S, Oates TW, Robinson M. (2007). Implant success in people with type- 2 diabetes mellitus with varying glycemic control. *J Am Dent Assoc*; 138:355-61.

Doyle SL, Hodges JS, Pesun IJ, Baisden MK, Bowles WR (2007). Factors affecting outcomes for single-tooth implants and endodontic restorations. *J Endod* 33:399-402.

Durinovic-Bello I. (1998). Autoimmune diabetes: the role of T cells, MHC molecules and autoantigen. *Autoimmunity*.27(3): 159-77.

Eddsteh SL, Knowler WC, Bain RP, Hdres R, Barrett-Cornor EL, Dowse GK, H&er SM, Pettitt DJ, Sorkin JD, Muller DC, Collins VR, Hamman RF. (1997). Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 46(4):701-10.

Egger M, Smith GD (2003). Principles of and procedures for systematic reviews. In: *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. Egger M, Smith GD, Altman DG, editors. London, UK: BMJ Books, S. 23-42.

Elbein SC. (1997). The genetics of human non-insulin dependent (type 2) diabetes. *J Nutrition* 127(9): 1891s-6s.

Estrich, C.G.; Araujo, M.W.B.; Lipman, R.D. (2019). Prediabetes and Diabetes Screening in Dental Care Settings: NHANES 2013 to 2016. *JDR Clin. Trans. Res.*, 4, 76–85.

Fahey TJ III, Sadaty A, Jones WG II. (1991). Diabetes impairs the late inflammatory response to wound healing. *J. Surg. Res.* 50:308.

Fan, Z.; Liu, Y.; Wang, Z.L. (2021). Tilted implantation technique for edentulous patients. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 39, 377–385.

Farzad P, Andersson L, Nyberg J. (2002). Dental implant treatment in diabetic patients. *Implant Dent*; 11:262-7.

Faulconbridge A, Bradshaw W, Jenkins P, Baum J. (1981). The dental status of a group of diabetic children. *Br Dent J* 151:253-55.

Feldman RS, Szeto B, Chauncey HH, Goldhaber P. (1983). Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the reduction of human alveolar bone loss. *J. of Clin. Perio.* 10: 131-136.

Fenis FL. (1993). How effective are treatments for diabetic retinopathy? *JAMA* 269: 1290-1.

Ferrannini E, Camastra S. (1998). Relationship between impaired glucose tolerance, non-insulin dependent diabetes mellitus and obesity. *Eur. J Clin. Invest.* 28 suppl2:3-6.

Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA. (1997). A prospective study of thiazide use and fractures in women. *Osteoporosis Int.* 7(1):79-84.

Finestone AJ, Boockvar SA. (1967). Diabetes mellitus and periodontal disease. *Diabetes* 16:336-40.

Fiorellini JP, Nevins ML, Norkin A, Weber HP, Karimbux NY. (1999). The effect of insulin therapy on osseointegration in a diabetic rat model. *Clin Oral Implants Res.* 10(5):362-8.

Fiorellini JP, Chen PK, Nevins M, Nevins ML. (2000). A retrospective study of dental implants in diabetic patients. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 20:366-73.

Fiorellini JP, Nevins ML, Norkin A, Weber HP, Karimbux NY. (1999). The effect of insulin therapy on osseointegration in a diabetic rat model. *Clin Oral Implants Res.* 10:362-9

Foss MC, Torquato MT, Paccola GM, Gouveia LM, Menezes F, Piccinato CE, Moreira AC, Martinelli CE, Villanova MS, Sa MF. (1997). Peripheral Glucose Metabolism in polycystic ovarian syndrome before and after treatment with GnRH analogue. *Diabetologia* 40(suppl) ab 1158:A294.

Frantz TG, Reeve CM, Brown AL Jr (1971). The ultrastructure of capillary basement membranes in the attached gingiva of diabetic and nondiabetic patients with periodontal disease. *J Periodontol* 42:406-411.

Fujimoto WY. (1996). Overview of non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) in different population groups. *Diab Med.* 13(suppl 6):s7-10.

Fuller JH, Elford J, Goldblatt P et al. (1983). Diabetes mortality: new light on an underestimated public health problem. *Diabetologia* 24:336-41.

Gabriel M, Jinagouda S, Boyadjian R, Kades W, Ayad M, Saad M. (1996). Is leptin the link between obesity and insulin resistance? *Diabetes* 45(suppl) ab 182:51A.

Galea H, Agmovic I, Aganovic M. (1986). The dental caries and periodontal disease experience of patients with early onset insulin dependent diabetes. *Int Dent J* 36(4):219.

Gallucci, G.O.; Avrampou, M.; Taylor, J.C.; Elpers, J.; Thalji, G.; Cooper, L.F. (2016). Maxillary Implant-Supported Fixed Prosthesis: A Survey of Reviews and Key Variables for Treatment Planning. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 31, s192–s197.

Gebauer GP, Lin SS, Beam HA, Vieira P, Parsons JR. (2002). Low-intensity pulsed Ultrasound increases the fracture callus strength in diabetic BB Wistar rats but does not affect cellular proliferation. *J Orthop Res*; 20:587-92.

Gherlone, E.F.; D'Orto, B.; Nagni, M.; Capparè, P.; Raffaele, V. (2022). Tilted implants and sinus floor elevation techniques compared in posterior edentulous maxilla: A retrospective clinical study over four years of follow-up. *Appl. Sci.*, 12, 6729.

Gibbon C, Smith T, Egger P, Betts P, Phillips D. (1997). Early infection and subsequent insulin dependent diabetes. *Arch Dis Child*. 77(5):384-85.

Glavind L, Lund B, Loe H. (1968). The relationship between periodontal state and diabetes duration, insulin dosage and retinal changes. *J. of Perio.* 39:35-41.

Goke B. (1998). Implications of blood glucose, insulin resistance and beta-cell dysfunction in impaired glucose tolerance. *Diabetes Res & Clin Prac.* 40 suppl: S. 15-26.

Golub LM, Ramamurthy NS, McNamara TF. (1984). Tetracyclines inhibit tissue collagenases activity, a new mechanism in the treatment of periodontal disease. *J. of Periodontal Research* 19:651-655.

Gómez-de Diego, R.; Mang-de la Rosa Mdel, R.; Romero-Pérez, M.J.; Cutando-Soriano, A.; López-Valverde-Centeno, A. (2014). Indications and contraindications of dental implants in medically compromised patients: Update. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, 19, e483–e489.

Gooch HL, Hale JE, Fujioka H, Balian G, Hurwitz SR. (2000). Alterations of cartilage and collagen expression during fracture healing in experimental diabetes. *Connect Tissue Res*; 41:81-5.

Goodson WH, Hunt TK (1984). Wound healing in well-controlled diabetic men. *Surg Forum* 35:614-616.

Gorden P. (1997). Non-insulin dependent diabetes -the past, present and future. *Ann. of Acad. Med.* 26(2):326-30.

Gorsuch AN, Spencer KM, Lister J, Wolf E, Bottazzo GF, Cudworth AG. (1982). Can future type 1 diabetes be predicted? A study in families of affected children. *Diabetes* 31 (10):862-6.

Grandi T, Guazzi P, Samarani R, Grandi G (2013). A 3-year report from a multicentre randomised controlled trial: immediately versus early loaded implants in partially edentulous patients. *Eur J Oral Implantol* 6:217-224.

Grant-Theule DA. (1996). Periodontal Disease, Diabetes and immune response: A review of current concepts. *Perio. Abstracts*. 44(3);69-77.

Groop LC, Tuomi T. (1997). Non-insulin dependent diabetes mellitus - a collision between thrifty genes and an affluent society. *A. Med.* 29(1):37-53.

Groop LC. (1992). Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 15:737-54.

Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, Zambon JJ, Hamann E. (1995). Assessment of Risk for Periodontal Disease. 11; Risk Indicators for alveolar bone Loss. *J. of Periodontol.*;66:23-29.

Guimarães RP, de Oliveira PA, Oliveira AM. (2011). Effects of induced diabetes and the administration of aminoguanidine in the biomechanical retention of implants: A study in rats. *J Periodontal Res*; 46:691-6.

Guyton AC. (1987). *Human Physiology and Mechanism of Disease*, Philadelphia: W.B. Saunders, S. 595, 601-603.

Habsha E. (1998). The impact of cigarette smoking on the survival of osseointegrated dental implants. *Diploma Thesis*, U. of Toronto.

Hales CN. (1997). Non-insulin dependent diabetes mellitus. *Brit Med Bull.* 53(1): 109-22.

Harris SB, Perkins BA, Whalen-Brough E. (1996). Non-insulin dependent diabetes mellitus among First Nations children. New entity among First Nation people of north western Ontario. *Can Fam Phy.* 47:869-76.

Hasegawa H, Ozawa S. (2008). Type 2 diabetes impairs implant osseointegration capacity in rats. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 23:237-46.

Hattersley AT. (1997). Genes versus environment in insulin-dependent diabetes: the phoney war. *Lancet* 349(9046): 147-8.

Hawkes CH. (1997). Twin studies in diabetes mellitus. *Diab. Med.* 14(5):347-52.

He H, Liu R, Desta T, Leone C, Gerstenfeld LC, Graves DT. (2004). Diabetes causes decrease osteoclastogenesis, reduced bone formation and enhanced apoptosis of osteoblastic cells in bacteria stimulated bone loss. *Endocrinology*; 145:447-52.

Heath H 3rd, Lambert PW, Service FJ, Arnaud SB. (1979). Calcium homeostasis and diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*; 49:462-6.

Heding LG, Marshall MO, Persson B et al. (1984). Immunogenicity of monocomponent human and porcine insulin in newly diagnosed type 1 (insulin dependent) diabetic children. *Diabetologia* 27:96-8.

Henry RR. (1997). Thiazolidinediones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 26:553-73.

Huang JS, Zhou L, Song GB. (2004). Dental implants in patients with Type 2 diabetes mellitus: A clinical study. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*; 13:441-3.

Hugoson A, Thorstensson H, Falk H, Kuylenstierna J. (1989). Periodontal conditions in insulin dependent diabetics. *J. of Clin. Period.* 16:215-223.

IDF Diabetes Atlas. (2009). 4th ed. International Diabetes Federation. Released at Montreal, Quebec, Canada.

Isidor F. (1997). Histologic evaluation of peri-implant bone subjected to occlusal overload or plaque accumulation. *Clin. Oral Impl Res* 8(1): 1-9.

Iyama S, Talcshita F, Ayukama Y, Kedo MA, Murai K., Suretsugu T, Taraka T. (1997). A study of the regional distribution of bone around HA implants in the tibia of Streptozotocin induced diabetic rats using multiple fluorescent labeling and confocal laser scanning microscopy. *J. of Period.* 68(12):1169-1175.

Jiang, X.; Zhu, Y.; Liu, Z.; Tian, Z.; Zhu, S. (2021). Association between diabetes and dental implant complications: A systematic review and meta-analysis. *Acta Odontol. Scand.*, 79, 9–18.

Johnston C, Pyke DA, Cudworth AG, Wolf E. (1983). HLA-DR typing in identical twins with insulin dependent diabetes: difference between concordant and discordant pairs. *B. Med. J. Clin. Res.* 286(6361):253-5.

Jones ME, Swerdlow AJ, Gill LE, Goldacre MJ. (1998). Prenatal and early life risk factors for childhood onset diabetes mellitus: a record linkage study. *Int J Epidemiol.* 27(3):444-9.

Kahn RC. (1995). Diabetes: causes of insulin resistance. *Nature.* 373(6513): 384-5.

Kannel WB, McGee DL. (1979). Diabetes and cardiovascular disease: the Farmington Study. JAMA 241 :2035-8.

Kaplan N. (1938). Oral symptomatology of diabetes mellitus Pen Dent 1 4 1(1) 50-51, 60-61.

Kaplan R, Mulvihill J, Ramamurthy N, Golub L. (1982). Gingival collagen metabolism in human diabetics. J of Dent. Res.(special issue),61 :275,Abstr. #872.

Kapur KK, Garrett NR, Hamada MO, Roumanis ED, Freymiller E, HanT, Diener RM, Levin S, Ida I. (1998). A randomized clinical trial comparing the efficacy of mandibular implant-supported overdentures and conventional dentures in diabetic patients. Part I : Methodology and clinical outcomes. J Prosth Dent. 79(5):555-569.

Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. (1997). Effects of smoking on the incidence of noninsulin dependent diabetes mellitus. Replication and extension in a Japanese cohort of male employees. Am J Epidemiol. 145(2): 103-9.

Kayal RA, Tsatsas D, Bauer MA, Allen B, Al-Sebaei MO, Kakar S, et al. (2007). Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity. J Bone Miner Res 22:560-568.

Kayal RA, Tsatsas D, Bauer MA, Allen B, Al-Sebaei MO, Kakar S, et al. (2007). Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilages associated with increased osteoclast activity. J Bone Miner Res; 22:560-3.

Keller EE, Tolman DE, Eckert SE (1999). Maxillary antral-nasal inlay autogenous bone graft reconstruction of compromised maxilla: a 12-year retrospective study. Int J Oral Maxillofac Implants 14:707-721.

Kerner, W.; Brückel, J. (2014). German Diabetes Association. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 122, 384–386.

Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ (2006). Periodontal status of diabetics compared with non-diabetics: a metaanalysis. J Diabetes Complications 20:59-68.

Khadivi V. (1993). The Impact of Cardiovascular diseases on the success of the surgical phase of the osseointegration technique. Diploma Thesis, U. of Toronto.

Khouly, I.; Braun, R.S.; Ordway, M.; Alrajhi, M.; Fatima, S.; Kiran, B.; Veitz-Keenan, A. (2021). Post-operative pain management in dental implant surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin. Oral Investig.*, 25, 2511–2536.

Klein R Klein BEK, Moss SE. (1984). Visual impairments in diabetes. *Ophthalmology* 91: 1-9.

Klein R, Klein BEK Wang Q. et al. (1995). Older-onset diabetes and lens opacities. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2:49-55.

Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. (1994). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 91 :464-74.

Klein R, Klein BEK, Moss SE. (1992). Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 15:1875-91.

Klokkevold PR, Han TJ (2007). How do smoking, diabetes, and periodontitis affect outcomes of implant treatment? *Int J Oral Maxillofac Implants* 22(Suppl):173-202.

Kopman JA, Kim DM, Rahman SS, Arandia JA, Karimbux NY, Fiorellini JP. (2005). Modulating the effects of diabetes on osseointegration with aminoguanidine and doxycycline. *J Periodontol*; 76:614-20.

Kopman, J.A.; Kim, D.M.; Rahman, S.S.; Arandia, J.A.; Karimbux, N.Y.; Fiorellini, J.P. (2005). Modulating the effects of diabetes on osseointegration with aminoguanidine and doxycycline. *J. Periodontol.*, 76, 614–620.

Krakauer J, McKenna M, Burderer N, Rao D, Whitehouse F, Parfitt A. (1995). Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes*; 44:775-82.

Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM (1995). Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 44:775-782.

Kulmala P, Savola K, Peterson JS, Vahasalo P, Kaj-alainen J, Lopponehn T, Dyrberg T, Akerblom HK, Knip M. (1998). Prediction of insulin dependent diabetes mellitus in siblings of children with diabetes: a population-based study. *J Clin Invest* 10 1 (2):327-336.

Kuzulugil, D.; Papeix, G.; Luu, J.; Kerridge, R.K. (2019). Recent advances in diabetes treatments and their perioperative implications. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 32, 398–404.

Kwon PT, Rahman SS, Kim DM, Kopman JA, Karimbux NY, Fiorellini JP (2005). Maintenance of osseointegration utilizing insulin therapy in a diabetic rat model. *J Periodontol* 76:621-626.

- Kwon PT, Rahman SS, Kim DM, Kopman JA, Karimbux NY, Fiorellini JP. (2005). Maintenance of osseointegration utilizing insulin therapy in a diabetic rat model. *J Periodontol*; 76:621-6.
- Landy HJ, Goma-Marin O, O'Sullivan W. (1996). Diagnosing gestational diabetes mellitus: use of a glucose screen without administering the glucose tolerance test. *Obst Gynecol* 187:395-400.
- Le BT, Follmar T, Borzabadi-Farahani A (2013). Assessment of short dental implants restored with single-unit nonsplinted restorations. *Implant Dent* 22:499-502.
- Lebovitz HE. (1997). Alpha-glucosidase inhibition. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 26:553-73.
- Lederer WJ. (1909). The relationship between dental and systemic disturbances. *NY Med J* 89:65.
- Lendrum R, Walker G, Cudworth AG, Theophanides C, Pyke DA, Bloom A, Gamble DR. (1976). Islet cell antibodies in diabetes mellitus. *Lancet* 2(7998): 1273-6.
- Levin L, Nitzan D, Schwartz-Arad D. (2007). Success of dental implants placed in intraoral block bone grafts. *J Periodontol*; 78:18-21.
- Levin L, Ofec R, Grossmann Y, Anner R (2011). Periodontal disease as a risk for dental implant failure over time: a long-term historical cohort study. *J Clin Periodontol* 38:732-737.
- Levin L, Sadet P, Grossmann Y. (2006). A retrospective evaluation of 1,387 single-tooth implants: 6-year Follow-up. *J Periodontol*; 77:2080-3.
- Levin M, Boisseau V, Avioli L. (1976). Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult onset-diabetes. *N Engl J Med*; 294:241-5.
- Lin J, Duffy J, Roginsky M. (1975). Microcirculation in diabetes mellitus: a study of gingival biopsies. *Hum Pathol* 6:77-97.
- Lindquist, LW, Carlsson GE, Jemt T. (1997). Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: a 10 year follow-up study. *J Dent. Res.* 76(10): 1667-1674.
- Listgarten MN, Ricker FH, Laster L, Shapiro J, Colten DH. (1974). Vascular basement membrane lamina thickness in normal and inflamed gingiva of diabetics and non diabetics. *J of Perio.* 45:676-684.

Liu R, Bal HS, Desta T, Behl Y, Graves DT. (2006). Tumor necrosis factor alpha mediates enhanced apoptosis of matrix-producing cells and impairs diabetic healing. *Am J Pathol*; 168:757-64.

Locatto ME, Abranzon H, Caferri D, Fernández MC, Alloatti R, Puche RC. (1993). Growth and development of bone mass in untreated alloxan diabetic rats. Effects of collagen glycosilation and parathyroid activity on bone turnover. *Bone Miner*; 23:129-44.

Lockhart, P.B.; Loven, B.; Brennan, M.T.; Fox, P.C. (2007). The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice. *J. Am. Dent. Assoc.*, 138, 458–474.

Loe H. (1993). Periodontal disease: Sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 16:329-34.

Lonnrot M, Knip M, Roivainen M, Koskela P, Akdrom HK, Hyöty H. (1998). Onset of Type 1 diabetes mellitus in infancy after enterovirus infections. *Diabetic Med*. 15(5):431-4.

Loo WT, Jin LJ, Cheung MN, Wang M. (2009). The impact of diabetes on the success of dental implants and periodontal healing. *Afr J Biotechnol*; 8:5122-7.

Lu H, Kraut D, Gerstenfeld LC, Graves DT (2003). Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. *Endocrinology* 144:346-352.

Lu H, Kraut D, Gerstenfeld LC, Graves DT. (2003). Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. *Endocrinology*; 144:346-52.

Machtei EE, Frankenthal S, Blumenfeld I, Gutmacher Z, Horwitz J. (2007). Dental implants for immediate fixed Restoration of partially edentulous patients: A 1-year Prospective pilot clinical trial in periodontally susceptible Patients. *J Periodontol*; 78:1188-94.

Manouchehr-Pour M, Spagnuolo PJ, Rodman KM, Bisada NF. (1981). Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. *J. of Perio*, 52:410-415.

Mathiesen ER, Ronn B., Storm B et al. (1995). The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10 year prospective study. *Diabet Med* 12:482-7.

Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al. (1987). Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed moods. *Neurology* 37:589-96.

- McCracken MS, Aponte-Wesson R, Chavali R, Lemons JE. (2006). Bone associated with implants in diabetic and insulin-treated rats. *Clin Oral Implants Res*; 17:495-500.
- McMahon MM, Bistrian BR (1995). Host defenses and susceptibility in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 9:1-9.
- Mdone JM, Snyder M, Anderson G et al. (1989). Prevention of amputation by diabetic education. *Am J Surg* 158:520-4.
- Mealey, B.L.; Rose, L.F. (2008). Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 15, 135–141.
- Mellado Valero A, FerrerGarcía JC, Herrera Ballester A, Labaig Rueda C. (2007). Effects of diabetes on the osseointegration of dental implants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*; 12:E38-43.
- Meltzer S, Leiter L, Daneman D, Gentin HC, Lau D, Ludwig S, Yale JF, Zinnman B, Lillie D. (1998). Clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *CMAJ* 159: I(supp): 1-24.
- Mericske-Stem R und Zarb GA. (1993). Overdentures: An alternative implant methodology for the edentulous patient. *Int. J. of Prosth* 6(2):203-208.
- Messias, A.; Nicolau, P.; Guerra, F. (2021). Different Interventions for Rehabilitation of the Edentulous Maxilla with Implant-Supported Protheses: An Overview of Systematic Reviews. *Int. J. Prosthodont.*, 34, s63–s84.
- Michaeli E, Weinberg I, Nahlieli O (2009). Dental implants in the diabetic patient: systemic and rehabilitative considerations. *Quintessence Int* 40:639-645.
- Michaeli E, Weinberg I, Nahlieli O. (2009). Dental implant in diabetic patients: Systemic and rehabilitative consideration. *Quintessence Int*; 40:639-45.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 151:264-269, W64.
- Mombelli A, Van Oosten MA, Schirrh E, Lang NP. (1987). The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiology and Immun* 2: 145-151.
- Morris HF, Ochi S, Winkler S (2000). Implant survival in patients with type 2 diabetes: placement to 36 months. *Ann Periodontol* 5:157-165.

- Morris HF, Ochi S, Winkler S. (2000). Implant survival in patients with type 2 diabetes: Placement to 36 months. *Ann Periodontol*; 5:157-63.
- Morton DJ. (1994). Thiazides and bone mineral density in elderly men and women. *Am. J. of Epidemiology* 139(11): 1107- 1115.
- Moss E, Beck J, Kaplan BH, Offenbacher S, Weintraub J, Koch G, Genco RJ, Machtei E, Tedesco L. (1996). Exploratory case-control analysis of psycho-social factors and adult periodontitis. *J. of Periodontol.* 67: 1060- 1069.
- Moy PK, Mediana D, Shetty V, Aghloo TL. (2005). Dental implant failure rates and associated factors. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 20:569-77.
- Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL (2005). Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants* 20:569- 577.
- Murch S. (1996). Diabetes and cow's milk. *Lancet* 348(9042): 1656.
- Naylor CD. (1989). Diagnosing gestational diabetes mellitus. Is the gold standard valid? *Diabetes Care.* 12:565-72.
- Nazir, M.A.; AlGhamdi, L.; AlKadi, M.; AlBeajan, N.; AlRashoudi, L.; AlHussan, M. (2018). The burden of Diabetes, Its Oral Complications and Their Prevention and Management. *Open Access Maced. J. Med. Sci.*, 6, 1545–1553.
- Nevins ML, Karimbux NY, Weber HP, Giannobile WV, Fiorellini JP (1998). Wound healing around endosseous implants in experimental diabetes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 13:620-629.
- Nevins ML, Karimbux NY, Weber HP, Giannobile WV, Fiorellini JP. (1998). Wound healing in endosseous implants in experimental diabetes. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 13:620-9.
- Nevins ML, Karunbux NY, Weber HP, Giannobile WV, Fiorellini JP. (1998). Wound Healing around endosseous implants in experimental diabetes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 13(5):620-9.
- Nicolo M, Pirozzi M, Catalano C, Hato M. (1989). Periodontitis associated with systemic diseases with qualitative deficiency of phagocyte function. 1. Diabetes Mellitus. *Minerva Stomatol.* 38(8):899-903.
- Nunamaker DM. (1998). Experimental models of fracture repair. *Clin Orthop Relat Res*; 355:56-65.

Nyomba BL, Verhaegue J, Tomaste M, Lissens W, Bouillon RB. (1989). Bone mineral homeostasis in spontaneously diabetic BB rats. Abnormal vitamin D metabolism and impaired active intestinal calcium absorption. *Endocrinology*; 124:565-72.

Oates TW, Dowell S, Robinson M, McMahan CA (2009). Glycemic control and implant stabilization in type 2 diabetes mellitus. *J Dent Res* 88:367- 371.

Oates TW, Dowell S, Robinson M, McMahan CA. (2009). Glycemic control and implant stabilization in type 2 diabetes mellitus. *J Dent Res*; 88:367-71.

Oates TW, Huynh-Ba G, Vargas A, Alexander P, Feine J (2013). A critical review of diabetes, glycemic control, and dental implant therapy. *Clin Oral Impl Res* 24:117-127.

Ohkubo Y, Kishikawa H, Amaki E et al. (1995). Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a randomized prospective six year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 28: 103- 17.

Olson JW, Shernoff AF, Tarlow JL, Colwell JA, Scheetz JP, Bingham SF (2000). Dental endosseous implant assessments in a type 2 diabetic population: a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 15:811- 818.

Olson JW, Shernoff AF, Tarlow JL, Colwell JA. (2000). Dental endosseous implant assessments in a type 2 diabetic population: A prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 15:811-8.

O'Sullivan JB, Mahan CM. (1964). Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 278-85.

Paolisso G, Howard BV. (1998). Role of non-esterified fatty acids in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diab. Med.* 1 5(5):3690-6.

Parakh, M.K.; Kasi, A.; Ayyappan, V.; Subramani, P. (2020). Knowledge and Awareness of Oral Manifestations of Diabetes Mellitus and Oral Health Assessment among Diabetes Mellitus Patients—A Cross Sectional Study. *Curr. Diabetes Rev.*, 16, 156–164.

Park JB. (2007). Bone healing at a failed implant site in a type II diabetic patient: Clinical and histologic evaluations: A case report. *J Oral Implantol*; 33:28-32.

Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J et al. (1995). Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333:89-94.

Pate RR, Pratt M, Blair SN et al. (1995). Physical activity and public health: a recommendation from the Centre for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 273:402-7.

Pearce AI, Richards RG, Milz S, Schneider E, Pearce SG. (2007). Animal models for implant biomaterial research in bone: A review. *Eur Cell Mater*; 13:1-10.

Peled M, Ardekian L, Tagger-Green N. (2003). Dental implants in patients with type 2 diabetes mellitus: A clinical study. *Implant Dent*; 12:116-22.

Perry U, Wannarnethee SG, Walker MK, Thomson AG, WhiDcup PH, Shaper AG. (1995). Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ*. 310(6979):560-4.

Persson P-G, Carlson S, Grill V, Efendic S, Norman A, Ostenson C-Gy. (1997). SDPP Study Group Smoking, Glucose Intolerance and Insulin levels in Swedish middle-aged men. *Diabetologia(supp)*:ab 772;A 197.

Polizzi, E.; D'orto, B.; Tomasi, S.; Tetè, G. (2021). A micromorphological/microbiological pilot study assessing three methods for the maintenance of the implant patient. *Clin. Exp. Dent. Res.*, 7, 156–162.

Porras R, Anderson GB, Caffesse R, Narendran S, Trejo PM. (2002). Clinical response to 2 different therapeutic regimens to treat peri-implant mucositis. *J Periodontol*; 73:1118-25.

Pratley RE. (1998). Gene-environment interactions in the pathogenesis of Type 2 diabetes mellitus: lessons from the Pima Indians. *Proc. Nutrition Soc* 52(2) 175-81.

Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J et al. (1997). Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a sub group analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4s). *Diabetes Care*. 20:614-20.

Rabrovitch A. (1998). An update on cytokines in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diab. Met. Rev.* 14(2): 129-51.

Ramamurthy NS und Golub LM. (1983). Diabetes increases collagenase activity in extracts of rat gingiva and skin. *J. of Perio. Res.* 18:23-30.

Ramu, C.; Padmanabhan, T.V. (2012). Indications of antibiotic prophylaxis in dental practice—Review. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, 2, 749–754.

Rao K, Rao Y. (1979). Parotid biopsies in young diabetics. *J Indian Med Assoc.* 72:77-9.

Ravidà, A.; Siqueira, R.; Di Gianfilippo, R.; Kaur, G.; Giannobile, A.; Galindo-Moreno, P.; Wang, C.W.; Wang, H.L. (2022). Prognostic factors associated with implant loss, disease progression or favorable outcomes after peri-implantitis surgical therapy. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.*, 24, 222–232.

Report of the expert committee in the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 20(7): 1183-97, 1997.

Robbins DC, Howard BV, Gallagher KL. (1996). Plasma leptin is string.Iy associated with diabetes in older American Indians: The strong hart study. *Diabetes (supp) ab 545: 150A*.

Robertson, C.; Drexler, A.J.; Vernillo, A.T. (2003). Update on diabetes diagnosis and management. *J. Am. Dent. Assoc.*, 134, 16S–23S.

Rothwell BR, Richard EL (1984). Diabetes mellitus: medical and dental considerations. *Spec Care Dent* 4:58-65.

Sacks DB, McDonald M. (1996). The pathogenesis of type 2 diabetes mditus. A polygenic disease. *Am. J Clin Path*. 105 (2): 149-56.

Sadurska B, Szyrnczyk T. (1978). Properties of UDPG pyrophosphorylase from rat salivary glands and liver. *Arch Oral Biol*. 23:639-46.

Saito K, Davis JW, Wasnich RD, Ross PD. (1995). Users of lowdose gluco-corticoids have iocreased bone loss rates: a longitudinal study. *Calcified Tissue International* 57(2): 115-119.

Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. (1997). Tnfluence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 14: 173-201.

Sanchez-Cenignon P, Alonso C, Femandez JJ, Gorgojo JJ, Cancer E. (1997). Hyperirrsulhism in women with ovarian polycystic disease on treatment with flutamide. *Diabetologia* 40(supp) ab1162:A295.

Sannino, G.; Bollero, P.; Barlattani, A.; Gherlone, E. (2017). A Retrospective 2-Year Clinical Study of Immediate Prosthetic Rehabilitation of Edentulous Jaws with Four Implants and Prefabricated Bars. *J. Prosthodont.*, 26, 387–394.

Santana RB, Trackman PC. (2006). Controlled release of fibroblast growth factor 2 stimulates bone healing in an animal model of diabetes mellitus. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 21:711-8.

- Santana RB, Xu L, Babakhanlou C, Amar S, Graves DT. (2003). A role for advanced glycation end products in diminished bone healing in type 1 Diabetes. *Diabetes*; 52:150-210.
- Sardesi BS, Shelgikar KM, Naik SS, Coyaji KJ, Yajnik CS. (1997). Polycystic ovary syndrome (PCOS) in urban Indian women: Association with insulin resistance and parental hyperglycemia. *Diabetologia* 40(supp) ab 170:A45.
- Schneider DL, Barreît-Comor EL, Morton DJ. (1994). Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. Effects of estrogen. *JAMA* 271(16): 1245-1249.
- Schneider SH, Khachadurian AK, Amorosa LF, et al. (). Ten year experience with exercise-based outpatient life-style modification program in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 15:1800-10,1992.
- Schranz DB, Lemmark A. (1998). Immunology in diabetes: an update. *Diab. Metab Rev* 14(1):3- 29.
- Schwartz MW, Prigeon RL, Kahn SE, Nicolson M, Moore J, Morawiecki A, Porte D. (1996). Plasma leptin levels are higher in women than men, but are unchanged in NIDDM. *Diabetes* 45(supp) ab367: WA.
- Sghaireen, M.G.; Alduraywish, A.A.; Srivastava, K.C.; Shrivastava, D.; Patil, S.R.; Al Habib, S.; Hamza, M.; Ab Rahman, S.; Lynch, E.; Alam, M.K. (2020). Comparative Evaluation of Dental Implant Failure among Healthy and Well-Controlled Diabetic Patients- A 3-Year Retrospective Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 17, 5253.
- Shaw JTE. (1997). Association of low birth weight with reduced beta-cell function. *Diabetologia* 40(supp) ab 165:A44.
- Shernoff AF, Colwell JA, Bingham SF. (1994). Implants for type II diabetic patients: Interim report. VA Implants in Diabetes Study Group. *Implant Dent*; 3:183-5.
- Shernoff AF, Colwell JA, Bingham SF. (1994). Implants for type 2 diabetic patients: Interim report. *implant Dent*. 3:183-185.
- Shield JPH, Baum JD. (1998). Advances in childhood onset diabetes. *Arc Dis in Child*. 78(4):391-4.
- Shyng YC, Devlin H, Ou KL. (2006). Bone formation around immediately placed oral implants in diabetic rats. *Int J Prosthodont*; 19:513-24.
- Siqueira JT, Cavalher-Machado SC, Arana-Chavez VE, Sannomiya P (2003). Bone formation around titanium implants in the rat tibia: role of insulin. *Implant Dent* 12:242-251.

Siqueira JT, Cavalher-Machado SC, Arana-Chavez VE, Sannomiya P. (2003). Bone formation around titanium implants in the rat tibia: Role of insulin. *Implant Dent*; 12:242-51.

Smith RA, Berger R, Dodson TB. (1992). Risk factors associated with dental implants in healthy and medically compromised patients. *Int J of Oral and Maxillofac Impl.* 7:367-372.

Souto-Maior, J.R.; Pellizzer, E.P.; de Luna Gomes, J.M.; Dds, C.A.A.L.; Dds, J.F.S.J.; Vasconcelos, B.C.D.E.; de Moraes, S.L.D. (2019). Influence of Diabetes on the Survival Rate and Marginal Bone Loss of Dental Implants: An Overview of Systematic Reviews. *J. Oral Implantol.*, 45, 334–340.

Sowers MR, Clark M, Jannarressh ML und Wallace RB. (1993). Body size, estrogen use and thiazide diuretic use affect 5 year nidal bone loss in postrmenopausal women. *Osteoporosis Int* 3(6):314-321.

Sperling MA. (1997). Aspects of the etiology, prediction, and prevention of insulin-dependant diabetes mellitus in childhood. *Ped Clin of NA.* 44(2):269-84.

Takeshita F, Murai K, Iyama S, Ayukawa Y, Suetsugu T (1998). Uncontrolled diabetes hinders bone formation around titanium implants in rat tibiae: a light and fluorescence microscopy, and image processing study. *J Periodontol* 69:314-320.

Tan H, MacLean DR. (1995). Epidemiology of Diabetes Mellitus in Canada *Clin Invest Med* 18:240-246.

Tan MH, Daneman D, Lau DCW et al. (1997). *Diabetes in Canada: strategies towards 2000.* Toronto: Canadian Diabetes Advisory Board; S. 3.

Tan, E.; Khoo, J.; Gani, L.U.; Malakar, R.D.; Tay, T.L.; Tirukonda, P.S.; Kam, J.W.; Tin, A.S.; Tang, T.Y. (2019). Effect of multidisciplinary intensive targeted care in improving diabetes mellitus outcomes: A randomized controlled pilot study—The Integrated Diabetes Education, Awareness and Lifestyle modification in Singapore (IDEALS) Program. *Trials*, 20, 549.

Tarawali, K. (2015). Maintenance and Monitoring of Dental Implants in General Dental Practice. *Dent. Update*, 42, 513–514.

Targher G, Alberiche M, Zenere MB, Bonadonna RC, Muggeo M, Bonara E. (1997). Chronic cigarette smoking and insulin resistance in patients with NIDDM. *Diabetologia* 40(supp)ab 1098 :A279.

Tawil G, Younan R, Azar P, Sleilati G (2008). Conventional and advanced implant treatment in the type II diabetic patient: surgical protocol and long-term clinical results. *Int J Oral Maxillofac Implants* 23:744-752.

Tawil G, Younan R, Azar P, Sleilati G. (2008). Conventional and advanced implant treatment in the type II diabetic patient: Surgical protocol and long-term clinical results. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 23:744-53.

Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RI, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ. (1998). Noninsulin dependent diabetes mellitus and alveolar bones loss progression over 2 years. *J. of Perio.*, 69:76-83.

Tetè, G.; D'orto, B.; Ferrante, L.; Polizzi, E.; Cattoni, F. (2021). Role of mast cells in oral inflammation. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 35 (Suppl. S1), 65–70.

Tetè, G.; Polizzi, E.; D'orto, B.; Carinci, G.; Cappare, P. (2021). How to consider implant-prosthetic rehabilitation in elderly patients: A narrative review. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 35 (Suppl. S1), 119–126.

Thorsby P, Undlien DE, Berg P, Thorsby E, Birkeland KI. (1998). Diabetes mellitus- a complex interaction between heredity and environment. *Tid. For DN Laeg.* 1 18(16):2519-24.

Thorstenson H. (1995). Periodontal disease in adult insulin dependant diabetes. *Swed. Dent. Journal Supp.* 107: 1-68.

Tsui E, Zinman B. (1997). Exercise and diabetes - new insights and therapeutic goals. *Endocrinologist* 5:263-71.

Tunier R, Cull C, Holman R. (1996). United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9 year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 124(1pt2): 136-45.

Tuominen JA, Laquier FW, Heiman ML, Eberling P, Koistinen HA, Kostamo E, Stephens TW, Koivisto VA. (1996). Leptin, exercise and energy metabolism. *Diabetes* 45(suppl) ab947 :256A.

Turkyilmaz I. (2010). One-year clinical outcome of dental implants placed in patients with type-2 diabetes mellitus: A case. *Implant Dent*; 19:323-9.

Uzzar B, Carpos J, Cricheral M, Norj P, Boissel JB, Perret GY. (1996). Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J. of Endocrinology and Metabolism* 8 1(12):4278-4289.

Vaarala O, Paronene Jy Otonkoski T, Akerblom HK. (1998). Cow milk feeding induces antibodies to insulin in children- a link between cow milk and insulinaependent diabetes. *Scand. J Imm.* 47(2): 131-5.

Valle T, Langefeld CD, Hauser ER, Watanabe RM, Ghosh S, Kohtamaki K, Forsan T, Tuomilehto J, Buchanan TA, Eriksson JO. (1997). Association between birth weight and adult metabolic profile in the offspring of NIDDM subjects. *Diabetologia* 40(supp) ab842:A215.

van Steenberghe D, Jacobs R, Desnyder M, Maffei G, Quirynen M (2002). The relative impact of local and endogenous patient-related factors on implant failure up to the abutment stage. *Clin Oral Implants Res* 13:617-622.

van Steenberghe D, Quirynen M, Molly L, Jacobs R (2003). Impact of systemic diseases and medication on osseointegration. *Periodontol* 2000 33:163-171.

Vanhala P, Vanda M, Kumpusaio E, Takala J. (1997). Low birth weight does not predict metabolic syndrome in adult life. *Diabetologia* 40(supp) ab834:A213.

Vauhkonen L, Niskanen L, Kainulainen S, Ha&er S, Uusitupa My Lasko M. (1997). Fat distribution and sm leptin levels in nondiabetic offspring of NIDDM patients. *Diabetologia* 40(supp) ab 1025:A261.

Vaz NC, Ferreira AM, Kulkarni MS, Vaz FS. (2011). Prevalence of diabetes mellitus in a rural population of Goa, India. *Natl Med J India*; 24:16-8.

Wadsworth U, Shield JP, Hunt LP, Baum JD. (1997). A case-controlled study of environmental factors associated with diabetes in the under 5s. *Diab. Med.* 14(5):390-6.

Wagner, J.; Spille, J.H.; Wiltfang, J.; Naujokat, H. (2022). Systematic review on diabetes mellitus and dental implants: An update. *Int. J. Implant Dent.*, 8, 1.

Wang F, Song YL, Li CX, Li DH, Zhang HP, Ma AJ, et al. (2010). Sustained release of insulin-like growth factor-1 from poly (lactide-co-glycolide) microspheres improves osseointegration of dental implants in type 2 diabetic rats. *Eur J Pharmacol*; 640:226-32.

Wang SL, Head J, Stevens L, et al. (1996). Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients: the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 19:305-12.

Wang SL, Pan WH, Hwu CM, Ho LT, Lo CH, Lin SL, Jong YS. (1997). Incidence of NIDDM and the effects of gender, obesity and hypoglycaemia in Taiwan. *Diabetologia* 40(12): 1431-8.

Wegener H. (1971). Dental caries in young diabetics. *Caries Res.* 3: 188-92.

Wegener H. (1975). Dental caries in young diabetics. *Caries Res.* 9:91-6.

Wei M, Stem MP. (1996). Lack of correlation between weight gain and lipid changes in the natural history of Type 2 diabetes. *Diabetes* 45(suppl) ab504: 138A.

Weiss RE, Gora A, Nimni ME. (1981). Abnormalities in the biosynthesis of cartilage and bone proteoglycans in experimental diabetes. *Diabetes*; 30:670-7.

Wennerberg A, Albrektsson T (2009). Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 20(Suppl 4):172-184.

Wennerberg A, Albrektsson T (2010). On implant surfaces: a review of current knowledge and opinions. *Int J Oral Maxillofac Implants* 25:63-74.

Weyant RI. (1994). Characteristics associated with the loss and peri implant tissue health of endosseous implants. *Int J of Oral Maxillofac Impl.* 9:95-102.

World Health Organisation. Diabetes mellitus: report of a WHO study group. Geneva: The Organisation; Technical Report 727.

Wyatt CC, Zarb GA. (1998). Treatment outcomes of patients with implant supported fixed partial prosthesis. *Int. J. of Oral and Maxillofacial Impl* 13(2):204-211.

Wyatt CC. (1996). Treatment outcomes of patients with implant supported fixed partial prosthesis. Master of Science Thesis, Univ. of Toronto.

Yang W, Lu J, Wang J, Jia W, Ji L, Xiao J, et al. (2010). Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med*; 362:1090-101.

Zarb GA, Schmitt A. (1990a). The longitudinal effectiveness of osseointegrated implants, The Toronto Study, Part I, The Surgical results. *J. of Pros Dent* 63:451-457.

Zarb GA, Schmitt A. (1990b). The longitudinal effectiveness of osseointegrated implants, The Toronto Study, Part II, The Prosthetic results. *J. of Pros Dent* 64: 53-61.

Zarb GA, Schmitt A. (1990c). The longitudinal effectiveness of osseointegrated implants, The Toronto Study, Part LII, Problems and Complications. J. of Pros Dent 64: 185-194.

Zarnbon JJ, Reynolds H, Fisher JG et al. (1988). Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. J Periodontol 59:29-31.

Zilz J. (1915). Statistical observations on diabetes and pyorrhea alveolaris. D Cosmos 57: 102.

Zimmerman BR. (1997). Sulfonylureas. Endocrinol Metab Clin North Am. 26:511-22.

Zimmet P, Nicolson M, Staten M, Moore J, Morawieczki A, Hodge A, de Courten M, Collier G. (1996). Hyperleptinemia in Polynaians (Western Samoans) with a high prevalence of obesity and NIDDM. Diabetes 45(supp) ab547: 150A.

